

PIONEIROS DE ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS NA DOENÇA CARDIOVASCULAR

*J. Martins e Silva**

APRESENTAÇÃO

Esta nova secção, sem ordem cronológica pré-determinada, pretende destacar algumas personagens e factos que influenciaram o desenvolvimento da ciência médica. Sempre que possível, será incluída uma curta biografia das principais individualidades com fotografia e ilustrações alusivas, bem como extractos ou textos adequados.

O primeiro tema, a ser apresentado neste número do Boletim da SPHM, abrange a vida e a obra dos grandes pioneiros da cardiologia preventiva do século XX, que estiveram na origem do “Seven Countries Study” e do “Framingham Heart Study”. O contributo de ambos os estudos foi decisivo na mudança para um estilo de vida mais saudável, e no combate aos efeitos da hipercolesterolemia e do consumo de gorduras saturadas como factores de risco cardiovascular e de todas as causas de mortalidade.

Em artigo separado neste número do Boletim, o Dr. Henry Blackburn, um dos principais colaboradores de Ancel Keys no “Seven Countries Study”, pormenoriza alguns aspectos do conceito, programa e evolução daquele estudo.

ANCEL KEYS E O “SEVEN COUNTRIES STUDY”

Ancel Keys nasceu em 1904 em Colorado Springs e faleceu em 2004 na sua casa em Minneapolis, a dois meses de completar 101 anos. Ancel Keys foi um dos pioneiros do século XX da moderna epidemiologia da doença cardiovascular. Detentor de uma diversificada formação pela Universidade da Califórnia em Berkeley (bacharelato em ciências económicas e políticas em 1925, mestrado em ciências biológicas em 1929, doutoramento em oceanografia e biologia, em 1930) e pela Universidade de Cambridge (doutoramento em fisiologia em 1938), ocupou o lugar de

professor da Universidade de Minnesota, em 1936, a que pertenceu até se reformar em 1972. Ancel Keys trabalhou desde a adolescência em diversas actividades duras e fez parte da tripulação de um navio que fazia a rota da China. Ainda antes de ingressar como docente da Universidade de Minnesota, em 1935 liderou uma expedição aos Andes para estudar os efeitos da altitude na fisiologia humana.

Apesar de não ser médico Ancel Keys deixou diversos importantes legados à medicina preventiva e à clínica da época, cuja influência per-

* Unidade de Biopatologia Vascular. Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa.

manece actual. Entre outras contribuições relevantes, destacam-se as seguintes:

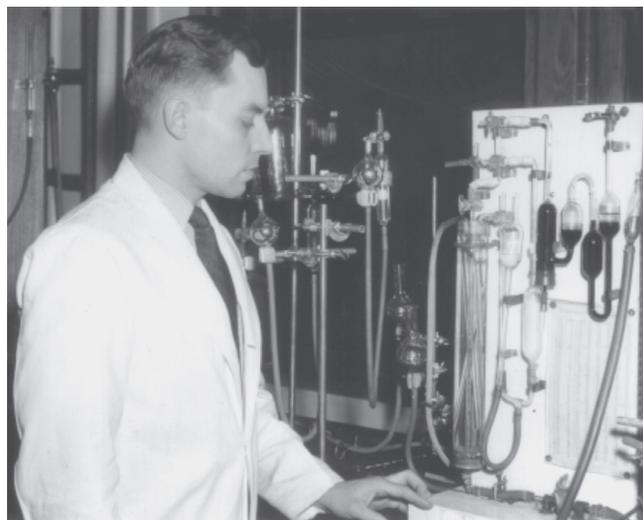
- Fundação de um laboratório para o estudo da composição e funções do organismo humano (Laboratory of Physiological Hygiene). No início e durante algum tempo o laboratório esteve instalado sob as bancadas de um sector do estádio desportivo da cidade (Memorial Stadium, Gate 27). Entre vários projectos, Ancel Keys deu particular atenção ao estudo da fisiologia do jejum e da nutrição, em que participaram voluntariamente objectores de consciência.
- Duas dietas – as famosas “rações de combate K” (de **K**eyes) desenvolvidas naquele laboratório (utilizadas por milhões de soldados durante a 2.ª Guerra Mundial, e que também ganharam a

preferência como jantar de uma parte da população norte-americana) e a “dieta Mediterrânica” que mantém reconhecida actualidade.

- Estudo epidemiológico em sete países de três continentes, conhecido por “Seven Country Study”. Com este projecto, iniciado em 1958 (que englobou cerca de 12,000 homens de meia idade residentes em Itália, Grécia, antiga Jugoslávia, Holanda, Finlândia, Japão e Estados Unidos) Keys pretendia demonstrar a repercussão nociva de dietas hiperlipídicas na saúde, em particular no desencadeamento do enfarte do miocárdio. Deve-se-lhe o primeiro estudo prospectivo da cardiopatia isquémica, realizado durante dez anos (com exames clínicos e colheitas de amostras de sangue) em 283 homens de negócios norte-americanos, nos quais observou a associação da hipercolesterolemia, tabagismo e hipertensão arterial com uma elevada tendência para diversas formas de doença cardiovascular. O “Seven Country Studies” confirmou a existência de uma correlação directa muito significativa entre a cardiopatia isquémica, a colesterolemia e o consumo individual de gorduras saturadas. Foi ainda evidenciado que dietas ricas em vegetais, fruta, massa, pão e azeite de oliveira (que caracterizava a dieta do “tipo Mediterrânica”, e pobres em carne, ovos, manteigas e produtos lácteos reduziam a ocorrência de cardiopatia coronária, ao contrário do sucedido com a dieta de “tipo Ocidental”.



Ancel Benjamin Keys (1904-2004)
(Crédito fotográfico: Univ. Minn, School Public Health/ Dr. Henry Blackburn)



a)



b)

Figuras a) e b). Laboratory of Physiology Hygiene, School of Public Health, Univ. Minnesota.

(a) Dr. Ancel Keys; (b) Estudo de um voluntário.

Crédito fotográfico: Univ. Minn, School Public Health/ Dr. Henry Blackburn

THOMAS DAWBER, WILLIAM KANNEL E O “FRAMINGHAM HEART STUDY”

A meio do século XX pouco ou nada se sabia sobre as causas gerais do enfarte de miocárdio e do acidente vascular cerebral. Todavia, era bem conhecido e evidente o continuado aumento da mortalidade por doença cardiovascular nos Estados Unidos, desde o princípio daquele século. Durante e após a 2.^a Guerra Mundial foi constatado que a mortalidade por doença cardiovascular era não só a primeira causa de morte como ainda muito mais elevada nos Estados Unidos do que nos países europeus devastados pela guerra e pelas privações alimentares subsequentes, nos quais as doenças do foro cardiovascular haviam diminuído drasticamente.

Perante aquele facto, o U.S. Public Health Service, através do recém-criado departamento National Heart Institute¹, assumiu em 1948 a responsabilidade do projecto “Framingham Heart Study”. Constituiu objectivo principal do estudo a identificação de um grupo populacional suficientemente numeroso (que não tivesse desenvolvido à data sintomatologia de doença cardiovascular declarada e sem antecedentes de eventos coronários ou acidentes vasculares), relacionando-os com principais factores e características associadas à patologia cardiovascular durante um período de tempo prolongado. Em 1949 o Dr. Thomas Dawber, clínico do US

¹ Em 1969 a designação de NHI foi alterada para National Heart and Lung Institute (NHLI), e, novamente em 1976 para a de National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), que ainda vigora. Actualmente, o NHLBI é um dos 27 Institutos de National Institutes of Health. O Framingham Health Study é um dos programas principais do NHLBI. A missão institucional do NHLBI passou a incluir não só a prevenção, diagnóstico e tratamento das doenças do coração e vasos sanguíneos, como originalmente, mas também as funções pulmonares, sanguíneas e do sono, além de promover o fornecimento de sangue em qualidade e quantidade adequadas no País.



Thomas Dawber. Em reunião de trabalho com um colaborador do Framingham Heart Study. (Crédito fotográfico: Framingham Heart Study/NHLBI – Dr. Daniel Levy)

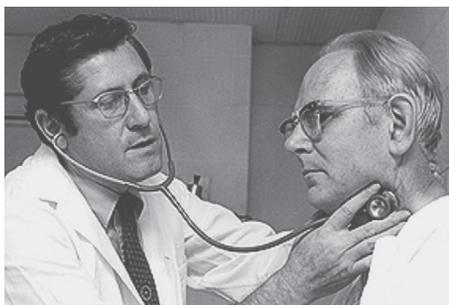
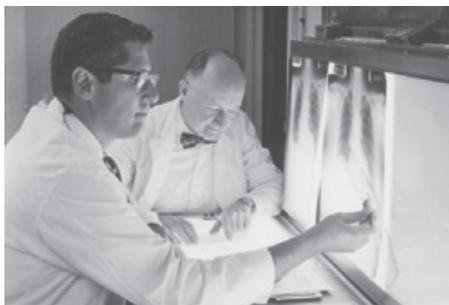
Public Health Service foi nomeado para (primeiro) director do projecto Framingham. O estudo, perspectivado para um prazo de vinte anos, seria o primeiro a abordar um problema crónico de saúde. Pela sua demografia estável e proximidade de centros hospitalares e universitários de Boston foi escolhida para local de realização do estudo a pequena cidade de Framingham (situada a cerca de 30 Km a oeste de Boston no estado de Massachusetts, EU).

A primeira (e grande) dificuldade que T. Dawber teve de ultrapassar foi a de convencer os habitantes de Framingham, que estivessem no estado de saúde pré-definido para serem seleccionados, a participarem num estudo epidemiológico que se prolongaria por vinte anos e que, eventualmente, poderia não ter resultados conclusivos nem utilidade prática. Por esse motivo, o primeiro ano do programa foi complicado. Porém, apesar da relutância inicial da maioria da população contactada, T. Dawber foi bem sucedido ao conseguir recrutar 5.209 residentes de ambos os sexos (2873 mulheres e 2336 homens), com idades entre os 30 e 62

anos de idade. Estes participantes (*original cohort*) foram periodicamente analisados de dois em dois anos, com exame clínico exaustivo e um inquérito ao estilo de vida que seguiam.

Cerca de 1960 já haviam sido identificados os principais *fatores de risco* (termo cunhado por T. Dawber e restante equipa) das doenças cardiovasculares, com destaque para o tabagismo, a pressão arterial elevada, a hipercolesterolemia, a obesidade, a diabetes e a inactividade física. Passou a ser possível afirmar que a “epidemia” de cardiopatia isquémica resultava de estilos de vida pouco saudáveis.

O Dr. William Kannel, que estava associado ao projecto desde 1949, assumiu a sua direcção em 1966. Dois anos depois, e no prazo previsto, o NHI anunciou a conclusão do estudo e a cessação do respectivo financiamento, com o argu-



William Kannel. Segundo director do Framingham Heart Study, em observações clínicas relacionadas com o projecto. (Crédito fotográfico: Framingham Heart Study/NHLBI – Dr. Daniel Levy)

mento de que a missão inicialmente definida havia sido cumprida e não haveria muito mais a acrescentar aos resultados obtidos. Esta decisão oficial originou uma forte movimentação pública liderada por T. Dawber, com o apoio dos próprios participantes no estudo, que incluiu uma campanha de angariação de fundos (que reuniu cerca de meio milhão de dólares) e em que foi também assegurado o apoio da Boston University School of Medicine (onde T. Dawber era professor de epidemiologia e medicina preventiva) para o imediato realojamento do secretariado de apoio ao estudo. Uma carta endereçada em 1969 ao Presidente Richard Nixon pelo famoso cardiologista Paul White terá influenciado, eventualmente, a decisão do NIH em reconsiderar a sua posição, restabelecendo o financiamento que permitiu o recomeço do estudo Framingham em 1970, sob os auspícios daquela instituição e da Universidade de Boston.

Na 2.^a fase do estudo (*offspring cohort*), iniciada em 1971, foram incluídos os descendentes do primeiro grupo e respectivos cônjuges, num total de 5124 novos participantes, a serem examinados de quatro em quatro anos. A identificação das características familiares da doença cardíaca constituiu o objectivo principal desta fase.

Quer na primeira quer na segunda geração de participantes foi registada uma taxa surpreendentemente muito baixa de desistências (menos de 5% para a primeira e inferior a 3% para a segunda) tendo em atenção o que era habitual em estudos da mesma natureza e considerando que os participantes ti-

nham como vantagem única a de dispor de acompanhamento, exames e diagnóstico clínico, com regularidade e sem encargos financeiros para os próprios. Aquele sucesso foi atribuído ao director Dawber pelo envolvimento pessoal que obteve junto de líderes da comunidade e junto dos participantes e familiares, bem como pela forma como treinou os médicos e restante pessoal do programa.

Os primeiros responsáveis pelo estudo Framingham, T. Dawber e W. Kannel, demonstraram através de múltiplas publicações a interrelação dos factores de risco “tradicionalistas” com a incidência cardiopatia isquémica, acidente vascular cerebral, morte súbita e outras patologias cardiovasculares. Não obstante aqueles resultados serem conclusivos, ambos lamentaram por diversas vezes a escassa motivação dos clínicos e, quanto à população em geral, a sua pouca ou nenhuma mudança nos respectivos estilos de vida. Apesar daqueles aspectos serem menos positivos, admite-se que as recomendações do estudo Framingham (referidas em mais de 1400 artigos científicos publicados em quase 60 anos de investigação, até ao presente), terão contribuído para a acentuada redução (cerca de 2/3) de eventos fatais por doença cardíaca, verificada em finais do século passado, comparativamente aos valores da década de 60 (Quadro 1).

O Framingham Heart Study foi dirigido de 1979 a 1995 pelo Dr. William P. Castelli que anteriormente (de 1965 a 1979) fora responsável pelo sector do laboratorial daquele programa.



William Castelli. Terceiro director do Framingham Heart Study. (Crédito fotográfico: Framingham Heart Study/NHLBI – Dr. Daniel Levy)



Daniel Levy. Quarto e actual director do Framingham Heart Study. (Crédito fotográfico ao próprio)

Em 1995 o estudo Framingham passou a ser liderado pelo seu actual director Dr. Daniel Levy², cardiologista, a cuja equipa já pertencia desde 1984.

Em finais do século XX, admitia-se conhecer somente metade dos factores de risco das doenças cardíacas. Em 1998, ano em que foi comemorado o 50.º aniversário do início do estudo Framingham, que incluiu também uma homenagem do NHLBI à comunidade, aos seus líderes e aos participantes do estudo, faziam-se planos para uma 3.ª fase, em que a análise epidemiológica incluísse a escala molecular, pela identificação dos genes eventualmente associados aos diversos factores de risco e principais anomalias cardiovasculares. Por fim, em 2004 foi iniciado o recrutamento da 3.ª geração de participantes (*third generation cohort*), concluí-

do a meio de 2005, num total de 4095 indivíduos (netos dos membros do “original cohort”).

O NHLBI anunciou em Fevereiro de 2006 o começo do Framingham Genetic Research Study, que inclui a análise genómica em amostras colhidas de cerca de 9000 participantes das três gerações seleccionadas, tendo como objectivo identificar os genes eventualmente associados aos principais factores de doença cardiovascular e de outras doenças crónicas. Adicionalmente, faz parte do programa agora aprovado pelo NHLBI para esta 3.ª fase o aprofundamento do projecto original, com recurso a novas tecnologias de diagnóstico, procedendo-se ainda à sua expansão a outras áreas e doenças comuns (p.ex., demência, osteoporose, osteoartrite, doenças do órgão dos sentidos e pulmonares).

² Daniel Levy é autor principal, junto com Susan Brink, do livro “*A Change of Heart: How the Framingham Heart Study Helped Unravel the Mysteries of Cardiovascular Disease*”, New York: Alfred A. Knopf, 2005. O livro resume a história do estudo Framingham durante as suas quase seis décadas de duração, desde a concepção até aos principais resultados alcançados, envolvendo ainda episódios e aspectos pessoais mais marcantes, passados com investigadores, médicos, voluntários, membros da comunidade e outros responsáveis pelo desenvolvimento do programa.

HISTÓRIA DA MEDICINA / MEDICAL HISTORY

Quadro 1 – Estudo Framingham – Principais etapas e identificação de factores de risco cardiovascular. Com base em “Framingham House Page” e JAMA 1998; 279:1241-1245. (Reprodução autorizada pelo FHS/NHLBI (Dr. Daniel Levy)

1948 – Início do Framingham Heart Study; recrutamento da “original cohort”
1959 – Identificados alguns factores potencialmente desencadeadores de cardiopatia.
1960 – O consumo de cigarros aumenta o risco de cardiopatia.
1961 – Níveis elevados de colesterolemia, da pressão arterial e a presença de anomalias electrocardiográficas estão relacionados com o aumento de risco cardiovascular.
1967 – A prática do exercício físico reduz o risco cardiovascular.
1970 – A hipertensão arterial aumenta o risco de acidente vascular cerebral (AVC).
1971 – Início da 2. ^a fase do estudo Framingham com a “offspring cohort”.
1976 – A menopausa aumenta o risco cardiovascular.
1978 – As cardiopatias são influenciadas por factores psicossociais. – A fibrilhação auricular aumenta o risco de AVC.
1981 – Os filtros de cigarros não conferem protecção contra a cardiopatia isquémica. – Relatório sobre a influência potencial da dieta na doença cardíaca.
1987 – A hipercolesterolemia correlaciona-se directamente com o risco de morte precoce do homem. – A hiperfibrinogenemia aumenta o risco cardiovascular.
1988 – Níveis elevados de HDL-colesterol reduzem o risco de morte. – A personalidade do tipo “A” associa-se a doença cardíaca. – A hipertensão sistólica aumenta o risco cardiovascular. – O consumo de cigarros aumenta o risco de AVC.
1990 – A homocisteína poderá ser um factor de risco cardiovascular.
1993 – O aumento moderado da pressão sistólica aumenta o risco cardiovascular.
1994 – A dilatação ventricular esquerda aumenta o risco de AVC. O aumento da lipoproteína (a) poderá ser um factor de risco cardiovascular. O aumento da apolipoproteína E poderá ser um factor de risco cardiovascular.
1997 – Relatório sobre o efeito cumulativo do tabagismo e da hipercolesterolemia no risco da aterosclerose.
2002-2005 – Recrutamento e início da 3. ^a fase do estudo Framingham.
2006-11-30 – Em 6 de Fevereiro o NHLBI dá início ao programa de determinação gnómica das doenças cardiovasculares e outras doenças crónicas, em colaboração com a Boston University.



Logotipo comemorativo das três fases do Framingham Heart Study.
(Crédito fotográfico: Framingham Heart Study/NHLBI – Dr. Daniel Levy)



Thomas Royle Dawber (1913-2005). Primeiro director e fundador dos estudos epidemiológicos do Framingham Heart Study. (Crédito fotográfico: Framingham Heart Study/NHLBI – Dr. Daniel Levy)

Natural de Duncan, British Columbia, veio em criança com os pais para Filadélfia, EUA.

Após a licenciatura em Medicina por Harvard Medical School, em 1937, ingressou no U.S. Public Health Service e, nos 12 anos seguintes, prestou serviço na marinha norte-americana, antes e durante a 2.^a Guerra Mundial.

Nomeado em 1949 para primeiro director do Framingham Heart Study, desempenhou o cargo até 1966, após o que ingressou na Boston University Medical Center como professor e coordenador de epidemiologia e medicina preventiva. Em 1968 liderou um movimento cívico que pretendia impe-

dir a interrupção do estudo Framingham, o que foi conseguido.

Pela sua actividade profissional e académica foi distinguido com numerosas distinções e proposto por três vezes para o prémio Nobel.

Das informações colhidas de familiares, amigos e colaboradores, conclui-se que T. Dawber cultivava um posicionamento modesto, tendo sempre recusado qualquer reconhecimento pela grande obra que realizou.

Após reformar-se com 67 anos, fixou residência na Florida, numa casa virada para a baía, na qual praticava a sua antiga paixão de velejar.