VIII Congresso Novas Fronteiras em Cardiologia

Como tem sido tradição, a abertura do Congresso Novas Fronteiras em Cardiologia, que este ano somou a sua 8.ª edição, realizou-se no Hospital de Santa Maria, tendo contemplado as áreas de Cardiologia, Cirurgia Cardíaca e Cirurgia Vascular. Prosseguiu depois em Óbidos.

Organizado pela Associação de Investigação e Desenvolvimento da Faculdade de Medicina (AIDFM), que promove, há mais de 20 anos, a investigação biomédica na FMUL, o Congresso Novas Fronteiras procura mostrar um pouco do que se vai fazendo, não só no Serviço de Cardiologia do CHLN como em todo o Departamento de Coração e Vasos. Também procura abordar alguns aspetos que possam ser mais inovadores, contando habitualmente com um conjunto de convidados estrangeiros e com a presença de colegas e amigos de outros serviços hospitalares do país.

Titin-truncating variants affect heart function in disease cohorts and the general population

ANTÓNIO DE MARVÃO
INTERNO DE CARDIOLOGIA, IMPERIAL COLLEGE HEALTHCARE NHS TRUST, MRC CHAIN-FLOREY
CLINICAL LECTURER IN CARDIOLOGY, IMPERIAL COLLEGE LONDON

A miocardiopatia dilatada (MCD) é uma doença do músculo cardíaco em que o coração se distende excessivamente e perde a sua capacidade para bombear o sangue eficazmente. A MCD afeta cerca de 1 em cada 250 pessoas, frequentemente causa insuficiência cardíaca e é a indicação mais frequente para a transplantação cardíaca. A MCD pode ser causada por doenças comuns, como enfartes do miocárdio, hipertensão não controlada ou miocardite (inflamação do músculo cardíaco), mas em cerca de 50% dos casos é possível identificar uma origem familiar ou genética.

Em estudos recentes demonstramos que em 15 a 20% de todos os doentes com MCD são detetadas mutações no gene da titina, uma proteína sarcomérica gigante que desempenha um papel crucial no funcionamento do músculo cardíaco. No entanto, também encontramos mutações semelhantes em cerca de 1% de toda a população, sem doença cardíaca aparente. Era, portanto, fundamental estudar estas variações genéticas na titina para melhor perceber os mecanismos moleculares que causam MCD, bem como analisar em maior detalhe os seus efeitos, quer em voluntários saudáveis, quer em pessoas com MCD.

Integrado na equipa do Professor Stuart Cook (professor de Cardiologia Clínica e Molecular) no Imperial College London, liderámos um estudo internacional envolvendo colaborações com cientistas e médicos em Singapura, Reino Unido, Alemanha e Estados Unidos. Recrutámos doentes com MCD (2495) e controlos saudáveis (61.834), tendo efetuado testes genéticos nos dois grupos. Este grande número de participantes permitiu-nos demonstrar que, independentemente de onde ocorrem no gene, mutações na titina aumentam consideravelmente o risco de desenvolver MCD. No entanto, este risco varia entre 3.7x e 50x, dependendo de que região do gene é afetada. Esta informação adicional poderá ajudar a melhor quantificar o risco em pessoas que têm estas mutações, mas não têm MCD, particularmente em familiares de pessoas afetadas.

Para definir os efeitos das mutações na titina na população em geral, realizámos em 1409 dois controlos saudáveis, ressonância magnética cardíaca avançada com sequências de alta resolução (tridimensional) que analisámos com recurso a técnicas de inteligência artificial ("*machine learning*"). Analisando os modelos 3D destes corações, foi possível detetar que mutações em titina estão associadas a uma dilatação das cavidades ventriculares num padrão semelhante ao observado em MCD, mas que, por ser pouco acentuado, não é facilmente detetável usando técnicas de imagiologia cardíaca *standard*.

Esta observação foi confirmada quando realizámos ressonância magnética cardíaca e estudos hemodinâmicos em ratos com e sem mutações em titina. Enquanto em ratos jovens nenhumas diferenças significativas foram detetadas entre os grupos, os ratos com mais de 1 ano e com mutações em titina desenvolveram insuficiência cardíaca. Sob stress hemodinâmico (volume), os corações de ratos jovens com mutações entraram em insuficiência cardíaca com volumes muito mais baixos do que nos ratos saudáveis.

Baseando-nos nestas experiências e em estudos moleculares, concluímos que mutações em titina causam alterações intracelulares e fisiológicas no miocárdio que deixam o coração mais suscetível a desenvolver MCD. O coração nestas pessoas aparenta ser normal por conseguir compensar o insulto biomecânico causado pela alteração na proteína titina. No entanto, "stress" adicional no sistema cardiovascular, tal como quimioterapia, enfarte do miocárdio, consumo excessivo de álcool, certas infeções virais ou a gravidez, levam a uma descompensação e às alterações macroscópicas características da MCD. Necessitamos agora de melhor caracterizar os fatores ambientais e genéticos que podem desencadear a progressão de MCD neste 1% da população que tem um risco acrescido e desenvolver estratégias de prevenção ou de tratamento mais específicas e eficazes.

> A MCD afeta cerca de 1 em cada 250 pessoas, frequentemente causa insuficiência cardíaca e é a indicação mais frequente para a transplantação cardíaca.

António Marvão, interno de Cardiologia do Imperial College Healthcare NHS Trust e *clinical lecture in Cardiology* do Imperial College London, venceu a 1.ª edição do Prémio AIDFM CETERA. Este visa distinguir o melhor artigo científico publicado por investigadores portugueses, durante o ano de 2017, em revistas indexadas na área cardiovascular, e foi uma das novidades do VIII Congresso Novas Fronteiras em Cardiologia.

Formação e aprendizagem em circulação extracorporal (CEC)

Dinis Monteiro e Rafael Pereira são os novos elementos que vieram reforçar, desde o início do presente ano, a equipa de perfusionistas do Serviço de Cirurgia Cardiotorácica do Departamento de Coração e Vasos (Hospital de Santa Maria). Os jovens técnicos tiveram diferentes percursos académicos e profissionais até iniciarem, simultaneamente, funções neste Serviço.

Dinis Monteiro e Rafael Pereira

Dinis Monteiro concluiu a licenciatura em Cardiopneumologia em 2017, pela Escola Superior de Tecnologias da Saúde de Lisboa, tendo iniciado as suas funções na Cardioteste, em Lisboa, onde realizava métodos complementares de diagnóstico e terapêutica (MCDT) não invasivos. Rafael Pereira terminou a licenciatura em Cardiopneumologia em 2014, na Escola Superior de Saúde da Cruz Vermelha Portuguesa. No mesmo ano, iniciou a atividade, na área da Cardiologia de Intervenção, no Hospital Garcia de Orta, onde desempenhava várias funções no decorrer de coronariografias e/ou angioplastias coronárias.

Com percursos académicos semelhantes e, apesar de percursos profissionais distintos, consideram a sua experiência necessária às suas funções atuais enquanto perfusionistas em formação. Os seus conhecimentos culminam na união e partilha de competências. Neste clima de entreajuda, têm partilhado o desafio da sua formação.

Visando a sua integração profissional, estes novos elementos podem contar com algumas bases teóricas adquiridas ao longo do percurso académico. Contudo, a sua formação passa também pelo estudo dos componentes necessários às suas funções, nomeadamente, a fisiologia e a resposta orgânica às técnicas da perfusão cardiovascular (CEC e ECMO). Na vertente prática da CEC, podem contar com a experiência profissional dos seus colegas seniores que, quer por meio de cirurgias *in vivo*, quer por casos partilhados, transmitem as suas competências aos novos elementos.

Para além da CEC aplicada à cirurgia cardíaca, os perfusionistas encontram novos desafios da técnica em crescendo de ECMO (do inglês, *extracorporeal membrane oxygenation*).

Desde 2016 que o CHLN-HSM é considerado o centro de referência para programas de ECMO. Um desses exemplos é o Programa Nacional de Colheitas em Dador de Coração Parado, no qual esta técnica desempenha um papel fundamental na preservação e manutenção do funcionamento multiorgânico até à colheita dos órgãos. Ambos os formandos encontram-se também em formação neste programa, visando, num futuro próximo, integrarem a escala de prevenção da equipa de perfusionistas de forma autónoma.

Contudo, a primeira aplicação clínica do ECMO neste centro foi em doentes em falência respiratória. Nestes casos, o sistema é utilizado em doentes cujo suporte ventilatório mecânico, as manobras de resgate pulmonar e a terapêutica convencional são insuficientes para assegurar a correta oxigenação sanguínea e, dessa forma (numa posição paracorporal), funcionam como um pulmão artificial de alta eficiência durante longos períodos de tempo. Pode ser necessário aplicar a técnica noutras unidades de saúde e efetuar o transporte para este centro hospitalar mediante o apoio do ECMO, onde já por várias vezes os novos elementos da equipa de perfusão acompanharam os seus colegas nesses "resgates".

Simultaneamente, acompanharão os seniores nas prevenções da cirurgia cardiotorácica, onde poderão ser confrontados com casos mais desafiantes.

Dinis Monteiro e Rafael Pereira salientam que "um dos pilares que sustenta a formação e integração neste Serviço é a disponibilidade não só das suas partes como dos seus pares", a qual aproveitam para agradecer. Ambos acreditam na mais-valia do seu crescimento conjunto e que este culminará no "enriquecimento" da equipa de perfusionistas do Hospital de Santa Maria.

Perspetivando um futuro mais ou menos próximo, os jovens perfusionistas afirmam ambicionar poder desenvolver e aperfeiçoar as suas competências por forma a integrar a equipa autonomamente. Para além disso, e abraçando um dos projetos do Serviço, gostariam de se ver integrados numa sala híbrida, desempenhando nesta as suas funções numa equipa multidisciplinar. No âmbito teórico, consideram "importante o investimento intelectual", como, por exemplo, no ingresso em congressos nacionais e internacionais, com o objetivo de aprofundar os seus conhecimentos nas novas tecnologias aplicadas à CEC e aos seus novos desafios. Por fim, os novos elementos gostariam de ver culminar a sua integração na aprovação na respetiva acreditação pelo *European Board of Cardiovascular Perfusion*.

justNews

Estudos de iniciativa do investigador

FRANCISCA PATULEIA FIGUEIRAS
AIDFM-CETERA I GAIC

Nos dias de hoje, o tratamento terapêutico individualizado parece ser a solução ideal, recomendando-se assim múltiplas combinações de fármacos. No entanto, para isso, serão necessários inúmeros e contínuos estudos clínicos para que seja garantida a evidência científica necessária. Por outro lado, os estudos clínicos habituais promovidos pela Indústria são desenhados com propósitos bastante específicos – estudos, na maioria das vezes, robustos e de larga escala –, mas que não têm como objetivo responder a estas questões.

Os estudos de iniciativa do investigador (EII) complementam estes "grandes" estudos clínicos promovidos pela Indústria e abordam questões que têm a finalidade de confirmar, melhorar ou refutar questões clinicamente importantes relativamente ao diagnóstico e às diferentes abordagens terapêuticas nos serviços prestados ao doente.

Mais, os EII têm uma função consideravelmente importante no desenvolvimento de fármacos e dispositivos médicos após a aprovação regulamentar dos mesmos, uma vez que não há como compreender completamente todos os riscos e usos potenciais de um produto até que este seja utilizado na população em geral. É por esta razão que a Indústria está de olhos postos nos EII e está, de forma crescente, a apoiar financeiramente este tipo de projetos. Os EII são uma forma vital de ampliar os conhecimentos sobre segurança e usos adicionais de fármacos e dispositivos médicos, podendo potencialmente melhorar a saúde de mais doentes e atender a requisitos regulamentares adicionais.

Os EII são estudos clínicos desenhados, planeados e coordenados por investigadores, podendo estes serem investigadores individuais ou instituições (centros de investigação, universidades, sociedades cientificas, etc.). O investigador, nestes casos, tem o papel de promotor do estudo clínico e, por isso, é responsável por todas as questões legais e regulamentares da condução e gestão do mesmo, conforme definido por todas as leis e regulamentos aplicáveis.

O investigador é, assim, responsável pela conceção do estudo, implementação do projeto, execução operacional, manipulação, análise e interpretação dos dados, bem como pelas publicações científicas subsequentes.

Os primeiros passos para o investigador incluem: estruturar o protocolo do estudo e toda a documentação necessária, planear e construir ferramentas para a gestão de dados, estudar e acionar todas as colaborações necessárias, estimar com precisão os custos do projeto, submeter o estudo às entidades regulamentares, entre outras tarefas. Uma vez iniciado o estudo, é importante garantir o recrutamento planeado de doentes, monitorizar a qualidade dos dados e documentar os eventos adversos, atuando sempre de acordo com os princípios estabelecidos nas Boas Práticas Clínicas (ICH-GCP).

Em paralelo com o aumento do número de EII, tem aumentando também a necessidade da criação de estruturas especializadas em investigação clínica para dar apoio aos investigadores. As *Contract Research Organization* (CRO) Académicas são, na maioria dos casos, uma excelente opção de parceria nos EII, pois, têm experiência na implementação e gestão de estudos clínicos, dando todo o suporte científico e operacional necessário nas diferentes fases de um EII.

Em conclusão, a investigação clínica académica é essencial nos dias de hoje, em que a procura de evidência clínica e científica é a solução para melhorar os cuidados de saúde ao doente, sendo uma ferramenta-chave para a compreensão dos fármacos e dispositivos médicos utilizados na prática clínica e a sua aplicação adequada, melhorando assim o conhecimento científico e contribuindo para otimizar os serviços prestados ao doente.

> Os EII têm uma função consideravelmente importante no desenvolvimento de fármacos e dispositivos médicos após a aprovação regulamentar dos mesmos, uma vez que não há como compreender completamente todos os riscos e usos potenciais de um produto até que este seja utilizado na população em geral.

justNews

COM O OBJETIVO DE EVITAR PROGRESSÃO PARA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA...

CHLN envolvido na investigação internacional Beta3-LVH

O Serviço de Cardiologia do CHLN foi convidado para participar no estudo internacional Beta3-LVH, algo que os seus especialistas consideram ser ''uma honra'' e o reflexo da ''notoriedade do trabalho'' que têm vindo a desenvolver. Para Dulce Brito, investigadora do estudo, ''se for confirmada a possibilidade de um fármaco interferir precocemente nas vias de sinalização que conduzem a progressão para insuficiência cardíaca'', este estudo terá ''grande benefício'' para muito doentes em risco de desenvolver a síndrome.

A insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção preservada é frequente e com tendência crescente, atendendo ao aumento da longevidade da população. Contudo, até ao momento, não existem ainda estratégias terapêuticas eficazes dirigidas especificamente a este fenótipo de IC, com o objetivo de a prevenir ou de evitar que evolua para estádios mais avançados.

Dedicando-se de longa data a esta temática, o grupo de Jean-Luc Balligand, investigador da University of Louvain Medical School, em Bruxelas, iniciou há cerca de dois anos o estudo Beta 3-LVH (*left ventricular hypertrophy*), no qual foram convidados a participar 10 centros de 8 países europeus, entre os quais se inclui o Serviço de Cardiologia do CHLN (único centro em Portugal). A entidade parceira do projeto europeu em Portugal é a AIDFM (Associação para Investigação e Desenvolvimento da Faculdade de Medicina), responsável pela gestão global deste projeto.

O Beta3-LVH é o primeiro ensaio clínico a avaliar o efeito do mirabegron, um agonista dos recetores adrenérgicos Beta3 na atenuação/prevenção da remodelagem cardíaca em doentes com cardiopatia estrutural (hipertrofia ventricular esquerda), a fim de evitar a sua progressão.

Fausto Pinto

Fausto Pinto, diretor do Departamento de Coração e Vasos e do Serviço de Cardiologia e investigador principal deste estudo em Portugal, afirma que este foi o primeiro ensaio clínico na área cardiovascular a ser financiado pelo Programa Horizonte 2020. "É um estudo europeu multicêntrico e é particularmente importante participarmos neste tipo de estudos inovadores", indica, acrescentando que esta é uma área que tem estado "órfã" em termos de novas estratégias terapêuticas.

"É uma honra podermos participar neste consórcio, que veio demonstrar a relevância que o nosso grupo tem do ponto de vista nacional, a sua visibilidade e notoriedade, que nos fez ter qualidade para podermos participar neste estudo que envolve instituições de topo da Europa e que mostra o prestígio que a nossa instituição tem em termos internacionais", conclui.

Participação do CHLN no Beta3-LVH: "Um voto de respeito e confiança"

Também Dulce Brito, cardiologista do CHLN e uma das investigadoras deste estudo, considera o convite para nele participar um voto de respeito e confiança pelo trabalho do CHLN.

Para falar do estudo propriamente dito e das suas características e objetivos, começa por explicar que a remodelagem progressiva do coração com hipertrofia miocárdica cardíaca, fibrose miocárdica e disfunção endotelial desempenha um papel fundamental no início e progressão da IC com fração de ejeção preservada.

"No coração já com evidência de algumas alterações estruturais (como é o caso da hipertrofia ventricular), embora sem quadro clínico de IC significativa, a ativação neuro-hormonal e hemodinâmica com estimulação crónica dos recetores clássicos B1 e B2 acaba por se tornar progressivamente deletéria, favorecendo a remodelagem cardíaca progressiva e a disfunção cardíaca. Os recetores B3 expressam-se em vários tecidos, incluindo o músculo vesical e os tecidos cardíaco e vascular. A sua ativação, através da via do óxido nítrico, leva a um aumento do monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) intracelular, favorecendo o relaxamento do músculo liso e a dilatação vascular", refere Dulce Brito, prosseguindo:

Dulce Brito

"O efeito do aumento do GMPc no miocárdio contrapõe-se ao efeito inotrópico positivo associado à ativação dos recetores B1 e B2 e estudos pré-clínicos mostraram que a ativação dos recetores B3 conduz à diminuição da hipertrofia cardíaca e da fibrose, podendo assim atuar potencialmente como 'protetores' da remodelagem cardíaca, sem comprometer a função ventricular."

"O estudo Beta3-LVH é um estudo clínico de fase IIb, prospetivo, aleatorizado, controlado com placebo, em dupla ocultação e que vai testar o efeito do mirabegron, fármaco agonista dos recetores B3, na hipertrofia e na função diastólica ventricular em doentes com cardiopatia estrutural hipertensiva e fração de ejeção preservada", afirma.

Os doentes incluídos (adultos) têm que ter hipertrofia ventricular esquerda (diagnosticada por ecocardiografia) definida por aumento da massa ventricular (indexada) ou aumento da espessura parietal ventricular, na ausência de causa genética ou doença valvular significativa. Assim, a população incluída será maioritariamente a que tem hipertensão arterial (que terá que estar controlada previamente à inclusão). O recrutamento de doentes em Portugal teve início em abril 2017 e deverá terminar em março de 2019 e os doentes incluídos serão aleatorizados para receber mirabegron ou placebo durante 1 ano.

O objetivo primário visa determinar se o mirabegron é superior ao placebo na diminuição da massa ventricular esquerda (VE) e/ou na melhoria da função diastólica em doentes com evidência de remodelagem estrutural do VE (e sem evidência de IC ou com IC apenas em classe funcional I ou II da NYHA). O estudo irá também avaliar o efeito do fármaco em outros indicadores morfológicos e funcionais de IC com fração de ejeção preservada, como a fibrose cardíaca, o

(Continua na pág. 22)

SUSANA SILVA, MEMBRO DO GAIC E DA AIDFM:

''O papel das coordenadoras do estudo é garantir que nada falha''

Susana Silva, coordenadora do estudo Beta3-LVH e colaboradora do Gabinete de Apoio à Investigação Cardiovascular (GAIC), um departamento da Associação para Investigação da Faculdade de Medicina (AIDFM), explica que, sendo este um ensaio clínico académico, da iniciativa do investigador, o seu papel passa por agilizar tudo, tanto em termos burocráticos, mas também com os profissionais e os doentes, para que nada falhe. "Este é um estudo particular, complexo em termos de exigência para o doente no que respeita aos *timings* a cumprir na realização dos exames necessários. Tem de se garantir que tudo é feito pela ordem correta e que nada falha", explica.

Susana Silva

Para tal, foi desenhado um circuito a "percorrer" pelo doente, para que este esteja ciente dos procedimentos a realizar, mas também para cada elemento da equipa, que é multidisciplinar, pois, cada um tem que saber exatamente qual a sua ação e quando e como a exercer.

"Trata-se de um estudo com uma equipa grande e com muitos procedimentos e exames em cada visita. Não é complexo em termos de execução, mas é exigente", reconhece Susana Silva, a quem cabe zelar para que o protocolo seja cumprido, que a equipa esteja disponível para, no momento certo, executar todos os procedimentos e garantir que o doente se mantém no estudo até ao final.

"A retenção dos doentes é muito importante. Não podemos deixar que se desmotivem e desistam. Muitas vezes acabamos por ter uma ligação muito forte com eles, porque somos o seu ponto de contacto "próximo" durante o ano em que estão a ser seguidos. Esse fator tem-se mostrado muito importante para que o doente se mantenha no estudo", explica, acrescentando que os doentes têm de vir várias vezes ao hospital e sentirem-se sempre acompanhados durante a realização dos exames.

Adicionalmente, o doente tem também de ser uma pessoa responsável e fazer por cumprir o que lhe é pedido, tomando a medicação indicada e contactando a coordenadora do estudo se houver alguma alteração ou se ocorrer algum evento ou reação adversa.

"Um doente bem informado facilita muito todo o processo do estudo. Estamos mais descansados, porque sabemos que se algo acontecer vai contactar a comunicar", afirma Susana Silva.

Quando necessário, é feito um contacto direto com os responsáveis do projeto na Bélgica para agilizar alguma questão que possa surgir no âmbito do estudo.

Inês Zimbarra Cabrita, coordenadora do GAIC e gestora do estudo em colaboração com a AIDFM, adianta que, além da vertente de coordenação do estudo no CHLN, há também o lado da gestão, que é feito pela AIDFM (Fátima Casaca): "Para além do apoio às coordenadoras do estudo (Susana Silva e Marta Capinha), estou a acompanhar a AIDFM no tratamento da parte burocrática e oficial do projeto em si, como a fazer a ligação do que é necessário em termos de relatórios obrigatórios, incluindo os financeiros. É um projeto financiado pelo Horizonte 2020 e obriga a procedimentos muito exigentes que precisamos de assegurar."

Inês Zimbarra Cabrita