

CIÊNCIA HOJE

As ciências do
CORAÇÃO

Coração de estudante.

O cientista é um eterno estudante. É esta a convicção do InCor que mantém seu quadro clínico e sua equipe multiprofissional permanentemente atualizados, oferecendo-lhes os mais avançados recursos da tecnologia médica, na área de cardiologia. O InCor presta assistência médica de padrão internacional a toda a população, atendendo principalmente previdenciários, além de beneficiários de seguros médicos. Mais do que um Hospital, é um patrimônio nacional de competência e modernidade, fruto de muita pesquisa, muito estudo, muito trabalho sério. Tudo isso graças ao inovador e ousado esquema de parceria com a Fundação Zerbini.

G&K



IN COR CORDIS

A JOSÉ CARLOS DA COSTA MAIA († 21-09-94)
in memoriam

“Neste início dos anos 90 a melhoria das condições de saúde do mundo em desenvolvimento enfrenta obstáculos formidáveis. Uma das mais poderosas armas nessa luta, por vezes negligenciada e esquecida, é a pesquisa. A pesquisa é um instrumento essencial para aplicar receitas já conhecidas e gerar o conhecimento indispensável para se lidar com problemas ainda insolúveis. A pesquisa é essencial tanto para facilitar ações correntes de saúde quanto para produzir novos conhecimentos e novas intervenções. Aham alguns que a pesquisa deve esperar até que se tenham atendido as prioridades sanitárias e os recursos financeiros ficam então mais disponíveis. Esta comissão considera que, ao contrário, a pesquisa é essencial, hoje e agora, porque os seus resultados são indispensáveis para uma utilização mais racional de recursos escassos” (Commission on Health Research for Development, 1990, citado no documento preparatório da 1ª Conferência Nacional de C&T em Saúde).

Dedicamos *Ciência Hoje* ao coração. Área sensível, exemplar, revela-nos o estado da pesquisa em saúde.

Opera-se o coração de fetos, corrigindo malformações que impedem a sobrevivência da criança ao nascer. Mas os índices de mortalidade infantil são ainda muito altos no país.

Devemos, então, abandonar as pesquisas nas fronteiras do conhecimento, na fisiologia do coração, e concentrar todos os esforços no combate às parasitoses, principal causa das mortes em crianças?

Não. As razões dessa tragédia devem-se à desnutrição, saneamento básico, renda. A cura é conhecida pela ciência há muito tempo.

Em saúde, patologias e terapias evoluem, as razões de vida e de morte se movem. A tuberculose que parecia controlada está de volta, a Aids há pouco tempo era desconhecida.

Prevenir e curar exigem pesquisadores atentos à fronteira e instituições velozes no diagnóstico e intervenção.

Fabrica-se no Instituto Butantã vacina contra a hepatite B utilizando técnicas de ADN recombinante. A Fundação Oswaldo Cruz é responsável por 80% da produção mundial de vacinas contra a febre amarela.

O InCor desenvolve e aplica técnicas de intervenção cirúrgica no coração que competem com as utilizadas nos melhores centros existentes no mundo.

Há exemplos de bom uso dos recursos públicos. De instituições eficientes. De hospitais pesquisadores e laboratórios. Falta multiplicá-los.

Há outros, trágicos, de decadência e sucateamento.

Desperdício. Faltam recursos? Não basta dobrá-los, a inoperância, em muitos casos seria a mesma.

O Sistema Único de Saúde (SUS) indica caminhos que podem recuperar o sistema de atendimento à população. Novas formas de gestão de institutos e hospitais mostram caminhos de eficiência e qualidade. Todas recomendam uma maior autonomia financeira, avaliação de metas e resultados na administração das instituições de C&T.

Não apenas. É preciso estabelecer pontes sólidas entre os universos, atualmente isolados, do SUS e da pesquisa científica em saúde, como recomenda o documento preparatório da Conferência Nacional de C&T em Saúde, que também observa faltar um Conselho capaz de estabelecer prioridades, traçar metas e desenhar a ponte: “a velocidade com que ocorrem os avanços nas modernas biociências torna imprescindível a existência de um sistema altamente dinâmico, técnica e politicamente competente, de fixação de prioridades”. Exemplificando: “algumas doenças moleculares, além de serem atualmente muito mais facilmente diagnosticáveis por processos derivados da moderna biotecnologia, começam a ser objeto dos primeiros tratamentos baseados na terapia gênica. Com o progredir da revolução contemporânea na biologia e na medicina, em particular com o avanço do projeto de seqüenciamento do genoma humano, grandes avanços deverão acontecer em áreas antes inacessíveis à investigação, como por exemplo na obtenção de novas vacinas, novos métodos diagnósticos etc.”

É porém no controle de medicamentos e alimentos que se cruzam as responsabilidades de governo e cientistas, indústria e cidadão. É nele que encontramos um exemplo gritante dos crimes contra a saúde. Omissão da comunidade, institutos e universidades, que admitem a circulação de produtos e serviços que burlam uma vigilância inexistente. Paródia.

Corrigir o rumo. Há valores éticos, imperativos, que nos devem orientar na ciência e na saúde. A sociedade espera conselho na vigilância e sabedoria no uso do conhecimento. Divulgação e participação informada. Em tempos de transplantes e recombinções genéticas a saúde do coração merece cuidados que a fisiologia por vezes desconhece.

**EDITORIAL****UM MUNDO DE CIÊNCIA**

Pesquisas recentes apontam para a possibilidade de se reduzir a restenose com a associação de agentes antivirais à técnica de angioplastia. Por Antonio Carlos Campos de Carvalho.

TOME CIÊNCIA

Vários mecanismos podem participar do processo de manutenção da pressão arterial em níveis estáveis. Técnicas sofisticadas têm permitido compreender melhor o funcionamento das ações neurais e hormonais sobre o sistema cardiovascular. Por Elisardo Corral Vasquez.

O óxido nítrico desempenha papel importante em diversos processos fisiológicos, patológicos e imunológicos. Uma das substâncias mais pesquisadas hoje em dia, certamente será usada em novas terapias para combater várias doenças.

Por Patrícia Dias Fernandes e Jamil Assreuy.

A reprodução em laboratório das alterações de ritmo e frequência do coração ajudam a entender e quando necessário corrigir a atividade mecânica desse órgão. Por Dalton V. Vassallo, Ivanita Stefanon e José Geraldo Mill.

Os efeitos tóxicos do mercúrio não se restringem apenas à atividade mecânica do coração. O metal também afeta sua atividade elétrica, com conseqüências fatais para o homem.

Por Dalton V. Vassallo, Leila Massaroni, Edilamar M. Oliveira, Sandra Maria C. Amaral e Luciana V. Rossoni.

O Brasil tem participado de estudos internacionais sobre ação de medicamentos em cardiologia, que promovem a interação de conhecimentos científicos e levam a diversos estados práticas médicas mais avançadas.

Por Leopoldo Soares Piegas.

- 1** O desencadeamento da chamada Doença Reumática ou Febre Reumática em indivíduos suscetíveis se dá por um problema no reconhecimento de antígenos da bactéria estreptococo que levam à reação com componentes cardíacos. Por Luiza Guilherme, Anna Carla Goldberg, Wagner Weidebach, Guilherme Renesto, Edécio Cunha Neto, Rachel Snitcowsky, Pablo Pomerantzeff e Jorge Kalil.

ENTREVISTA

- 6** *Adib Jatene*
O ex-ministro e cirurgião cardíaco fala sobre a sua experiência à frente do Ministério da Saúde e sobre os rumos do desenvolvimento social e tecnológico do país. Por Jesus de Paula Assis.

Coração, uma bomba movida a eletricidade 22

Masako O. Masuda

Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, UFRJ.

O perfeito funcionamento do coração depende de uma seqüência coordenada de eventos que ocorrem na membrana plasmática. A ativação elétrica das regiões do coração está ligada às alterações sofridas pelos canais iônicos da membrana celular.

Os processos de contração miocárdica 38

Dalton V. Vassallo e Ivanita Stefanon

Laboratório de Eletromecânica Cardíaca, UFES.

O estudo dos mecanismos envolvidos no processo de contração do miocárdio aumenta a possibilidade de desenvolvimento de novas práticas terapêuticas.

A 'agonia' de um coração com Chagas 44

José Hamilton Matheus Nascimento,

Masako O. Masuda, Antonio Carlos Campos de Carvalho

Laboratórios de Eletrofisiologia Cardíaca e Membranas

Excitáveis. Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, UFRJ.

Muito já se pesquisou sobre as alterações elétricas no coração de pacientes com doença de Chagas, mas pouco se sabe sobre os distúrbios causados pelo *T. cruzi* nas células cardíacas. Neste artigo, os autores descrevem os mecanismos celulares envolvidos na doença.



Infarto do miocárdio

José Geraldo Mill

Centro Biomédico da UFES.

Os avanços da medicina cardiológica conseguiram diminuir significativamente a mortalidade causada pelo infarto do miocárdio, e trouxeram um novo desafio: compreender melhor o processo de deterioração progressiva da função cardíaca após o infarto.

Alterações elétricas do coração infartado

Luciane Claudia Barcellos e Masako O. Masuda

Laboratórios de Eletrofisiologia Cardíaca e Membranas Excitáveis. Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, UFRJ.

As arritmias ventriculares aumentam o risco de morte súbita, principalmente em pessoas que sofreram infarto e se recuperaram (infarto cicatrizado). Os autores mostram o comportamento eletrofisiológico do coração desses pacientes.

Angioplastia coronária: possibilidades e limitações

Edson A. Saad

Faculdade de Medicina, UFRJ.

Técnica invasiva de desobstrução dos vasos sanguíneos, a angioplastia tem sido usada cada vez mais em pacientes que antes só podiam recorrer à cirurgia. Entretanto, suas vantagens e desvantagens devem ser analisadas em cada caso.

Medicina molecular em cardiologia

Glenn I. Fishman

Albert Einstein College of Medicine.

Yeshiva University (NY, EUA).

O tratamento farmacológico da maioria das doenças cardíacas atenua os sintomas sem conseguir reduzir o avanço da doença. Recentemente, entretanto, os progressos na área da biologia molecular permitiram uma aliança com a cardiologia, trazendo a promessa de novas modalidades terapêuticas.



Capa: Candido Portinari
Sagrado Coração, c.1940
Projeto Portinari
Cessão de direitos de
João Candido Portinari

48 Hipertensão arterial

José Eduardo Krieger e Eduardo M. Krieger

Laboratório de Biologia Molecular;

Unidade de Hipertensão, InCor, SP.

A hipertensão arterial, grave fator de risco para o sistema cardiovascular, pode ter várias causas. Recentemente, modernas metodologias de biologia molecular têm sido utilizadas no estudo do aspecto genético desses mecanismos.

54 A contração dos vasos sanguíneos

George J. Christ, Marvan El-Sabban,

Lisa K. Moore, David C. Spray

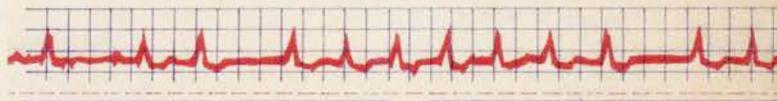
Albert Einstein College of Medicine.

Peter R. Brink

University of New York.

A interrupção das respostas vasomotoras entre as células das paredes dos vasos sanguíneos provoca a doença vascular. Para compreender a essência desse mal, é fundamental conhecer tanto a biologia normal da parede vascular quanto as alterações específicas que acompanham as condições patológicas.

58



66

É B O M S A B E R

96

Quais os problemas cardíacos que o feto pode apresentar? Que doenças afetam o coração das crianças? Como reconhecer sintomas de cardiopatia? Rosa Célia Barbosa explica algumas patologias mais frequentes e os principais cuidados que os pais devem ter com seus bebês.

As doenças auto-imunes ainda representam grandes desafios para a ciência. Pesquisas sobre o lúpus neonatal, doença causada por anticorpos maternos, tentam identificar os auto-anticorpos responsáveis pelo bloqueio cardíaco que a doença provoca.

Por Simone Garcia Macambira.

CIÊNCIA E M DIA

100

Publicada mensalmente sob a responsabilidade da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência.

Secretaria: Av. Venceslau Brás, 71, fundos, casa 27, Rio de Janeiro, CEP 22290-140. Tel.: (021) 295-4846. Fax: (021) 541-5342.

Editores: Ennio Candotti (Instituto de Física/UFRJ), Ildeu de Castro Moreira (Instituto de Física/UFRJ), Luiz Drude de Lacerda (Instituto de Química/UFF), Yonne Leite e Carlos Fausto (Museu Nacional/UFRJ), Marília Martins da Costa Cruz (secretária).

Editor Convidado: Antônio Carlos Campos de Carvalho (Instituto de Biofísica/UFRJ).

Conselho Editorial: Alberto Passos Guimarães Filho (Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas/CNPq), Alzira de Abreu (Centro de Pesquisa e Documentação em História Contemporânea do Brasil/FGV), Ângelo Barbosa Machado (Instituto de Ciências Biológicas/UFMG), Carlos Morel (Fundação Oswaldo Cruz/RJ), Darcy Fontoura de Almeida (Instituto de Biofísica/UFRJ), José C. Maia (Instituto de Química/USP), Otávio Velho (Museu Nacional/UFRJ), Reinaldo Guimarães (Instituto de Medicina Social/UERJ), Sonia de Campos Dietrich (Instituto de Botânica/SP), Roberto Lent (Instituto de Biofísica/UFRJ).

Diretor: José Monserrat Filho.

Redação: Marília Mendes Pessoa (Coordenação); Maria Ignez Duque Estrada (edição de texto); Luísa Massarani (repórter); Micheline Nussenzweig (internacional).

Edição de Arte: Claudia Fleury (Coordenação); Luiz Baltar (desenhos); Carlos Henrique Viviane (diagramação).

Ciência Hoje BBS (Bulletin Board System): Jesus de Paula Assis (Ciência Hoje Hipertexto), Cássio Leite Vieira e Marcelo Quintelas Lopes (SysOps).

Administração: Adalgisa M.S. Bahri (gerente), Luiz Tito de Santana, Pedro Paulo de Souza, Ailton Borges da Silva, Marly Onorato, Neuza Luíza de S. Soares, Rodolfo P. dos Santos.

Atendimento ao Assinante: Maria Lúcia da G. Pereira, Francisco Rodrigues Neto, Guilherme Frederico da Silva, Luciene de Santos Azevedo e Márcio de Souza, tel.: (021) 295-6198/270-0548.

Depósito e Expedição: Moisés V. dos Santos, Delson Freitas, Márcia Cristina Gonçalves da Silva. Rua Francisco Medeiros,

240 - Higienópolis, Rio de Janeiro, tel.: (021) 270-0548.

Colaboraram neste número: Alicia Ivanishevich (edição de texto); Elisa Sankuevitz e Maria Zilma Barbosa (revisão); Luiz Fernando P. Dias (analista de sistema).

Conselho Científico: Antônio Barros de Castro (Faculdade de Economia e Administração/UFRJ), Antônio Barros de Ulhoa Cintra (Hospital das Clínicas/USP), Carlos Chagas Filho (Instituto de Biofísica/UFRJ), Carolina Bori (Instituto de Psicologia/USP), Crodovaldo Pavan (Instituto de Biologia/Unicamp), Dalmo Dallari (Faculdade de Direito/USP), Elinaldo Carlini (Departamento de Psicobiologia/EMP), Fernando Gallembek (Instituto de Química/Unicamp), Francisco Weffort (Faculdade de Filosofia/USP), Gilberto Velho (Museu Nacional/UFRJ), Herbert Schubart (Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia), Herbert Lent (Departamento de Biologia/Universidade Santa Úrsula), João Steiner (Instituto de Pesquisas Espaciais), José Antônio Freitas Pacheco (Instituto Astronômico e Geofísico/USP), José Goldenberg (Instituto de Física/USP), José Reis (SBPC), José Ribeiro do Valle (Departamento de Farmacologia/EPM), José Seixas Lourenço (Instituto de Geociências/UFPA), Luís de Castro Martins (Laboratório Nacional de Computação Científica/CNPq), H. Moysés Nussenzweig (Departamento de Física/PUC-RJ), Newton Freire-Maia (Departamento de Genética/UFRJ), Oscar Sala (Instituto de Física/USP), Oswaldo Porchat Pereira (Dep. de Filosofia/USP), Otávio Elísio Alves de Brito (Instituto de Geociências/UFMG), Ricardo Ferreira (Departamento de Química Fundamental/UFPE), Sylvio Ferraz Mello (Instituto Astronômico e Geofísico/USP), Telmo Silva Araújo (Departamento de Engenharia Elétrica/UFPA), Warwick E. Kerr (Univ. Fed. de Uberlândia/MG).

Sucursal Belo Horizonte: Ângelo B. Machado, Roberto Barros de Carvalho (coord. de jornalismo), Marise de Souza Muniz - Depto. de Zoologia, Instituto de Ciências Biológicas/UFMG, C. Postal 486, CEP 31270-901, Belo Horizonte, MG, tel. e fax: (031) 443-5346.

Sucursal Brasília: Margareth Marmorini - Edifício Multi-uso I, Bloco C, térreo, sala CT65, Campus Universitário, UnB, C. Postal 04323, CEP 70910-900, Brasília, DF, tel. e fax (061) 273-4780.

Sucursal Recife: Luiz Antonio Marcuschi, Angela Weber - Av. Luís Freire s/nº, GCN, Área I, Cidade Universitária, CEP 50740-540, Recife, PE, tel. e fax: (081) 453-2676.

Sucursal São Paulo: José Carlos C. Maia, Jesus de Paula Assis, Maria Cristina Avelar, Paulo Cesar Nogueira, Soraya Smaili,

Gláucio C. Lobão - Av. Prof. Luciano Gualberto, 374, 3º andar, Prédio da Antiga Reitoria, Cidade Universitária, USP, CEP 05340-901, São Paulo, SP, tel.: (011) 818-4192/814-6656.

Correspondentes: Porto Alegre: Ludwig Backup - Dep. de Zoologia, UFRGS, Av. Paulo Gama, 40, CEP 90046-900, Porto Alegre, RS, tel.: (051) 228-1633, r. 3108. **Curitiba:** Glaci Zancan - Dep. de Bioquímica, Universidade Federal do Paraná, Campus Universitário Jardim das Américas, CEP 81530-900, Curitiba, PR, tel.: (041) 266-3633 ramal 184. **Campina Grande:** Mário de Souza Araújo Filho - Dep. de Engenharia Elétrica, Universidade Federal da Paraíba, Rua Nilda de Queirós Neves, 130, CEP 58108-670, Campina Grande, PB, tel.: (083) 321-0005.

Correspondente em Buenos Aires: Revista *Ciencia Hoy*, Corrientes 2835, Cuerpo A, 5º A, 1193, Capital Federal, tels.: (00541) 961-1824, 962-1330.

Assinaturas para o exterior (11 números): US\$ 100 (via aérea).

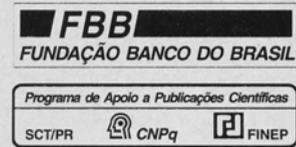
Assinaturas para o Brasil (11 números): R\$ 50,00.

Fotolito: Studio Portinatí Matrizes Gráficas. **Impressão:** Bloch Editores S.A. **Distribuição em bancas:** M. Kistemberg Distribuidora de Jornais e Revistas Ltda. **ISSN-0101-8515.**

Colaboração: Para a publicação desta edição, *Ciência Hoje* contou com o apoio do Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas (CBPF), Laboratório Nacional de Computação Científica (LNCC), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

Publicidade: Rio de Janeiro: Irani F. Araújo, tel.: (021) 295-4846, 295-6198, fax (021) 541-5342. **Brasília:** Deusa Ribeiro, tel.: (061) 577-3494, fax: (061) 273-4780.

Assessoria de Imprensa: Edna Ferreira (Nouvelle Comunicação e Produções Ltda.).



A Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência foi fundada em São Paulo, em 1948. É uma entidade civil sem fins lucrativos nem cor política e religiosa, voltada para a promoção do desenvolvimento científico e tecnológico no país.

Desde sua fundação organiza e promove reuniões anuais, com a participação de cerca de 70 sociedades e associações científicas das diversas áreas do conhecimento, onde professores e estudantes discutem seus programas de pesquisa. Temas e problemas nacionais e regionais são debatidos com participação franqueada ao público em geral. Através de suas secretarias regionais promove simpósios, encontros e iniciativas de difusão científica ao longo de todo o ano. Mantém ainda quatro projetos nacionais de publicação: a revista *Ciência e Cultura* (1948-) e a revista *Ciência Hoje* (1982-), que se destinam a públicos diferenciados, o *Jornal da Ciência Hoje* (1986-) e a revista *Ciência Hoje das Crianças* (1990-).

Podem associar-se à SBPC cientistas e não-cientistas que manifestem interesse pela ciência; basta ser apresentado por um sócio ou secretário-regional e preencher o formulário apropriado. A filiação efetiva-se após a aprovação da diretoria, e dá direito a receber o *Jornal da Ciência Hoje* e a obter um preço especial para as assinaturas das revistas.

Sede Nacional: Rua Maria Antônia, 294, 4º andar, CEP 01222-010, São Paulo, SP, tel. (011) 259-2766 fax: (011) 606-1002

Regionais: **AC** - Depto. de Filosofia/UFAC, CEP 69900-900, Rio Branco, AC, tel.: (068) 226-1422 (Marcos Inácio Fernandes); **AL** - Centro de Ciências Biológicas/UFAL, Praça Afrânio Jorge, s/nº, CEP 57072-900-Maceió - AL, tel.: (082) 223-5613/326-1730, fax: (082) 221-2501/221-3377 (Winstom Menezes Leahy); **AM** - INPA, Alameda Cosme Ferreira, 1756, CEP 69083-000, Manaus, AM, tel.: (092)

236-0009 (Vera Maria Fonseca de Almeida e Val: **BA** - Instituto de Física/UFBA, Campus Universitário da Federação, CEP 40210-350- Salvador, BA, tel.: (071) 247-2033/247-2343/247-2483, fax: (071) 235-5592 (Alberto Brum Novaes); **CE** - UFCE/Campus do Pici, CEP 60000-000- Fortaleza, CE, tel.: (085) 223-7012 (José Borzacchiello da Silva); **Curitiba** (seccional) - Depto. de Genética/Setor de Ciências Biológicas/UFPR, C. Postal, 19071, CEP 81504-970- Curitiba PR, (Euclides Fontoura da Silva Júnior); **DF** - Depto. de Física/UnB, Campus Universitário/Asa Norte, CEP 70910-900, Brasília, DF, tel. (061) 273-1029 (Márcio Marciano da Rocha Filho); **ES** - Depto. de Física e Química/UFES Campus Universitário de Goiabeira, CEP 29069-900, Vitória, ES, tel.: (027) 325-1711, r. 425, fax: (027) 335-2337; **Londrina** (seccional) - Fundação IAPAR, Caixa Postal, 1331, CEP 86001 - Londrina, PR, tel.: (0432) 26-1525 r. 256 (Paulo Varela Sendin); **MA** - UFMA, Largo dos Amores, 21, CEP 65020-000, São Luis, MA, tel.: (098) 232-1354 (Maria Marlúcia Ferreira Correia); **MG** - Fundação Ezequiel Dias, Rua Conde Pereira Carneiro, 80, CEP 30510-010, Belo Horizonte, MG, tel.: (031) 332-2077 r. 280 (Maria Mercedes Valadares Guerra Amaral); **MS** - Depto. de Comunicação e Arte/UFMS, Caixa Postal 649, Campus Universitário, CEP 79070-900, Campo Grande, MS, tel. (067) 787-3311 (Eron Brum); **PB** - Centro de Ciências e Tecnologia/Depto. de Engenharia Elétrica/UFPA, Rua Aprígio Veloso, 882, Bodocongo, CEP 58109-000 Campina Grande, PB, tel.: (083) 333-1000 r. 342/412, fax: (083) 341-4795 (Mário de Souza Araújo Filho); **PE** - Depto. de Física/UFPE, Av. Prof. Luiz Freire, s/nº, Cidade Universitária, CEP 50670-901, Recife, PE, tel. (081) 271-8450, fax: (081) 271-0359 (Sérgio Machado Rezende); **PI** - Depto. de Física do CCN/UFPI, Campus Universitário do Ininga, CEP 64051-400, Teresina, PI, tel.: (086) 232-1211 r. 283, fax: (086) 232-2812 (Paulo Romulo de Oliveira Frota); **Pelotas** (seccional) - Depto. de Matemática/UFPElotas, CEP 96100, Pelotas, RS, Tel.: (0532) 23-0882, (Lino de Jesus Araújo); **PR** - Depto. de Biologia

Cellular e Genética/UFPR, Av. Colombo, 3690, CEP 87020-900, Maringá, PR, tel.: (0442) 62-1478/26-2727, fax: (0442) 22-2754 (Paulo César de Freitas Mathias); **RJ** - Instituto de Matemática/UFRJ, C. Postal 68530, CEP 21949-900, Rio de Janeiro, RJ, tel.: (021) 260-1884 (Arnaldo Nogueira); **RN** - Depto. de Arquitetura /UFRN, C. Postal 1699, CEP 59072-970, Natal, RN, tel. (084)231-9763, fax: (084) 231-9048/9740 (Ari Antônio da Rocha); **RO** - Depto. de Educação Física/UFRO, Campus José Ribeiro Filho, CEP 78904-420- Porto Velho, RO, tel.: (069) 221-9408 (Célio José Borges); **RS** - UFRGS, Av. Paulo Gama, 110, CEP 90046-900 Porto Alegre, RS, tel. (051) 336-0055 r. 6762 (Abílio Baeta Neves); **Rio Grande** (seccional) - Depto. de Oceanografia/ Fundação Universidade do Rio Grande, C. Postal 474, CEP 96201-900, Rio Grande, RS, tel.: (0536) 32-9122, fax: (0536) 32-8510;

Santa Maria (seccional) - UFMS, Rua Florianópolis 2020 1750, sala 315, CEP 97060, Santa Maria, RS, tel.: (055) 221-5829 (Eduardo Guilherme Castro); **SC** - Depto. de Ciências Farmacêuticas/CIF/CSS/Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Trindade, CEP 88040-900, Florianópolis, SC, tel.: (0482) 31-9350, fax: (0482) 34-1928 (Claúdia Maria Oliveira Simões); **SE** - Depto. de Letras/UFSE, Campus Universitário, CEP 49000-000, Aracaju, SE, tel.: (079) 224-1331, r. 335 (Antônio Pociano Bezerra); **SP** - (subárea D) - Depto. de Biologia/Instituto de Biociências/USP, C. Postal 11461, CEP 05499-970, São Paulo, SP, tel.: (011) 64-4746 (Luiz Carlos Gomes Simões); **SP** - (subárea II) - Depto. de Genética/ESALQ, Av. Pádua Dias, 11, CEP 13400-000, Piracicaba, SP, tel.: (0194) 33-0011, r. 126 (Giancarlo Conde Xavier Oliveira); **SP** - (subárea II, seccional de Botucatu) - Depto. de Genética/UNESP, CEP 18618-000, Botucatu, SP, tel. (0149) 21-2121, r. 229/220461 (Dértia Villalba Freire-Maia); **SP** - (subárea III) - DCCV/ FCAU/UNESP, Rod. Carlos Tonani s/n, km. 5, CEP 14870-000- Jaboticabal, SP., tel. (0163) 22-2500, r. 219/220, fax: (0163) 22-4275 (Áureo Evangelista Santana).

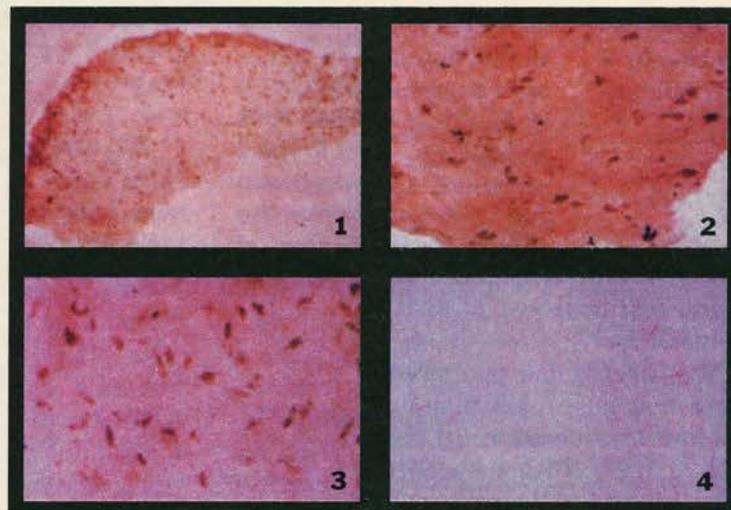
Antivírus pode reduzir restenose

A angioplastia é um procedimento que tem evitado cirurgias de ponte de safena. Entretanto, em aproximadamente 1/3 dos casos ocorre a restenose coronariana, um processo de re-obstrução da artéria (ver 'Angioplastia possibilidades e limitações', neste número). Sabe-se há algum tempo que a restenose é acompanhada por uma proliferação exagerada da camada de músculo liso arterial. Porém, o estímulo que desencadeia essa proliferação não era conhecido.

Recentemente, um grupo de pesquisadores liderados pelos professores Edith Speir e Stephen Epstein – Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue, dos Institutos Nacionais de Saúde (NIH) dos EUA – publicou um trabalho que pode explicar a origem de pelo menos alguns casos de restenose.

Segundo os resultados desse trabalho a restenose seria desencadeada pela ativação de um citomegalovírus (CMV) latente. O CMV é um vírus comum que geralmente induz infecções assintomáticas em indivíduos saudáveis. De acordo com o modelo de Speir-Epstein, a interação do CMV com a proteína p53 estimularia a proliferação do músculo liso vascular.

A proteína p53, um poderoso supressor de tumores, tem sido exaustivamente estudada



As ilustrações mostram o processo de restenose em um paciente submetido à angioplastia coronariana há quatro meses. O tecido foi marcado com anticorpos específicos para o reconhecimento da p53 que, como ilustram as figuras 1, 2 e 3, só foi identificada no caso da restenose. Na artéria coronária humana normal (4) não houve reconhecimento.

nos últimos anos pelos cientistas que pesquisam o câncer. Calcula-se que sua perda ou inativação seria responsável por aproximadamente 50% dos casos de câncer em humanos. Por sua importância, foi eleita a molécula do ano em 1993 pela revista *Science*, e seu envolvimento no processo de restenose, ou até mesmo na aterosclerose, desperta grande interesse científico e clínico.

A interação do CMV com a p53 ficou evidenciada quando os autores, ao estudarem casos de restenose, descobriram sinais de infecção associados a um reconhecimento da p53 por anticorpos específicos. As pesquisas em câncer haviam revelado que, no estado normal, a p53 é extremamente instável e portanto difícil de ser detectada pelo ensaio com anticorpo mencionado acima.

Em casos de mutações no

gene da p53, ela pode se tornar mais estável permitindo sua identificação pelos anticorpos. Porém, nos casos de restenose, os pesquisadores encontraram sempre o gene normal da p53, sem mutações, tornando difícil entender a razão da estabilidade da proteína.

A presença da infecção por CMV em alguns casos de restenose – associada ao fato de que diversos vírus produzem proteínas que se ligam à p53, inativando-a e estabilizando-a – levou Speir e Epstein a continuar testando o modelo CMV-p53 para a restenose. Eles descobriram que o CMV produz uma proteína, denominada IE84, que se liga e estabiliza a p53.

Pelo modelo proposto, a lesão produzida na artéria coronária durante a angioplastia ativaria o CMV latente. Nas células musculares lisas em que

isso ocorresse, a inativação da p53 desencadearia o processo de proliferação exacerbada da musculatura lisa vascular, característico da restenose.

Infelizmente esse parece não ser o único mecanismo responsável pela restenose, pois os sinais de interação CMV-p53 só foram encontrados em 1/3 dos casos estudados, mostrando que outras causas da restenose ainda precisam ser descobertas. Mas o trabalho em questão abre a possibilidade de se evitar alguns casos de restenose com uma simples associação de agentes antivirais à técnica de angioplastia.

Science, vol. 265, p.391 (1994)

Antonio Carlos Campos de Carvalho

Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, UFRJ.

CONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL

O equilíbrio da pressão arterial é indispensável à sobrevivência do ser humano. A pressão arterial é resultante da ejeção de sangue do ventrículo esquerdo para a artéria aorta, e da resistência imposta a esse sangue pelas paredes das artérias. É esse processo que permite a perfusão dos tecidos, ou seja, a passagem do sangue através dos órgãos.

Mas qual seria a pressão arterial normal?

Geralmente, quando uma pessoa mede sua pressão costuma compará-la com a de outros indivíduos, para saber se os níveis estão normais. No entanto, é preciso considerar que a pressão arterial não é idêntica para todos, e nem permanece a mesma em todas as horas do dia. Vários fatores influenciam os níveis pressóricos de um indivíduo.

Pela contração e frequência cardíacas, batimentos por minuto (bpm), o sangue é lançado do ventrículo esquerdo para a aorta (pressão sistólica) e a parede da artéria oferece uma resistência que regula o fluxo e determina a pressão diastólica. Em síntese:

$\text{Frequência cardíaca (bpm)} \times \text{Ejeção ventricular esquerda (ml)} = \text{débito cardíaco (litros/min)}$

$\text{Débito cardíaco} \times \text{Resistência vascular periférica} = \text{Pressão arterial (mmHg)}$

Vários mecanismos podem participar do processo de manutenção da pressão arterial em níveis estáveis momento a momento ou a longo prazo. Portanto, não basta uma simples medida da pressão para se classificar o indivíduo como hipertenso. Embora as pessoas tendam a se preocupar mais com o valor da pressão sistólica (ou máxima) e diastólica (mínima), a perfusão adequada dos tecidos depende dos valo-

res de pressão arterial média, ou seja, aproximadamente a pressão diastólica somada à pressão diferencial (sistólica-diastólica) dividida por três. Em condições normais, a pressão arterial média, quando medida através da monitorização ambulatorial automática, oscila entre, aproximadamente 75 a 125 mmHg durante o dia, e cuja média em 24 horas é de aproximadamente 100 mmHg.

A pressão arterial pode sofrer ainda influências tais como raça, sexo, idade, hábitos alimentares, estilo de vida etc. Mais do que a outros parâmetros fisiológicos, a pressão está sujeita ao ritmo circadiano, isto é, às constantes flutuações que se observam no decorrer das 24 horas do dia, em função das diferentes atividades exercidas pela pessoa (figura 1).

As alterações rápidas da pressão arterial, causadas pelas diferentes situações a que o indivíduo está exposto, são combatidas por mecanismos hormonais e, principalmente, por reflexos neurais. O mecanismo básico através do qual a oscilação aguda da pressão arterial é controlada batimento-a-batimento cardíaco é chamado reflexo barorreceptor, ou barorreflexo. A figura 2 mostra, resumidamente, como é feito esse controle neural.

Em condições normais, os barorreceptores, localizados nas paredes do arco aórtico e no seio carotídeo, são excitados pela passagem de cada onda de pressão



Figura 1. Valores de pressão arterial sistólica e diastólica, num indivíduo adulto do sexo masculino exercendo suas atividades cotidianas. A monitorização ambulatorial de pressão arterial (MAPA) é feita através de um pequeno aparelho, posicionado na cintura da pessoa, programado em computador para medir a pressão arterial duas a três vezes por hora, durante as 24 horas do dia.

sistólica, descarregando rajadas de potenciais que se dirigem, através dos nervos aferentes (que vão para o sistema nervoso) vago e glossofaríngeo, para a região bulbar denominada núcleo do trato solitário. Projeções neurais desse núcleo mantêm sob constante excitação os neurônios pré-ganglionares vagais cardíacos, que se localizam principalmente no núcleo dorsal do vago, núcleo ambíguo e região rostral ventromedial bulbar.

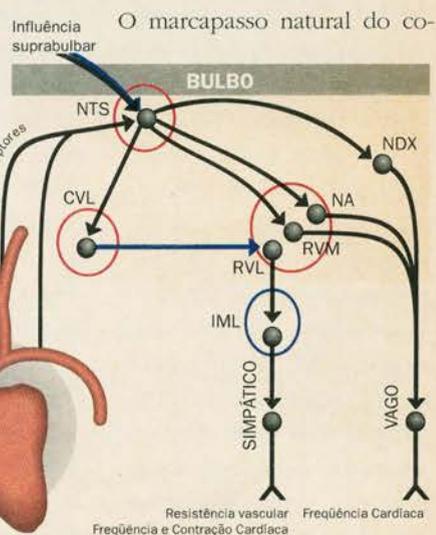


Figura 2. Esquema simplificado do arco reflexo de regulação neural da pressão arterial. As linhas contínuas transmitem impulsos excitatórios e as azuis impulsos inibitórios sobre os neurônios. Os símbolos indicam: NTS (núcleo do trato solitário), NDX (núcleo dorsal do vago), CVL (região caudal ventrolateral), RVL (região rostral ventrolateral), RVM (região rostral ventromedial), NA (núcleo ambíguo) e IML (coluna intermediolateral).

ração, que espontânea e ritmicamente gera os estímulos para a contração cardíaca, está sob constante influência inibitória do neurotransmissor (acetilcolina) do nervo eferente (que vai para o coração) vago, isto é, em condições normais o coração é vagotônico (ver 'Coração, uma bomba movida a eletricidade', neste número). Simultaneamente, o núcleo do trato solitário, por intermédio da região caudal ventrolateral bulbar, mantém sob inibição neurônios localizados na região rostral ventrolateral bulbar, cujas projeções para a coluna intermediolateral (local de origem dos neurônios simpáticos cardiovasculares) têm como função a ativação de neurônios pré-ganglionares simpáticos cardiovasculares.

Em condições normais, mede-se a pressão arterial através de disparos de potenciais pelos barorreceptores a cada onda sistólica. O resultado é uma ação inibidora do vago sobre a frequência cardíaca, a redução da atividade excitatória do simpático sobre a frequência e a força de contração cardíacas e da resistência vascular periférica.

Caso a pressão arterial ultrapasse os limites ideais, o que pode ocorrer milhares de vezes ao dia, aumenta o número de potenciais de ação em cada rajada. Conseqüentemente, aumenta ainda mais a ação inibitória do vago sobre a frequência cardíaca e diminui a ação excitatória do simpático sobre o débito cardíaco e a resistência vascular (figura 3). O resultado é uma correção instantânea dos níveis elevados de pressão arterial.

Contrariamente, quando a pressão arterial se desvia para níveis inferiores do normal, o resultado final é uma retirada da ação vagal sobre o marcapasso e uma ativação da ação simpática sobre o coração e vasos de resistência.

O uso de técnicas cada vez mais sofisticadas tem permitido uma melhor compreensão de como as estruturas centrais comandam as ações neurais e hormonais sobre o sistema cardiovascular, a partir de informações recebidas dos barorreceptores, contribuindo para o entendimento da etiologia e do tratamento da hipertensão arterial

no ser humano.

Em estudo recente, em colaboração com pesquisadores americanos na Universidade de Iowa, foi possível demonstrarmos, através de traçadores retrógrads fluorescentes, que grupos de neurônios bulbares têm projeções diretas para o coração (neurônios vagais) ou para a coluna intermediolateral. Verificamos ainda que lesões seletivas de neurônios da região rostral ventrolateral bulbar, produzidas por microinjeções de substâncias neurotóxicas, eram capazes de reduzir a pressão arterial de ratos geneticamente hipertensos (aproximadamente 200 mmHg de pressão arterial média) para níveis de normotensão (cerca de 100 mmHg).

Atualmente, outras regiões centrais bulbares e suprabulbares estão sendo investigadas para se determinar o papel desempenhado na gênese e na manutenção da pressão arterial elevada em diferentes modelos de hipertensão experimental.

Se o barorreflexo é um dos mecanismos mais rápidos e eficientes para impedir que a pressão arterial se desvie dos níveis compatíveis com a função normal cardiovascular, por que a hipertensão cardiovascular é tão comum?

Devemos considerar que os barorreceptores são, na realidade, receptores mecânicos, pois a cada onda sistólica respondem à distensão da parede da artéria na qual se localizam. Por isso, quando algum fator tende a desviar continuamente a pressão arterial para níveis acima do normal, os barorreceptores acabam adaptando-se a essa situação fisiopatológica e continuam a desempenhar o seu papel, só que em outros níveis. Tendem, inclusive, a impedir os desvios desses novos níveis para mais ou para menos. Assim, no indivíduo hipertenso, os barorreceptores estão total ou parcialmente adaptados aos níveis elevados de pressão arterial e, portanto, atuam impedindo des-

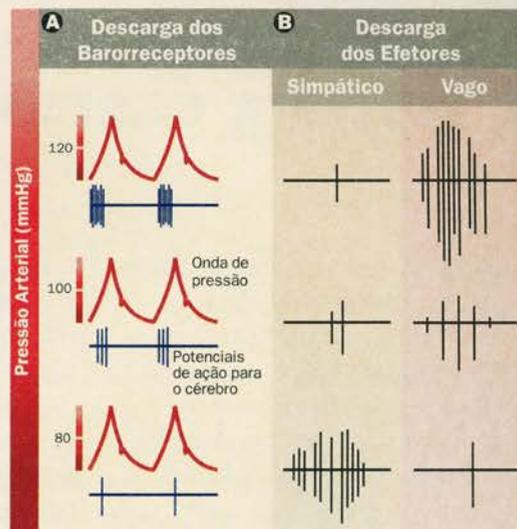


Figura 3. Esquematização da descarga de potenciais de ação pelas aferências e eferências do barorreflexo. Em (a), como o aumento ou a diminuição da pressão arterial interferem na descarga de potenciais dos barorreceptores para o cérebro. Em (b), variação no padrão de descarga elétrica transmitida pelo vago para o marcapasso e pelo simpático para o coração e os vasos, em resposta às alterações de pressão arterial.

vios agudos desses novos níveis pressóricos.

Estudos experimentais desenvolvidos em nossos laboratórios têm demonstrado que, na maioria das vezes, a disfunção do reflexo barorreceptor é consequência e não causa da hipertensão arterial.

Em determinadas situações do dia-a-dia do indivíduo, mecanismos centrais suprabulbares podem interferir inibitoriamente na regulação barorreflexa da pressão arterial. Por exemplo, na maioria dos mamíferos, durante diversas manifestações emocionais ou de estresse observa-se aumento da pressão com simultâneo aumento do ritmo cardíaco (taquicardia). A supressão do reflexo barorreceptor também pode ocorrer durante alguns exercícios físicos. Nessas situações, a interferência hierárquica de estruturas suprabulbares sobre os mecanismos de ajustes agudos da pressão arterial permitem que o fluxo sanguíneo seja prioritariamente canalizado para regiões nobres e, principalmente, para a musculatura esquelética.

Elisardo Corral Vasquez

Centro Biomédico,

Universidade Federal do Espírito Santo.

ÓXIDO NÍTRICO E SISTEMA CARDIOVASCULAR

A descoberta do óxido nítrico (NO) abriu novas e inesperadas fronteiras na pesquisa biomédica. O envolvimento de uma molécula simples como essa na sinalização celular e nos sistemas cardiovascular, nervoso e imunológico não encontra paralelo na biologia. O melhor conhecimento das ações do NO certamente levará ao desenvolvimento de novas terapias para enfrentar várias doenças.

Nos últimos anos, o óxido nítrico (NO), um gás de pequeno tamanho, lipossolúvel e instável, tornou-se uma das mais estudadas e fascinantes substâncias da química biológica.

O óxido nítrico desempenha papel importante em uma grande variedade de processos fisiológicos e patológicos em animais e humanos, tais como: neurotransmissão, controle da pressão arterial, inibição da agregação plaquetária (um dos

fatores responsáveis pela cessação do sangramento). Ele participa também do sistema imunológico, matando células tumorais e parasitas intracelulares.

A descoberta do NO veio de duas linhas de investigação bem distintas. Em 1980, Robert Furchgott e John Zawadzki, dois farmacologistas de Nova York, EUA, publicaram um artigo mostrando que o efeito relaxante da acetilcolina sobre anéis de vasos era, na realidade, causado por uma substância instável liberada por células endoteliais, que foi chamada de Fator de Relaxamento Derivado do Endotélio (em inglês, EDRF – *Endothelium-derived relaxing factor*).

Pelas várias semelhanças entre as ações do EDRF e de nitratos orgânicos (usados há mais de um século para tratamento de angina do peito e outras doenças cardiovasculares), foi proposto que o EDRF deveria ser parecido com os nitratos orgânicos.

Simultaneamente a esses estudos, vários grupos de imunologistas estavam pesquisando o metabolismo de nitratos em mamíferos e como os macrófagos ativados matavam células tumorais. Eles observaram que um dos agentes citotóxicos mais importantes liberados por essas células era uma substância formada, a partir do aminoácido L-arginina, por uma enzima que podia ser inibida por análogos desse aminoácido.

Em 1987 e 1988, numa seqüência de dois trabalhos publicados na revista inglesa *Nature*, Salvador Moncada e Richard Palmer, trabalhando na indústria farmacêutica Wellcome, Inglaterra, mostraram que o EDRF era o óxido nítrico e comprovaram que sua síntese era feita nas células endoteliais por uma enzima, a partir da L-arginina (ver 'Síntese do óxido Nítrico').

Nesse momento, as duas linhas de investigação – cardiovascular e imunológica – convergiram para um elo comum: o NO. Isso resultou numa explosão de trabalhos e pesquisas a seu respeito.

ÓXIDO NÍTRICO E SISTEMA CARDIOVASCULAR

Aspectos fisiológicos. O NO gerado no sistema cardiovascular tem importante

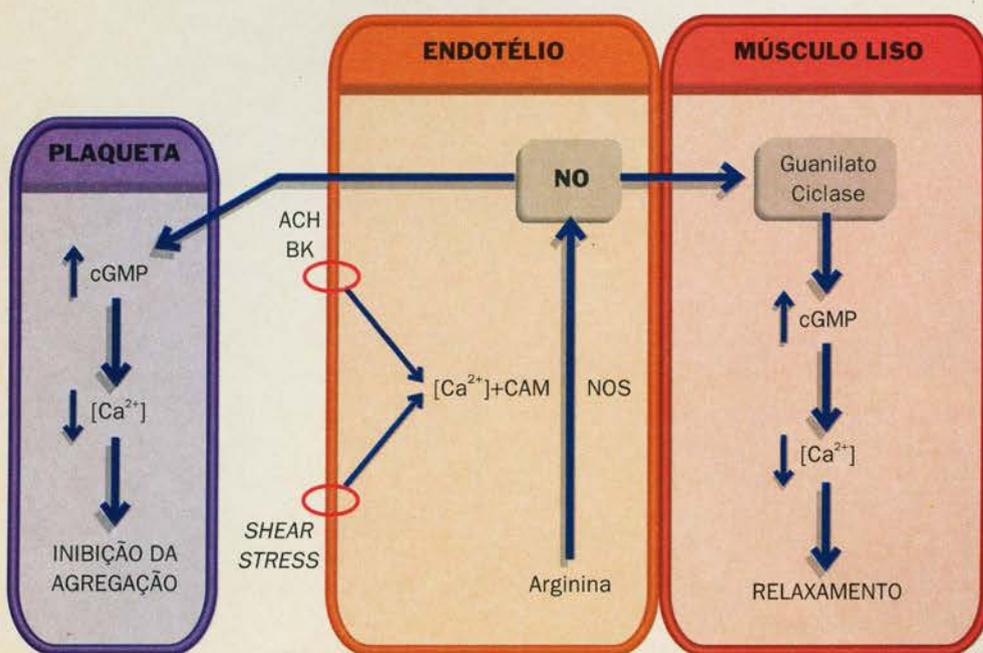


Figura 1. Estimulos de receptores por agonistas específicos (acetilcolina, ACH, bradicinina, BK, etc.) ou aumento da pressão sobre a célula endotelial (shear stress) promovem entrada de íons cálcio que formam um complexo com calmodulina e ativam a óxido nítrico sintase (NOS) a formar óxido nítrico (NO) a partir de L-arginina. O NO ativa a guanilato ciclase a formar monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) que diminui as concentrações internas de cálcio na célula muscular lisa e na plaqueta. No primeiro caso, isto resulta em relaxamento do vaso e queda na pressão arterial e no segundo caso, inibição da adesão e agregação de plaquetas ao endotélio.

participação no controle do próprio sistema. Essa substância, além de relaxar o músculo liso vascular, com conseqüente vasodilatação, tem a função de inibir alguns processos como: a agregação plaquetária, a adesão de leucócitos ao endotélio, a produção de endotelina (um peptídeo com potente ação vasoconstritora) e a proliferação do músculo liso da parede do vaso. O NO causa ainda variações na força de contração e na frequência do coração.

A liberação de NO pelas células endoteliais é estimulada pelo aumento do fluxo sanguíneo e pelo conseqüente aumento do estresse de cisalhamento (*shear stress*), decorrente do aumento da pressão do sangue sobre a parede do vaso (figura 1). Portanto, a constrição localizada no vaso causa um aumento compensatório da liberação local de NO, que relaxa esse vaso. Isso indica que o tônus vasodilatador dependente do NO é regulado localmente e, como tal, seria um dos mais simples, embora fundamental, mecanismos de adaptação do sistema cardiovascular, contribuindo para manter a pressão arterial dentro de valores normais.

A importância dessa liberação basal de NO para a manutenção do tônus normal dos vasos pôde ser melhor compreendida ao se demonstrar que a injeção de inibidores de óxido nítrico sintases (NOS), a enzima que sintetiza o NO, elevou a pressão arterial sistêmica de animais de experimentação ou a pressão arterial de vasos do braço de voluntários humanos.

Essa elevação da pressão continuou enquanto se infundiu o inibidor da NOS, indicando que, além do NO ser fundamental para a manutenção de um tônus vasodilatador, o sistema cardiovascular foi incapaz de corrigir compensatoriamente o aumento da pressão arterial.

Além da liberação basal, o NO pode ser produzido quando substâncias vasodilatadoras (bradicinina, acetilcolina, histamina etc.) interagem com receptores específicos nas membranas das células endoteliais. Essa liberação de NO é o elo

SÍNTESE DO ÓXIDO NÍTRICO

O óxido nítrico (NO) é sintetizado a partir do nitrogênio guanidínico do aminoácido L-arginina por enzimas chamadas NO sintases (figura 2). Atualmente, baseando-se em dados de purificação das proteínas, seu seqüenciamento e clonagem dos genes, foram caracterizadas três tipos de óxido nítrico sintases (NOS). Uma delas é característica do endotélio (chamada de eNOS) e a outra do tecido cerebral (bNOS).

Essas duas enzimas são constitutivas, cálcio e calmodulina dependentes, citosólica (bNOS) ou ligada à membrana (eNOS) e liberam pequenas quantidades de NO por curtos períodos, em resposta a estímulos de receptores ou estímulos físicos.

A terceira enzima é chamada de induzida (iNOS) para caracterizar o fato de que sua síntese precisa ser induzida nas células por uma variedade de fatores, mais comumente lipopolissacarídeos bacterianos e/ou citocinas (Interferon gama, Interleucina-1, Fator de Necrose Tumoral etc.). Essa enzima é citosólica cálcio-dependente e libera grandes quantidades de NO, por períodos prolongados. A iNOS pode ser expressa por várias células, mais comumente macrófagos, hepatócitos, condrócitos etc.

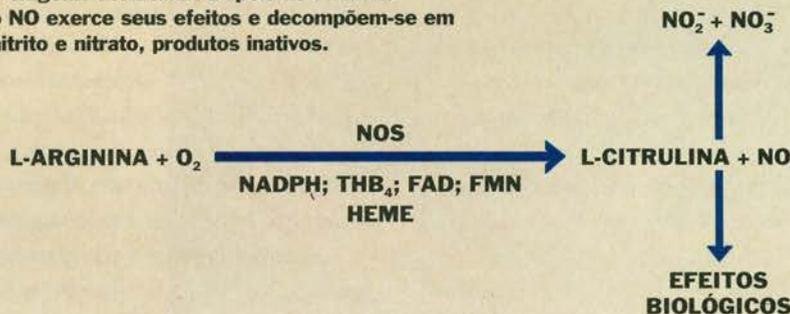
Todas as três NOS requerem NADPH (a forma reduzida do dinucleotídeo fosfato de nicotinamida adenina), L-argi-

nina e oxigênio molecular como co-substratos, mononucleotídeo de flavina (FMN), dinucleotídeo de flavina (FAD), tetrahydrobiopterina (THB₄) é grupamento heme como cofatores e liberam NO e L-citrulina como produtos. As três formas de NOS são inibidas de forma potente por vários análogos da L-arginina, o que acelerou muito a aquisição o conhecimento sobre o NO. Entretanto, todos esses análogos inibem as NOS constitutiva e induzida da mesma forma, isto é, não há seletividade importante para um ou outro tipo.

A indução, mas não a inatividade da iNOS pode ser inibida por glicocorticóides ou por inibidores de síntese protéica. Uma vez formado, o NO decai rapidamente a nitrito (NO₂⁻) e a nitrato (NO₃⁻), com uma vida média de 3-7 segundos. É muito fácil dosar esses produtos, o que torna simples a abordagem do sistema do NO.

O NO tem uma alta afinidade por grupamentos heme. No entanto, o resultado da sua interação com diferentes heme-proteínas varia. Ao reagir com heme da guanilato ciclase, o NO promove uma grande ativação dessa enzima, resultando em aumento da produção de cGMP. Por outro lado, como recentemente demonstrado por um de nós, o NO inibe ambos os tipos de NOS, evidenciando um mecanismo ultracurto de controle do sistema.

Figura 2. Síntese de NO a partir de arginina e oxigênio molecular. Depois de formado o NO exerce seus efeitos e decompõem-se em nitrito e nitrato, produtos inativos.



entre vários vasodilatadores.

O ponto comum entre o aumento do estresse de cisalhamento e do fluxo ou liberação/injeção de substâncias vasodilatadoras é a abertura de canais de cálcio (Ca^{2+}) na membrana endotelial, com conseqüente aumento dos níveis desse íon no citoplasma das células. O cálcio interage com a proteína calmodulina, formando um complexo que, por sua vez, interage com a NOS, levando-a a consumir L-arginina e a liberar NO. Quando o cálcio que penetrou na célula começa a ser removido, desfaz-se o complexo cálcio-calmodulina e a NOS retorna a seu estado inativo.

Esse padrão de resposta levou pesquisadores da área a dizer que a célula endotelial dá 'sopros' de NO quando estimulada. Quando o NO atinge a camada de células musculares lisas subjacente ao endotélio, liga-se ao grupamento heme da enzima guanilato ciclase. Essa enzima converte o nucleotídeo trifosfato de guanosina (GTP) em monofosfato cíclico de guanosina (cGMP). Essa ação é muito importante porque o agente responsável por várias ações do NO é o cGMP. O aumento da concentração do cGMP causa uma diminuição nos níveis intracelulares de cálcio, que leva à diminuição da força de contração com relaxamento do músculo, ocorrendo assim vasodilatação e queda da pressão arterial.

As razões desse efeito do cGMP ainda não são bem conhecidas, mas parece que ele depende da ativação de uma proteína quinase que fosforila proteínas transportadoras de cálcio, aumentando a velocidade e a quantidade de cálcio seqüestrada em estruturas celulares.

Além de se difundir para a camada muscular, o NO vai também para o interior do vaso onde irá interagir com a guanilato ciclase, presente no interior das plaquetas. O aumento do cGMP reduz a afinidade entre as próprias plaquetas e destas pelo endotélio, diminuindo sua agregação e adesão. Recentemente, foi mostrado que a prostaciclina (PGI_2 – um derivado de fosfolípidos de membrana) e o NO, ambos

produzidos pelo endotélio, agem de forma cooperativa, mantendo as plaquetas em estado de repouso.

Aspectos fisiopatológicos. O tônus vasodilatador endógeno dependente de NO abriu novas perspectivas para a compreensão de algumas doenças. É provável que a perda do tônus vasodilatador mediado pelo NO seja tão importante na hipertensão essencial, quanto alguns fatores vasoconstritores já estudados.

A participação do NO em modelos de hipertensão está bem demonstrada. Por exemplo, num modelo de hipertensão em ratos Dahl/Rapp (onde a elevação da pressão é causada por ingestão de cloreto de sódio), a suplementação da dieta com L-arginina, o precursor do NO, aboliu totalmente o desenvolvimento da hipertensão.

Em humanos hipertensos, a administração de um inibidor da produção de NO causou uma elevação da pressão arterial menor que a verificada em pessoas de pressão normal. Isso mostra que indivíduos hipertensos devem estar produzindo menor quantidade de NO. Ainda não se sabe se isso é a causa ou a conseqüência da doença hipertensiva.

Alterações nos efeitos do NO em vasos estão sendo implicadas na patogênese de algumas doenças cardiovasculares. Achados recentes mostram que proteínas glicolisadas (que ocorrem em diabéticos) e lipoproteínas oxidadas (que ocorrem em indivíduos com aterosclerose) têm a capacidade de se ligar ao NO, inativando-o. Esse fato poderia explicar a vasodilatação diminuída que se observa em pacientes e animais com essas doenças. Outros resultados mostram que, como o NO inibe as funções plaquetárias, anormalidades na sua produção pelo endotélio não só podem causar vasoconstrição, como favorecer a adesão e a agregação de plaquetas, que conseqüentemente irão liberar substâncias que aumentam a vasoconstrição.

Embora a produção de quantidades fisiológicas de NO seja importante para a manutenção de parâmetros hemodi-

nâmicos normais, a sua produção excessiva tem conseqüências extremamente graves para o sistema cardiovascular e para o organismo como um todo. Por exemplo, quando se injeta experimentalmente lipopolissacarídeo bacteriano ou quando bactérias invadem o sangue, observa-se o choque séptico. Uma observação fundamental nesse quadro grave é a queda progressiva da pressão arterial, que após uma fase inicial passível de tratamento, evolui para um estado irreversível e resistente aos vasoconstritores empregados no tratamento clínico. O prognóstico nessa fase é sombrio e quase sempre evolui para um quadro letal. Os dados atuais indicam que o NO tem um papel decisivo nessa fase.

A presença de lipopolissacarídeo bacteriano estimula a liberação de citocinas (Interleucina-1, Fator de Necrose Tumoral e outras) que conduzirão ao aparecimento de um tipo de NOS (a iNOS) no endotélio e no músculo liso vascular. Essa NOS, expressa onde normalmente ela não existe, leva a uma vasodilatação profunda e descontrolada.

A administração de inibidores da NOS restaura completamente a pressão arterial de animais sépticos. Esse mesmo tratamento já foi testado em cerca de 50 pessoas no mundo, com resultados animadores. A pressão arterial volta a valores próximos dos normais, com melhoria do quadro clínico.

Embora os testes clínicos tenham sido iniciados há pouco tempo, é provável que os inibidores da NOS venham a desempenhar um papel destacado no tratamento da hipotensão causada por choque séptico e por situações similares, como a hipotensão verificada com a administração de citocinas a pacientes com determinados tipos de câncer.

**Patrícia Dias Fernandes
Jamil Assreuy**

*Departamento de Farmacologia Básica e Clínica,
Universidade Federal do Rio de Janeiro.*

A BOMBA E SUA REGULAÇÃO: FREQUÊNCIA E RITMO

O estudo dos mecanismos que afetam a contração do miocárdio mostra a necessidade de se conhecer melhor esses processos para propor medidas de correção quando a atividade mecânica do coração está alterada. Para isso, reproduz-se em laboratório, sob condições controladas, as alterações de ritmo e de frequência que se observam in vivo.

No aparelho cardiovascular, o coração desempenha o papel de bomba propulsora de sangue que, através da circulação sistêmica, leva os nutrientes necessários à vida orgânica para todas as células. Para poder cumprir sua função, o coração precisa modificar seu estado contrátil, segundo a demanda orgânica de nutrientes, aumentando a ejeção quando crescem as necessidades de energia e reduzindo-a quando as necessidades diminuem.

O organismo usa vários mecanismos para regular a atividade cardíaca em função das necessidades orgânicas. Por exemplo, o aumento do volume de sangue nos ventrículos durante a diástole – período entre duas contrações ou sístoles, em que a bomba ejetora cardíaca está inativa – faz com que o músculo ventricular contraia com mais força e ejeite maior volume de sangue.

Outro mecanismo depende da atividade do sistema nervoso autônomo (SNA). Quando é ativado o componente simpático do SNA, o coração bate com maior frequência e contrai com maior energia e, dessa maneira, ejeta mais sangue. Quando se ativa o componente parassimpático, ocorre justamente o contrário – reduz-se a frequência e a força de contração, diminuindo a ejeção de sangue.

No segundo caso, a variação de fre-

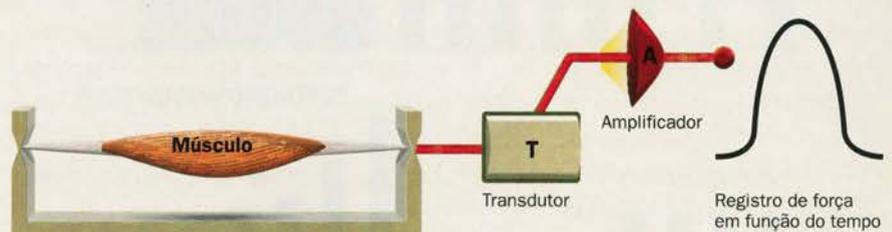


Figura 1. Esquema da câmara de perfusão para experiências com músculos papilares. A força desenvolvida pelo músculo é detectada pelo transdutor que transforma o sinal mecânico em sinal elétrico. A força em função do tempo pode ser assim registrada.

quência está associada a esses mecanismos reguladores da atividade cardíaca. Em determinadas situações, em que os batimentos cardíacos, em vez de ocorrerem ritmicamente, ocorrem de maneira irregular – de forma arritmica –, a força de contração do coração também se altera. É esta alteração de força, geralmente para mais, que dá a sensação de que o coração ‘pulou’ dentro do peito.

As possíveis causas dessas alterações de força de contração do coração, durante as alterações de ritmo ou frequência, têm sido estudadas em nosso laboratório. Usamos pequenas partes da musculatura do coração para estudá-las isoladamente. Escolhemos os músculos papilares dos ventrículos, encontrados no interior das cavidades ventriculares, porque podem ser retirados com facilidade.

Em geral, os músculos têm sua base presa na massa ventricular e a outra extremidade é presa às válvulas cardíacas (mitral e tricúspide), através de fios de tecido conjuntivo, conhecidos como cordas tendíneas.

Uma vez retirado, o músculo é levado para uma câmara com solução nutritiva, que contém íons e glicose, e recebe oxigenação para manter o músculo com vida (figura 1). Nessa câmara, as duas extremidades do músculo são fixadas e uma

delas fica presa a um sensor (transdutor) que traduz a força que o músculo gera quando estimulado, em um sinal elétrico capaz de ser registrado por aparelhos.

Usando estimuladores elétricos, pode-se estimular os músculos papilares na frequência desejada, além de produzir alterações no ritmo das estimulações. Dessa forma, é possível reproduzir no laboratório, em condições controladas, as alterações de ritmo e de frequência que se observam *in vivo*.

Observamos, então, os mecanismos envolvidos nas três alterações mais comuns de ritmo e de frequência na contração cardíaca: o aumento da frequência de estimulação, a potenciação pós-pausa e a potenciação pós-extra-sistólica (figura 2).

Uma frequência mais alta gera, normalmente, um aumento da força de contração. Isso ocorre porque durante a excitação o sódio entra nas células. A concentração do sódio intracelular então cresce ao aumentar a frequência das estimulações. O aumento do sódio reduz um processo de troca iônica existente na membrana. Esse mecanismo, conhecido como troca sódio/cálcio, troca íons sódio por cálcio. O sódio penetra na célula por causa de sua maior concentração extracelular e pela atração da negatividade intracelular e, dessa forma, fornece a energia para que o cálcio

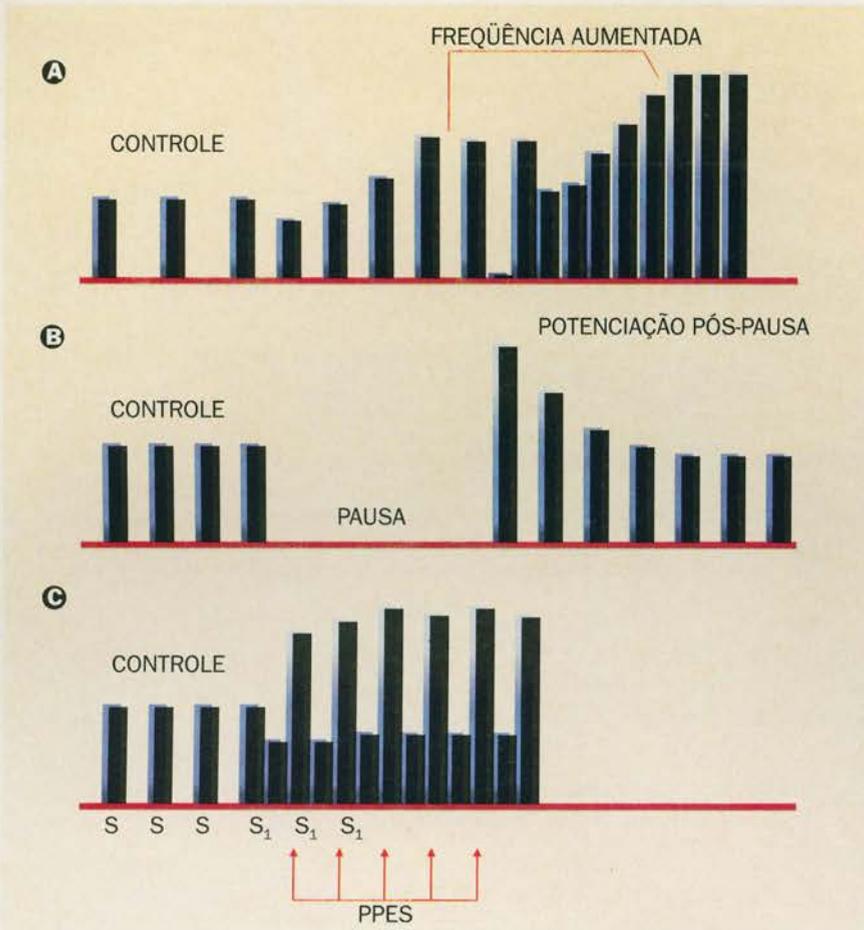


Figura 2. Esquema das três alterações de ritmo e frequência que são estudadas mais comumente. As barras verticais exemplificam a amplitude da força de contração desenvolvida por um músculo e o intervalo entre cada contração determina a frequência de estimulação à qual o músculo está submetido. **A** - aumento de frequência. Quando cresce a frequência, a força aumenta progressivamente até atingir um novo nível de equilíbrio. **B** - esquema que ilustra o fenômeno da potenciação pós-pausa. **C** - esquema que mostra a potenciação pós-extra-sistólica. **S** indica as contrações normais; **S1** indica as extra-sístoles e **PPES**, as contrações pós-extra-sistólicas potenciadas.

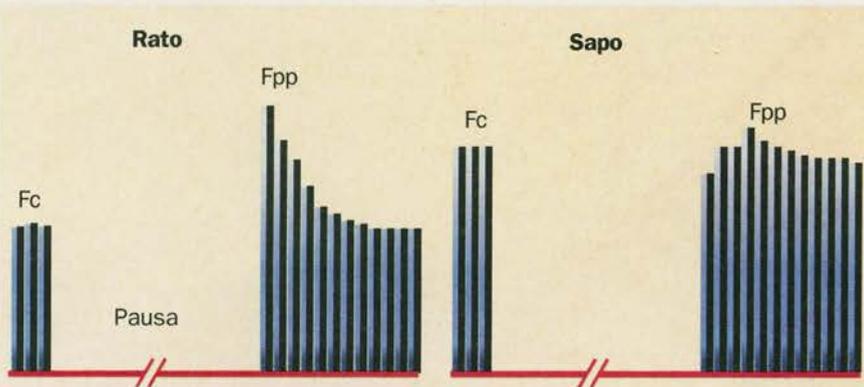


Figura 3. Comportamento da contração após pausa de 30 segundos em músculo papilar de rato e em tira de ventrículo de sapo. **Fc** é a força controle e **Fpp** é a força pós-pausa. No sapo não existe a potenciação da contração pós-pausa como no rato.

seja retirado da célula. Tal mecanismo, sendo reduzido, promove o aumento do cálcio intracelular, aumentando a força das contrações.

Se o processo é reduzido pelo aumento do sódio intracelular, o cálcio passa a se acumular dentro da célula e a aumentar a força de contração. Esse efeito ajuda a explicar porque, quando uma pessoa faz exercícios e tem necessidade de fazer chegar mais sangue aos músculos, tem sua frequência cardíaca aumentada.

A potenciação pós-pausa é um aumento da força de contração observada após uma pausa seguida da estimulação do miocárdio. Um exemplo desse fenômeno pode ser visto na figura 3. É um mecanismo interessante que depende de vários fatores. O primeiro deles depende do estado inotrópico da contração pré-pausa. Quanto melhor o estado inotrópico, maior será a potenciação da contração após a pausa.

Outro fator é a duração da pausa. Em animais como o rato, quanto maior a pausa, maior a potenciação pós-pausa. O terceiro fator é a quantidade de cálcio armazenada no retículo sarcoplasmático. Como as contrações pós-pausa dependem diretamente do cálcio reticular, quanto maior a quantidade de cálcio armazenada, maior a potenciação. Isso pode ser demonstrado bloqueando a atividade do retículo, com o uso de drogas como a rianodina.

Após o tratamento com rianodina, a potenciação pós-pausa diminui ou desaparece. O uso de preparações de miocárdio ventricular de sapo, músculo muito pobre em retículo sarcoplasmático, também mostra um padrão de resposta similar ao do músculo com o retículo inibido (figura 4).

A potenciação pós-extra-sistólica é um aumento da força de contração que ocorre após uma extra-sístole (figura 4), ou seja, uma sístole extra que se interpõe entre duas sístoles normais. Observa-se que a extra-sístole, estando mais próxima da sístole que a precede, gera uma contração pós-extra-sistólica com mais vigor.

A origem desse fenômeno ainda não

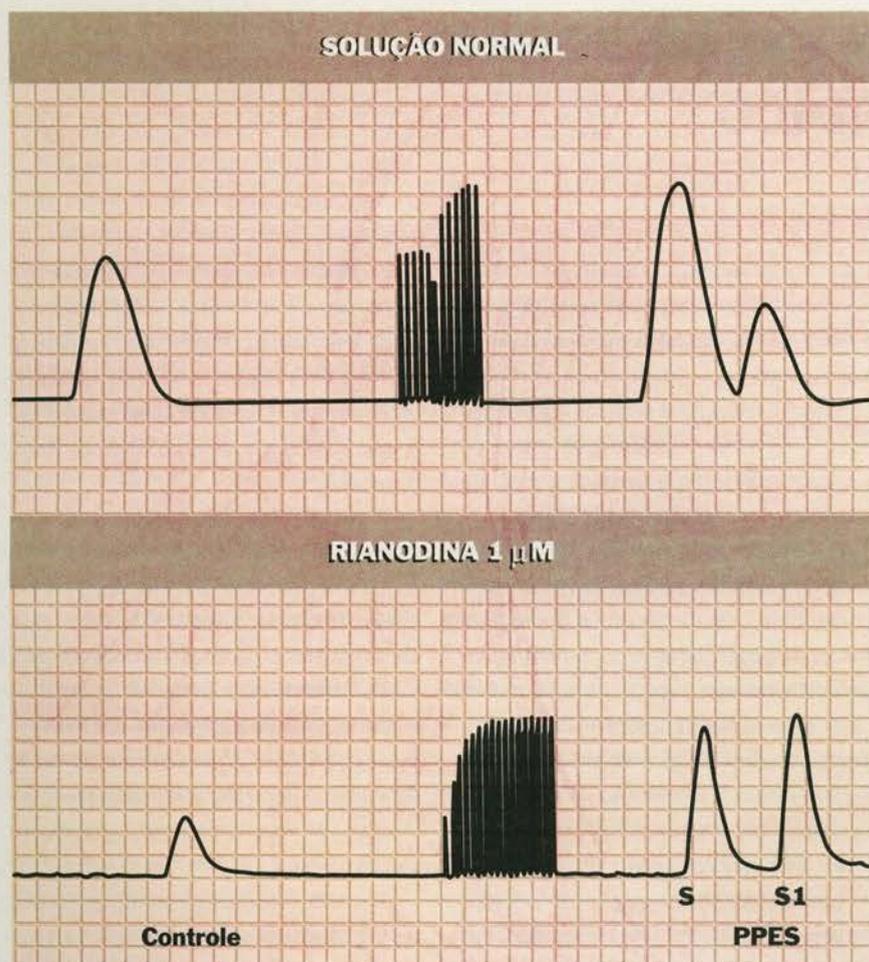


Figura 4. Registros de força em contração-controle (C) e após o início de extra-sístoles repetidas (PPES). Acima, contrações obtidas em solução nutritora normal. Abaixo, após tratamento com rianodina. Em solução normal, a contração extra-sistólica (S1) é menor que a contração normal (S). Tal comportamento se inverte após o uso da rianodina.

está totalmente elucidada. Nossos resultados mostraram que o retículo sarcoplasmático também participa desse processo. Sua inibição com a rianodina altera o padrão normal desse fenômeno (figura 4), o que também se observa no coração de sapo, pobre em retículo sarcoplasmático.

Observamos que, nesses casos, quem passa a mostrar potenciação da contração é a extra-sístole. Esse mecanismo é realmente interessante, porque permite ao coração, em condições normais, contrair com mais força após uma extra-sístole, ejetando mais sangue. Caso isto ocorresse com a extra-sístole mais forte, a função cardíaca ficaria prejudicada, porque o pequeno intervalo de tempo entre a sístole normal e a extra-sístole não permitiria o

enchimento do coração com volume adequado de sangue, prejudicando a ejeção.

O estudo desses três mecanismos que afetam a contração do miocárdio exemplifica a necessidade de conhecer melhor a intimidade desses processos para propor medidas de correção quando a atividade mecânica do coração encontra-se alterada.

Dalton V. Vassallo
Ivanita Stefanon
José Geraldo Mill

*Departamento de Ciências Fisiológicas,
Centro Biomédico,
Universidade Federal do Espírito Santo.*

Sr. Reitor
Sr. Vice-Reitor
Sr. Pró-Reitor
Sr. Diretor
Sr. Coordenador
Sr. Professor

Publiquem no **Jornal da Ciência Hoje** seus editais de concurso de professor e de interesse da comunidade científica.

Por duas razões: sai muito mais barato e o público-alvo é atingido em cheio.

Ligue agora mesmo:
(021) 295-4846

Editais mais econômicos e tiro-e-queda é no **Jornal da Ciência Hoje, o jornal do cientista no Brasil.**

EFEITOS TÓXICOS DO MERCÚRIO SOBRE O MIOCÁRDICO

O mercúrio é um metal tóxico com efeitos bem conhecidos sobre os sistemas nervoso e renal. Entretanto, suas ações sobre os outros órgãos ainda são mal conhecidas. Estudos recentes sugerem ações tóxicas sobre o aparelho cardiovascular relevantes para a prática médica.

A função da bomba cardíaca é uma necessidade básica para a manutenção da vida biológica. É através do sangue que os nutrientes chegam a todas as células do organismo e, ao mesmo tempo, os produtos do metabolismo celular indesejáveis são levados até órgãos especiais, como rins e pulmões, para serem eliminados. Se a atividade dessa bomba fica prejudicada, a ejeção do sangue, nas quantidades exigidas para a normalidade das funções biológicas, será reduzida.

Quando isso acontece, ocorre um quadro conhecido como insuficiência cardíaca, que pode ser resultado de inúmeras causas, como a intoxicação por metais. Isso foi observado na Alemanha quando se constatou que bebedores de cerveja estavam morrendo de insuficiência cardíaca. Um estudo detalhado mostrou que essa insuficiência era causada pelo cobalto, metal usado para melhorar o sabor da cerveja.

Recentemente, despertamos nossa atenção para o mercúrio, metal conhecido há bastante tempo por seus efeitos tóxicos sobre os rins e o sistema nervoso central. Anos atrás, o mercúrio foi usado como medicamento, principalmente como diurético. Mais tarde, seu uso foi desaconselhado por causa dos efeitos tóxicos para o organismo.

Nos últimos anos, foram relatados quadros graves de intoxicação pelo con-

sumo de alimentos contaminados com mercúrio. Os episódios da Baía de Minamata no Japão e do trigo contaminado no Paquistão são dois importantes exemplos. No Brasil, a extração de ouro nos garimpos vem produzindo contaminação grave de rios e de suas respectivas faunas, além da intoxicação dos próprios garimpeiros.

Considerando a pobreza de estudos sobre o aparelho cardiovascular existentes na literatura e os mecanismos já conhecidos da ação do metal, imaginamos que o mercúrio pudesse provocar também efeitos tóxicos sobre o coração. Estudamos, para tanto, seus efeitos sobre o músculo papilar isolado, o coração isolado perfundido de ratos e o aparelho cardiovascular de ratos anestesiados.

Usando músculos papilares isolados pudemos demonstrar que o mercúrio, nas doses reconhecidamente tóxicas para o homem, provoca uma redução do desenvolvimento da força de contração. Três mecanismos poderiam estar envolvidos nessa redução. O primeiro deles seria a inibição da bomba que retira o sódio da célula, resultando no aumento da concentração intracelular desse íon. Como a troca sódio/cálcio ficaria inibida, teríamos um aumento do cálcio intracelular. Embora isso possa provocar uma elevação na força de contração, sabe-se que o aumento excessivo e demorado do cálcio intracelular produz lesões em organelas intracelulares e reduz essa mesma força.

O segundo mecanismo envolvido na redução da força de contração seria a inibição da bomba de cálcio do retículo sarcoplasmático, que também retira cálcio do mioplasma (citoplasma da célula muscular). Sua inibição levaria ao aumento do cálcio intracelular com as conseqüências descritas. Para comprovar tal efeito, usamos

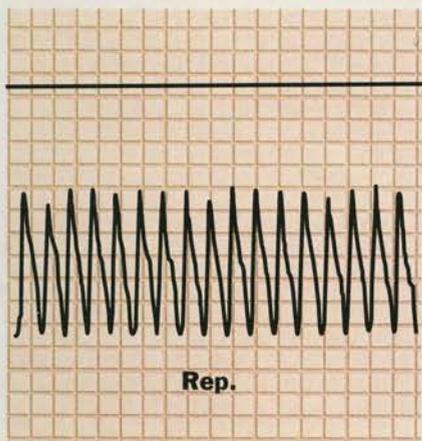
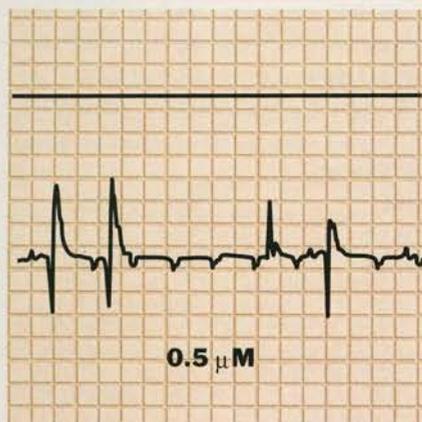
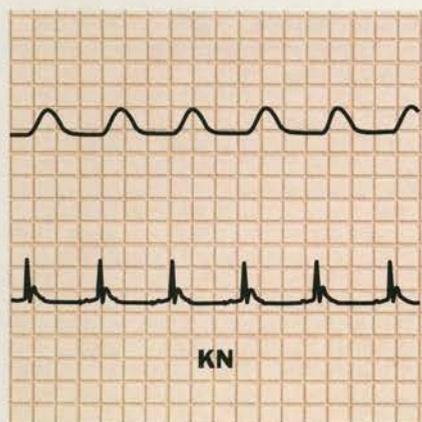
a potencialização pós-pausa (aumento da força de contração após parada temporária da estimulação do músculo) que depende do cálcio armazenado no retículo. O mercúrio reduz a potenciação pós-pausa, o que indicaria o efeito tóxico do metal sobre o retículo.

O terceiro mecanismo seria uma ação direta do mercúrio sobre o material contrátil, já que este tem em sua composição enzimas como a ATPase miosínica. Esse efeito deletério sobre o material contrátil foi constatado com o uso de contrações tetânicas, obtidas em condições especiais. Essas contrações representam a atividade do material contrátil, e sua redução é indicativo de que o material contrátil foi afetado.

Usando corações perfundidos, pudemos reafirmar os achados obtidos com músculos papilares e observar um intenso distúrbio na atividade elétrica do coração. Tal atividade pôde ser avaliada pelo eletrocardiograma, registrado juntamente com as medidas de pressão desenvolvidas pelo coração. O exame mostrou que, quando o mercúrio era usado, inúmeras arritmias se desenvolviam. Observamos a ocorrência de extra-sístoles, taquicardia, bra-

CONTROLE HgCl ₂ (μM)	FORÇA (g/mm ²) 4,92±0,82
1	5,53±0,92(*)
2,5	5,03±0,86
5	4,07±0,65(*)
10	2,34±0,51(*)

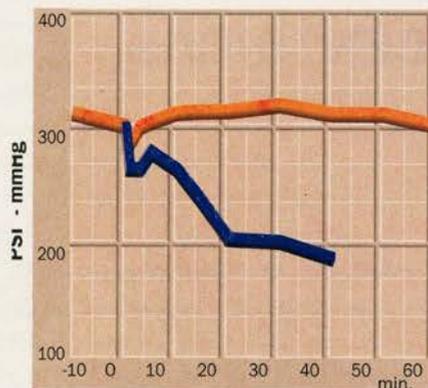
Efeitos do mercúrio sobre a força de contração de músculo cardíaco de ratos. Os resultados estão mostrados como média ± erro padrão da média e (*) indicam diferenças estatisticamente significativas com relação ao grupo-controle.



Efeitos de concentrações crescentes de mercúrio sobre a pressão sistólica isovolumétrica de ventrículo esquerdo de ratos obtidas em pressão diastólica de 10 mmHg. (C) Condição-controle. 0,1; 1 e 10 μ M - concentrações de $HgCl_2$.

dicardia, retardo na condução do estímulo elétrico dos átrios para os ventrículos e, em alguns casos, total desorganização da atividade elétrica cardíaca representada pela fibrilação ventricular.

Os estudos mostraram que, além dos efeitos deletérios sobre a atividade me-



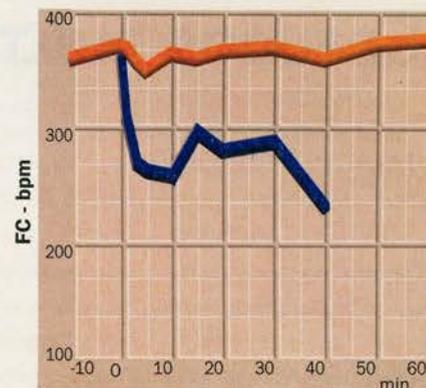
Ações de mercúrio (50 mg/kg) injetado por via endovenosa, sobre o eletrocardiograma do rato. O quadro mostra uma intoxicação aguda na qual o animal desenvolve arritmia grave com morte em um minuto. O quadro superior mostra a condição-controle. O do meio, as arritmias 10 segundos após a injeção de mercúrio. O quadro inferior ilustra o desenvolvimento de fibrilação ventricular.

cânica, o mercúrio também afeta, de forma importante, a atividade elétrica do coração, gerando situações, como a fibrilação ventricular, que podem ser fatais para o ser humano.

Animais vivos e anestesiados também foram estudados para que os efeitos observados nas preparações de coração isolado pudessem ser avaliados *in vivo*. Mediante a pressão arterial dos animais e seus eletrocardiogramas.

Doses de cloreto de mercúrio da ordem de 50 miligramas por quilo provocam a morte de animais em um minuto, dada a queda rápida da pressão arterial e o aparecimento de bradicardia intensa e arritmias. Uma dose 10 vezes menor (cinco miligramas por quilo) produz um desenvolvimento progressivo da bradicardia e uma queda da pressão arterial, o que leva a grande maioria dos animais injetados com mercúrio à morte entre 60 e 120 minutos. Essa dose corresponde, aproximadamente, ao dobro dos valores mais altos de concentração plasmática de mercúrio observados em pacientes intoxicados - cinco microgramas por mililitro.

Uma forte indicação de que o mercúrio, além dos efeitos sobre o coração, promove



Ações do mercúrio sobre a pressão arterial e a frequência cardíaca de ratos anestesiados com e sem tratamento com atropina. PSI - pressão sistólica isovolumétrica. FC - frequência cardíaca. O instante zero marca o instante de mercúrio. A atropina - bloqueador colinérgico - evita o desenvolvimento de bradicardia e a queda de pressão arterial produzidas pelo mercúrio.

liberação de neurotransmissores de terminações nervosas autonômicas foi obtida com o uso da atropina. A substância bloqueia as ações periféricas da acetilcolina, neurotransmissor liberado pelas terminações periféricas do sistema nervoso autônomo parassimpático. Seu uso, antes da injeção do mercúrio, evitou o desenvolvimento da bradicardia e da queda de pressão arterial durante 120 minutos, período de duração das experiências.

Os resultados mostram a complexidade das ações desse metal tóxico e apontam a necessidade de maiores conhecimentos sobre seus mecanismos de ação para poder tratar com sucesso intoxicações dessa natureza. Também indicam que não só os efeitos renais sobre o sistema nervoso devem ser observados, já que as ações cardiovasculares nas intoxicações agudas têm efeitos de importância clínica relevante.

**Dalton V. Vassallo
Leila Massaroni
Edilamar M. Oliveira
Sandra Maria C. Amaral
Luciana V. Rossoni**

*Centro Biomédico,
Universidade Federal do Espírito Santo.*

ESTUDOS MULTICÊNTRICOS

O Brasil tem participado de programas que reúnem centros de pesquisa de diversos países do mundo, para realizar estudos sobre a eficácia de certas drogas no tratamento das doenças cardíacas. Dos estudos randomizados, com grupos de controle distintos para o recebimento do medicamento e de placebo, têm participado também pequenos hospitais de municípios brasileiros, normalmente sem acesso a práticas médicas mais modernas e que, dessa forma, têm a oportunidade de desenvolver um trabalho integrado com rigorosa metodologia científica. Alguns dos projetos são coordenados, no Brasil, pelo Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, de São Paulo.

Em 1989, iniciou-se no Brasil o EMERAS (Estudo Multicêntrico da Estreptoquinase nas Repúblicas da América do Sul), cujos resultados foram apresentados em março de 1991, no Congresso do American College of Cardiology, e publicados na revista *The Lancet*, vol. 342:767-72, em setembro de 1993.

O trabalho avaliou os efeitos da trombólise com estreptoquinase sobre a mortalidade, quando administrada por via intravenosa em pacientes vítimas de infarto agudo do miocárdio (IAM), discutindo-se, pela primeira vez, a eficácia do tratamento tardio do infarto, entre a 6^a e a 24^a horas após o início dos sintomas.

O EMERAS foi o primeiro grande estudo clínico multicêntrico de colaboração em cardiologia realizado na América do Sul. Dele participaram seis países – Argentina, Brasil, Chile, Paraguai, Uruguai e Venezuela – e foram estudados 4.534 pacientes, durante três anos.

A coordenação geral do estudo foi feita

pelo Centro de Coordenação EMERAS, localizado em Rosário, Argentina, em colaboração com a Unidade de Serviços de Estudos Clínicos, Oxford, Reino Unido.

No Brasil, o EMERAS integrou o trabalho de 126 cardiologistas, distribuídos por 66 hospitais, em 37 cidades e 14 estados, incluindo 1.271 (28%) pacientes. Com o projeto, demonstrou-se que mesmo hospitais dedicados ao atendimento primário podiam participar de estudos com rigorosa metodologia científica, igualando-se em produção e qualidade aos hospitais especializados de grande porte.

Tivemos, ainda, a oportunidade de aprimorar a qualidade do trabalho das nossas unidades coronárias, com a introdução de cuidados e controles necessários para um estudo dessa natureza, e de demonstrar que a dose de estreptoquinase de 1.500.000 UI, até então não utilizada no país, era segura e não aumentava o número de efeitos adversos, quando comparada às doses menores, usualmente empregadas. Alguns hospitais tiveram, pela primeira vez, acesso a um trombolítico.

Esse estudo permitiu estender a aplicação de trombolíticos até a 12^a hora de evolução do IAM, integrando ao tratamento trombolítico uma população estimada em 30% do total das internações, e que até então ficava sem essa terapêutica.

Em 1988, quando foi iniciado o estudo na Argentina, o emprego tardio de trombolíticos era contra-indicado. No ano de 1986, a publicação do estudo italiano GISSI comprovou, pela primeira vez, os benefícios do emprego de trombolítico por via intravenosa, no caso, a estreptoquinase. Entretanto, esse estudo não mostrou redução da mortalidade nos pacientes internados após a 6^a hora.

Firmou-se na época o conceito de que

CARACTERÍSTICA	SK	PLACEBO
<i>Horas do início da dor</i>		
0-3	2,2	3,4
4-6	12,7	10,9
7-12	46,3	45,4
13-24	38,8	40,2
<i>Dor à admissão</i>	57,7	57,5
<i>Mulheres</i>	23,4	23,5
<i>História</i>		
Diabetes	16,4	17,0
IM prévio	12,7	12,2
Angina prévia	57,0	55,9
Hipertensão anterior	42,9	44,3
<i>Idade (anos)</i>		
<55	31,5	32,3
55-64	32,5	31,2
65-74	25,8	25,8
>75	10,2	10,7
<i>PA sistólica</i>		
<100	6,6	5,9
100-174	89,6	90,0
>175	3,9	4,1
<i>PA diastólica</i>		
<70	13,8	13,7
70-109	80,9	81,3
>110	5,3	4,9
<i>Frequência cardíaca (/min)</i>		
<60	5,9	7,0
60-99	74,9	73,9
100	19,2	19,0
<i>Pré-randomização</i>		
<i>ECG</i>		
BBB	6,8	7,5
Elevação de ST anterior	36,7	37,3
Elevação de ST inferior	31,3	29,4
Outra elevação de ST	6,3	5,3
Depressão de ST	4,1	4,5
Outra anormalidade	13,3	14,0
ECG normal	1,5	1,9

PA = pressão arterial

Figura 1. Características no período basal (% do número randomizado)

a trombólise farmacológica só era efetiva quando utilizada dentro das primeiras horas de evolução, fixando-se a 6ª hora como tempo-limite. A estreptoquinase seria capaz de diminuir a necrose miocárdica apenas no grupo tratado precocemente, quando ocorresse a reperfusão do miocárdio através da recanalização da artéria responsável pelo infarto. Esse pensamento estendeu-se para outros trombolíticos, que também passaram a ser usados no tratamento.

Os resultados finais do EMERAS mostraram uma redução da mortalidade, em 35 dias, de 14% no grupo tratado entre 7-12 horas. Esses dados foram recentemente confirmados na metanálise publicada no *The Lancet* pelo "Fibrinolytic Therapy Trialists", que encontrou em 12.882 pacientes randomizados entre 7-12 horas uma redução da mortalidade, exatamente igual a do EMERAS, de 14%.

PACIENTES, MÉTODOS E RESULTADOS

De janeiro de 1988 a janeiro de 1991, foram observados 4.534 pacientes — em uma rede de 236 hospitais distribuídos pelos seis países sul-americanos — que deram entrada em hospitais em até 24 horas após o início de suspeita de infarto agudo do miocárdio. Os pacientes foram divididos em dois grupos aleatórios (randomizados). Um deles, com 2.257 pacientes, recebeu 1,5 MU de estreptoquinase (SK) intravenosa e o outro, com 2.277 participantes, recebeu placebo.

Entre 8.124 pacientes com suspeita de IAM admitidos nos centros participantes, 4.534 foram randomizados. Destes, 128 (3%) foram admitidos até 3 horas após o início dos sintomas, 535 (12%) entre 4 e 6 horas, 2.080 (46%) entre 7 e 12 horas, e 1.791 (40%) entre 13 e 24 horas (figura 1). O tempo médio para a admissão ao estudo, a partir do início da dor, foi de 11 horas, ou seja, superior ao dos estudos realizados anteriormente.

Os principais motivos de exclusão foram: demora entre o início dos sintomas e a procura por auxílio inferior a 6 horas ou

superior a 24 horas (66%), contra-indicações à SK (13%) e infarto do miocárdio duvidoso (8%). O estudo incluiu grande quantidade de pacientes idosos e de pacientes sem elevação de ST, segundo o eletrocardiograma realizado na admissão.

Após a divulgação dos resultados de um outro estudo multicêntrico (o ISIS-2), o ácido acetilsalicílico passou a ser altamente recomendado, e 82% dos pacientes receberam esse medicamento ou algum outro esquema antiplaquetário. O uso de anticoagulantes foi opcional, com 23% dos pacientes recebendo heparina intravenosa. Outros 14% receberam heparina subcutânea isoladamente. O uso de antiplaquetários e de anticoagulantes foi semelhante nos dois grupos.

Os relatos de excesso de hipotensão, reação alérgica, hemorragias não-cerebrais menores, hemorragias maiores (ou seja, as que necessitaram transfusão de pelo menos uma unidade de sangue), sintomas gastrointestinais e arritmias com o uso de SK foram semelhantes aos dos estudos anteriores. Somente uma pequena quantidade de pacientes interrompeu o tratamento devido à hipotensão. As reações alérgicas, na maioria dos casos, limitaram-se a erupção cutânea, hipertermia (febre) ou tremores. Apenas dois relatos de choque anafilático (ambos no grupo SK) foram confirmados. Com adição de heparina, houve uma tendência significativa de aumento das hemorragias provocadas pela SK.

Quanto à incidência de acidente vascular cerebral (AVC) durante a hospitalização, no geral, não se registrou diferença significativa entre os grupos. No grupo SK, após o período inicial, foram observados poucos acidentes vasculares cerebrais não significativos. Dentre os pacientes que tiveram AVC, a metade morreu no hospital e cerca de um quarto dos sobreviventes foram considerados incapacitados.

O infarto do miocárdio foi confirmado em 89% dos pacientes, sem diferenças significativas entre os dois grupos. Em especial entre os pacientes do grupo SK, a

maioria dos quais recebendo também ácido acetilsalicílico, não foi observado excesso de reinfartos. A mortalidade durante o período de hospitalização foi de 11,9% entre os pacientes do grupo SK e de 12,4% entre os controles.

Esses resultados, embora não sejam conclusivos isoladamente, ajudam a esclarecer se a terapia fibrinolítica realmente produz alguma melhora vantajosa na sobrevivência desses pacientes.

PROJETO ISIS-4

No ano de 1991, passamos a trabalhar no estudo ISIS-4 (International Studies of Infarct Survival), quarto estudo de uma série de pesquisas sobre drogas de aplicação em pacientes com infarto agudo do miocárdio.

O ISIS-4 foi o maior estudo já realizado na área de cardiologia, reunindo 56 mil pacientes em 30 países. O Brasil teve participação destacada nesse projeto, com 3.400 pacientes, ou seja, 6% do número total de inclusões.

Foram pesquisadas a aplicação de três diferentes drogas no infarto agudo do miocárdio. A primeira foi o *captopril*, um inibidor de conversão da angiotensina, substância usada em várias situações mas, até então, nunca testada em infarto agudo do miocárdio. A segunda droga, os *nitratos*, já era usada com essa finalidade, mas nunca fora testada num grande estudo, com metodologia científica e moderna. O terceiro medicamento, o *sulfato de magnésio*, também vinha sendo recentemente utilizado e acreditava-se que sua ação poderia reduzir a mortalidade desses pacientes.

Ao final do estudo, o *captopril* realmente mostrou-se eficiente em reduzir a mortalidade. Com o seu uso, essa redução ficou em 7%. Os *nitratos* não se mostraram capazes de reduzir a mortalidade. Quanto ao *sulfato de magnésio*, comprovou-se, definitivamente, não ser indicado para o tratamento do infarto agudo do miocárdio. A mortalidade não se reduziu e houve, inclusive, uma suspeita de que o medicamento pudesse aumentá-la.

Embora o captopril tenha reduzido a mortalidade, seu emprego em todos os pacientes com infarto ainda não foi aceito pela comunidade cardiológica em função de seus efeitos colaterais. O principal deles é a possibilidade de ocasionar hipotensão arterial, uma situação indesejável nesses pacientes. Entretanto, nos doentes que apresentam complicações e evoluem com disfunção ventricular, ou seja, com grande comprometimento do músculo cardíaco, esse medicamento é indicado e já está sendo adotado.

Com relação aos nitratos, ainda que não tenham reduzido a mortalidade, mostram-se muito úteis na fase aguda, principalmente porque ajudam a aliviar a dor precordial que os doentes em geral apresentam, pois são vasodilatadores coronários e aumentam a circulação de sangue na zona do infarto.

O sulfato de magnésio, como ficou demonstrado, pode ser prejudicial e, muito provavelmente, após a apresentação dos resultados, não tem sido mais empregado.

O ISIS-4 foi apresentado no último Congresso Americano de Cardiologia, mas ainda não está publicado. Os seus resultados e a sua aplicação prática estão sendo discutidos nesse momento.

PREVENÇÃO DE ACIDENTES CARDIOVASCULARES

Dentro dos próximos meses, participaremos de um novo estudo multicêntrico, também de caráter internacional, colaborativo e randomizado, que tem o sugestivo nome de HOPE (esperança, em inglês) – sigla de Heart Outcomes Prevention Evaluation (avaliação da prevenção de eventos cardíacos) –, e será coordenado pelo grupo da Universidade de Mac Master, Canadá.

No estudo HOPE, serão avaliados homens e mulheres com mais de 55 anos de idade com alto risco de eventos cardiovasculares, ou seja, pessoas que tenham uma doença cardíaca anteriormente manifestada, como infarto prévio, angina instável, cirurgia de revascularização mio-

cárdica, angioplastia, ou doença coronária multiarterial constatada por cinecoronariografia. Também poderão ser incluídos indivíduos que apresentem doença vascular periférica já manifestada e diagnosticada, ou que tenham tido um acidente cerebral não debilitante, bem como diabéticos com algum outro fator de risco associado, como hipertensão arterial, colesterol elevado, ou que sejam fumantes. Esse grupo de pacientes está sujeito a um risco estimado de 5% de eventos cardíacos ao ano, uma taxa muito elevada.

As duas substâncias que serão avaliadas, apresentam indícios de poder atuar preventivamente, reduzindo os eventos cardíacos nesses pacientes. O *ramipril* – também inibidor da enzima de conversão da angiotensina – é um medicamento já utilizado em cardiologia, mas que não foi testado preventivamente. O outro é a *vitamina E*, que sabemos vir sendo utilizada com essa finalidade, mas que até hoje não foi testada em nenhum estudo com metodologia científica.

Ao contrário dos anteriores, o HOPE será um estudo de longa duração, com um acompanhamento mínimo de três anos e meio. Somente após esse período, poderemos saber se o ramipril e a vitamina E são medicamentos capazes de melhorar a evolução dos pacientes com alto risco de eventos cardiovasculares.

Esses medicamentos têm uma ação antiaterogênica (que impede a formação da placa de gordura, o ateroma) já comprovada em estudos experimentais. Em relação aos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (como o ramipril) já existem trabalhos que mostram sua capacidade de reduzir a incidência de novos infartos agudos do miocárdio. Quanto à vitamina E, existem também evidências de que as populações de risco se beneficiam com seu uso e de que ela pode reduzir a mortalidade.

Um exemplo é o chamado “Estudo das Enfermeiras”, muito citado na literatura sobre o uso dessa vitamina, que incluiu 87 mil enfermeiras americanas. Após oito

anos de seguimento, registrou-se, no grupo medicado com suplementos de vitamina E, uma incidência de eventos cardíacos 37 vezes menor que a observada no grupo não medicado.

Atualmente, há um interesse muito grande da medicina nessas vitaminas antioxidantes, que são o betacaroteno e as vitaminas C e E. De todas essas parece que a vitamina E é a que teria um melhor perfil.

O estudo HOPE avaliará oito mil pacientes e deverá terminar em três anos e meio, o que levaria os resultados para o final do ano de 1998. No Brasil, participarão 19 centros de pesquisas, distribuídos nos estados de São Paulo e Rio Grande do Sul. Além do Canadá e do Brasil, o HOPE contará com a participação da Argentina, dos Estados Unidos e de vários países europeus.

SÍNDROMES ISQUÊMICAS

Outro estudo que terá a participação do Brasil é o OASIS – Organization to Access Strategies for Schemics Syndromes (Organização para avaliar estratégias para síndromes isquêmicas), que analisará duas substâncias anticoagulantes.

Na cardiologia, observa-se em pacientes portadores de aterosclerose coronária duas manifestações bastante semelhantes ao infarto agudo do miocárdio: a angina instável e o infarto não-Q, mas que para nós tem uma diferença muito significativa.

No infarto do miocárdio, temos a obstrução total da artéria coronária, enquanto na angina instável e no infarto não-Q a artéria permanece parcialmente permeável. O coágulo formado nesses casos, apesar de semelhante ao que se verifica no infarto agudo do miocárdio, não provoca a oclusão da artéria. As manifestações são um pouco menos intensas e o tratamento é diferente.

Nos quadros de angina instável ou infarto não-Q, não se consegue a reperfunção normalmente obtida com medicamentos ou mesmo com angioplastia. Assim, buscam-se novos tipos de tratamentos, basicamente com o emprego de substâncias

anticoagulantes. O OASIS vai estudar duas dessas substâncias: a hirudina e o warfarin.

A hirudina é uma substância produzida pela sanguessuga. Para facilitar a sucção do sangue do animal ou do homem, a sanguessuga elimina mínimas quantidades de uma substância que impede a coagulação. Inicialmente extraída do próprio verme, hoje a hirudina é fabricada por engenharia genética, processo mais barato que propicia a obtenção de grande volume da substância.

Nesse estudo, os pacientes tomarão a hirudina, na fase aguda, por via intravenosa. Posteriormente, serão mantidos com o warfarin, um anticoagulante oral. Essa é uma substância já muito conhecida dos cardiologistas, com uma série de indicações, mas ainda não testada em casos de angina instável e infarto não-Q.

O OASIS deverá acompanhar, por seis meses, um grupo de aproximadamente quatro mil pacientes. Dele participarão o Brasil – com 10 centros de pesquisa –, a Argentina, a Austrália, o Canadá, a Hungria, a Itália, a Polônia, o Reino Unido e os Estados Unidos.

Também nesse estudo a coordenação será feita pelo Canadá, onde existe um grupo muito ativo em pesquisa de medicamentos com ação cardiovascular – principalmente na área de infarto e de síndromes isquêmicas — chamado Canadian Cardiovascular Collaboration. Esse grupo é dirigido pelo dr. Salim Yusuf, um pesquisador de origem indiana radicado na América do Norte há muitos anos, que tem colaborado e dirigido muitas pesquisas nessa área.

Para o Brasil, participar desses estudos multicêntricos representa, além da interação de conhecimentos e práticas médicas com outros países, a oportunidade de estender um trabalho de nível científico a locais distantes dos grandes centros e mais carentes de recursos técnicos, contribuindo assim para o aprimoramento da cardiologia no país.

Leopoldo Soares Piegas

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

A DOENÇA REUMÁTICA DO CORAÇÃO

Os autores discutem a hipótese de que na Doença Reumática, com envolvimento do coração, existe um processo auto-imune em indivíduos geneticamente suscetíveis decorrente da resposta imune celular anormal, cuja causa é o mimetismo molecular entre proteínas da bactéria estreptococo e do coração.

A Doença Reumática (DR) ou Febre Reumática (FR) é desencadeada em 3% a 4% dos indivíduos que apresentam uma infecção de orofaringe pela bactéria estreptococo beta hemolítico do grupo A. Essas pessoas têm características peculiares e são assim consideradas suscetíveis.

Os primeiros sintomas são febre, acompanhada por dores articulares em tornozelos, joelhos, cotovelos e punhos, que permanecem cerca de cinco dias em cada articulação. Pode evoluir para a coréia e/ou cardite.

A coréia é uma manifestação tardia da doença reumática, podendo ocorrer até seis meses após a infecção estreptocócica e caracteriza-se por movimentos espontâneos involuntários, não coordenados, fraqueza muscular e alterações psíquicas, não deixando, no entanto, seqüelas neurológicas.

A cardite é a manifestação mais importante e mais grave da fase ativa da doença, aparecendo em 30% das pessoas acometidas pela doença reumática. No surto agudo da DR, todas as camadas do coração estão envolvidas. Com a evolução da cardite, haverá futuramente lesões nas valvas cardíacas, principalmente na mitral e na aórtica.

O estreptococo do grupo A é uma bactéria que apresenta uma estrutura composta por cápsula, parede e membrana

citoplasmática. A proteína M, que se projeta à superfície da bactéria em forma fibrilar dupla, impede a ingestão das bactérias pelas células de defesa do organismo infectado e é o mais importante fator de virulência do estreptococo do grupo A.

A proteína M é altamente antigênica, isto é, induz forte resposta imune. Variações de um pequeno segmento da proteína M permitem hoje a identificação de mais de 80 tipos diferentes de estreptococo do grupo A.

A estrutura dessa proteína apresenta também um módulo de sete aminoácidos que se repetem, lhe dando o caráter fibrilar que confere similaridade da proteína M com algumas proteínas fibrilares do tecido humano, como a miosina, a tropomiosina, a actina e a vimentina.

Como mencionamos anteriormente, para que a doença se desenvolva, há necessidade de fatores predisponentes do indivíduo, que são determinados geneticamente, além de condições ambientais e socioeconômicas favoráveis à infecção bacteriana. Por outro lado, nem todos os tipos de estreptococo do grupo A são capazes de desencadear a doença.

Dentre os fatores genéticos de suscetibilidade até hoje estudados, destacam-se as moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade (CPH), denominadas antígenos HLA de classe I e II. Estas moléculas, que têm papel central no controle da resposta imune, variam de indivíduo para indivíduo e algumas dessas variantes, ou alelos HLA de classe II, estão associados com a predisposição à doença, dependendo da população analisada.

Em trabalhos publicados por nosso grupo, através de estudos sorológicos para determinação dos antígenos HLA de classe II, expressos na superfície de leucócitos,

mostramos que em uma amostra da população brasileira, formada por 40 indivíduos brancos e mulatos, portadores de doença reumática, havia uma predominância de antígenos HLA-DR7 e DR53 significativa quando comparada ao grupo-controle de mesma etnia (figura 1). Esses resultados foram confirmados por estudo direto dos genes correspondentes às moléculas HLA, através da análise do Polimorfismo do Comprimento de Fragmentos de Restrição (em inglês, RFLP) pela técnica de *Southern blot* sobre o ADN genômico de 24 pacientes e 47 indivíduos normais.

A análise desses resultados mostrou a presença de um fragmento de um marcador genético presente em 83,3% dos pacientes contra 34% dos indivíduos normais. Esse marcador está correlacionado à presença dos antígenos HLA DR53 e DR16, segundo dados do *X Workshop Internacional de Histocompatibilidade*.

O antígeno DR53 está presente concomitantemente nos antígenos DR4, DR7, DR9. Nas diferentes populações analisadas no mundo, observamos a associação da Doença Reumática ao antígeno DR4 em caucásios americanos e árabes e na nossa amostra o DR7. Isso sugere uma forte participação do antígeno DR53 na suscetibilidade a DR nessas populações. Não devemos, no entanto, esquecer que, além de DR4, DR7, DR53, há outros antígenos HLA DR associados com a doença e que provavelmente desempenham papel similar, sendo marcadores de etnias diferentes.

A importância dos antígenos HLA de classe II associados à doença nas diversas

populações do mundo está relacionada com seu envolvimento no mecanismo de reconhecimento imunológico que leva à defesa do organismo. Assim, o antígeno bacteriano, após ser fagocitado por células do sistema imune, e processado em pequenos fragmentos, será incrustado em uma concavidade da molécula HLA de classe II, na superfície da célula. Essa célula apresentará o peptídeo antigênico, capaz de estimular um linfócito T CD4+ (auxiliador) através de seu receptor para antígeno, e assim desencadear uma resposta imune específica.

A interação molécula HLA-receptor da célula T-peptídeo antigênico é o ponto de partida da ativação celular, que também é auxiliada por outras proteínas, chamadas de adesão. Pequenas variações na molécula HLA, descritas nos diferentes alelos conhecidos, fazem com que a apresentação de um antígeno estranho seja diferente e que a resposta imune desencadeada seja distinta.

As primeiras observações e sugestões da participação de mecanismos auto-imunes na origem da cardite reumática datam de 1937, quando foi lançado o conceito de que o tecido cardíaco poderia se tornar fonte de auto-antígeno.

Quando ocorre o desencadeamento da resposta imune nos indivíduos suscetíveis à DR, os anticorpos que foram inicialmente formados contra o estreptococo migram para o tecido cardíaco e aí se fixam. Anticorpos contra miosina cardíaca e sarcômero são encontrados no soro de pacientes com cardite reumática. Porém, ainda não está bem definido se esses anticorpos ocorrem pela reação cruzada com a proteína M do estreptococo ou pela reação contra a miosina exposta ao nível do dano cardíaco, fonte de auto-antígeno.

Inúmeros trabalhos demonstraram a presença de anticorpos de reação cruzada entre determinados regiões (epitopos) da proteína M e proteínas do tecido humano, como miosina, vimentina e outras. Na cardiopatia reumática crônica, os anticorpos são dirigidos ao tecido danificado e

exposto do coração. Apesar da presença desses anticorpos de reação cruzada circulante, dados experimentais sugerem que eles não desempenham um papel direto na injúria tecidual, que ocorre provavelmente pelo desencadeamento da resposta celular anormal.

Sabe-se, hoje, que existe tanto na fase ativa quanto na fase crônica da doença reumática cardíaca, um infiltrado inflamatório importante formado principalmente por células mononucleares com predomínio de linfócitos T CD4+ no nível do tecido lesado. Todas as evidências levam ao conceito que essas células são as responsáveis pelo desencadeamento da doença cardíaca.

Baseando-se nessa premissa, questiona-se quais seriam as características desses linfócitos e que antígenos do coração e/ou do estreptococo essas células de defesa estariam reconhecendo.

Recentemente, desenvolvemos no laboratório o cultivo de linfócitos T intralesionais, obtidos a partir de fragmentos de tecido cardíaco (miocárdio e válvulas mitral e/ou aórtica) de pacientes portadores de Doença Reumática Cardíaca, obtidos por procedimento cirúrgico para correção de valvopatias.

Os fragmentos foram cortados em microfragmentos e colocados em placas de cultivo celular, com meio de cultivo contendo a substância interleucina 2 humana recombinante (fator de crescimento de linfócitos T), e incubadas a 37°C em estufa úmida contendo 5% de gás carbônico (CO₂). Nessas condições de cultura celular, somente linfócitos T previamente ativados proliferaram. Observamos crescimento de linhagens T em 93% dos casos (13/14 pacientes). A figura 2 ilustra o crescimento abundante de linfócitos em 15 dias de cultivo.

A partir de linhagens de seis pacientes, isolamos 150 clones de linfócitos T (populações homogêneas derivadas de uma única célula) pelo método de diluição limitante. A ativação induzida por antígeno, dos linfócitos T, leva à divisão celular (prolife-

PACIENTES CONTROLES

	nº 40	nº 118
DR7	23(57,5%)	31(26,3%) pc=0,00717
DR53	27(72,9%)	46(39,0%) p=0,00061

pc= valores de p corrigido pelo número de antígenos HLA-DR testados.

Figura 1. Antígenos HLA de classe II e Doença Reumática em amostra da população brasileira.

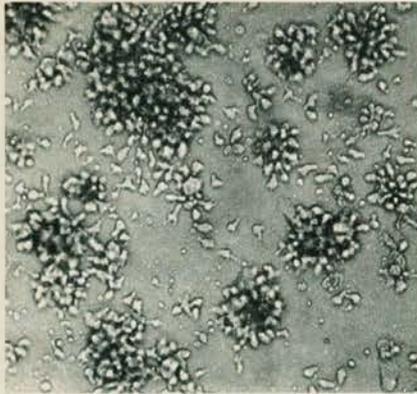
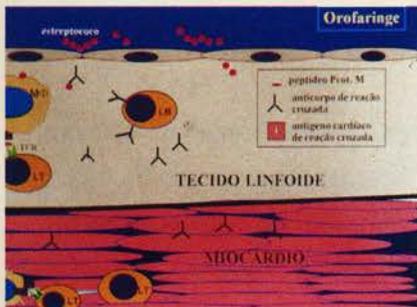


Figura 2. Microfotografia de cultivo de linfócitos T intralésionais após 15 dias. Presença de linfoblastos de formas poliédricas isolados e aglomerados em 'pétalas de flor'. Aumento de 200 vezes.



T: linfócito T; **B:** linfócito B; **Mo:** monócito/macrófago
Figura 4. Na parte superior, infecção de orofaringe pelo estreptococo com fixação da bactéria na mucosa. No centro, ativação do sistema imune nos órgãos linfóides para combate da infecção. Processamento do estreptococo pelos monócitos, apresentação antigênica ao linfócito T CD4+, ativação da resposta, inicialmente com produção de anticorpos anti-estreptococo e formação de imunocomplexos. Na parte inferior, dois a três meses depois, fixação dos anticorpos no tecido cardíaco (vide texto) e desencadeamento de reação de hipersensibilidade retardada no tecido cardíaco (predomínio de linfócitos T CD4).

ração). A especificidade de reconhecimento desses clones foi avaliada através de ensaios de proliferação contra peptídeos sintéticos da proteína M5 e contra proteínas purificadas a partir do tecido cardíaco.

A síntese de peptídeos foi feita pelo pesquisador colombiano Manuel Patarroyo e seus colaboradores. As frações do tecido cardíaco (miocárdio e valva aórtica) foram preparadas usando-se o fracionamento por

PACIENTE	Nº CLONES TESTADOS	Nº POSITIVOS	RECONHECIMENTO		
			tec. cardíaco	pep. Prot.M5	reação cruzada
1	28	8	-	6	2
2	15	4	1	3	-
3	43	11	3	5	3
4	15	10	3	4	3
5	21	05	2	1	2
6	28	11	3	7	1
TOTAL	150	49(32,6%)	12(8%)	26(17,3%)	11(7,3%)

tec. cardíaco: frações de proteína de miocárdio e valva aórtica; pep. prot.M5: peptídeos sintéticos da proteína M5 do estreptococo do grupo A; reação cruzada: entre antígenos do tecido cardíaco e proteína M5.

Figura 3. Reatividade de clones de linfócitos T infiltrantes da lesão de pacientes com Doença Reumática Cardíaca.

gel de poliacrilamida em presença de SDS (dodecil sulfato de sódio), o que as separa por peso molecular. Foram, em seguida, transferidas para a membrana de nitrocelulose, cortadas e solubilizadas em dimetilsulfóxido (DMSO).

Os testes de proliferação foram realizados em presença de células apresentadoras de antígenos alogênicas HLA-DR compatíveis, 5 µg/ml de peptídeos e 20 µl da suspensão das frações de proteínas do coração por 96 horas, com incorporação de timidina triciada e contagem em cintilador beta de radiação.

Nossos resultados mostraram 32,6% de clones positivos, sendo que 8% reconheceram apenas frações de tecido cardíaco, 17,3% apenas peptídeos da proteína M5 e 7,3% reconheceram ao mesmo tempo proteínas do tecido cardíaco e peptídeos da proteína M5 (figura 3).

Esses dados mostram que efetivamente os linfócitos T infiltrantes reconhecem o antígeno do estreptococo mesmo na sua ausência. Alguns desses linfócitos reconhecem componentes normais do tecido cardíaco mostrando claramente que um fenômeno auto-imune está presente. Além disso, a identificação de células T que reconhecem concomitantemente antígenos do agente infeccioso e do coração apontam para a gênese da doença, em que há um reconhecimento cruzado de antígenos

cardíacos e do estreptococo, no local da lesão, na ausência da bactéria.

A figura 4 é um resumo do processo da resposta imune com infecção de orofaringe pelo estreptococo beta hemolítico do grupo A. O esquema mostra as diferentes fases que ocorrem durante o desenvolvimento da cardite reumática e, posteriormente, na forma crônica da doença reumática cardíaca.

Esses resultados reforçam consideravelmente a hipótese de que o processo auto-imune na Doença Reumática com envolvimento do coração seja decorrente da resposta imune celular anormal e que o principal mecanismo envolvido seja o de hipersensibilidade retardada. O desencadeamento da doença em indivíduos suscetíveis, expressando determinados antígenos HLA-DR, se dá por um problema no reconhecimento de antígenos do estreptococo que levam à reação com componentes cardíacos.

Luiza Guilherme, Anna Carla Goldberg, Wagner Weidebach, Guilherme Renesto, Edécio Cunha Neto, Rachel Snitcowsky, Pablo Pomerantzeff e Jorge Kalil,

Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Adib Jatene

O rumo é democracia e participação



COPYRIGHT AGENCIA O GLOBO / FOTO: CARLOS IVAN

Adib Jatene, cirurgião cardíaco, ex-ministro da Saúde, e atual diretor da Faculdade de Medicina da USP, encara sem pessimismo a questão da saúde no Brasil, inclusive o atendimento público. Para ele a discussão entre o público e o privado, na área da saúde, é uma questão ultrapassada. Hoje, o que se deve discutir é a qualidade, e nesse ponto, o país está melhorando. Como ex-ministro, avisa que o serviço público só vai funcionar no dia em que toda a sua estrutura e a sociedade estiverem conscientes de suas responsabilidades. As autoridades devem atender aos objetivos que a sociedade espera. É isso que distingue o sistema democrático do autoritário. Cabe também à sociedade questionar os rumos do modelo de desenvolvimento social e tecnológico a ser adotado. Muita gente, por exemplo, acha que pesquisas de técnicas cirúrgicas mais sofisticadas não são uma prioridade num país onde crianças morrem com diarreia. "Mas essas são coisas absolutamente diferentes e se não participarmos do avanço e da pesquisa ficaremos permanentemente dependentes", alerta o cirurgião.

Entrevista concedida a Jesus de Paula Assis / Ciência Hoje, SP

Dá para conciliar administração, política, ciência, entrevistas etc. Tudo isso cabe em um dia?

Dá sim. Não é difícil dirigir uma entidade como a Faculdade de Medicina. Ela tem 16 departamentos autônomos. Na verdade, o diretor é mais um coordenador que propriamente um determinador. O cargo é transitório e é preciso tomar muito cuidado para não extrapolar. Aliás, isso é uma coisa que sempre vejo no serviço público. Todo cargo de cúpula é transitório. Então, o melhor é apenas dirigir a administração, fazer com que o sistema funcione e não querer, 'deixar sua marca'.

Uma queixa comum dos administradores reformadores é justamente que a máquina não permite mudanças para quem ocupa um cargo transitório. Isso, então, é bom?

E eu não sei mesmo se deve permitir, porque o ocupante transitório não tem por função estabelecer objetivos de longo prazo. E é aí que está a distorção de um país como o Brasil. Quem deve estabelecer objetivos de longo prazo é a sociedade organizada, cujos objetivos são incorporados nos partidos políticos e levados ao Congresso Nacional, para serem transformados em lei.

O Executivo tem de administrar de uma forma impessoal e o que tenho observado é que ele administra direcionado para determinados partidos ou grupos. E isso acontece porque o serviço público no Brasil foi desmontado no momento em que os cargos de maior responsabilidade se transformaram em cargos comissionados.

Defendo a estabilidade do funcionário público porque ele sofre pressões e precisa poder resistir a elas. Na iniciativa privada é diferente, porque as pressões se fazem sobre a cúpula da empresa e não sobre funcionários da estrutura. No Brasil de hoje, vemos que quem tem estabilidade no serviço público é quem não precisa dela: o ascensorista, o escriturário. Agora, os que precisariam ser estáveis: diretores, chefes de serviço, coordenadores etc. são transitórios. Como os da cúpula. Então, cada vez que você muda alguém da cúpula, muda todo o comando do serviço público da área e vêm pessoas que não conhecem o serviço e seus detalhes, o que leva à descontinuidade e desestruturação.

O que dá continuidade, na administração, em qualquer país do mundo, é o serviço público, quando esse é uma carreira profissionalizada e estável. Na França, mudou o governo conservador para o socialista, mas poucas pessoas foram substituídas; a estrutura permaneceu porque a administração tem de funcionar independentemente do sistema. Aqui, a administração, uma vez tomada transitória, transformou as instituições em palco de luta política.

O senhor vê alguma perspectiva de mudança para esse quadro com as próximas eleições?

Não, porque a sociedade não se manifesta, não toma consciência. Nos vários setores, no Brasil, você espera que o governo determine, quando devia ser o contrário, você é que devia dizer ao governo o que ele deve fazer. Vivemos em um sistema complicado, mas está mudando. Você vê, por exemplo, que sindicatos de trabalhadores e empresas já estão trabalhando em conjunto, em vários setores. Quando se quis, por exemplo, tirar uma fábrica da Ford, foi o sindicato patronal e o dos trabalhadores que foram juntos ao exterior falar com a direção da empresa e pedir para manter a fábrica. Está havendo uma mudança. E é isso que transforma um país subdesenvolvido em um desenvolvido. O relacionamento deixa de ser conflituoso e passa a ser uma discordância capaz de buscar um consenso ou pelo menos a opinião de mais de um. Esse é o nosso grande problema: esperamos tudo do governo.

Como foi sua passagem pelo ministério da Saúde?

Foi ótima, porque o Ministério tem um corpo de funcionários extraordinariamente competente. Acontece que esse corpo nem sempre tem o apoio devido. Quando ocupei o Ministério, convoquei os coordenadores da Fundação Nacional de Saúde do país inteiro na área de saneamento. Nos reunimos num auditório e eles queriam saber qual era a orientação do ministro. Disse que eles estavam completamente equivocados: o ministro é cirurgião de coração, nunca trabalhou em saneamento, não pode dar orientação nesse setor. Eles é que deveriam dizer ao ministro quais as dificuldades, o que aconteceu ao longo dos últimos 10, 15 anos, para o saneamento não estar atuante como deveria e mostrar ao ministro o que ele precisaria fazer. Esse é o papel fundamental de um ministro.

O serviço público só vai funcionar no dia em que sua estrutura estiver engajada e consciente de que é responsável por ele. Enquanto se achar que quem ocupa o cargo de cúpula é que deve determinar tudo, não vamos melhorar de situação. Neste período governamental, que vai se encerrar no ano que vem, já tivemos seis ministros da Saúde, sete ou nove ministros da Fazenda. Não deve haver descontinuidade administrativa porque ela desperdiça recursos. Veja quantos prédios públicos inacabados. É uma loucura, é dinheiro jogado fora. É nesse sentido que acho que um país precisa de que a sociedade organizada tome consciência.

E existe perspectiva de se sair bem desse quadro, dessa maneira de encarar o serviço público, a administração, as leis?

Estamos caminhando para isso. O processo democrático é um processo legitimador. Acontece que, nesse processo, a lei devia ser o resultado da discussão. Mas, no Brasil, a lei, na maioria das vezes, é resultado de um acordo de liderança. "Você aprova a minha e eu aprovo a sua, e nós dois aprovamos a dela porque ela vai apoiar a nossa". Depois se verifica na prática que a tal lei

é inexecutável. Ninguém a cumpre e ninguém cobra, o que gera um clima de impunidade, de complacência, dentro do qual você não consegue estabelecer nada de correto. Esse é o processo que precisa mudar.

Essa mentalidade é que leva os novos governantes a, assim que encontram obstáculos, dizer: "o país é ingovernável, temos que mudar a lei". "Doutor não é não, o senhor é que não sabe governar". Esse é o problema: o país não é ingovernável, as pessoas é que não sabem governar. Se você tiver objetivos claros, não terá oposição.

Quando estive no Ministério, tinha em meu orçamento mais de três mil emendas de parlamentares. Grande número eram emendas adequadas e recebi mais de 300 parlamentares em meu gabinete. Dizia que não tinha como atendê-los e mostrava por quê. Quando chegou setembro e os recursos que tínhamos conseguido mobilizar se haviam praticamente esgotado, fui pedir recursos do FAT (Fundo de Assistência ao Trabalhador). Para quem eu tinha que pedir? Para o Congresso. Fui lá, expliquei, recebi apoio, mesmo sem ter dado dinheiro para emendas. Uma semana depois, o presidente caiu.

Não concordo que a classe política seja isso ou aquilo. É que ela está num tipo de jogo e joga de acordo com esse jogo. Agora se se coloca balizas absolutamente corretas, ela as aceita.

Mas se não se joga esse jogo, então a coisa começa mal.

É claro, e é aqui que eu entro dizendo que a sociedade organizada é que tem de estabelecer objetivos de longo prazo. Sem o que não há administração que funcione. Porque se cada um tem o seu interesse pessoal e tem um deputado para defendê-lo, então está estabelecida a confusão. É a lei do mais forte. E na lei do mais forte, quem sai prejudicado é o mais fraco. Isso é o que está acontecendo.

Supondo uma legislatura ideal, com apenas um ministro para cada área durante todo o mandato presidencial, o senhor acredita que um período de quatro anos é suficiente para resolver o quê?

Depende do ministro. E aqui é que acho que o controle social é fundamental. E aqui ele quase não existe. Nos EUA, quando uma autoridade faz alguma coisa, o que ela recebe de telegramas, de fax... Se não atender aos objetivos que a sociedade espera, não consegue fazer nada. Certo ou errado, não importa. E é isso

que distingue o sistema democrático do autoritário. Mas estamos caminhando, e a manutenção do sistema, cada eleição, cada discussão, tudo isso vai aprimorando o quadro.

Esse processo leva anos, gerações. São vícios do passado que não se consegue eliminar de repente. Mas isso está mudando e vou dar um exemplo: As Santas Casas no Brasil tradicionalmente foram criadas e sustentadas pela comunidade. A partir de um certo

momento, quando o governo assumiu o pagamento das Santas Casas, a comunidade se retraiu e elas passaram a viver do que o governo pagava. Mas, em vista das dificuldades, em muitos lugares a comunidade está voltando a assumir o controle. Há exemplos fantásticos de volta da comunidade ao controle das ações dos hospitais públicos.

No Brasil, se confunde propriedade estatal e propriedade privada com caráter público. Não é só o que é estatal que é público. Público é o que pode ser usado por toda a população. É a administração que pode ser estatal ou privada. E é nisso que nós

também temos de progredir e avançar. É errado pensar que existe iniciativa privada e iniciativa pública.

E na área de saúde qual é o destino da rede de hospitais públicos?

O hospital público tem que ter uma meta. E a meta é ele ser competitivo. Um hospital público competitivo é aquele que é procurado não apenas por quem não tem outra opção, mas também pelos que têm possibilidade de escolha. Escolhem o hospital público não porque é gratuito, mas porque é bom.

Vem então o seguinte corolário: o hospital público não pode ser confundido com hospital para pobre que oferece pobreza de atendimento. Ele tem de ser um hospital tão bom que mesmo um indivíduo com grandes recursos o escolherá eventualmente. Neste último caso, o hospital não deve ser gratuito.

Como é o sistema de funcionamento do InCor?

O InCor é público, tem administração pública com diretor-executivo, conselho-diretor etc. O orçamento que o Estado proporciona não é suficiente. Então, captamos o que o Estado pode dar. Depois, todo serviço que o InCor presta é captado por uma Fundação criada pelos responsáveis pela instituição e cujo estatuto determina que esses recursos terão que ser obrigatoriamente aplicados no Instituto.

No Brasil, se confunde propriedade estatal e propriedade privada com caráter público. Não é só o que é estatal que é público. Público é o que pode ser usado por toda a população.

Assim, o administrador público, no InCor, tem o orçamento que lhe dá o Estado e tem o orçamento que não entra na Secretaria da Fazenda, que é captado por essa Fundação. Os funcionários ganham pouco? Bem, o InCor é uma entidade de liderança, logo deve ter pessoal da melhor qualidade, portanto tem de pagar a essas pessoas o que o mercado paga. Então, se o Estado não paga, usamos o orçamento que temos da Fundação e pagamos. Esse é o modelo do InCor. Outros lugares desenvolverão modelos diferentes. Por isso é que eu digo que tem de haver participação.

E esse modelo do InCor funciona assim há quanto tempo?

Há 15 anos. Desde o início. O InCor está há 12 anos sem greve. Recebo 5% dos recursos da Faculdade de Medicina para suplementar os funcionários que recebem *ticket* refeição, têm cesta básica, têm vale-transporte. Logo, não há greve.

O senhor acha que um sistema desses daria para funcionar em outros setores da universidade?

É isso que a universidade está fazendo. Hoje, ela tem uma fundação dentro da Reitoria justamente para tentar fazer esse equilíbrio. Em 1986, o governo do Estado dava à Universidade de São Paulo cerca de 300 milhões de dólares por ano e, na época, o prof. Goldemberg, então reitor, disse-me que a universidade gerava 5 milhões de dólares, entre consultorias, fundos de amparo à pesquisa etc. Agora, o governo continua dando os mesmos 300 milhões, mas a universidade gera mais de 60 milhões de dólares. Isso porque antes o potencial de geração não era usado e agora é.

Existem mil formas de se fazer isso. Cada setor fará de seu jeito. Ora, a Universidade de São Paulo, obrigatoriamente, tem de ser uma instituição de liderança. Logo, seus professores mais titulados devem ter características de liderança. As lideranças não lamentam, elas criam, geram, inventam, pelem.

O InCor é um instituto líder no Brasil. Como o senhor coloca a cirurgia cardíaca brasileira em relação ao que se faz no resto do mundo?

Acho que o Brasil é um dos países mais avançados em cirurgia cardíaca, embora já tenhamos sido melhores. As nossas dificuldades vêm já de algum tempo, mas se acentuaram na mudança do INAMPS para o Ministério da Saúde. Isso é fácil de entender,

porque quando o INAMPS estava no Ministério da Previdência, tinha 30% do orçamento da Previdência. Quando veio para o Ministério da Saúde, já veio com 15% e o restante era dado pelo FINSOCIAL, pela participação dos lucros e por outras fontes que se frustraram.

No caso da cirurgia cardíaca, tivemos muitas dificuldades. Hoje, fazemos no Brasil não mais que 200 operações cardíacas por milhão de habitantes. Transplante, então, é pouquíssimo. De 84 a 94, o Brasil inteiro não operou 500 casos.

No caso da cirurgia cardíaca tivemos muitas dificuldades. Hoje, fazemos no Brasil não mais que 200 operações por milhão de habitantes. Transplante, então, é pouquíssimo.

Faz-se muito pouco transplante. Por quê?

O número de transplantes está aumentando no mundo. É que no Brasil, é difícil. É preciso ser organizado, ter recursos. Se se tem dificuldade para operar as coisas mais simples, evidentemente que as coisas mais complicadas ficam mais difíceis ainda. Os EUA operam 1.500 pessoas por milhão de habitantes, os países da Europa ocidental operam uns 700 e países como Grécia, Turquia operam

uns 400 por milhão de habitantes.

A incidência de cirurgias, aqui, deveria ser a mesma que nesses países que o sr. citou?

Talvez aqui a necessidade de cirurgias seja ainda maior devido ao reumatismo, à doença de Chagas. Em compensação eles têm mais doenças crônicas degenerativas porque têm mais pessoas de idade. Mas aqui no Brasil a idade média já chegou a 64 anos para homens e 67 para mulheres. Na verdade estamos operando pelo menos a metade do que devíamos operar. A demanda aqui seria de 400 mil pelo menos.

Além de técnica cirúrgica, o que mais o InCor desenvolve?

Fizemos tudo de que precisávamos. Construímos as nossas máquinas de circulação extracorpórea, fizemos nossos oxigenadores, fizemos as nossas válvulas cardíacas. Nós fizemos tudo, aqui no InCor, numa divisão de bioengenharia que eu criei em 1958 com uma oficina experimental de pesquisa, quando construímos o primeiro coração-pulmão artificial. Hoje é uma grande divisão de bioengenharia e nós geramos várias indústrias como subproduto disso. Desenvolvemos os aparelhos, os repassamos para a indústria e recebemos participação. O InCor, particularmente, a Fundação Zerbini, tem uma indústria que produz tudo que o InCor desenvolve. E vende, e gera receita.

E outros desenvolvimentos, como a cirurgia fetal?

A cirurgia fetal é um avanço. Temos aqui o Dr. Assad que foi residente e depois foi para Harvard e ficou trabalhando em Boston diretamente nesse setor. Depois que ele voltou, poderia ficar fazendo cirurgias comuns, mas conseguimos mantê-lo conosco trabalhando nessa linha, evidentemente com muitas dificuldades. Uma delas é que ele precisa trabalhar com ovelhas grávidas e não se consegue lugar para colocá-las. Enfim, são as dificuldades, mas nós estamos rompendo os obstáculos, estamos caminhando.

Agora está saindo, numa revista internacional de conselho editorial muito rígido, um trabalho original de Assad sobre técnica de fazer implante em fetos. Ele opera os fetos da ovelha, vai lá no coração e faz o bloqueio para pôr um marcapasso. Tem muita criança com esse tipo de bloqueio e, se durante a vida intra-uterina, ela conseguisse se manter com um marcapasso, nasceria normal. Então são coisas que a gente tem de ficar pelejando para ver se consegue avançar. Tem gente que acha que isso não se deve fazer num país como o Brasil, onde crianças morrem com diarreia. São coisas absolutamente diferentes. Se não participarmos do avanço e da pesquisa, ficaremos permanentemente dependentes.

O colonialismo é uma coisa interessante. Durante um período, ele foi territorial, o território era ocupado e administrado; depois passou a econômico e, mais tarde, a um colonialismo de cultura. Hoje, o colonialismo é científico e tecnológico. Não pensem que a discussão da lei de patentes é uma bobagem. O próprio governo norte-americano está empenhado em que o Brasil aprove uma lei de patentes que interesse a eles também. Essa é uma luta e se não se está trabalhando na área de pesquisa, se não se consegue dialogar, vai-se ser completamente dominado. E o domínio tecnológico traz dentro dele um problema terrível que é o do desemprego.

O desenvolvimento tecnológico é um desenvolvimento alienado, porque não está pensando nas pessoas. Ele até as beneficia, mas não pensa nelas. Assistimos nesse desenvolvimento à dispensa da mão-de-obra não-qualificada e até dificuldade para mão-de-obra qualificada. Isso porque as máquinas são muito eficientes, não reivindicam, não fazem greve e substituem legiões de pessoas. E não é só aqui. Vamos para a Europa ocidental, onde não existe analfabetismo, o pessoal é bem educado, tem capital,

tem mercado internacional, e eles também não sabem o que fazer. Ou seja, a tecnologia de que um país em desenvolvimento como Brasil precisa é diferente da tecnologia que um país desenvolvido precisa e está fazendo. E se lá já existe um problema dessa ordem, se a trouxermos para cá, o que vai acontecer conosco?

O colonialismo é uma coisa interessante. Durante um período ele foi territorial, depois passou a econômico e, mais tarde, a um colonialismo de cultura. Hoje, ele é científico e tecnológico.

Mas então, o que fazer? Controlar a tecnologia?

Ah! Mas não tenha dúvida. Isso é um problema mundial da maior importância. Você anda em São Paulo e está vendo o problema. Você vai ao aeroporto e vê o problema. Quando eu estava no Ministério, passava em frente ao Tamanduateí quando chegava no Tietê. Ali nunca existiu uma favela. Na época em que estava no Ministério, em maio, fizeram o primeiro barraco. Vá lá hoje. É uma enorme favela. E cada vez que muda esse negócio de aluguel, mais gente sai. E veja o Rio.

Então o problema é sério, não é brincadeira. Por isso, eu acho que o governo tem de administrar e a sociedade tem de tomar consciência e dizer para onde vamos. Agora, estamos importando carros. No ano passado entraram 60 mil carros, esse ano entram mais. É porque esses carros têm computador e, na hora em que você acelera, ele diz quanto de gasolina você está gastando naquele momento. Para quê? É esse o nosso problema? Isso não é uma alienação? Daqui a pouco, vamos importar 200 mil carros. E então? Como ficamos?

Você vê na agricultura um pomar de laranjas com 200 mil pés. Não tem ninguém colhendo. Eles põem uma barra no trator, veneno, herbicida e pronto. É assim que vamos fazer no Brasil? É assim que é a eficiência, produtividade para gerar competitividade?

Precisamos ver as pessoas, temos de descobrir como é que vamos sustentar essa gente. É por isso que digo que não é o sujeito que pega o Ministério que, em seis, oito meses ou um ano, vai resolver o problema do Brasil. É preciso mobilizar toda a sociedade organizada.

Nós temos um 'superávit' de médicos?

Eu acho que o número de médicos é mais que um *superávit*. Nós temos escolas que não conseguem preparar os seus alunos bem e um número de vagas de residência que não absorve todos os alunos. Absorve os alunos que passam nos concursos para residência e os que não passam, que teoricamente seriam os menos

preparados, são os que vão para o exercício direto. Se você tentar melhorar isso (restringir novos cursos etc.), dizem que você é corporativista. Como? Se o médico não pelear contra isso, quem vai? O advogado, o engenheiro, o jornalista? Como é?

Mas as coisas têm mudado. Em 79, 80, a discussão na área de saúde era entre público e privado. Em 94, a discussão é sobre qualidade. Se se olhar o quadro com cuidado, dá para ver que estamos melhor. Acabamos com a varíola, com a pólio (há cinco anos o Brasil não tem casos de pólio), acabamos com o sarampo. As outras doenças, difteria, coqueluche, tétano, quase a zero. Nós acabamos praticamente com a transmissão da doença de Chagas pelo barbeiro. Em 1960, em exames de doadores de sangue, havia de 2,5 a 3% de Machado-Guerreiro positivos. Cidades como Uberaba tinham 20%. Hoje mesmo estive vendo esses dados: Chagas positivo: 0,67%. Então, já acabamos com a transmissão de doença de Chagas no Brasil e estamos liquidando a transmissão pela transfusão de sangue porque estamos fazendo testes. A transmissão de hepatite por transfusão de sangue, em várias regiões de São Paulo, acabou devido aos testes.

O trabalho tem sido muito grande e os resultados, muito bons. É que a dimensão do trabalho é enorme e nós temos uma imprensa especializada em divulgar deficiências e em desconhecer avanços. Nós estamos fazendo muita coisa, progredimos muito.

Isso é no Brasil inteiro?

Sim, no Sudeste é melhor mas vale para o Brasil inteiro. Em

compensação, no Sudeste há outros problemas que não existem no resto do Brasil. Por exemplo, a maior incidência de lepra no Brasil é no Sudeste. Mas lepra é uma doença curável. Quer dizer, temos muitos avanços, só que as deficiências também são grandes, e como quem divulga só está interessado nas falhas, dá a impressão de que estamos no fundo do poço. Não estamos no paraíso, mas também não estamos no fundo do poço, estamos caminhando bastante bem.

Existe alguma prioridade emergencial na área de saúde?

Não, porque na área de saúde tudo é importante. É preciso controlar as endemias, cuidar da assistência hospitalar, da gestante, das campanhas de vacinação. Tudo é importante e é preciso respeitar a realidade e ver como se pode fazer para integrar União, Estado, Município e população para se obterem resultados. Esse é que é o grande desafio. Nós já sabemos qual é o rumo: democracia, participação.

Então, no momento em que quem arrecada disser quanto arrecadou e de que fonte, quem gasta disser no que gastou e quanto custou e quem contribui exercer vigilância e controle, tudo irá melhor. Mas enquanto quem arrecada não disser quanto arrecadou, nem de que fonte, quem gasta não disser o quanto e no quê, e a população permanecer indiferente, então nada vai funcionar. Essa é a grande questão, pois o problema administrativo é apenas pontual.

Tenha em casa as duas revistas eletrônicas de divulgação científica da **CIÊNCIA HOJE**

Agora, você já pode adquirir pelo correio o que há de mais moderno em divulgação científica: a *Ciência Hoje Hipertexto*, revista com elementos multimídia que traz as principais matérias da *Ciência Hoje*, e a *Ciência Hoje das Crianças*, revista eletrônica multimídia, com artigos científicos, experiências, música, animação, jogos etc.

Se você tem um computador com monitor VGA colorido e mouse*, não perca esta chance! Com o *kit Ciência Hoje Hipertexto*, em dois disquetes de 3 1/2" (alta densidade), você vai saber mais sobre cérebro, relâmpagos, dinossauros, estrelas, robôs, radiação, lasers, cometas etc. São cerca de 160 telas gráficas, com os oito primeiros números da primeira revista brasileira de

divulgação científica em formato eletrônico. O *kit Ciência Hoje das Crianças* traz a revista impressa acompanhada de um disquete 3 1/2" (alta densidade), para você aprender ciência de forma divertida.

Envie hoje mesmo cheque nominal à *Ciência Hoje* no valor de R\$ 20,00 (*kit Ciência Hoje Hipertexto*) ou R\$ 15,00 (*kit Ciência Hoje das Crianças*), com nome e endereço completos. Sócios da SBPC e assinantes da *Ciência Hoje*, da *Ciência Hoje das Crianças* e do *Jornal da Ciência Hoje* têm 25% de desconto. O endereço é: *Ciência Hoje BBS*, Av. Venceslau Brás, 71, casa 27, 22290-140, Rio de Janeiro, RJ. E receba em casa, em correspondência registrada, seus kits.

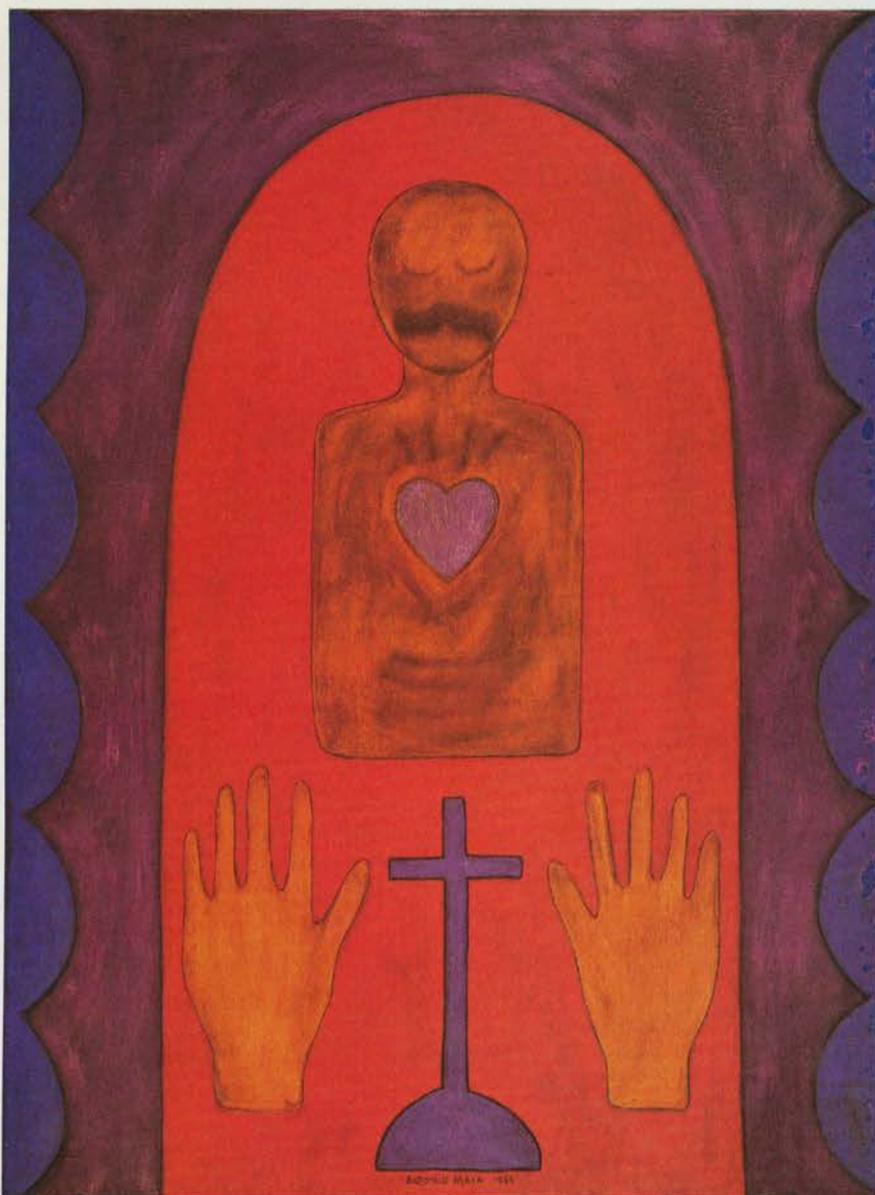
* Compatível com o padrão Microsoft® para o *kit Ciência Hoje Hipertexto* e Microsoft® ou Logitech® para o *kit Ciência Hoje das Crianças*.



CORAÇÃO, UMA BOMBA MOVIDA A ELETRICIDADE

Masako O. Masuda

*Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho,
Universidade Federal do Rio de Janeiro.*



O coração pode ser representado como uma bomba que, através de um sistema fechado de tubos (os vasos sanguíneos), transportando sangue, contendo nutrientes, oxigênio e produtos do metabolismo celular, contribui para formar um ambiente em que as células do organismo possam funcionar adequadamente.

Trabalhador incessante, o coração se contrai a cada 0,75 segundo. Com movimentos ritmados, o músculo cardíaco consegue estabelecer, em uma pessoa em repouso, um fluxo contínuo de sangue de cinco litros por minuto.

Mas, para que toda a maquinaria comece a funcionar, é necessário um pontapé inicial. A responsável pela ativação desse sistema é a membrana plasmática da célula cardíaca. A partir de um pequeno truque – a inversão da polaridade elétrica —, ela dá início às contrações.

CANAIS IÔNICOS

A célula muscular cardíaca, como todas as outras, contém na membrana plasmática – formada basicamente por uma dupla camada de lipídios – proteínas integrais, capazes de atravessar essa bicamada lipídica. Algumas dessas proteínas formam um ambiente hidrofílico (ávido por água)

através do meio altamente hidrofóbico (repelente à água) dos lipídios. Elas são chamadas canais iônicos, porque conseguem transportar, por difusão, através do ambiente que criam, substâncias hidrofílicas, como os íons inorgânicos presentes no citoplasma e no meio que circunda as células (ver 'Um canal iônico').

No entanto, os canais iônicos não formam vias permanentes de difusão através da membrana. Se assim fosse, eles provocariam o desaparecimento das diferenças de concentração em que costumam ser encontrados os diversos íons nos ambientes intra e extracelular (figura 3)

Ao contrário, os canais iônicos têm

UM CANAL IÔNICO

O estudo do canal de sódio purificado, a partir de vários tecidos como músculo esquelético, músculo cardíaco, cérebro, órgão elétrico de peixe etc., indica que seu componente principal é uma proteína de aproximadamente 260 kilodaltons (kD), chamada subunidade α , como mostra a figura 1.

Dependendo do tecido, o canal de sódio pode conter, associada a essa subunidade, outras menores, como a β_1 (36 kD) e β_2 (33 kD). Mostramos aqui, a forma como se acredita que essas subunidades estejam inseridas na bicamada lipídica da membrana plasmática. Admite-se que a subunidade maior (α) presente em todos os tecidos pesquisados, seja efetivamente o componente formador do canal, ou seja, que contenha o 'poro' hidrofílico.

O seqüenciamento dos aminoácidos que formam essa subunidade e o estudo de suas características permitiu que se tivesse uma idéia de como essa longa cadeia de aminoácidos poderia se organizar espacialmente na bicamada lipídica.

Em B, está a forma esquemática de como se pensa que a subunidade α esteja inserida na membrana plasmática. Essa subunidade contém quatro repetições homólogas, chamadas I, II, III e IV. Cada uma dessas unidades repetitivas, por sua vez, é composta por seis α -hélices, denominadas de segmentos S_1 a S_6 , que se supõe, atravessam a bicamada.

Unindo as α hélices e também as repetições homólogas, existem cadeias lineares de aminoácidos, de variados tamanhos, em ambos os lados da membrana, sendo que ambos os terminais da molécula protéica estariam voltados para a face citoplasmática.

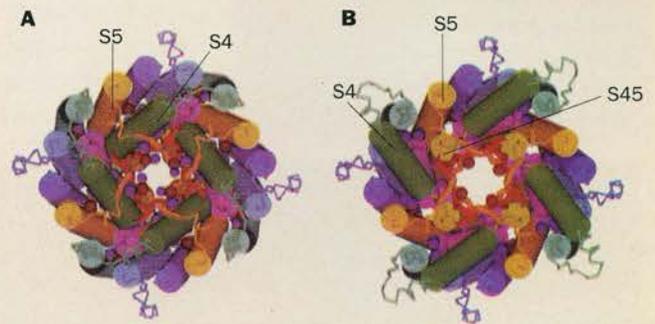


Figura 2.

O estudo da topografia de um canal iônico na bicamada lipídica, bem como a sua modificação, dependendo do estado funcional do canal, tem sido mais recentemente abordado através de técnicas de modelagem molecular com o uso de computadores.

Na figura 2 mostramos uma visão de topo (ou seja, numa direção perpendicular à superfície da membrana) de um canal de potássio dependente de voltagem inserido na membrana plasmática. Na figura 2A, mostramos a configuração do canal no estado fechado e na figura 2B, no estado aberto, induzido por uma simulação de uma despolarização na membrana. Houve alterações nas posições de alguns segmentos, como o S_4 e o S_{45} , o que provocou uma drástica mudança na posição dos resíduos carregados. Os resíduos positivamente carregados (esferas azuis), por exemplo, muito concentrados na proximidade do 'poro' na configuração do canal fechado (figura 2A), ficaram agora mais espalhados pela periferia da macromolécula, ficando a região central com maior concentração de cargas negativas (esferas vermelhas), o que poderia facilitar o acesso de potássio e seu trânsito através do canal.

O estabelecimento da relação entre estrutura e topologia do canal iônico e a sua função tem sido perseguido através de metodologias diversas, como engenharia genética, farmacologia, eletrofisiologia e modelagem molecular. Espera-se que em um futuro próximo tenha-se uma boa compreensão do seu funcionamento. Uma possibilidade seria então, interferir e eventualmente corrigir defeitos em canais iônicos.

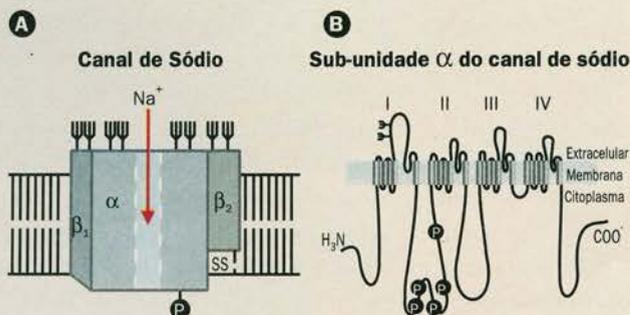


Figura 1.

Figura 3. Composição intra e extracelular dos principais íons em célula muscular de mamífero.

ÍON	CONCENTRAÇÃO EXTRACELULAR (mM)	CONCENTRAÇÃO INTRACELULAR (mM)
Na ⁺	145	12
K ⁺	4	155
Ca ²⁺	>1,5	<10 ⁻⁷ M
Cl ⁻	123	4
HCO ₃ ⁻	29	8
Fosfatos e Anions Orgânicos vários	24	155

várias peculiaridades. Eles podem se apresentar em diferentes estados, alguns que permitem o fluxo de íons (estado condutivo, conhecido geralmente como estado ativado ou aberto) e outros que não o permitem. Esse último caso é chamado não condutivo, que compreende pelo menos dois estados diferentes: fechado e inativado (ver 'Canais iônicos lembram sensores de voltagem').

Outra característica importante é que muitos dos canais iônicos deixam passar alguns íons e barram outros, ou permitem que alguns íons atravessem a membrana com maior facilidade que outros. Os canais iônicos não são, portanto, pura e simplesmente 'poros' aquosos através da membrana; eles são seletivos. Fala-se, assim, em canal de sódio ou potássio etc., dependendo do íon (presente no citoplasma e no ambiente normal da célula) para o qual há maior seletividade.

Portanto, se a membrana plasmática separa dois meios com composições iônicas distintas e existe a possibilidade de passagem desses íons através dos canais iônicos, é fácil imaginar que podem ocorrer situações em que haja predominantemente fluxo transmembrana por difusão de um determinado íon. Dependendo das condições, é possível também que um tipo de canal iônico, inicialmente aberto, se feche ou que outros se abram.

CANAIS IÔNICOS LEMBRAM SENSORES DE VOLTAGEM

A transição entre os diferentes estados em que se apresentam os canais iônicos pode ser induzida por alguns fatores:

- 1.** Potencial transmembrana: muitos canais iônicos conhecidos têm em sua molécula regiões que funcionam como verdadeiros sensores de voltagem, de forma que, dependendo da diferença de potencial nas duas faces da membrana e, portanto, da proteína, o canal iônico estará preferencialmente em um dos estados referidos acima. Esses são os chamados canais voltagem-dependentes.
- 2.** Em outros canais iônicos, o fator que determina em que estado se encontra o canal depende da ligação de moléculas, particularmente neurotransmissores (substâncias químicas liberadas pelas células nervosas), com proteínas de membrana chamadas receptores, intimamente associadas aos canais iônicos. São, por isso, chamados canais iônicos ativados por receptores.

Suponhamos que, em um dado instante, apenas canais de potássio estivessem abertos. Considerando a distribuição de potássio nas duas faces da membrana celular, mais concentrada no lado citoplasmático (interno), ocorreria um efluxo efetivo desse íon, negativando o citoplasma. Criar-se-ia, assim, uma diferença de potencial entre os dois compartimentos: intra e extracelular. Essa é, de fato, a situação predominante na maioria das células em repouso.

POTENCIAL DE REPOUSO

Como toda célula em ausência de estimulação, as células musculares cardíacas apresentam um potencial transmembrana estável – denominado potencial de repouso – de cerca de 80 a 90 milésimos de volt (ou mV) e negativo no interior da célula.

Nessa condição, o canal majoritariamente aberto é o canal de potássio, conhecido como I_{K1}. Diz-se, por isso, que a membrana plasmática da célula muscular cardíaca em repouso é muito mais permeável ao potássio que a outros íons presentes no meio. Assim, o potencial de repouso será determinado pelo gradiente (diferença) eletroquímico do potássio. O potencial de repouso da célula seria exatamente igual ao potencial de equilíbrio do potássio, se a membrana fosse permeável ape-

nas ao potássio (ver 'Potencial de equilíbrio de um íon')

O potencial de repouso de uma célula cardíaca, no entanto, é ligeiramente mais positivo que o potencial de equilíbrio de potássio. Isso indica que, em repouso, além do I_{K1}, outros canais, como o de sódio e o de cloreto, devem também estar abertos, embora em menor proporção. O valor do potencial de repouso pode assim ser previsto, com boa margem de aproximação, pela equação de Goldman-Hodgkin-Katz, que leva em conta, além dos potenciais eletroquímicos dos íons, a permeabilidade da membrana plasmática para cada um deles (ver a equação de Goldman-Hodgkin-Katz, em 'Potencial de equilíbrio de um íon').

Como o potencial eletroquímico de um íon é determinado pelas suas concentrações dentro e fora da célula, é fundamental que elas sejam mantidas inalteradas, apesar do contínuo fluxo iônico segundo o seu gradiente e de eventuais alterações na permeabilidade da membrana plasmática para os vários íons. Isso só pode ser conseguido a custo de trabalho, com consumo de energia. No caso dos íons sódio e potássio, essa tarefa é feita pela bomba sódio/potássio. Em condições fisiológicas, essa bomba promove a expulsão de três íons sódio e a entrada de dois íons potássio, a custo de

POTENCIAL DE EQUILÍBRIO DE UM ÍON

Para entender o chamado potencial de equilíbrio de um íon, devemos imaginar dois compartimentos com uma solução de um sal X^+A^- , em concentrações diferentes, separados por uma membrana permeável a X^+ .

Em função da diferença de concentração, a tendência é que se estabeleça um fluxo efetivo de X , do compartimento mais concentrado para o menos concentrado. No entanto, como se trata de um íon, além do gradiente químico (diferença de concentração) o fluxo dependerá também do gradiente elétrico (diferença de potencial elétrico através da membrana).

Assim, o que vai determinar o fluxo de um íon é o gradiente eletroquímico, resultante dos gradientes químico e elétrico que atuam sobre o íon. Portanto, é sempre possível opor a uma tendência de fluxo, segundo o gradiente químico, uma diferença de potencial elétrico que compense exatamente essa tendência, impedindo que se estabeleça esse fluxo. O potencial em que o fluxo efetivo (ou resultante) de X é nulo, é chamado potencial de equilíbrio do íon X , e pode ser calculado pela equação de Nernst (Equação 1):

$$E_x = RT/nF \ln (X)_e / (X)_i$$

sendo R , a constante dos gases; T , a temperatura absoluta; n , a valência do íon; F , o número de Faraday; e $(X)_e$ e $(X)_i$, respectivamente, concentração do íon X nos lados e e i . Levando-se em conta os valores constantes na figura 3, podemos calcular os potenciais de equilíbrio para o íon K :

$$E_K = RT/F \ln 4/155$$

RT/F , para 37°C e convertendo logaritmo neperiano para decimal, temos que:

$$E_K = 61,5 \log 4/155 = -98 \text{ mV}$$

Da mesma forma, temos:

$$E_{Na} = +67 \text{ mV}, E_{Ca} > +128 \text{ mV} \text{ e } E_{Cl} = -90 \text{ mV}$$

Equação de Goldman-Hodgkin-Katz

Em uma situação em que estejam presentes vários íons, para os quais a membrana tenha permeabilidades diferentes, o potencial estável, estacionário, no qual não há fluxo efetivo (resultante) de corrente iônica dependerá, além do gradiente eletroquímico, das permeabilidades da membrana aos diferentes íons.

Pode-se calcular o potencial estacionário de um sistema desse tipo através da equação de Goldman-Hodgkin-Katz, que leva em conta exatamente esses fatores.

Consideremos uma situação em que temos cloreto de potássio (KCl) e cloreto de sódio ($NaCl$) em diferentes concentrações em dois compartimentos separados por uma membrana com diferentes permeabilidades para cada um dos três íons. O potencial estacionário do sistema, ou seja, o potencial em que o fluxo efetivo é nulo (V_m) é dado por (Equação 2):

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K (K)_e + P_{Na} (Na)_e + P_{Cl} (Cl)_i}{P_K (K)_i + P_{Na} (Na)_i + P_{Cl} (Cl)_e}$$

onde R , T , F , $(X)_e$ e $(X)_i$ têm os mesmos significados listados acima e P_X é a permeabilidade da membrana ao íon X . Essa expressão indica que quanto maior a concentração de uma determinada espécie iônica e quanto maior a permeabilidade da membrana a esse íon, maior sua contribuição para o valor do potencial estacionário ou de repouso.

Em caso limite, por exemplo, em que P_K seja muito maior que P_{Na} e P_{Cl} , a equação 2 se reduz à equação de Nernst para potássio.

ATP (adenosina trifosfato, a 'molécula-combustível' da célula). Observe que essa bomba, no músculo cardíaco, além de assegurar a manutenção em longo prazo da assimetria na distribuição desses dois íons nos meios intra e extracelular, transporta efetivamente carga positiva para o exterior, contribuindo também diretamente para a negatização do citoplasma.

A capacidade de as células musculares cardíacas conduzirem o impulso elétrico que desencadeia a contração, com a força e rapidez adequadas, depende fundamen-

talmente do potencial de repouso. Daí a importância de manter o potencial de repouso dentro de uma faixa estreita de variação.

A despolarização ou diminuição (em valor absoluto) do potencial de repouso está com frequência associada a distúrbios de condução e ritmo, bem como à diminuição da eficiência no bombeamento cardíaco.

O potencial de repouso é mantido na faixa de -90 mV , valor muito próximo ao potencial de equilíbrio do potássio, pelo

fato de o sarcolema (membrana plasmática das fibras musculares) ser preferencialmente permeável ao potássio. Com esses dados, torna-se fácil compreender que qualquer alteração no potencial transmembrana pode ser produzida por mudanças na permeabilidade da membrana aos vários íons ou por alterações nas concentrações dentro e fora da célula.

Assim, um aumento na concentração extracelular de potássio, provocada por exemplo por uma deficiência na eliminação desse íon pelo rim, levaria a uma

despolarização, ou seja, a uma diminuição do potencial de repouso – a membrana plasmática se tornaria menos polarizada.

Ou ainda, se a membrana plasmática se tornar de repente muito permeável ao sódio, sem alteração da permeabilidade aos outros íons, teremos um maior influxo de sódio, que irá carregar positivamente o citoplasma, produzindo uma rápida despolarização.

A despolarização poderá também ser produzida por uma intensa diminuição da permeabilidade da membrana plasmática ao potássio, fazendo com que predominem as permeabilidades ao sódio e ao cálcio (embora com permeabilidades de repouso muito baixas). Em uma situação como essa, passaria também a predominar a entrada de carga positiva e haveria portanto despolarização.

O POTENCIAL DE AÇÃO CARDÍACO

Quando o tecido miocárdico é adequadamente estimulado — por exemplo, com um pulso de corrente despolarizante — o potencial transmembrana sofre uma rápida alteração transitória chamada potencial de ação (figura 4). O PA em miocárdio foi registrado pela primeira vez por Silvio Weidman no início da década de 50. Esse pesquisador denominou as várias fases do PA como fases 0, 1, 2 e 3 e, em contraposição, chamou o repouso de fase 4.

Observa-se que a partir de um potencial de repouso de -90 mV (fase 4), em resposta a um estímulo, ocorre uma rápida despolarização — tornando-se o interior da célula progressivamente menos negativo e, finalmente, positivo —, atingindo um valor de pico de cerca de $+40$ mV, em menos de 1 milésimo de segundo, ou 1ms (fase 0). Em seguida, ocorre uma pequena e rápida repolarização (fase 1) seguida de um período relativamente longo de cerca de 400 ms, no qual o potencial transmembrana permanece praticamente inalterado, na faixa de 10 mV a -10 mV. Esse período é chamado de fase de platô (fase 2). Esse platô é terminado por uma nova e

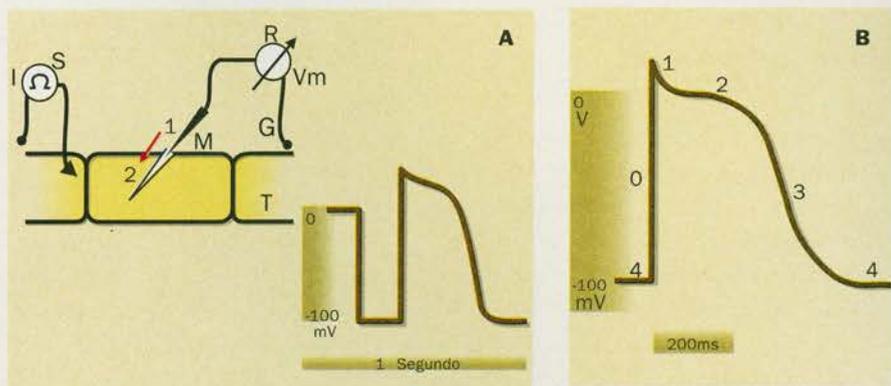


Figura 4. A parte A da figura deste box apresenta um fragmento de miocárdio ventricular (T) mantido funcionando em uma solução salina (que simula o nosso meio interno), com suprimento adequado de nutriente e oxigênio.

Nessa condição, pode-se medir e registrar o potencial de repouso e, se adequadamente estimulado, o potencial de ação do tecido. Para isso, usa-se uma micropipeta de vidro (M) com diâmetro de ponta da ordem de décimos de micrômetros (milésimo de milímetro de metro), preenchidos com solução saturada de cloreto de potássio (KCl).

A ponta dessa micropipeta pode ser introduzida numa fibra muscular cardíaca (cerca de 0,1 mm de comprimento e largura de 0,015 mm), sem lesá-la. Assim, podemos medir a diferença de potencial entre o citoplasma da célula e o meio extracelular que a circunda — o potencial transmembrana.

Na parte A da figura, mostra-se um pedaço de tecido ventricular (T), imerso em salina apropriada para mamífero e um microeletrodo (M) ligado a um amplificador e a um registrador (R). Quando a ponta desse microeletrodo está fora da célula, na posição 1, no banho, o registrador irá marcar diferença de potencial 0, pois se está observando a diferença de potencial entre o microeletrodo e o eletrodo de referência (G), ambos colocados no banho.

Quando o microeletrodo é inserido na célula, (posição 2), o registrador mostrará um potencial negativo de aproximadamente 90 milivolts (ou milésimos de volt). Essa é a diferença de potencial entre o citoplasma e o meio extracelular — potencial de repouso do miocárdio ventricular.

Se um estímulo eficaz (S) for aplicado, observa-se que o potencial transmembrana que estava constante em -90 mV, irá rapidamente sofrer alterações, tornando-se temporariamente positivo, voltando depois para -90 mV. É o potencial de ação.

Em B, ilustra-se o curso temporal típico de um potencial de ação cardíaco, com as suas várias fases: 4 = potencial de repouso, 0 = fase rápida, inicial de despolarização, 1 = fase de repolarização rápida, 2 = fase de platô e 3 = fase de repolarização final.

rápida repolarização (fase 3), voltando o potencial transmembrana aos níveis de repouso inicial, de -90 mV (fase 4).

A FASE ZERO

Quando um estímulo de intensidade suficiente é aplicado em um tecido ventricular, vai ativar canais de sódio, o que resulta em uma grande mas breve corrente de influxo de sódio (I_{Na}). Essa corrente provoca uma despolarização adicional que, por sua vez, abre mais canais de sódio levando a um aumento subsequente de I_{Na} , produzindo assim uma despolarização regenerativa. É um processo de retroalimentação positiva, responsável pela fase rápida de despolarização (fase 0) do

potencial de ação.

Esse aumento na permeabilidade de sódio dura de 1 a 2 ms, porque o canal de sódio sofre um processo de inativação dependente de voltagem — inativa com a despolarização —, passando para um dos estados não condutivos, o estado inativado.

A densidade de I_{Na} se manifesta em um registro de potencial de ação, na velocidade de despolarização da fase 0: quanto mais canais de sódio abertos, mais rapidamente ocorre a fase de despolarização e tanto mais rápida a propagação desse potencial de ação através do coração.

Os canais de sódio inativados durante um potencial de ação tornam-se não condutivos e também não ativáveis. Dessa

forma, entende-se que um segundo estímulo, aplicado durante um potencial de ação, terá pouca ou nenhuma chance de estimular um segundo potencial de ação, pois a maioria dos canais de sódio estarão inativados. Diz-se que o miocárdio se encontra no período refratário, inexcitável.

Ao término do potencial de ação, com a volta do potencial transmembrana aos níveis de repouso, os canais de sódio são progressivamente reativados. A reativação é um processo que depende da voltagem e do tempo, ocorrendo à medida que o potencial transmembrana é trazido para valores próximos aos de repouso, voltando assim para o outro estado não condutivo: fechado, e, portanto, passível de ser ativado por novo estímulo. Diz-se então que o miocárdio saiu do período refratário, tornando-se novamente excitável.

A FASE UM

À fase de despolarização rápida inicial, segue-se uma rápida e curta repolarização, chamada fase 1. Essa corresponde à abertura de um tipo de canal de potássio (I_{to}) que se caracteriza por ser ativado pela despolarização, sendo portanto ativada pela fase 0. Esse canal tem a peculiaridade de se inativar muito rapidamente, permitindo assim um efluxo de potássio, por um tempo muito curto. Outra característica desse canal é que sua reativação, que ocorre com a repolarização aos níveis de potencial de repouso, é um processo relativamente lento.

A FASE DOIS

A despolarização inicial produzida pelo influxo de sódio leva, em condições normais, à abertura e ao fechamento de vários tipos de canais iônicos. Dessa forma, a amplitude e a duração do platô, que em última análise determinam o curso temporal do PA cardíaco, dependem do balanço entre as várias correntes despolarizantes e repolarizantes. No que diz respeito às correntes repolarizantes, o fato mais notório nessa fase é a diminuição da permeabilidade da membrana plasmática ao potássio, por causa do fechamento do

I_{K1} , como consequência da despolarização. Esse canal, responsável pela manutenção do potencial de repouso, é também chamado retificador de influxo. Sua característica principal é se fechar quando o potencial transmembrana se despolariza em relação ao valor de repouso – na realidade, em relação ao potencial de equilíbrio do potássio.

Com relação às correntes despolarizantes, destaca-se a abertura do canal de cálcio (I_{CaL}), ativada pela despolarização. Ocorre, assim, um grande influxo de cálcio, o qual, além de promover e manter o potencial despolarizado, vai sinalizar para que ocorra a liberação do cálcio dos estoques intracelulares e então realizar a contração. O canal de cálcio da membrana da célula muscular cardíaca apresenta, além da inativação induzida pela despolarização, uma inativação regulada pelo cálcio citoplasmático. Isso contribui para que a entrada de cálcio no citoplasma e a consequente ativação da contração sejam um processo autolimitado por retroalimentação negativa.

Admite-se também a presença, durante o platô, de outras correntes despolarizantes, entre as quais destacamos um componente de corrente de sódio não inativável e outra corrente de sódio, que não é transportada através de um canal iônico, mas por um trocador. Este é também uma proteína integral de membrana, capaz de utilizar o gradiente de sódio para, de forma acoplada, transportar cálcio para fora da célula no sentido de diminuir a concentração no citoplasma, particularmente na fase final do PA. Dessa forma, permite um relaxamento adequado do músculo cardíaco. É importante que lembremos, neste momento, que para o bombeamento adequado do sangue pelo coração, um completo relaxamento ventricular na diástole (repouso) é tão importante como a adequada contração na sístole, porque o sangue que será bombeado é aquele armazenado nos ventrículos na diástole e este volume será tanto maior quanto mais completo for o relaxamento.

A FASE TRÊS

O término do potencial de ação cardíaco e a volta ao repouso, depende da abertura de um terceiro tipo de canal de potássio, chamado I_{K-} canal de potássio dependente de voltagem –, também ativado por despolarização. A ativação desse canal ocorre de forma muito mais lenta que a dos demais canais citados anteriormente, de tal forma que é também chamado canal de potássio retificador retardado. A consequência dessa característica do I_{K-} é que, dessa forma, o canal contribui para a manutenção do platô – pelo retardo em sua ativação – e para seu término, ao cabo de algum tempo, quando ativado. Com a ativação de I_{K-} e a inativação dos principais canais iônicos responsáveis pela despolarização – canais de sódio e cálcio –, o potencial transmembrana volta para os níveis de repouso, dada a predominância de corrente repolarizante.

Verifica-se assim que um grande número de canais iônicos são sequencialmente ativados e inativados ou fechados para gerar o potencial de ação cardíaco. Mostramos na figura 5 os principais fluxos iônicos que ocorrem durante um potencial de ação cardíaco. Há vários tipos de canais de potássio na membrana plasmática do músculo cardíaco. Na figura 6, mostramos alguns deles com as suas possíveis funções, considerando que vários são ativados em situações patológicas, como, por exemplo, em uma isquemia (suspensão ou redução da circulação sanguínea).

O MARCAPASSO CARDÍACO

O coração deve se contrair a cada 0,75 segundo em repouso e até três ou mais vezes por segundo durante exercícios muito intensos. Mas quem garante esse ritmo? Como é feita a regulação para adaptar seu funcionamento às necessidades metabólicas do organismo?

O ritmo cardíaco é gerado pelo próprio coração, de forma que se pode manter um coração isolado funcionando por horas *in vitro*, se lhe fornecermos um meio iônico com nutrientes e oxigênio suficientes para

Figura 5. PRINCIPAIS FLUXOS IÔNICOS DURANTE O POTENCIAL DE AÇÃO CARDÍACO

CORRENTE	ÍON	CORRENTE *	FASE DO PA
I_{Na}	Na^+	influxo	fase 0 despolarização
I_{Cl}	Cl^-	efluxo	fase 1 repolarização precoce
I_{to}	K^+	efluxo	fase 1 repolarização precoce
I_{CaL}	Ca^{2+}	influxo	fase 2 <i>plateau</i>
I_{K1}^{**}	K^+	efluxo	fase 4 repouso
I_K	K^+	efluxo	fase 3 repolarização
I_f	Na^+	influxo	fase 4 despolarização diastólica

* Por convenção, corrente de influxo é entrada de cátions (ou saída de ânions) e corrente de efluxo, saída de cátions (ou entrada de ânions) na célula.

** Ao fechar com a despolarização, participa também do platô.

Figura 6. PRINCIPAIS CANAIS DE POTÁSSIO E SUAS FUNÇÕES NO PA CARDÍACO

NOME DA CORRENTE	POSSÍVEL FUNÇÃO
Retificador de influxo (anômalo) (I_{K1})	Mantém o potencial de repouso e ao se fechar pela despolarização contribui para a manutenção do plateau
Transiente de efluxo (I_{to})	Ao se abrir por um breve período, após a despolarização, contribui para a repolarização rápida, precoce.
Retificador (retardado) efluxo (I_K)	Abre ao final da fase de plateau e é o principal responsável pela repolarização final
Canal de cálcio ativado por cálcio	Ativado quando o cálcio citoplasmático é aumentado, abrindo por exemplo, durante sobrecarga de cálcio
Canal de cálcio inibido por ATP	Normalmente, se encontra fechado, inibido pelos níveis citoplasmáticos de ATP; abre em condições de queda de ATP (ex. isquemia)
Canal de potássio ativado por acetilcolina (I_{KAch})	Ativado durante ativação vagal. No nódulo sinusal, retarda a despolarização diastólica, produzindo bradicardia sinusal. No nódulo atrioventricular, dificulta a condução atrioventricular por inibir o seu PA e na aurícula, produz hiperpolarização e encurtamento do PA.
Canal de potássio ativado por ácido araquidônico	Ativado por ácido araquidônico e outros ácidos graxos, especialmente em meio ácido (ex. isquemia).

seu metabolismo.

No coração de um mamífero, esse ritmo é gerado por células musculares modificadas de uma região na aurícula direita, chamada nódulo sinusal. As células dessa região têm uma particularidade: elas não têm um potencial de repouso estável como as células da musculatura ventricular (ver figura 7). Após um potencial de ação, a repolarização leva o potencial transmembrana para aproximadamente -60 mV (comparado com -90 mV das células ventriculares).

Ao contrário da célula ventricular, em que o potencial se mantém constante na diástole (período em que o músculo cardíaco se encontra relaxado e ocorre o enchimento ventricular), nas células do nódulo sinusal ocorre uma lenta despolarização que, depois de algum tempo, dispara um novo potencial de ação. Elas, portanto, são capazes de se auto-estimular, graças à despolarização lenta que ocorre na diástole. Dizemos que o nódulo sinusal é o marcapasso do coração.

Não conhecemos o mecanismo exato capaz de gerar esse verdadeiro relógio interno no coração. Sabemos, no entanto, que alguns canais iônicos participam desse processo. Primeiramente, temos um canal iônico chamado canal marcapasso (I_f), que é ativado pela repolarização da membrana. Dessa forma, a própria repolarização, ao final de um potencial de ação, serve como estímulo para abrir esse canal: em condições fisiológicas, flui por ele uma corrente despolarizante, carregada principalmente por sódio. Esse canal é, portanto, um dos responsáveis pela lenta despolarização na diástole. Outros canais iônicos também participam dessa atividade marcapasso, como o canal de cálcio, que ao ser ativado, carrega corrente despolarizante.

Ao atingir o limiar, essa despolarização lenta dispara o potencial de ação nas células do nódulo. Esse potencial de ação é mais simples que o protótipo descrito para a célula ventricular, porque tem pouca participação de I_{K1} e I_{to} e não conta com a ativação de canais de sódio. Resume-se

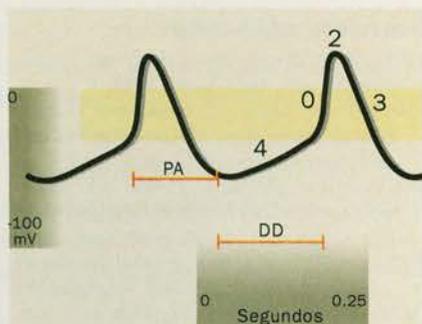


Figura 7. Esta figura mostra o tipo de registro que se obtém quando um microeletrodo é inserido em uma célula do nódulo sinusal e não no músculo ventricular, como mostrado na figura 4.

Várias diferenças podem ser observadas: 1º O potencial mais negativo alcançado é da ordem de -60 mV, portanto menos negativo do que na célula ventricular; 2º Além disto, não tem um potencial de repouso propriamente dito, porque, em nenhum momento, o potencial transmembrana fica estável. Após um potencial de ação (PA), portanto, durante a diástole, há uma lenta despolarização, a qual denominamos despolarização diastólica (DD). 3º O potencial de ação (PA) propriamente dito também tem um curso temporal diferente: a fase de despolarização inicial (fase 0) é muito mais lenta, não tem a fase 1 e tampouco um platô (fase 2) muito característico. Essa despolarização diastólica (fase 4) garante que o nódulo sinusal seja o marcapasso do coração, ou seja, o que permite que o coração tenha o seu próprio ritmo de contração.

nas ativações do canal de cálcio, responsável pela despolarização e a amplitude do potencial de ação (PA), e mais tardiamente pelo I_K , responsável pelo término do potencial de ação, isto é, da repolarização final. Assim, esse potencial de ação se despolariza muito mais lentamente e tem uma duração menor que o da célula ventricular.

Uma vez gerado o PA no nódulo sinusal, esse potencial propaga-se para células vizinhas, invadindo o tecido muscular atrial e ativando ambas as aurículas. No caminho, ativa também o sistema de condução atrioventricular – também formado por células musculares modificadas – e, através dele, toda a massa muscular ventricular. Isso é feito de tal forma que cada vez que um potencial de ação é gerado no nódulo sinusal ocorre, como consequência, ativação ventricular, levando o coração a funcionar como um todo.

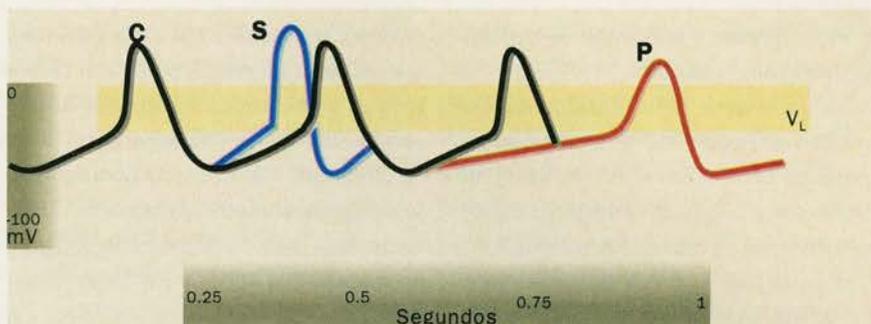


Figura 8. Representação esquemática de como um aumento na atividade simpática (geralmente associada a uma inibição parassimpática) produz um aumento na frequência cardíaca: a fase de despolarização diastólica é acelerada, de forma que um novo potencial de ação é ativado mais precocemente (S), diminuindo o intervalo entre PAs sucessivos. Já uma diminuição da atividade simpática e um aumento na atividade parassimpática (P), produz o efeito inverso, tornando mais lenta a despolarização diastólica e produzindo bradicardia (diminuição na frequência cardíaca). V_L indica o potencial limiar a partir do qual a despolarização diastólica (DD) estimula um potencial de ação (PA).

A propagação do potencial de ação de uma célula a outra é assegurada pela existência de estruturas especializadas da membrana plasmática – as junções comunicantes –, que permitem que se estabeleça um fluxo de corrente iônica entre células contíguas, propiciando uma continuidade elétrica entre elas (ver *Ciência Hoje*, nº 101). Pode-se dizer, portanto, que o nódulo sinusal é o marcapasso do coração, que comanda o ritmo de suas contrações.

O CONTROLE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

A frequência com que um coração se contrai depende fundamentalmente da frequência de disparo do potencial de ação pelo nódulo sinusal e de sua capacidade de se propagar por todo o coração. No entanto, como se observa no dia-a-dia, a frequência cardíaca varia, adaptando-se a diversas condições. Essa regulação é feita pelos sistemas hormonal e nervoso sobre a atividade marcapasso do nódulo sinusal. Há, na realidade, um balanço entre a ação ativadora do sistema nervoso simpático e a ação inibidora do sistema nervoso parassimpático sobre o coração, nesse caso, sobre o nódulo sinusal.

Durante uma corrida, por exemplo, como aumenta a demanda de oxigênio e de fontes de energia pelos músculos, há um incremento do fluxo de sangue graças

à aceleração da frequência cardíaca e da força de contração miocárdica. No repouso, ocorre uma diminuição do fluxo sanguíneo por diminuição da frequência cardíaca e da força de contração. Essas alterações são produzidas pela ação de hormônios, como a adrenalina – liberada pela glândula supra-renal e levada até o coração pela circulação – e de neurotransmissores, como a noradrenalina – liberada por terminais nervosos do sistema nervoso simpático que inerva o coração. A adrenalina aumenta a frequência cardíaca por acelerar a lenta despolarização diastólica do nódulo sinusal (figura 8). Essa ação se faz através do aumento da densidade de corrente marcapasso (I_f) e de cálcio (I_{Ca}) pela adrenalina, através da fosforilação desses canais.

Já a bradicardia (diminuição da frequência cardíaca) é produzida pela redução da atividade simpática, associada à exacerbação da atividade parassimpática. O nervo vago (via parassimpática do coração) libera um outro tipo de neurotransmissor, a acetilcolina, em seus terminais. Essa substância retarda a despolarização diastólica, através de sua ação depressora sobre a corrente marcapasso, e também por ativar um canal de potássio através de sua interação com receptores muscarínicos, que são proteínas de membrana situados na vizinhança desse canal. Como conse-

quência, diminui a frequência de disparo do marcapasso cardíaco.

Assim, o perfeito funcionamento do coração depende de uma seqüência coordenada de eventos que ocorrem na membrana plasmática – a despolarização no marcapasso sinusal, sua propagação para os átrios, para o sistema de condução atrioventricular e para a mus-

culatura ventricular. Em cada uma dessas etapas, diferentes tipos de canais iônicos presentes na membrana celular sofrem alterações que regulam o fluxo de diferentes íons de forma coordenada, provocando a adequada ativação elétrica de cada uma das regiões do coração, fundamental para a contração coordenadora do coração.

Sugestões para a leitura

- KATZ, A. M. *Physiology of the Heart*, 2nd Ed., Raven Press, New York, 1992.
- ZIPES, D. P.; JALIFE, J. (editores). *Cardiac Electrophysiology — From cell to bedside*, W.B.Saunders Co., Philadelphia, 1990.
- ROSEN, M. R.; JANSE, M. J.; WIT A.L. (editores). *Cardiac Electrophysiology: a textbook*, Futura Pub. Co., M. K., New York, 1990.
- FOZZARD H. et al. *The heart and Cardiovascular System - Scientific Foundations*, Raven Press, New York, 1993.

AS VÁRIAS IMAGENS DO CORAÇÃO

Para ilustrar este número, selecionamos obras de artistas plásticos que, de alguma forma, aludem ao tema coração.



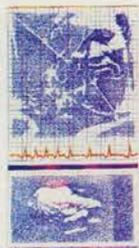
Antonio Maia
Auto-retrato nuam dia de milagres, 1966
Coleção Gilberto Chateaubriand
Foto: Paulo Scheuenstuhl
pág. 28



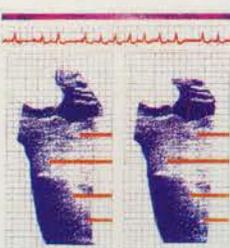
Alberto da Veiga Guignard
Os noivos, 1927
Museus Castro Maya
Foto: Paulo Muniz
pág. 48



Francisco Brennand
Vanitas, 1960
Coleção Gilberto Chateaubriand
Foto: Paulo Scheuenstuhl
pág. 66



Luiz Trimano
Ilustração sem título, 1994
pág. 38



Luiz Trimano
Ilustração sem título, 1994
pág. 54



Antonio Dias
O espetacular contra-ataque da Arraia Voadora, 1966
Coleção Gilberto Chateaubriand
Foto: Paulo Scheuenstuhl, pág. 76



Roberto Magalhães
Figura, 1966
Coleção Gilberto Chateaubriand
Foto: Paulo Muniz
pág. 44



Ivan Serpa
Eles e Elas, 1965
Coleção Gilberto Chateaubriand
Foto: Paulo Scheuenstuhl
pág. 58



Adir Sodré
Dolores Descartável, 1984
Coleção Gilberto Chateaubriand
Foto: Paulo Scheuenstuhl
pág. 80

Petrobrás também é cultura.

Cário



O Programa Leia Brasil é uma iniciativa da Petrobrás que, em convênio com a Biblioteca Nacional, tem por objetivo estimular nas crianças o hábito da leitura.

Diariamente, três caminhões percorrem as escolas da rede pública do estado do Rio de Janeiro, levando cerca de 15 mil livros cada, além de equipamento para a apresentação de vídeos, desenhos e documentários.

Nas visitas, autores de literatura infantil dão palestras, criando uma relação leitor-escritor que desperta nos alunos o prazer da leitura.

Tudo isso, porque a Petrobrás sabe que estas ações junto às comunidades são o combustível mais importante para o crescimento do nosso País.

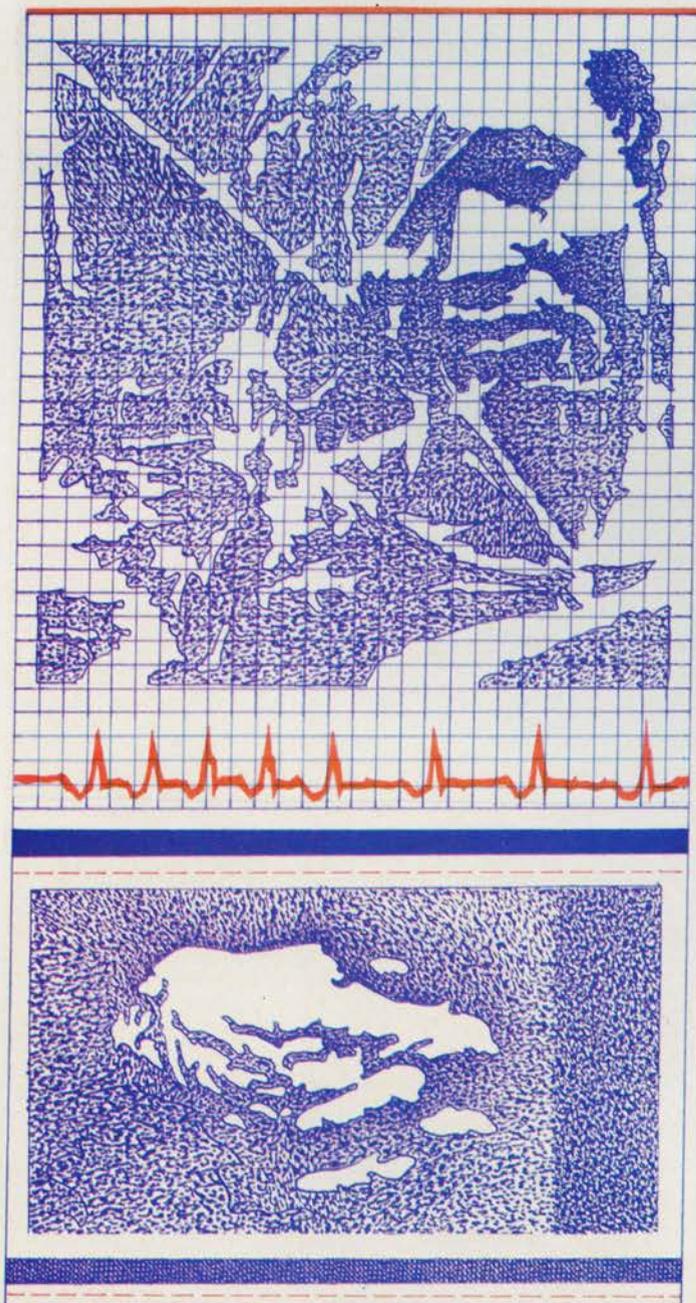


BR PETROBRÁS

OS PROCESSOS DE CONTRAÇÃO MIOCÁRDICA

**Dalton Valentim Vassallo e
Ivanita Stefanon**

*Laboratório de Eletromecânica Cardíaca,
Universidade Federal do Espírito Santo.*



Estudar os mecanismos que permitem a atividade do coração, saber quais os elementos envolvidos no processo de contração do miocárdio, o músculo cardíaco, enfim, entender melhor como funciona essa bomba vital para nosso organismo são passos fundamentais para o desenvolvimento de novas práticas terapêuticas.

A partir dos conhecimentos que vamos adquirindo sobre a morfologia, a bioquímica e o funcionamento mecânico do coração, ampliam-se as possibilidades de intervenção sobre a atividade cardíaca. A descoberta de alguns mecanismos permite interferir na contração miocárdica e usar esses resultados para tratar as doenças do coração.

O coração é a bomba propulsora do aparelho cardiovascular. Seu principal constituinte é o miocárdio, um músculo composto por células que se associam através de junções formadas por canais que promovem a comunicação intercelular, permitindo que o músculo funcione como uma grande célula única.

O miocárdio tem quatro cavidades, que compreendem dois átrios e dois ventrículos. Cada par de átrio e ventrículo (direito ou esquerdo) forma uma bomba propulsora. O coração direito ejeta sangue em direção à circulação pulmonar, ou pequena circulação, e o esquerdo em direção à circulação sistêmica, ou grande circulação (figura 1).

As células do músculo cardíaco são individualizadas, ramificadas e apresentam estriações na parte do seu citoplasma (também chamado de mioplasma). Vistas ao microscópio ótico, elas mostram uma aparência estriada, formada por bandas claras e escuras que se alternam sucessivamente.

Essa estrutura, que se repete linearmente dentro da célula, é chamada de sarcômero, a unidade contrátil básica do músculo, onde se encontram as proteínas envolvidas no processo da contração, conforme detalharemos mais adiante. Além dos sarcômeros, a célula miocárdica apresenta outras estruturas importantes para o desenvolvimento da contração.

A membrana celular (figura 2), de natureza lipoprotéica e permeabilidade seletiva, é composta por canais iônicos e enzimas. Apresenta na superfície externa uma cobertura de mucopolissacarídeos, o glicocálice, que possui sítios contendo cargas negativas (sítios aniônicos) capazes de se ligar ao sódio e ao cálcio, íons importantes para a função contrátil da célula.

A ENERGIA QUE MOVE A BOMBA

No citoplasma encontramos, além, das proteínas organizadas como unidades sarcoméricas, mitocôndrias de grande tamanho, que são as responsáveis pela síntese de ATP (adenosinatrifosfato). O ATP,

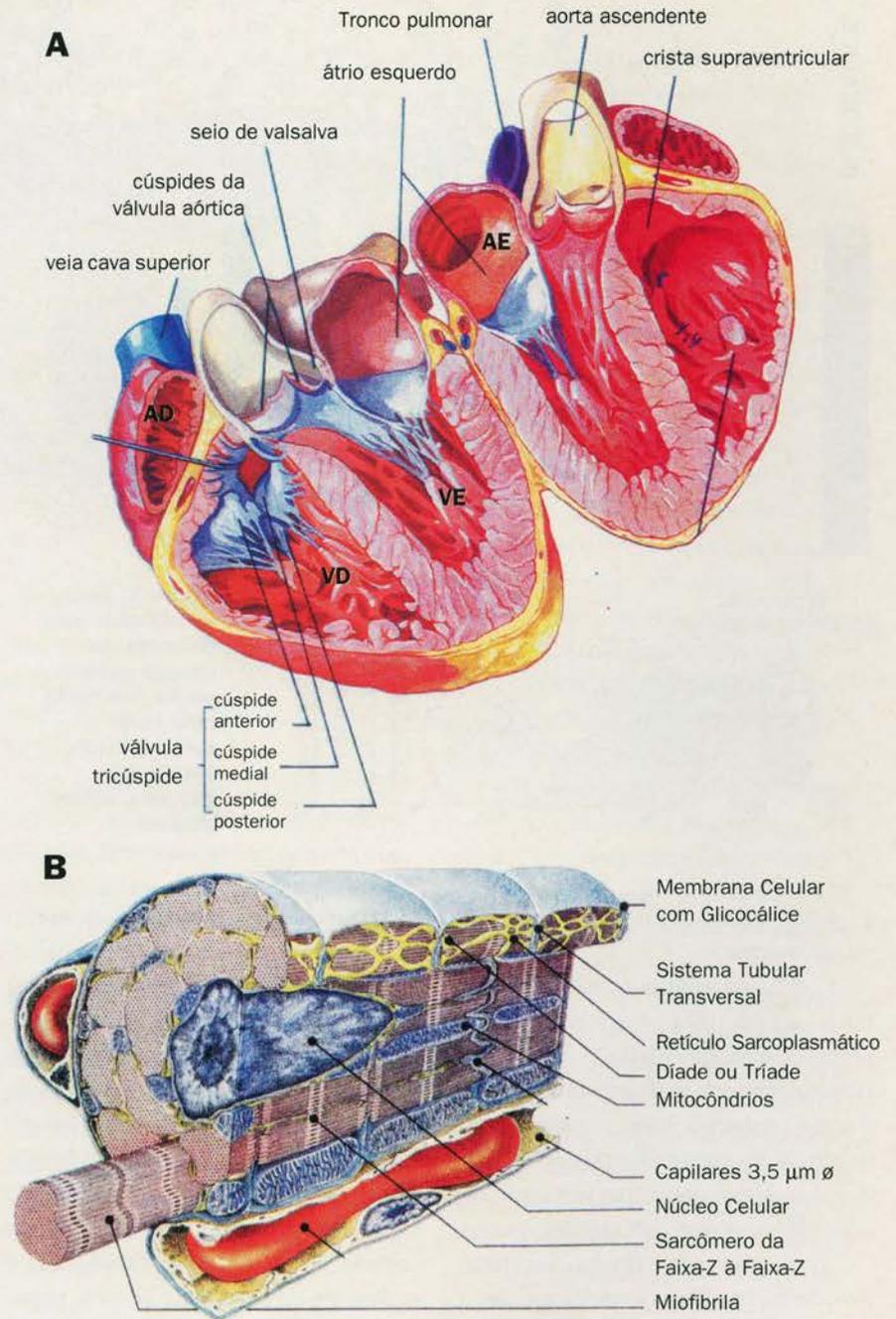


Figura 1. Aspectos macro e microscópico do tecido cardíaco. A - Coração em secção laterolateral mostrando as câmaras cardíacas, átrios direito e esquerdo (AD e AE) e ventrículos direito e esquerdo (VD e VE). Observar a parede mais espessa do VE e as válvulas átrio-ventriculares mitral e tricúspide. B - Esquema de uma célula cardíaca mostrando as miofibrilas, as mitocôndrias, os túbulos transversos e o retículo sarcoplasmático. Observar que o túbulo transversal é uma invaginação do sarcolema.

molécula obtida a partir da oxidação da glicose e de ácidos graxos (metabolismo aeróbico), armazena e fornece a energia às células vivas (figura 3).

Nas células musculares, a entrada de cálcio estimula a contração, permitindo a interação entre proteínas que liberam a

energia armazenada no ATP, e que vai ser usada para gerar o trabalho muscular.

Comparada à de outras células, a quantidade de mitocôndrias no miocárdio indica a importância do metabolismo aeróbico, que usa o oxigênio para as reações oxidativas necessárias à síntese de ATP e

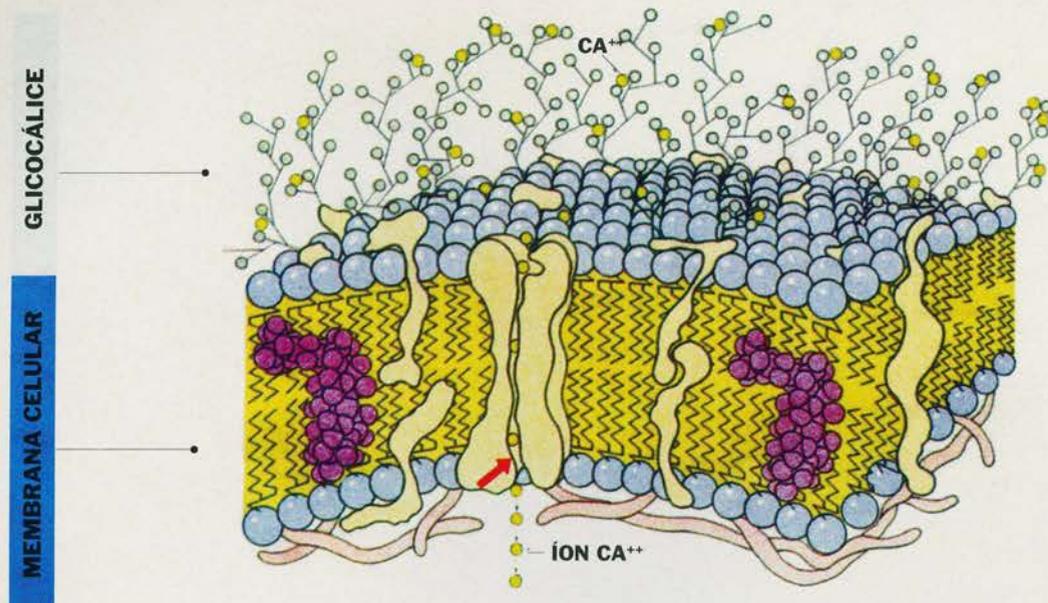


Figura 2. Esquema mostrando a membrana celular das células cardíacas com a sua composição lipoprotéica e canais iônicos. Na face externa o glicocálice, contendo as cargas negativas que se combinam ao cálcio e ao sódio. O cálcio ligado a estes sítios aniónicos funciona como um compartimento do qual pode ser deslocado para dentro das células.

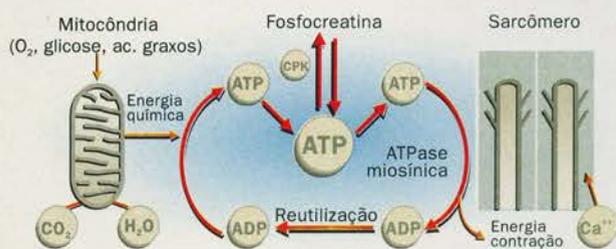


Figura 3. Esquema simplificado para obtenção de energia química para a contração através da metabolização aeróbica de glicose e ácidos graxos.

ao fornecimento de energia para o coração se contrair.

A célula miocárdica conta ainda com outro sistema para armazenar energia, porém de utilização rápida. É o fosfato de creatina, formado e degradado por uma enzima conhecida como creatinofosfoquinase (CPK) que se localiza no interior da célula e apresenta várias isoformas, ou seja, é diferente para cada tipo de músculo.

Como a CPK é intracelular, seu aparecimento na circulação só se dá quando a célula é lesada. Por exemplo, quando ocorre infarto do miocárdio, o aumento do volume de CPK (em sua isoforma cardíaca) na circulação indica que o episódio isquêmico lesou células miocárdicas.

Outras estruturas características da célula cardíaca são os túbulos transversos (TT) e o retículo sarcoplasmático (RS). Na estrutura desse retículo ocorre um transporte ativo de cálcio para o seu interior (bomba de cálcio), feito por uma ATPase-Ca dependente (estimulada pelo cálcio) que se localiza, sobretudo, na porção mediana do RS.

Essa bomba de cálcio é formada basicamente por proteína que possui uma subunidade fosforilável, denominada fosfolamban, e que normalmente inibe sua atividade. A fosforilação da proteína fosfolamban é provocada por quinases de proteína ativadas por calmodulina ou por AMPc (adenosinomonofosfato cíclico) e reduz o seu efeito inibitório, estimulando a atividade da bomba. O cálcio assim recaptado (seqüestrado do mioplasma) é acumulado dentro do RS e liberado para o mioplasma, durante a ativação da célula, feita pela abertura de canais de cálcio na membrana do RS.

A ESTRUTURA DO SARCÔMERO

As bandas escuras do sarcômero, chamadas de banda A, são formadas por filamentos grossos que têm as extremidades mais largas, como se fosse a cabeça de uma flexa. Vista ao microscópio eletrônico, a estrutura do sarcômero mostra ainda, no meio da banda A, uma região um pouco mais clara, chamada banda H, e um

espessamento que forma uma linha, chamada de linha M. (figura 4).

As claras, chamadas de banda I, são formadas por filamentos finos. No meio da banda I encontramos a linha Z, também chamada disco Z.

Os filamentos finos da banda I penetram por entre os filamentos grossos da banda A e formam as porções laterais, mais escuras dessa banda. Recentemente, demonstrou-se que das extremidades do filamento grosso parte um filamento mais fino que também se prende à linha Z.

As principais proteínas que participam do processo contrátil e compõem esses filamentos e a linha Z já foram identificadas.

Os filamentos grossos compõem-se principalmente de moléculas de miosina, que é formada por uma cauda e uma cabeça. Nessa última porção, localiza-se a ATPase miosínica, enzima que hidroliza o ATP para obter energia para a contração. A molécula é formada por uma cadeia dupla, em α -hélice, com duas porções globulares na região da cabeça. Cada uma dessas duas porções é formada por uma cadeia polipeptídica pesada e duas leves.

As duas cadeias pesadas formam o corpo da enzima e as leves são: duas cadeias essenciais, necessárias ao funcionamento da enzima, e duas fosforiláveis. Estas, quando fosforiladas, modulam a velocidade de hidrólise de ATP.

A célula miocárdica possui vários ti-

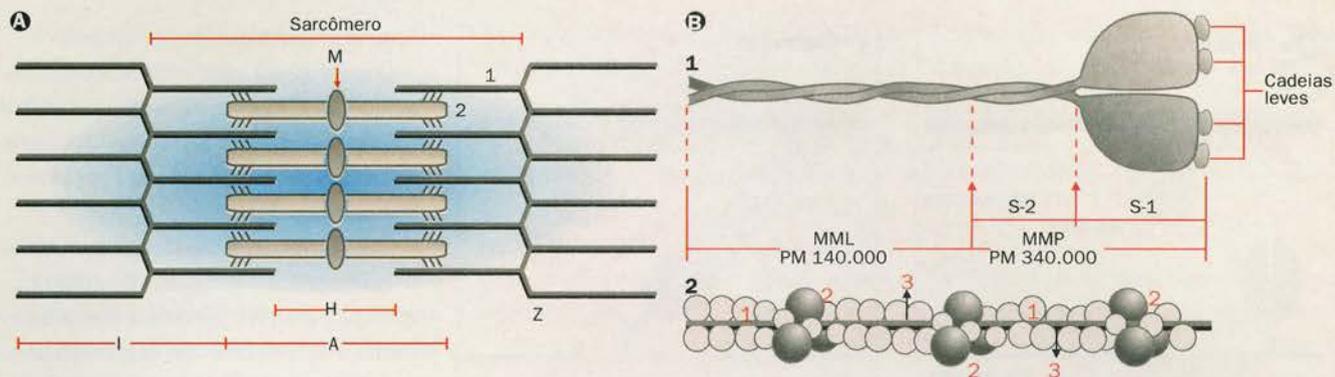


Figura 4. A- Esquema simplificado da estrutura do sarcômero. I - banda I; A - banda A; Z - disco ou banda Z; H - banda H; M - linha M. 1 - filamento fino composto principalmente de actina, troponina, tropomiosina e nebulina. 2 - filamento grosso composto principalmente de miosina e titina. B.1- Estrutura esquemática da molécula de miosina. Observar que na região S1 existe a cabeça da miosina formada por cadeias polipeptídicas pesadas e leves; aí se localiza a ATPase miosínica. 2 - Estrutura esquemática do filamento fino evidenciando os monômeros de G-actina (1) que se polimerizam formando a F-actina. Em 2 a molécula de troponina e em 3 a molécula de tropomiosina, localizada no sulco entre os filamentos de F-actina e em cuja extremidade prende-se uma molécula de troponina.

pos de miosinas codificados em seus genes que podem ser expressadas em isoformas diversas, com velocidades de hidrólise de ATP diferentes. Essa expressão pode ser estimulada por vários fatores, inclusive em condições patológicas (hipertrofia por hipertensão; insuficiência cardíaca etc.).

No caso de estímulo por condições patológicas, a enzima expressada tem menor velocidade de hidrólise que a normal. Já o exercício físico (hipertrofia fisiológica) e os hormônios tireoideanos induzem a expressão de enzimas com maior velocidade de hidrólise. Durante o processo de envelhecimento ocorre a expressão de uma isoenzima lenta.

No filamento grosso encontram-se ainda duas outras proteínas: a proteína C, cujo papel provável é o de 'amarrar' os filamentos de miosina uns aos outros, e a titina que liga os filamentos grossos à linha Z.

Os filamentos finos são formados, principalmente, por outros tipos de proteína. A principal delas é a actina, que tem como unidade básica a G-actina, ou actina globular. Na presença do ATP, a G-actina se polimeriza e forma a F-actina ou actina fibrilar. Durante a ativação da contração, essa actina estimula intensamente a ATPase miosínica, promovendo a liberação de energia armazenada no ATP para a gênese de força ou de encurtamento (a contração do músculo).

No centro do filamento fino, encontramos a nebulina, cuja função ainda não está totalmente esclarecida, mas que parece ser a base em torno da qual o filamento se forma. Outras duas proteínas encontradas nesse filamento são a troponina e a tropomiosina (figura 5).

Durante o estado de repouso, a tropomiosina interage com a actina e impede a interação desta com a miosina. Já a troponina, também no estado de repouso, interage com a tropomiosina, impedindo a associação actino-miosina.

A troponina sensibiliza o sistema contrátil ao cálcio, tendo a capacidade de se associar a quatro íons-cálcio para ser totalmente ativada. Quando isso acontece, a troponina desloca a tropomiosina, permitindo a interação entre a actina e a miosina. Desse modo, ativa-se a contração.

Essas são basicamente as composições dos filamentos encontrados nos sarcômeros. Quanto à linha Z, ela é formada por três tipos de proteínas. A actina, que compõe os filamentos finos aí inseridos; a tropomiosina, que forma a malha estrutural dessa linha; e a (α)-actina, que constitui o material amorfo de seu interior.

ACOPLAMENTO EXCITAÇÃO-CONTRAÇÃO E POSSIBILIDADES TERAPÊUTICAS

O passo seguinte para entendermos os mecanismos envolvidos na contração é

conhecer o acoplamento entre a excitação da fibra miocárdica e a sua contração. O processo recebe o nome genérico de acoplamento excitação-contração (AEC).

A excitação elétrica da célula (potencial de ação) mobiliza cálcio de diversos compartimentos e o transporta para o mioplasma, onde ele interage com as proteínas contráteis ativando a contração. Em seguida o cálcio é retirado do mioplasma e levado de volta aos seus compartimentos de origem, para que o relaxamento ocorra e a célula se prepare para novo ciclo de contração.

O cálcio está distribuído por vários compartimentos dentro e fora da célula. O primeiro é o compartimento extracelular. Desde há muito sabemos que a retirada do cálcio extracelular faz cessar a contração cardíaca, o que mostra que o miocárdio necessita do cálcio externo para sua atividade mecânica. Assim, poderemos melhorar essa atividade aumentando a concentração do cálcio extracelular.

O segundo compartimento é a membrana celular, que possui várias regiões de onde o cálcio pode ser mobilizado para ativar a contração. Uma delas é a face externa da membrana onde existe o glicocálice. Como vimos, este é um sítio rico em cargas negativas (sítios aniônicos) que se liga a íons sódio e cálcio. Isso explica porque quando aumentamos o sódio extracelular a contração diminui, ocorrendo

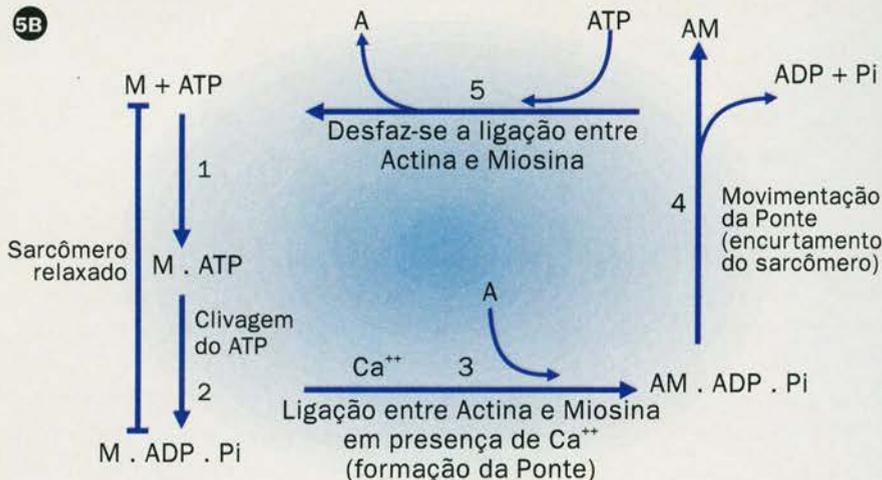
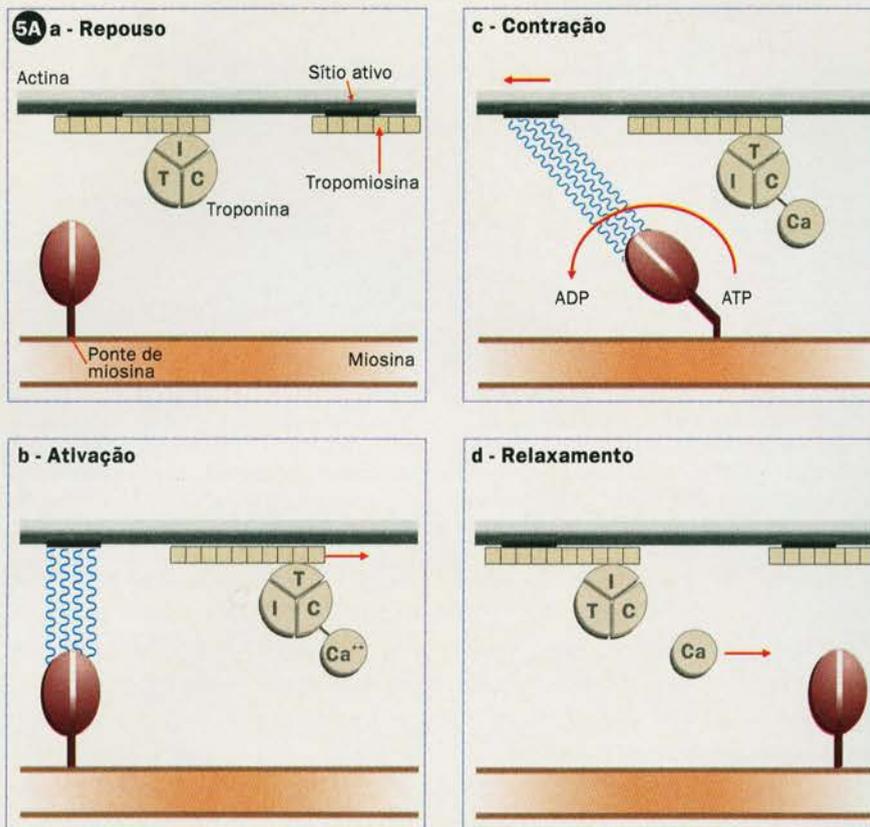


Figura 5. A - Esquema simplificado das diversas fases da contração. Observe os deslocamentos da tropomiosina e o reposicionamento da troponina entre as fases a e b e as fases c e d. Fase a corresponde ao repouso; fase b ativação do sistema com a interação actino-miosina; fase c ocorre o encurtamento com o deslizamento do filamento fino e fase d, relaxamento. **B** - Esquema simplificado das reações químicas que ocorrem durante o ciclo de contração-relaxamento, a nível de interação entre actina e miosina. M - miosina; A - actina; ATP - trifosfato de adenosina; ADP - difosfato de adenosina; Pi - fosfato inorgânico, Ca²⁺ - cálcio ionizado; AM - complexo actinmiosina. 1 - combinação entre ATP e miosina, seguindo-se da desfosforilação do ATP (2), mas sem liberação de energia. Os derivados da desfosforilação permanecem presos à miosina. 3 - sob ação do cálcio que se prende à troponina, ocorre a ligação entre a actina e a miosina, formação da ponte entre A e M seguindo-se da movimentação da cabeça da miosina (ponte) e da liberação do ADP e de Pi (4). Nesta fase a energia é liberada para que se realize o encurtamento do sarcômero. 5 - em presença de ATP, o complexo AM se desfaz, e a actina separa-se da miosina, podendo ser iniciado um novo ciclo.

o inverso quando o sódio diminui.

Para explicar esse evento, considere-se que os íons positivos (cálcio e sódio) disputam os sítios aniônicos. Portanto, quando um deles aumenta, desloca o outro desses sítios.

Alterações do glicocálice podem afetar a contração. O aumento da uréia, por exemplo, destrói o glicocálice diminuindo assim a quantidade de cálcio ligado a membrana. Em consequência, a contração torna-se menor.

Outro local da membrana celular que está sendo estudado, e que parece ser importante para a contração, é a face interna da membrana que permite a ligação do cálcio, dependendo da polaridade da célula. Quando o interior da célula está com polaridade negativa (potencial de repouso) o cálcio se liga à membrana. Quando a célula é ativada e seu interior fica positivo (potencial de ação) o cálcio é liberado e pode ser usado para a contração. A magnitude e o papel fisiológico desse mecanismo ainda não estão bem definidos.

A parte que desempenha o papel mais importante para a contração é representada pelos canais de cálcio. Esses canais se abrem durante uma fase do potencial de ação e deixam que o cálcio penetre na célula impulsionado pelo gradiente eletroquímico.

O cálcio, estando mais concentrado fora da célula, é atraído pela negatividade do interior da célula. Por isso, quando aumentamos ou diminuímos a duração do potencial de ação, alteramos a contração de maneira correspondente, uma vez que o tempo de abertura dos canais de cálcio é modificado.

É importante notar que a permeabilidade desses canais pode ser alterada. Por exemplo, estimulando receptores β₁-adrenérgicos existentes na membrana celular, ativa-se um grupo de proteínas conhecidas como proteínas G.

Ao serem ativadas, essas proteínas atuam sobre uma enzima da membrana, conhecida como adenilato-ciclase, que ca-

taliza a transformação do ATP em AMPc (adenosinamono-fosfato cíclico). Este, por sua vez, aumenta a permeabilidade dos canais iônicos da membrana celular ao cálcio. Conseqüentemente, mais cálcio penetra na célula, aumentando a força de contração.

Podemos concluir também que qualquer mecanismo que leve ao aumento dos níveis intracelulares de AMPc poderá aumentar a força de contração do coração. Um desses mecanismos é a inibição das enzimas que degradam o AMPc, as fosfodiesterases. Drogas como as metil xantinas, a cafeína por exemplo, atuam por meio desse mecanismo.

Agentes orgânicos e inorgânicos (como níquel, cobalto e manganês) são usados como ferramenta farmacológica para bloqueio dos canais de cálcio. Substâncias como o verapamil, nifedipina e diltiazem também têm uso terapêutico pela diminuição da entrada de cálcio na fibra, evitando-se os efeitos deletérios do excesso desse íon, e pela redução do consumo energético que acompanha a diminuição de força.

Um outro mecanismo da membrana capaz de interferir na contração é a bomba de sódio e potássio, que retira sódio da célula ao mesmo tempo que capta potássio. Quando sua atividade é inibida, com digitálicos, por exemplo, eleva-se a concentração do sódio intracelular.

O aumento do sódio afeta um outro mecanismo da membrana: a troca sódio/cálcio, feita por uma proteína que troca três íons sódio por um íon cálcio (entra sódio – sai cálcio).

Pela face interna da membrana o trocador iônico é estimulado por cálcio e inibido por sódio. Aumentando-se o sódio intracelular reduz-se a saída de cálcio intracelular. Como a concentração de cálcio disponível para a contração fica maior, conseqüentemente, verifica-se um aumento de força de contração. Esse mecanismo explica o uso de digitálicos como cardiotônico.

Já a ação de outro mecanismo da membrana, a bomba de cálcio da membra-

na celular, contribui para o relaxamento ao retirar cálcio da célula.

O outro compartimento importante no processo de excitação-contração é o dos sistemas tubulares – o túbulo transversal (TT) e o retículo sarcoplasmático (RS). A excitação da célula cardíaca faz com que o cálcio armazenado no RS seja liberado para o mioplasma e usado para a contração. Em seguida, o cálcio começa a ser recaptado colaborando assim para o processo de relaxamento.

Várias substâncias afetam essa atividade, podendo então ser usadas como ferramenta farmacológica ou com fins terapêuticos. Sabemos atualmente que a cafeína facilita a liberação de cálcio pelo RS, a rianodina afeta os canais de cálcio, impedindo que o RS armazene cálcio, e que as catecolaminas aceleram o relaxamento por aumentar o AMPc, composto que ativa a bomba de cálcio do RS.

Os sistemas tubulares têm grande importância porque a quantidade de cálcio armazenada em seu interior é mais do que suficiente para ativar a contração. Também, qualquer aumento do cálcio mioplasmático faz com que o RS acumule mais cálcio para as contrações subseqüentes.

Como último processo ligado ao mecanismo do AEC temos a modulação da sensibilidade das proteínas contráteis ao cálcio. Esse é um processo cujos estudos são mais recentes, de forma que ainda não temos conhecimento de drogas ou substâncias capazes de atuar, seletivamente, nesse nível.

As drogas cardiotônicas de que dispomos atuam através do aumento da concentração do cálcio mioplasmático. A nova fronteira farmacológica é conseguir aumentar a força de contração sem necessidade de aumentar a concentração do cálcio intracelular.

Tal modulação da sensibilidade das proteínas contráteis já foi evidenciada em relação à troponina. Duas de suas subunidades, a subunidade I e a C, são moduláveis. Quando a subunidade I é fosforilada, diminui a sensibilidade do sistema ao

cálcio, acelerando o relaxamento do músculo. A subunidade C é sensível ao estiramento e, quando esse aumenta, a sensibilidade do sistema ao cálcio também aumenta. Provavelmente, esse é um dos mecanismos que contribuem para o efeito inotrópico positivo do estiramento (aumento da força de contração).

Em relação à miosina, a fosforilação das cadeias leves é um outro mecanismo capaz de aumentar a velocidade de hidrólise da ATPase miosínica com conseqüente melhora no desempenho do miocárdio.

A continuidade dos estudos e o avanço dos conhecimentos sobre os processos físico-químicos envolvidos nos mecanismos da contração do miocárdio nos permitem acreditar no desenvolvimento de novas drogas e ações terapêuticas para combater diversos problemas cardiovasculares.

Sugestões para leitura

- VASSALLO D. V.; LIMA E. G. *Contratildade miocárdica. Aspectos básicos e clínicos.* São Paulo, Fundo Editorial BYK, 1993.
- POLLACK G.H. *Muscles & Molecules. Uncovering the principles of biological motion.* Seattle, Ebner & Sons Publishers, 1990.
- REITER M. 'Calcium mobilization and cardiac inotropic mechanisms'. *Pharmacol Review*, nº 40, 1988.

A 'AGONIA' DE UM CORAÇÃO COM CHAGAS



José Hamilton M. Nascimento

Masako O. Masuda

Antonio Carlos C. de Carvalho

*Laboratórios de Eletrofisiologia
Cardíaca e Membranas Excitáveis,
Instituto de Biofísica Carlos
Chagas Filho, Universidade Federal
do Rio de Janeiro.*

Parasitose de natureza endêmica, o mal de Chagas é uma das principais causas de doenças cardíacas na América do Sul. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, de 1992, nos países latino-americanos, aproximadamente 24% da população (quase 90 milhões de pessoas) correm risco de contrair a doença e mais de 4% (15,8 milhões) estão infectados.

A migração intensiva de pessoas infectadas das áreas endêmicas para os grandes centros urbanos tem disseminado a doença em áreas metropolitanas, através de transfusões com sangue contaminado. Na Bolívia, por exemplo, 63% dos

doadores de sangue são soropositivos para o *Trypanosoma cruzi* – parasita responsável pela infecção. Nos Estados Unidos, um estudo recente encontrou soropositividade para Chagas em 1,1% dos doadores voluntários em Los Angeles. As manifestações clínicas da doença variam de acordo com suas fases – aguda, indeterminada e crônica. Muitos trabalhos têm descrito as alterações observadas nos eletrocardiogramas de pacientes nas fases aguda e crônica. Mas poucos são os dados sobre os distúrbios provocados pelo parasita nas células do miocárdio. Este trabalho procura estudar os mecanismos celulares envolvidos nessas duas fases.

A doença de Chagas ou tripanossomíase americana é causada pelo protozoário hemoflagelado *Trypanosoma cruzi*. Em áreas endêmicas, os vetores naturais do *T. cruzi* para o homem são os triatomíneos, insetos hematófagos da ordem Hemiptera, conhecidos popularmente como 'barbeiros' pelo hábito de picar a face descoberta da pessoa adormecida. O hábito comportamental dos triatomíneos de defecarem depois de se alimentarem é importante para a transmissão do *T. cruzi*: as formas infectantes do parasita são transferidas das fezes do inseto para a circulação do hospedeiro, através de perfurações originadas das picadas, lesões e escarificações na pele, ou mesmo através de mucosas intactas (especialmente a ocular e a oral).

O parasita chagásico tem diferentes estágios de desenvolvimento. Tripomastigota é a forma que circula no sangue. No inseto vetor, os tripomastigotas ingeridos com o sangue diferenciam-se em epimastigotas. No hospedeiro mamífero, a forma intracelular do parasita é chamada de amastigota. Existem também diferentes cepas de *T. cruzi*. Essas cepas variam na morfologia da forma sangüínea, na extensão da infecção, na virulência, na patogenicidade e na antigenicidade e sensibilidade a tratamentos farmacológicos.

FASES DA DOENÇA

A doença de Chagas pode ser dividida em três fases: aguda, indeterminada e crônica. A fase aguda caracteriza-se pela presença de parasitas no sangue; no interior das células musculares cardíacas, esqueléticas e lisas; no sistema nervoso (especialmente nos gânglios do sistema nervoso autônomo) e nos órgãos retículo-endoteliais (fígado, baço, nódulos linfáticos), onde as formas amastigotas do parasita formam os chamados ninhos parasitários (pseudocistos).

As manifestações clínicas durante a fase aguda incluem febre, aumento do volume do fígado (hepatomegalia) e do baço (esplenomegalia), aumento dos gânglios linfáticos (enfartamento ganglionar ge-

neralizado) e edema (inchaço) subcutâneo. As alterações cardíacas, quando presentes nesta fase, são representadas por miocardite (inflamação do músculo cardíaco), taquicardia sinusal (aumento da frequência do nódulo sinusal – marcapasso normal do coração), baixa voltagem do complexo QRS (diminuição da amplitude das ondas do complexo QRS no traçado eletrocardiográfico) e bloqueio átrioventricular (BAV) de primeiro grau (aumento do tempo de condução do impulso cardíaco dos átrios para os ventrículos, através do nódulo átrioventricular e feixe de His). Todos os sinais e sintomas da fase aguda permanecem por cerca de um a dois meses e depois desaparecem, mesmo sem tratamento.

Na fase indeterminada, o paciente apresenta soropositividade para a doença de Chagas, mas é clinicamente assintomático. Os pacientes podem manter a forma indeterminada por anos, décadas ou por toda a vida. De modo alternado, podem evoluir para formas cardíacas ou digestivas da doença, manifestadas como 'megassíndromes', características da fase crônica.

A fase crônica do mal de Chagas é um dos mais intrigantes processos fisiopatológicos conhecidos, dada a pouca quantidade de parasitas e a longa latência para expressão da doença. Durante essa fase, é muito difícil, se não impossível, encontrar tripomastigotas no sangue circulante do paciente infectado. Os distúrbios cardíacos na fase crônica incluem arritmias, distúrbios de condução, cardiomegalia (aumento do volume cardíaco – dilatação das cavidades e hipertrofia da parede do órgão), insuficiência cardíaca, acidentes tromboembólicos e morte súbita, envolvendo anormalidades mecânicas, elétricas e autonômicas.

As disfunções mecânicas variam de assinergia (alteração do padrão normal de contração) a insuficiência cardíaca congestiva, sendo freqüentemente encontrado aneurisma apical (depressão localizada do contorno interno da ponta do coração com ou sem abaulamento do con-

torno externo) no ventrículo esquerdo. Extra-sístoles ventriculares, BAV de vários graus, bloqueio do ramo direito e hemibloqueio do ramo esquerdo anterior são os principais defeitos de condução elétrica, mas distúrbios eletrofisiológicos ocorrem mesmo na ausência de alterações do eletrocardiograma. Anormalidades autonômicas das funções parassimpáticas e simpáticas têm sido descritas em pacientes chagásicos crônicos, e, de fato, a destruição seletiva dos gânglios autonômicos cardíacos tem sido proposta como uma das causas da cardiomiopatia chagásica crônica.

Embora a lesão localizada resultante do dano celular primitivo na fase aguda possa contribuir para os distúrbios de condução observados na fase crônica da doença, outros mecanismos fisiopatológicos também podem ser importantes. Por exemplo, a escassez de parasitas encontrados nos órgãos afetados tem enfatizado a idéia de que mecanismos autoimunes seriam responsáveis pela patologia durante a fase crônica.

Numerosos relatos apontam a autoimunidade celular e humoral na origem da cardiopatia chagásica crônica, e alguns estudos recentes tornam difícil descartar os mecanismos autoimunes como uma das causas das patologias observadas. Um mecanismo adicional, proposto recentemente, sugere que, devido à infecção, haveria uma lesão progressiva e localizada no miocárdio, resultante da patologia microvascular. De acordo com esse mecanismo, o paciente permaneceria assintomático até que uma massa crítica de tecido fosse lesada, o que poderia explicar a fase indeterminada da doença.

Ainda que tenham sido realizados muitos estudos clínicos sobre as alterações eletrocardiográficas presentes nas fases aguda e crônica da doença de Chagas, poucos têm se concentrado nos distúrbios eletrofisiológicos produzidos pela presença do parasita nas células miocárdicas. Os dados são escassos também no que se refere à possibilidade do soro de animais

ou pacientes chagásicos produzirem efeitos deletérios nas propriedades fisiológicas do tecido cardíaco normal, como na eletrogênese e na condução do potencial de ação cardíaco.

Nosso laboratório tem estudado alguns desses tópicos para melhor entender os mecanismos celulares envolvidos na origem das fases aguda e crônica da doença de Chagas.

MODELO PARA A FASE AGUDA

Como modelo experimental para o estudo da fase aguda da doença de Chagas, usamos culturas primárias de miócitos (células

musculares) de corações de ratos neonatais e de miócitos de embriões de camundongos, depois de infectadas por várias cepas de *T. cruzi*. Como essas espécies de roedores diferem quanto à suscetibilidade ao estado da doença, e as cepas do parasita se diferenciam na virulência e no curso temporal da infecção, esperávamos obter dados que pudessem ser generalizados para ambos os casos – o tripanossoma e os hospedeiros. Os miócitos cardíacos em culturas-controle e culturas infectadas foram comparados às diferenças encontradas nas taxas de batimentos espontâneos, no grau de acoplamento elétrico e por corantes, na expressão da conexina 43 – principal

proteína das junções comunicantes (*gap junction*) cardíacas – e na propagação do impulso cardíaco e das ondas de contração. Demonstramos que, nas culturas infectadas de miócitos cardíacos, há mudanças na distribuição das junções comunicantes. Essas alterações estariam associadas à redução do acoplamento entre as células, demonstrada nos estudos de acoplamento elétrico em pares de miócitos de rato 72 horas após a infecção, ou nos estudos de espalhamento de corantes em culturas infectadas de miócitos cardíacos de camundongos e ratos (figura 1).

Contrações assíncronas e temporalmente variáveis ocorrem ao longo da mo-

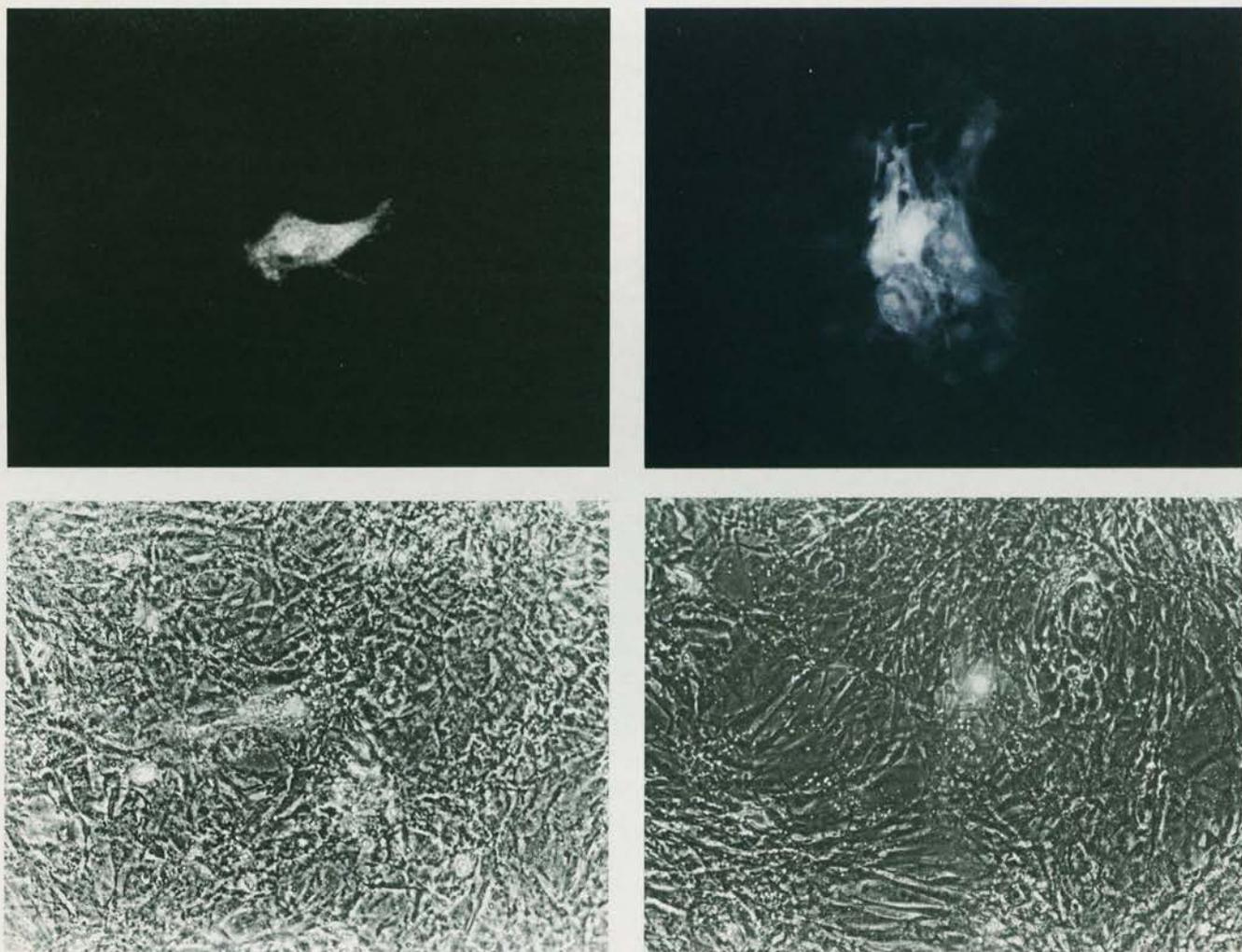


Figura 1. Imagens em fluorescência de culturas de miócitos cardíacos injetados com corante. Na cultura não infectada (esquerda), houve espalhamento do corante para várias células adjacentes à injetada, enquanto na cultura infectada com *Trypanosoma cruzi* (direita), o corante fica restrito à célula injetada, indicando uma acentuada redução do acoplamento intercelular.

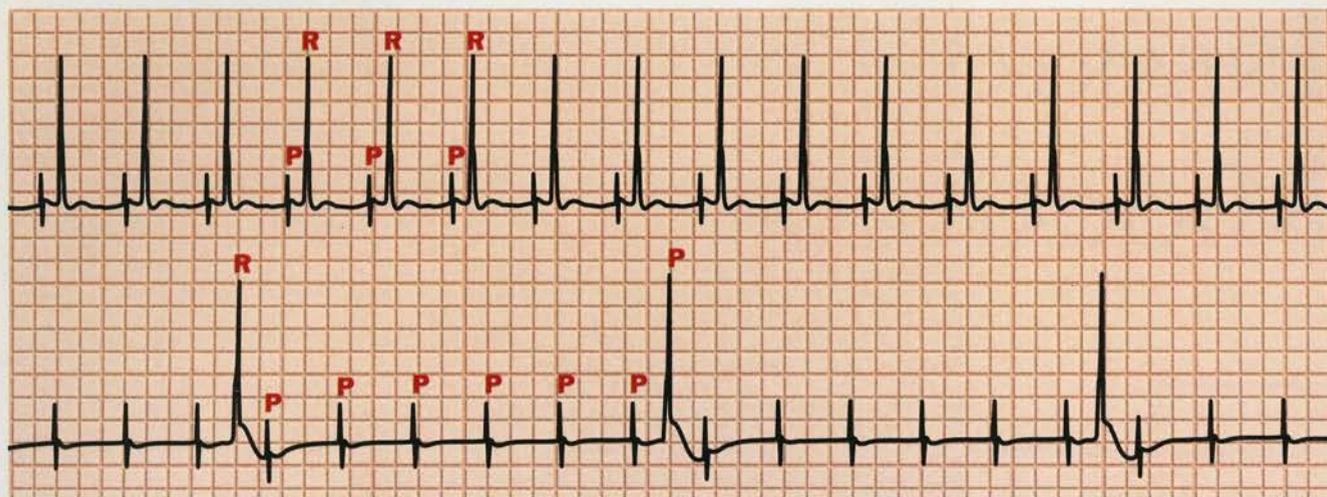


Figura 2. Registros eletrocardiográficos de um coração isolado de camundongo. No traçado superior, o registro-controle ilustra o ritmo sinusal normal. O traçado inferior mostra o registro obtido cinco minutos após o início da perfusão, com 50 microgramas por milímetro de fração IgG do soro de um paciente chagásico crônico.

nocamada de células infectadas na placa de cultura, o que demonstra que a redução no acoplamento celular cardíaco leva a um prejuízo da condução adequada do potencial de ação cardíaco e, portanto, dessincroniza as contrações dos miócitos. Isto explicaria os bloqueios de condução cardíacos observados em pacientes durante a fase aguda da doença de Chagas.

MODELO PARA A FASE CRÔNICA

Uma cultura de miócitos cardíacos infectados não é um modelo apropriado para observar o repertório de mudanças patológicas da fase crônica da doença de Chagas, uma vez que os amastigotas são raramente encontrados nas fibras cardíacas nessa fase. Dadas as evidências crescentes de que mecanismos auto-ímunes celulares e humorais poderiam estar envolvidos na origem da fase crônica, testamos os efeitos de soros de animais e pacientes chagásicos crônicos sobre as propriedades eletrofisiológicas de preparações de coração isolado de coelho ou de camundongo perfundido pela técnica de Langendorff.

Alguns desses soros reduziram a frequência de batimentos cardíacos de 10% a 30% e, em muitos dos experimentos, induziram ou potencializaram focos ventri-

culares ectópicos (áreas nos ventrículos que, em condições anormais, deflagram impulsos cardíacos), enquanto outros soros produziram bloqueios átrioventriculares (BAV) de terceiro grau (total). Os mesmos efeitos foram observados quando usamos a fração de imunoglobulinas gama (IgG) do soro, para perfundir o coração (figura 2). Os resultados sugerem que anticorpos, contra antígenos cardíacos, presentes no soro possam ser os responsáveis pelos efeitos observados na fase crônica.

Estamos agora testando os efeitos da fração IgG desses soros sobre miócitos isolados de corações de coelhos, usando a técnica de *whole cell patch clamp*, para avaliar mudanças nas correntes de membrana que possam justificar os efeitos observados nos corações. Os resultados preliminares indicam que os soros chagásicos que induziram bloqueio átrioventricular aumentam o pico da corrente lenta de entrada (carreada por cálcio) e da corrente de saída (carreada por potássio).

As respostas das preparações de coração isolado de coelho ou camundongo aos soros de animais e pacientes chagásicos crônicos revelam anormalidades na eletrogênese e/ou condução do impulso elétrico no coração que mimetizam, no nosso modelo experimental, os distúrbios elétricos comumente encontrados no exame

clínico dos pacientes chagásicos crônicos.

A reprodução dessas alterações patológicas em um modelo experimental simples pode proporcionar a descoberta de mecanismos que contribuam para a alteração das funções cardíacas na fase crônica do mal de Chagas.

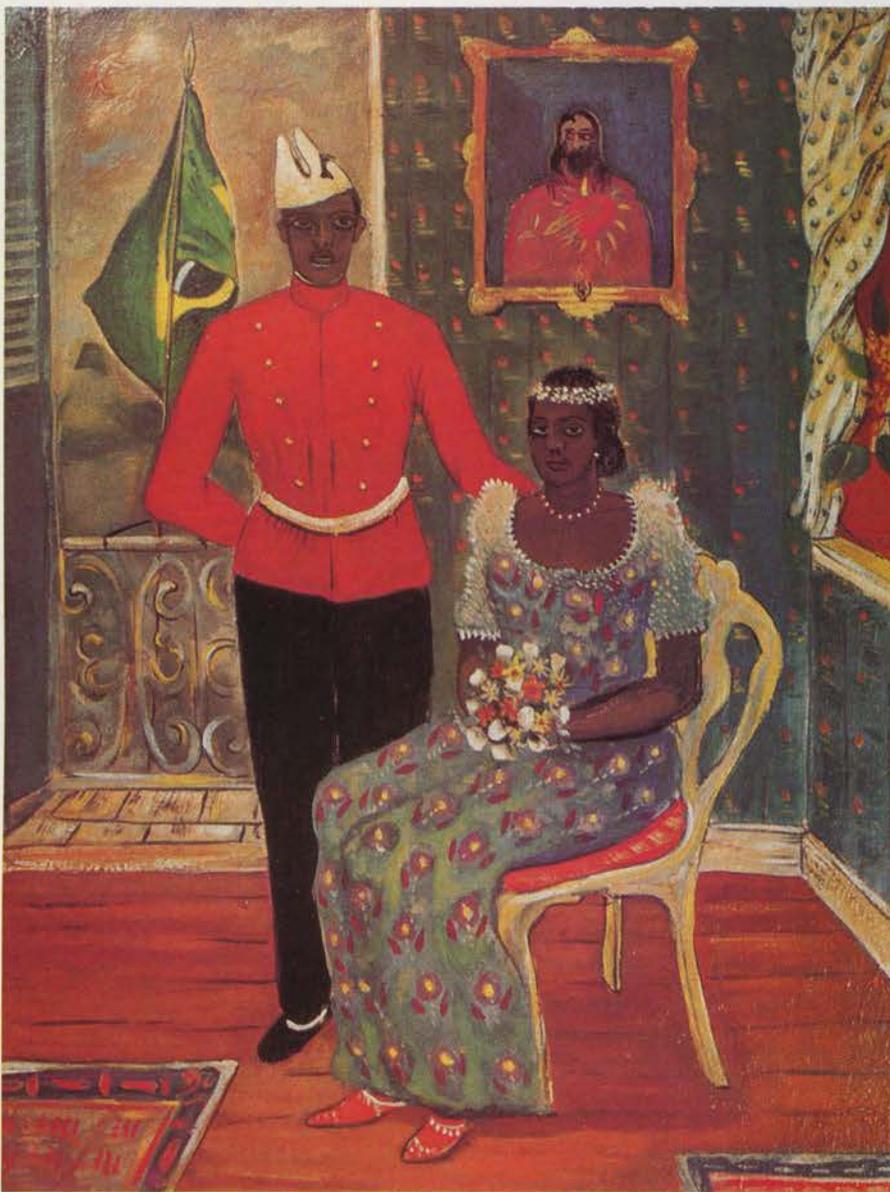
Sugestões para leitura:

- BRENER, Z. & ANDRADE, Z. *Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas*, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1979.
- CAMPOS DE CARVALHO, A.C. *et alli*. *Conduction defects and arrhythmias in Chagas' Disease: Possible role of gap junctions and auto-immune mechanisms in Journal of Cardiovascular Electrophysiology (no prelo)*.
- CANÇADO, J.R. & CHUSTER, M. *Cardiopatia Chagásica*, Rio de Janeiro, Fundação Carlos Chagas, 1985.
- REVISTA DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO, *Cardiopatia da Doença de Chagas*, vol. 4 (2), São Paulo, 1994.

INFARTO DO MIOCÁRDIO

José Geraldo Mill

*Centro Biomédico da
Universidade Federal do Espírito Santo.*



O infarto é responsável por uma parcela importante das doenças cardiovasculares, que são a maior causa de mortalidade na população. Causado por uma obstrução coronariana, manifesta-se na maioria dos indivíduos por forte dor no peito, que muitas vezes se irradia para o braço esquerdo e o pescoço, sensação de fraqueza geral, sudorese fria e falta de ar. Dependendo da região do coração onde ocorre a obstrução arterial, entretanto, outros sinais e sintomas (como sensação de desconforto gástrico) podem ser predominantes. O processo do infarto pode comprometer a oxigenação de outros órgãos vitais. Por isso, trata-se sempre de uma emergência médica que demanda um esquema rápido e eficiente de atendimento. Com o avanço dos conhecimentos e das terapêuticas, existem hoje vários procedimentos que permitem restabelecer o fluxo sanguíneo e diminuir a mortalidade, aumentando a sobrevivência dos indivíduos que sofreram infarto. Essas conquistas trazem uma nova exigência: saber mais a respeito do miocárdio infartado.

O infarto é provocado pela obstrução em ramos das artérias coronárias que nutrem o músculo cardíaco, o miocárdio. Em geral, essa obstrução é causada por trombos que vão se formando lentamente na parede arterial, freqüentemente associados à aterosclerose, um acúmulo de gordura nas paredes dos vasos com posterior calcificação. Quando o miocárdio pára de receber sangue rico em oxigênio e outros nutrientes, as reservas de energia armazenadas nas células esgotam-se em alguns minutos, e o músculo cardíaco entra, então, em sofrimento. Uma das primeiras conseqüências é a redução da capacidade do miocárdio em se contrair. A região infartada deixa de contribuir com o trabalho de ejeção de sangue para a circulação, diminuindo, portanto, o desempenho da bomba cardíaca.

Se a área de infarto for muito grande (superior a 40% do ventrículo esquerdo, por exemplo) a ejeção de sangue cai a valores insuficientes para manter a oxigenação de órgãos vitais, como o cérebro, rins e o próprio coração. Nesses casos, o paciente entra em um ciclo vicioso que evolui para o estado de choque cardiogênico. A morte por falência da bomba cardíaca pode ocorrer rapidamente, se o paciente não receber logo um tratamento de emergência.

Indivíduos que sofreram infarto extenso, podem apresentar também falência da bomba cardíaca pelo aparecimento de arritmias, distúrbios da excitação elétrica do miocárdio, capazes de comprometer completamente a função da bomba cardíaca (ver 'Alterações elétricas do coração infartado', neste número).

A gravidade do infarto, portanto, não depende apenas da extensão da lesão, mas também da sua localização e das perturbações do ritmo cardíaco.

Como ainda não há uma forma segura de se prever o aparecimento dessas arritmias no indivíduo infartado, o monitoramento contínuo da atividade elétrica do coração (feito pelo eletrocardiograma) é muito importante nos primeiros dias após o infarto.



Figura 1. Aspecto da superfície endocárdica do ventrículo esquerdo de coração de rato com infarto cicatrizado. A cicatriz é formada por tecido fibroso que adere firmemente ao miocárdio que sobreviveu à lesão isquêmica. Observar que a rede de fibras de Purkinje permanece presente na superfície endocárdica mesmo na região bem próxima à cicatriz, pois recebe oxigenação diretamente do sangue da cavidade ventricular esquerda.

Ocorrendo tais arritmias, elas devem ser prontamente diagnosticadas e controladas com medicamentos ou pela aplicação de choque elétrico.

A morte das células após obstrução arterial não é instantânea. Se o fluxo sanguíneo for restabelecido dentro das seis primeiras horas após a obstrução, ainda há chance de recuperação das células em sofrimento. Entretanto, quanto mais rapidamente se conseguir restabelecer o fluxo sanguíneo, maior é a probabilidade de recuperação total da região lesada, daí a urgência no tratamento do indivíduo infartado.

Nos primeiros dias após o infarto, a região necrosada é invadida por neutrófilos (um tipo de glóbulo branco do sangue) que se encarregam de fazer a limpeza da área, isto é, absorvem todo o tecido degenerado, deixando a parede do coração mais fina e frágil. Nesse período, o repouso é importante porque a capacidade do coração de ejetar sangue está diminuída e o miocárdio fica mais propenso a desenvolver arritmias. Dessa forma, qualquer esforço físico nessa fase deve ser bem dosado e realizado sob supervisão médica.

Assim que o tecido muscular cardíaco vai sendo removido pelos glóbulos bran-

cos, uma nova linhagem de células, os fibroblastos, começa a ocupar espaço. Tais células são responsáveis pela deposição de colágeno na região morta, com a finalidade de formar uma cicatriz fibrosa que novamente dará rigidez à parede ventricular. Esse processo de formação leva cerca de um mês para se completar. A cicatriz fibrosa é bastante rígida e adere firmemente ao músculo remanescente (figura 1).

Na fase aguda do infarto, a morte do indivíduo pode ocorrer por falência da bomba, causada pela extensão da área infartada ou pelo aparecimento de arritmias graves. Com a melhoria dos métodos de atendimento, os índices de mortalidade na fase aguda têm sofrido uma redução gradual, caindo de valores superiores a 30% na década de 50, para menos de 5% nos dias atuais.

Três fatores têm sido fundamentais para explicar a redução desses índices de mortalidade: a instalação das Unidades Coronarianas em grande número de hospitais (com equipes especializadas que fazem o atendimento de emergência, monitoração das arritmias e procedimentos de restabelecimento de fluxo sanguíneo para a região infartada); a redução de

tempo entre o início dos sintomas e o início do tratamento; e o desenvolvimento de medicamentos que combatem de modo eficaz as arritmias cardíacas.

Até alguns anos atrás, muito pouco podia ser feito para reverter a falta de nutrição sanguínea em região do coração infartado. Hoje, entretanto, são conhecidos vários procedimentos que permitem restabelecer o fluxo sanguíneo em artérias obstruídas: a administração de substâncias trombolíticas – estreptoquinase, por exemplo – que conseguem desfazer trombos recém-construídos ou em processo de formação; a desobstrução pela angioplastia, que consiste na introdução de catéteres para comprimir ou pulverizar o trombo; ou ainda a cirurgia de ponte de safena.

Com a redução de mortalidade na fase aguda do infarto, aumenta o número de indivíduos que sobrevivem com o coração apresentando um infarto cicatrizado. Nesse caso, a função da bomba cardíaca irá depender não só do infarto em si, mas principalmente do desempenho do miocárdio que sobreviveu à doença, isto é, daquela fração do músculo cardíaco que não necrosada pela obstrução coronariana. Ou seja, essa parte do músculo deverá trabalhar mais para tentar compensar a que foi substituída por tecido fibroso. Torna-se, portanto, de fundamental importância conhecer um pouco mais a respeito do miocárdio que sobreviveu ao infarto.

Esse tem sido um dos focos principais dos trabalhos experimentais desenvolvidos no Laboratório de Eletromecânica Cardíaca no Departamento de Ciências Fisiológicas da UFES, e no Laboratório de Eletrofisiologia Cardíaca do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da UFRJ.

ALTERAÇÕES NO MÚSCULO REMANESCENTE AO INFARTO

Observações clínicas feitas em humanos e a experimentação animal têm demonstrado que após o infarto ocorrem um conjunto de modificações no coração.

Dilatação e mudança da câmara

cardíaca infartada. A disposição do miocárdio em torno da cavidade ventricular esquerda, por exemplo, faz com que, durante a contração, os diâmetros longitudinal e transversal da cavidade se reduzam, impulsionando o sangue em direção à válvula aórtica. A cicatriz fibrosa rompe essa estrutura e afeta a dinâmica da contração de todo o coração. Em paralelo, o aumento do raio da câmara produz aumento de tensão circunferencial na parede, a qual pode ser calculada pela Lei de Laplace: $Tensão\ Circunferencial = Pressão\ intracavitária \times Raio$.

O aumento da tensão de parede eleva o consumo de oxigênio no músculo. Portanto, o trabalho cardíaco feito no coração infartado demanda maior energia. Em conseqüência, aumenta o consumo de oxigênio. Se a irrigação coronariana não é suficiente para atender a essa maior demanda, entra-se num ciclo vicioso que culmina no desenvolvimento de uma insuficiência cardíaca progressiva, muitas vezes refratária a todos os tratamentos.

Além disso, a dilatação da câmara ventricular, também determina uma perda de alinhamento de feixes de fibras musculares o que leva, em última análise, a uma redução da eficiência da contração. A mudança no formato do coração e a invasão da região não lesada por trabéculas fibrosas, que se projetam em direção ao miocárdio sobrevivente a partir da cicatriz, contribuem para o desalinhamento dos feixes de fibras musculares.

Hipertrofia do miocárdio remanescente. Com esse processo, as células musculares tornam-se mais compridas e grossas (figura 2). Tal hipertrofia decorre, pelo menos em parte, do aumento de trabalho a que é submetida a região que sobreviveu ao infarto, e à primeira vista parece ser um processo benéfico. Entretanto, como a hipertrofia pós-infarto não se acompanha de aumento proporcional na rede de capilares, o interior da célula hipertrofiada fica mais distante da fonte de oxigênio (o sangue arterial).

Essa é uma hipertrofia diferente, por

exemplo, da que ocorre nos indivíduos que fazem exercício físico regular. Nesse caso há aumento proporcional da massa cardíaca (volume de células) e do número de capilares, e a relação volume capilar/volume celular permanece constante. Essa é uma das razões pelas quais a hipertrofia do exercício é chamada de hipertrofia fisiológica.

Aumento da quantidade de colágeno intersticial. Paralelamente à hipertrofia, mesmo em regiões distantes da cicatriz fibrosa, verifica-se esse aumento, como também mostra a figura 2. O colágeno intersticial constitui o 'esqueleto' do miocárdio, e sua função no coração ainda não foi completamente elucidada. Entretanto, sabe-se que ele é importante para 'prender' uma fibra muscular às suas vizinhas. Ele também serviria para orientar o crescimento cardíaco de modo ordenado, mantendo a forma normal do órgão.

O aumento desse colágeno determina maior rigidez do coração. Para a bomba cardíaca desempenhar sua função adequadamente deve primeiro se encher para depois ejetar o sangue, e o enchimento das câmaras ventriculares é feito em regime de baixo gradiente pressórico. É fundamental, portanto, que o órgão esteja totalmente relaxado durante o período de enchimento (diástole). A maior quantidade de colágeno dificulta a diástole ventricular, comprometendo o desempenho sistólico (ejeção de sangue) do coração e determinando aumento de pressão na circulação pulmonar e no sistema venoso.

Alterações bioquímicas nas células musculares sobreviventes. Uma dessas alterações afeta a distribuição das isoenzimas da miosina, uma das principais proteínas que formam as unidades contráteis do músculo (os sarcômeros). No miocárdio encontramos três miosinas que se diferenciam pela capacidade de hidrolizar ATP, processo que libera a energia química utilizada na contração muscular.

No coração normal, tanto do homem como do rato, predomina a fração V₁, que apresenta alta velocidade de hidrólise ATP. A ativação da miosina V₁ determina uma

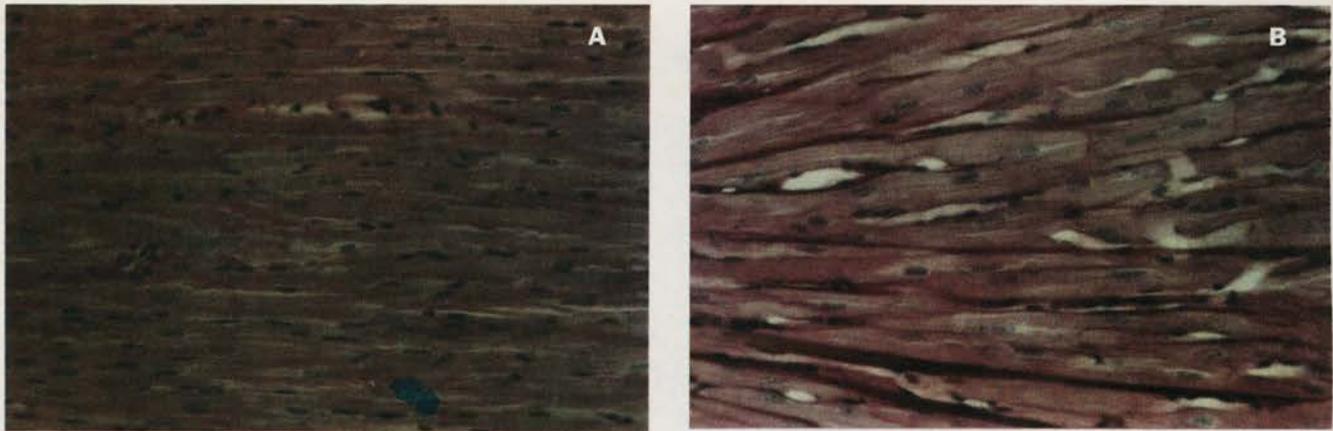


Figura 2. Cortes histológicos de ventrículo esquerdo (músculo papilar) de coração-controle (A) e de coração com infarto de 30 dias (B). Observar o aumento de diâmetro das células musculares cardíacas e o aumento de colágeno intersticial, o qual se dispõe como fibras de coloração mais avermelhada em paralelo às fibras musculares. Uma visão mais meticulosa da foto B mostra também o espessamento das fibrilas colágenas que cruzam transversalmente as células musculares.

contração mais vigorosa e mais rápida, mas de maior custo energético, em termos de gasto de ATP. Após o infarto ocorre redução de miosina V_1 e aumento proporcional da miosina V_3 (*shift* $V_1 - V_3$). A miosina V_3 hidrolisa mais lentamente ATP, determinando uma contração mais lenta e mais econômica em termos de gasto da energia química. É interessante notar que no envelhecimento ocorre o mesmo *shift* de V_1 para V_3 no coração humano. Sob esse aspecto, poderíamos dizer que um coração com infarto *envelhece* mais precocemente do que o coração normal.

Inervação do coração após o infarto. O coração é controlado pelo balanço entre as duas divisões do Sistema Nervoso Autônomo: o parassimpático, que exerce um papel de freio sobre a atividade cardíaca, e o simpático, que acelera os batimentos, aumenta a força de contração e o gasto de energia, e facilita a propagação dos potenciais elétricos.

O sistema nervoso atua através da liberação de mediadores químicos (*neurotransmissores*) que atuam em receptores localizados nas células musculares cardíacas. Estudos experimentais e clínicos demonstram uma depressão no funcionamento (*down regulation*) dos receptores beta-adrenérgicos cardíacos após o infarto. Essa depressão parece agravar a progressiva deterioração da função cardíaca após o infarto.

Tais descobertas demonstram que o infarto é um processo evolutivo que não se interrompe com a cicatrização do tecido necrosado.

Diversos pesquisadores têm procurado desvendar a origem de tais processos para controlá-los. Assim, por exemplo, estudos experimentais e clínicos desenvolvidos nos Estados Unidos, pelos grupos de Braunwald e Pfeffer, têm demonstrado que é possível reduzir-se a hipertrofia pós-infarto e minimizar as alterações de fora da câmara infartada com o uso crônico de inibidores da enzima conversora de angiotensina.

A longo prazo, tais efeitos se traduzem em melhor desempenho cardíaco, maior tolerância ao exercício e redução nos índices de reinfarcto e mortalidade. Entretanto, grande parte dos processos íntimos de mudança que se processam no miocárdio infartado ainda permanecem obscuros, e devem ser melhor estudados. É nesse campo que temos desenvolvido nosso trabalho.

A EXCITAÇÃO SIMPÁTICA E O DESEMPENHO CARDÍACO APÓS INFARTO

Observações em pacientes demonstram que, na insuficiência cardíaca pós-infarto, deprime-se a resposta contrátil secundária à estimulação de receptores beta-adrenérgicos. Em nossos estudos demonstra-

mos que essa hiporreatividade adrenérgica é também uma resposta global do coração infartado, pois envolve ambos os ventrículos e os átrios e precede o desenvolvimento da insuficiência cardíaca.

Os dados mostrados na figura 3, também foram observados em ratos com infarto de 30 dias, quando ainda não há sinais visíveis de insuficiência cardíaca (ver 'Modelo de infarto do miocárdio em animais'). Em resposta à administração de isoproterenol – um estimulante dos receptores beta-adrenérgicos –, observou-se nesses animais que tanto o aumento da frequência cardíaca (resposta cronotrópica positiva) quanto o da força de contração (resposta inotrópica positiva) estavam sensivelmente deprimidas nos corações infartados.

As catecolaminas atuam na membrana de células miocárdicas modulando a atividade da *adenil ciclase*, uma enzima chave para as ações do sistema nervoso autônomo no coração. A estimulação dos receptores beta ativa essa enzima (através da proteína G estimulatória) e aumenta os níveis intracelulares de AMPcíclico. Este, por sua vez, produz fosforilação de um componente do canal de Ca^{2+} que determina aumento do influxo desse íon na membrana celular. O Ca^{2+} , portanto, é o mensageiro final dos agonistas que atuam nos receptores beta.

MODELO DE INFARTO DO MIOCÁRDIO EM ANIMAIS

A experimentação em animais de laboratório, como o rato albino, tem sido útil no entendimento dos processos de progressão da lesão celular e do desempenho da bomba cardíaca após o infarto. Para se produzir o infarto, anestesia-se o animal e, por uma pequena abertura feita em seu tórax, os ramos descendentes anteriores da artéria coronária esquerda são identificados e ligados com fio cirúrgico.

Duas características que diferenciam o rato de outros animais são os índices relativamente baixos de arritmia apresentados após o infarto e a tolerância a lesões bastante extensas. Em nosso laboratório, mais de 90% dos ratos sobrevivem à ligadura coronariana e apresentam infarto cobrindo entre 25 e 40% da superfície do ventrículo esquerdo, constituindo-se, portanto, num bom modelo para estudos na fase crônica do infarto.

Dias ou semanas após a ligadura coronariana, os animais são estudados pela análise do desempenho cardíaco. Um achado consistente nesses estudos tem sido a depressão da resposta contrátil ao cálcio apresentada pelo coração infartado. Esse resultado tem sido detectado tanto no coração isolado e perfundido pela técnica de Langendorff, como também em tiras de músculo ventricular. É interessante notar que a depressão da resposta inotrópica ao Ca^{2+} não se restringe ao ventrículo esquerdo infartado, mas também ao músculo ventricular direito.

A redução do desempenho do ventrículo esquerdo infartado pode ser visto na figura 3, que mostra dados obtidos em corações isolados de ratos-controles ou com infarto de 30 dias. O desempenho ventricular direito e esquerdo foi medido simultaneamente através de um balão colocado dentro de cada ventrículo. A pressão no

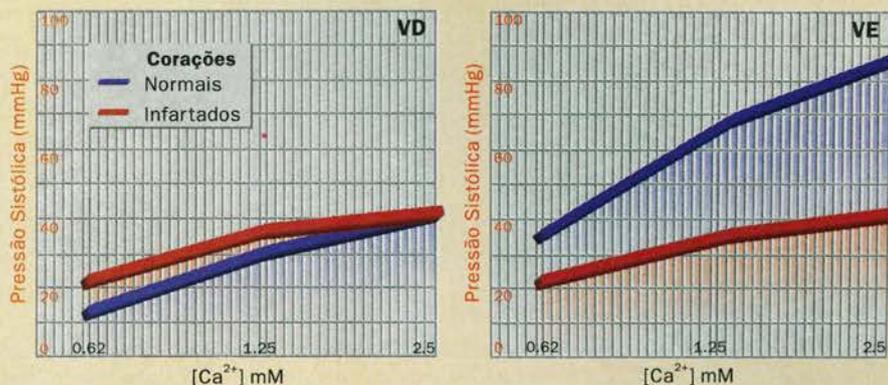


Figura 3. Pressão desenvolvida por corações-controles e infartados em diferentes concentrações de Ca^{2+} no líquido de perfusão. Os dados foram obtidos em coração isolado de rato perfundido pela técnica de Langendorff, e a pressão desenvolvida foi medida com balão de borracha colocado nas cavidades ventriculares direita (VD) e esquerda (VE). Observar que o aumento de Ca^{2+} no meio de perfusão produz elevação menos intensa da pressão desenvolvida em ambos os ventrículos dos corações com infarto cicatrizado no VE. Isso mostra que o músculo cardíaco no coração com infarto responde menos intensamente ao estímulo contrátil do íon Ca^{2+} .

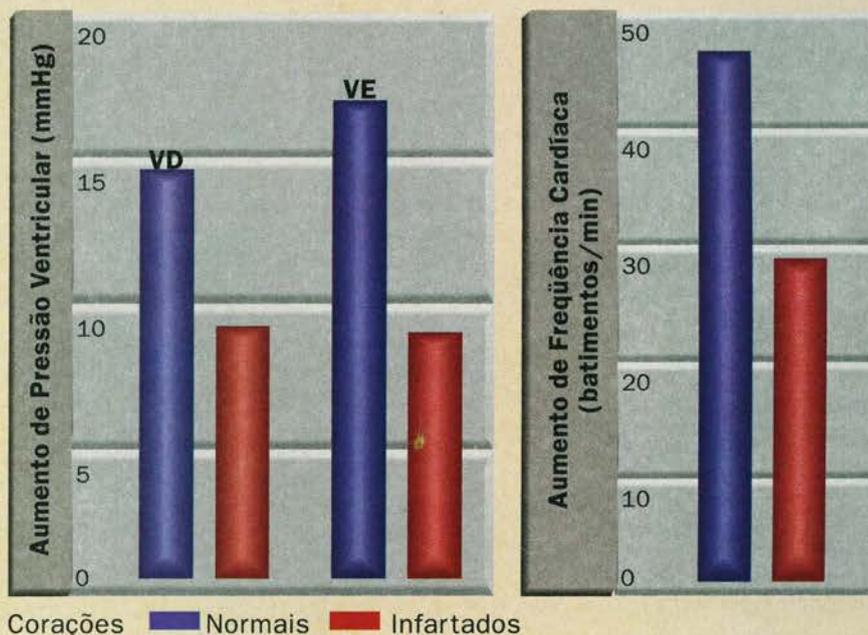


Figura 4. Aumento da frequência cardíaca e da pressão desenvolvida nos ventrículos direito (VD) e esquerdo (VE) de corações normais e infartados sob influência de isoproterenol, um ativador dos receptores beta-adrenérgicos. Observar a depressão da resposta nos corações infartados.

interior do balão pode ser controlada através da injeção de líquido e a pressão desenvolvida é registrada em cada contração. Em tais preparações é fácil determinar o desempenho da câmara cardíaca, bem como sua resposta a drogas, na ausência

de influência do sistema nervoso.

O Ca^{2+} é o intermediário entre a excitação elétrica do miocárdio e a sua contração. Na célula em repouso os níveis de Ca^{2+} são mantidos bem baixos. Para ocorrer a contração, deve haver ativação

da ATPase miosínica, o que é feito pela elevação do Ca^{2+} citosólico secundário à abertura de canais de cálcio na membrana celular e nas vesículas do retículo sarcoplasmático. Vários agentes que atuam aumentando a força de contração do coração produzem um aumento do influxo de Ca^{2+} durante a excitação elétrica das células, tal como ocorre na descarga simpática, exercício físico etc. A sensibilidade do sistema contrátil ao Ca^{2+} representa, portanto, um fator essencial para o desempenho cardíaco global.

A figura 4 mostra que o aumento do Ca^{2+} no meio de perfusão determina menor incremento (tanto em valores absolutos como percentuais) da pressão desenvolvida no coração infartado. É interessante notar que a depressão da resposta inotrópica ao Ca^{2+} é similar nos ventrículos direito e esquerdo não sendo, portanto, dependente da presença da cicatriz fibrosa (existente apenas na parede ventricular esquerda). A depressão contrátil ao Ca^{2+} deve contribuir para reduzir a performance cardíaca, principalmente em situações de maior demanda metabólica, como ocorre no exercício físico e em situações de estresse, por exemplo.

Investigamos recentemente se o uso crônico de bloqueador da enzima conversora de angiotensina em ratos (que reduz a hipertrofia) poderia melhorar a resposta inotrópica positiva ao Ca^{2+} . Isso ocorreu apenas numa proporção muito baixa, provavelmente em extensão insuficiente para explicar a melhora hemodinâmica observada tanto nos animais como em humanos infartados e tratados com tais drogas. Assim, a origem da hiporreatividade ao Ca^{2+} , bem como o possível emprego de terapias que possam reverter esse quadro, ainda permanecem como questões abertas à investigação.

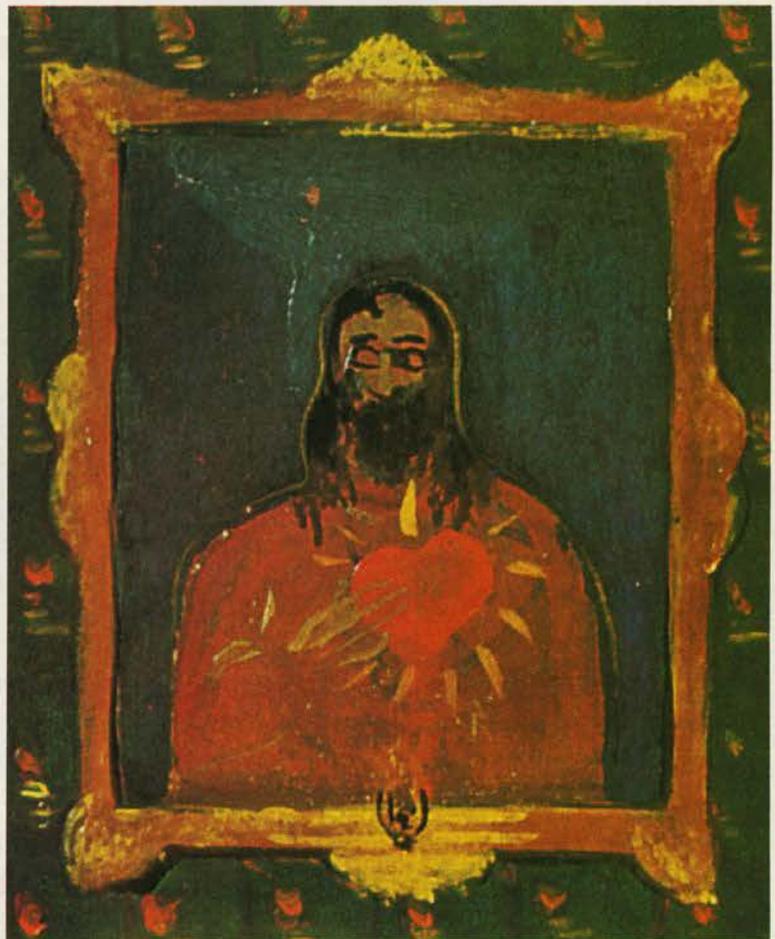
Não se pode descartar a possibilidade de que a depressão da resposta contrátil à descarga adrenérgica possa estar ligada à redução da entrada de Ca^{2+} na célula através dos canais específicos da membrana celular ou ainda a uma menor liberação de Ca^{2+} armazenado no retículo sarcoplasmático. Ao mesmo tempo uma redução da sensibilidade das proteínas contráteis ao Ca^{2+} também poderia explicar os dados acima.

Tais experimentos, independentemente dos mecanismos subjacentes, permitem detectar o fenômeno e testar os efeitos de diversos tratamentos no desempenho cardíaco, e podem contribuir não só para aumentar os conhecimentos sobre o coração infartado, mas também para melhorar a qualidade de vida de indivíduos

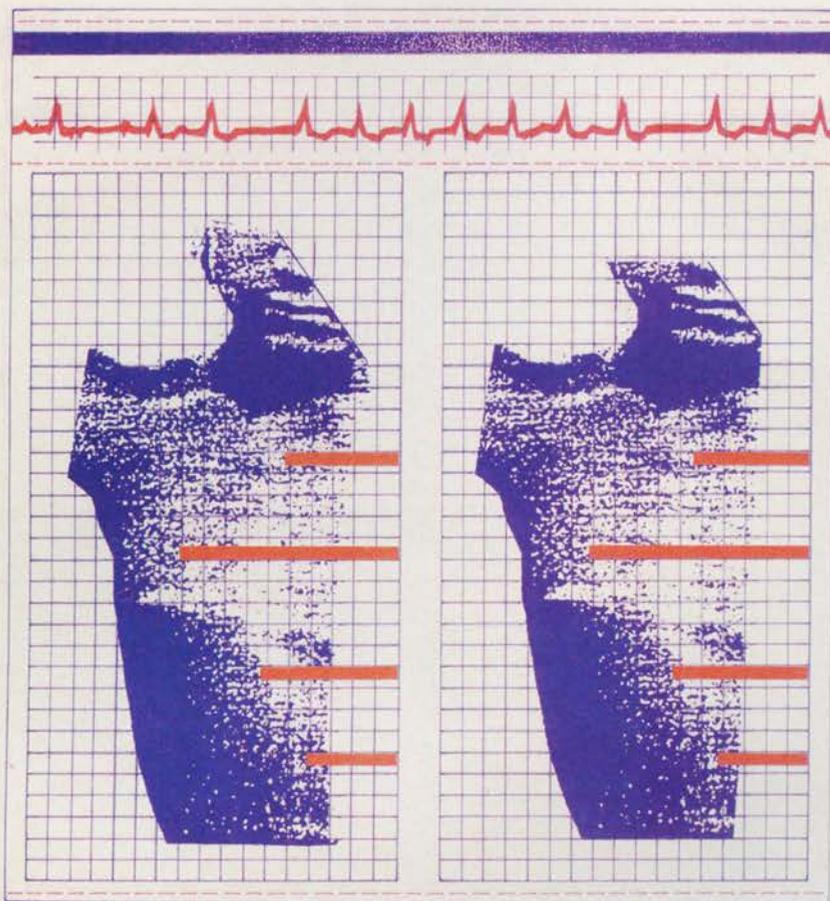
que sobrevivem com coração que possui uma cicatriz residual e músculo cardíaco com propriedades eletromecânicas diferentes do normal.

Sugestões para leitura

- GAUDRON, P., EILLES, C., ERTL, G. & KOCHSIEK, K. "Adaptation to cardiac dysfunction after myocardial infarction". *Circulation* 87(5):IV83-IV89, 1993.
- PFEFFER, M.A., & BRAUNWALD, E. "Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications". *Circulation* 81:1161-1172, 1990.
- MILL, J.A., STEFANON, I., LEITE, C.M. & VASSALLO, D.V. "Changes in performance of the surviving myocardium after left ventricular infarction in rats". *Cardiovascular Research* 24:748-753, 1990.



ALTERAÇÕES ELÉTRICAS DO CORAÇÃO INFARTADO



Luciane Cláudia Barcellos

Masako O. Masuda

Laboratórios de Eletrofisiologia Cardíaca e Membranas Excitáveis,

Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho,

Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Os casos de pessoas que sofreram infarto do miocárdio e conseguiram se recuperar – cicatrizar a ferida – são atualmente alvo de atenção entre os pesquisadores, pelo alto índice de morte súbita registrado nesses pacientes. Muitos trabalhos associam os infartos cicatrizados a arritmias espontâneas nos ventrículos.

Daí o crescente interesse em estudar o comportamento elétrico do coração infartado, que consegue recuperar temporariamente suas funções, mas acaba por sucumbir.

O potencial de ação (PA) que se espalha pelo coração, iniciando cada batimento cardíaco, resulta da propagação de uma onda despolarizante, originada na chamada região marcapasso. Nela, o potencial de cada célula se torna positivo, retomando logo depois o valor negativo inicial. Esta propagação elétrica é um fator essencial para a contração sincronizada do miocárdio. Alterações no sistema de condução do potencial de ação, mudanças no período refratário (durante o qual, após o PA, a célula permanece inexcitável) ou na duração do potencial de ação são algumas das causas do aparecimento de arritmias.

Sabe-se que o aparecimento de arritmias ventriculares está relacionado com o aumento do risco de morte súbita de pacientes, por causas cardíacas. Entre elas, uma área de grande interesse são os casos de morte súbita em pacientes com infarto do miocárdio cicatrizado (pessoas que sofreram um infarto e se recuperaram). Vários trabalhos com modelos experimentais de infarto cicatrizado apontam uma grande incidência de arritmias ventriculares espontâneas. Por esse motivo, existe um grande interesse em estudar o comportamento eletrofisiológico do coração, com infarto do miocárdio cicatrizado.

O infarto antigo do miocárdio caracteriza-se morfológicamente pela presença de cicatriz e pela hipertrofia das fibras musculares, como conseqüência de sobrecargas hemodinâmicas, impostas ao miocárdio sobrevivente. A característica eletrofisiológica mais notável do miocárdio hipertrofiado é o aumento da duração do potencial de ação (DPA), descrito por vários autores em diferentes modelos experimentais. Esses autores observaram que

os PAs de coração infartado têm durações maiores que as de corações normais. Também notaram que, no tecido pericardial do coração infartado, apesar do aumento na duração do potencial de ação, há uma grande variabilidade na DPA e na própria configuração do PA.

Entre os vários modelos experimentais descritos na literatura para o estudo do miocárdio com infarto cicatrizado, escolhemos o modelo do rato. Os ratos são submetidos à ligadura da artéria coronária esquerda e, depois de um a dois meses, são sacrificados, para poder classificar seus corações segundo a presença ou não de cicatriz.

Corações com grande cicatriz transmural – cicatriz formada quando há necrose da parede miocárdica em toda a sua espessura – são classificados como infartados. Já os corações de ratos operados, que não apresentam cicatriz e, portanto, não sofreram infarto, são considerados falso-operados.

Para poder estudar os potenciais de ação, usamos tiras de ventrículo esquerdo de corações infartados e falso-operados, banhadas por uma solução nutritiva (Tyrode-rato), que continha, além de glicose, todos os íons necessários para a manutenção da atividade metabólica das células. Esta solução foi aquecida a $35 \pm 0.5^\circ\text{C}$ (a aproximadamente 35 graus centígrados), saturada com oxigênio. O tecido foi estimulado à frequência de 1 Hertz.

No tecido ventricular de ratos infartados, encontramos, como descrito na literatura, potenciais cujas durações estavam significativamente aumentadas quando comparados com potenciais obtidos de ratos falso-operados. A figura 1 mostra um potencial de ação de tecido ventricular de rato normal (A) e de um rato falso-operado (B), comparado com o PA de regiões vizinhas à cicatriz, em corações infartados de ratos (C, D, E e F). Nota-se que existe uma grande variabilidade quanto à forma do potencial de ação e também quanto à duração.

Sabe-se que a duração do potencial de ação é mantida basicamente por um 'ba-

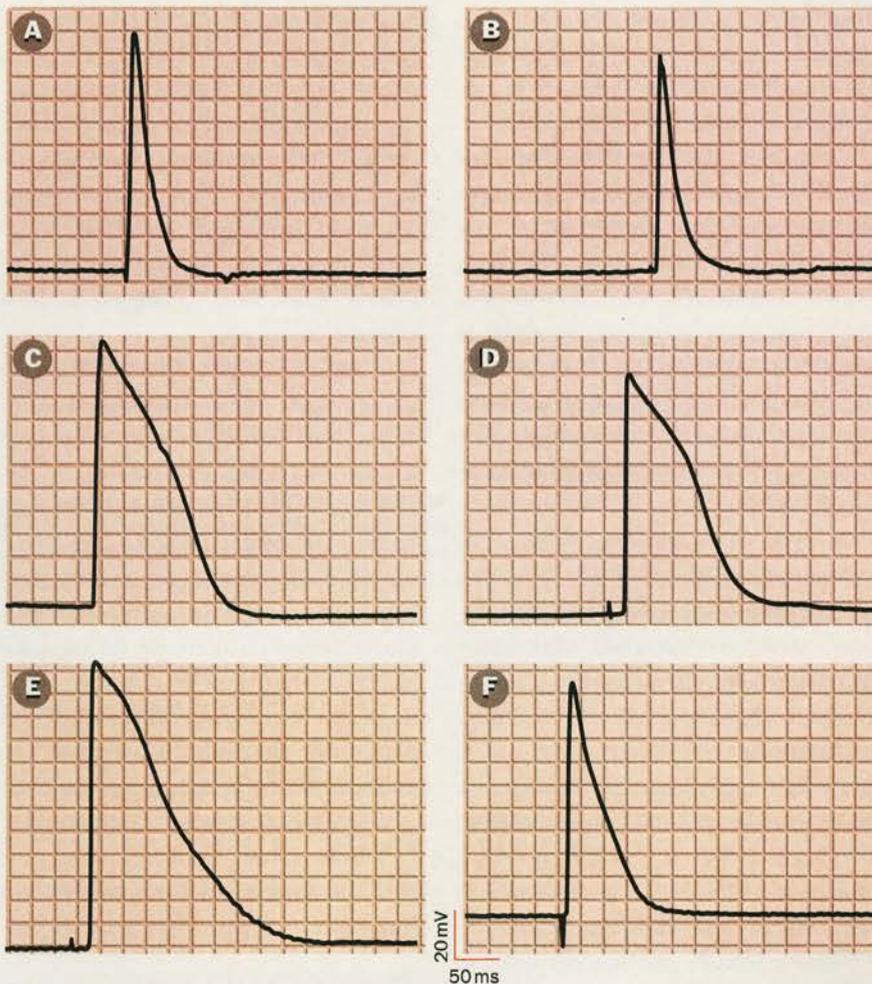


Figura 1. (A) Potencial de ação de rato falso-operado e potencial de ação de rato não operado (normal). (B) Observe-se que não existem diferenças quanto à forma e a duração entre ambos. (C, D, E e F) são potenciais de ação obtidos de corações de ratos infartados. Note-se a grande variabilidade existente nesse grupo.

lanço' entre correntes de influxo – que fazem com que o PA se mantenha despolarizado – e de efluxo – que permitem que o PA se repolarize. Qualquer mudança nesse equilíbrio fará com que o PA se repolarize mais rapidamente (encurte) ou mais lentamente (alargue). Desta forma, para que haja um alargamento do PA, tem que ocorrer um aumento nas correntes de influxo ou uma diminuição nas correntes de efluxo, retardando a repolarização. Entre as correntes de efluxo e influxo importantes para a manutenção da DPA, temos I_K e I_{to} (efluxo) e I_{Na-Ca} e I_{Ca-L} (influxo). Entre essas, optamos por avaliar inicialmente a participação da troca Na^+-Ca^{+2} (I_{Na-Ca}) no alargamento do PA de células ventriculares remanescentes ao infarto do miocárdio.

CORRENTES QUE ALTERAM O FUNCIONAMENTO CARDÍACO

O trocador Na^+-Ca^{+2} é uma proteína, presente na membrana sarcoplasmática, que carrega 3 Na^+ para o meio intracelular, ao mesmo tempo que retira 1 Ca^{+2} do citoplasma, gerando uma corrente de influxo. Muitos trabalhos sugerem que à fase final da repolarização do PA de ratos (chamada fase 3) esteja associada uma corrente de influxo que, provavelmente, é a corrente gerada pelo trocador Na^+-Ca^{+2} . Para saber se o alargamento observado no PA de animais infartados resultava de uma maior contribuição da corrente da troca Na^+-Ca^{+2} , retardando a repolarização do PA, usamos substituições parciais do sódio externo. Escolhemos esse modelo porque

seu funcionamento depende dos gradientes de Na^+ e de Ca^{+2} , de forma que, se diminuirmos o sódio externo, estaremos diminuindo sua atividade.

A corrente da troca $\text{Na}^+-\text{Ca}^{+2}$ é uma corrente de influxo durante todo o potencial de ação. Isto ocorre porque seu potencial de reversão muda de acordo com a concentração de cálcio interno. Desta forma, ao inibir uma corrente de influxo, o resultado esperado – se essa corrente estivesse aumentada na condição de infarto em ratos e contribuisse para o alargamento do PA – seria uma diminuição da DPA.

A princípio, estudamos o efeito de substituições parciais do sódio externo por lítio (80%), tris e sacarose (30%). Os resultados obtidos mostraram uma maior sensibilidade do PA de corações de ratos infartados do que dos PAs de ratos-controle (figura 2). Isso significa que, para o grupo dos ratos infartados, a redução do sódio externo diminuía a duração do PA, enquanto que, para o grupo dos falso-operados, a substituição do sódio externo não tinha nenhum efeito significativo.

Esse resultado nos sugeriu que, ao diminuir o sódio externo, poderia estar havendo uma redução de $I_{\text{Na-Ca}}$, que estaria presente de forma mais significativa no tecido infartado. Por outro lado, o mesmo resultado seria obtido (encurtamento do PA) se houvesse alguma redução na corrente de efluxo.

Sentimos, portanto, a necessidade de avaliar efetivamente se a redução da DPA, observada durante a perfusão do tecido com solução contendo baixo sódio extracelular, se devia a uma inibição da $I_{\text{Na-Ca}}$ ou se havia participação de outras correntes.

Para estudar a corrente da troca $\text{Na}^+-\text{Ca}^{+2}$, usamos a técnica de *Patch-Clamp* (*Whole-Cell*) em células ventriculares isoladas. Neste método é possível visualizar as correntes totais da célula. Para o estudo de $I_{\text{Na-Ca}}$ isoladamente, a célula foi banhada com Tyrode-rato e, a seguir, todo o sódio extracelular foi substituído por tris, e adicio-

nado à solução de Tyrode-rato $1\mu\text{M}$ de NiCl_2 (bloqueador da corrente do trocador). Além disso, foram bloqueadas farmacologicamente todas as outras correntes que pudessem interferir na visualização de $I_{\text{Na-Ca}}$. Assim, pela diferença entre a corrente registrada na presença de Na^+ externo e aquela registrada em ausência de Na^+ externo mais NiCl_2 , podíamos medir a corrente do trocador.

A figura 3 mostra a média de cinco experiências, usando o método descrito acima. Não existem diferenças entre os grupos infartados e controles, ao serem banhados com solução com zero sódio extracelular mais NiCl_2 (círculo vazio). Podemos dizer, portanto, que o alargamento do PA não é causado por um aumento na corrente do trocador $\text{Na}^+-\text{Ca}^{+2}$.

Como interpretar então o efeito da redução da concentração de sódio extracelular sobre a duração do potencial de ação de coração com infarto cicatrizado?

Foi descrito que o retículo sarcoplasmático (sistema presente no citoplasma que capta e armazena o cálcio citoplas-

mático) do miocárdio ventricular de ratos com infarto do miocárdio tem menor capacidade de captação de cálcio. Portanto, ao inibirmos o funcionamento do trocador $\text{Na}^+-\text{Ca}^{+2}$, provavelmente ocorrerá uma sobrecarga de cálcio no citoplasma, já que a função do trocador $\text{Na}^+-\text{Ca}^{+2}$ é a de retirar o cálcio do citoplasma, trocando-o por sódio.

Uma hipótese alternativa para explicar a diminuição da duração do PA nos corações infartados, em meio pobre de sódio, seria a presença de uma corrente de potássio ativada por cálcio, presente de uma forma mais significativa nos corações de ratos infartados.

Em condições normais, o canal poderia não estar ativado devido a menor concentração de cálcio no citoplasma, permitindo a ocorrência de um PA longo, produzido por um mecanismo ainda desconhecido. Na condição de sobrecarga de cálcio, ela seria ativada, reduzindo a duração do PA.

Para avaliarmos a hipótese da existência de um canal de potássio ativado por cálcio, usamos a rianodina, um alcalóide

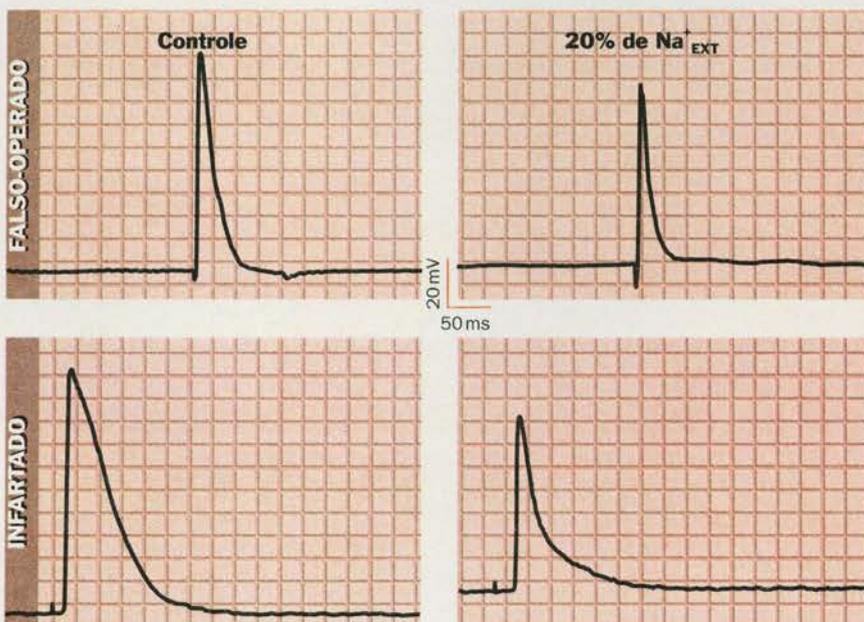


Figura 2. Potenciais de ação obtidos de tiras do miocárdio ventricular de ratos falso-operados e infartados. Observa-se que ao perfundirmos o tecido de rato falso-operado com solução de Tyrode-rato, na qual 80% do sódio extracelular foi substituído por lítio, houve um pequeno encurtamento do PA. O grupo dos ratos infartados, no entanto, sofreu um encurtamento acentuado do PA.

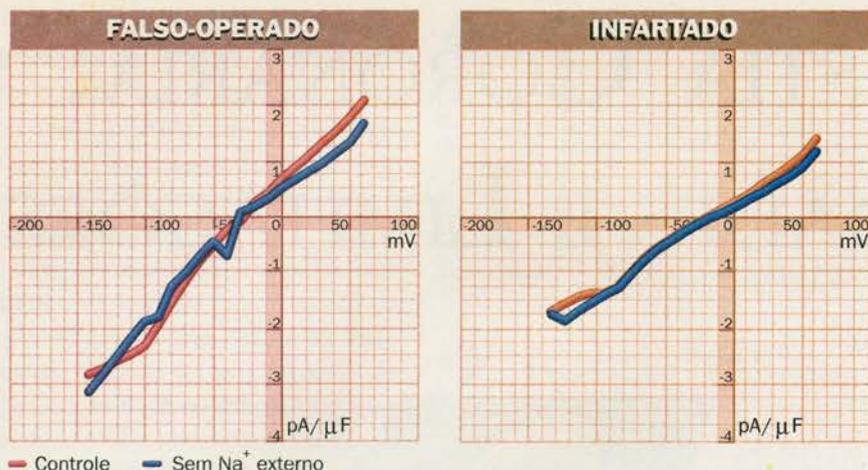


Figura 3. Efeito do 0 sódio externo, sobre a corrente do trocador $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$, em células ventriculares isoladas de coração de ratos falso-operados e infartados, utilizando a técnica de Patch-Clamp (Whole-Cell) na qual pode-se obter as correntes totais da célula. A curva corrente/voltagem representa os pontos médios de vários experimentos. Note-se que não houve diferenças entre os grupos.

conhecido por liberar as reservas de cálcio do retículo sarcoplasmático (RS) via túbulos (T) para o meio extracelular, de forma a que o RS não possa mais armazenar cálcio (ver 'Processos de contração miocárdica', neste número). Ocorre uma redução nos níveis de cálcio citoplasmáticos.

CORAÇÕES INFARTADOS E FALSO-OPERADOS

A superfusão de Tyrode-rato contendo rianodina teve um efeito diferencial entre os grupos falso-operado e infartado (figura 4). No grupo dos ratos falso-operados, o potencial de ação teve uma tendência

ao encurtamento, ou não chegou a produzir nenhum efeito.

Nos ratos infartados, os resultados mostram um alargamento significativo da duração do potencial de ação.

O efeito diferencial da rianodina entre o grupo-controle e o de infartados sugere a presença de uma corrente de efluxo sensível a cálcio em animais infartados. Com a diminuição do cálcio dentro do citoplasma, essa corrente não seria ativada, alargando o potencial de ação.

A partir desses resultados, concluímos que o alargamento do potencial de ação em corações de ratos infartados não é consequência de um maior funcionamento do trocador $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$, mas de alguma outra causa. Em segundo lugar, detectamos no coração infartado uma corrente de efluxo, modulada por cálcio citosólico, que não existe no coração normal.

Dois grupos de resultados corroboram essa afirmação. Primeiro, o potencial de ação do tecido ventricular de coração infartado aumenta quando a concentração de cálcio se reduz dentro do citoplasma, pelo tratamento com a rianodina. Em contrapartida, quando há sobrecarga de cálcio no citoplasma (por redução do sódio extracelular), observa-se que ocorre uma diminuição da duração do potencial de ação.

A presença dessa corrente é contraditória com o aumento da duração do potencial de ação, porque é uma corrente de efluxo e, portanto, não é a causa do alargamento do potencial.

O alargamento dessa duração poderia estar sendo provocado pelo aumento de correntes de influxo, como um aumento na corrente de cálcio do tipo L ($I_{\text{Ca,L}}$), ou pela redução de correntes de efluxo, como a corrente de potássio retardada (I_{K}) ou a corrente transitória de efluxo (I_{to}). No momento, essas possíveis alterações estão sendo estudadas em nosso laboratório, para poder entender efetivamente os mecanismos envolvidos no alargamento do potencial de ação.

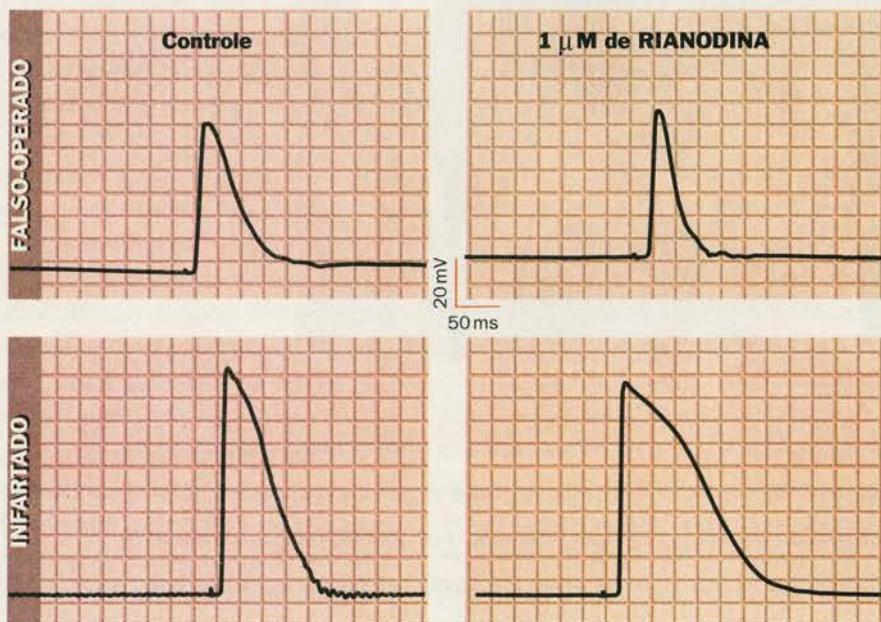


Figura 4. Potenciais de ação obtidos de coração de rato falso-operado e rato infartado. Note-se que ao perfundirmos o tecido ventricular de rato falso-operado com solução de Tyrode-rato que continha $1\mu\text{M}$ de rianodina, houve um encurtamento da duração do PA, enquanto no tecido ventricular de rato infartado o efeito foi contrário, ou seja, ocorreu um alargamento do PA.

ANGIOPLASTIA CORONÁRIA: POSSIBILIDADES E LIMITAÇÕES

Edson A. Saad

*Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do
Rio de Janeiro.*



Angioplastia, técnica para desobstrução de vasos sanguíneos 'entupidos' por placas de gordura denominadas ateromas, tem sido cada vez mais usada em pacientes com angina ou infarto, que antes só tinham como alternativa os medicamentos ou, nos casos mais graves, a cirurgia de revascularização miocárdica. É classificada como técnica invasiva, porque é feita com equipamento – basicamente catêteres e um balão – que é introduzido dentro do vaso sanguíneo.

Nos últimos anos, os equipamentos utilizados na angioplastia foram se tornando cada vez mais sofisticados, a técnica progrediu e os operadores ganharam mais habilidade. Entretanto, ensaios comparativos feitos em vários centros cardiológicos internacionais indicam que ela apresenta alguns inconvenientes. Este artigo analisa os casos em que a angioplastia é recomendada e faz uma avaliação da relação risco/benefício envolvida.

O tratamento não cirúrgico de artérias obstruídas por aterosclerose foi introduzido em 1964, quando Dotter e Judkins realizaram a primeira angioplastia transluminal em uma artéria femoral estreitada. Nos anos 70, Grüntzig modificou o catéter de dilatação para permitir o seu uso em artérias coronárias, e em setembro de 1977 realizou a primeira angioplastia coronária. Desde então esse procedimento vem sendo usado em muitos pacientes com angina e infarto agudo do miocárdio. Em 1990, só nos Estados Unidos, cerca de 300 mil pessoas submetem-se à angioplastia.

Inicialmente a angioplastia se limitou ao tratamento de lesões recentes e localizadas nos segmentos proximais (mais largos) das artérias coronárias, mas melhorias nos equipamentos e nas técnicas de realização expandiram seu uso a pacientes com lesões mais complexas, ou localizadas em segmentos distais (mais finos) nas artérias coronárias, com riscos relativamente mais altos de complicação.

DETALHES DO PROCEDIMENTO

Como regra geral, a angioplastia é reservada a pacientes com angina ou com evidência de isquemia miocárdica. Requer um operador especialmente treinado e habilitado, suporte cirúrgico cardiotorácico dis-

ponível, além de equipamentos de alta resolução em fluoroscopia. O procedimento consiste na introdução de catéteres de grande diâmetro interno, bastante flexíveis e com um balão, para desobstruir o bloqueio causado pelo ateroma. Após a angioplastia, o paciente é observado por 4 a 8 horas e, se houver possibilidade de trombose, é tratado com heparina, mantendo repouso no leito por 8 a 24 horas, e recebe alta em 48 horas.

MECANISMO DA DILATAÇÃO ARTERIAL

O mecanismo pelo qual a angioplastia aumenta o tamanho da luz da artéria tem sido estudado em animais e cadáveres. O trauma induzido pelo balão causa desnudação endotelial, rachadura e desrupção do ateroma, destruição da camada mais interna e da placa da camada média subjacente, estiramento e fissura das camadas internas, denominadas íntima, média e adventícia, que é a mais externa, com dilatação aneurismática resultante (figura 1).

A fissura da placa, o estiramento da média e da adventícia e a separação do ateroma da camada média subjacente respondem pelo aspecto de nebulosidade, localizada na área dilatada do vaso, na

presença de dissecação ou flap da íntima (segmento da camada íntima que é descolado da camada média pelo processo de angioplastia).

Estudos por ultra-som intracoronário, que permite uma visão de área de secção transversal de artéria a partir de seu interior, têm comprovado *in vivo* esses achados morfológicos. Com a imagem ultrassônica intracoronária detecta-se dissecação da parede da artéria, às vezes extensa, em 50 a 80% dos pacientes que tiveram uma angioplastia bem-sucedida. Dilatação e expansão aneurismática do vaso também podem ser observadas.

Essas alterações morfológicas dilatam o vaso e abrem novas vias de fluxo sanguíneo, aumentando a sua luz. A insuflação do balão pode no entanto ser danosa, causando hemorragia da placa e uma dissecação extensa. Isso resulta em diminuição da luz, deposição de plaquetas ou formação de trombo (coágulo), processos que podem ser reduzidos com a administração de aspirina e heparina, respectivamente.

Nas semanas seguintes, um remodelamento favorável da placa rompida e a endotelização – crescimento do endotélio para a frente e por sobre uma lesão, ou seja, a recuperação da artéria – dos locais de injúria da íntima resultam no aumento do tamanho da luz do vaso. Estudos angiográficos mostram que a desrupção da íntima usualmente resolve-se um mês após uma angioplastia bem-sucedida.

EFICÁCIA DA ANGIOPLASTIA

Com equipamentos modernos e operadores habilitados, a dilatação de uma artéria coronária parcialmente obstruída varia de 97% – nas obstruções localizadas, com fluxo central (passagem de sangue pelo meio do vaso) e não calcificadas –, a 85% nas lesões mais complexas, longas, excêntricas (placa não-uniforme, obstruindo mais um lado do vaso) e/ou calcificadas. Uma angioplastia bem-sucedida faz com que o vaso recupere pelo menos 50% do seu diâmetro, o que é comprovado visualmente pela angiografia (figura 2).

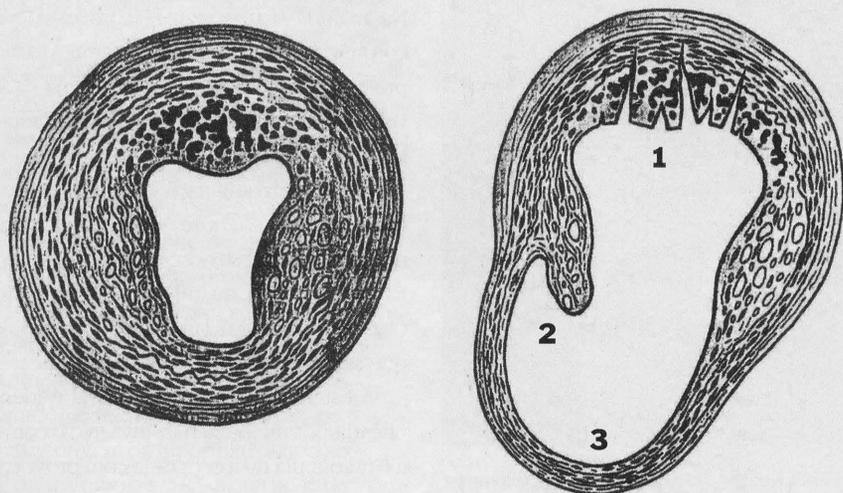


Figura 1. Secção transversal de uma artéria coronária antes (à esquerda) e depois (à direita) de uma angioplastia bem-sucedida. Depois que o balão é inflado, o lúmen se alarga com a fissura da placa (1), com a separação da placa que estava presa às camadas subjacentes (2) e com o estiramento da porção menos comprometida da artéria (3).

No conjunto, a angioplastia é bem-sucedida em 90% dos casos de estenose arterial coronária. Em 10% dos pacientes, ela não tem sucesso, ou porque a estenose não pôde ser atravessada pelo guia ou pelo balão, ou porque não pôde ser adequadamente dilatada, mesmo com o uso de um balão de tamanho apropriado e bem colocado. Outra causa de insucesso pode ser uma oclusão aguda abrupta do vaso pós-procedimento.

Os menores índices de sucesso ocorrem nas estenoses longas, excêntricas, anguladas, calcificadas ou localizadas no óstio (orifício de início de um vaso) da artéria ou no local de uma ramificação, ou

ainda associadas a trombo intraluminal. O índice de sucesso é menor em pacientes idosos com angina instável e nas pacientes do sexo feminino.

Nas artérias com oclusão total, o sucesso inicial da angioplastia é bem mais baixo, na faixa dos 65 a 70%, porque é mais difícil manipular o guia através de um vaso ocluído. Em alguns casos, o catéter-guia pode ser suavemente avançado através de um trombo oclusivo não completamente organizado. Além do menor índice de sucesso na angioplastia das oclusões arteriais totais, a restenose nesses casos é bem mais freqüente: a oclusão volta a se manifestar em cerca de 1/3 dos pacientes.

A angioplastia tem mais chance de sucesso em oclusões curtas, instaladas há menos de três meses, de formato afilado, não calcificadas, ou que não sejam funcionalmente substituídas por vasos colaterais (vasos sanguíneos que, saindo da porção proximal de uma artéria, vão alimentá-la depois da região estreitada).

Também é possível dilatar enxertos de safena aorto-coronários. A viabilidade desse procedimento leva em conta a mortalidade mais elevada com uma segunda operação de *bypass* (colocação de ponte). Em pacientes devidamente selecionados, a angioplastia de enxertos de veia safena tem um índice de sucesso e freqüência de complicações agudas similares àqueles com vasos nativos doentes. Mas a incidência de restenose e de eventos tardios (infarto do miocárdio, necessidade de cirurgia de revascularização ou morte) é mais alta.

Embora a incidência de restenose em enxertos de veia safena possa ser reduzida pela colocação de um *stent*, ainda não existem comparações diretas desse procedimento com a angioplastia isolada. A probabilidade de sucesso na angioplastia de enxertos de veia safena é maior quando a cirurgia tem menos de três anos e as estenoses afastadas do óstio e do enxerto na aorta.

ANGINA ESTÁVEL DE ESFORÇO

Na maioria dos pacientes com estenose coronária arteriosclerótica, a angioplastia promove um alívio efetivo da angina estável. Quando múltiplos vasos são atingidos, a possibilidade de um alívio completo e prolongado da angina é menor, uma vez que o risco de restenose é aumentado quando mais de uma estenose é dilatada no mesmo paciente, ou quando apenas um vaso ('vaso culpado') é dilatado, na suposição de que seja o responsável pelos sintomas.

A estenose 'culpada' em geral é identificada por métodos não-invasivos, como a cintilografia ou a ecografia com provocação de isquemia miocárdica, ou pela eletrocardiografia durante dor, em comparação com as características angiográficas da estenose.

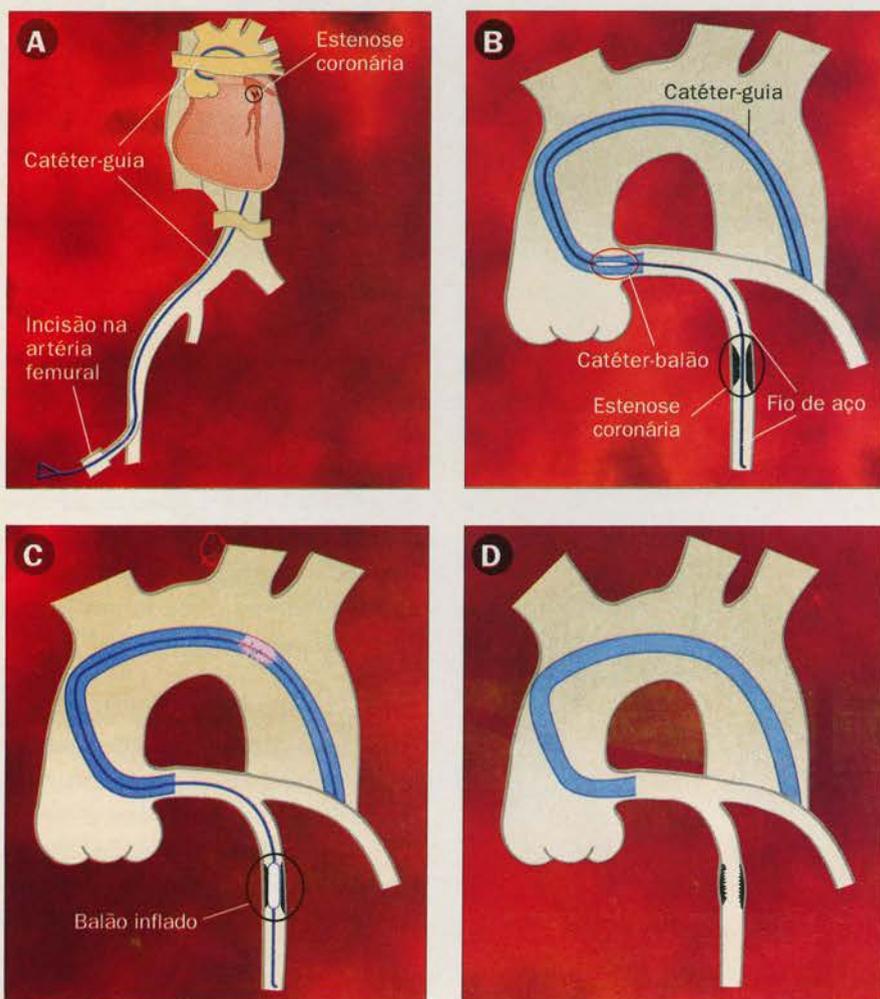


Figura 2. O catéter-guia é introduzido através de uma incisão na artéria femoral e avançado até o óstio da artéria coronária doente (A). Um fio de aço faz o balão avançar através do lúmen central até a artéria doente e através da estenose (B). O balão é deslizado para a frente sobre a corda-guia, posicionando-se ao lado da estenose e é inflado (C). Depois de inflado uma ou mais vezes, o balão é removido com a corda-guia, e um angiograma final é obtido (D).

Existem poucas comparações diretas entre os resultados da terapêutica médica da angioplastia e da cirurgia de revascularização miocárdica no tratamento da angina estável. Um estudo muito importante (analisando lesões da artéria descendente anterior) foi publicado por Hueb e colaboradores, do Instituto do Coração (InCor), Universidade de São Paulo.

A longo prazo, nesses casos, o tratamento cirúrgico é de longe o que resulta em menor mortalidade, maior alívio de sintomas e melhor qualidade de vida. Sem dúvida, a vantagem da angioplastia é evitar a abertura do tórax. Esse é o maior inconveniente da cirurgia, se descartarmos as considerações de ordem econômica. Mas ela é complicada por elevada incidência de infarto no primeiro ano, menor alívio dos sintomas, incidência alta de restenose e necessidade de cirurgia em um número muito grande de pacientes.

Em números gerais, nesse tipo de lesão, a angioplastia pode ter 97% de sucesso, cerca de 1% de mortalidade, 3 a 5% de infarto, alguns desses casos necessitando cirurgia cardíaca, com 14% de risco em média pelas séries publicadas e 30 a 57% de restenose de três a seis meses, enquanto na cirurgia, seja safena aorto-coronária ou enxerto de mamária coronária, a mortalidade é inferior a 1%, a incidência de infarto transoperatório também, a sobrevida em 12 anos é de 87%, independentemente do que ocorra em outras artérias, e a patência (permeabilidade) do enxerto mamária-coronária é de 98% em 10 anos.

Por isso, considero a cirurgia como o melhor procedimento para a lesão isolada da artéria descendente anterior alta, e prefiro indicar a cirurgia com enxerto de mamária esquerda ou direita na descendente anterior, nos casos de obstruções nessa artéria situadas antes da primeira diagonal, um ramo da artéria coronária esquerda, ou antes da primeira septal (septais são artérias que saem da artéria descendente anterior que oxigenam o septo intraventricular).

Entre os estudos que compararam o

tratamento médico, a cirurgia e a angioplastia, o ACME (Angioplasty Compared to Medicine) analisou 212 pacientes com angina estável e isquemia miocárdica provocada, e lesão de um único vaso coronário, randomicamente tratados. Embora o sucesso inicial da angioplastia tenha sido apenas de 80%, os pacientes desse grupo apresentaram mais tolerância ao exercício, que foi o objetivo primário do estudo, e usaram menos medicação anti-anginosa. Nesse grupo verificou-se ainda uma menor incidência de angina do que no tratado medicamente (64% x 46%, $P < 0,01$).

Contudo, esse grupo de angioplastia teve maior frequência de infarto do miocárdio (4%) e de cirurgia de revascularização de emergência (2%) do que o outro. Assim, uma vez que a angioplastia pode eventualmente resultar em curso pior do que o tratamento clínico, seus riscos e benefícios devem ser analisados em bases individuais.

Atualmente estão em curso vários ensaios comparando a angioplastia com a cirurgia de revascularização miocárdica em pacientes com angina estável e lesão de um vaso ou de múltiplos vasos coronários, como EAST (Emory Angioplasty *versus* Surgery Trial), ERACI (Argentine Randomized Trial of Coronary Angioplasty *versus* Bypass Surgery in Multiple Vessel Disease), RITA (Randomized Intervention Treatment of Angina), BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation), GABI (German Angioplasty Bypass Investigation) e CABRI (Coronary Artery Bypass Revascularization Intervention).

O estudo RITA, iniciado em 1993 com 1.011 pacientes seguidos por dois anos e meio, mostrou a mesma proporção de morte e de infarto nos submetidos a angioplastia ou cirurgia e igual capacidade para exercício. Contudo, comparados com os pacientes submetidos a cirurgia, os tratados por angioplastia têm maior incidência de angina, requerem mais medicação anti-anginosa e são frequentemente encaminhados à angioplastia de repetição ou cirurgia de revascularização.

O estudo ERACI relata resultados similares após um ano de seguimento. Devido ao declínio ao longo do tempo na patência do enxerto aorto-coronário, conclusões definitivas sobre as vantagens relativas destes dois procedimentos devem ainda aguardar um seguimento mais prolongado nesses ensaios.

ANGINA INSTÁVEL

Nos pacientes com angina instável tratados medicamente, 1 a 5% morrem e 2 a 10% têm infarto antes da alta hospitalar. A angina instável requer um tratamento médico agressivo seguido de angioplastia ou revascularização, quando possível. No entanto, alguns médicos ainda reservam estes procedimentos para os pacientes que persistem com angina a despeito de terapêutica médica intensiva.

O sucesso inicial da angioplastia na angina instável é ligeiramente menor (cerca de 85%) do que na angina estável (90%). Nos pacientes de angina instável, também é maior a incidência de fechamento abrupto e restenose. Alguns estudos sugerem que esse desenvolvimento pode ser reduzido prolongando a infusão de heparina, retardando a realização da angioplastia para 10 a 14 dias após a resolução dos sintomas, ou administrando trombolítico intravenoso antes, durante e após a angioplastia.

O estudo TIMI, fase IIIb, ainda está analisando os resultados de uma comparação entre a realização imediata de coronariografia e revascularização ou angioplastia e o tratamento mais conservador, com procedimentos invasivos realizados apenas quando clinicamente indicados, nos pacientes de angina instável. Por enquanto, qualquer estratégia terapêutica ainda é aceitável.

Na minha opinião, esses pacientes devem ser tratados medicamente até a estabilização dos sintomas, e após sete a 14 dias realizada a coronariografia e a cirurgia de revascularização miocárdica quando factível, ou a angioplastia coronária para os não portadores de lesão na artéria descendente anterior alta, antes da primeira diagonal ou da primeira septal.

INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

Em pacientes com infarto agudo transmural em evolução, os índices de sobrevivência em um ano após angioplastia primária são de 90 a 96%. Três estudos randomizados compararam a angioplastia com a terapêutica trombolítica nestes casos, verificando a restauração de um fluxo anterógrado na artéria envolvida no infarto em cerca de 95% dos pacientes submetidos a angioplastia, percentagem mais alta do que a do grupo tratado com terapêutica trombolítica, em torno de 70 a 75%.

Além disso, nos tratados com angioplastia primária ocorreram menos eventos adversos no hospital, como infarto não fatal ou morte, e subsequentemente uma incidência menor de angina recorrente ou de cirurgia de revascularização miocárdica. Comparada com a terapêutica trombolítica, a angioplastia primária no infarto agudo foi especialmente vantajosa em pacientes considerados de alto risco, isto é, com mais de 65 anos, infarto anterior e taquicardia persistente.

Porém, antes que a angioplastia primária seja recomendada como um procedimento-padrão nos pacientes com infarto agudo, esses dados devem ser confirmados em ensaios maiores. Nesses casos, ela envolve mais recursos hospitalares, mais equipamento e pessoal, o que nem sempre é imediatamente disponível na maioria dos centros médicos.

Nos pacientes com infarto agudo do miocárdio complicado por choque cardiogênico, a mortalidade hospitalar situa-se entre 80 e 90%. Estudos retrospectivos sugerem que esse prognóstico melhora bastante se a artéria relacionada ao infarto for desobstruída por uma angioplastia de emergência. O benefício dessa estratégia ainda está sendo avaliado e ela só deve ser adotada como rotina depois de conhecidos esses resultados.

ANGIOPLASTIA APÓS TERAPÊUTICA TROMBOLÍTICA

Embora a terapêutica trombolítica

restaure a perfusão anterógrada (passagem de sangue por uma artéria da sua origem até a sua terminação) da artéria coronária em 75 a 90% dos pacientes, muitos permanecem com uma estenose residual severa que pode levar a infarto ou trombose recorrente. Quando realizada logo após a trombólise, a angioplastia pode reduzir a gravidade dessa estenose residual e, conseqüentemente, a possibilidade de oclusão recorrente, melhorando a morbidade e a mortalidade do infarto do miocárdio.

Vários ensaios têm demonstrado que a angioplastia logo após a medicação trombolítica intravenosa não é benéfica e pode mesmo ser prejudicial. Na primeira fase do estudo TAMI e no TIMI IIa, pacientes com infarto agudo do miocárdio que receberam terapêutica trombolítica por ativador do plasminogênio plasmático foram randomicamente selecionados para angioplastia dentro de duas horas ou um a 10 dias depois. No TAMI, os dois grupos tiveram função ventricular similar quando receberam alta hospitalar, porém os que foram submetidos à angioplastia imediata tiveram maior incidência de complicações hemorrágicas. No TIMI IIa, os submetidos a angioplastia imediata após a terapêutica trombolítica tiveram aumento da incidência de efeitos adversos combinados (morte, reinfarto, cirurgia de revascularização ou transfusão).

No Ensaio Cooperativo Europeu, a realização de angioplastia logo após a administração de ativador de plasminogênio plasmático não influenciou o tamanho do infarto nem sua reincidência, mas aumentou a incidência de isquemia recorrente, complicações hemorrágicas e transfusões sanguíneas. A mortalidade foi mais alta em duas semanas e em um ano nos submetidos à angioplastia imediata. Resultados idênticos, obtidos com estreptoquinase, foram publicados em 1992 por O'Neal e colaboradores.

Assim, a angioplastia de rotina da artéria relacionada ao infarto dentro de horas da administração da terapêutica trombolítica

ca não resulta em nenhum benefício e os pacientes tratados desta maneira podem ter aumento de risco de efeitos adversos.

Dois grandes estudos testaram a hipótese de que a angioplastia retardada da artéria relacionada ao infarto, depois da terapêutica trombolítica intravenosa, reduziria a mortalidade e a morbidade a longo prazo. Em ambos, os pacientes receberam essa terapêutica e foram randomicamente tratados por angioplastia um a dois dias após o infarto ou receberam terapêutica médica conservadora, submetendo-se à angioplastia apenas no caso de isquemia espontânea ou provocada por testes.

No estudo SWIFT (Should We Intervene Following Thrombolysis, 1991), 800 pacientes receberam o complexo anizoilado plasminogênio estreptoquinase ativador, intravenoso, e foram randomicamente submetidos à angioplastia 18 a 48 horas depois, ou receberam terapêutica conservadora. Após cinco semanas e subsequentemente após um ano, a função ventricular, a morbidade e a mortalidade foram semelhantes nos dois grupos. Concluiu-se assim que a angioplastia, realizada como rotina 18 a 48 horas após a terapêutica trombolítica intravenosa e na ausência de isquemia espontânea ou provocada, não melhora a sobrevida ou a função ventricular esquerda.

Esses estudos indicam claramente que, entre os pacientes tratados com terapêutica trombolítica, a angioplastia deve ser reservada para aqueles com evidências sintomáticas objetivas ou provocadas de isquemia.

Com relação aos resultados desses estudos, acredito que ocorre o mesmo fenômeno verificado com os antidiabéticos orais estudados na década de 50: aceitação pública e repúdio privado. Por esse motivo, adoto a prática de submeter esses pacientes à coronariografia na segunda semana após a terapêutica trombolítica e só então decidir pela cirurgia ou, na presença de estenose residual coronária, pela angioplastia.

COMPLICAÇÕES DA ANGIOPLASTIA A CURTO PRAZO

Embora a angioplastia seja em geral um procedimento seguro, podem ocorrer complicações ocasionais, inclusive infarto do miocárdio em 3 a 5% dos casos, necessidade de cirurgia de revascularização imediata urgente em 3 a 7% e morte em 0 a 2%.

As complicações estão ligadas à dissecação arterial coronária extensa, à trombose intracoronária ou a ambas, resultando em oclusão aguda do vaso. Perfuração da artéria coronária, ruptura ou embolização são raras e mais freqüentes nos enxertos de veia safena do que nos vasos nativos. Em cerca de 2 a 8% dos pacientes ocorre a oclusão aguda do vaso. Esse fenômeno responde pela imensa maioria das complicações a curto prazo. Em 75% dos casos essa oclusão aguda ocorre minutos após a angioplastia, ainda dentro da sala de hemodinâmica, e os outros 25% usualmente dentro de 24 horas do procedimento.

Três processos fisiopatológicos podem contribuir para a oclusão aguda do vaso após a angioplastia: dissecação extensa, trombose e vasoespasma coronário. Um certo grau de dissecação intimal caracterizado angiograficamente por um defeito de enchimento linear no vaso, ou mesmo um flap associado com um aspecto nebuloso do vaso naquele local, é freqüentemente observado após a grande maioria das angioplastias coronárias.

Quando a dissecação é extensa, contudo, as alterações radiológicas são facilmente perceptíveis e a luz do vaso pode ser comprometida. A dissecação extensa traduz invariavelmente lesão das camadas profundas da artéria com hemorragia intramural. Cerca de 10% dos pacientes com dissecação coronária pós-angioplastia necessitam cirurgia de urgência ou apresentam infarto agudo, ou morrem. Em contraste, apenas 2% dos pacientes sem dissecação extensa têm uma complicação mais séria. A formação de trombo é caracterizada angiograficamente por um defeito de enchimento intraluminal ou uma

área com deposição de contraste radiológico. Os trombos se formam mais freqüentemente em pacientes com dissecação extensa ou estenose residual severa pós-angioplastia, nos que já tinham trombos intracoronários e nos que não receberam terapêutica prévia por antiplaquetários.

Variáveis clínicas, anatômicas e ligadas ao procedimento se associam ao aumento de incidência da oclusão aguda pós-angioplastia (figura 3). Quanto maior o número de variáveis presentes, maior a possibilidade de oclusão aguda do vaso. As conseqüências variam amplamente: pacientes com circulação colateral adequada podem evoluir sem dor no peito, alterações eletrocardiográficas ou comprometimento hemodinâmico. Mais comumente a oclusão abrupta é acompanhada de desconforto torácico e evidências eletrocardiográficas de isquemia, exigindo revascularização imediata do vaso ocluído, ou por nova angioplastia, com ou sem colocação de *stents*, ou por cirurgia de revascularização miocárdica, a fim de limitar a injúria do miocárdio.

COMPLICAÇÕES A LONGO PRAZO

Nos pacientes que tiveram sucesso com a angioplastia, a principal limitação a longo prazo de uma sobrevivência livre de eventos é a recorrência da estenose ou restenose. Embora os avanços na terapêutica médica ou no procedimento técnico nas últimas décadas tenham reduzido a incidência da oclusão aguda, a incidência da restenose não mudou substancialmente.

Define-se restenose como uma redução de 50% na luz do vaso no local de uma angioplastia bem-sucedida, o que ocorre com cerca de 1/3 dos pacientes submetidos a esse procedimento e em cerca de 60% dos que já tinham a artéria ocluída. Tipicamente se verifica entre um e três meses após a angioplastia e em 95% dos casos nos seis primeiros meses. É rara antes do primeiro ou depois do sexto mês.

Numerosas variáveis clínicas, anatômicas ou ligadas ao procedimento também se associam à incidência da restenose (figura 4). Entre as variáveis clínicas mais im-

portantes, a diabetes e a angina instável são as mais comuns. No entanto, devido às diferenças no seguimento angiográfico e às características dos pacientes estudados, bem como à natureza retrospectiva dos estudos publicados, o uso das variáveis clínicas como fator preditivo da restenose é de menor valor e deve ser avaliado em bases individuais.

A maioria dos pacientes com restenose pós-angioplastia apresenta angina recorrente, mas em alguns essa é assintomática, evidenciável apenas pelos testes provocativos de isquemia ou nova angiografia. Raramente o infarto do miocárdio é uma manifestação inicial da restenose. O prognóstico desses pacientes é geralmente bom e uma nova angioplastia pode ser contemplada para aqueles com sintoma recorrente.

Em geral, a restenose ocorre no mesmo local da angioplastia prévia, com o mesmo aspecto angiográfico. Vários meios têm sido utilizados para seu tratamento preventivo (figura 5). A incidência de restenose após colocação eletiva de um *stent* coronário parece ser mais baixa, mas resultados de estudos randomizados ainda estão para ser publicados (ver 'Novos rumos da cardiologia', neste número). A aterectomia coronária pode ser utilizada para lesões ostiais ou lesões calcificadas.

I. Variáveis clínicas:

- Sexo feminino
- Angina instável
- Doença de múltiplos vasos

II. Variáveis anatômicas:

- Trombo intracoronário
- Estenose excêntrica
 - em bifurcação
 - em local de dobra arterial calcificada
 - maior que 10 mm de extensão
- Estenoses seqüenciais
- Doença arterial difusa

III. Variáveis ligadas ao procedimento:

- Dissecação coronária extensa
- Uso de balão de tamanho excessivo

Figura 3. Variáveis associadas a risco de oclusão arterial aguda durante angioplastia transluminal coronária.

I. Variáveis clínicas:

- Sexo masculino
- Fumo
- Diabetes mellitus
- Hipertensão arterial
- Hipercolesterolemia
- Doença renal avançada
- Angina vasoespástica
- Angina instável
- Intervalo curto entre angioplastia prévia e recorrência de sintomas

II. Variáveis anatômicas:

- Estenose proximal
- Enxerto de veia safena
- Envolvimento da artéria descendente anterior
- Oclusão arterial crônica
- Estenose > 5-10 mm de extensão
- Estenose severa pré-angioplastia

III. Variáveis ligadas ao procedimento:

- Estenose residual > 30%
- Luz residual reduzida
- Uso de balões de tamanho inadequado

Figura 4. Variáveis associadas a risco aumentado de restenose.

I. Agentes antiplaquetários:

- Aspirina e dipiridamol
- Ticlopidina
- Prostaciclina
- Ciprostone
- Inibidor de Tromboxane sintetase
- Antagonista de receptor de serotonina

II. Agentes antitrombóticos:

- Heparina
- Warfarin

III. Bloqueadores dos canais de cálcio:

- Nifedipina
- Diltiazem

IV. Agentes antiproliferativos:

- Corticosteróides
- Colchicina

V. Hipolipemiantes:

- Ácidos graxos n-3
- Lovastatina

VI. Inibidores da enzima conversora da angiotensina:

- Cilazapril

VII. Inibidor de crescimento:

- Trapidil

Figura 5. Agentes farmacológicos avaliados em ensaios randomizados para reduzir a incidência de restenose pós-angioplastia.

Nessas, a incidência de oclusão aguda ou de restenose é similar à da angioplastia convencional.

Segundo estudos atuais, pacientes submetidos a aterectomia têm maior incidência de sucesso angiográfico na dilatação do vaso, mas também maior incidência de complicações agudas. A restenose ocorre em cerca de 50% dos casos tratados com aterectomia, em comparação a 57% tratados por angioplastia convencional. Atualmente, a aterectomia não parece ter vantagens definitivas sobre a angioplastia, mas refinamentos futuros da técnica podem mudar estes conceitos.

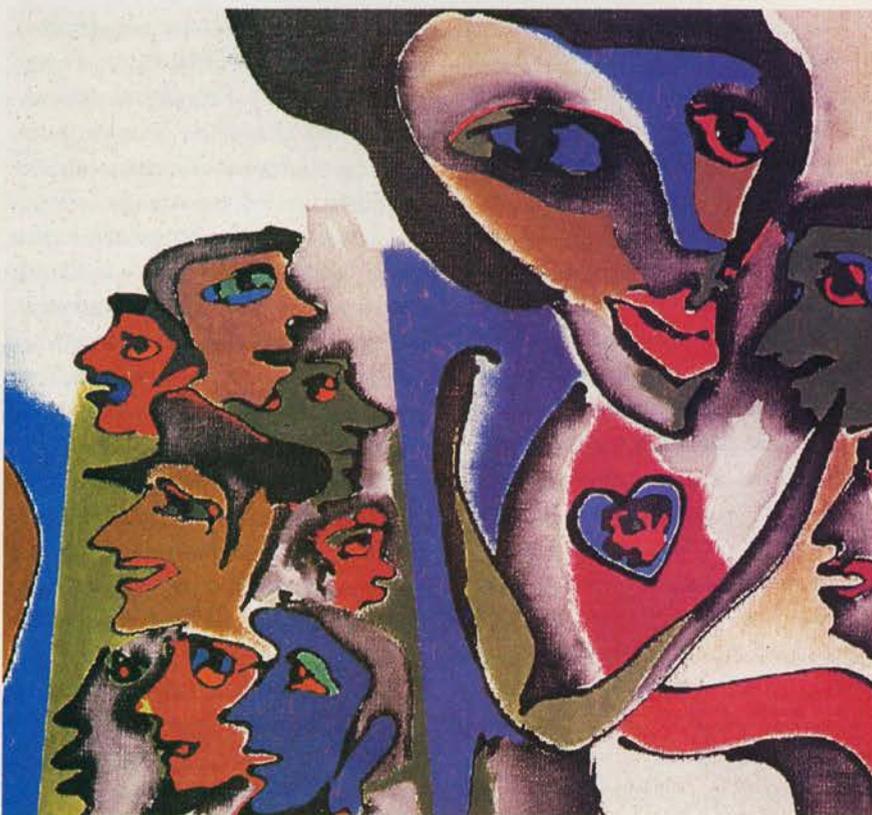
CONSIDERAÇÕES DE ORDEM ECONÔMICA

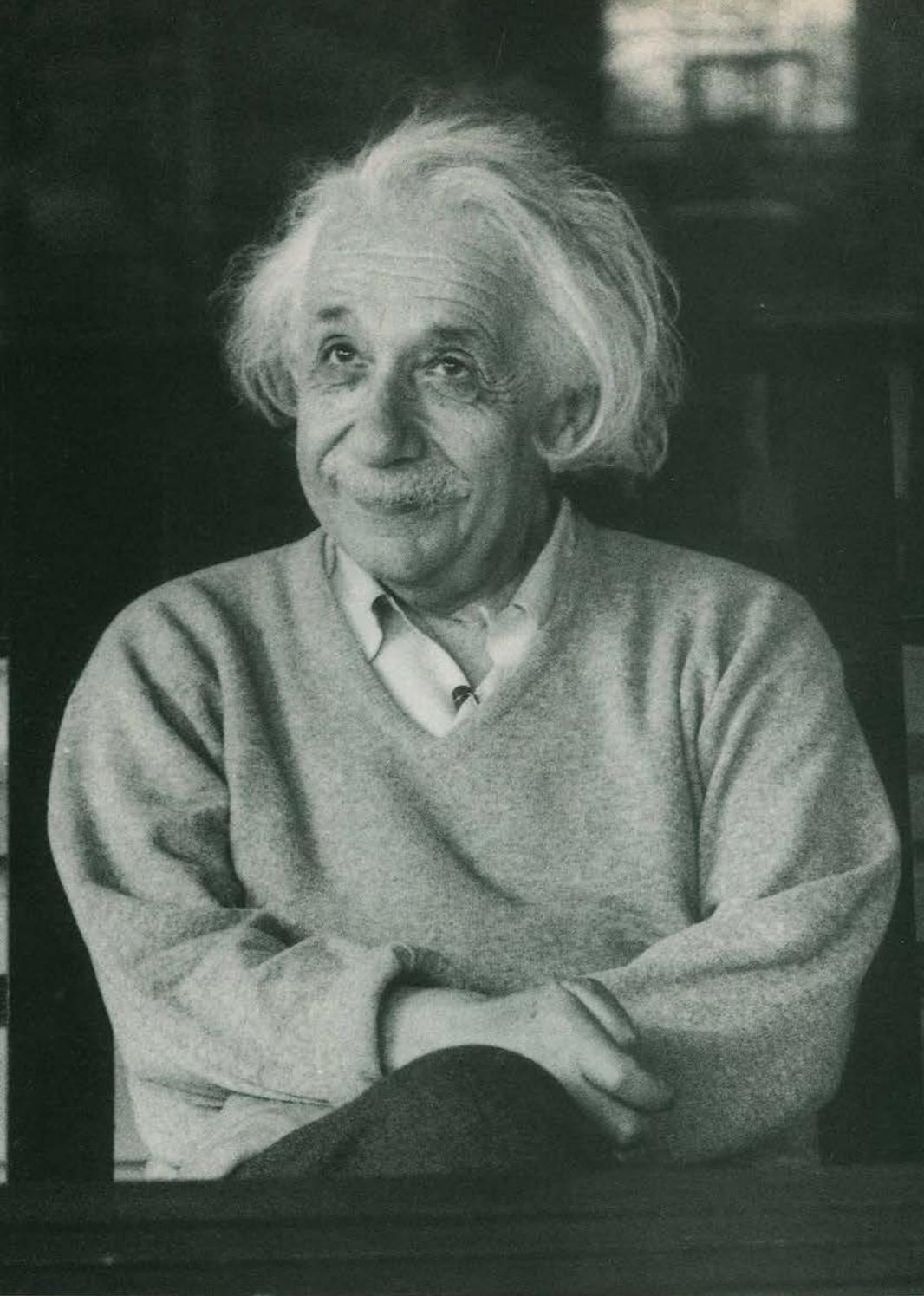
Como tratamento da angina instável, a angioplastia é muito mais dispendiosa do que o tratamento médico. No tratamento do infarto agudo do miocárdio, a angioplastia é um pouco menos dispendiosa do que o tratamento por trombolíticos. A angioplastia é menos dispendiosa do que

a cirurgia de revascularização do miocárdio, mesmo que alguns pacientes requeiram uma segunda angioplastia por restenose. No entanto é muito difícil chegar a uma conclusão definitiva sobre a relação custo/benefício da angioplastia com o *bypass* cirúrgico. Existem estudos nesse sentido cuja publicação é aguardada com interesse.

Sugestões para leitura:

- Dotter, C.T. & Judkins, M.P. 'Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction: description of a new technique and a preliminary report of its application'. *Circulation*, vol. 30, p. 654, 1964.
- Grüntzig, A. 'Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis'. *Lancet*, vol. I, p. 263, 1978.
- Landau, C.; Lange, R.A. & Hillis, L.D. 'Percutaneous transluminal coronary angioplasty'. *New England Journal of Medicine*, vol. 330, p. 981.
- Hueb, W. Simpósio Internacional sobre Aterosclerose Coronária, São Paulo, 1993.





NINGUÉM
PRECISA TER Q.I. DE GÊNIO PARA
ENTENDER COMO É IMPORTANTE
APOIAR A CIÊNCIA.



APOIAR A CIÊNCIA É GARANTIR O FUTURO.

MEDICINA MOLECULAR EM CARDIOLOGIA

Glenn I. Fishman
Albert Einstein College
of Medicine
Yeshiva University
(NY, EUA).



As doenças cardíacas são a causa mais comum de morte nos países industrializados. Só nos EUA, elas fazem mais de um milhão de vítimas fatais a cada ano, e mais de 20% da população sofre de problemas cardiovasculares. Embora seja possível reverter

totalmente a progressão de alguns tipos de doenças cardíacas com tratamentos farmacológicos, para a maior parte delas a terapia visa sobretudo atenuar os sintomas, e não reduzir o avanço da doença.

Recentemente, entretanto, os progressos alcançados nas técnicas de biologia molecular permitiram um melhor conhecimento dos mecanismos genéticos básicos que levam à perturbação da função cardiovascular. Essa aliança entre a biologia molecular e a medicina clínica tradicional evoluiu para o campo da medicina molecular, disciplina que já conseguiu esclarecer a patologia de numerosos distúrbios do sistema cardiovascular e traz a promessa de novas modalidades terapêuticas. Este artigo apresenta algumas abordagens moleculares recentes utilizadas para estudar esse sistema e examina novas terapêuticas baseadas na aplicação de técnicas de biologia molecular, a terapia gênica.

Todas as nossas células contêm, essencialmente, a mesma informação genética, organizada em unidades funcionais chamadas genes. O comportamento de cada tipo especial de célula reflete, em última instância, a ativação e a repressão seletivas de um conjunto de genes dentro do genoma humano inteiro. Essa expressão genética seletiva se reflete no fenótipo da célula, seja ela um miócito cardíaco contrátil, uma célula vascular endotelial ou um neurônio no cérebro.

Esquemas complexos evoluíram para regular a abundância de importantes produtos gênicos, que podem ser controlados ao nível da transcrição gênica, da estabilidade do ARN mensageiro, da eficiência traducional ou da estabilidade protéica. Hoje, estudos de biologia molecular nos permitem compreender os mecanismos exatos que regulam a expressão gênica. Essas técnicas também cumprem um papel importante ao permitirem o estudo da função de proteínas codificadas por genes particulares, usando tanto modelos obtidos pela cultura de células, como modelos animais.

O coração tem sido um sistema muito útil para estudos da expressão e da função dos genes, em particular em estados patológicos cardiovasculares clinicamente importantes, como os que se associam à sobrecarga hemodinâmica ou a anormalidades hormonais. Patologias como a hipertensão, a estenose da aorta ou doença tireoidiana, entre outras, causam acentuada modificação na expressão gênica, na bioquímica e no desempenho muscular cardíacos. Assim, alterações na expressão de genes especificamente cardíacos podem ser correlacionadas com o comportamento funcional do coração.

ESTUDOS MOLECULARES E EXPRESSÃO GÊNICA

Como se estuda a expressão gênica no sistema cardiovascular?

Uma série de abordagens foram desenvolvidas – algumas delas já estabelecidas e aplicáveis, em geral, a todos os

sistemas orgânicos, outras bastante novas. Historicamente, a medida mais antiga da expressão gênica é a determinação, relativamente simples, da abundância de moléculas de ARN mensageiro transcritas a partir do gene em estudo.

Essas medidas podem ser feitas por meio de diversas análises de hibridização do ARN, tais como *Northern blotting*, ou testes de proteção de ribonuclease ou S1 nuclease. Esses estudos podem ser realizados usando ARN preparado diretamente de amostras de tecidos ou, alternativamente, de células em cultura. A única limitação para esses tipos de determinações é o tamanho da amostra, que deve ser grande o suficiente para permitir que se isolem quantidades adequadas de ARN mensageiro. Uma descrição minuciosa sobre a preparação e a análise de ARN mensageiro pode ser encontrada em vários excelentes manuais de biologia molecular.

Descreveremos aqui novas abordagens na avaliação da expressão gênica no sistema cardiovascular.

REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE

Um dos mais importantes avanços da biologia molecular foi o advento da reação em cadeia da polimerase, em geral denominada apenas como PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Inicialmente descrita em 1988 por R.K. Saiki e colegas (revista *Science*, nº 239) é um procedimento simples que resulta na amplificação geométrica do ADN em mais de um milhão de vezes num período de algumas horas. Uma representação diagramática dessa técnica é mostrada na figura 1.

A PCR tem sido utilizada em um número cada vez maior de aplicações, incluindo clonagem de novos genes, introdução de mutações desejadas em genes previamente isolados, diagnóstico médico, medicina forense, análise de ligação para mapeamento e identificação de genes potencialmente causadores de doenças, e ainda na determinação quantitativa da

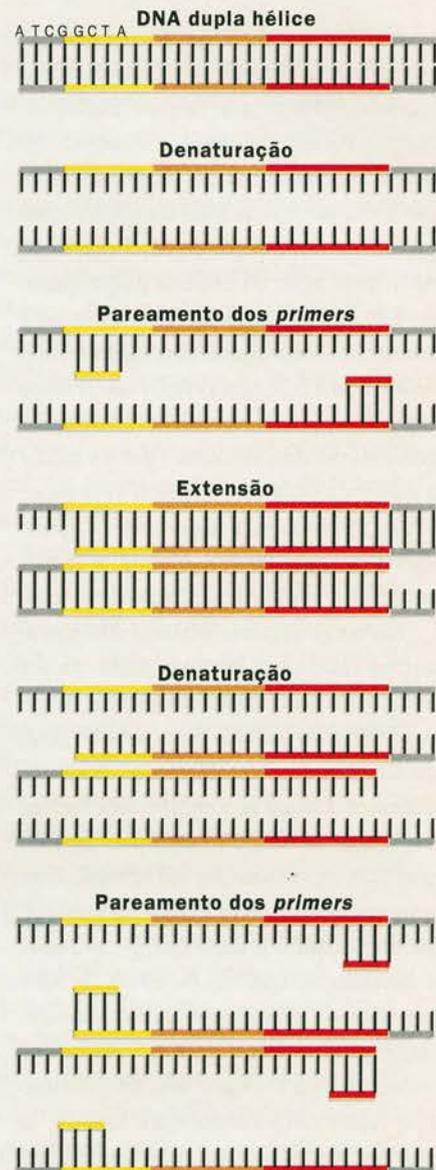


Figura 1. Reação em cadeia da polimerase. O ADN de dupla hélice é primeiro denaturado por aquecimento a mais de 92°C. Oligonucleotídeos específicos primers que reconhecem seqüências-alvo dentro de cada hélice são então pareados por meio da redução da temperatura. A síntese do ADN é realizada na fase de extensão, pela elevação da temperatura a cerca de 72°C, o ponto ótimo para a maioria das polimerases termofílicas. Esses ciclos são então repetidos, resultando numa amplificação geométrica contínua da seqüência-alvo de ADN.

abundância de ARN mensageiros, particularmente quando o tamanho da amostra é fator limitante. A descrição de muitas dessas técnicas pode ser encontrada em diversos manuais de PCR.

A PCR tem se mostrado particularmente útil para o estudo do tecido cardíaco humano, obtido por biópsia endomiocárdica ventricular direita. A técnica foi usada recentemente no diagnóstico da cardiomiopatia viral. Para isso, ADN complementar (uma cópia de ADN obtida de ARN, pela ação da enzima transcriptase reversa viral) é preparado a partir de uma amostra colhida por biópsia miocárdica e submetido à PCR, usando pares de *primers* específicos para transcritos virais, como o enterovírus. Amplificação positiva indica a presença do ácido nucléico viral específico, confirmando a descoberta histológica de uma cardiomiopatia, e fornecendo uma etiologia infecciosa específica.

Muitas pesquisas em curso visam avaliar as mudanças na expressão gênica associadas ao coração miopático. Ao se determinar os padrões de expressão gênica associados com diferentes doenças, espera-se chegar a compreender os mecanismos patológicos atuantes. A PCR tem sido especialmente útil nesses casos, uma vez que a técnica é bastante sensível, mesmo quando o tamanho das amostras é limitado ou quando os níveis de ARN mensageiro para o gene em estudo são muito baixos. Por exemplo, embora os transcritos do receptor adrenérgico tipo β -1, sejam raros no coração, Bristow e colegas, usando PCR, conseguiram demonstrar uma redução significativa na abundância de ARN mensageiro para o receptor β -1 em corações humanos insuficientes, comparados com corações normais usados como controle.

Empregando uma abordagem semelhante, A. M. Feldman descobriu que a expressão do fator natriurético atrial (ANF) se encontrava acentuadamente elevada em corações humanos insuficientes, enquanto a expressão gênica de fosfolambiar decrescia de modo acentuado (Feldman *et alii*. *Circulation*, nº 83, 1991).

Além dessas alterações detectadas no coração miopático, a técnica de PCR também é altamente promissora para a compreensão de algumas alterações genéticas

moleculares associadas ao coração transplantado. Avaliação longitudinal por PCR de espécimens obtidos em biópsia poderia esclarecer algumas modificações na expressão gênica, associadas à rejeição imunológica.

ANÁLISE DE TRANSFEÇÃO EM CULTURA DE CÉLULAS

Embora os estudos sobre hibridização de ARN e ensaios com PCR possam quantificar a abundância de várias espécies de ARN mensageiro, essas técnicas não elucidam os mecanismos que controlam as alterações na abundância de transcritos.

Para compreender os mecanismos que regulam a transcrição gênica no coração, sistemas de culturas de miócitos têm sido amplamente usados para análise de transfeção. Nessa abordagem, seqüências de ADN genômico tidos como reguladores da expressão do gene em estudo são ligados aos chamados genes-repórter, como mostra a figura 2.

Esses genes-repórter têm como característica codificar enzimas cuja atividade é facilmente detectável, como a chloramphenicol-acetyl-transferase (CAT), a luciferase ou o hormônio de crescimento. Assim, quanto maior a atividade transcripcional da seqüência de ADN testada,

maior será a atividade do gene-repórter.

Usando essa abordagem, foram descobertas as seqüências exatas de ADN que regulam a especificidade tecidual e a intensidade da transcrição de importantes genes cardiovasculares. Além disso, tratamentos que aumentam os níveis de ARN mensageiro *in vivo* ou *in vitro* podem ser testados por meio do ensaio com o gene-repórter. Se o tratamento também aumenta a atividade do gene-repórter, então um mecanismo transcripcional estará envolvido. Por outro lado, se não há mudança na atividade do gene-repórter, outros mecanismos, como uma maior estabilidade do ARN mensageiro, devem ser importantes.

A produção de endotelina-1, um vasoconstrictor extremamente potente, por exemplo, é induzida de modo acentuado em células endoteliais tratadas com insulina, TGF β -1 (fator de crescimento tumoral β -1) e trombina. Estudos de transfeção usando o promotor de endotelina-1 demonstraram acentuado aumento da atividade do gene-repórter transfectado, quando culturas de células endoteliais são tratadas da mesma forma.

Tais resultados sugerem que o incremento na abundância do ARN mensageiro de endotelina-1 resulta do aumento na transcrição e proporciona mecanis-

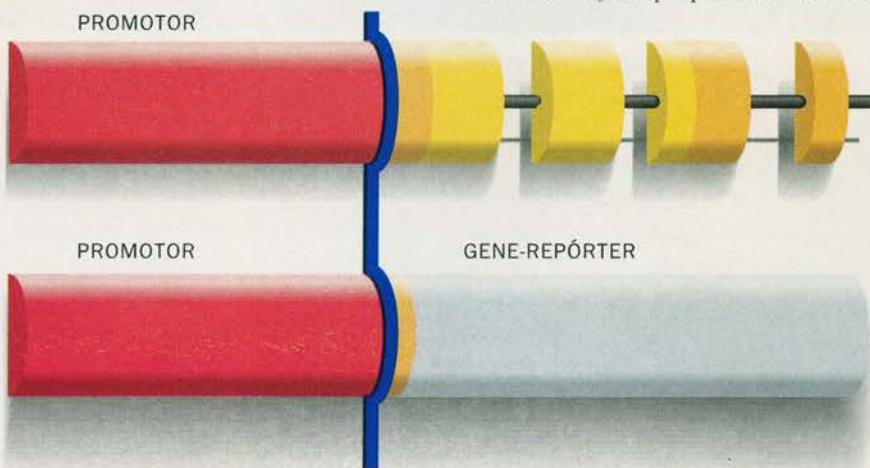


Figura 2. Análise de gene-repórter. A figura mostra um gene protótipo, consistindo de quatro éxons. O sítio de início da transcrição é indicado pela barra azul. A região de codificação da proteína amarela está contida dentro dos éxons 1 a 3. Embaixo, ilustramos um gene-repórter, que inclui seqüências de promotor presumível (vermelho) e uma porção da região 5' não traduzida do gene, fundida a um gene-repórter, como o da luciferase ou do cloranfenicol-acetil-transferase. O comportamento transcripcional do promotor se refletirá no nível de atividade do gene-repórter.

mos potenciais para regular a expressão de endotelina-1 e a sua relação com fatores associados a dano vascular e tônus vasomotor.

TÉCNICAS DE INJEÇÃO DIRETA

Muitos estímulos relevantes para o sistema cardiovascular são de natureza hemodinâmica, e dificilmente conseguem ser reproduzidos usando-se sistemas de cultura de tecidos. Assim, torna-se difícil estudar experimentalmente alterações na expressão gênica decorrentes de anormalidades como a hipertensão.

Recentemente foi demonstrado que certos tecidos têm uma notável capacidade de assimilar ADN plasmideal, que

neles se mantém sob forma episomal, expressando-se durante vários meses. Essa técnica, esquematizada na figura 3, mostrou-se muito promissora para estudar a expressão gênica diretamente *in vivo*.

Para se compreender como a expressão gênica pode reagir a uma sobrecarga hemodinâmica aguda, animais recebem uma injeção intracardíaca de um determinado vetor contendo um gene-repórter e são subsequentemente manipulados, por exemplo, por ligamento da aorta. A expressão aumentada do gene-repórter é considerada como evidência presumível de que a seqüência de ADN testada contém um elemento hemodinamicamente sensível. Dessa forma, os caminhos pelos

quais os sinais hemodinâmicos ou neurohumorais alterados são transformados em alterações na expressão gênica podem ser mapeados diretamente *in vivo*.

ESTUDOS DE EXPRESSÃO GÊNICA EM MODELOS TRANSGÊNICOS

A introdução de ADN estranho ao genoma do camundongo é um método altamente eficiente para o estudo da expressão gênica. Essa abordagem continua sendo a padrão para análise *in vivo* da regulação gênica. Embora muito mais dispendiosa do que a análise de transfecção, ou que a técnica de injeção direta, os transgenes podem ter um comportamento mais adequado a vários estímulos, uma vez que o ADN se integra cromossomicamente e não em uma posição episomal.

Esse método tem sido amplamente usado para o estudo da expressão de muitos genes importantes no sistema cardiovascular, inclusive os genes das cadeias pesadas de miosina α e β , assim como os genes do fator natriurético atrial e da renina.

Como na técnica de injeção direta, os camundongos transgênicos são especialmente úteis para o estudo de fenômenos complexos *in vivo*, tais como as respostas moleculares genéticas a intervenções hemodinâmicas ou hormonais. Por exemplo, nos roedores, o gene de cadeia pesada de miosina β se expressa em fibras lentas de músculos esqueléticos, assim como em miocárdio pré-natal. Além disso, o ventrículo adulto responde à sobrecarga hemodinâmica pela reindução desse gene. Em contraste, bem no início da formação do coração, o gene da cadeia pesada de miosina α se expressa em todo o coração, mas posteriormente, ainda durante a vida fetal, é mais encontrado nos átrios. Na época do nascimento, a expressão ventricular da cadeia pesada da miosina α é novamente induzida, tornando-se a isoforma de cadeia pesada de miosina (MHC) predominante no coração

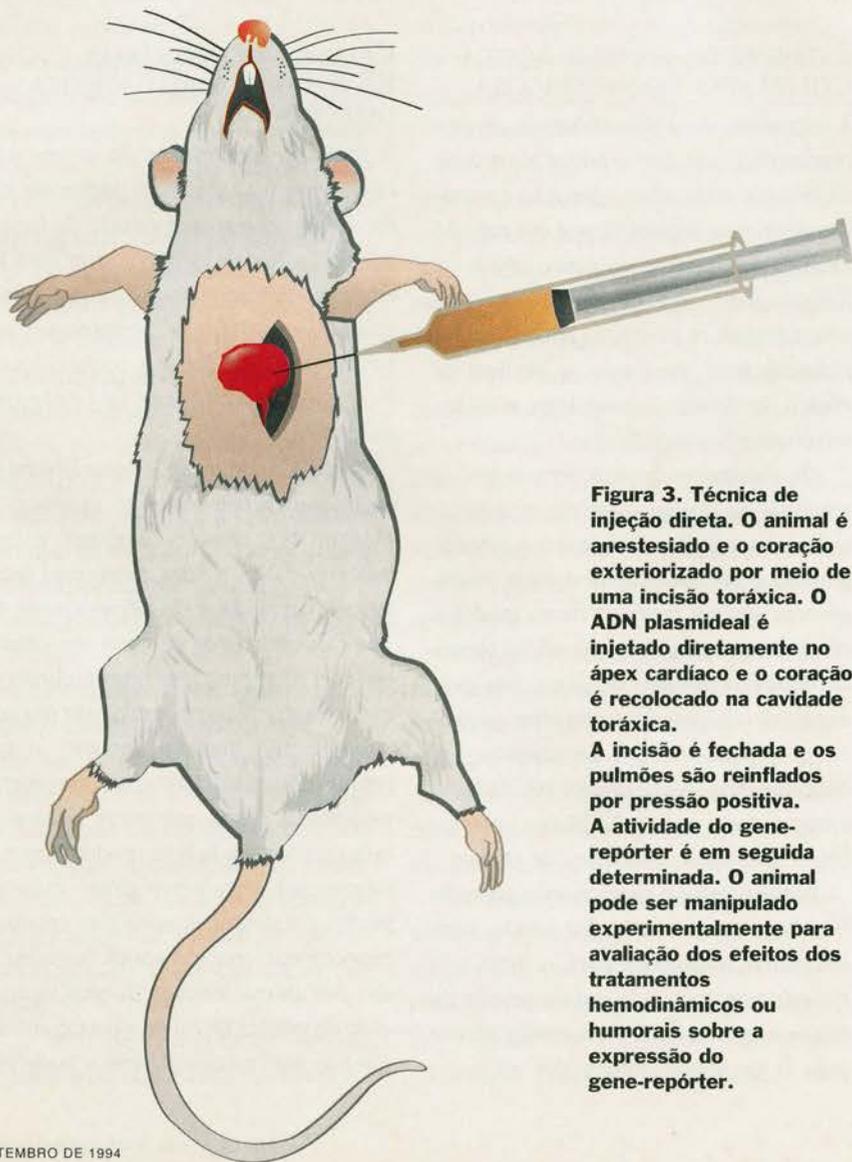


Figura 3. Técnica de injeção direta. O animal é anestesiado e o coração exteriorizado por meio de uma incisão torácica. O ADN plasmideal é injetado diretamente no ápex cardíaco e o coração é recolocado na cavidade torácica.

A incisão é fechada e os pulmões são reinflados por pressão positiva. A atividade do gene-repórter é em seguida determinada. O animal pode ser manipulado experimentalmente para avaliação dos efeitos dos tratamentos hemodinâmicos ou humorais sobre a expressão do gene-repórter.

adulto normal.

Ao estudar camundongos transgênicos acolhendo diferentes porções do gene da cadeia pesada de miosina α ou β fundidas a genes-repórter, Robbins e colegas descobriram seqüências genômicas que controlam a especificidade tecidual e a potência da expressão do gene de cadeia pesada de miosina no músculo sarcomérico (*Circulation Research*, n° 73, 1993).

Diante do papel essencial da proteína MHC na determinação da performance cardíaca, esses estudos começam a desvendar importantes eventos reguladores que controlam a expressão do gene MHC e sua relação com a contratilidade ventricular.

ESTUDOS MOLECULARES DA FUNÇÃO GENÉTICA

Um dos maiores progressos no campo da biologia molecular foi a capacidade de expressar genes recentemente isolados e de estudar suas funções. Muitos sistemas de expressão exógena foram desenvolvidos com essa finalidade, inclusive os oócitos de *Xenopus*, células Sf9 de inseto, e uma grande variedade de linhagens primárias e estabelecidas de células de mamíferos. Os oócitos de *Xenopus* e as células COS-7 de rins de macaco foram especialmente úteis para estudos de receptores, tais como o receptor de angiotensina II (AT1), recentemente clonado de células vasculares.

A facilidade com que mutações específicas podem ser introduzidas nesses genes clonados permite que se realize uma análise detalhada da relação estrutura-função. Resíduos específicos implicados em papéis funcionais distintos podem ser sistematicamente mutados, e as seqüelas podem ser avaliadas.

A mutagênese direcionada é particularmente importante em medicina molecular, uma vez que mutações suspeitas de causar doenças podem ser introduzidas, para que suas conseqüências fenotípicas sejam estudadas. Por exemplo, quando o gene do regulador trans-

membrana da fibrose cística (CFTR) é expresso em células transfectadas, observa-se a presença na membrana dessas células de uma condutância a cloreto ATP-sensível normal. Contudo, quando genes mutantes são expressos contendo substituições de um único aminoácido, como as encontradas em pacientes com fibrose cística (CF), observam-se respostas acentuadamente anormais.

Assim, essa abordagem permite que se estudem as alterações funcionais associadas com as mutações causadoras de doenças. Além disso, ao fazer mutações seletivas em regiões de genes com funções postuladas, pode-se realizar uma análise precisa da relação estrutura-função, obtendo-se uma visão melhor da ação e da estrutura protéica.

ESTUDOS DA FUNÇÃO GÊNICA UTILIZANDO TRANSGÊNICOS

A expressão de genes exógenos *in vivo* representou um dos avanços mais úteis da biologia molecular. A geração e a análise de animais transgênicos é um método extremamente poderoso para o estudo da função gênica no animal íntegro. Tais animais podem ser manipulados experimentalmente, para que se avaliem os efeitos de agentes farmacológicos ou intervenções hemodinâmicas.

Os transgenes podem ser usados na tentativa de corrigir doenças genéticas, especialmente as que se devem a defeitos genéticos únicos. Camundongos transgênicos servem também como modelos de doenças, seja pela expressão ectópica de produtos normais do gene, seja pela expressão de proteínas mutantes suspeitas de causar doenças. Escolhendo cuidadosamente os elementos reguladores apropriados, a expressão gênica pode ter como alvo tipos específicos de células.

Por exemplo: o promotor do gene do fator natriurético atrial foi usado para direcionar transgenes para o átrio, enquanto o promotor da cadeia pesada da miosina α direciona a expressão gênica para o miocárdio ventricular além do

átrio. Um dos exemplos recentes mais instigantes da expressão transgênica no sistema cardiovascular é o do receptor adrenérgico do tipo β -2, que foi direcionado para o miocárdio com o promotor da cadeia pesada de miosina. Surpreendentemente, esses camundongos mostraram evidência de hipercontratibilidade, mesmo na ausência de agonistas adrenérgicos.

Esses resultados sugerem que uma fração de receptores assumiu uma configuração ativada, mesmo na ausência de ligante. Com base nesses estudos, a superexpressão desse receptor no coração de pacientes miopáticos está sendo considerada como uma terapia possível para insuficiência cardíaca congestiva, como descrito a seguir.

CÉLULAS EMBRIONÁRIAS ES E SUBSTITUIÇÃO GÊNICA DIRECIONADA

A mutação direcionada de genes selecionados é uma das mais poderosas técnicas disponíveis para estudo da função genética, tanto *in vitro* como *in vivo*. Esses estudos têm sido realizados, principalmente, em células pluripotentes cultivadas de camundongos, conhecidas como células embrionárias ES (*embryonic stem cells*).

Derivadas da massa celular interna do blastócisto de camundongo, as células ES podem ser conservadas em estado indiferenciado *in vitro*, mantendo entretanto a capacidade de diferenciar-se em praticamente todos os tipos de células, quando reintroduzidas num embrião de camundongo. Elas podem passar por uma diferenciação limitada *in vitro*, o que resulta na formação dos chamados corpos *embrióides*. Essas estruturas expressam uma grande variedade de produtos gênicos diferenciados, inclusive genes cardioespecífico, e demonstrou-se que contraem espontaneamente sob condições adequadas de cultura. Assim, a diferenciação *in vitro* de células ES foi proposta como um modelo para a cardiogênese e pode vir a

servir para detectar eventos precoces durante a diferenciação de células primordiais ao longo da linhagem cardíaca.

A utilidade das células ES deriva não só da sua pluripotência, mas também do fato de poderem ser manipuladas geneticamente *in vitro*. Como a maioria das células de mamíferos, genes exógenos podem ser introduzidos aleatoriamente no genoma da célula ES por vários métodos – inclusive injeção direta de ADN, transfecção ou transdução viral – para que o comportamento funcional das células transfectadas seja avaliado *in vitro*, ou após a subsequente formação do corpo embriônico. Mais importante, contudo, é que estudos sofisticados realizados no laboratório de Mario Capecchi mostraram que as células ES contêm as ferramentas para realizar a recombinação homóloga do material genético introduzido (*Scientific American*, 52-59).

Embora o ADN exógeno se integre predominantemente e de modo aleatório no ADN genômico, Capecchi demonstrou, usando um novo sistema chamado

seleção positiva-negativa (figura 4), que a frequência de recombinantes homólogos poderia ser grandemente aumentada e que genes endógenos poderiam ser especificamente mutados numa célula ES. Seguindo esse caminho, a região codificadora da proteína de praticamente qualquer gene clonado pode ser desestruturada seletivamente.

Por meio de modificações nessas técnicas, ambos os alelos podem ser 'nocautados' (desestruturados) em seqüência, e as células tornam-se então homozigotas nulas (alelo nulo) para o gene em estudo.

Dependendo do gene em questão, a função alterada pode ser estudada nessas células ES mutantes diretamente *in vitro*. Por exemplo, a desestruturação de um receptor da superfície celular poderia ser analisada pela interrupção das vias de transdução à jusante. O 'nocaut' homozigótico das células ES também pode ser estudado durante o processo de diferenciação *in vitro* em corpos embriônicos.

Hipóteses sobre a relação entre genes específicos e vários aspectos do desen-

volvimento embrionário podem ser levantadas por meio desses modelos de diferenciação *in vitro*.

RECOMBINAÇÃO HOMÓLOGA E DESESTRUTURAÇÃO GÊNICA NO CAMUNDONGO

A capacidade de gerar animais nos quais praticamente qualquer gene pode ser desestruturado por substituição direcionada representa uma das abordagens mais elegantes para a compreensão da função genética já descobertas até hoje.

Inicialmente, são geradas células ES nas quais um alelo do gene estudado é desestruturado pela técnica de seleção positiva-negativa. Essas células ES geneticamente modificadas são então reintroduzidas em blastócistos recipientes de tipo selvagem e os embriões implantados em mães postíças, resultando numa prole chamada 'quimérica'. Cada tecido nesses camundongos contém uma proporção de células derivadas das células ES implantadas, e também do blastócisto hospedeiro. Se as células ES mutantes contribuírem

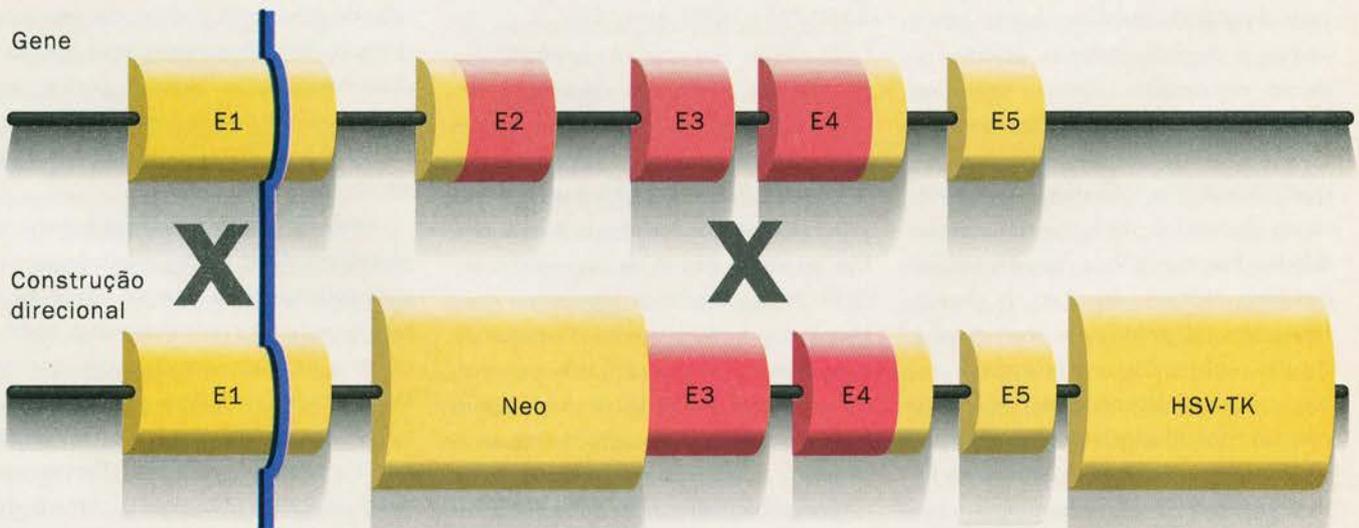


Figura 4. Recombinação homóloga. A figura mostra um gene protótipo que inclui cinco éxons (E1-E5). A região de codificação da proteína se localiza dentro dos éxons de 2 a 4. A construção direcional inclui um gen de resistência a neomicina (Neo), que se estende do intron 1 até uma porção do éxon 3. O gene timidina quinase do vírus simplex da herpes (HSV-TK) se localiza na porção terminal 3' da construção direcional, fora da região de homologia. A integração aleatória da construção direcional resultará na introdução de ambos os genes (Neo e HSV-TK), tornando a célula resistente a neomicina (seleção positiva) e sensível a ganciclovir (seleção negativa). A recombinação homóloga, como indicado pela barra azul, resultará apenas na introdução do gene da neomicina; as células ainda serão resistentes a neomicina, mas não serão sensíveis ao tratamento com ganciclovir. Assim, apenas as células que passaram por recombinação homóloga deverão sobreviver ao tratamento com ambos os antibióticos. A introdução do gene Neo na região codificadora da proteína resulta numa mutação direcionada e na inativação do gene em questão.

com sucesso para a linhagem germinativa da prole quimérica, então os cruzamentos subsequentes entre esses camundongos quiméricos e os camundongos selvagens resultarão em algumas crias em que *todas* as células contêm uma cópia normal e uma cópia mutada do gene em questão.

Tipicamente, esses camundongos hemizigotos nocauteados não apresentarão um fenótipo, uma vez que o alelo normal remanescente se expressará normalmente. Contudo, quando dois camundongos hemizigotos nocauteados se cruzam, uma quarta parte da prole herda ambas as cópias defeituosas do gene. Esses camundongos são então examinados para a verificação de anormalidades fenotípicas. Se o gene em estudo é essencial para o desenvolvimento embrionário normal, os camundongos homozigotos nocauteados morrerão durante a gestação. A determinação do estágio em que a morte ocorre e das anomalias anatômicas observadas dá elementos para que se esclareçam as funções potenciais do gene desestruturado.

Essas técnicas têm sido usadas com mais frequência para nocautear genes suspeitos de influenciar o desenvolvimento embrionário. Embora uma boa quantidade de genes supostamente 'críticos' tenha sido desestruturada sem seqüelas fenotípicas evidentes, outros resultaram em um amplo leque de anormalidades. Por exemplo, a desestruturação do gene *HoxA-3*, membro da família homeótica de genes que servem para regular o plano corporal emergente, resulta em desenvolvimento incompleto do coração e dos principais vasos sanguíneos.

Muito recentemente, o gene *RxRa* foi desestruturado e os camundongos homozigotos nocauteados morreram entre 13,5 a 16,5 dias pré-natais com hipoplasia das câmaras ventriculares e defeitos na septação ventricular. Esses defeitos são semelhantes aos observados diante da carência embrionária de vitamina A.

Outros estudos visaram a criação de modelos animais de doenças cardiovas-

culares. Foram gerados camundongos com ausência de receptores LDL que mostram uma duplicação dos níveis de colesterol total, devido sobretudo a grandes elevações nas lipoproteínas de densidade intermediária. Um camundongo com deficiência da apolipoproteína E também exibiu severa hipercolesterolemia e desenvolveu lesões histológicas muito semelhantes às observadas na aterosclerose humana.

Nos últimos cinco anos, foram gerados cerca de 250 cepas de camundongos com mutações direcionadas. Além disso, inúmeros grupos de pesquisa relataram resultados preliminares bem-sucedidos de nocauteamento de genes em células ES e estão empenhados em gerar camundongos geneticamente modificados. Na medida em que os pesquisadores interessados especificamente em doenças e desenvolvimento cardiovascular utilizem mais intensamente essas abordagens, antecipamos enorme progresso em nosso conhecimento do desenvolvimento e da função do coração normal e do coração doente.

TERAPIA GÊNICA

Estima-se em cinco mil as anormalidades que têm sido atribuídas a defeitos genéticos, e sem dúvida muitas mais serão ainda descobertas. Para as doenças causadas por defeitos num único gene, como a fibrose cística, a deficiência no receptor LDL ou várias formas de hemofilia, a terapia gênica somática representa uma abordagem muito atraente, do ponto de vista teórico. Mesmo para doenças multifatoriais, a expressão de produtos de um gene específico é potencialmente terapêutica.

Podemos definir a terapia gênica somática como a introdução de um material genético novo em células somáticas para promover a expressão de produtos gênicos terapêuticos. Esse procedimento deve ser cuidadosamente diferenciado da introdução de genes exógenos em células germinativas, isto é, aquelas que produzem os espermatozoides ou os óvulos, e

que podem ser herdadas de modo estável pela prole dos pacientes. Devido aos importantes aspectos éticos levantados pela modificação permanente do genoma da prole de um paciente, todas as estratégias atuais da terapia gênica se restringem às células somáticas.

TÉCNICAS DE TRANSFERÊNCIA GENÉTICA

Genes terapêuticos podem ser introduzidos em células somáticas principalmente por meio de duas técnicas: a transferência genética mediada por ADN ou a transferência genética mediada por vírus. Na primeira, são construídas moléculas de ADN plasmídeo que incluem dois elementos essenciais.

Primeiro, o plasmídeo deve conter as seqüências reguladoras apropriadas, que controlam a intensidade e a especificidade tecidual da transcrição genética. Para algumas aplicações, são usados promotores virais muito eficientes, que resultam em altos níveis de transcrição em praticamente todas as células. Alternativamente, as seqüências reguladoras podem ser obtidas de genes com padrões circunscritos de expressão. Por exemplo, se a expressão deve limitar-se ao coração, podem ser usados promotores de genes cardioespecíficos, tais como o da cadeia pesada de miosina.

Além desses elementos reguladores, o plasmídeo deve conter, obviamente, o gene codificador da proteína terapêutica. Esse gene pode, conceitualmente, codificar uma proteína secretada, com efeitos circunscritos (autócrinos ou parácrinos) ou mesmo sistêmicos. Outra opção seria que a proteína funcionasse diretamente dentro da célula transfectada, como pode acontecer com um receptor da superfície da célula ou um canal iônico.

O ADN plasmídeo pode ser introduzido nas células somáticas por diferentes métodos. Recentemente se demonstrou que os músculos estriados, especialmente o músculo cardíaco, têm a capacidade ímpar de absorver diretamente so-

luções de ADN injetadas e de expressar o produto gênico durante vários meses. Plasmídeos introduzidos em miócitos parecem permanecer episomais, isto é, eles não se incorporam permanentemente ao ADN cromossômico. Uma vez que é relativamente pequeno o número de células que expressam efetivamente os genes introduzidos por meio dessa técnica, a injeção direta é um processo mais adequado para gerar produtos gênicos que serão secretados.

Podemos utilizar várias estratégias interessantes para aumentar a absorção do ADN. Ele pode ser incorporado a lipossomas, que por sua vez podem se fundir com membranas celulares e liberar os genes internalizados. As moléculas de ADN podem também ser ligadas a proteínas que são reconhecidas por receptores específicos da superfície celular. A proteína e o ADN associados são então internalizados na célula-alvo, liberando o gene terapêutico. Complexos de ADN e proteínas virais selecionadas também têm sido utilizados com sucesso. Esses componentes virais amplificam a entrada do ADN associado através da membrana celular no compartimento citoplásmico.

Embora a eficiência da transferência genética mediada por ADN esteja sempre melhorando, a maioria das abordagens clínicas à terapia gênica têm utilizado o segundo processo, isto é, a transferência genética mediada por vírus.

Nessa técnica, são geradas partículas virais modificadas que contêm o gene terapêutico e são infecciosas, mas, devido a deleções de regiões críticas do genoma viral, perderam a capacidade de se replicar dentro da célula infectada. Muitos desses estudos foram realizados usando-se retrovírus, cujos genomas existem na forma de ARN.

Ao entrar em uma célula, o genoma de ARN é transcrito reversamente e então convertido em ADN de dupla hélice. Essa forma intermediária de dupla hélice pode então se integrar aleatoriamente ao genoma da célula hospedeira, tornando-

se permanentemente integrada a um cromossoma. Em células que se proliferam ativamente, os processos de infecção retroviral e da integração cromossômica são relativamente eficientes. As células pós-mióticas, entretanto, como o miócito cardíaco adulto ou os neurônios do sistema nervoso central, não são alvos adequados para a transformação retroviral.

Outro problema que pode estar associado ao uso de retrovírus é a natureza aleatória do sítio de integração cromossômica. A integração do genoma viral tem o potencial de provocar uma mutação em um gene hospedeiro normal, processo conhecido como mutagênese de inserção. A mutagênese de inserção pode alterar a expressão de genes celulares normais, o que traz a possibilidade de uma disfunção celular, inclusive de uma transformação maligna.

Recentemente se deu muita atenção aos adenovírus como vetores para a terapia gênica. Em contraste com os retrovírus, os adenovírus podem infectar muitos tipos diferentes de células, incluindo aquelas que não mais participam do ciclo celular, como os miócitos cardíacos. Vetores adenovirais não se integram ao genoma da célula hospedeira, permanecendo em geral numa localização episomal.

Experiências preliminares sugerem que a estabilidade do vetor adenovírus episomal é dependente do tipo específico de célula transformada e talvez da atividade do sistema imune do hospedeiro. A expressão do gene terapêutico pode durar por semanas ou meses.

Vários outros vetores virais estão sendo ativamente investigados. Entre eles, o herpesvírus, que pode ser obtido em altos títulos e infectar com grande eficiência uma ampla gama de células hospedeiras. Como os adenovírus, os vetores virais de herpes parecem permanecer episomais. Além disso, o processo de geração de vetores do vírus da herpes é mais simples do que o exigido para construção dos adenovirais.

Recentemente, a utilidade do vírus

adeno-associado pôde ser avaliada. Esses vetores podem se integrar ao genoma hospedeiro, mas têm uma predileção por localizações cromossômicas distintas e, portanto, complicações devidas à mutagênese de inserção aleatória podem ser evitadas.

Genes potencialmente terapêuticos, na forma de vetores virais, têm sido introduzidos em pacientes por meio de duas importantes técnicas. Na abordagem *ex vivo*, células-alvo, como linfócitos, hepatócitos, fibroblastos e mioblastos esqueléticos são removidos de um paciente e mantidas transitoriamente em cultura; durante esse espaço de tempo, elas são transformadas pelo vetor viral. As células com expressão adequada do gene terapêutico são identificadas, expandidas, se possível, e então transplantadas de volta no paciente.

Esse procedimento foi usado no primeiro exemplo clínico de terapia gênica, no qual um vetor retroviral contendo o gene para deaminase de adenosina foi introduzido nos linfócitos de um paciente com imunodeficiência severa. Além disso, pacientes com hipercolesterolemia familiar foram submetidos a transplante com células hepáticas, depois de uma transdução *ex vivo* com um retrovírus expressando o receptor de lipoproteína de baixa densidade. A utilidade desse método foi limitada, em virtude da necessidade de hepatectomia parcial, um procedimento cirúrgico de morbidade relativamente alta.

A abordagem *in vivo* tem sido usada de modo mais notável para tratamento da fibrose cística. Nessa estratégia, vetores adenovirais expressando o gene do CFTR são instilados na árvore traqueobrônquica, resultando numa infecção eficaz do epitélio das vias aéreas. Tal abordagem se mostrou promissora em modelos animais e agora está sendo testada clinicamente.

Os adenovírus também têm sido usados para expressar genes que se apresentam defeituosos em vários distúrbios, incluindo a hemofilia (fator IX), a distrofia mus-



cular (distrofina) e a deficiência de antitripsina α -1.

É interessante observar que a administração intravenosa periférica de vetores adenovirais resulta num alto nível de expressão no miocárdio. A simplicidade e a alta eficiência dessa abordagem sugere que o coração pode ser um excelente órgão-alvo para uma terapia gênica *in vivo* de base adenoviral.

É concebível prever que, num futuro próximo, vetores virais expressando receptores da superfície da célula – como os receptores beta-adrenérgicos – ou fatores de crescimento vascular – como o fator de crescimento básico de fibroblastos (bFGF) ou o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) – serão usados clinicamente para aumentar a performance ventricular, em cardiomiopatias congestivas, ou para reforçar a neovascularização, em cardiomiopatias isquêmicas.

A expressão dirigida de produtos gênicos específicos dentro da rede vascular

coronariana ou periférica também é um forte candidato à terapia gênica, incluindo agentes fibrinolíticos como o ativador tecidual plasminogênio (tPA), ou inibidores da proliferação dos músculos lisos, frequentemente observados na restenose que acompanha a angioplastia coronária ou a aterectomia.

CONCLUSÕES

O campo da medicina molecular está progredindo rapidamente. Embora os métodos hoje disponíveis para estudar a etiologia e a fisiopatologia das doenças humanas sejam muito poderosos, é provável que mesmo as novas abordagens descritas neste artigo já pareçam ultrapassadas dentro de pouco tempo. Esforços para decifrar as instruções genéticas de muitos organismos estão em andamento no mundo todo, e vão desde uma simples levedura até vermes, moscas de frutas, camundongos e homens.

Junto com o desenvolvimento de sis-

temas que buscam descobrir a função genética, nossa compreensão do desenvolvimento da fisiologia humana normal pode se aperfeiçoar de modo extraordinário. Como parte dessa investigação emergente, o conhecimento sobre as doenças cardiovasculares e seus tratamentos, certamente, também se aperfeiçoará.

Sugestões para leitura

- CAPECCHI M.R. "Targeted gene replacement". *Scientific American*, 52-59. March, 1994.
- ERLICH H. *PCR Technology: Principles and Applications for DNA Amplification*. New York, Stokton Press, 1989).
- KRIEGLER M.P. *Gene transfer and expression: a laboratory manual*. New York, Stockton Press, 1990.
- NABEL E.G e NABEL G.J. "Gene transfer and cardiovascular disease". *Trends In Cardiovascular Medicine*, 1, 1991.
- ROBERTSON E.J. *Teratocarcinomas and embryonic stem cells: a practical approach*. Oxford, IRL Press, 1987.
- SAMBROOK, FRITSCH, MANIATIS. *Molecular Cloning: a laboratory manual*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989.

Nossa empresa
vive com uma idéia
fixa na cabeça.



Impressoras.

Impressoras. Esse é o nome do nosso negócio.
Uma verdadeira idéia fixa, que frequenta a cabeça de técnicos, funcionários e executivos da Rima, diariamente.
Especializada, como impõe o moderno conceito empresarial, a Rima só faz impressoras.
E é graças a isso que assegura ao setor de micro- informática, uma permanente evolução.
Seja no desenvolvimento de produtos, seja na prestação de serviços e apoio técnico.
Disso depende o nosso sucesso.
Impressoras. Quem tem essa idéia fixa na cabeça, só pode fazer dela o melhor negócio.

HIPERTENSÃO ARTERIAL



José Eduardo Krieger

Laboratório de Biologia Molecular,

Instituto do Coração -

InCor, SP.

Eduardo M. Krieger

Unidade de Hipertensão,

Instituto do Coração -

InCor, SP.

O tempo que a bomba cardíaca leva no processo de enchimento é maior que o tempo gasto na ejeção do sangue. Apesar disso, o fluxo sanguíneo na periferia é constante e equilibrado.

Para conseguir esse efeito e manter os tecidos permanentemente irrigados, o organismo conta com a resistência das arteríolas e a elasticidade do sistema arterial que amortecem as flutuações de descarga da bomba cardíaca, trabalhando sob elevada pressão pulsátil.

Esse é o mecanismo determinante da pressão arterial, um sistema sujeito a muitas e variadas influências, que vão desde a carga genética até fatores ambientais, passando pelas condições emocionais da pessoa.

O equilíbrio da pressão arterial é vital para o organismo, e quanto mais informações tivermos sobre as substâncias e os mecanismos envolvidos nesse processo, maiores as possibilidades de combater a hipertensão.

Para que a troca de materiais, no nível dos capilares, entre o sangue e as células do organismo se faça de forma eficiente é essencial – particularmente em tecidos com o metabolismo muito sensível, como no sistema nervoso central – que o aporte de oxigênio pelo sangue arterial seja constante e não intermitente.

Mas como conseguir um fluxo constante nos capilares se a bomba cardíaca lança o sangue nas artérias somente durante 1/3 do tempo e gasta a maior parte do período no processo de enchimento, recebendo o sangue das veias?

Isso é possível graças à existência das arteríolas que estão antes dos capilares e que, pelo seu pequeno número e reduzido calibre, opõem à circulação do sangue uma elevada resistência. É essa resistência que faz com que o ventrículo, ao esvaziar o seu conteúdo nas artérias, encontre maior facilidade em distendê-las do que em drenar instantaneamente todo o sangue pelas arteríolas.

O volume de sangue armazenado durante o esvaziamento (sístole) será enviado à periferia enquanto o ventrículo estiver no processo de enchimento (diástole). Portanto, o sistema arterial funciona como uma câmara elástica de alta pressão que amortece as flutuações de descarga da bomba cardíaca, assegurando um fluxo permanente ao nível dos capilares.

Durante a sístole ventricular, a pressão se eleva até atingir um máximo, chamado também de pressão sistólica. Depois, à medida que o sangue acumulado vai sendo transferido para os capilares, a pressão nas artérias vai caindo lentamente até atingir um valor mínimo (pressão diastólica), imediatamente antes de iniciar-se o ciclo seguinte.

Graças à combinação entre a descarga intermitente da bomba cardíaca e à alta resistência das arteríolas, acoplada à elasticidade das artérias, o organismo consegue manter um aporte constante de sangue para irrigar os tecidos. O custo desse processo é que as artérias são permanentemente submetidas a uma elevada pres-

são pulsátil: cerca de 120 milímetros de mercúrio de pressão máxima, ou sistólica, e cerca de 80 milímetros de mercúrio de pressão mínima ou diastólica (figura 1).

O QUE FAZ A PRESSÃO AUMENTAR DE FORMA PERMANENTE?

Se a resistência das arteríolas, que já é elevada, aumentar mais ainda, deve haver uma elevação adicional de pressão no sistema arterial para assegurar um fluxo inalterado nos capilares. Elevando-se a pressão mínima no sistema (acima de 90

milímetros de mercúrio), o coração é obrigado a aumentar também a pressão de descarga (a máxima tende a ficar acima de 130-140 milímetros de mercúrio). Como a resistência das arteríolas depende basicamente do seu calibre, sua redução eleva a pressão arterial, sendo geralmente responsável pela hipertensão.

A diminuição do calibre acontece pelo aumento da contração da musculatura que regula a luz do vaso, pelo espessamento dessa musculatura, que passa a ocupar parte da luz, ou pela combinação dos dois

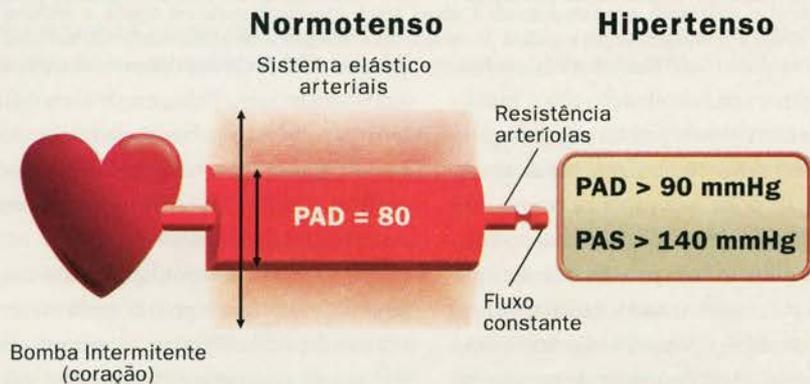


Figura 1. A elevada resistência que as arteríolas opõem à vazão do sangue faz com que parte do que foi ejetado pelo coração seja armazenado nas artérias. Depois, quando o coração estiver no processo de enchimento, essa porção será transferida para a periferia. O fluxo constante nos tecidos é obtido às custas de elevadas pressões nas artérias (PAS = pressão arterial sistólica ou máxima, PAD = pressão arterial diastólica ou mínima). A hipertensão ocorre quando há um aumento adicional de resistência.

fatores. Quando estamos excitados, por exemplo, a pressão se eleva, porque aumenta o grau de vasoconstrição que os nervos simpáticos exercem constantemente sobre as arteríolas.

Além do simpático e das catecolaminas que libera, outras substâncias de ação vasoconstritora são importantes no controle da pressão arterial e podem, também, ser implicadas na fisiopatogenia da hipertensão. Uma das mais estudadas é a angiotensina, formada na circulação pela renina secretada pelo rim, ou mesmo gerada localmente nos vasos, como se admite hoje.

Recentemente descobriu-se que um importante papel na regulação do calibre das arteríolas é desempenhado pelo endotélio, uma camada delgada de células do vaso que fica diretamente em contato com

o sangue. Até há pouco, atribuía-se ao endotélio a função principal de evitar que o sangue coagule quando em contato com os vasos. Sabe-se agora que o endotélio produz várias substâncias vasoconstritoras (endotelina, por exemplo) e vasodilatadoras (óxido nítrico, por exemplo) que participam da regulação normal da circulação e que, alteradas, podem colaborar para instalar e manter os processos hipertensivos.

A hipertensão, portanto, pode ser causada pelo desequilíbrio entre a produção aumentada de fatores vasoconstritores (os nervos simpáticos e as catecolaminas, a angiotensina, a endotelina etc.) e/ou pela produção deficiente de fatores vasodilatadores (óxido nítrico, bradicinina etc.), com o conseqüente aumento do grau de contração da musculatura das arteríolas.

Mas fatores anatômicos, estruturais, também podem reduzir o calibre vascular de forma permanente. Até mesmo os fatores vasoconstritores, que ativamente contraem o vaso, exercem um efeito trófico, estimulando o espessamento da camada muscular (hipertrofia muscular).

Esquemáticamente, a resistência elevada, que acarreta hipertensão em um determinado indivíduo, pode resultar do aumento da produção de fatores vasoconstritores e/ou da diminuição de fatores vasodilatadores, ou ainda da maior capacidade de reação da musculatura das arteríolas aos estímulos normais.

A combinação desses fatores poderia determinar uma diminuição ativa, funcional, do calibre das arteríolas e a conseqüente hipertensão. No entanto, resultado semelhante pode ser produzido por uma alteração anatômica ou estrutural do vaso, o espessamento da parede vascular que, como já foi mencionado, passa a ocupar parte do espaço intravascular antes livre. Isso também vai depender de características individuais que alteram o equilíbrio entre os fatores estimulantes e os inibitórios do crescimento da musculatura vascular.

É de se esperar que a diminuição do calibre dependa, em cada indivíduo, da combinação em graus variados de fatores estruturais e fatores funcionais, ativos. Admite-se que uma arteríola com a musculatura espessada reaja mais, isto é, 'amplifique' os estímulos vasoconstritores, mesmo aqueles considerados fisiológicos, como os promovidos pelo sistema nervoso simpático.

Em síntese, pode-se dizer que cada indivíduo traz uma carga genética responsável pela produção dos complexos fatores que regulam a sua pressão arterial momento-a-momento e no decorrer da vida. Mas não só a carga genética é responsável pelo equilíbrio dos fatores que mantêm a pressão arterial dentro das cifras normais. Solicitações ambientais (sal e álcool em excesso, fumo e excitação psicoemocional, por exemplo) poderão sobrecarregar também os sistemas e deflagrar o desequilíbrio causador da hipertensão.

FATORES GENÉTICOS

Nosso código genético está armazenado em 23 pares de cromossomos que contém cerca de 100 mil genes, responsáveis pela produção de cerca de 100 mil proteínas utilizadas não só na constituição do organismo como, muito especialmente nos comandos que irão regular as diferentes funções, inclusive os múltiplos componentes de regulação da pressão arterial.

Uma alteração genética transmitida aos descendentes pode ser responsável pela hipertensão? Essa pergunta fundamental foi respondida de forma brilhante pelos pesquisadores japoneses Okamoto e Aoki que, na década de 60, desenvolveram por acasalamento uma linhagem de ratos (SHR de *spontaneous hypertensive rats* ou ratos com hipertensão espontânea) que, sistematicamente, tornam-se hipertensos aos três ou quatro meses de vida.

Os ratos não nascem hipertensos mas, assim como ocorre com o homem, desenvolvem hipertensão quando atingem certo grau de maturidade. Interessante também é que a patologia da hipertensão nesses animais é muito semelhante à hipertensão humana, isto é, a sobrecarga de

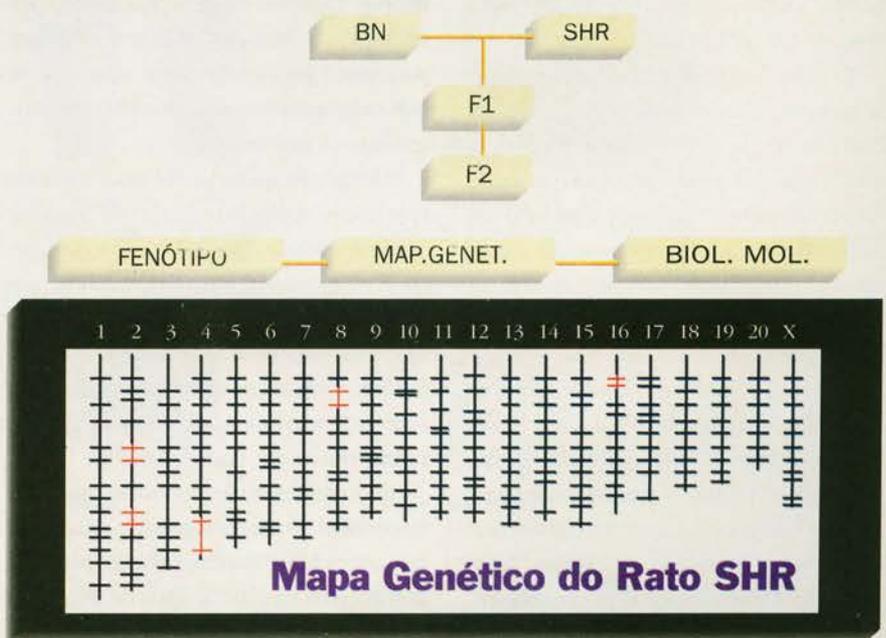
pressão, com o tempo, compromete o coração, os rins e o cérebro.

COMO IDENTIFICAR OS GENES RESPONSÁVEIS PELA HIPERTENSÃO NO RATO SHR?

Estudos recentes, utilizando modernas metodologias de biologia molecular, procuram identificar nos *netos* de ratos nascidos de um avô normotenso e de outro hipertenso puros, quais os genes associados à hipertensão que são transmitidos. A tarefa é difícil porque deve-se dispor de marcadores distribuídos em todos os cromossomos para identificar os fragmentos originados do ancestral hipertenso ou do normotenso e que contêm os genes responsáveis pela hipertensão.

Cinco segmentos distribuídos nos 21 pares de cromossomos do rato (figura 2) mostraram-se significantes na determinação da hipertensão associada à sobrecarga de sal. Isso significa que em cada uma das regiões deve existir pelo menos um gene ligado ao complexo sistema de regulação da pressão arterial contribuindo para a hipertensão. Essa abordagem vem permi-

Mapeamento dos Gens da Hipertensão do SHR



tindo elucidar-se a base molecular dos defeitos que promovem a hipertensão no rato e tem fornecido informações vitais para identificarmos se esses mesmos fatores são importantes na hipertensão humana.

A utilização do rato como modelo de hipertensão genética é muito importante, uma vez que o seu ciclo de vida e o tempo para reprodução são muitíssimos menores que os do homem. Além disso, no rato, podemos obter linhagens geneticamente idênticas, fixando-se assim o componente genético dos estudos. A partir daí, pode-se controlar no laboratório as variáveis ambientais (como o sal e o estresse) e fazer estudos sistematizados, impossíveis de serem realizados no homem.

Em síntese, a hipertensão é uma doença multifatorial, em que o substrato genético alterado sensibiliza o indivíduo à ação dos fatores ambientais (sal e álcool em excesso, estresse etc.) capazes de desencadear o desequilíbrio dos complexos sistemas (hipertensores e hipotensores) que regulam a pressão arterial, provocando a hipertensão.

A EXCITAÇÃO PSICOEMOCIONAL E A VARIABILIDADE DA PRESSÃO

A pressão arterial medida em repouso (cerca de 120 milímetros de mercúrio a sistólica e de 80 a diastólica) não é fixa. Ela varia amplamente no correr do dia porque o volume de ejeção cardíaca – o que entra no sistema arterial – e a resistência periférica – que controla a vaso nos diferentes territórios – modificam-se de acordo com os diversos quadros comportamentais assumidos pelo indivíduo, que sempre suscitam ajustes do aparelho circulatório.

A pressão arterial é menor quando o indivíduo está em repouso físico e com tranquilidade mental, e mais alta quando em estado de atenção e nas diferentes atividades cotidianas, acompanhadas de variados graus de movimentos corporais e excitação psicoemocional. Durante o sono, as cifras de pressão em geral atingem os valores mais baixos e retornam a pa-

tamares mais elevados quando o indivíduo desperta.

Admite-se haver grandes diferenças individuais na intensidade das flutuações da pressão arterial provocadas pelos diferentes comportamentos habituais (andar, correr, comer, falar) e atividades psico-emocionais. Isso possivelmente se deve ao grau diverso de atividade do simpático liberado pelo sistema nervoso central e à eficácia de amortecimento das flutuações, que está subordinada aos reflexos comandados pelos pressorreceptores.

Como o próprio ato de tomada de pressão pelo médico pode causar apreensão e excitação, os valores obtidos podem ser anormais (muito elevados) e falsamente identificados como indicativos de uma hipertensão permanente. Na realidade, basta repetir a medida algumas vezes, tranquilizando o paciente, para se obter cifras normais. Atualmente, existem aparelhos que permitem registrar a pressão de forma automática a cada 15 minutos durante 24 horas, evitando-se as influências de excitação pela medida.

Assim, é possível se obter informações mais reais sobre a pressão existente, inclusive sobre as flutuações que ocorrem durante o trabalho, o descanso, o sono, etc. Estuda-se ainda se a intensidade e a frequência dos surtos hipertensivos provocados pela excitação psicoemocional em um determinado indivíduo poderiam

provocar hipertensão permanente. Em certas profissões onde o trabalho se acompanha de maior tensão – controladores de voo de aeroportos congestionados, por exemplo – a prevalência da hipertensão tende a ser maior.

Em ratos de linhagem normotensa não ocorre hipertensão permanente quando eles são submetidos a diferentes tipos de estresse; há apenas hipertensão transitória acompanhando o período de superexcitação. Já em ratos geneticamente propensos à hipertensão, o sistema nervoso e as excitações podem funcionar como 'gatilho' e apressar o estabelecimento da hipertensão.

Qualquer que seja a causa da hipertensão, é importante frisar, o sistema nervoso simpático continua atuando e exercendo uma grande influência na intensidade das flutuações da pressão arterial durante as 24 horas. Por isso, recomenda-se que os hipertensos evitem cuidadosamente o excesso de tensão nas suas relações de trabalho, social e familiar.

Sugestões de leitura:

- GUYTON A. C. "Blood pressure control-Special role of kidneys and body fluids", *Science*, 252, pp. 1813-1816, 1991.
KRIEGER J. E., DZAU V. J. "Molecular Biology of hypertension". *Hypertension*, 18 [suppl 1], pp 3-17, 1991.



A CONTRAÇÃO DOS VASOS SANGÜÍNEOS



A função cardiovascular normal depende da coordenação das respostas vasomotoras entre as células das paredes dos vasos sangüíneos, através da árvore vascular (ramificação dos vasos sangüíneos).

A interrupção dessas respostas coordenadas provoca a doença vascular e, para compreender a essência desse mal, é fundamental conhecer tanto a biologia normal da parede vascular quanto as alterações específicas que acompanham as condições patológicas.

George J. Christ,
Marvan El-Sabban
Lisa K. Moore
David C. Spray
*Albert Einstein College
of Medicine*
Peter R. Brink
University of New York.

A parede dos vasos sanguíneos é formada por uma única camada de células endoteliais, que *forram* a superfície interna do vaso. As células endoteliais são separadas da camada de músculo liso vascular pela matriz extracelular (figura 1a).

A camada de musculatura lisa é inervada pelo sistema nervoso autônomo, com os terminais nervosos pré-sinápticos (varicosidades, figuras 1b e 1c) estabelecendo o contato com as células musculares lisas na camada medial. A atividade dessas fibras pré-sinápticas faz com que o neurotransmissor seja liberado do terminal nervoso (figura 1b), o que resulta no aumento das correntes iônicas e na elevação das concentrações intracelulares de importantes moléculas de segundo mensageiros nas células musculares lisas, levando à contração dessas células.

Além dessa inervação, tanto as células do músculo liso quanto as células endoteliais se acoplam eletricamente através de estruturas especializadas chamadas canais juncionais (ver 'Junções comu-

nicantes', *Ciência Hoje*, nº 101), de modo que as correntes iônicas e as moléculas de segundo mensageiros geradas em uma célula pela atividade do nervo passam diretamente dessa célula para a seguinte.

Além disso, o endotélio é um tecido secretor, e libera substâncias que afetam o grau de contração (tônus) da musculatura lisa. Cada um desses aspectos das interações das células da musculatura lisa com as suas vizinhas tem importantes implicações para a função da parede vascular.

INERVAÇÃO NEURONAL DA MUSCULATURA LISA VASCULAR

A inervação dos vasos sanguíneos desempenha um papel de destaque na manu-

tenção do tônus vasomotor (grau de contração do músculo liso vascular, que determina o calibre do vaso), bem como nas alterações agudas do calibre do vaso. Os nervos que chegam aos vários vasos sanguíneos liberam um certo número de neurotransmissores, incluindo norepinefrina, acetilcolina, diversos neuropeptídeos e óxido nítrico (NO), que também é liberado pelas células endoteliais. Essas substâncias se difundem através do espaço que separa o nervo do músculo (fenda sináptica) – e, no caso do NO, do endotélio para as células da musculatura lisa –, acarretando a abertura de canais iônicos na membrana da célula muscular lisa (figura 1c).

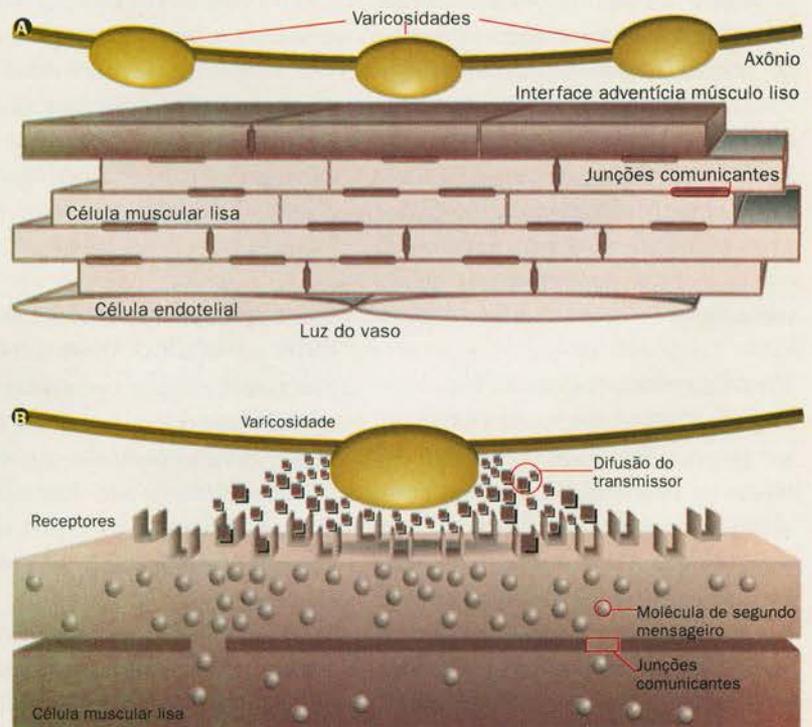
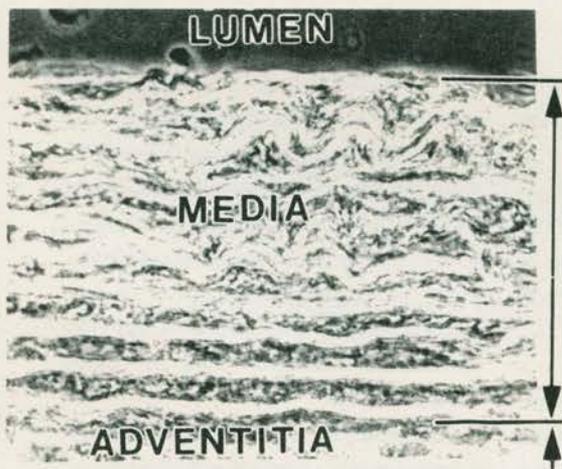


Figura 1. Forma como se imagina a participação das junções comunicantes na coordenação das respostas vasculares. Em A, em contraste de fase, corte de aorta de rato definindo as diferentes regiões anatómicas desse vaso. Em B, modelo da participação das junções comunicantes na determinação do tônus vascular. O arranjo estrutural exibe terminações nervosas apenas na borda adventícia-medial do músculo liso. Assim, apenas as células do músculo liso mais próximas da superfície adventícia estão perto dos terminais nervosos pré-sinápticos (varicosidades). Quatro camadas de células musculares lisas aparecem com as células interconectadas por junções comunicantes. As células mais externas são diretamente ativadas pelo neurotransmissor liberado a partir do terminal sináptico. A região sombreada indica a presença de células com concentrações aumentadas de segundo mensageiro intracelular após ativação direta por neurotransmissor. As moléculas de segundo mensageiro então se difundiriam através do citoplasma e dos canais juncionais para as células vizinhas. Uma vez que todas as células da superfície são ativadas simultaneamente, a difusão a partir dessa camada para outra próxima pode ser tratada como um caso de difusão unidimensional. O painel C ilustra um alargamento da região em torno de uma única varicosidade, mostrada no painel B. Um gradiente de neurotransmissor ao receptor da membrana na célula do músculo liso inicia uma série de eventos moleculares, culminando no aumento das concentrações do segundo mensageiro intracelular. Isso resulta num gradiente de difusão entre a célula diretamente ativada e a célula vizinha acoplada, de modo que as moléculas do segundo mensageiro passam a se difundir através de junções comunicantes para ativar as células adjacentes de músculos lisos.

Embora a inervação da musculatura lisa das artérias e das veias seja complexa e variável, o padrão de inervação autonômica dos vasos sanguíneos sistêmicos está confinado à camada de transição adventícia-medial do músculo liso (figuras 1a, 1b). Assim, nos vasos maiores, nos quais existem muitas camadas de músculo liso, a maior parte da musculatura não é inervada diretamente, enquanto nos vasos menores, como as arteríolas, há inervação direta de uma proporção maior de fibras musculares.

Considera-se em geral que a velocidade de contração da parede dos vasos seja limitada pelo tempo necessário para que ocorra a difusão do neurotransmissor do ponto de liberação no terminal nervoso até as células vizinhas. Entretanto, estudos recentes, tanto em vasos de grande quanto de pequeno calibre, indicam que a comunicação intercelular direta através das junções comunicantes ('túneis' que ligam o meio interno de células vizinhas, permitindo o trânsito direto de moléculas) é provavelmente muito mais relevante do que a difusão extracelular do neurotransmissor.

PROPRIEDADES ELÉTRICAS DA MUSCULATURA LISA VASCULAR

As propriedades eletrofisiológicas das células da musculatura lisa vascular têm sido bem caracterizadas tanto *in vitro* como *in vivo*. Os potenciais de junção excitatórios (EJPs), gerados pelas correntes que fluem através dos canais iônicos abertos pelos neurotransmissores, são facilmente registrados no músculo liso vascular. Esses EJPs se espalham passivamente ao longo da fibra muscular e entre as células da musculatura lisa, decaindo em amplitude a partir de seus sítios de geração.

Uma variedade de tipos de canais iônicos de membrana foi encontrada na musculatura lisa, incluindo canais ativados por voltagem, seletivos para potássio, cálcio, cloro e até mesmo sódio. Embora canais semelhantes a esses possam produzir eventos regenerativos (potenciais de ação) em outras células, quando presentes numa

densidade suficientemente alta, esses potenciais de ação não foram registrados na maioria dos estudos das células da musculatura lisa vascular em condições normais.

De fato, as mudanças no potencial da membrana não são nem necessárias nem suficientes para desencadear respostas contráteis nesses músculos, e a propagação da contração ao longo da parede de um vaso sanguíneo não envolve necessariamente a geração de potenciais de ação nas células (ver "Os processos de contração miocárdica, neste número).

Contudo, os tecidos vasculares comportam-se como um sincício (como uma única célula com vários núcleos) elétrico, com a comunicação intercelular mediada por junções comunicantes, provendo o mecanismo para o espalhamento de potenciais de junção excitatórios relativamente pequenos a distâncias relativamente grandes, amplificando assim a transmissão de informação entre nervo e músculo.

COMUNICAÇÃO INTERCELULAR ENTRE AS CÉLULAS MUSCULARES LISAS

Junções comunicantes são canais intercelulares que permitem aos íons e às moléculas de segundo mensageiros passarem diretamente de uma célula a outra. No coração, esses canais promovem a contração sincrônica e os batimentos rítmicos.

Nosso trabalho vem sugerindo que a presença de junções comunicantes entre as células da musculatura lisa proporciona um mecanismo pelo qual a ativação nervosa direta de apenas uma pequena fração da população de células musculares lisas poderia levar a contrações rápidas e coordenadas de toda a população.

Talvez a melhor evidência para comprovar a importância do papel das junções comunicantes na fisiologia vascular tenha sido obtida por estudos realizados em tiras isoladas de tecido e em culturas de células derivadas do corpo cavernoso humano e de músculo liso de aorta de rato.

Em células isoladas desses tecidos, experimentos usando técnicas de imagem para determinar o cálcio intracelular mostraram que tanto o cálcio quanto o inositol trifosfato (um segundo mensageiro que causa a liberação de Ca^{2+} das reservas intracelulares) passam através das junções comunicantes e podem ser responsáveis pelo espalhamento da contração de uma célula para outra.

O tratamento de tiras isoladas de tecido muscular liso com heptanol (um bloqueador seletivo da comunicação intercelular mediada por junções comunicantes) resulta em uma profunda e prontamente reversível diminuição da taxa e da magnitude das contrações evocadas por estimulação alfa-adrenérgica, na ausência de quaisquer efeitos não-juncionais.

Assim, a magnitude tanto da contração quanto do relaxamento parece ser determinada pelo número de células recrutadas pela unidade funcional sincicial (grupo de células musculares que se contraem em sincronia a partir da estimulação dos nervos). Essa unidade funcional sincicial, por sua vez, é determinada pela quantidade de canais juncionais que estejam abertos. Nesses tecidos, em que há uma escassa inervação autonômica e pouca (se houver alguma) capacidade para eventos elétricos regenerativos, a comunicação intercelular através das junções comunicantes parece, então, prover o mecanismo primário para a coordenação das respostas de relaxamento e contração entre as células musculares lisas.

Em relação ao corpo cavernoso, acredita-se que a comunicação intercelular orquestra os complexos eventos hemodinâmicos associados no homem à ereção e à detumescência peniana. A aorta, onde o tônus da musculatura lisa é importante fator para determinação das características de compliância e de acomodação desse vaso (a proporção do débito ventricular esquerdo que é transmitido eficientemente para a circulação miocárdica e outros vasos sanguíneos periféricos mais distais), parece depender, da mesma forma, da

comunicação mediada pelas junções comunicantes para a coordenação dos processos de contração e relaxamento do músculo liso vascular.

Com respeito à microcirculação, recentemente sugeriu-se que a vasodilatação seria conduzida ao longo da parede arteriolar por junções comunicantes entre a musculatura lisa e/ou as células endoteliais. Tais respostas vasomotoras conduzidas foram amplamente descritas na microcirculação e parecem especialmente importantes, por exemplo, na modulação das respostas hemodinâmicas

mediadas metabolicamente durante a realização de exercícios físicos.

Uma das conclusões dessas observações é que a comunicação intercelular na microcirculação parece ser um mecanismo intrínseco pelo qual respostas vasodilatadoras acionadas localmente podem ser conduzidas à montante (isto é, em direção retrógrada ao sítio de estimulação) para a arteríola alimentadora, a fim de induzir o aumento do fluxo sanguíneo no interior do vaso estimulado, e dessa forma aumentar a perfusão de um leito capilar mais distal.

De fato, a dilatação 'propagada' ao

longo das arteríolas desempenha um papel importante no controle local do fluxo sanguíneo do tecido, e agora parece que a comunicação intercelular entre células dos músculos lisos vasculares, através das junções comunicantes, é o mecanismo que faz com que essas respostas hemodinâmicas sejam coordenadas.

AS MOLÉCULAS 'VIAJANTES' E 'TRANSFORMADORAS'

Como mostra a figura 2, o cálcio se espalha entre células acopladas. Acredita-se que essas ondas de Ca^{2+} sejam responsáveis

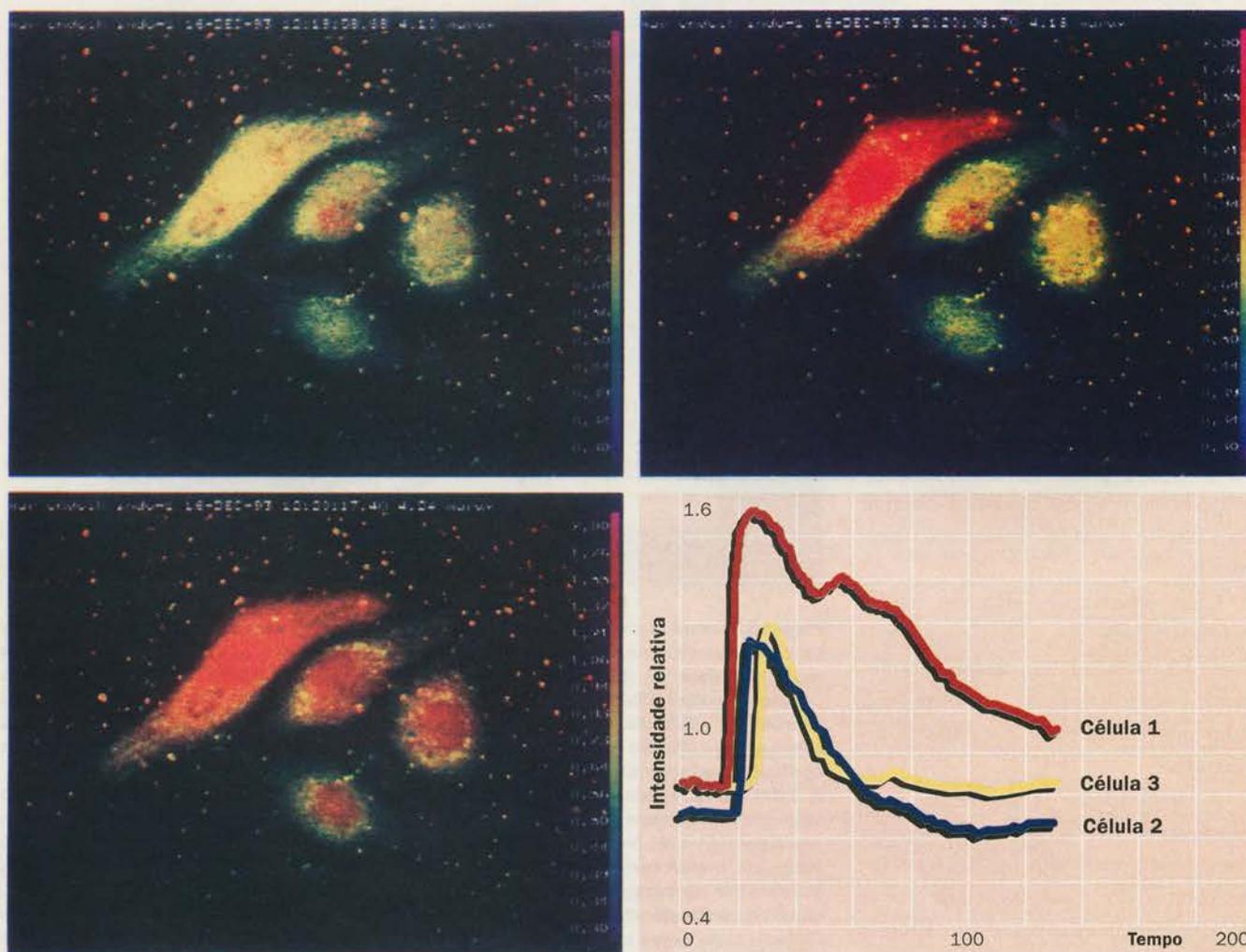


Figura 2. Demonstração da transferência de Ca^{2+} entre células endoteliais em cultura. As células foram carregadas com uma forma do indicador de Ca^{2+} Indo1 que atravessa a membrana, e obtiveram-se imagens de fluorescência em um microscópio confocal Nikon. A) No alto, à esquerda, a foto mostra níveis de repouso de Ca^{2+} ; no alto, à direita, o Ca^{2+} é elevado em uma célula (como indica a coloração mais avermelhada), depois que a célula foi tocada por microeletrodo. No terceiro painel, embaixo, à esquerda, o Ca^{2+} se espalhou para todas as células. Esta seqüência representa cerca de 10 segundos, e a sucessão no tempo das respostas de três células é ilustrada em B. A taxa de propagação é de cerca de 10 $\mu\text{m}/\text{seg}$.

pela coordenação das contrações vasculares. O número de canais juncionais abertos entre as células musculares lisas ou células endoteliais determina a eficácia da troca do segundo mensageiro entre as células acopladas. Essa eficácia é afetada por vários agentes farmacológicos e por moléculas de segundo mensageiro. Por exemplo, as células dos músculos lisos arteriais respondem à serotonina aumentando a comunicação juncional.

Tais observações podem ter implicações importantes tanto para a fisiologia vascular normal quanto para a doença vascular. A liberação de serotonina por plaquetas agregadas em áreas em que a função endotelial está comprometida pode exacerbar o vaso-espasmo por aumento da unidade sincicial funcional e, dessa forma, aumentar também a magnitude da resposta contrátil do vaso sanguíneo.

O efeito da serotonina é presumivelmente mediado por segundo mensageiros gerados nas células musculares lisas. Estudos com ativação da proteína quinase c (e neurotransmissores que aumentam a contração) indicam aumento da comunicação intercelular. De modo oposto, eventos ligados à ativação da via do AMPc e ao relaxamento em geral tendem a diminuir ligeiramente o grau de comunicação intercelular.

Essas observações sugerem que a permeabilidade dos canais juncionais pode ser modulada dinamicamente durante a ativação celular, em resposta a estímulos contráteis e a estímulos relaxantes.

A simplicidade da geometria e da histologia de muitos vasos sanguíneos faz com que seja razoavelmente fácil modelar, em computador, a difusão celular através das junções comunicantes nessas estruturas (figuras 3 e 4). Esses estudos de modelagem comparando a difusão do neurotransmissor através do espaço extracelular com a difusão intercelular através dos canais juncionais enfatizam a tortuosidade do tecido e a curta vida dos neurotransmisso-

res. Assim, embora as vias extracelular e intercelular possam potencialmente fornecer uma sinalização equivalente, o caminho extracelular é provavelmente menos eficiente (figura 3).

Além disso, a inibição seletiva das contrações alfa-adrenérgicas, pelo bloqueio induzido por heptanol da comunicação juncional no músculo liso vascular, indica que a comunicação intercelular é a via mais importante, do ponto de vista fisiológico.

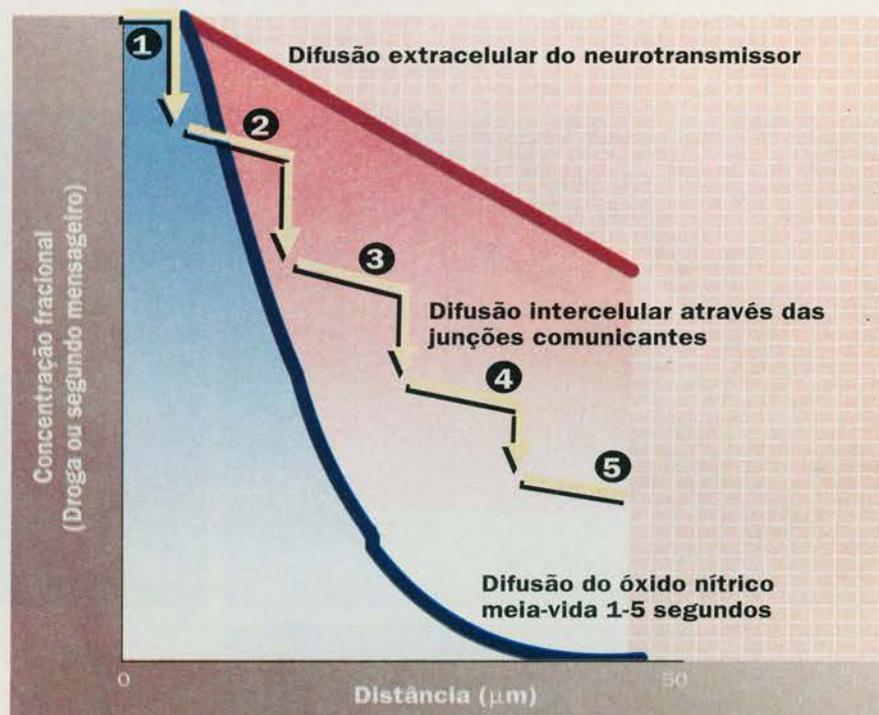


Figura 3. Comparação entre os perfis de difusão gerados por computador para a difusão extracelular do neurotransmissor (norepinefrina), para a difusão intracelular de moléculas estáveis de segundo mensageiros (Ca^{++} , IP_3 , AMPc), e para a difusão do composto volátil óxido nítrico, 100 segundos após a ativação. A linha contínua no alto representa a difusão do neurotransmissor no espaço extracelular. A curva pontilhada representa a difusão espacial do óxido nítrico, a partir de uma fonte constante, com um coeficiente efetivo de difusão da ordem de 1×10^{-5} cm/seg e uma meia vida de 1-5s. A outra curva representa o perfil da difusão intracelular para as moléculas estáveis do segundo mensageiro em uma série linear de células numeradas de 1 (no alto do gráfico: ver figura 4) a 5. Neste modelo, estima-se que a célula 1 tenha uma concentração arbitrária, porém constante, de moléculas de segundo mensageiro, em virtude da ativação persistente do receptor pelo agonista. Assim, o modelo descreve a difusão passiva, esperada das moléculas do segundo mensageiro, a partir da célula 1, para até cinco células distantes. As setas no perfil de difusão enfatizam a natureza descontínua das curvas e também assinalam as concentrações intracelulares diferenciadas do segundo mensageiro através da membrana juncional de células contíguas. A permeabilidade juncional utilizada para essa comparação foi de 8×10^{-5} cm/seg, uma permeabilidade juncional característica de células da parede vascular moderadamente acopladas, expressando a proteína juncional conexina 43. Observe que, embora em teoria o trajeto da difusão extracelular possa exceder o perfil mostrado da difusão intercelular, o desacoplamento seletivo promovido pelo heptanol no músculo liso vascular demonstra que o trajeto intercelular é fisiologicamente relevante.

IMPLICAÇÕES PARA A FUNÇÃO VASCULAR

Há duas implicações importantes dos estudos de modelagem para a fisiologia vascular.

1. *O relaxamento é mais rápido que a contração.* Este fato está bem documentado. Os resultados das análises por modelagem computacional oferecem uma explicação possível para essa observação nos músculos lisos que se contraem tonicamente, têm baixas densidades de

inervação e pouca, ou nenhuma, capacidade para eventos elétricos regenerativos; isto é, uma dependência total da comunicação intercelular através das junções comunicantes para respostas sinciciais. Por exemplo, se assumirmos que os estímulos contráteis também aumentam o acoplamento celular, ou, pelo menos, que as respostas contráteis tônicas refletem a contribuição de grupos de células recrutadas em unidades funcionais, então, durante uma contração, as células

presumivelmente estarão melhor acopladas. O início do estímulo relaxante resultará, portanto, em um rápido trânsito intercelular da molécula de segundo mensageiro, favorecendo uma resposta rápida de relaxamento.

2. *O relaxamento da musculatura lisa vascular induzida por óxido nítrico é aparentemente dependente da comunicação intercelular através das junções comunicantes.* A literatura especializada apresenta muitas evidências de

que o óxido nítrico derivado de fontes neuronais e/ou endoteliais é um modulador importante da tonicidade da musculatura lisa vascular. Entretanto, nossos dados de modelagem indicam que a lipofilicidade do óxido nítrico é mais importante na determinação do limitado perfil de sua difusão do que a sua rápida perda metabólica (ver "Óxido nítrico e sistema cardiovascular", neste número). Assim, apenas 0.3% da concentração original de óxido nítrico continua presente 50 milissegundos após sua produção. Além disso, a célula vizinha mais próxima da fonte endotelial ou neuronal de NO teria liberado por células vizinhas, via difusão, no máximo 1% da concentração original de óxido nítrico. Desta forma, para que o próprio óxido nítrico possa ser a espécie difusora relevante, cada célula da musculatura lisa vascular teria que ser diretamente inervada por um neurônio ou estar em contato íntimo com uma célula endotelial; obviamente, esse não é o caso na maior parte da rede vascular. Portanto, outro mecanismo deve agir para que o óxido nítrico exerça seus conhecidos efeitos biológicos sobre células da musculatura lisa vascular distantes da fonte de ativação.

À luz dessas considerações, e pelo fato de que as junções comunicantes podem servir tanto de fonte quanto de escoadouro para as moléculas de segundo mensageiros, propomos o seguinte mecanismo alternativo de obtenção de respostas de relaxamento sincicial na rede vascular: o óxido nítrico se difunde para a(s) célula(s) mais próxima(s) da vizinhança do nervo ou da célula endotelial associada, gerando GMPc (monofosfato de guanossina cíclico) pela ativação da enzima solúvel guanilato ciclase, e então a resposta de relaxamento sincicial ocorre por difusão intercelular de GMPc. Essa parece ser uma explicação razoável diante da estabilidade do GMPc comparada à do óxido nítrico, e pelo fato de que GMPc e íons de potássio permeiam as junções comunicantes.

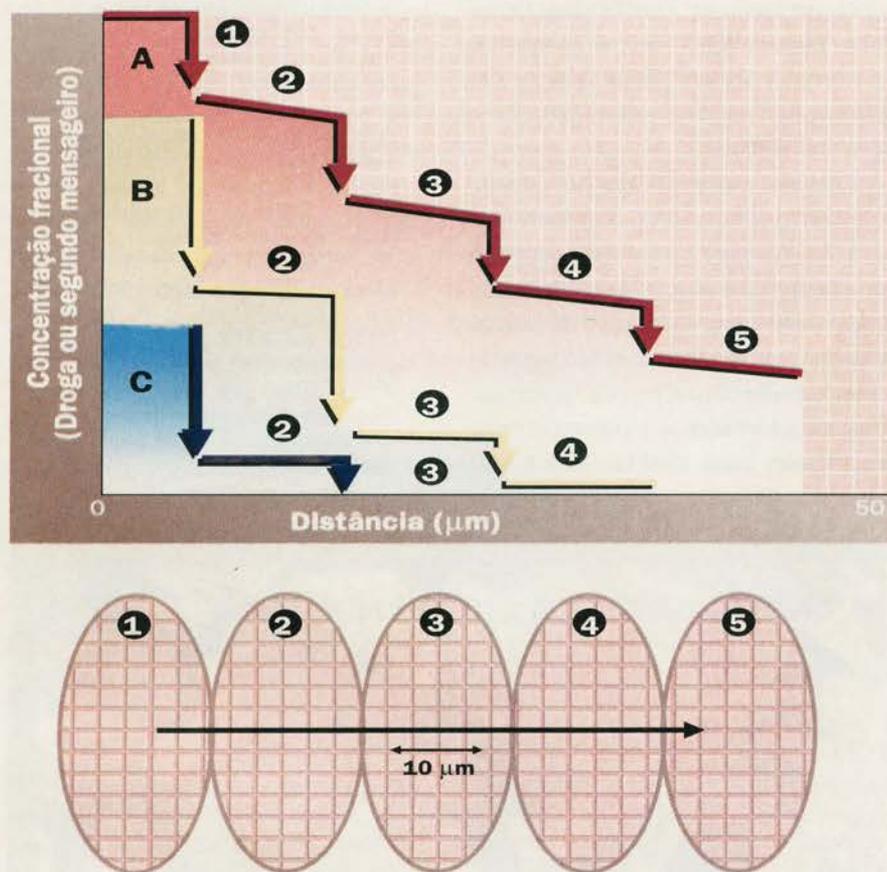
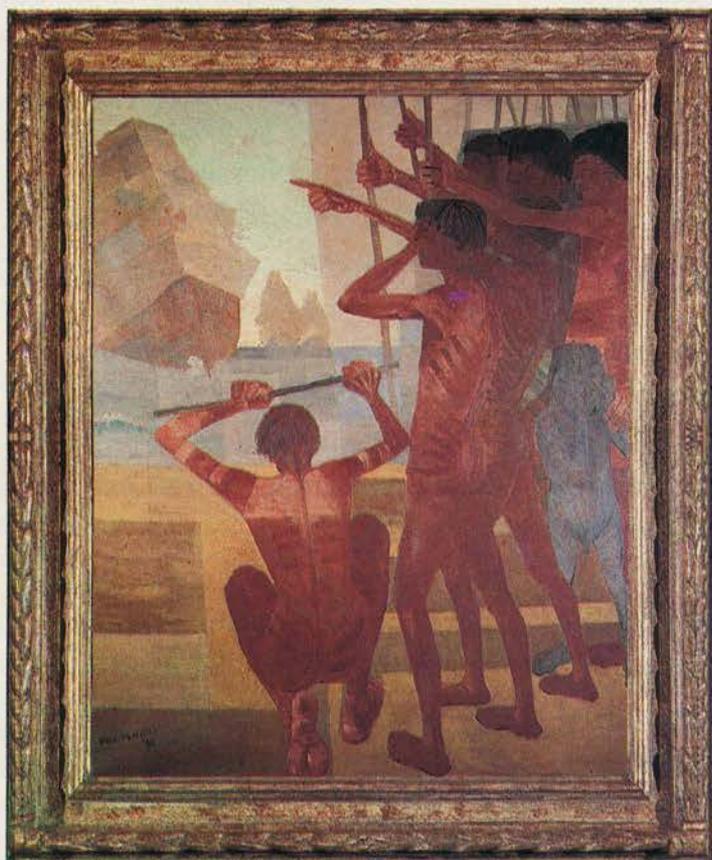


Figura 4. Comparação entre curvas geradas por computador para a difusão intercelular das moléculas do segundo mensageiro em células da parede vascular com diferentes permeabilidades junctionais. Os três perfis de difusão (A, B, C) refletem a difusão intercelular das moléculas do segundo mensageiro a partir de uma fonte constante, da célula 1 para até cinco células distantes. Mais uma vez, as setas no perfil da difusão enfatizam a natureza descontínua das curvas e também assinalam as concentrações diferenciais intercelulares de segundo mensageiros, através da membrana das células contínuas. Para a curva B, a permeabilidade junctional é a esperada de células da parede vascular acopladas de modo mais deficiente (8×10^{-6} cm/seg), enquanto nos painéis A (8×10^{-5} cm/seg) e B (8×10^{-7} cm/seg) pode-se ver os efeitos do aumento ou da redução da permeabilidade junctional em dez vezes, respectivamente. Estudos recentes demonstram que se espera que tais alterações de três a dez vezes na comunicação junctional (seja elevando, seja reduzindo a permeabilidade junctional) estejam associadas a alterações fisiologicamente relevantes no número de células recrutadas para a unidade sincício-funcional. Para esses cálculos, foi considerada uma célula de $10 \mu\text{m}$ de diâmetro.

Houve Um Tempo Em Que Descobrir Qualidade Em Fotolito Dependia De Persistência, Paciência E Uma Boa Dose De Sorte.



Tempo em que qualidade e Brasil eram fatores difíceis de se conjugar. Tempo em que não existia um fotolito chamado Studio Portinari.

O Studio Portinari foi planejado e realizado dentro de uma base totalmente digital. Um fotolito equipado com sistema Scitex de última geração, instalado na Torre do Rio Sul e que contratou e formou profissionais do mais alto nível para sua operação. Esta configuração empresarial significa custos competitivos, agilidade e qualidade.

Ligue para o Studio Portinari. Você vai descobrir que Brasil, qualidade e fotolito já têm nome e endereço fácil de se encontrar.



TORRE DO RIO SUL - 27º ANDAR - RJ - TEL.:(021)542-7979 - FAX: 542-7692



DOENÇAS CARDIOVASCULARES NO BRASIL

Sistema Único de Saúde

No Brasil, as doenças cardiovasculares são responsáveis por 300 mil óbitos anuais e representam os maiores custos da Previdência como licenças e aposentadorias. Cerca de 12 milhões de brasileiros sofrem de hipertensão arterial, 7 milhões são chagásicos e cerca de um terço dos óbitos no país são ocasionados por doenças coronarianas.

Para enfrentar essa realidade, o Ministério da Saúde recriou a Coordenação de Doenças Cardiovasculares. Em 1993, as ações da coordenação foram voltadas para o estabelecimento de normas de funcionamento dos hospitais aptos a cuidarem das doenças do coração. Foram definidos controles de qualidade, critérios de habilitação e estipularam-se limites de cobrança de procedimentos, medidas que trouxeram benefícios para os pacientes e uma sensível economia para o sistema.

Com isso, a rede pública passou a dispor de dados epidemiológicos sobre doenças cardiovasculares, com diretrizes de prevenção, assistência e reabilitação. A divulgação dessas

informações tem o objetivo de ajudar a superar o falso dilema entre a prevenção e o tratamento das enfermidades, já que as práticas de promoção e recuperação da saúde são indissociáveis.

O exercício da prática assistencial no Brasil exige níveis de gerenciamento eficazes para atender tendências que irão influir sobre o futuro da medicina, tais como: o aumento progressivo da população acima de 60 anos acometida de doenças crônico-degenerativas; a pressão da sociedade civil, crescentemente organizada e mais consciente das obrigações do Estado perante o contribuinte, além da pressão da própria comunidade de profissionais de saúde, em grande parte, subempregados e mal-remunerados.

A abertura de novos espaços de diálogo político sobre saúde, entre os vários segmentos da sociedade civil, cria uma oportunidade para avaliação de novas técnicas e também para avaliação das relações custo x benefícios dos investimentos em saúde.



Dados Epidemiológicos – População urbana e rural no Brasil

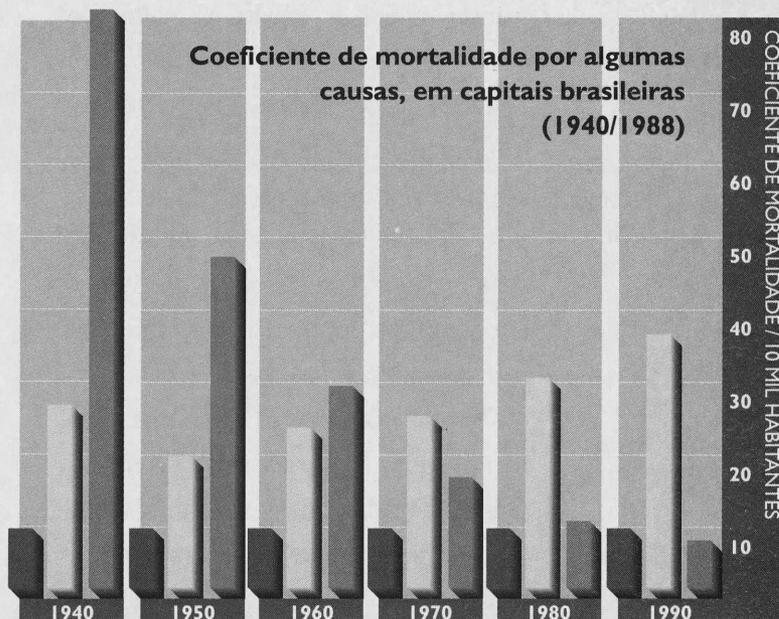
Nas últimas décadas, o Brasil registrou um surto acentuado de urbanização, concentrando, atualmente, mais de 70% de sua população em áreas urbanas. Essa modificação se associa ao rápido e desordenado processo de industrialização pelo qual passou o país, e a uma estrutura agrário-fundiária concentradora da propriedade da terra que muito contribuiu para o êxodo rural das populações.

Observa-se hoje, no país, a existência simultânea de doenças ligadas ao subdesenvolvimento, de doenças crônico-degenerativas e de doenças relacionadas ao processo de industrialização, com as conseqüentes agressões ao meio ambiente e ao homem.

Mudanças no perfil da mortalidade

Nos últimos 40 anos, houve uma mudança no perfil da mortalidade da população brasileira, com o decréscimo dos óbitos provocados por doenças infecciosas e parasitárias.

Problemas ditos da “modernidade”, como as doenças cardiovasculares, o câncer, as doenças mentais e a violência em geral (causas externas) são responsáveis por cerca de 55% de todos

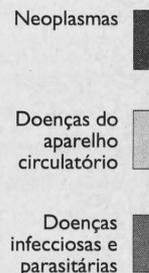


os óbitos, e verifica-se uma redução de cerca de 42% dos anos de vida potencialmente produtiva. Em 1988, por exemplo, as doenças cardiovasculares causaram 15% das mortes na faixa etária de 15 a 44 anos, atingindo pessoas jovens em plena fase produtiva.

A situação da saúde no país revela, portanto, a coexistência de formas de adoecer e morrer próprias tanto das nações subdesenvolvidas quanto das mais desenvolvidas e industrializadas.

Análise do coeficiente de mortalidade por doenças cardiovasculares

No período de 1940 a 1980, o coeficiente de mortalidade (por 10 mil habitantes) por doenças infecto-contagiosas diminuiu cerca de 10 vezes, enquanto os coeficientes de mortalidade por neoplasias e por doenças do aparelho circulatório



FONTE: MORTALIDADE NAS CAPITAIS BRASILEIRAS 1930-1988. ÍNDICE DADOS 1. 18. AÇO. 1984. CENEPH - CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGIA - MINISTÉRIO DA SAÚDE

mantiveram-se praticamente inalterados, como mostra o gráfico anterior.

Já em relação a década de 80, nota-se no ano de 1988 um aumento do coeficiente de mortalidade por doenças cardiovasculares de 30 para 34%, ou seja, em um período de nove anos aumentou em 13,3% o risco de morrer dessas doenças.

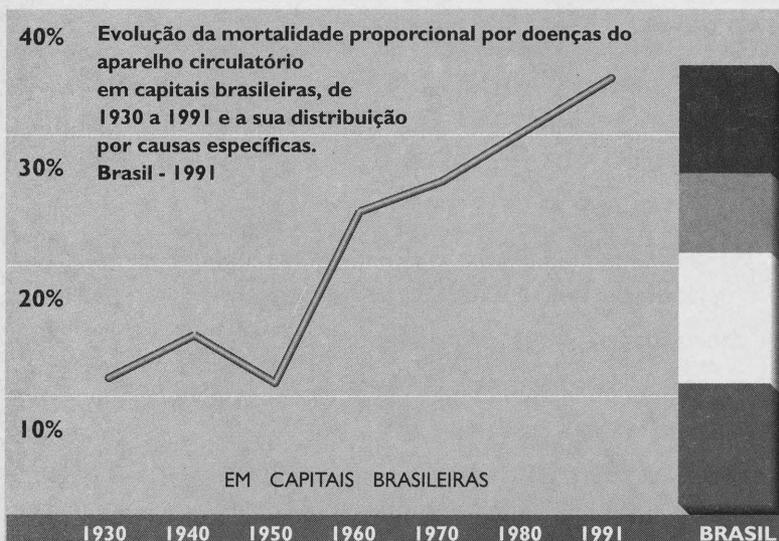
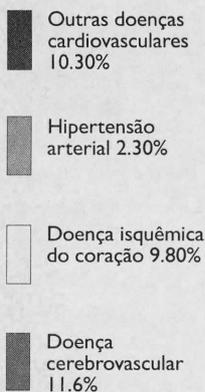
Apesar dos avanços científicos e tecnológicos registrados no país nas últimas décadas, que resultaram na incorporação de novos recursos de diagnóstico e tratamento, não houve, nos últimos 50 anos, modificação significativa nos coeficientes de mortalidade por doenças cardiovasculares, ao contrário do que ocorreu nos Estados Unidos e em alguns países da Europa.

Mesmo levando-se em conta as mudanças no perfil etário da população, esses dados evidenciam a magnitude do problema das doenças cardiovasculares no quadro geral das patologias no Brasil.

Hipertensão na população adulta do país

A partir de dados do Centro Nacional de Epidemiologia do Ministério da Saúde (CENEPI) e do Censo populacional de 1991, do IBGE, estima-se que 15% das pessoas com idade a partir de 20 anos, no Brasil, sofrem de hipertensão, o que leva à evidência de que, aproximadamente, 12 milhões de brasileiros são hipertensos.

A hipertensão arterial, associada a outros fatores de risco aos quais está exposta a população adulta, está diretamente relacionada a cerca de dois terços dos óbitos causados por doenças do aparelho circulatório, doenças isquêmicas do coração e doenças cerebrovasculares.



Crescimento relativo das doenças do aparelho circulatório

Em 1930, as doenças do aparelho circulatório foram responsáveis por 11,8% do total de óbitos ocorridos nas capitais brasileiras, percentual esse que aumentou para 30%, em 1980. Em 1988, em todo o Brasil, excluídas as causas mal-definidas, as doenças do aparelho circulatório foram responsáveis por 34% de todos os óbitos registrados, como pode ser visto no gráfico ao lado.

Assistência médica

Relação médico-paciente

A progressiva expansão das empresas de medicina de grupo, o crescimento do setor estatal de saúde e a proliferação das faculdades de medicina assinalam o fim da medicina como profissão liberal. O ingresso de milhares de novos profissionais de saúde no mercado de trabalho acarretou a sujeição dos médicos ao vínculo empregatício ao invés da remuneração variável correspondente à produção médica dentro do contexto da profissão liberal.

O médico passou a servir ao Governo Federal, às Secretarias de Saúde estaduais ou municipais, a ter contracheque mensal e tornou-se funcionário público e/ou funcionário de empresa privada de saúde.

O múltiplo vínculo de trabalho aviltou a remuneração do trabalho médico tornando-a ridícula em alguns casos, levando-se em conta a envergadura social do cargo de profissional que lida com vidas humanas.

A relação médico-paciente — que na época do médico de família se revestia de respeito mútuo e condições de atendimento, global e humanitário, onde o tempo gasto numa consulta nem passava pela mente do médico — caiu por terra, pois hoje o paciente, na maioria das vezes, sequer sabe o nome do profissional que o está atendendo.

Relação médico-hospital

Hoje o médico não é mais o “profissional liberal autêntico”, atuando apenas em sua clínica privada. A grande maioria possui um ou mais empregos, e a ligação profissional é transferida para a instituição médica empregadora.

Assim, hoje, o médico está diretamente vinculado a uma dessas situações de vínculo empregatício:

- funcionário público ligado aos Governos Federal, Estadual ou Municipal;
- funcionário celetista de empresa privada ou estatal;
- funcionário autônomo, sem vínculo empregatício, atuando dentro de hospitais conveniados do SUS ou hospitais privados;
- profissional liberal atuando em clínica ou consultório privado.

Na verdade uma boa parte dos médicos atua como autônomo, atendendo aos pacientes do SUS onde a relação médico-hospital está totalmente deteriorada. O SUS remunera a atividade médica com valores muito abaixo do patamar idealizado pela Associação Médica Brasileira (AMB), acarretando uma tendência ao atendimento de número excessivo de pacientes, com substituição da qualidade pelo volume da assistência.

A tabela a seguir mostra o desprestígio, em termos de remuneração de serviços, da atividade clínica. Em setembro de 1992, a consulta médica em nível do SUS correspondia apenas a 9,8% do valor da consulta na tabela da AMB.

COMPARAÇÃO DO VALOR PAGO PELOS PROCEDIMENTOS AMBULATORIAIS DA TABELA SIA/SUS
COM A TABELA DA ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA VALORES EM SETEMBRO DE 1992

CÓDIGO SIA/SUS	PROCEDIMENTO	TABELA SIA/SUS	TABELA AMB	PERCENTAGEM SIA-SUS AMB
040-0	Consulta	7.748,00	79.350,00	9.8
606-8	ECG	6.793,00	47.610,00	14.3
608-4	Teste de Esforço	34.632,00	190.440,00	18.2
610-6	Holter	54.061,00	370.300,00	14.6
616-2	Ecocardiograma Bidimensional	100.408,00	402.040,00	25.0
460-0	Hemodinâmica I	2.938.220,00	6.100.000,00	48.2

Relação paciente-hospital

Os pacientes brasileiros estão essencialmente divididos em dois grandes grupos:

- a) cidadãos que possuem algum tipo de seguro-saúde (medicina de grupo, assistência de estatal etc.), para os quais existe a possibilidade de escolha do hospital e do médico, com marcação praticamente imediata de consultas e exames. Geralmente essas pessoas possuem um ou mais médicos e hospitais de sua confiança, para onde se dirigem em qualquer situação de problemas de saúde;
- b) cidadãos (talvez 100 milhões de pessoas) que não possuem nenhum seguro-saúde e batem às portas do SUS com seus problemas médicos. Para estes, na maioria das vezes, é impossível o vínculo com o médico e o sistema público de saúde. O atendimento é hierarquizado e, dependendo da patologia o paciente é transferido a outro hospital.

O atendimento impessoal, por força das regras do regime de plantões, a

baixa remuneração dos profissionais de saúde e as precárias condições da rede física de assistência à saúde em nível do SUS se constituem em poderosa força de dispersão, impedindo a correta e tranqüila relação médico-paciente. A necessidade, não justificada, de sobrevivência de alguns hospitais faz com que os mesmos utilizem a “industrialização” do paciente que, independentemente da realidade de seu quadro clínico, faz exames complementares, que seriam dispensáveis se houvesse anamnese e exame físico adequados. Com esse expediente tenta-se compensar a baixa remuneração das atividades médicas.

O médico com vínculo empregatício ou autônomo é pressionado a colaborar com o “sistema” e, com o passar do tempo, nem percebe que não raciocina ao solicitar exames complementares. Como não existe nenhum controle de qualidade no SUS ou na rede privada, o número de exames normais pode ultrapassar os 70 ou 80%.

Relação hospital-SUS

A relação da rede conveniada com o SUS é a pior possível por três motivos:

- 1) remuneração dos serviços médico-hospitalares muito abaixo do patamar idealizado pela AMB;
- 2) freqüentes atrasos de 60-90 dias nos pagamentos;
- 3) falta de controle sobre os pagamentos/serviços prestados ao Ministério da Saúde.

O atraso na liberação dos pagamentos faz com que o sistema privilegie o hospital fraudador — se o serviço é fantasma tanto faz recebê-lo

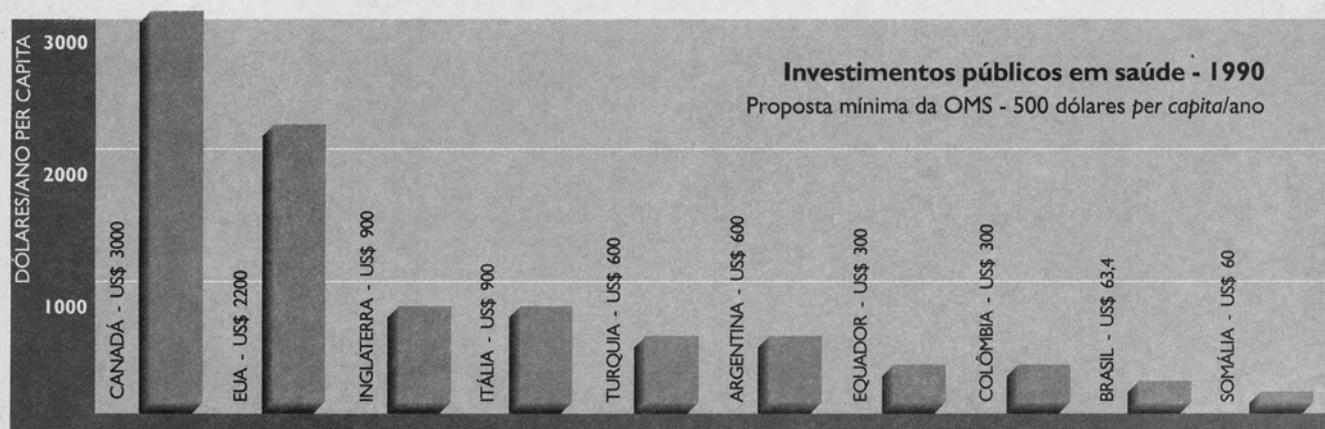
com ou sem atraso, pois não há investimento e despesa, e tudo o que se recebe é lucro — e prejudica o hospital que trabalha corretamente. Se a tabela do SUS é defasada, imagine receber os serviços prestados com 60 dias de atraso.

Nessa situação torna-se impossível para o hospital que atende apenas ao SUS fazer investimento em aparelhagem, aprimorar o corpo clínico ou expandir a sua área física. A isso chamam todos de sucateamento da rede pública de assistência médica.

DADOS ESTATÍSTICOS DO ATENDIMENTO EM CARDIOLOGIA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE - 1992

EST.	POPULAÇÃO	LEITOS CÁRDIO	Nº CARDIOLOGISTAS	Nº CONS./ANO	DEMANDA REPRIMIDA (%)	SAL. MÉD. US\$	ECG REALIZADA	T.E. REALIZADA	CINE-ANGIO REALIZADA	ECO REALIZADA
AL	2.512.999	180	96	•	•	150	•	•	•	13.048
PR	9.635.860	•	•	234.800	•	•	100.032	2.689	7.477	•
DF	1.596.274	207	116	76.442	13.3	580	63.474	1.410	•	•
AC	463.636	•	04	•	•	645	3.525	•	•	•
SE	1.553.651	46	53	50.700	37.8	56	13.812	2.064	•	•
RS	9.135.479	192	52	77.731	•	•	48.298	3.952	4.290	8.289
RN	2.484.010	•	28	24.272	0.6	•	21.749	686	•	•
RO	1.130.874	•	13	2.624	72.4	•	223	•	•	•
BA	11.800.000	72	119	•	•	•	•	•	•	•
PA	5.181.570	•	26	24.650	30.0	•	4.352	107	18	•

• Dado não disponível.



FONTE: OMS



Gastos com doenças cardiovasculares

O gasto estimado para 1991 pelo SUS, apenas com assistência (internações clínicas e cirurgias) às doenças cardiovasculares, fica em torno de 500 milhões de dólares. Quando se soma as destinações financeiras para a assistência ambulatorial (SIA/SUS) e o gasto com OPM (órtese, prótese e materiais especiais) e chega-se à cifra de um bilhão de dólares.

As doenças cardiovasculares correspondem a 25% das internações hospitalares, mas gastam 13% da verba para a assistência à saúde. Quanto ao gasto com aposentadorias e pensões observa-se que, em 1986, essas doenças são a terceira causa de auxílio-doença com mais de 100 mil pessoas licenciadas naquele ano.

Sugestões para a melhoria dos serviços de atendimento às doenças cardiovasculares no SUS

- Conscientização das secretarias de saúde sobre a necessidade de atenção especial às doenças cardiovasculares com ênfase na atenção primária e educação para saúde.
- Atenção do nível central do SUS para a implantação do plano de carreira para a saúde, reduzindo os desníveis regionais.
- Adequação da tabela SIA-SUS com estímulo à atividade clínica e atenção primária para doenças cardiovasculares.
- Descentralização do sistema de referência e contra-referência sobre internações hospitalares e assistência ambulatorial com controle rigoroso pela Secretaria de Estado de Saúde.
- Implantação dos Conselhos Municipais de Saúde.

MORBIDADE HOSPITALAR

DOENÇAS CARDIOVASCULARES • BRASIL - 1992

PRINCIPAIS CAUSAS DE MORBIDADE HOSPITALAR	Nº DE PACIENTES INTERNADOS PELO SUS	GASTO EM U\$ (1.000)
Insuficiência cardíaca	478.501	155.059
Hipertensão arterial	245.581	26.176
Angina de peito	90.285	37.701
Infarto do miocárdio	41.122	23.132
Cardiomiopatia	29.419	40.820
Doença isquêmica do coração	29.120	43.194
Doença reumática	11.711	46.234

Fonte: SIH/SUS

- Consenso entre os poderes executivo e legislativo para o estabelecimento de contas exclusivas, adequadas e renováveis para o orçamento da saúde.
- Implantação de efetivo controle de qualidade na saúde.
- Implantação de Sistema de Controle Epidemiológico de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT).

Prevenção das doenças cardiovasculares

O Ministério da Saúde criou o programa "Educação para a Saúde", a ser desenvolvido pelas secretarias estaduais e municipais, através da atuação de agentes de saúde junto à comunidade, com promoção de seminários para treinamento de profissionais especializados. Esse projeto terá a duração de 10 anos.

Para conscientizar e fornecer subsídios aos especialistas, serão distribuídos *Manuais de Doenças Cardiovasculares* através das secretarias municipais. Serão fornecidos folhetos dirigidos à população em geral, esclarecendo os fatores de risco para doenças cardiovasculares e ensinando cuidados necessários para evitá-las.

Os principais conceitos, metodologias e atividades para a prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares estão sintetizados no manual *Educação para a Saúde* que será

distribuído nos municípios. Esse manual deverá atingir a própria comunidade, através de seus médicos e educadores, incentivando novas ações que fortaleçam um programa geral de assistência e promoção à saúde.

Metas do Programa

- Desenvolver, até 1998, programas de prevenção e controle das doenças cardiovasculares em 100% das Unidades ligadas ao SUS.
- Implementar 27 centros de referência voltados para assistência, pesquisa, educação continuada e prevenção das doenças cardiovasculares.
- Através de material didático apropriado, atingir, até 1998, 100% dos profissionais de saúde da rede SUS envolvidos com o atendimento e educação do paciente portador de doenças cardiovasculares.
- Reduzir em 40%, nos próximos 10 anos, o número de internações de pacientes portadores de doenças cardiovasculares.
- Até 1998, 80% da população adulto-urbana deverão estar informados sobre as doenças cardiovasculares e seus fatores de risco.
- Reduzir em 10% os gastos com internações para tratamento de insuficiência cardíaca, doenças isquêmicas do coração e doenças reumáticas.
- Desenvolver, em 27 centros de referência, um programa de qualidade de alta tecnologia em órteses e próteses em cirurgia cardíaca.

O coração da criança

Cuidados dos pais podem ajudar a salvar um coração doente

O coração é o responsável pela circulação do sangue no organismo e, em conexão com os pulmões, tem a função de oxigenar os tecidos. Por isso, desde antes do nascimento, ele precisa estar sadio para exercer adequadamente seu importante trabalho. Mas como cuidar desse órgão fundamental, que tanto será exigido durante a vida?

Na abordagem das doenças do coração da criança –

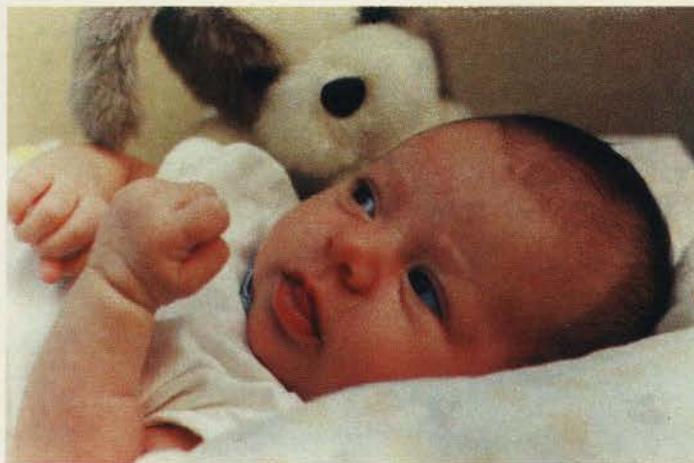
tanto as que acometem o coração do feto, como as que irão lesar um coração previamente sadio – dois pontos são importantes: a prevenção e o diagnóstico precoce.

Como prevenir?

Para prevenir doenças congênitas, que ocorrem ainda no útero, o ideal é que os pais tenham um organismo o mais saudável possível, e bem preparado para conceber uma nova vida. Caso a futura mãe seja portadora de patologia crônica, como por exemplo a diabetes, essa doença precisa estar compensada, pois os riscos de cardiopatia no feto são maiores quando ela está fora de controle.

Durante a gravidez, deve-se evitar o consumo abusivo de fumo, de álcool e sobretudo de drogas. O uso de remédios só deve ser feito por indicação médica. Medicamentos aparentemente inofensivos, como uma simples aspirina, podem causar danos ao coração do feto. É importante procurar um serviço para o acompanhamento pré-natal, que poderá prestar toda orientação quanto aos cuidados necessários com a formação desse novo ser e de sua mãe.

O início da gravidez, principalmente



as oito primeiras semanas, são fundamentais para a prevenção de problemas cardíacos, pois é nesse período que o coração se constitui como órgão. No último trimestre, os cuidados são voltados para evitar o parto prematuro.

A prematuridade implica alguns riscos para o coração, como por exemplo a não-estruturação completa do miocárdio, o músculo cardíaco, ou a persistência do canal arterial. Antes do nascimento, esta é uma estrutura obrigatória, cuja função é desviar o sangue dos pulmões, que durante a vida intra-uterina permanecem fechados. Depois que a criança nasce, entretanto, esse canal deve deixar de funcionar.

O trabalho de parto e o nascimento devem ser bem acompanhados, pois a falta de assistência médica adequada pode acarretar problemas pulmonares que vão se refletir no coração, mesmo que este seja normal.

A incidência de cardiopatia, ou seja, de coração estruturalmente doente, é de cerca de oito casos em cada mil nascimentos vivos, e um terço desses pacientes vão se apresentar doentes no primeiro mês de vida. Daí ser fundamental o diagnóstico precoce e o manuseio adequado.

Como diagnosticar?

O diagnóstico das lesões congênitas pode ser feito ainda no útero, através da ecocardiografia fetal. Nessa fase, apenas as pacientes consideradas de risco para cardiopatia são submetidas a tal exame, e cabe ao obstetra decidir sobre a conveniência de sua realização.

Um exemplo desses casos é a incidência de cardiopatias na família, quando o

risco de lesão no coração do bebê é maior que entre a população normal. O lúpus também representa um fator de risco cardíaco para as crianças, e as mães portadoras dessa doença apresentam um índice elevado de filhos com distúrbios no sistema de condução do coração, ou seja, que nascem com um bloqueio átrioventricular (BAV) e uma baixa frequência cardíaca (ver 'Lúpus neonatal', neste número).

Cabe à equipe médica responsável pelo parto reconhecer as lesões que se manifestam já no nascimento. Em geral as patologias de manifestação precoce necessitam de cuidados intensivos e imediatos, e os bebês são, normalmente, transferidos para Unidades de Tratamento Intensivo (UTI), onde uma equipe especializada no manuseio dessas crianças fará o diagnóstico e traçará a conduta necessária, que pode ser clínica ou cirúrgica dependendo da patologia.

Uma das manifestações mais frequentes de doença cardíaca nessa fase é a cianose que deixa a criança com uma coloração azulada. A causa mais comum de cianose é a transposição das grandes artérias (TGA). No coração normal, a aorta é conectada com o ventrículo esquerdo (VE);

quando ocorre a TGA ela conecta-se com o ventrículo direito (VD) e a artéria pulmonar assume a posição que seria da aorta. Assim o sangue que é oxigenado nos pulmões retorna ao VE e é lançado novamente no pulmão em vez de chegar ao corpo.

Essa condição só é possível intra-útero, em primeiro lugar porque os pulmões não têm função de trocas gasosas, e sim a placenta, e em segundo porque existem pertuitos obrigatórios entre as circulações venosa e arterial que propiciam sua mistura. Algumas horas ou alguns dias após o nascimento os pertuitos se fecham e a TGA é incompatível com a vida.

O diagnóstico de TGA é feito na UTI, através de ecocardiograma, e o tratamento tem que ser urgente. Consiste num alargamento de comunicação entre os átrios, que é um dos pertuitos obrigatórios na vida intra-uterina. Esse procedimento pode ser realizado na própria UTI, usando-se o ecocardiograma para guiar a introdução

de um catéter-balão que, através da veia femoral, chega ao átrio direito. Daí, através da comunicação que está se fechando, passa-se para o átrio esquerdo. Nesse local, o balão é insuflado e puxado para o átrio direito, aumentando a abertura que proporciona a mistura da circulação.

Com esse tratamento de emergência reduz-se a hipoxemia (baixo teor de oxigênio no sangue) enquanto se prepara o paciente para a cirurgia que corrigirá o problema. O procedimento pode também ser realizado em sala de hemodinâmica, sendo o catéter guiado por fluoroscopia.

Esse é um exemplo da importância do diagnóstico precoce e do recurso de tecnologias avançadas no manuseio de doenças que, apesar de representarem risco, às vezes fatal, se receberem tratamento adequado terão como resultado crianças normais.

Em alguns casos, a criança pode apresentar boas condições gerais, mas na ocasião da alta do berçário, o pediatra, ao

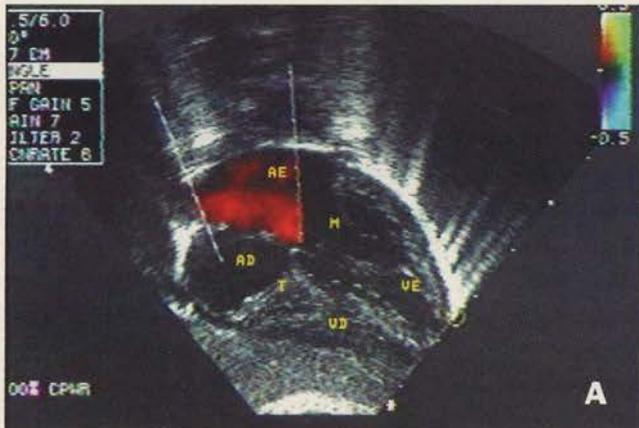
auscultar a criança, perceber um sopro cardíaco.

O sopro, que tanto assusta a família quando detectado pelo pediatra, pode ser um fator importante para o diagnóstico de problemas cardíacos. É melhor que não haja cardiopatia, mas quando estas se manifestam por sopro cardíaco, podem ser mais precocemente diagnosticadas. Assim, o sopro cardíaco não precisa ser tão temido, pois sua presença indica que o coração necessita ser checado. A ausência dessa manifestação, muitas vezes, retarda o reconhecimento do problema, causando prejuízos à criança.

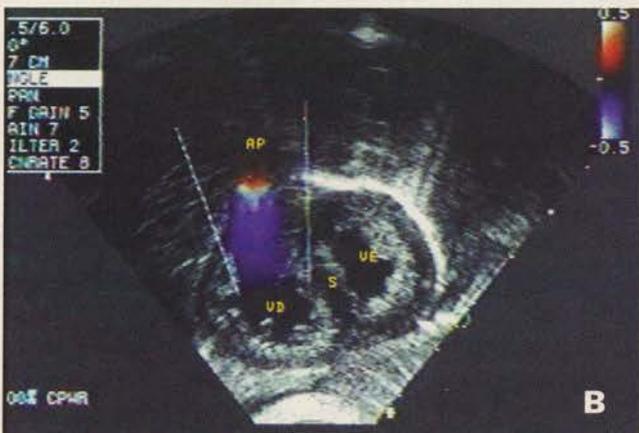
A presença de um sopro cardíaco não indica necessariamente que o coração esteja doente, e alguns são chamados de 'inocentes', isto é, manifestam-se apesar de o coração estar completamente normal. Para definir a origem do sopro é preciso encaminhar a criança ao cardiologista pediátrico que, através de exame clínico, radiológico, eletrocardiográfico e ecocardiográfico, avaliará a situação da criança e qual a repercussão desse sopro. Dependendo da gravidade da lesão que originou o sopro, a criança pode permanecer internada para iniciar o tratamento, ou ter alta sob orientação do cardiologista.

Quando a observação dos pais é fundamental

Não havendo nenhum sinal de comprometimento, a criança recebe alta hospitalar. A partir daí, já em casa, caberá aos pais o reconhecimento de qualquer alte-



Ecocardiograma com realização de doppler colorido para estudos dos fluxos cardíacos no coração da criança. (A e B) Fluxos normais. (C) Constatação de um dos pertuitos por obrigatórios na vida intra-uterina, que desvia o fluxo da artéria pulmonar para a aorta, devido ao não funcionamento do pulmão.



FOTOS CEDIADAS PELA AUTORA

ração no comportamento da criança antes da visita pediátrica de rotina.

Mas, como se suspeitar de algo errado, se muitas vezes, principalmente quando se trata do primeiro filho, os pais mal sabem como se comporta uma criança normal nas primeiras semanas de vida? Nesse período, é fundamental uma dedicação intensa à criança. Ter intimidade com ela para conhecê-la melhor. Nas primeiras semanas a criança precisa de muita observação e de alguns cuidados básicos.

A alimentação, por exemplo, é de grande importância. A hora da mamada deve ser exclusivamente dedicada à criança. Não pode ser interrompida com conversas e telefonemas, o ambiente deve ser calmo e com pouca gente em volta. Os intervalos entre as mamadas não devem ser superiores a três horas, e após cada mamada é preciso avaliar o volume de urina, isto é, verificar se as fraldas estão bem molhadas.

A respiração deve ser tranqüila, ainda que possam ocorrer períodos de respiração mais rápida. Não se deve superaquecer a criança, pois é importante poder reconhecer a transpiração exagerada, que pode ser sinal de disfunção cardíaca. O recém-nascido não tem massa corporal para equilibrar a temperatura e portanto deve estar vestido adequadamente. A coloração da criança deve ser rosada. Irritabilidade e choro em excesso podem ser causados por manuseio exagerado.

Se temos tudo isso bem claro, isto é, se conhecemos a nossa criança, vamos ser capazes de observar se há esforço e sudorese às mamadas, sonolência exagerada, recusa de alimentação, irritabilidade, respiração muito rápida ou com esforço, coloração azulada nos lábios e nas unhas. Essas alterações são dados de alerta aos pais, e tão logo sejam observadas, deve-se consultar o pediatra. Este poderá avaliar se tais sintomas são patológicos, decorrentes de doença do coração, ou normais para o período de adaptação da criança às condições extra-uterinas.

Algumas doenças congênitas do cora-

ção podem não apresentar sintomas tão evidentes, mas na visita pediátrica de rotina, o médico terá dados com o exame clínico para suspeitar de problema cardíaco.

Toda vez que o pediatra indicar um avaliação cardiológica, siga a orientação médica, mesmo que a criança lhe pareça saudável. Algumas cardiopatias seguem o ditado "quem vê cara, não vê coração". Muitos pais sofrem com medo do resultado da avaliação do especialista. Esse é um receio perfeitamente compreensível, mas também é preciso entender que o cardiologista vai apenas, através dos exames, diagnosticar alguma coisa que já existe. Visto dessa forma, o medo não tem fundamento e pode causar danos mais sérios.

Na maioria dos casos, o diagnóstico será feito por métodos não invasivos, como os já citados exame clínico, radiografias, eletrocardiograma e ecocardiograma. Em casos específicos, utiliza-se o Holter, que faz uma monitoração dos batimentos cardíacos através de um aparelho portátil. Esse acompanhamento é feito durante um tempo determinado pelo médico e não traz qualquer risco para a criança.

Em um número pequeno de pacientes, principalmente naqueles que necessitarão de correção cirúrgica, a definição do diagnóstico requer o cateterismo cardíaco, que é um método invasivo.

Esse exame consiste na introdução de cateteres — que, através de veia ou de artéria, chegam até o coração para avaliar as pressões cardíacas — e na injeção de contraste para definição da anatomia. Algumas vezes, o cateterismo é utilizado já com fins terapêuticos, isto é, para o próprio tratamento, como no caso da TGA, ou para abertura de válvulas que se apresentam apertadas.

O cateterismo cardíaco, que já foi motivo de pânico por parte dos pais, hoje se constitui num método seguro, graças ao avanço da tecnologia à maior experiência dos profissionais. Na maioria das vezes, não requer anestesia geral e o paciente tem alta do hospital no mesmo dia do procedimento.

Doenças adquiridas

Falamos até agora das doenças do coração que as crianças apresentam ao nascer. Mas o coração pode ser acometido após o nascimento. São as patologias adquiridas. Isto é, um coração sadio que é lesado após o nascimento.

No primeiro ano de vida, as viroses são a causa mais freqüente de lesões. Se após uma infecção viral o quadro clínico se arrastar, com irritabilidade, sudorese, respiração rápida e recusa das mamadas, os pais devem procurar o pediatra.

Após os seis anos, atenção para a febre reumática que ocorre, em média, duas semanas após uma amigdalite, causada pelo streptococo. Essa doença é caracterizada por febre alta, dor, edema e calor nas articulações, e queda do estado geral. A dor pode passar de uma articulação para a outra, dificultando o andar.

A febre reumática, se não tratada adequadamente, acarretará uma lesão definitiva do coração, com grave comprometimento das válvulas cardíacas. Felizmente o número de crianças que mostra sensibilidade cardíaca à agressão streptocócica é pequeno, entretanto, as lesões cardíacas são extremamente limitantes, quando não fatais. Por isso a doença tem de ser prevenida antes da agressão cardíaca. O ideal é que a doença seja combatida na fase da infecção na garganta, um tratamento simples como a administração da penicilina previne uma lesão cardíaca de graves conseqüências.

É preciso também chamar atenção para a profilaxia da endocardite bacteriana. No decurso de uma infecção, as crianças portadoras de cardiopatia têm o risco de ter o germe instalado no coração, agravando a lesão já existente e transformando um problema simples em patologia de alto risco. Assim, toda criança portadora de cardiopatia deve, obrigatoriamente, fazer uma cobertura antibiótica em caso de infecção bacteriana. O manuseio de infecção bucal, bem como a extração dentária, só deve ser realizado com essa cobertura.

O tratamento de pacientes com

endocardite bacteriana implica em internação e administração de antibióticos por via intravenosa durante quatro a seis semanas. Algumas vezes o paciente precisa ser levado para cirurgia com infecção, o que se torna um procedimento de alto risco.

É importante valorizar as queixas da criança, tomando, contudo, o cuidado de não assustá-la. Normalmente a criança mal tem noção de seus órgãos. Assim, se ela disser que o coração está batendo rápido, deve-se observar se há palidez, náusea ou suor abundante durante o episódio de aceleração cardíaca e comunicar ao pediatra. A aceleração cardíaca é normal em caso de febre. Dor de cabeça pode indicar elevação da pressão arterial.

Prevenir também é importante nas crianças de família de hipertensos, coronariopatas, obesos e diabéticos por exemplo. Nesses casos, vamos orientar a dieta, estimular a prática de esportes e dar atenção ainda maior ao componente emocional da criança.

Essas atenções nos levarão a um diagnóstico precoce que facilitará o tratamento das crianças, evitando muitas vezes a internação, com seus custos financeiros e danos psicológicos à criança e aos pais. Prevenir é o melhor tratamento para as doenças do coração.

Comecei falando da preparação da 'casinha', ou seja, do útero para a fecundação, e gostaria de terminar chamando a atenção para as necessidades básicas para a concepção de uma criança. Que ela tenha a lhe esperar uma família e um cantinho, no mínimo, limpo e seguro.

E dizer: o que seria de uma parcela significativa desta geração se não fossem as avós? Quantas delas já pensando que tinham chegado ao limite de suas forças, mal conseguem compreender onde conseguem tanta coragem para cuidar da criança que veio da sua criança. A elas meu respeito e admiração.

Rosa Célia P. Barbosa

Cardiologista Pediátrica
Hospital da Lagoa, RJ
CCI - Clínica Cardiológica Infantil
Unidade da Criança, Pró-Cardíaco

Lúpus neonatal

Anticorpos maternos podem afetar o coração do bebê

A síndrome do lúpus neonatal é uma doença auto-imune que se manifesta em recém-nascidos cujas mães apresentam lúpus eritematoso sistêmico ou a síndrome de Sjögren. Essas doenças auto-ímmunes, de mecanismos ainda desconhecidos, são causadas por falha no sistema imunológico, que identifica algumas proteínas do próprio organismo como estranhas e passa a combatê-las através da produção de auto-anticorpos.

No recém-nato, essa síndrome se caracteriza clinicamente por problemas que vão desde um simples eritema cutâneo, até a diminuição da frequência cardíaca e, em casos extremos, a bloqueios completos na condução do impulso elétrico cardíaco. As manifestações cardíacas são, em geral, permanentes e podem levar à morte.

O lúpus neonatal tem sido bastante estudado por diversos grupos em todo mundo. A maioria dos estudos sugere a possibilidade de essa doença estar associada à presença de dois auto-anticorpos maternos – anti-Ro e anti-La – circulantes no sangue das crianças afetadas, adquiridos por passagem do sangue materno para o feto, através da placenta. Esses auto-anticorpos pertencem a uma classe de imunoglobulinas, denominada IgG.

No laboratório de Membranas Excitáveis, do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, (IBCCF/UFRJ), a doença vem sendo pesquisada há dois anos, num trabalho conjunto com o grupo do Departamento de Reumatologia da Universidade do Estado de São Paulo (USP). No modelo experimental utilizado pela equipe do IBCCF/USP – coração isolado de coelho – foi possível demonstrar a indução de bloqueios de condução cardíacos quando se perfundia os corações com soros de pacientes contendo esses auto-anticorpos.

A ação dos auto-anticorpos

Para testar as causas do bloqueio cardíaco, a partir da presença dos dois auto-anticorpos, os soros das pacientes foram divididos em duas frações distintas: uma enriquecida em IgG e outra livre dessa imunoglobulina, testadas em separado. Verificou-se, então, que apenas a fração com IgG foi capaz de induzir bloqueios. O passo seguinte foi tentar descobrir o mecanismo celular responsável pelo bloqueio de condução cardíaco. Utilizando células isoladas do coração de coelho, através da técnica eletrofisiológica de *patch clamp*, demonstramos que a fração enriquecida em IgG foi capaz de inibir a corrente de cálcio nessas células.

Com isso, levanta-se a hipótese de que, ao induzir uma redução significativa nas correntes de cálcio das células cardíacas, a fração IgG com atividade anti-Ro e/ou anti-La produziria bloqueio de condução através do nódulo AV (região do coração que conduz o impulso elétrico dos átrios para os ventrículos). Apesar das evidências até agora obtidas indicarem a importância dos auto-anticorpos anti-Ro e anti-La como responsáveis pelo bloqueio cardíaco e pela redução da corrente de cálcio, a hipótese ainda não foi testada em definitivo.

No momento, tenta-se purificar esses auto-anticorpos a partir dos soros das pacientes, evitando assim a contaminação por qualquer outro fator presente no soro (principalmente outros anticorpos). O objetivo dessa etapa da pesquisa é realizar os mesmos testes descritos acima com os auto-anticorpos purificados e assim demonstrar se eles são efetivamente os responsáveis pelas alterações cardíacas observadas.

Simone Garcia Macambira

Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho,
Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Novos rumos da cardiologia

A situação da saúde pública no Brasil é sabidamente precária, porém existem instituições médicas que oferecem um serviço exemplar a pessoas de baixa renda, como é o caso do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, em São Paulo. Um bom exemplo de competência e dedicação.

Criada em 1954 pelo dr. Dante Pazzanese, com o nome de Instituto de Cardiologia do Estado de São Paulo, essa foi a primeira instituição especializada no atendimento de cardíacos do Brasil. O nome atual é uma homenagem que o governo do Estado de São Paulo prestou ao seu criador e fundador, falecido em 1973.

Nesta entrevista, o dr. José Eduardo Moraes Rego Sousa, diretor-técnico do Instituto há 10 anos, fala dos trabalhos desenvolvidos no Dante Pazzanese e dos avanços da chamada cardiologia invasiva, que vem reduzindo cada vez mais a necessidade de cirurgias cardíacas.

Entrevista concedida à Marília Pessoa, *Ciência Hoje* (RJ).

Antes de apresentar o Instituto que o senhor dirige, gostaria que nos falasse sobre o dr. Dante Pazzanese.

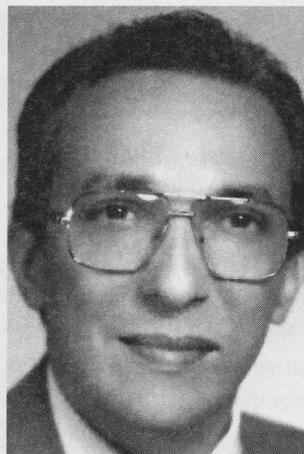
O dr. Dante foi um pioneiro. Em 1943, durante a Segunda Guerra Mundial, ele visitou os Estados Unidos, enfrentando dificuldades pelos problemas naturais da época, e passou um certo tempo na Universidade de Ann Arbor, em Michigan. Durante esse período, aprimorou seus conhecimentos médicos e foi o primeiro cardiologista brasileiro a realizar eletrocardiografia.

Já nessa época, preocupado em fortalecer a cardiologia no Brasil, dr. Dante fundou a Sociedade Brasileira de Cardiologia, que hoje tem 51 anos de existência, é uma das mais antigas do mundo na área cardiológica. As sociedades americanas, por exemplo, têm cerca de 60 anos.

O Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia é um órgão público estadual. Como é sua estrutura de funcionamento e quais os principais trabalhos desenvolvidos?

O Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC) pertence ao governo de São Paulo e é ligado à Secretaria Estadual de Saúde. Presta assistência médica aos pacientes com problemas cardíacos, além de desenvolver programas de ensino e pesquisa.

É uma instituição que atende a uma enorme população de cardíacos, dispondo de 210 leitos para essa finalidade. Do total de pacientes, 97% são dos SUS (Sistema Único de Saúde) e apenas cerca de 3% são clientes particulares ou de convênios de saúde. Isso porque o objetivo do Instituto é atender, primordialmente, indivíduos



que têm dificuldades econômicas. Entretanto, recebem tratamento do nível que as melhores instituições privadas de São Paulo oferecem, e em algumas áreas até mesmo superior.

O número de atendimentos é de cerca de 10 mil doentes por mês, além dos 150 a 200 casos atendidos na emergência.

Mensalmente, são realizadas entre 160 e 180 cirurgias cardíacas, incluindo as de implante de marcapasso, e cerca de 20 a 25 cirurgias vasculares, além de transplantes cardíacos e renais.

Na área de exames e métodos diagnósticos, são realizados, por dia, cerca de 35 cateterismos cardíacos, além de ecocardiografias, medicina nuclear, exames bioquímicos, provas ergométricas etc.

Ao longo da existência do Instituto, foram realizadas importantes pesquisas de ponta. Cerca de 200 trabalhos são apresentados por mês em congressos nacionais e estrangeiros, além de publicações diversas em revistas brasileiras e internacionais, e vários livros de autoria dos nossos pesquisadores.

Ao lado da formação especializada de médicos, o Instituto oferece treinamentos por um período de dois anos para profissionais de áreas afins, como psicólogos, biólogos, engenheiros biomédicos, assistentes sociais etc., que passam a ter uma formação especializada nas doenças cardíacas.

E o Dante Pazzanese conta ainda com um serviço especializado em odontologia para pacientes cardíacos.

Por que um serviço odontológico voltado especificamente para cardíacos?

Esse serviço tem grande importância porque os dentistas, de um modo geral, têm dificuldades em atender cardíacos, sobretudo pacientes graves. E o serviço odontológico do Instituto atende pacientes que vão se submeter a transplantes ou a outras cirurgias do coração.

Como, na sua maioria, são pacientes que enfrentam dificuldades de natureza socioeconômica, em geral eles não têm acesso aos serviços dentários convencionais e podem apresentar complicações cardíacas em decorrência de problemas odontológicos que ocasionam maus resultados à própria cirurgia cardíaca. Assim, os dentistas realizam um trabalho de prevenção e recuperação desses doentes.

Sabe-se que o IDPC é um grande formador de especialistas. Existe algum programa especial para a formação de seus médicos?

Talvez o Dante Pazzanese seja a instituição, na área de car-

diologia, que mais forma especialistas. O Instituto foi criado em 1954, no governo Lucas Nogueira Garcez, e seu quadro clínico foi formado a partir de convites feitos por dr. Dante a médicos da Universidade de São Paulo e da Escola Paulista de Medicina.

Normalmente, um hospital público é montado a partir de uma seleção por concurso. Na minha opinião, essa é uma prática não totalmente correta, sobretudo no que diz respeito aos médicos. Isso porque, numa instituição que tenha a finalidade de pesquisa e ensino, o seu corpo clínico deve contar com elementos que tenham recebido uma formação comum e não com profissionais de origens muito distintas.

Por essa razão, o dr. Dante Pazzanese escolheu os melhores colaboradores. Médicos com formação acadêmica, iniciando pelo dr. Zerbini, que foi o primeiro a ser convidado, para chefiar a cirurgia cardíaca.

O dr. Zerbini trouxe consigo o dr. Abid Jatene, jovem naquela época, e que depois foi seu grande substituto, não só aqui no Dante Pazzanese, como também no Hospital das Clínicas e no Instituto do Coração. Nessa mesma época, em 1959, foi criada a residência médica no Instituto, da qual fiz parte.

Ainda hoje, o corpo clínico do Hospital continua sendo formado a partir de médicos residentes. Com isso você tem uma equipe de profissionais que realmente se dedica à instituição. Nela, eles aprenderam cardiologia, se especializaram, se destacaram e conseguiram construir o que têm hoje. Pa-

ra essas pessoas, o Dante Pazzanese é sua casa, o lugar de maior interesse.

Trinta por cento do corpo médico do Instituto trabalha em regime de dedicação exclusiva. Médicos que formam a infra-estrutura da instituição, trabalhando na emergência, na unidade coronária, na cirurgia cardíaca, no pós-operatório, na unidade hospitalar e com cateterismo.

Não há necessidade de que todos os médicos trabalhem com dedicação exclusiva, mas esse percentual garante uma boa base. Além do mais, essa é uma instituição jovem. Cerca de 40 a 50% dos seus médicos têm uma idade média de 35 anos, com residência na instituição e cursos no exterior, por um período de um a cinco anos, e hoje se dedicam exclusivamente ao Dante Pazzanese. O que assegura o futuro do Instituto.

Sendo um hospital estadual, como é possível manter esse padrão de excelência e de dedicação?

Nos últimos anos, o Instituto conta com o apoio da Fundação Adib Jatene, um de seus grandes diretores e que, continuando o trabalho de dr. Dante, norteou os caminhos do Dante Pazzanese.

A Fundação tem a finalidade de captar recursos para aplicá-los na instituição. Com isso, é possível melhorar o nível da assistência médica, bem como das pesquisas e do ensino.

O apoio da Fundação Adib Jatene tem também uma função social, já que todos os funcionários recebem uma complementação salarial, paga por

ela, o que representa uma oportunidade de ganhos, se não iguais, pelo menos próximos aos de mercado.

O gerenciamento do Dante Pazzanese funciona em plena sintonia com o governo do estado, que nunca influenciou politicamente no Instituto. Jamais. Pelo contrário, tem dado todo o apoio para que ele seja uma instituição de ponta como tem sido.

A partir de 1992, o Instituto Dante Pazzanese passou a ser filiado à Universidade de São Paulo, adquirindo o direito de dar cursos de pós-graduação em cardiologia. A primeira turma, formada por seis elementos da própria instituição, está em pleno andamento.

Gostaria que o senhor falasse um pouco da sua especialidade em cardiologia invasiva e de como essa área vem se desenvolvendo nos últimos anos.

A cardiologia invasiva ganhou muita força nos últimos 10 anos e hoje, com o desenvolvimento tecnológico, sem nenhuma dúvida, é uma das fronteiras da cardiologia.

Só para se ter uma idéia, cerca de 30 a 50% dos casos que antes necessitavam de cirurgia cardíaca, atualmente, podem ser tratados por essas técnicas.

São técnicas mais baratas e mais simples que as intervenções cirúrgicas. Por exemplo, após dois ou três dias, os pacientes podem retomar suas atividades normais, voltar a trabalhar sem nenhum problema. Crianças tratadas com esse método também, em poucos dias,

brincam normalmente e podem voltar à escola.

Como esses métodos começaram a ser desenvolvidos?

A cardiologia invasiva teve início com a angioplastia coronária, realizada pela primeira vez em Zurique (Suíça), em setembro de 1977.

Pouco tempo depois, em novembro de 1979, realizamos aqui em São Paulo, no Instituto Dante Pazzanese, numa angioplastia coronária.

Aterótomo. Um tipo de catéter usado na angioplastia para cortar a placa.



É uma técnica simples que desobstrui a artéria coronária de pacientes que apresentam depósito de gordura. Essa placa de gordura,



chamada ateroma, é que leva o paciente à cirurgia de ponte de safena.

Consiste na introdução de um catéter, com um balão na ponta, pela artéria da perna ou do braço. O médico conduz esse instrumento até o local da obstrução, no interior da artéria coronária, orientado por um monitor de televisão. Lá o balão é insuflado e com isso dilata-se a artéria.

Os resultados dessa técnica são excepcionais e hoje, no mundo inteiro, milhões e milhões de pacientes já se beneficiaram com a utilização da angioplastia.

Entretanto, com o crescimento da experiência, pôde-se constatar que em 20 a 30% – às vezes 40% – dos casos o depósito de gordura pode retornar. Ou seja, reobstruir a artéria (o que chamamos restenose).

E hoje esse problema está minimizado?

Novas técnicas foram propostas para isso. Vou citar três das mais importantes e que até hoje têm maior aplicação.

Uma delas é a aterectomia. Ela consiste na introdução de um instrumento chamado aterótomo, que corta e retira a gordura do interior da coronária, deixando a artéria lisa.

A outra técnica é a chamada *rotablator*, em que se utiliza um aterótomo diferente. Ele gira no interior da coronária, cerca de 200 mil vezes por minuto, e assim pulveriza o ateroma, limpando a artéria.

Mais recentemente,

surgiu uma técnica nova, que se constitui na introdução de uma prótese metálica, medindo 15 mm de comprimento e diâmetros distintos (de 3; 3,5 e 4 mm) de acordo com o tamanho da coronária a ser tratada.

Essa prótese, chamada *stent*, é introduzida também pela artéria do braço ou da perna, montada em um catéter com um balão. Esse instrumento é levado até o ponto do estreitamento. Lá se insufla o balão, e com ele a prótese também se expande. O balão é desinsuflado e a prótese fixa-se na parede do vaso, impedindo que ele se obstrua outra vez.

Essa técnica foi a única que reduziu os índices de restenose.

se de maneira expressiva e estatisticamente significativa. Os últimos trabalhos indicam uma redução da ordem de 50 a 60% nos casos de nova obstrução. Por isso ela ganhou força na cardiologia invasiva.

Onde ela foi desenvolvida?

A pesquisa foi realizada pela Universidade do Texas (EUA). Depois de um grande número de experimentos em laboratório, realizados com animais, quando se entendeu que poderia ser usada em seres humanos, ela passou a ser industrializada.

A indústria farmacêutica que adquiriu os direitos de fabricação foi a Johnson & Johnson. Esse laboratório investiu milhares de dólares no aperfeiçoamento da prótese e passou a comercializá-la.

Ela foi utilizada, pela primeira vez, no Instituto Dante Pazzanese, há mais ou menos seis anos, pelo grupo do Texas e por mim. O paciente que recebeu a prótese, o mais antigo do mundo a receber esse tipo de tratamento, está vivo e apresenta uma evolução excepcional.

A partir daí, algumas uni-

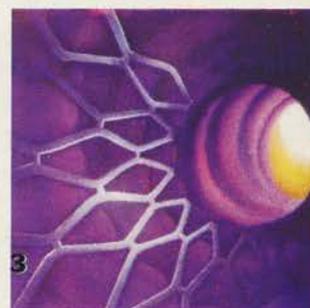
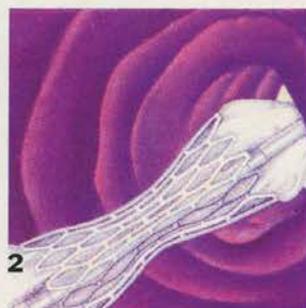
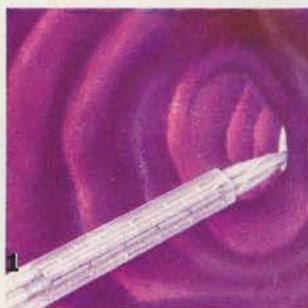
versidades americanas e europeias e, no Brasil, o Dante Pazzanese passaram a desenvolver um trabalho conjunto de testagem do *stent*. Ao longo desses anos, os resultados foram excelentes.

Recentemente, a prótese foi liberada pelo Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos. Agora o programa entra em uma fase de divulgação do método de implante de *stent*. Baseado no trabalho científico que atesta o valor de seu uso, acredito que essa técnica será a mais utilizada, depois da angioplastia com catéter balão, para tratar dos diversos tipos de obstrução.

Pode-se, então, dizer que com a cardiologia invasiva começou uma nova era no tratamento das doenças do coração?

De certa forma sim, mas antes da técnica de angioplastia coronária, esse é o grande detalhe, tivemos o marco importante da cardiologia que foi a introdução, na Cleveland Clinic (EUA), da coronariografia, nos primeiros anos da década de 60.

Desde o seu início acreditamos na técnica e, apoiá-



1 - O catéter-balão, com um *stent*, ainda fechado. 2 - O balão sendo insuflado e expandindo o *stent*. 3 - O *stent* aberto fixa-se na parede do vaso, evitando a restenose.

dos pelo dr. Dante, dr. Zerbini e dr. Adib Jatene, fomos aos Estados Unidos para aprendê-la. Assim, pudemos realizar a coronariografia no Brasil, pela primeira vez, em novembro de 1966. Por essa razão, muito cedo, conseguimos trazer para o Brasil a cirurgia de ponte de safena.

A primeira cirurgia de ponte de safena foi realizada em Cleveland, em setembro de 1967. Um ano depois, o dr. Adib Jatene realizava essa mesma cirurgia, aqui no Dante Pazzanese.

Com isso tomamos a dianteira de muitos países europeus e de muitos estados americanos no manuseio da doença coronária, e começamos a tratar os doentes com coronariografia e ponte de safena.

Então o primeiro marco foi a coronariografia. O seguinte, a ponte de safena. Depois, a angioplastia coronária. Essas técnicas foram trazidas para o Brasil pelas equipes do nosso Instituto.

Qual o campo de aplicação das técnicas atuais que o senhor descreveu?

A cardiologia invasiva, além de tratar as doenças coronárias (angina e infarto), trata também das doenças provocadas por reumatismo.

A febre reumática é uma doença causada por uma bactéria – o *streptococcus* – que atinge crianças e adolescentes. Infelizmente, ela ainda ocorre no nosso país com relativa freqüência, como decorrência de problemas socioeconômicos.

Se não for bem tratada, a

doença causa obstrução das válvulas cardíacas e deixa lesões irreversíveis. Hoje essas lesões não são mais operadas. O catéter com balão tem sido usado com muito sucesso, sobretudo na desobstrução da válvula mitral.

Uma outra indicação para esse tipo de tratamento são as obstruções das válvulas cardíacas em crianças que apresentam a estenose pulmonar, uma doença congênita. Nesses casos, a obstrução é tratada com angioplastia entre o segundo e o quarto anos de vida.

Nos casos mais graves, quando a válvula está quase totalmente fechada, o procedimento é realizado com 30 dias de nascimento, com ótimos resultados.

A obstrução da aorta, chamada coarctação da aorta, também pode ser tratada com o catéter balão. E o que é mais importante, com esse método fecham-se estruturas que, por uma anomalia, permanecem abertas quando a criança nasce. O canal arterial, por exemplo, pode ser fechado com o implante de um instrumento chamado 'janela'.

Outro defeito, causado pelo não fechamento de determinados orifícios dentro do coração – afecção congênita chamada comunicação interauricular – também pode ser corrigido com o uso de próteses.

Assim, podemos concluir que, hoje, cerca de 30 a 50% dos problemas cardíacos podem ser tratados com procedimentos não-cirúrgicos, utilizando-se as técnicas proporcionadas pelo grande avanço da cardiologia invasiva.

Tecnologia nacional em bioengenharia

Programa tecnológico une indústria, universidade e instituição médica.

No Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, em São Paulo, vem sendo desenvolvido um trabalho integrado para formação de especialistas na área de bioengenharia, do qual participam a Universidade de Campinas (Unicamp) e o Centro de Bioengenharia do Instituto, cujo objetivo principal é o desenvolvimento de pesquisas de novas tecnologias aplicadas à área médico-cirúrgica, sobretudo a cardiologia.

José Francisco Biscegli, diretor-técnico desse Centro, explica que o trabalho de pesquisa tecnológica apóia-se em um tripé: a universidade, que dá a formação acadêmica; a instituição, que faz o protótipo e testa o produto em cirurgias experimentais com animais; e a indústria, que fabrica o produto final para ser utilizado pela comunidade.

O Centro de Bioengenharia foi criado pelo dr. Adib Jatene, na época em que dirigiu o Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, com o propósito de fornecer o suporte neces-

sário ao atendimento médico do hospital e ao trabalho de pesquisa e formação de especialistas realizado no Instituto.

Com seu desenvolvimento, as atividades passaram a incluir a etapa de industrialização dos protótipos criados pelos pesquisadores, e durante um certo tempo a indústria tornou-se uma das áreas mais dinâmicas da bioengenharia do Dante Pazzanese. Biscegli faz entretanto uma ressalva: "essa não era sua função primordial, e por isso procuramos uma correção de rumo. Assim o Centro passou a ser novamente orientado para a pesquisa". Para trabalhar melhor nessa linha buscou-se uma parceria com a Unicamp e também com outras indústrias que viabilizassem comercialmente seus produtos.

Os pesquisadores já desenvolveram inúmeros produtos como próteses valvulares, tubo traqueal, instrumentais cirúrgicos, desfibriladores, medidor de tempo de coagulação ativa, bombas de infusão, monitores portáteis etc. Simultaneamente



te, os técnicos recebem, na Unicamp, a formação acadêmica necessária ao seu desenvolvimento profissional.

Segundo Biscegli, esse foi o caminho encontrado, não só pelo Dante Pazzanese como por outros centros de engenharia biomédica, para formar especialistas em bioengenharia, área que não conta com cursos regulares nas universidades do país, e também para contornar a falta de investimento das indústrias nacionais no aperfeiçoamento de seus técnicos.

O resultado desse trabalho integrado entre instituição e universidade é altamente encorajador: todos os produtos desenvolvidos e fabricados foram tema de teses de doutorado ou de mestrado de alguns dos engenheiros que trabalham no Centro. Isso proporciona uma base sólida para o desenvolvimento tecnológico do país.

Hoje as tecnologias surgem

com uma velocidade muito grande no exterior e para acompanhar esse grau de desenvolvimento é necessário um grande investimento em tecnologia e pesquisa de ponta. "Para isso é preciso estar articulado com as universidades, que são as primeiras a se manifestarem com relação a essas novidades tecnológicas", afirma Biscegli.

Desse modo, o programa, uma das propostas mais fortes do Centro, funciona como uma instância de ensino altamente especializada, da qual se beneficiam não só a comunidade médica e os próprios doentes, como também, a indústria nacional, já que, depois de um tempo, fatalmente uma parcela dos engenheiros acaba se transferindo para as empresas privadas.

"Nós investimos muito nesse engenheiro, ele vai amadurecendo, se torna um especialista altamente qualificado, e é

natural que chegue uma hora em que ele acaba sendo levado pela iniciativa privada. Embora não possamos concordar totalmente com isso, acabamos entendendo que faz parte do processo, já que não existe na indústria brasileira de produtos médico-cirúrgicos a vocação de formar pessoal" lamenta ele.

O grupo do Centro de Bioengenharia do Dante Pazzanese conta hoje com 42 funcionários, dos quais 12 são engenheiros, sendo dois doutores e seis mestres. Dois outros estão em fase de doutoramento e três fazem o mestrado. A vocação do Centro é fazer tecnologia aplicada e não pesquisa básica. "O que se busca aqui é desenvolver tecnologia e rapidamente oferecê-la para a comunidade na forma de produtos" diz o seu diretor:

"Ao longo dos anos, esse objetivo vem sendo constantemente alcançado, como atestam os diversos aparelhos aqui desenvolvidos e produzidos, que são utilizados em larga escala, alguns exportados para vários países do mundo."

Um bom exemplo são os oxigenadores de sangue artificial criados no Instituto e que hoje são exportados para 28 países através de uma empresa nacional de engenharia biomédica que comprou essa tecnologia e os fabrica e distribui.

Biscegli explica que os produtos criados no Centro tanto podem ser industrializados e vendidos pela própria instituição, quanto podem ter sua tecnologia transferida para uma outra indústria que irá produzi-los comercialmente, pagando uma porcentagem ao Instituto,

a título de *royalties*. Essa receita é reinvestida na própria instituição.

Atualmente os técnicos estão trabalhando no desenvolvimento de uma bomba de sangue para circulação extracorpórea, chamada bomba de fuso, que também é objeto de tese de um engenheiro do Instituto, aluno da Unicamp. Essa bomba tem uma espécie de rosca interna que cria um traumatismo muito menor aos elementos figurados do sangue do que as outras tradicionalmente usadas.

De acordo com o cronograma de trabalho do Centro de Bioengenharia, a bomba de fuso deve estar sendo produzida durante o primeiro trimestre de 1995, para atender às cirurgias realizadas na instituição. Num etapa posterior, ela será colocada à disposição da comunidade médica em geral.

As linhas de pesquisa são definidas, em geral, a partir das demandas surgidas no próprio hospital e identificadas pelos médicos pesquisadores do Instituto.

Como resultado dessas necessidades, foram desenvolvidas e já estão sendo produzidas, por exemplo, dois tipos de bomba de infusão: "Existem muitas drogas, utilizadas durante determinados procedimentos intervencionistas de cirurgia ou mesmo de diagnóstico, que são agressivas ao paciente ou cujo controle da dosagem tem de ser muito preciso. A partir de um maior conhecimento sobre a ação dessas drogas, surgiu a preocupação de se trabalhar com um controle mais fino, mais apura-



do e seguro para a infusão dessas substâncias” diz ele.

Com isso, um dos engenheiros do Centro passou a desenvolver esse aparelho, que foi seu objeto de tese, e hoje é utilizado em qualquer hospital do Brasil. Esse é um dos produtos industrializados pela própria instituição.

Outro projeto desenvolvido no Dante Pazzanese com muito sucesso é o monitor cardíaco portátil, bem pequeno, cuja tecnologia é toda do Centro de Bioengenharia.

Nesse caso, a solicitação partiu dos serviços de resgate médico, que utilizam unidades móveis de tratamento intensivo – ambulâncias, helicópteros, e mesmo aviões, dependendo da distância – para transportar pacientes que têm necessidade de monitoração constante durante a remoção. Biscegli lembra que “os monitores podem também ser usados na cabeceira do leito em hospitais, ainda que essa não seja sua primeira finalidade”. Esse aparelho é industrializado no próprio Dante Pazzanese, que o vende para os hospitais, médicos e distribuidores, gerando uma receita de cerca de US\$ 40.000 por mês, que são reinvestidos no próprio Centro.

Programas integrados de formação profissional, como o desenvolvido no Centro de Bioengenharia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, podem ser o caminho mais curto para diminuir a defasagem tecnológica brasileira em algumas áreas industriais.

Marília Pessoa

Ciência Hoje, Rio Janeiro.

Tudo começou com Zerbini

Brasil faz hoje cerca de 60 transplantes cardíacos por ano

Os transplantes de coração começaram a ser feitos no Brasil em 1968, com a atividade pioneira do doutor Euryclides de Jesus Zerbini, no Pronto-Socorro do Hospital das Clínicas de São Paulo. Pouco depois eles seriam interrompidos diante dos inúmeros problemas de rejeição, que só se atenuaram no início dos anos 80 com o surgimento de uma importante droga imunossupressora, a ciclosporina. Desde então, houve um aumento expressivo do número de transplantes de órgãos em todo o mundo, inclusive no Brasil. No InCor, criado em 1976, os transplantes cardíacos começariam a ser feitos a partir de 1985, quando o mesmo Zerbini fez o primeiro transplante de coração em um portador do mal de Chagas.

Já foram feitos até hoje cerca de 500 transplantes cardíacos no Brasil, à média de 60 por ano, em 12 centros cirúrgicos. Segundo a Associação Brasileira de Transplante de órgãos (ABTO), um transplante cardíaco custa hoje cerca de 50 mil dólares. Apesar de essa cifra ser elevada, é menos oneroso para o Inamps bancar o transplante do que manter o paciente sob constante tratamento.

Nos transplantes de coração e fígado, a perda do órgão transplantado, causada em geral por problemas de rejeição, implica a morte do paciente. Já no caso de transplantes renais, mesmo

havendo rejeição do órgão transplantado, o paciente pode voltar a hemodiálise, aguardando nova intervenção.

Nos enxertos de coração ou fígado, as taxas de sobrevivência giram em torno de 80% no primeiro ano após a cirurgia. A sobrevivência de pacientes que se submetem a transplante renal é um pouco maior: 85% em média. Estes são números globais e refletem a média apontada pela literatura internacional para transplantados cujo poder aquisitivo permite condições adequadas de alimentação, habitação e higiene. Nos setores mais pobres da população, onde muitas dessas condições se mantêm precariamente, esse índice pode cair. Como nos transplantes a rejeição é enfrentada através da imunossupressão, o paciente estará tanto mais exposto às infecções quanto menores forem suas condições gerais.

Até recentemente, as iniciativas de transplantes eram feitas quase sempre de forma individual, sobretudo a procura de órgãos, um problema crucial no desenvolvimento de transplantes no Brasil que só começaria a ser solucionado em 1986 com o surgimento da ABTO, cujo primeiro diretor-executivo foi Jorge Elias Kalil, professor da Faculdade de Medicina da USP e diretor do Laboratório de Imunologia de Transplantes do InCor. “Desde então, começamos a refletir

sobre sistemas de coletas de órgãos e a criar organizações regionais para captá-los e distribuí-los”, conta Kalil.

O entusiasmo que levou à criação da ABTO se deve, em boa parte, ao imunologista francês Jean Dausset, que dividiu o prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia de 1980 com Baruj Denacerraf e George Snell, por seus trabalhos sobre os antígenos leucocitários humanos, alvo principal da rejeição de órgãos. Em sua visita ao Brasil em 1986, Dausset - com quem Kalil se doutorou em Paris - destacou a importância de uma entidade capaz de controlar com rigor a coleta e a distribuição de órgãos a serem utilizados em transplantes. Pouco depois, a Associação, com sede em São Paulo, daria grande impulso ao surgimento de laboratórios aptos a fazer os exames que identificam o melhor par doador-receptor.

Depois que o coração de um indivíduo pára de bater, nenhum de seus órgãos se presta mais a transplantes, pois, nesse caso, já houve morte celular. Por isso é necessário que os grupos de busca de órgãos sejam comunicados quando determinado doador se encontra em estado de morte encefálica mas seu coração ainda continua batendo, a exemplo do que ocorreu com Ayrton Senna, cuja família, por desejo do próprio piloto, autorizou a retirada de vários de seus órgãos para serem doados a pessoas que, muito possivelmente, há tempos aguardavam a oportunidade de uma vida melhor.

Roberto Barros de Carvalho
Marise Muniz

Ciência Hoje/Belo Horizonte.

Não se pode falar em doenças cardíacas sem pensar no Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. O InCor reúne várias linhas de pesquisa de ponta, usando o conhecimento gerado nos laboratórios para benefício dos pacientes que atende.

Além da verba governamental, o InCor gera recursos próprios, através de clientes particulares e da Divisão de Bioengenharia (ver matéria nesta cobertura), que repassa para empresas a tecnologia de diversos produtos médicos que desenvolve.

Com uma média de 12 cirurgias por dia, o InCor tem 340 leitos à disposição da população, dos quais 14 particulares, 60 por convênios de assistência médica e o restante público. Além disso, conta com 70 leitos no Hospital Auxiliar de Cotexó, 20 no Hospital Cepaco e 10 no Hospital Auxiliar de Suzano, todos em São Paulo.

A seguir, algumas das pesquisas desenvolvidas no hospital paulista.

Cobertura: LUISA MASSARANI, Ciência Hoje/ Rio de Janeiro. Colaborou: MARISE MUNIZ, Ciência Hoje/ Belo Horizonte.

Marcapasso em feto

Algumas cardiopatias podem ser tratadas com intervenção intra-uterina

O implante de marcapasso em fetos pode ser uma realidade ainda essa década, com os estudos realizados pela equipe de Cardiologia Fetal, coordenada por Renato Assad, da Divisão de Pesquisas.

Através desse tipo de cirurgia fetal, poderão ser corrigidos alguns tipos de arritmias que provocam um batimento cardíaco lento, podendo levar

a uma insuficiência cardíaca, chamada hidropsia fetal. Os fetos que apresentam esse quadro têm cerca de 20% de sobrevivência após o nascimento, mesmo nos melhores e mais equipados hospitais do mundo.

Hoje, muitos tipos de cardiopatias congênitas podem ser diagnosticados por ecocardiograma fetal por volta da 18ª semana da gestação.

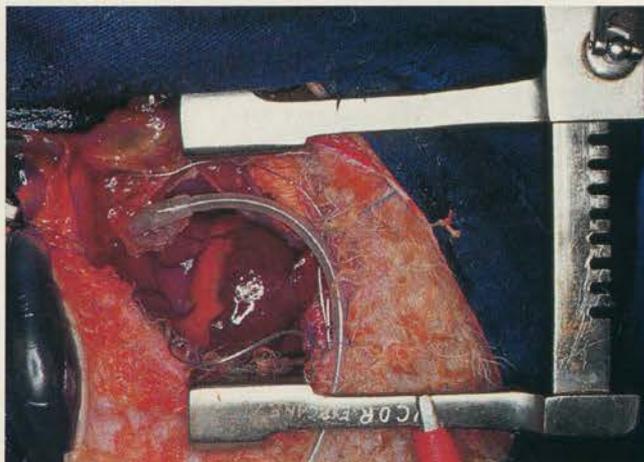
“Assim, é possível detectar cardiopatias que podem ser mais bem tratadas através da intervenção intra-uterina”, diz Assad. Para ele, o diagnóstico precoce permite ainda decidir a via de parto mais adequada e planejar a realização de tratamento especializado em centro de cardiologia infantil.

Em 1986, o implante de marcapasso em feto foi tentado pela primeira vez em humanos pelo grupo de Medicina Fetal da Universidade Baylor, em Houston (EUA). Nessa tentativa, os pesquisadores introduziram um eletrodo de marcapasso até o coração do feto via punção, através do abdome da mãe, com a ajuda do ultrassom. O feto sobreviveu por apenas quatro horas após o procedimento.

Na avaliação de Assad, a metodologia usada pela Universidade Baylor tem desvantagens, como, por exemplo, a possibilidade de deslocamento do eletrodo com os movimentos fetais e a necessidade de repouso da mãe até o final da gestação.

“Acreditamos que a cirurgia a céu aberto seja um método mais seguro, tanto para a mãe quanto para o feto, porque podemos escolher o local ideal para o implante do eletrodo e o gerador de pulsos cardíacos é implantado no tórax do feto, proporcionando um parto mais tranquilo”, afirma Assad, que também atua em pesquisas conjuntas de marcapasso fetal realizadas pela Universidade da Califórnia, em São Francisco (EUA).

A equipe de Assad conta



Detalhe do eletrodo de marcapasso implantado no coração fetal.

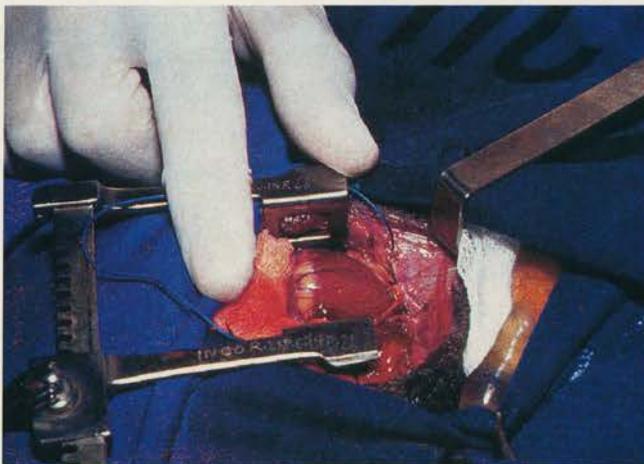


Foto do coração fetal. Note-se a proporção de tamanho entre o coração e a mão do cirurgião.

com um eletrodo desenvolvido pela Divisão de Bioengenharia do InCor, que oferece vantagens técnicas para seu implante e melhor aproveitamento de energia elétrica que os eletrodos convencionais, segundo pesquisas realizadas em ovelhas. Também estão sendo feitos estudos comparativos entre diferentes técnicas e drogas anestésicas que permitam maior redução do estresse cirúrgico através de uma anestesia fetal mais eficaz.

“Como o tratamento cirúrgico expõe a mãe e o filho a uma série de riscos, é preciso fazer uma avaliação criteriosa da relação risco-benefício entre a cirurgia fetal e a neonatal antes de submetê-los a uma abordagem terapêutica nova”, pondera Assad. “A lesão a ser corrigida deve apresentar alta morbi-mortalidade, mesmo com o tratamento intensivo pós-natal, e o risco da intervenção fetal deve ser menor que o da pós-natal convencional”, enfatiza Assad. Ele lembra ainda que o risco cirúrgico deve ser mínimo para a gestante e para a gestação (perda fetal e/ou parto prematuro) e deve-se buscar a preservação da fertilidade da mãe após a intervenção.

“Como a cirurgia cardíaca fetal está ainda nos seus primeiros passos, existem muitas áreas a ser exploradas, que incluem o desenvolvimento de novas técnicas cirúrgicas que não desencadeiem o aborto espontâneo e permitam o manuseio dos frágeis tecidos fetais”, finaliza Assad.

Novos fatores de risco para aterosclerose

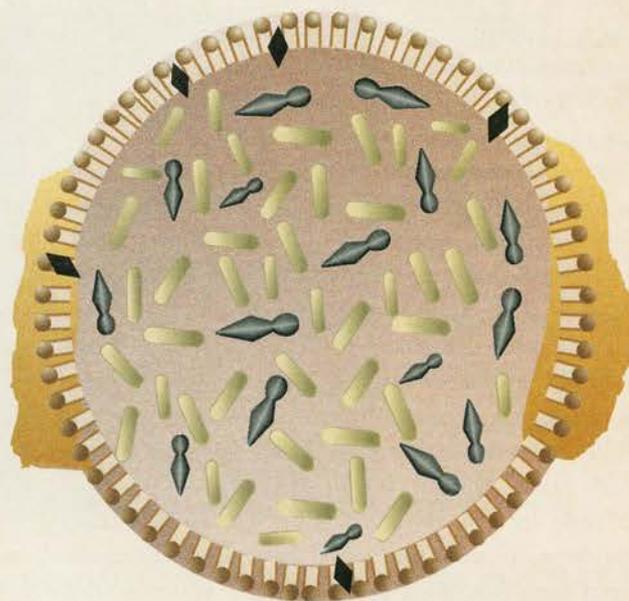
Um novo teste, rápido e prático, permite identificar pessoas que, apesar de saudáveis, mais tarde vão desenvolver aterosclerose, doença em que os lipídios (substâncias gordurosas) se depositam nos vasos sanguíneos, dificultando ou impedindo a passagem do sangue para os órgãos. Se o vaso entupido for a artéria coronária, por exemplo, o sangue não chega ao coração, causando o infarto. Se é a artéria cerebral que é bloqueada, o paciente tem um derrame.

Desenvolvida por Raul Maranhão, do Laboratório de Pesquisas do Setor de Lipídios, a metodologia, ainda em fase experimental, consiste em injetar no paciente uma partícula artificial, obtida em laboratório, que reproduz um quilomícron, um tipo de lipoproteína.

As lipoproteínas são partículas produzidas pelo fígado ou pelo intestino para transportar até as células, através do sangue, os lipídios (como a gordura e o colesterol) consumidos na alimentação ou sintetizados pelo fígado. Depois que cumprem sua tarefa, as lipoproteínas são retiradas de circulação pelo fígado.

Os quilomícrons são os maiores lipoproteínas existentes no organismo e são basicamente formados por gordura (também chamadas triglicérides). Outra classe de lipoproteína é a VLDL (*very low*

- ◆ forma livre do colesterol
- fosfolipídeos
- ▬ triglicérides (gordura)
- apolipoproteína
- ◀ forma esterificada do colesterol



Estrutura de uma lipoproteína. Partículas esféricas, visíveis apenas à microscopia eletrônica, compostas de lipídios e proteínas, as chamadas apolipoproteínas.

density lipoproteins), com 70% de triglicérides em sua composição.

Quando a VLDL sai do fígado e vai para os vasos sanguíneos, ela sofre um ataque de enzimas que vão retirando os triglicérides. Com isso, ela vai se transformando em lipoproteínas menores, as IDL (*intermediary density lipoproteins*). O processo continua e essas partículas são transformadas em LDL (*low density lipoproteins*), que são basicamente formadas por colesterol. Cerca de dois terços do colesterol encontrado no plasma estão na LDL.

As HDL (*high density lipoproteins*), sintetizadas no fígado e no intestino, fazem parte

de um outro mecanismo de transporte de lipídios: removem o excesso dessa partícula das células, levando-o para o fígado. Esse órgão elimina os lipídios para o intestino, pelas vias biliares, que depois os excreta do organismo.

Se existe algum defeito nesses dois sistemas de transporte, os lipídios ficam acumulados nos vasos sanguíneos e a pessoa tem aterosclerose. Grandes concentrações de lipoproteínas como a VLDL e a LDL no plasma sanguíneo refletem-se em níveis altos de colesterol e gorduras. Portanto, são altas as chances de uma pessoa nessas condições ter aterosclerose. Por outro lado, indivíduos que têm alta con-

centração de HDL têm menor risco de desenvolver a doença.

No entanto, algumas pessoas com níveis normais dessas partículas tradicionalmente avaliadas apresentavam aterosclerose. Era preciso, então, buscar outras partículas que estivessem relacionadas à doença. Os níveis de quilomícrons, por exemplo, não são registrados nos exames tradicionais, feitos em pessoas que ficam em jejum por cerca de 12 horas, porque eles desaparecem rapidamente de circulação, após cumprir sua tarefa de conduzir os lípidos provenientes da alimentação para as células.

A pesquisa de Maranhão agora mostra como essa medida pode ser feita. Ele injetou quilomícrons artificiais com marcadores radioativos e observou que eles demoravam mais tempo para desaparecer nas pessoas propensas a de-

envolver a aterosclerose. "Provavelmente o que ocorre é que essas pessoas têm mais dificuldades em tirar os lípidos da alimentação, fazendo com que os quilomícrons circulem mais tempo no organismo", diz Maranhão. O teste é feito no máximo em uma hora.

Outro fator de risco para o desenvolvimento da aterosclerose que Maranhão está avaliando é a presença no sangue de níveis altos da lipoproteína (a), que, do ponto de vista estrutural, parece grosseiramente com uma LDL. A diferença é que a Lp (a) tem a apo (a), uma apolipoproteína extra ('apo' quer dizer ligado a alguma coisa).

A Lp (a) foi descoberta pelo sueco Karl Berg, em 1963, mas só recentemente observou-se que ela estava relacionada à aterosclerose. O que ocorre é que a apo (a) parece com o

plasminogênio, uma proteína ligada à destruição do coágulo. Em um vaso já obstruído pelo excesso de lípidos, o coágulo muitas vezes é responsável pela crise aguda. "Como é muito semelhante, a apo (a) compete com o plasminogênio sem no entanto realizar a tarefa de dissolução do coágulo", explica Maranhão.

Mas enfatiza: "Não se pode descartar também a deposição direta da Lp (a) nos vasos sanguíneos, pois ela é encontrada na placa de aterosclerose."

Um fato curioso é que a correlação entre a Lp (a) e a aterosclerose só existe na população branca e amarela. "Os níveis de Lp (a) encontrados em negros são normalmente altos, mesmo nas pessoas que não desenvolvem a doença, chegando a ser duas vezes maiores que na população caucasiana", afirma o pesquisador.

A equipe de Maranhão observou que pacientes que sofrem de lúpus eritematoso sistêmico têm níveis altos de Lp (a). "Isso provavelmente explica por que essas pessoas em geral apresentam problemas cardíacos", diz ele.

Diets e drogas capazes de reduzir níveis altos de colesterol e de LDL não são eficazes na redução de Lp (a) plasmática, o que poderia ser indicio de que a Lp (a) e a LDL tenham regulação metabólica distintas. Isso foi observado com a colestiramina, a lovastatina, a benzafibrate, a clorfibrate e o probucol.

Já a administração de neomicina permitiu uma redução de 24% da Lp (a) plasmática, chegando-se a uma diminuição de 45% quando associada à niacina, mas foram necessárias doses altas. Bons resultados para redução da Lp (a) foram obtidos com o estrógeno estanozolol.

Medicamentos importados

Todos os meses surgem novos medicamentos na área de cardiologia. No entanto, o Brasil pouco participa da pesquisa e do desenvolvimento de novas drogas. "O montante necessário para investir nessa linha de pesquisa é muito alto e não há respaldo financeiro, seja do governo ou de indústrias privadas", lamenta José Ramires, da equipe de doenças coronárias do InCor.

Ramires lembra que também o protótipo de medicamento para controle de pressão, desenvolvido por Sérgio Henrique Ferreira, da Universidade de

São Paulo/Ribeirão Preto, a partir de uma subespécie de jararaca, foi comercializado por indústrias estrangeiras. "As indústrias farmacêuticas brasileiras são mera embaladoras e não têm capacidade de desenvolver drogas", afirma Ferreira.

Diante desse quadro, cabe aos centros de pesquisa brasileiros, entre eles o InCor, a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, o Instituto Dante Pavanese de Cardiologia e a Unicamp, participar da fase de estudos de viabilidade da nova droga, desenvolvida no exterior, etapa anterior à regulamentação de seu uso.

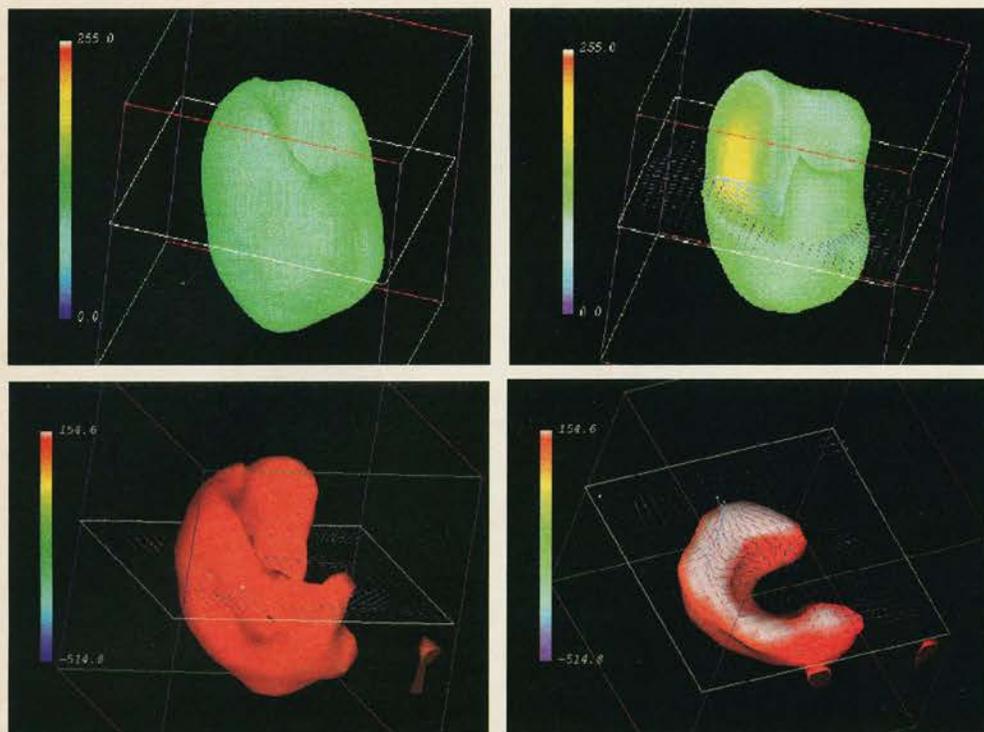
A informação ao alcance das mãos

Bibliografia sobre diversos assuntos médicos, artigos e dados sobre cada paciente, incluindo os exames aos quais ele foi submetido, são algumas das inúmeras informações que um profissional do InCor vai poder contar, em breve, sem sair de sua sala, através de um terminal. O Sistema Integrado de Informações do InCor (SI3), em desenvolvimento pela equipe da Divisão de Informática, vai permitir ainda trocar mensagens com outros profissionais e facilitar a emissão de laudos.

"Será uma estação de traba-

lho multimídia, com som, imagem e texto", garante Umberto Tachinardi, um dos pesquisadores envolvidos no projeto. Segundo ele, "o SI3 está potencialmente pronto, mas o maior problema hoje é organizar o sistema de tal maneira que o usuário possa usá-lo sem dificuldades". A idéia é liberar progressivamente partes do banco de dados que estejam prontas, mas Tachinardi acredita que em cerca de dois anos o acesso será rotineiro.

O SI3 é dividido em duas partes: informações textuais e



Primeiros resultados das pesquisas utilizando imagens 3D, obtidas a partir de medicina nuclear, para estudar espacialmente os movimentos do coração.

- 1 2** (1) Imagem 3D do ventrículo esquerdo (VE) isolado. (2) Campo de velocidades estimado em plano oblíquo do VE. (3) VE com fibrose (infarto antigo) na parede inferior e apical. (4) Campo **3 4** vetorial indicando a direção e o sentido do movimento do VE mostrado em 3.

pictoriais. Do lado do texto, várias etapas estão funcionando, entre elas o sistema de laudos dos diversos exames realizados no InCor. Ao mesmo tempo que facilita a emissão de laudos, o sistema permite guardar informações dos exames dos pacientes no computador.

Na parte de imagem, o objetivo principal é conectar, à estação de trabalho, os equipamentos médicos que produzem imagem digital (geradas por computadores ou armazenadas neles), como as tomografias por raio X e por ressonância magnética. Outros exames, como o ultra-som e o eletrocardiograma, também podem ser digitalizáveis.

A pesquisa dá especial destaque às imagens tridimensionais

na área de cardiologia. “No entanto, essas imagens ocupam muito espaço na memória do computador, o que traz problemas para sua transmissão e seu armazenamento”, diz Tachinardi. Por isso, os pesquisadores têm investido nos estudos para compressão e descompressão das imagens.

Os métodos tradicionais de compressão só permitem reduzir no máximo duas vezes o espaço ocupado por uma imagem, o que é considerado pouco pelos pesquisadores. Em alguns casos, é necessário que esse valor chegue a 100 vezes. “Estamos avaliando o que pode ser perdido em uma imagem, como o ruído, por exemplo”, explica Tachinardi.

Outro aspecto em análise é a apresentação da imagem

tridimensional. “Não basta ter a capacidade de recompor o volume no espaço; é preciso isolar a estrutura em estudo, eliminando o que está em volta”, diz Tachinardi. Os pesquisadores estão estudando ainda meios de melhorar a qualidade

de imagem, como tirar o ruído e aumentar o contraste e o brilho.

Uma vez melhorada a imagem, é preciso desenvolver mecanismos de análise, para ajudar os médicos a darem diagnósticos ou tomar uma decisão. Tachinardi lembra que o computador consegue processar cálculos em paralelo, o que poupa tempo. Para ele, a informática ajuda a realizar tarefas repetitivas e cansativas, que exigem cálculos mais complexos.

“Com o computador, conseguimos padronizar algo complicado para um observador humano, já que a mesma imagem analisada por 30 especialistas, por exemplo, terá diferentes interpretações”, diz. Segundo ele, uma mesma pessoa terá dificuldade em identificar onde acaba a cabeça de um homem numa fotografia meio indefinida e se ela observá-la várias vezes fará mais de uma marcação. “Com a informática, a marcação sempre será igual, porque a conta que está sendo feita é a mesma”, afirma.

Economia em software

Um software desenvolvido pela equipe da Coordenadoria de Informática vai substituir o programa tradicionalmente vendido junto com os tomógrafos. Isso representará uma economia significativa: até 2 milhões de dólares no caso de tomógrafos de ressonância e de cerca de 200 mil dólares no de raio X, dependendo do equipamento. E Tachinardi garante: “o software do InCor é mais ágil que

o disponível comercialmente”.

Cerca de 5 milhões de dólares estão sendo investidos nos projetos da Coordenadoria de Informática, entre 1991 e 1996, sem contar o pagamento de pessoal. Os recursos vêm de várias fontes financiadoras, entre elas a Fapesp, a FINEP e o CNPq. A equipe do InCor conta com a colaboração da Universidade do Rio Grande do Sul, da Unicamp e da Universidade de São Paulo/São Carlos.

Radicais livres podem acelerar a obstrução coronária

Respondendo por cerca de um terço da mortalidade no mundo, a doença isquêmica cardíaca, causada pela obstrução das artérias coronárias, começa a ser investigada sob o ponto de vista da ação dos radicais livres (ver 'A dupla face do oxigênio').

A expectativa é que desses estudos resulte algo mais efetivo contra a alta incidência de pacientes que precisam refazer a angioplastia, método terapêutico que desobstrui essas artérias, responsáveis pela vascularização do coração. De cada três pacientes, um é vítima do processo de restenose, em que ocorre reoclusão tardia do vaso.

Pesquisa coordenada pelo médico Francisco R. M. Laurindo, da Divisão de Experimentação do Instituto do Coração (InCor), em São Paulo, admite que os radicais livres sejam possíveis mediadores do processo de restenose, pois alguns de seus efeitos conhecidos os credenciam a participar da resposta a uma lesão.

Essa hipótese baseia-se no fato de que os radicais livres induzem a vasoconstrição, aceleram a proliferação do vaso após a lesão, provocam lesão do endotélio (camada de células que reveste internamente os vasos sanguíneos) e inativam o óxido nítrico,

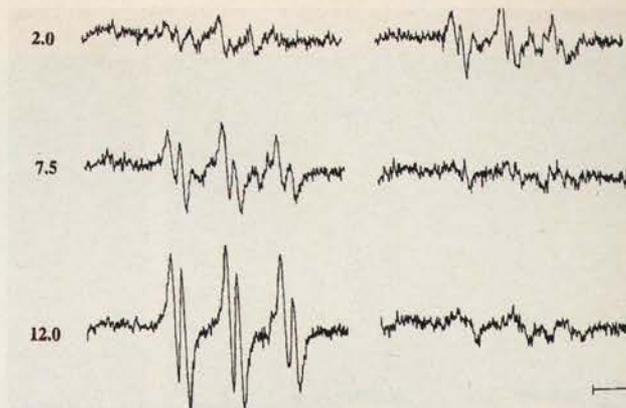
substância que, além de relaxar o vaso, inibe sua proliferação em resposta a uma lesão.

Estudado como fator de envelhecimento e isquemia, o estresse oxidativo, causado pelo excesso de substâncias oxidantes capazes de lesar moléculas ou células, é prevenido pela ação de vários agentes antioxidantes no organismo, como as vitaminas E e C, a glutatona, o caroteno, e pelas enzimas antioxidantes que a própria célula produz. A formação excessiva de radicais livres ou a queda desses agentes antioxidantes pode, porém, provocar um estado localizado de desequilíbrio no sentido pró-oxidante.

Ao examinar o modelo agudo de dilatação de artérias coronárias, os pesquisadores do InCor mostraram que, após a dilatação, ocorre uma importante contração da parede do vaso, totalmente prevenida pela enzima superóxido-dismutase (SOD). Essa enzima existe normalmente no organismo e seqüestra o radical superóxido.

Segundo Laurindo, a prevenção dessa contração vascular pela enzima sugere que o radical superóxido esteja envolvido nesse fenômeno.

Mais recentemente, a equipe do InCor passou a examinar a possibilidade de esses radicais participarem do



Sinais obtidos por espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica demonstrando a produção de radicais livres por tecidos vasculares em resposta a aumentos de fluxo de perfusão. Esses sinais só aparecem em artérias com endotélio, estando ausentes naquelas em que essa camada de células que as reveste internamente foi retirada.

A dupla face do oxigênio

Apesar de seu papel essencial no metabolismo energético da vida na terra, oxigênio apresenta também um potencial tóxico. Pesquisas vêm demonstrando que radicais livres, espécies intermediárias ativas de oxigênio que reagem com as moléculas orgânicas, desempenham papel relevante em vários fenômenos, como transformação maligna das células, envelhecimento, processo inflamatório, câncer e lesões provocadas nos tecidos pela interrupção circulatória (isquemia).

A maior concentração de espécies tóxicas de oxigênio nas células vai produzindo e acumulando lesões de ADN (material genético que controla o metabolismo celular), provocando a transformação maligna. Supõe-se que essas lesões causem um comprometimento progressivo das funções celulares, constituindo-se no processo de envelhecimento celular e orgânico.

A ação das espécies tóxicas de oxigênio também tem sido estudada nas lesões provocadas nos tecidos pela isquemia. Resultados de laboratório mostram que a lesão isquêmica é muito acelerada nos instantes iniciais após a reintrodução de oxigênio no sistema ocorrendo o chamado "paradoxo do oxigênio".

Radical livres podem, entretanto, atuar positivamente. Ao entrar em contato com microrganismos invasores, os leucócitos fagocitários presentes na corrente sanguínea são induzidos a produzir, ao nível de suas membranas, espécies tóxicas de oxigênio, contribuindo para o processo de destruição dos invasores. Uma dessas espécies, em contato com o plasma sanguíneo, forma um agente quimiotático, fazendo com que outros leucócitos sejam atraídos para o local da infecção, realimentando o processo.

fenômeno mais tardio da restenose vascular. Alguns resultados preliminares desses estudos sugerem que certos componentes da resposta crônica podem ser mediados pelos radicais superóxido, embora não expliquem todo o processo.

Outra hipótese aventada pelos pesquisadores é que, mesmo em condições normais, o sistema cardiovascular pode produzir radicais livres. Eles supõem que o estímulo desencadeador dessa produção sejam as alterações de fluxo na parede vascular, na medida em que elas induzem, a partir do endotélio, a liberação de radicais livres, que por sua vez podem ser inibidos pela SOD, sugerindo que se constituam no radical superóxido.

A metodologia usada nessa pesquisa, feita com a colaboração da química Ohara Augusto, da Universidade de São Paulo, inclui a espectroscopia de ressonância paramagnética eletrônica, método sofisticado para avaliar radicais livres e que guarda alguma semelhança com a ressonância nuclear magnética.

Laurindo avalia que os dados já obtidos indicam que esses radicais não se limitam ao papel de agentes efetores de eventos tóxicos, podendo também participar de fenômenos fisiológicos, o que faz supor que sua ação no sistema cardiovascular é mais importante do que se imagina.

(M.M.)

Bioengenharia desenvolve coração artificial

A Divisão de Bioengenharia, dirigida desde 1986 por Adolfo Leimer, vem desde a década de 60 desenvolvendo equipamentos para circulação extracorpórea utilizados em cirurgias cardíacas. Atualmente outras alternativas para o auxílio ao coração após a cirurgia estão sendo estudadas, com destaque para três tipos de bombas – ventrículo artificial, bomba centrífuga e bomba axial – destinadas ao tratamento de pacientes com o coração debilitado.

Outro tipo de recurso utilizado no InCor é a chamada Assistência Biomecânica, na qual um músculo retirado das costas do próprio paciente é usado para auxiliar o coração. Nos últimos dois anos a Divisão vem recebendo recursos do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (PADCT/MCT) para dar continuidade às pesquisas de dispositivos de assistência circulatória.

Ventrículo Artificial

“Na década de 60, um grande esforço foi aplicado no desenvolvimento do coração artificial. Contrariamente à expectativa inicial, limitações tecnológicas tornaram inviável o coração total para substituição permanente. A tecnologia desenvolvida pode ser aplicada na construção de dispositivos de assistência circulatória temporária”, afirma Milton Oshiro,

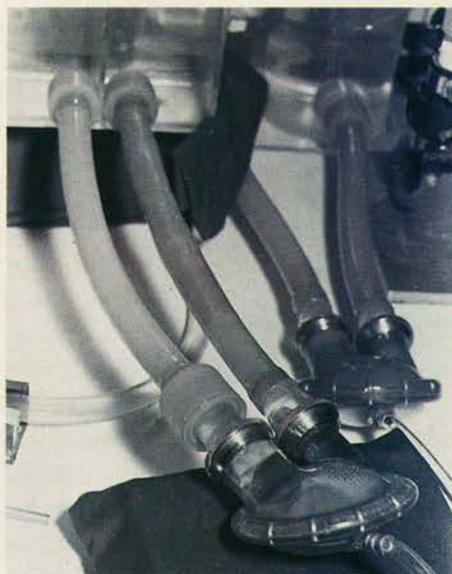


Figura 1. O ventrículo artificial desenvolvido pelo InCor pode ser usado por semanas, enquanto o paciente aguarda um doador de coração.

um dos pesquisadores que trabalham no projeto do ventrículo desde 1980.

Mais recentemente, com a descoberta da ciclosporina, droga que diminui a rejeição, os transplantes cardíacos puderam ser retomados com sucesso e o ventrículo artificial tem sido usado para auxiliar o coração do paciente enquanto este aguarda um doador.

O modelo atual do ventrículo artificial é extracorpóreo, normalmente colocado sobre o abdômen e ligado ao paciente através de tubos esterilizados. Esse ventrículo, assim como o coração, é uma bomba pulsátil. Constituído por duas câmaras isoladas por uma membrana, ele fica ligado a um propulsor que pressuriza a câmara que recebe o sangue do coração, enviando-o para o corpo do paciente, num sistema con-

trolado por microcomputador (figura 1).

O ventrículo artificial, feito de epóxi, é revestido internamente com poliuretana, um material sintético biocompatível. Os tubos que o ligam ao paciente são de PVC, também revestidos internamente com poliuretana. Atualmente, encontra-se em desenvolvimento um ventrículo artificial implantável para reduzir o risco de infecção.

Questionado sobre a possibilidade de se fazer um dispositivo para substituir definitivamente o coração, Oshiro explicou que a maior dificuldade é encontrar materiais biocompatíveis, suficientemente resistentes para suportar o intenso trabalho do coração, que bate aproximadamente 80 vezes por minuto ou 115 mil vezes ao dia.



Figura 2. A bomba centrífuga é adequada para substituir o coração por períodos curtos, como cirurgias mais prolongadas que a média.

Bomba Centrífuga

Outro aparelho desenvolvido pelos bioengenheiros é uma bomba centrífuga confeccionada em policarbonato para utilização médica (figura 2). Ao contrário do ventrículo artificial e do próprio coração, essa bomba é de fluxo constante. O sangue entra na bomba e em seguida é ejetado por ação da força centrífuga para o paciente.

Esse dispositivo é empregado para assistência circulatória de curto prazo. Pode também ser utilizado em cirurgias cardíacas substituindo as tradicionais bombas de sangue peristálticas nas cirurgias mais complicadas.

Bomba Axial

Tanto o ventrículo artificial como a bomba centrífuga foram projetados para suprir totalmente a função cardíaca. Em casos menos graves pode-se utilizar um equipamento mais simples – a bomba de fluxo axial. “A vantagem é que o uso desse dispositivo requer um procedimento cirúrgico mais simples e rápido do que os outros”, diz Oshiro.

A bomba axial consiste em uma turbina de cerca de seis milímetros, introduzida no coração do paciente através da artéria femoral com a ajuda de um cabo flexível (figura 3).



Figura 3. A cirurgia para inserir a bomba de fluxo axial é mais simples que a das outras bombas da Divisão de Bioengenharia, mas essa bomba cumpre só parte das funções do coração.



Figura 4. Testes experimentais com cães permitem aperfeiçoar a técnica de miocardioplastia, que usa um músculo do próprio paciente como auxiliar do coração deficiente.

Dentro do coração, a turbina gira a 20 mil rotações por minuto, aspirando o sangue que é enviado para a aorta.

Assistência Biomecânica

Também conhecida como miocardioplastia dinâmica, essa técnica cirúrgica foi empregada em cerca de 400 pacientes em todo o mundo, dos quais 36 no InCor. Nessa técnica, idealizada na França por Chachques e Carpentier, em 1985, o músculo grande dorsal é deslocado para dentro do tórax e enrolado no coração (figura 4). A idéia é que esse músculo passe a auxiliar o coração no trabalho de contração.

Um marcapasso especial implantado no paciente detecta as sístoles cardíacas (momento em que se dá a contração) e estimula o músculo grande dorsal, que por sua vez contrai

como se fosse o próprio coração. Para que esse músculo possa assumir um trabalho intenso como o do coração, sem apresentar fadiga, é necessário condicioná-lo com estímulos elétricos por um período de aproximadamente oito semanas.

“A vantagem dessa técnica é que oferece assistência permanente”, afirma Idágene Cestari, uma das pesquisadoras do InCor envolvidas no projeto. “No entanto, diferentemente do que se pensava no início, a miocardioplastia não substitui o transplante, já que não pode ser utilizada quando o músculo cardíaco está muito comprometido”, pondera a pesquisadora.

O condicionamento do músculo e a fadiga estão sendo estudados pelos técnicos da Bioengenharia no laboratório de cirurgia experimental em animais.

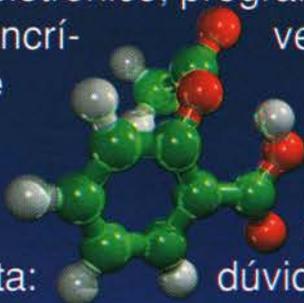
RECEBA CIÊNCIA HOJE NO SEU COMPUTADOR PELO TELEFONE

Para acessar o **Ciência Hoje-BBS**, ligue (021) 295-6198. Você passeia pelo nosso banco de dados e escolhe o que achar mais interessante. No CH-BBS, você encontra:

Ciência Hoje Hipertexto, a primeira revista científica no Brasil em formato eletrônico, programas e jogos educativos, imagens incríveis da NASA, artigos, reportagens e ciência e tecnologia, Tudo pronto para computador. Além de comunicar com a revista: **notícias sobre utilitários etc. você usar em seu um espaço para se dúvidas, suporte técnico, assinaturas, mensagens etc.**

O **acesso é gratuito** e você dispõe de 40 minutos diários para 'navegar' livremente pelos arquivos disponíveis.

Atenção, usuários de São Paulo: vocês já podem encontrar a **Ciência Hoje Hipertexto** na **PersoCom** (011-822-8055) e no BBS do jornal **O Estado de S. Paulo** (011-266-4144).



Ligue (021) 295-6198. De segunda a sexta-feira, das 20h às 8h. Fins-de-semana e feriados, 24h no ar. Para qualquer dúvida quanto ao acesso, ligue (021) 295-4846 e fale com o SysOp do CH-BBS.

Idéias luminosas e pesquisas originais não se guardam em laboratórios e gavetas



Ao financiar a publicação de 38 revistas científicas, que em 1993 receberam 146 citações em indexadores internacionais, a Finep dá uma contribuição decisiva à difusão da ciência e à transferência de inovações do conhecimento.



Aumentando a integração da ciência com o mundo