

Prêmios Nobel: Contribuições para a Cardiologia

Nobel Prizes: Contributions to Cardiology

Evandro Tinoco Mesquita, Luana de Decco Marchese, Danielle Warol Dias, Andressa Brasil Barbeito, Jonathan Costa Gomes, Maria Clara Soares Muradas, Pedro Gemal Lanzieri, Ronaldo Altenburg Gismondi

Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ – Brasil

Resumo

O Prêmio Nobel foi criado por Alfred Nobel. Os primeiros prêmios foram entregues em 1901, e o primeiro ganhador na área da medicina foi Emil Adolf von Behring, por seus trabalhos com soro antidiftérico. Na cardiologia, o conhecimento da história do Prêmio Nobel ajuda a entender a importância dos avanços fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos realizados ao longo dos últimos 120 anos. O objetivo do presente estudo foi revisar as principais descobertas científicas contempladas pelo Prêmio Nobel, que contribuíram para avanços no estudo da cardiologia. Além disso, apresentamos a hipótese pela qual Carlos Chagas, um dos nossos mais importantes cientistas, não recebeu o Prêmio Nobel em duas ocasiões. A partir de uma revisão não sistemática sobre os Prêmios Nobel, foram selecionados, entre os laureados, os principais estudos com relevância para as doenças cardíacas. No período entre 1901 e 2013, 204 pesquisadores, em 104 prêmios, foram premiados na categoria Medicina ou Fisiologia, dos quais 16 estudos (15%) tiveram importância na área da cardiologia. Foram 33 (16%) premiados, sendo apenas duas (6%) mulheres. Em relação ao local de nascimento, 14 (42%) eram norte-americanos, 15 (45%) europeus e quatro (13%) de outros países. Apenas um laureado nasceu no Brasil: Peter Medawar, cuja carreira se deu toda na Inglaterra. A revisão da história do Prêmio Nobel na área de medicina ou fisiologia possibilitou identificar pesquisadores e estudos que contribuíram para avanços no diagnóstico, prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares. A maioria dos laureados eram norte-americanos e europeus, e do sexo masculino.

Introdução

O Prêmio Nobel foi criado por Alfred Nobel (1833-1896) (Figura 1)^{1,2}. Em seu testamento, o pesquisador sueco determinou a criação de uma fundação com seu nome, cujo objetivo principal seria premiar, a cada ano, pessoas que prestassem grandes serviços à humanidade nas áreas de paz/diplomacia, literatura, química, física e fisiologia/medicina. Os primeiros prêmios foram entregues em 1901 e o primeiro ganhador na área de medicina foi Emil

Adolf von Behring por seus trabalhos com soro antidiftérico¹. Desde essa data, já foram 876 laureados, sendo 104 prêmios e 204 pesquisadores em medicina ou fisiologia¹.

O objetivo do presente estudo foi revisar as principais descobertas científicas contempladas pelo Prêmio Nobel que contribuíram, direta ou indiretamente, para os avanços na fisiopatologia, no diagnóstico e no tratamento das doenças cardiovasculares.

Métodos

Realizou-se uma busca não sistemática dos principais ganhadores do Prêmio Nobel entre 1901 e 2013. A lista de laureados foi delineada a partir do *site* do Prêmio Nobel³ e, posteriormente, informações sobre os autores e suas pesquisas foram buscadas na base de dados *Medline/PubMed*. Além disso, pela natureza peculiar da pesquisa envolvendo dados históricos e bibliográficos, foi utilizado o buscador *Google*, utilizando como descritores os nomes dos pesquisadores laureados com o Prêmio Nobel. Os resultados estão apresentados por ordem cronológica crescente.

Resultados

Uma breve história do Prêmio Nobel

Para muitos historiadores, o interesse de Alfred Nobel pela medicina vinha de uma saúde debilitada². Há relatos de dispepsia, cefaleia e crises de depressão. Na idade adulta, ele teria sofrido de coronariopatia, com episódios frequentes de angina. Seus médicos recomendaram que usasse nitroglicerina, substância que Nobel manipulava na indústria de explosivos, mas ele teria recusado. No fim da vida, sofreu um acidente vascular cerebral e teve que conviver com sequelas motoras. Céptico e desconfiado, Nobel expressou em seu testamento o desejo de que, após sua morte, suas veias fossem “abertas” e os sinais de morte confirmados por “médicos competentes”, antes que o corpo fosse enviado à cremação¹.

A escolha de Nobel pelo Instituto Karolinska em seu testamento surpreendeu muitos cientistas. Esse instituto foi criado em 1810 a partir da fusão de uma escola médica e de um pequeno centro de cirurgia, onde barbeiros eram treinados para realizar amputações. Durante anos não teve o *status* de faculdade de medicina e dependia de um convênio com a Universidade de Uppsala, na Suécia, para a formação de profissionais¹. Atualmente, o instituto é um dos principais centros de medicina assistencial e de pesquisa em toda Europa. Cinco ganhadores do Prêmio Nobel, ao longo dos últimos 120 anos, são oriundos desse instituto¹.

Palavras-chave

Cardiologia; Prêmio Nobel; História; Doenças Cardiovasculares/tendências.

Correspondência: Ronaldo Altenburg Odebrecht Curi Gismondi •

Universidade Federal Fluminense. Rua Ministro Otávio Kelly, 185/701, Icaraí.

CEP 24220-300, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: ronaldo@floralia.com.br, ronaldogismondi@gmail.com

Artigo recebido em 22/11/14; revisado em 09/02/15; aceito em 11/02/15.

DOI: 10.5935/abc.20150041



Figura 1 – Logomarca do Prêmio Nobel. Fonte: http://en.wikipedia.org/wiki/Nobel_Prize

O Prêmio Nobel e a cardiologia

Na área da cardiologia, mais especificamente em insuficiência cardíaca (IC), o conhecimento da história do Prêmio Nobel ajuda a entender importantes avanços diagnósticos e terapêuticos feitos nos últimos 120 anos (Quadro 1). O primeiro laureado nessa área foi Alexis Carrel, por suas descobertas relacionadas a sutura dos vasos sanguíneos, importante etapa no posterior desenvolvimento da cirurgia cardíaca^{1,3}. Apenas um brasileiro, que viveu na Inglaterra, foi laureado. Chama-se Peter Medawar e realizou pesquisas na área de imunossupressão, com futura aplicabilidade no transplante renal e cardíaco^{4,5}.

A despeito de Carlos Chagas ter pesquisado e descoberto o agente etiológico, o vetor, o modo de transmissão e as formas clínicas da tripanossomíase, um feito único na ciência mundial, algumas vezes ele concorreu ao Nobel e não teve êxito. Há hipóteses que tentam explicar o porquê uma contribuição genuinamente brasileira na área da cardiologia não foi contemplada^{6,7}.

Principais estudos com importância para a Cardiologia contemplados com o Prêmio Nobel

Alexis Carrel – 1912: sutura dos vasos sanguíneos

Alexis Carrel, natural de Sainte-Foy-lès-Lyon, França, graduou-se em medicina pela Faculdade de Medicina de Lyon em 1893 e concluiu o doutorado em 1900, com uma pesquisa sobre suturas em vasos sanguíneos. Lecionou Anatomia e Cirurgia na Universidade de Lyons e mudou-se para os Estados Unidos em 1904, onde trabalhou na Universidade de Chicago. Posteriormente, filiou-se ao *Rockefeller Institute*

for Medical Research, em Nova Iorque, onde realizou a maior parte dos experimentos que o conduziram ao Prêmio Nobel em Fisiologia ou Medicina em 1912. Serviu ao corpo médico do Exército francês durante a I Guerra Mundial (1914-1918), onde utilizou com sucesso o método *Carrel-Dakin* de irrigação constante de feridas com solução antisséptica, que diminuíram mortes e amputações^{1-3,8}.

Seus primeiros trabalhos foram sobre técnicas de cirurgia em vasos sanguíneos e anastomoses arteriovenosas. A partir de 1908, desenvolveu métodos para transplantes e criopreservação de órgãos^{1-3,8}. Em 1935, criou um sistema para suprimento estéril de oxigênio e preservação de órgãos removidos do corpo. Também colaborou com outros pesquisadores para o desenvolvimento da cirurgia cardíaca de valvotomia e cultura de células de sarcoma. Publicou os livros *The culture of organs* e *Treatment of infected wounds*^{1-3,8}. A sutura dos vasos sanguíneos foi fundamental para, anos depois, haver o desenvolvimento das cirurgias vasculares.

Willem Einthoven – 1924: o eletrocardiograma

Willem Einthoven nasceu em 21 de maio de 1860 na ilha de Java, atual Indonésia, e se mudou para a Holanda, em 1870, onde se formou médico na Universidade de Utrecht, uma das mais antigas e tradicionais na Europa. Fisiologista, no início do século 20, publicou diversos trabalhos sobre o uso do galvanômetro no registro do eletrocardiograma (ECG) humano, servindo como base para os aparelhos atuais. O equipamento original pesava mais de 270 kg e era operado por várias pessoas em seu laboratório. Realizou a descrição das ondas P, QRS e T, e de suas alterações em diversas doenças, notadamente nas valvopatias. Mostrando grande sabedoria, escreveu,

Quadro 1 – Principais descobertas científicas contempladas pelo Prêmio Nobel em Fisiologia ou Medicina relacionadas à Cardiologia

Ano	Autor	Prêmio
1912	Alexis Carrel	Trabalho em sutura vascular e transplante de vasos sanguíneos e órgãos
1924	Willem Einthoven	Eletrocardiograma
1953	Hans Adolf Krebs	Ciclo do ácido cítrico (e ciclo de Krebs)
1956	Werner Forssmann, Andre Cournard e Dickinson W. Richards	Cateterismo cardíaco
1960	Frank Burnet e Peter Medawar	Descoberta do mecanismo de tolerância imunológica
1964	Konrad Bloch e Feodor Lynen	Entendimento do metabolismo do colesterol
1979	Allan Cormack e Godfrey Hounsfield	Técnicas de tomografia computadorizada
1982	Bengt Samuelsson, Sune Bergström e John Vane	"Descobridores" dos inibidores da enzima conversora de angiotensina
1985	Michael Brown e Joseph Goldstein	Descobrimto dos receptores do LDL-colesterol
1988	James Black, Gertrude Elion e George Hitchings	Desenvolvimento dos betabloqueadores
1990	Joseph Edward Murray e Edward Thomas	Desenvolvimento do transplante de órgãos e tecidos
1998	Robert Furchgott, Ferid Murad e Louis Ignarro	Descobertas sobre o óxido nítrico
2003	Paul Lauterbur e Peter Mansfield	Ressonância magnética

LDL: lipoproteína de baixa densidade.

após suas pesquisas iniciais: “não se deve usar a forma do eletrocardiograma, pelo menos exclusivamente, para diagnosticar alterações valvares, porque o ECG é expressão da contração do músculo cardíaco e só se altera na medida em que uma falha no funcionamento valvular exerça influência sobre tal contração”^{1,2,9}.

Além do ECG, Einthoven teve papel importante no desenvolvimento do fonocardiograma^{1,2,9}. Esse aparelho, hoje peça de museu em muitas escolas médicas, foi fundamental no exame complementar à propedêutica médica. Antes da invenção do ecocardiograma, era por meio da ausculta e do fonocardiograma que muitos diagnósticos de valvopatias eram definidos. As doenças orovalvares foram, até o início do século 20, uma das mais importantes causas de IC, principalmente aquelas de origem reumática.

Hans Adolf Krebs – 1953: ciclo de Krebs

Hans Adolf Krebs foi um médico nascido em 25 de agosto de 1900, em Hildeshiem, norte da Alemanha¹⁰. Serviu como militar do exército alemão na Primeira Guerra Mundial. Apesar de já graduado em medicina, precisou se exilar da Alemanha na década de 1930, devido à sua descendência judaica. Escolheu morar na Inglaterra, onde desenvolveu suas pesquisas relacionadas à fisiologia celular. Descreveu, em parceria com outros pesquisadores, o ciclo da ureia, o ciclo do ácido cítrico e, principalmente, a respiração celular, com produção de trifosfato de adenosina (ATP) a partir de glicose e oxigênio^{10,11}. Em sua homenagem, essa sequência de reações bioquímicas ficou conhecida como “ciclo de Krebs”.

Há muito já se sabe que as mitocondriopatias são um grupo de doenças relacionadas à disfunção neuromuscular e à miocardiopatia^{12,13}. Além disso, na cardiologia, o estudo do funcionamento das mitocôndrias no miócito é uma nova fronteira de pesquisa, chamada por alguns

de “bioenergética mitocondrial”^{12,13}. Uma das áreas em destaque é a IC, devido ao papel do metabolismo aeróbico no desempenho miocárdico. Estão em desenvolvimento fármacos que atuam nas vias mitocondriais, corrigindo eventuais disfunções, e se espera que eles possam melhorar a função miocárdica^{14,15}.

Werner Otto Theodor Forssmann, André Cournard e Dickinson Richards – 1956: cateterismo cardíaco

A história do cateterismo cardíaco teve seu início em 1711, a partir dos trabalhos de Stephen Hales, que inseriu tubos nos dois ventrículos de um cavalo^{1,16-19}. No século 19, o cateterismo cardíaco continuou com os trabalhos de Claude Bernard, pai da fisiologia moderna; sofisticou-se com a habilidade de Chauveau e Marey; e começou a ser aplicado no coração humano pelo arrojo de Forssmann em 1929, tornando-se terapêutico em 1966²⁰. Segundo Cournand¹⁷, o cateterismo cardíaco pode ser considerado a “chave que abriu a fechadura para desvendar os segredos do coração”. Devido ao avanço da técnica proposta pelos laureados, atualmente o estudo hemodinâmico possuiu aplicabilidade no diagnóstico, tratamento e acompanhamento das doenças cardiovasculares – entre elas, a doença arterial coronariana (DAC) e a IC.

O Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina de 1956 foi atribuído a três pesquisadores, por realizarem pesquisas com cateterismo que revolucionaram os estudos sobre as doenças cardíacas¹. Eles se inconformavam com a precariedade dos métodos semiológicos, cujos diagnósticos proporcionados eram contrariados pelas necrópsias, o que serviu como motivação para iniciarem seus estudos¹.

Werner Forssmann foi um médico alemão, nascido em Berlim, que desenvolveu a hipótese de que um cateter pudesse ser inserido pelos vasos sanguíneos até o coração, com o objetivo de injetar medicações, realizar exames contrastados e aferir as pressões cavitárias. Com o intuito de

testar sua hipótese, realizou o primeiro cateterismo humano em si próprio, guiando um cateter até seu átrio esquerdo com o auxílio de um aparelho de radioscopia^{1,16-19}.

Andre Cournard, nascido em Paris, França, e Dickinson Richards, de Orange, Estados Unidos, foram médicos que trabalharam no desenvolvimento da técnica do cateterismo cardíaco, com ênfase nas doenças pulmonares e nos padrões de choque circulatório. Descreveram os padrões de choque, em especial o cardiogênico e o hemorrágico (trauma), e analisaram as mudanças hemodinâmicas com o tratamento, seja por reposição volêmica ou pela infusão de medicamentos^{1,16-19}.

Frank Macfarlane Burnet e Peter Brian Medawar – 1960: tolerância imunológica

Sir Burnet nasceu na Austrália e era filho de pais escoceses. Realizou a graduação em medicina em seu país natal e a pós-graduação *strictu sensu* na Inglaterra. Especializou-se na área de virologia, com importantes pesquisas relacionadas aos vírus influenza e ao herpes simples. Teve papel fundamental no isolamento viral a partir de tecido humano e nas primeiras tentativas de desenvolver uma vacina para a gripe. Após a Segunda Guerra Mundial, desenvolveu também pesquisas relacionadas ao sistema imune, com destaque para os mecanismos de autoimunidade e tolerância imunológica^{1,2,21-23}.

Peter Brian Medawar (Figura 2) nasceu em Petrópolis (RJ), e era filho de mãe inglesa e pai libanês. A família mudou-se quando ele tinha apenas 14 anos para a Inglaterra, onde desenvolveu os estudos e sua carreira profissional.

Divergências com o governo brasileiro, que exigia seu alistamento militar obrigatório, fizeram-no abrir mão da nacionalidade brasileira. Formou-se em zoologia em Oxford e iniciou suas pesquisas com transplante durante a Segunda Guerra Mundial. O objeto principal eram os enxertos cutâneos em área de pele queimada. Seus estudos levaram à teoria da tolerância imunológica adquirida, base para o desenvolvimento dos transplantes de órgãos sólidos no futuro^{1,2,4,5}. A ligação realizada entre suas pesquisas e a cardiologia foi a aplicabilidade de seus resultados com tolerância imunológica para o futuro desenvolvimento do transplante cardíaco.

Konrad Bloch e Feodor Lynen – 1964: metabolismo do colesterol

O Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina de 1964 foi atribuído conjuntamente a dois químicos alemães, Konrad Bloch e Feodor Lynen. Bloch nasceu em 21 de janeiro de 1912, em Neisse (agora Nysa), antigamente parte da Alemanha e atualmente na Polônia. Graduou-se em engenharia química no ano de 1934, em Munique. Em 1936, por perseguições dos nazistas aos judeus, Bloch emigrou para os Estados Unidos e ingressou no Departamento de Bioquímica da Universidade de Colúmbia, onde desenvolveu as pesquisas que o levaram a ser laureado com o Prêmio Nobel.

Feodor Lynen nasceu em 6 de abril de 1911, em Munique, na Alemanha, onde concluiu o curso de química. Desenvolveu toda sua carreira na Alemanha, lá permanecendo mesmo nas grandes guerras mundiais^{1,24}.



Figura 2 – Foto de Peter Medawar. Fonte: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1960/medawar-facts.html

Mesmo sem executar um trabalho conjunto propriamente dito, ambos os pesquisadores realizaram, em suas universidades, importantes descobertas no mecanismo de regulação do colesterol e o metabolismo de ácidos graxos^{1,24}. Partindo da ideia de que o ácido acético, de lenta reação nos ensaios químicos, tinha de apresentar uma reação mais rápida e espontânea no organismo, formulou-se o conceito de ácido acético ativado, no qual, além do ácido adenilfosfórico como fonte de energia, entrava também a coenzima A. Eles conseguiram determinar não só a estrutura do colesterol como também a participação da coenzima A na oxidação dos ácidos graxos^{1,24}. Anos mais tarde, essas descobertas foram fundamentais para comprovar a importância do colesterol na aterosclerose e, ainda mais importante, ajudaram no desenvolvimento das estatinas, principal classe de drogas no tratamento da hipercolesterolemia e da doença aterosclerótica.

Allan M. Cormack e Godfrey Hounsfield – 1979: tomografia computadorizada

Allan Cormack era um bioquímico e físico nuclear sul-africano nascido em Johannesburgo (África do Sul), que se naturalizou americano em 1966. É considerado um dos inventores da tomografia axial computadorizada e dividiu do Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina com o professor britânico Godfrey Hounsfield. Cormack realizou suas pesquisas em radiologia inicialmente na universidade da Cidade do Cabo até que emigrou para os Estados Unidos, onde trabalhou em Harvard e na *Tufts University*. Lá testou um modelo matemático com base na radiação X, fundamental para o desenvolvimento da tomografia axial computadorizada^{1,25}.

Sir Godfrey Hounsfield era um engenheiro elétrico, que tinha o cargo de “inventor” do *Central Research Laboratories* em Londres. Iniciou sua carreira trabalhando no projeto de radares como arma de guerra e projetou o primeiro computador britânico transistorizado em 1958, o “EMIDEC 1100”. A partir dos cálculos matemáticos sobre radiação desenvolvidos por Cormack, desenvolveu a tomografia computadorizada (TC) – tanto que a primeira máquina para “escanear” o cérebro foi comercializada pela EMI. Três anos depois, desenvolveu a primeira TC para o corpo inteiro. Ele continuou a introduzir melhoramentos na TC e recebeu numerosos prêmios e honrarias, além do Nobel, sendo seu último prêmio o título de *Cavaleiro da Rainha da Inglaterra - Sir*, em 1981^{1,25}. A TC se desenvolveu muito nos anos seguintes e hoje tem diversas aplicações na cardiologia, como, por exemplo, determinação da anatomia coronariana e do escore de cálcio, e na avaliação de tromboembolismo pulmonar.

Bengt Samuelsson, Sune Bergström e John Vane – 1982: função das prostaglandinas e desenvolvimento dos inibidores da enzima conversora de angiotensina

Bengt Ingemar Samuelsson foi um bioquímico sueco nascido em 1934 em Halmstad, pesquisador do Instituto Karolinska, na Suécia, e laureado do Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina com seu colega de instituto, o também bioquímico sueco Sune K. Bergström, e com o químico e

farmacologista inglês John Robert Vane¹. Suas pesquisas envolveram as funções das prostaglandinas, sua purificação, determinação da estrutura química e identificação de seu mecanismo de formação a partir de ácidos graxos insaturados^{1,26,27}. Essas informações permitiram a proposição do mecanismo de ação do ácido acetilsalicílico, tratamento praticamente indispensável nas doenças coronarianas.

Além das pesquisas com as prostaglandinas, John Vane também é considerado um dos “descobridores” dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)^{1,26,27}. Ao longo das décadas de 1960 e 1970, e com a participação do brasileiro Sérgio Ferreira, Vane e seus colaboradores demonstraram etapas-chave na síntese da angiotensina e da bradicinina, que, em 1982, culminaram no lançamento do primeiro IECA, o captopril^{1,26,27}. Essa classe de medicamentos tem papel fundamental na hipertensão, na IC e na doença coronariana.

Michael Brown e Joseph Goldstein – 1985: receptores do LDL-colesterol

Joseph L. Goldstein nasceu em 18 de abril de 1940 em Sumter, na Carolina do Sul, nos Estados Unidos. Inicialmente, graduou-se em química pela *Washington and Lee University* e, posteriormente, médico pela *University of Texas Southwestern Medical Center Dallas*. Foi residente do Hospital Geral de Massachusetts, onde conheceu Michael S. Brown, que, mais tarde, seria seu colaborador e ganharia com ele o Prêmio Nobel³. Nos 2 anos seguintes, trabalhou no National Heart, Lung, and Blood Institute dos Estados Unidos, o que teria contribuído para a aumentar suas habilidades e seu gosto pela experimentação científica na perspectiva da biologia molecular para a doença humana^{1,28-30}.

Michael Stuart Brown nasceu em 13 de abril de 1941, no Brooklyn, Nova Iorque. Assim como Goldstein, formou-se primeiro em química e somente depois em medicina. Também trabalhou no National Heart, Lung, and Blood Institute dos Estados Unidos, mas na área de gastroenterologia e doenças hereditárias. No laboratório de bioquímica, aprendeu técnicas de manipulação enzimática, dentre as quais uma enzima que poderia estar relacionada à hipercolesterolemia familiar^{1,28-30}.

Goldstein e Brown foram laureados pelo Prêmio Nobel por pesquisas científicas nas quais identificaram receptores na superfície das células que mediam a captação de lipoproteína de baixa densidade (LDL) circulante no sangue. Além disso, descobriram que a hipercolesterolemia hereditária familiar grave está intimamente ligada a esses receptores, pois, com a diminuição do número de receptores na membrana, há uma menor captação do colesterol circulante em forma de LDL, aumentando, assim, os níveis da substância na corrente sanguínea^{1,28-30}. Nesse exemplo, mais uma vez, pode-se observar a íntima relação entre nível elevados de colesterol, aterosclerose e cardiopatia isquêmica.

James Black, Gertrude Elion e George Hitchings – 1988: betabloqueadores

James W. Black, natural de Uddington, Escócia, estudou medicina na Universidade de Saint Andrews. Em 1948, iniciou uma investigação sobre receptores adrenérgicos cardíacos

alfa e beta, que resultou na síntese do propranolol, protótipo dos betabloqueadores, medicações fundamentais para os tratamentos da IC e da doença coronariana. Mais tarde, em 1976, concluiu a síntese da cimetidina, antagonista de receptor de histamina H₂, usada em tratamentos de doença péptica. Juntamente de James W. Black, os pesquisadores Gertrude B. Elion (Nova Iorque, Estados Unidos) e George H. Hitchings (Hoquiam, Estados Unidos) também foram laureados com o Nobel de Medicina, pelo desenvolvimento de fármacos usados em quimioterapia, antibióticos e antivirais^{1,31}.

Joseph Edward Murray e Edward Thomas – 1990: transplante de órgãos

Joseph Murray nasceu em 1º de abril de 1919, na cidade de Milford, Estado de Massachusetts (Estados Unidos) e faleceu em 2012, devido a um acidente vascular cerebral. Formou-se médico na faculdade de medicina de Harvard e especializou-se em cirurgia plástica. Serviu nas forças armadas americanas e teve grande papel no atendimento aos militares feridos na Segunda Guerra Mundial. Durante o atendimento a queimados, observou que muitos pacientes reagiam bem a enxertos de pele de doadores e resolveu desenvolver uma pesquisa relacionada a transplante de órgãos. Em 23 de dezembro de 1954, participou da equipe que fez o primeiro transplante renal intervivos e, alguns anos após, o primeiro de fonte cadavérica. Ao longo dos anos, participou de estudos sobre drogas imunossupressoras, como a azatioprina, objetivando reduzir a rejeição aos enxertos^{1,32}.

Edward Donall Thomas nasceu em 20 de março de 1920, na cidade de Mart, Estado do Texas (Estados Unidos), e faleceu também em 2012. Formou-se médico na faculdade de Harvard e, desde cedo, dedicou-se a estudos laboratoriais relacionados ao transplante de medula óssea. Em conjunto com Joseph Edward Murray, recebeu o Nobel de Fisiologia ou Medicina, pois seus estudos ajudaram a desenvolver o transplante de órgãos e tecidos. No campo da IC, o transplante cardíaco foi indicado para os pacientes que permanecem muito sintomáticos apesar do tratamento clínico otimizado, tendo sido realizado pela primeira vez na história na África do Sul pelo médico Christiaan Barnard^{1,32}.

Robert F. Furchgott, Ferid Murad e Louis J. Ignarro – 1998: óxido nítrico

O Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina 1998 foi atribuído conjuntamente a Robert F. Furchgott (Charleston, Estados Unidos), Louis J. Ignarro (Nova Iorque, Estados Unidos) e Ferid Murad (Whiting, Estados Unidos) pelas descobertas sobre o óxido nítrico (NO) como uma molécula sinalizadora no sistema cardiovascular¹. O NO é um gás solúvel presente naturalmente em nosso organismo, que atua na sinalização de vários processos biológicos. A síntese de NO se realiza por ação de uma enzima, a NO sintetase (NOS), a partir dos aminoácidos L-arginina e L-citrulina, necessitando, para essa reação enzimática, da presença de dois cofatores, o oxigênio e o fosfato dinucleotídeo adenina nicotinamida (NADPH). Existem três formas de NOS, duas delas denominadas constitutivas e dependentes do cálcio (cNOS), que são a endotelial e a neuronal, as quais sintetizam NO em condições normais, e forma a independente

do cálcio (iNOS), que não se expressa ou o faz em muita pouca quantidade em condições fisiológicas. O NO tem papel importante na homeostase endotelial, contribuindo com suas propriedades vasodilatadoras e anticoagulantes. Há evidências de que a diminuição da produção de NO é um fator importante nos episódios isquêmicos em pacientes com coronariopatia e outras sugerindo que o NO possa exercer ações antiateroscleróticas. Além disso, os nitratos, um dos fármacos mais utilizados em doença coronariana e na IC, atuam aumentando, indiretamente, a biodisponibilidade de NO³³⁻³⁶.

Paul C. Lauterbur e Peter Mansfield – 2003: ressonância magnética

Paul Lauterbur nasceu em 6 de maio de 1929 nos Estados Unidos, tendo feito seu doutoramento em Química na Universidade de Pittsburgh, na Pensilvânia (Estados Unidos). Ao longo da sua carreira recebeu vários prêmios pelo seu trabalho relacionado com a ressonância magnética, entre eles a medalha de ouro da *Society of Magnetic Resonance in Medicine* em 1982, o Prêmio Europeu de Ressonância Magnética em 1986, o *Internacional Society for Magnetic Resonance in Medicine Award* em 1992, a medalha de ouro do Congresso Europeu de Radiologia em 1999, o *NAS Award for Chemistry in Service to Society* em 2001 e o Prêmio Nobel da Fisiologia ou Medicina em 2003, juntamente do inglês Sir Peter Mansfield^{1,37-39}.

Peter Mansfield nasceu em 9 de outubro de 1933 em Londres e fez doutorado em Física em sua cidade natal em 1962. No percurso da sua carreira como investigador recebeu vários prêmios, entre eles, a medalha de ouro da Sociedade de Ressonância Magnética em Medicina no ano de 1983, o Prêmio Europeu de Ressonância Magnética em 1988, o título de *Sir* da Coroa Britânica em 1993, a medalha de ouro do Congresso Europeu de Radiologia e da Associação Europeia de Radiologia em 1995, e o Prêmio Nobel da Fisiologia e da Medicina, pelas suas descobertas relacionadas com imagens de ressonância magnética nuclear, em 2003^{1,37-39}.

A partir das descobertas iniciais de Lauterbur e Mansfield, a ressonância magnética se desenvolveu e hoje tem vasta aplicação na cardiologia. É considerada, por exemplo, o exame padrão-ouro na avaliação não invasiva do miocárdio e da função cardíaca.

Considerações Especiais

Carlos Chagas – 1911: um grande injustiçado em relação ao Prêmio Nobel

Carlos Chagas (Figura 3) foi o primeiro pesquisador da história científica mundial a descrever o ciclo completo de uma doença, hoje conhecida como doença de Chagas⁴⁰. Suas pesquisas com *Trypanosoma cruzi* se iniciaram entre os anos de 1907 e 1909, quando foi enviado ao interior de Minas Gerais para auxiliar no combate à malária entre os trabalhadores da Estrada de Ferro Central do Brasil⁷. Em 1909, ele identificou o parasita no sangue de uma criança com “febre, anemia, edema e linfadenopatia generalizada” e, posteriormente, descreveu o ciclo de vida do *T. cruzi*⁷. Auxiliado por uma pequena equipe,



Figura 3 – Foto de Carlos Chagas. Fonte: Lagoeiro B, Gemal P. Carlos Chagas. Um homem, uma doença, uma história. Niterói: Ed. UFF; 2012.

modificou a história como um cientista inspirador para a era do conhecimento, pois foi capaz de traçar um perfil clínico a partir de suas próprias observações.

Ao longo de sua carreira, recebeu homenagens de relevância nacional, como cargos de gestão sanitária pública, e também internacional, como o prêmio Schaudinn, na Alemanha, contemplado pela descoberta mais importante de protozoologia. Por esses motivos, por quatro vezes recebeu indicação ao Prêmio Nobel, mas nenhuma delas se concretizou. Pesquisadores e historiadores buscaram, entre outras fontes, arquivos da Função Oswaldo Cruz e do Instituto Karolinska para identificar os motivos da não premiação de Chagas^{6,7,41-43}. Bestetti e cols.^{6,7,41,42}, em seu conjunto de publicações históricas, embasaram solidamente os motivos pelos quais Chagas não foi laureado pelo Prêmio Nobel. Estes pesquisadores foram, inclusive, ao instituto sueco avaliar pessoalmente os documentos originais da época; suas pesquisas, em prestigiados periódicos internacionais, estão menos divulgadas do que deveriam na cardiologia brasileira.

Gunnar Hedrèn foi o membro do conselho do Instituto Karolinska que analisou e emitiu um parecer na primeira indicação de Chagas ao Prêmio Nobel, em 1921^{6,7}. Apesar de não haver um parecer formal por escrito, a análise de documentos da época sugere que o conselheiro não valorizou a descoberta de Chagas^{6,7}. Apesar de hoje reconhecido como notório pesquisador, Chagas tinha opositores na América do Sul e no Brasil. Um grupo ligado ao Instituto de Bacteriologia de Buenos Aires, incluindo um brasileiro, insistia, nos primeiros anos da descoberta de Chagas, que não haveria ligação entre os sintomas relatados por Chagas e a presença de *T. cruzi*^{6,44}. Outro grupo, ligado à própria Fundação Oswaldo Cruz e à

Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, discordava de Chagas por razões políticas e, em diversas oportunidades, questionaram a importância da tripanossomíase⁶. Entre os opositores, estavam Figueiredo de Vasconcellos, Cardoso Fontes e Plínio Marques⁶. Chagas também perdeu prestígio entre a população local por medidas impopulares na época em que foi Diretor de Saúde Pública, um cargo equivalente na época ao “Ministro da Saúde”. A obrigatoriedade da vacina para varíola foi uma dessas medidas mais criticadas, sendo, inclusive, motivo de uma revolta popular^{6,42}. Por fim, criticam-se os métodos utilizados pelo então presidente do Instituto Karolinska, J. E. Johansson. Sugere-se que ele valorizou excessivamente pesquisas ligadas à fisiologia em detrimento àquelas relacionadas à medicina clínica⁴².

Uma nova indicação e uma eventual premiação com o Nobel, após a morte, não são mais esperados. Resta, somente, à luz do centenário da descoberta de Chagas, o orgulho pelo grande brasileiro que, com todas as honras e os méritos, fez tamanha contribuição à humanidade.

Bernard Lown – um brilhante cardiologista clínico ganhador do Nobel da Paz de 1985

Bernard Lown nasceu em 7 de junho de 1921, na cidade de Utena, na Lituânia, e mudou-se aos 13 anos com a família para o Estado de Maine, nos Estados Unidos, onde se formou médico e concluiu especialização em cardiologia no atual *Brigham and Women’s Hospital*, em Boston^{1,45}. Em conjunto com o engenheiro Baruch Berkowitz, em 1961, criou a corrente direta no uso do desfibrilador, permitindo maior segurança e eficácia em relação ao então desfibrilador de corrente alternada criado por Paul Zoll. Foi de Lown também a descoberta do período correto do ciclo cardíaco no ECG para a descarga elétrica nas taquiarritmias ventriculares. A essa terapia ele deu o

nome de “cardioversão”. O desfibrilador idealizado por Lown e Berkowitz foi utilizado como terapia padrão nas arritmias cardíacas até a década de 1980, quando surgiram os modelos com corrente bifásica. Ele também tem pesquisas no uso da lidocaína como antiarrítmico e na importância do nível sérico de potássio na intoxicação digitalica. A lidocaína, até então, era utilizada basicamente como anestésico local por dentistas. No âmbito da IC, as terapias elétricas são fundamentais na prevenção da morte súbita (cuja disfunção ventricular é um dos fatores de risco mais importantes) e no tratamento de arritmias sintomáticas, altamente prevalentes nesse grupo; a digoxina é uma das medicações indicadas nos pacientes com fração de ejeção reduzida e sintomáticos em classe funcional III ou IV^{1,45}.

Apesar de todas essas contribuições à medicina, seu Prêmio Nobel foi conquistado por outros méritos: defensor da paz, criou a Associação Internacional de Médicos contra a Guerra Nuclear, em associação com o então soviético Yevgeniy Chazov. Sua associação de Médicos para a Paz contou, inclusive, com a participação de brasileiros. Publicou ainda dois famosos livros: *The lost art of healing (A perdida arte de curar)* e *Prescription for survival: a doctor's journey to end nuclear madness*. Atualmente é professor emérito da Universidade de Harvard e fundador do Instituto Lown, cuja missão descrita em seu site é: “ajudar a montar um sistema de saúde com compaixão e sustentável, onde os médicos possam servir como curadores e advogados, onde os pacientes recebem os serviços de que precisam e protegidos de tratamento desnecessário e dano, e em que os incentivos financeiros são retirados da tomada de decisão clínica”^{1,45}.

Conclusão

O Prêmio Nobel tem por objetivo homenagear pesquisadores cujas ações e descobertas tenham contribuído

de modo destacado para o progresso e o bem da sociedade. Para a insuficiência cardíaca, via final de diversas formas de agressão cardíaca, 33 pesquisadores em 16 prêmios realizaram trabalhos com grande contribuição ao seu diagnóstico e tratamento. O Brasil, mesmo com crescente contribuição científica nas últimas décadas, para a fisiologia e a medicina, não tem vencedores “genuinamente” brasileiros, apesar das contribuições do Dr. Peter Medawar e do Dr. Carlos Chagas – esse último injustamente não laureado com essa honraria.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Mesquita ET, Marchese LD, Gismondi RA. Obtenção de dados: Marchese LD, Dias DW, Barbeito AB, Gomes JC, Muradas MCS, Gismondi RA. Análise e interpretação dos dados: Mesquita ET, Marchese LD, Gismondi RA. Redação do manuscrito: Mesquita ET, Marchese LD, Dias DW, Barbeito AB, Gomes JC, Muradas MCS, Lanzieri PG, Gismondi RA. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mesquita ET, Marchese LD, Gismondi RA.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

O estudo está vinculado ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense.

Referências

1. The Nobel Prize in Physiology or Medicine. [Accessed on 2012 Jul 4]. Available from: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2014.
2. Noro J. Nobel, o premio o homem: 100 anos de medicina. São Paulo: JSN Editora; 1999.
3. Sade RM. Transplantation at 100 years: Alexis Carrel, pioneer surgeon. *Ann Thorac Surg*. 2005;80(6):2415-8.
4. Starzl TE. Peter Brian Medawar: father of transplantation. *J Am Coll Surg*. 1995;180(3):332-6.
5. Kyle RA, Shampo MA. Peter Medawar—discoverer of immunologic tolerance. *Mayo Clin Proc* 2003;78(4):401-3.
6. Bestetti RB, Cardinalli-Neto A. Dissecting slander and crying for justice: Carlos Chagas and the Nobel Prize of 1921. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):2328-34.
7. Bestetti RB, Martins CA, Cardinalli-Neto A. Justice where justice is due: a posthumous Nobel Prize to Carlos Chagas (1879-1934), the discoverer of American Trypanosomiasis (Chagas' disease). *Int J Cardiol*. 2009;134(1):9-16.
8. Making the Revolutionary New Carrel-Dakin Wound Treatment Available to Save Soldiers' Lives During World War I. [Accessed on 2014 Jul 4]. Available from: <http://www.kilmerhouse.com/2013/11/making-the-revolutionary-new-carrel-dakin-wound-treatment-available-to-save-soldiers-lives-during-world-war-i/>
9. Barold SS. Willem Einthoven and the birth of clinical electrocardiography a hundred years ago. *Card Electrophysiol Rev*. 2003;7(1):99-104.
10. Raju TN. The Nobel chronicles. 1953: Hans Adolf Krebs (1900-81) and Fritz Albert Lipmann (1899-1986). *Lancet*. 1999;353(9164):1628.
11. Leigh FW. Sir Hans Adolf Krebs (1900-81), pioneer of modern medicine, architect of intermediary metabolism. *J Med Biogr*. 2009;197(3):149-54.
12. Finsterer J, Kothari S. Cardiac manifestations of primary mitochondrial disorders. *Int J Cardiol*. 2014;177(3):754-63.
13. Shires SE, Gustafsson ÅB. Mitophagy and heart failure. *J Mol Med (Berl)*. 2015;93(3):253-62.
14. Galindo CL, Kasasbeh E, Murphy A, Ryzhov S, Lenihan S, Ahmad FA et al. Anti-remodeling and anti-fibrotic effects of the neuregulin-1β glial growth factor 2 in a large animal model of heart failure. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(5):e000773.
15. Yang Y, Zhang H, Li X, Yang T, Jiang Q. Effects of PPARα/PGC-1α on the myocardial energy metabolism during heart failure in the doxorubicin induced dilated cardiomyopathy in mice. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(9):2435-42.
16. Ventura HO. Dickinson Woodruff Richards and cardiac catheterization. *Clin Cardiol*. 2007;30(8):420-1.

Artigo de Revisão

17. Courmand A. Cardiac catheterization; development of the technique, its contributions to experimental medicine, and its initial applications in man. *Acta Med Scand Suppl.* 1975;579:3-32.
18. Bourassa MG. The history of cardiac catheterization. *Can J Cardiol.* 2005;21(12):1011-4.
19. Mueller RL, Sanborn TA. The history of interventional cardiology: cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. *Am Heart J.* 1995;129(1):146-72.
20. Gottschall CA. 1929-2009: 80 anos de cateterismo cardíaco - uma história dentro da história. *Rev Bras Cardiol Invasiva.* 2009;17(2):246-68.
21. Norrby E. Nobel Prizes and Life Sciences. Washington, DC: World Scientific; 2010.
22. Norrby E. A century of nobel prizes. *Proc Am Philos Soc.* 2002;146(4):323-36.
23. Raju TN. The Nobel chronicles--the first century. *Lancet.* 2000;356(9227):436.
24. Raju TN. The Nobel chronicles. 1964: Konrad Bloch (b 1912) and Feodor Lynen (1911-79). *Lancet.* 1999;354(9175):347.
25. Raju TN. The Nobel chronicles. 1979: Allan MacLeod Cormack (b 1924); and Sir Godfrey Newbold Hounsfield (b 1919). *Lancet.* 1999;354(9190):1653.
26. Chast F. [John Vane, 1927-2004, the pharmacologist of the vascular endothelium [corrected]]. *Ann Pharm Fr.* 2006;64(6):416-24.
27. Raju TN. The Nobel chronicles. 1982: Sune Karl Bergström (b 1916); Bengt Ingemar Samuelsson (b 1934); John Robert Vane (b 1927). *Lancet.* 1999;354(9193):1914.
28. Raju TN. The Nobel chronicles. 1985: Joseph Leonard Goldstein (b 1940), Michael Stuart Brown (b 1941). *Lancet.* 2000;355(9201):416.
29. Lefkowitz R, Goldstein J, Brown M. A conversation with Robert Lefkowitz, Joseph Goldstein, and Michael Brown. Interview by Ushma S. Neil and Howard A. Rockman. *J Clin Invest.* 2012;122(5):1586-7.
30. Cortés V, Vásquez T, Arteaga A, Nervi F, Rigotti A. [The contribution of Goldstein and Brown to the study of cholesterol metabolism]. *Rev Med Chil.* 2012;140(8):1053-9.
31. Raju TN. The Nobel chronicles. 1988: James Whyte Black, (b 1924), Gertrude Elion (1918-99), and George H Hitchings (1905-98). *Lancet.* 2000;355(9208):1022.
32. Raju TN. The Nobel chronicles. 1990: Joseph Edward Murray (b 1919) and E Donnell Thomas (b 1920). *Lancet.* 2000;355(9211):1282.
33. Dias RG, Negrão CE, Krieger MH. Nitric oxide and the cardiovascular system: cell activation, vascular reactivity and genetic variant. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(1):68-75.
34. Li H, Horke S, Förstermann U. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2014;237(1):208-19.
35. Mitka M. 1998 Nobel Prize winners are announced: three discoverers of nitric oxide activity. *JAMA.* 1998;280(19):1648.
36. Bian K, Doursout M-F, Murad F. Vascular system: role of nitric oxide in cardiovascular diseases. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10(4):304-10.
37. Pincock S. US and UK researchers share Nobel prize. Paul C Lauterbur and Peter Mansfield share award for seminal work on MRI. *Lancet.* 2003;362(9391):1203.
38. Wehrli FW. On the 2003 Nobel Prize in medicine or physiology awarded to Paul C. Lauterbur and Sir Peter Mansfield. *Magn Reson Med.* 2004;51(1):1-3.
39. Geva T. Magnetic resonance imaging: historical perspective. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2006;8(4):573-80.
40. Lagoeiro B, Gemal P. Carlos Chagas. Um homem, uma doença, uma história. Niterói: Ed. UFF; 2012.
41. Bestetti RB, Cardinalli-Neto A. Did death hinder the process of justice? Carlos Chagas and the Nobel Prize of 1935. *Int J Cardiol.* 2011;147(1):172-3.
42. Bestetti RB, Couto LB, Cardinalli-Neto A. When a misperception favors a tragedy: Carlos Chagas and the Nobel Prize of 1921. *Int J Cardiol.* 2013;169(5):327-30.
43. Coutinho M, Freire O, Dias JC. The noble enigma: Chagas' nominations for the Nobel prize. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1999;94 Suppl 1:123-9.
44. Kraus R, Maggio C, Rosenbusch F. Bocio, cretinismo y enfermedad de Chagas. *Prensa Med Argent.* 1915;2:2-5.
45. Lown Institute. [Accessed on 2014 Jul 4]. Available from: <http://www.lowninstitute.org>.