



# O mestre da hipertensão

Fisiologista criou no InCor o mais importante grupo nacional de pesquisa integrada de pressão arterial

Mariluce Moura e Ricardo Zorzetto

Um dos planos que estava na cabeça do jovem gaúcho Eduardo Moacyr Krieger, quando se formou médico em Porto Alegre, em 1953, era se tornar cardiologista e trabalhar na Faculdade de Medicina. Mas logo ele seria desviado para sempre desse caminho, por influência decisiva de dois eminentes argentinos, os fisiologistas Bernardo Houssay, Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina de 1947, e Eduardo Braun Menéndez, responsável pela descoberta da angiotensina, em 1940. Nesse caso, em vez de reclamar dos vizinhos como de hábito, só cabe aos brasileiros lhes agradecer, porque quem mais ganhou com essa mudança de rota foi o campo da fisiologia cardiovascular no país e, especialmente, a pesquisa da hipertensão. O professor Krieger, 84 anos, para além de suas seminais contribuições diretas ao conhecimento dos mecanismos de controle da pressão arterial, foi o criador, ainda nos anos 1950, de um importante grupo de pesquisa na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), em Ribeirão Preto, e adiante, em 1985, criador do mais respeitado grupo de pesquisa integrada em hipertensão do país, com considerável inserção internacional, o do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da USP, em São Paulo.

Krieger, um dos nove filhos de um comerciante de origem alemã radicado no pequeno município de Cerro Largo, perto da fronteira do Rio Grande do Sul com a Argentina, e o único destinado pela família a cursar faculdade, em paralelo às suas atividades de professor e pesquisador, manteve sempre um certo gosto pela política acadêmica. E nesse lado do seu currículo, entre vários outros,

há que se destacar o trabalho, por 14 anos, como presidente da Academia Brasileira de Ciências (ABC), função em que buscou incansavelmente melhorar o posicionamento da ciência e da comunidade científica do país na cena internacional.

Pai de dois cientistas respeitados, José Eduardo Krieger e Marta Helena Krieger, e avô de três netos, casado com dona Lorena há 55 anos, o professor Eduardo Moacyr Krieger, vice-presidente da FAPESP desde 2010, enquanto finaliza mais um projeto temático que coordena, encara neste momento um novo desafio: organizar a disciplina e um grupo de medicina translacional no InCor. A seguir, os principais trechos da entrevista que ele concedeu a *Pesquisa FAPESP*.

***Vamos começar pela linha de pesquisa a que o senhor mais tem se dedicado, os mecanismos de regulação da pressão arterial. Como isso teve início?*** Eu comecei, na realidade, quando iniciei minha carreira científica. Recém-formado em Porto Alegre, na Faculdade de Medicina, encontrei o grupo de fisiologistas argentinos liderado pelo professor Bernardo Houssay, Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina de 1947. E entre os discípulos dele estava Eduardo Braun Menéndez, que, em 1940, havia descoberto a angiotensina, uma das substâncias importantes na regulação da pressão arterial. Eu queria fazer carreira universitária e, em 1954, esse grupo veio a Porto Alegre num programa da Capes [Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior]. Eles vinham em rodízio, ficavam um mês. O próprio Bernardo Houssay passou meses em Porto Alegre. Como eu tinha interesse em cardiologia, trabalhei nesta oportunidade com

Braun Menéndez. Depois fui a Buenos Aires, fiquei lá sete ou oito meses, trabalhando no sistema renina-angiotensina.

### **No laboratório de quem?**

Do professor Bernardo Houssay, que estava havia quase 10 anos fora da universidade. Devido a manifestações contra a ditadura militar, o grupo foi expulso da Faculdade de Medicina em 1943. Houssay, que era um patriota, sempre dizia que a ciência não tem pátria, mas o pesquisador tem e, mesmo prêmio Nobel, ele nunca quis sair da Argentina. Trabalhava lá em condições precárias, numa casa adaptada da família de Braun Menéndez, que tinha muito dinheiro. Cada quarto se tornara um laboratório. A casa ficava na rua Costa Rica, num bairro bastante distante [Palermo]. O pessoal da faculdade de medicina não conhecia mais o Bernardo Houssay, e toda semana chegavam a seu laboratório grandes pesquisadores do mundo inteiro. Era um ambiente fantástico. Ao lado da casa maior tinha uma casinha que alcançávamos passando por uma cancela do jardim. Ali era o laboratório de bioquímica de Luis Leloir, prêmio Nobel de Química em 1970. Esse era o ambiente, cheio de prêmios Nobel presentes e futuros, ao qual eu chegara pensando só em fazer um estágio, voltar ao Brasil e fazer cardiologia. Mas tudo isso me despertou a atenção para a pesquisa básica e fui em seguida aos Estados Uni-

dos completar minha formação científica. Estive na Universidade da Geórgia, no sul dos Estados Unidos, lugar que Bernardo Houssay me indicou porque, segundo ele, os melhores fisiologistas cardiovasculares estavam lá. Eu ia com bolsa da Fundação Rockefeller, que disse que eu tinha de ir para uma universidade na costa leste ou na costa oeste. Mas Houssay disse: “A da Geórgia pode não ser a melhor universidade, mas ela tem o melhor pesquisador cardiovascular”.

### **E quem era ele?**

Era William Hamilton. Junto com ele tinha Raymond Ahlquist, que descobriu os alfa e beta adrenorreceptores. Então eu aprendi todos os receptores com seu pró-

prio criador. Foi muito bom, fiquei um ano e pouco e fiz um treinamento em fisiologia e farmacologia cardiovascular fantástico. Lá recebi um convite para ir a Ribeirão Preto, porque a universidade estava se organizando, procurando pessoas eminentes do exterior e queria alguém do grupo de Bernardo Houssay. A universidade encontrou Miguel Covian, na Argentina. Ele veio para Ribeirão e me convidou para formar o grupo cardiovascular. Tomei a decisão nos Estados Unidos de, em vez de voltar a Porto Alegre, ir para Ribeirão. Eu não conhecia, mas sabia que era da USP e isso era uma boa informação. Sabia que era uma universidade que estava recebendo um auxílio maciço da Rockefeller para se dedicar à ciência. Cheguei a Ribeirão Preto em 1957. Estava se formando a primeira

reflexos, cujo campo eu conhecia bem, descobri que no rato o nervo que controla e dá informação sobre a pressão arterial, que chamamos de barorreceptor ou pressorreceptor, era isolado na região cervical. Isso era uma novidade. Caí nesse nervo isolado e resolvi fazer um estudo sistemático das vias de tráfego de pressorreceptores no rato. Com isso, consegui uma desnervação completa do sistema, um modelo usado até hoje. É o meu trabalho com mais citações, umas 600. Foi publicado em 1964 na *Circulation Research*, uma revista bastante importante. É um trabalho importante que nasce de uma observação casual. Eu não estava procurando aquilo. Mas, tendo encontrado, resolvi fazer um estudo sistemático. Saíram vários trabalhos: como trafegam esses nervos, suas características nos ratos para regular a pressão arterial.

### **O senhor lembra o dia da descoberta?**

Lembro. Era final dos anos 1950, começo dos 1960. Não tínhamos ainda alunos de pós-graduação (o que aconteceria apenas a partir de 1970), mas tinha um grupo que vinha sempre de Buenos Aires para Ribeirão Preto nas férias e cada laboratório mostrava o que estava fazendo. Ao fazer umas demonstrações para eles, percebi que, ao estimular a parte central do nervo vago, às vezes obtinha aumento e, às vezes, queda de pressão. Achei aquilo

estranho e num dia disse a eles que na demonstração procuraria saber se o que estava achando era verdade, ou seja, que o curare administrado ao animal estava provocando a inversão da resposta. Então, demos o curare, estimulamos o vago, e não aconteceu absolutamente nada. Aí observei com uma lupa maior e verifiquei que não era um nervo só, mas dois. Ao lado do vago, um nervo maior que facilmente podemos isolar e estimular na parte central, vi que tinha um outro nervinho, o simpático, que na maioria das espécies não se separa, mas no rato estava separado. Então estimei os dois e um dava só queda de pressão e o outro, só aumento. Então descobri que no rato é possível ter isolado o simpático do nervo vago e que

## Iniciei minha carreira com Eduardo Braun Menéndez, discípulo do Prêmio Nobel Bernardo Houssay

turma, que começara em 1952, e encontrei um ambiente notável, cativante, uma segunda faculdade de medicina da USP, mas toda voltada à pesquisa.

### **Básica?**

E clínica. Ribeirão Preto foi a pioneira em dedicação exclusiva na área clínica no Brasil. Comecei a fazer pesquisas em regulação da pressão em hipotermia até que viesse um equipamento dos Estados Unidos. Eu precisava fazer reflexos para examinar como o sistema nervoso e a regulação da pressão funcionavam a temperaturas cada vez menores. Tinha que estimular o sistema de várias formas, reflexa, central ou periférica. Foi muito interessante, porque nessa pesquisa de



o simpático continha as fibras pressorreceptoras aórticas. E isso era uma beleza!

***Sua conclusão foi: “Acabo de descobrir algo que ninguém sabia”.***

Fiz um estudo sistemático, publiquei vários trabalhos sobre como transitavam esses nervos, dois ou três deles mostrando as possibilidades de trabalhar com os pressorreceptores do rato. Foi aí que publiquei o trabalho bem conhecido de desnervação dos pressorreceptores. Fiquei entusiasmado, porque uma das coisas importantes em meu trabalho era saber como o sistema nervoso se adapta às hipertensões. E o pressorreceptor está implicado o tempo todo nesse processo. A cada batimento cardíaco, ele descarrega porque a pressão aumenta, distende o vaso e excita os receptores. Os pressorreceptores são a principal fonte de informação para conseguirmos manter a pressão em níveis normais. Quando a pressão sobe e as descargas aumentam, inibimos o simpático para fazer a pressão diminuir. Igualmente a excitação dos pressorreceptores estimula o vago para diminuir a frequência cardíaca e o débito cardíaco, favorecendo a normalização da pressão arterial. É bem conhecido que na hipertensão crônica não há bradicardia, mostrando que o reflexo está adaptado. Decidi, portanto, estudar como esse nervo trabalha nas hipertensões. Tinha sido feita uma verificação de que quando se implanta uma hipertensão, que nesse momento é aguda, esses nervos se adaptam depois de um tempo. Por isso alguém hipertenso não tem uma redução da frequência cardíaca, mas isso acontece se a pressão sobe de repente, porque há o reflexo. Em outras palavras, o reflexo se adapta cronicamente.

***O senhor se referiu a uma bradicardia.***

Sim, uma redução da frequência cardíaca que é um dos principais indicadores do funcionamento do pressorreceptor. Quando se aumenta a estimulação, ele produz uma bradicardia e uma vasodilatação por diminuição do simpático. Esse é o reflexo principal e está adaptado na

hipertensão, todos sabem disso. O problema era saber como isso ocorre. Havia um trabalho no cão segundo o qual a adaptação começava quatro ou cinco dias depois do aumento da pressão arterial. Com o rato, um modelo em que se pode controlar melhor a pressão, um dos primeiros trabalhos que fiz foi a sequência de adaptação dos pressorreceptores na hipertensão. Produzi uma hipertensão súbita por coarctação da aorta [compressão], tratei de mantê-la lá em cima e mostrei que após seis horas já se verifica uma pequena adaptação, 30%, e depois de 48 horas praticamente todos os animais já estão adaptados. O que é a adaptação? É o deslocamento do limiar de estimulação, deslocando toda a faixa de funcionamento dos pressorreceptores. Mostrei que

## Houssay dizia que a ciência não tem pátria, mas o cientista tem; por isso não quis sair da Argentina

uma adaptação completa leva 48 horas – alguns animais um pouquinho mais ou um pouquinho menos. Vamos dizer que, de cada 10 animais, nove haviam feito uma adaptação completa em 48 horas. Fiz muitos trabalhos a esse respeito e procurei também mostrar como quando a pressão volta ao normal também normaliza a adaptação. Fazia modelos de hipertensão renal, coisa que já fazíamos havia muito tempo com Braun Menéndez, colocando um clipe na artéria renal para deixar o rato com a pressão aumentada cronicamente e o pressorreceptor adaptado. Então eu fazia uma reversão também súbita da hipertensão, retirando o clipe, e ia ver quanto tempo levava. E eu mostrei que para a reversão precisava-se de

seis horas. O que eu buscava com isso era entender como se comporta o principal mecanismo reflexo de controle nas diferentes elevações e quedas de pressão. Ele se adapta? Como? E eu iria mostrar posteriormente que ele se adapta, sua faixa de funcionamento sobe para níveis de hipertensão, mas sua sensibilidade passa a ser diferente, ele fica menos sensível, como mostramos pela primeira vez na literatura. Podemos testar a sensibilidade do mecanismo variando agudamente a pressão e vendo como se comporta a descarga do pressorreceptor que está na parede da artéria e que envia informação para o sistema nervoso central. É possível comparar a curva de descarga de um animal normal com a de um hipertenso, que é mais inclinada, mais deitada.

***Esse é o seu artigo de 1970?***

Não, o de 1970 mostra a sequência da adaptação. Depois publiquei muitos artigos mostrando a reversão. Depois outros mostrando que na hipotensão – muito rara na clínica – também há adaptação em cerca de 48 horas e reversão bastante rápida. A sensibilidade é outra coisa e hoje tudo isso voltou a ter implicação clínica. Porque se alguém tem uma hipertensão de causa qualquer e o mecanismo principal de regulação está adaptado, mas apresenta sensibilidade menor, ele é menos eficiente em controlar a pressão. A pressão varia de momento a momento,

quando se dorme, senta, levanta, corre, enfim, ela sobe ou desce de acordo com as circunstâncias fisiológicas. Quando se tem um sistema de regulação menos eficiente, as flutuações são muito maiores. Aí é que vem a explicação: todo hipertenso que tem o pressorreceptor adaptado, com a sensibilidade menor, tem uma variabilidade maior da pressão. E o que significa isso? Está já provado que não só o nível, mas também a variabilidade lesa muito os vasos. E nos últimos anos resolveu-se retomar algo que no passado não tinha funcionado muito bem, que é estimular o pressorreceptor para diminuir o simpático e reduzir a pressão arterial. Com a melhoria das tecnologias tornou-se possível implantar eletrodos na carótida do

paciente que, aparentemente, não lesam muito o vaso e fazem uma estimulação mais de campo. E agora já tem vários trabalhos na literatura mostrando que em hipertensões resistentes a estimulação do barorreceptor pode ser uma medida terapêutica.

### **Qual o papel do rim na regulação da pressão arterial?**

Não há mais dúvida de que a hipertensão primária é multifatorial. Ela resulta do desequilíbrio entre mecanismos pressores e depressores. Dos primeiros, o mais antigo estudado é o simpático, que controla o calibre dos vasos e o débito cardíaco. Depois veio o sistema renina-angiotensina. A renina já era conhecida desde o fim do século retrasado, mas o mecanismo que faz aumentar a pressão, a angiotensina, foi descoberto por Braun Menéndez, simultaneamente com [Irvine] Page nos Estados Unidos. Isso deu força ao mecanismo do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A angiotensina estimula a glândula adrenal a produzir aldosterona, o que provoca retenção de sal. Esses são os dois mecanismos mais conhecidos. Já os mecanismos depressores envolvem as cininas, como a bradícina, descoberta no Instituto Biológico, em São Paulo, por Maurício Oscar da Rocha e Silva em 1948. Houve um avanço enorme quando Robert F. Furchgott, que ganhou o prêmio Nobel, descobriu há duas décadas que o endotélio, em vez de apenas proteger o vaso e impedir a coagulação, é uma fábrica de produtos hipertensores e hipotensores. Descobriu-se então que o óxido nítrico (NO) é o grande hipotensor e que tem uma ação tônica. Dentro de cada sistema que se considerava pressor ou depressor na verdade há elementos pressores e antipressores. Portanto, os mecanismos de regulação de pressão são muito complexos. Mas por que a pessoa se torna hipertensa? Com os dados que temos até agora sabemos o seguinte: primeiro, o sistema de regulação da pressão arterial está intimamente ligado aos genes. Recebemos como carga genética os mecanismos controladores da pressão.

A síntese dos mecanismos pressores e depressores é feita pelos genes, portanto a carga genética pode facilitar a produção de substâncias pressoras ou formar menos substâncias hipotensoras. Através da carga genética já temos alguma predisposição para ser hipertenso ou não. Mas não basta trazer essa predisposição, o problema seguinte é o meio ambiente, que está o tempo todo suscitando regulação da pressão arterial.

### **E quando o senhor fala de meio ambiente...**

É o sal, a inatividade, a obesidade, o estresse e, atualmente, a inflamação. Todas essas coisas, de uma forma ou de outra, mexem com o sistema de regulação. Então, se você tem um sistema de regula-

## **Alguém com o sistema de regulação ruim pode ficar sem comer sal, deitado na rede, que será hipertenso**

ção muito bom, pode acontecer o que for que não vai suceder nada com sua pressão. Se você tiver um sistema muito ruim, pode ficar sem comer um grama de sal, deitado numa rede e vai ficar hipertenso. Esse é o estado da arte atual sobre a hipertensão essencial, resultado da combinação do terreno com o meio ambiente. Não podemos mexer no terreno, a menos que futuramente se consiga – e vamos conseguir – saber a carga genética de cada um. Aí se pode até fazer um aconselhamento de casamento a partir dessa carga, no que diz respeito à hipertensão.

***O senhor já estava no campo da fisiologia, mecanismos de regulação etc., quando começaram os muitos avanços***

### **da genética dos últimos anos. Em que medida esses avanços ajudaram a direcionar algumas experiências?**

Durante 28 anos, em Ribeirão Preto, com os alunos de pós-graduação – e tinha muito aluno – as linhas de pesquisa eram quase todas ligadas ao sistema nervoso e a mecanismos de regulação de pressão arterial. Aí eu vim para São Paulo e continuei essa linha de pesquisa.

### **Quando o senhor veio para São Paulo?**

Em 1985 me aposentei em Ribeirão e vim para São Paulo, com 56 anos de idade. Porque fui convidado para desenvolver a hipertensão no InCor e de forma integrada. Então agora é que começa a parte clínica. Vim continuar minha pesquisa experimental, que era o que eu sabia fazer, tinha o reconhecimento internacional pelo que eu estava fazendo. Mas eu queria também fazer a pesquisa clínica e em Ribeirão Preto eu trabalhava no Departamento de Fisiologia só com animais de experimentação. Aqui tive a oportunidade de desenvolver toda uma linha de pesquisa com o paciente. Estudei a regulação da pressão durante o sono e o exercício. Procuramos estudar também a influência dos reflexos na pressão arterial, investigando o pressor e o quimiorreceptor, o sistema cardiopulmonar. Desenvolvemos uma técnica de registro do [funcionamento do sistema nervoso] simpático,

que se mede com uma agulha colocada no nervo peroneiro. Conseguimos ver a atividade basal do simpático e como ele se comporta nas diferentes circunstâncias. Enfim, montamos uma linha muito grande. Também estudamos o papel dos pressorreceptores no sono e a partir do trabalho de um de nossos colaboradores com o grupo de Geraldo Lorenzo, aqui do InCor, que estuda sono, uma das linhas importantes da hipertensão no InCor é a regulação da pressão no sono. A apneia do sono tem uma ligação muito grande com a pressão arterial. Durante a apneia, diminui o nível de oxigênio e aumenta o de gás carbônico. Isso estimula os quimiorreceptores, que estão localizados na carótida e são sensíveis

à tensão dos gases. Quando se para de respirar, os gases se alteram, estimulando-se os quimiorreceptores e a pressão vai lá para cima. O efeito desses surtos depois de algum tempo deixa consequência permanente.

### ***A apneia do sono altera a pressão?***

É muito comum associar-se à hipertensão. Quando se corrige a apneia, a pressão tende a diminuir.

### ***Continuando, essa interação...***

Aí vem a parte clínica. Tínhamos clínicos, cardiologistas e pneumologistas. Mas havia também o pessoal da educação física, que é o grupo do Carlos Eduardo Negrão, que começou aqui conosco fazendo pesquisa em animal de experimentação e depois nos seres humanos. Hoje ele tem uma linha independente. Na parte de enfermagem, comecei a fazer projetos em que as enfermeiras veem os problemas de adesão ao tratamento. E em seguida veio a biologia molecular, que entra de forma interessante. Meu filho se formou em Ribeirão Preto em 1984. Ele foi para os Estados Unidos e fez um doutorado experimental, em fisiologia clássica guytoniana. Guyton foi um dos grandes fisiologistas. Ele terminou o doutorado no início de 1990, quando a biologia molecular estava entrando firme no estudo da hipertensão. Ele terminou o doutorado e foi para Harvard e depois Stanford estudar a biologia molecular da hipertensão. Na volta, se integrou ao nosso grupo. O primeiro trabalho que fizemos foi acasalar ratos hipertensos com ratos normais. Depois de dois cruzamentos, os netos vão ser muito espalhados, com pressão variada e tal. Então a ideia era examinar os netos. Se eles são hipertensos, é porque trouxeram alguma coisa do avô hipertenso. Então estudamos o genoma deles para ver as diferenças em relação aos normotensos.

### ***Foi aí que identificaram algumas regiões cromossômicas...***

Foi o nosso primeiro trabalho em colaboração. Encontramos cinco regiões relacionadas à hipertensão. Os projetos que

apresentei na FAPESP nos últimos 10 anos sempre foram temáticos, integrados, em que nós temos a parte experimental e a parte da clínica. É isso que eu tenho feito nos últimos anos. Agora estou passando para outro campo. Eu consegui, e foi isso que eu vim fazer aqui, uma equipe integrada de profissionais da fisiologia, da clínica, da biologia molecular, educação física, enfermagem, psicologia, nutrição, todos voltados para estudar hipertensão.

### ***Essa é a grande equipe de ponta nos estudos da hipertensão no Brasil.***

Não tenha dúvida. Conseguimos um diferencial. Um dos primeiros do grupo que saiu foi para Milão para ver monitorização de pressão arterial. Outro foi para Paris estudar a propriedade elástica dos vasos

## **Achamos cinco regiões cromossômicas ligadas à hipertensão em nosso primeiro trabalho de biologia molecular**

e como eles se alteram na hipertensão. Outro foi para Charleston estudar metabolismo na hipertensão. Depois outra saiu e foi ver a parte neurogênica. O último saiu para estudar apneia do sono na John Hopkins. Esse grupo aqui do InCor é um grupo de ponta, porque integra o conhecimento.

### ***E o senhor, como pai desse grupo, tem um imenso orgulho de tudo isso.***

Tenho. No Brasil formei 32 ou 33 doutores e uns 10 já são professores titulares. Tem gente muito boa. Tem um grupo de fisiologia em Belo Horizonte que é *top* no mundo. Eles estudam a angiotensina 1-7, que é diferente porque é a angiotensina boa. Esse grupo, de Robson Augusto dos

Santos, patenteou e está desenvolvendo com laboratórios brasileiros compostos com potencial de se tornarem medicamentos. E Maria José Campagnole dos Santos é a outra professora titular. Os dois trabalharam comigo em Ribeirão Preto. Tem Kleber Franchini, em Campinas, que também fez doutorado comigo. Ele tem uma molécula e está procurando fazer a inovação com a indústria brasileira. No grupo de Ribeirão tem dois ou três titulares. Quem lidera a fisiologia cardiovascular no Instituto de Ciências Biomédicas da USP é Lisete Michelini, que trabalhou comigo em Ribeirão.

### ***O senhor tem mais de 200 artigos científicos. Qual foi o mais importante para o conhecimento da hipertensão?***

Eu diria que é a série de artigos em que mostrei o funcionamento dos pressorreceptores. É a sequência de adaptação desses receptores na hipertensão e na hipotensão e a sensibilidade deles. Com a Lisete Michelini, estudei o mecanismo pelo qual eles se adaptam. Conseguimos mostrar que a sequência de adaptação é a mesma da dilatação da aorta na hipertensão. Associamos a adaptação às alterações que ocorrem no vaso. A propósito, no Departamento de Fisiologia em Ribeirão tinha um colega espetacular, José Venâncio de Pereira Leite, dono de uma cultura técnica e científica fantástica. Nós levávamos os problemas a ele,

que procurava resolvê-los. Então lhe propus o seguinte problema: eu precisaria ver como se comporta o local onde estão os pressorreceptores na hipertensão aguda. Tinha na literatura um Strain Gauge [dispositivo usado para medir o estresse de um objeto], que era um silástico com mercúrio que funcionava numa das pontas da ponte de *wheatstone* [medidor de resistências elétricas]. O silástico era colocado no coração, ou em algum lugar, e era muito usado em medicina. Mas na aorta do rato, pequenininha, não dava, porque o mercúrio quebrava e tal. José Venâncio encontrou um jeito: fez uma solução saturada de nitrato de cobre e funcionou que era uma beleza. Colocávamos no silástico esse líquido, que é condutor e tem

certa estabilidade, e funcionava dois ou três dias, o suficiente para as experiências. Ele desenvolveu isso com a Lisete, que era aluna da pós-graduação. Conseguimos fazer vários trabalhos importantes, mostrando como funciona o calibre da aorta na hipertensão. Relacionamos o tempo de adaptação com o tempo de modificação do vaso e vimos que o vaso se adapta. Nas primeiras seis horas resiste ao aumento de pressão, quando então tem uma pequena adaptação dos pressorreceptores. A adaptação completa, a de 48 horas, varia um pouco, de rato para rato, e se dá quando a aorta se distende. Ela atinge um novo limiar e agora passa a funcionar, digamos, normalmente. Se antes ela funcionava assim, e o receptor estava ali, agora ela passa a funcionar com o calibre dilatado e o receptor passa a ser estimulado de maneira parecida, mas não igual, porque as dimensões são diferentes e a sensibilidade cai.

**Quando essa aorta está mais alargada, porque acabou se adaptando ao processo, ela não determina que a passagem do sangue seja mais lenta? O sistema circulatório não fica mais lento?**

Não, porque o problema todo da hipertensão é no nível das arteríolas, o aumento da resistência é ali. A aorta sofre a consequência de ter que aumentar a pressão para vencer a resistência. Ela se adapta, porque é bem elástica. Ela armazena parte do volume sistólico. O coração bate e se a artéria fosse rígida, o sangue iria direto para os capilares e nós ficaríamos sem sangue durante a diástole, desmaiaríamos. O sistema arterial é muito interessante porque as arteríolas têm uma resistência enorme, são torneirinhas bem fechadas. Então quando o coração expele o sangue, ele tem mais possibilidade de distender as artérias grandes para acumular do que para fazer passar o sangue lá. Então as artérias acumulam sangue. Quando o coração para de expelir sangue e entra em diástole, cujo tempo corresponde ao dobro do da sístole, as grandes artérias liberam o sangue que tinham. No vaso capilar, onde o interesse é a troca, o fluxo é contínuo, graças a esse mecanismo

fantástico, mas perigosíssimo. Basta modificar um pouco a torneirinha que dá hipertensão. É um mecanismo fantástico que a natureza criou, sem isso teríamos um sistema precário. Como oxigenar as células cerebrais que precisam constantemente de sangue novo? É preciso ter câmara elástica e alta resistência.

**O senhor está deixando a coordenação de seu grupo no InCor. O que vai fazer?**

Tenho duas tarefas para completar: um temático, que deve durar mais um ano e pouco, com o qual estamos tentando obter biomarcadores da evolução terapêutica dos pacientes, para saber se um paciente pode responder melhor ou pior a um tratamento, e um projeto do Ministério da Saúde e do CNPq sobre hiper-

ou uma que age no sistema renina-angiotensina-aldosterona. Isso é medicina translacional, que tem dois aspectos. O primeiro é passar o conhecimento para a clínica. O segundo é transformar o que se vê na pesquisa clínica em medidas de saúde pública. Falta cerca de um ano e pouco para terminar. Estamos com mil dos 2 mil pacientes de que precisamos.

**O conceito de medicina translacional tem uns 10 anos...**

O termo é novo, mas a ideia de pesquisa translacional é antiga, remonta à década de 1940. Durante a guerra, premido pela necessidade de tecnologia militar, foi criado o Vale do Silício em parceria com a Universidade Stanford. Aquilo simbolizou a rapidez com que o conhecimento vai da universidade para o setor privado. Ali começou um círculo virtuoso resultante da passagem rápida do conhecimento para a aplicação. A medicina tardou a fazer isso. Começou há 12 anos. Primeiro o Instituto de Medicina da National Academy of Sciences começou a discutir por que a investigação clínica no país não avançava como a pesquisa básica biomédica, que é uma beleza. Os NIH [Institutos Nacionais de Saúde] começaram a se preocupar com isso e o principal passo ocorreu quando Elias Zerhouni se tornou presidente dos NIH. Ele fez o chamado *road map* dos NIH para três grandes áreas: as áreas estratégicas que

precisavam ser estudadas; a formação de equipes multidisciplinares; e a reengenharia da investigação clínica ou medicina translacional. Ele achava necessário um esforço para a investigação clínica beneficiar a saúde pública. Criaram o programa para financiar os núcleos de medicina translacional nas universidades. Começaram com 10 ou 12 universidades em 2007 e 2008 e hoje são umas 40 ou 50. Os NIH pretendem financiar a gestão da pesquisa universitária. Eles querem um núcleo de integração na universidade, principalmente na área da saúde, que faça o avanço do conhecimento básico com interação com as outras disciplinas (física, química, informática etc), e que o conhecimento chegue rapidamente à clínica e à saúde pública.

## Nos meus trabalhos mais importantes mostrei a ação dos pressorreceptores na hipertensão

tensão resistente, do qual participam 26 centros e hospitais universitários. Queremos saber a porcentagem de brasileiros resistentes à terapêutica da hipertensão.

**Há alguma hipótese?**

Sim. Nos países avançados de 20 a 30% dos pacientes, mesmo recebendo um tratamento ótimo, continuam hipertensos. No Brasil não há trabalhos de fôlego. Num primeiro momento, o paciente será submetido ao tratamento padrão, com doses ótimas e controladas. Faremos monitorização de pressão para descobrir essa porcentagem. Em seguida, vamos randomizar os pacientes resistentes e ver qual é a melhor medicação para eles, uma que atua no sistema nervoso central



Visitei a Universidade da Pensilvânia, que tem um núcleo de medicina translacional que é uma beleza.

### ***Aí o senhor pensou: como faço algo semelhante no Brasil?***

Pensei: o InCor nasceu translacional, nasceu com a ideia de que o conhecimento precisa passar da bancada para o leito. Então achei que era hora de ter uma disciplina chamada cardiologia translacional. Procuo auxiliar o pessoal a fazer projetos e a introduzir a inovação, uma das coisas que permeia esse tipo de medicina. Houve um simpósio sobre inovação no InCor, fiz uma revisão da lei federal de inovação, a Lei do Bem, e da lei estadual, mostrando a importância de ter núcleos de inovação tecnológica em vários centros. Também estou auxiliando o diretor a internacionalizar as atividades da Faculdade de Medicina.

### ***E sua experiência na Academia Brasileira de Ciências?***

Foram 14 anos. Me tornei presidente em 1993 e, em 1997 ou 1998, a academia recebeu um convite para integrar uma espécie de federação das academias, a Inter-Academy Panel, IAP, com quase uma centena de associados. Em 2000 fizemos uma reunião em Tóquio e o estatuto foi aprovado. Fui eleito presidente para representar os países em desenvolvimento de 2000 a 2003. Também representei a ABC no Interacademy Council, composto por 13 academias. Essas duas entidades proporcionaram à ABC inserção internacional. Conheci a política científica, como as academias se auxiliam, os temas globais com que as academias e os pesquisadores devem se preocupar. Mas preciso destacar que minha chegada à presidência da ABC coincidiu com uma oportunidade de participar da política nacional. José Israel Vargas foi nomeado ministro da Ciência e Tecnologia quando era vice-presidente da ABC. Ele promoveu a academia, que se tornou reconhecida em plano nacional. A SBPC dominava o terreno. Conseguimos equilibrar o jogo e hoje as duas são consideradas importantes, se entendem e colaboram.

### ***O senhor ajudou a criar o Brazilian Journal of Medical and Biological Research?***

Eu era presidente da Sociedade Brasileira de Fisiologia. Vínhamos conversando com o pessoal da bioquímica e da farmacologia que estava na hora de as áreas básicas de biomedicina criarem uma revista nacional em inglês, por que já tinha densidade e trabalhos o suficiente. Fomos procurados por Alberto Carvalho da Silva, que era fisiologista, e pelo pessoal do CNPq, com a seguinte ideia: Michel Jean, hematologista, tinha criado a *Revista Brasileira de Pesquisas Microbiológicas*, que era indexada. Eles queriam que a gente pegasse a revista. Mas queríamos uma revista em inglês. A solução seria mudar o nome. Então o

## O InCor nasceu com a ideia de que o conhecimento precisa passar da bancada para o leito

Michel disse: “Eu passo a revista para vocês fazerem o que quiserem”. O CNPq apoiou. E foi o que fizemos. Para tornar viável, criamos a Associação Brasileira de Divulgação Científica, formada pelas mesmas sociedades que iriam integrar a Fesbe, criada quatro ou cinco anos depois. Para fazer a revista criamos uma associação que é a dona da publicação e eu passei a ser presidente da associação e o editor, junto com o Sérgio Henrique Ferreira. Fiz parte também do comitê de revistas da FAPESP. Trabalhei com a bibliotecária Rosali Duarte, que era da *Revista de Genética*, e percebemos que recebíamos pedidos das revistas e não sabíamos o que aquilo significava. Então fizemos o primeiro trabalho brasileiro

publicado sobre a qualificação das revistas. Há um trabalho publicado por nós que é a primeira classificação das revistas. Precisávamos daquilo para decidir o que fazer.

### ***De tudo o que senhor fez na política científica, o que lhe é mais caro?***

O que teve mais repercussão foi a minha atuação como presidente da ABC porque conseguimos, na esfera nacional e internacional, projetar a ciência brasileira. E ter o reconhecimento da academia como um órgão de assessoramento do governo. Estou até hoje como membro do Conselho Nacional de Ciência e Tecnologia, subordinado à presidente, e vivo cobrando que aquilo tem de funcionar melhor. A fundação da FESBE também foi importante, assim como a criação da Sociedade Brasileira de Hipertensão. Sempre fiz parte dessas associações, porque eu estava trabalhando e continuei trabalhando na bancada. Sou professor e cientista, e também ativista. Quando nós criamos o IAP, Bruce Alberts, que foi presidente da Academia Americana por 12 anos, escreveu um artigo de que gostei muito. A tese dele é que as academias deviam se tornar mais ativas. O cientista tem obrigação social de trabalhar para fazer com que a ciência reverta em benefício para a sociedade. O esforço que tenho feito hoje é o de entender a medicina com foco na prevenção.

E a prevenção é educação.

### ***Sua relação com a medicina translacional mostra essa preocupação?***

É o foco. Estamos programando na faculdade uma conferência internacional sobre educação médica. Não podemos formar um médico que conheça todas as especialidades e sem noção do que vai trabalhar na atenção primária. É preciso ao mesmo tempo ensinar a curar o doente e prevenir a doença. Não temos recursos financeiros para dar tratamento a todos com a sofisticação tecnológica atual. Temos de trazer à cena a prevenção da doença, ela é muito mais barata e tem muito mais repercussão. Assim, as pessoas ficarão mais tempo gozando de boa saúde. ■