

MEDICINA TRANSLACIONAL

conceitos e estratégias

Eduardo Moacyr Krieger e Marcello André Barcinski
Coordenadores

MEDICINA TRANSLACIONAL

conceitos e estratégias



Rio de Janeiro
2014

© Direitos autorais, 2014, de organização, da
Academia Brasileira de Ciências
Rua Anfilóbio de Carvalho, 29 - 3o Andar
20030-060 - Rio de Janeiro, RJ - Brasil
Tel: (55 21) 3907-8100
Fax: (55 21) 3907-8101

© Direitos de publicação reservados por
Academia Brasileira de Ciências e
Fundação Conrado Wessel
Rua Pará, 50 - 15º andar
01243-020 - São Paulo, SP - Brasil.
Tel/Fax: (55 11) 3237-2590

Coordenação
Eduardo Moacyr Krieger
Marcello André Barcinski

Edição:
Luciano Ferreira Drager
Márcia de Castro Faria Graça Melo

Design:
Sandra Frias Design Gráfico

M489 Medicina translacional: conceitos e estratégias / Eduardo Moacyr
Krieger, Marcello André Barcinski (coords.) – Rio de Janeiro:
Academia Brasileira de Ciências, 2014.
56 p.

Ciência e tecnologia para o desenvolvimento nacional:
estudos estratégicos, 6.

ISBN: 978-85-85761-38-7

1. Pesquisa médica. 2. Medicina translacional - Pesquisa. 3. Medicina
translacional - Conceitos. I. Título. II. Krieger, Eduardo Moacyr. III. Barcinski, André

CDD: 610.724

CDU: 61::001.8

GRUPO DE ESTUDOS SOBRE MEDICINA TRANSLACIONAL

Coordenadores: Eduardo Moacyr Krieger
Marcello André Barcinski

Antonio Carlos Campos de Carvalho (UFRJ)

Eliete Bouskela (UERJ)

Guilherme Suarez-Kurtz (INCA)

José Eduardo Krieger (INCOR)

Gilberto Schwartzmann (UFRGS)

Manoel Barral Netto (Fiocruz Bahia)

Marco Antônio Zago (USP Ribeirão Preto)

Mário José Abdalla Saad (Unicamp)

Protásio Lemos da Luz (INCOR)

Rubens Belfort Mattos Júnior (UNIFESP)

PALAVRA DO PRESIDENTE

Tenho a honra de apresentar mais uma edição da série de Estudos Estratégicos, que a Academia Brasileira de Ciências (ABC) vem publicando desde 2004, com o apoio da Finep e da Fundação Conrado Wessel e a participação de especialistas de vanguarda das diversas áreas da Ciência.

Esta nova edição fala sobre a Medicina Translacional, área da ciência que busca soluções clínicas de rápida aplicação, envolvendo pesquisadores com formação nos centros de pesquisa e conhecimento multidisciplinar nos laboratórios. Interagindo para o mesmo objetivo temos geneticistas e engenheiros de sistema, bioquímicos e matemáticos, psicólogos e fisiologistas, apenas para citar algumas áreas do conhecimento.

Observamos que a interação entre os centros de pesquisas e o setor produtivo nos sistemas de Ciência, Tecnologia e Inovação dos países mais avançados praticamente eliminou a defasagem entre a descoberta e o desenvolvimento de novos produtos. Entretanto, no caso das ciências biomédicas, embora tenhamos um abundante crescimento da pesquisa básica, o conhecimento decorrente demora a alcançar a prática médica nas clínicas e hospitais. Esta foi a motivação para que a ABC e a Academia Nacional de Medicina (ANM) capitaneassem o engajamento das comunidades científica e médica no objetivo de mudar o atual paradigma no Brasil.

Esta publicação foi redigida por um grupo de estudos que atuou de 2012 a setembro de 2014, e foi coordenado pelos Acadêmicos Eduardo Moacyr Krieger e Marcello André Barcinski, ambos membros da ABC e da ANM. O texto recebeu contribuições preciosas de cientistas e médicos durante toda a sua redação, e em especial durante o Simpósio de Medicina Translacional realizado em novembro de 2012, na sede da ABC.

Gostaria de deixar o meu agradecimento ao Dr. Marcos Moraes e ao Dr. Pietro Novelino, respectivamente, ex-presidente e presidente da ANM pela cooperação e apoio.

Confiamos contribuir, uma vez mais, para um debate de excelência que tenha ressonância entre diversos os segmentos da sociedade brasileira, valorizando o conhecimento e agregando mais um volume na série “Estudos Estratégicos: Ciência e tecnologia para o desenvolvimento nacional”.

Jacob Palis

Presidente da Academia Brasileira de Ciências

APRESENTAÇÃO DOS COORDENADORES

No capítulo correspondente do livro, fiz a revisão histórica de como surgiu a ideia da Medicina Translacional para promover a agilização na transferência do conhecimento para aplicação na área médica. Meu colega, Marcelo Barcinski, com quem tive a honra de compartilhar a coordenação do simpósio, expôs de forma objetiva e muito clara a importância do envolvimento de nossas duas academias, a de Ciências e a Nacional de Medicina, na difusão em nosso meio do novo formato de otimizar a criação e aplicação do conhecimento na área médica. Quero reforçar seu apelo sobre a necessidade de nossas Universidades, entidades governamentais, em especial as agências financiadoras e os setores de saúde, as sociedades profissionais e, de modo especial, as nossas Academias propugnarem para que as boas práticas da Medicina Translacional sejam implantadas no país. O diálogo efetivo entre os demais atores com o Ministério da Saúde e as Secretarias Estaduais é indispensável para que o poder público demande e utilize o conhecimento existente nas Universidades para realizar pesquisas populacionais e estudos de custo-benefício que são essenciais para racionalizar e padronizar as melhores práticas a serem empregadas no Sistema Nacional de Saúde. Finalmente, os agradecimentos e parabéns aos dirigentes das nossas duas Academias, não só pela organização do simpósio, mas, principalmente, pela fecunda interação que realizam em benefício da melhoria da qualidade de vida dos brasileiros. Igualmente, os agradecimentos aos nossos colegas responsáveis pelas excelentes apresentações da apresentação.

Eduardo Moacyr Krieger

Membro Titular da Academia Brasileira de Ciências e da Academia Nacional de Medicina

Em setembro de 2012, o Prof. Eduardo M. Krieger e eu mesmo resolvemos promover um Simpósio em Medicina Translacional como parte das atividades conjuntas entre as Academias Brasileira de Ciências e Nacional de Medicina. As razões que nos motivaram estão claramente expostas no primeiro capítulo da presente publicação e estão relacionadas com a importância do tema e a necessidade de desenvolverem-se ações que visem a implementação mais institucionalizada desta atividade entre nós. No momento em que os Institutos Nacionais de Saúde (NIH) dos EUA e outras agências de fomento em áreas da saúde em alguns países da Europa estão se mobilizando para organizarem centros que propiciem o ambiente e as interações necessárias para o desenvolvimento da Medicina Translacional, ficou claro para nós que era o momento das duas academias em conjunto promoverem o presente simpósio como um mecanismo indutor e mobilizador de ações concretas nesta área. Entendemos que diferentemente da pesquisa fundamental que objetiva reduzir as lacunas entre o que ainda não é conhecido e o que já se sabe dos mecanismos biológicos básicos e da pesquisa aplicada que objetiva reduzir as lacunas entre o que parece promissor e o que realmente funciona, incluindo-se aí os ensaios clínicos, a pesquisa de transferência objetiva reduzir as lacunas entre o conhecimento gerado pela pesquisa fundamental e a tradução deste conhecimento em ações que beneficiem o paciente. Portanto, pesquisa translacional é aquela na qual questões geradas pela observação clínica ou epidemiológica são estudadas usando-se os princípios, estratégias e métodos da pesquisa fundamental. É interessante se observar, como um lembrete, que no Brasil já se fez uma pesquisa translacional de altíssima qualidade, sendo que a descrição por Carlos Chagas da Doença de Chagas é um dos maiores exemplos.

A partir do acima descrito convocamos especialistas em diferentes áreas da saúde assim como alguns colegas que estão no momento envolvidos com a gestão em ciência e saúde seja em agências de fomento ou na própria universidade, para exporem seus trabalhos, suas experiências e suas visões do problema em questão.

Como já dito, no primeiro capítulo, o Prof. Krieger do INCOR/USP nos dá um apanhado histórico da pesquisa translacional, nos descreve o atual “estado da arte” e faz algumas recomendações a serem observadas para o desenvolvimento de programas em nosso meio. A esta palestra segue-se uma série de conferências nos mais variados assuntos, todas elas exemplificando trabalhos dos autores e fazendo considerações específicas sobre a medicina translacional em suas respectivas áreas e seguidas de uma atualizada bibliografia. Finalmente, os Profs. Manoel Barral-Netto e Mario José Abdalla Saad fecham o ciclo discutindo respectivamente o papel do CNPq e das Faculdades de Medicina no estabelecimento de programas de medicina translacional em nosso meio.

Trata-se inquestionavelmente de uma literatura que será útil a todos os envolvidos com a pesquisa em saúde em nosso país.

Marcello André Barcinski
Especialista Visitante da Fiocruz/RJ
Membro Titular da Academia Brasileira de Ciências e da Academia Nacional de Medicina

UM PROTOCOLO MODELAR DE GESTÃO

A Fundação Conrado Wessel, mais uma vez, orgulha-se do patrocínio da nova edição da série de Estudos Estratégicos, sobre a “*Medicina Translacional*”, iniciativa da Academia Brasileira de Ciências (ABC).

Depois dos estudos: “*Amazônia: Desafio Brasileiro do Séc. XXI*”, “*O Ensino de Ciências e a Educação Básica: Propostas para Superar a Crise*”, “*Doenças Negligenciadas*”, “*Aprendizagem Infantil*” e “*Recursos Hídricos no Brasil*”, temos agora um trabalho notável das duas parceiras ABC e ANM, sob a coordenação dos Drs. Eduardo Moacyr Krieger e Marcello Barcinski.

Saudamos e parabenizamos a idéia de concitar todos os agentes portadores de conhecimento específico, de autoridade e delegação de poderes afins, para o diálogo produtivo e a pesquisa solidária. Em especial, a área da saúde carece de inovação em todo o seu espectro de atuação, é dinâmica, extrapola as previsões, desafia todas as soluções vigentes.

É, nas circunstâncias de gestão moderna, com abrangência global e desdobramentos espontâneos, a forma racional de potencializar resultados científicos cujo custo-benefício realmente favoreça os pacientes.

Assim deve ser visto este exemplar esforço conjunto da ABC e da ANM cuja síntese se encontra no Estudo Estratégico Medicina Translacional.

A ênfase propiciada à pesquisa translacional enriquece os métodos e estratégias da pesquisa universitária em si, agiliza resultados e evita a ineficácia das ações, na área médica.

Esperamos que todos usufruam da saudável parceria do conhecimento universitário com a gestão pública.

Américo Fialdini Júnior
Presidente da Fundação Conrado Wessel

ÍNDICE

Medicina translacional: conceitos e estratégias	1
Farmacogenética e farmacogenômica	6
Medicina translacional em cardiologia	9
Medicina translacional em microcirculação	14
Medicina translacional em câncer	19
Genética e biologia molecular	24
Medicina translacional em oftalmologia	30
Apoio à medicina translacional no Brasil: a visão do CNPq	33
A visão da faculdade de medicina	37

Medicina translacional: conceitos e estratégias

Prof. Eduardo M. Krieger

A Medicina Translacional visa agilizar a transferência (translação) do conhecimento (bancada) para aplicação no homem (tanto para a investigação clínica quanto para a saúde pública). Trata-se, portanto, de um caso particular da problemática maior que relaciona a criação e a aplicação do conhecimento.

Historicamente, a criação do conhecimento pelo conhecimento, a ciência como tal, iniciou-se com o chamado milagre grego, com a participação destacada de seu maior expoente – Aristóteles, 300 anos antes de Cristo. Ele é considerado o criador do pensamento lógico e, por sua influência, a humanidade começa a pensar o que somos, para onde vamos, a natureza das coisas, independentemente de sua aplicação. Começa então a surgir um capital acumulado de conhecimentos na humanidade para aplicar. O progresso, no entanto, é muito lento. As idéias aristotélicas dominam o mundo até por volta de 1500-1600, quando houve a revolução científica, capitaneada por Copérnico, Kleper, Vesálio, Harvey, Galileo (seu expoente máximo), que quebraram com a tradição helênica, com a criação do que conhecemos hoje como ciência moderna, incluindo o desenvolvimento do método científico e a produção do conhecimento através da experimentação. Desde então, a base da ciência moderna pode ser resumida nas palavras de Galileo: *“Devemos medir o que é possível medir e tornar mensurável tudo quanto ainda é impossível medir”*.

Exemplo da integração: conhecimento/aplicação

Figura 1



Louis Pasteur, 1822-1895

Conhecimento:

Um dos fundadores da moderna microbiologia

Aplicação:

No agronegócio (fermentação dos alimentos) e na medicina (prevenções das infecções, vacinas.)

Na linha de produção do conhecimento científico e de sua aplicação, um exemplo de uma pessoa que criou e aplicou o conhecimento foi Louis Pasteur, um dos criadores da moderna microbiologia (FIG. 1). Por meio do conhecimento gerado com suas experimentações, ele teve diversas aplicações no Agronegócio (como a fermentação dos alimentos) e na Medicina (prevenção de infecções com vacinas). Mas isto foi uma exceção. De maneira geral, entre a criação e a aplicação do conhecimento havia certa defasagem e imprevistos. Um exemplo de criação e aplicação do conhecimento realizado no Brasil foi o dos inibidores da enzima conversora, um dos medicamentos anti-hipertensivos mais comumente usados na Cardiologia. O conhecimento foi todo descoberto no Brasil (precisamente em Ribeirão Preto), iniciado em 1949 com a descoberta da bradicinina por Rocha e Silva. Um dos seus discípulos, Sérgio Ferreira (FIG. 2), descobriu os fatores de potenciação da bradicinina presentes no veneno da *Bothrops jararaca*, demonstrando que eles também inibiam a conversão da angiotensina I em angiotensina II. Isolou e fez a síntese dos peptídeos e, em colaboração com o grupo do Eduardo M. Krieger, demonstrou que eles eram hipotensores em modelos de hipertensão experimental. Mas levou um tempo longo para que isto resultasse na produção de medicamento. Acontece que o “pulo do gato” para a aplicação clínica deste peptídeo ocorreu somente anos depois com a indústria. Os pesquisadores Ondetti e Cushman do Laboratório Squibb, baseados naquela molécula derivada da jararaca que os pesquisadores brasileiros haviam sintetizado, desenvolvem a molécula do captopril, publicando um trabalho sete anos depois do último trabalho do grupo de Ribeirão Preto, o que deixava claro que a aplicação do conhecimento leva tempo para ocorrer.

Figura 2



Sérgio H. Ferreira

Brit. J. Pharmacol(1965). 24, 163-169

A BRADYKININ-POTENTIATING FACTOR (BPF) PRESENT IN THE VENOM OF BOTHROPS JARARACA

BY S. H. FERREIRA

From the Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, U.S.P. Riberão Preto, E.S. Paulo, Brasil

(Received May 27, 1964)

Inhibition of the Coverision of Angiotensin I to II and Potentiation of Bradykinin by Smal Peptides Present in Bothrops jararaca Venom

By Lewis J. Greene, Ph.D., Antonio C. M. Camargo, M.D.,
Eduardo M. Krieger, M. D., John Marrow Stewart, Ph.D.,
and Sergio H. Ferreira, M.D.

Supplement II to Circulation Researc, Vols. XXX and XXXI, September 1972

Mais recentemente, isto mudou. Mudou fundamentalmente a velocidade com que o conhecimento é levado à aplicação com pouca defasagem. A Universidade passa a levar o conhecimento para a Indústria de uma forma muito mais sistematizada. No entanto, especificamente na Medicina, este ciclo virtuoso de geração de conhecimento e aplicação começou tarde. Começou com simpósios promovidos com a Academia Americana de Medicina em 2000 para discutir que na América havia uma defasagem entre o conhecimento da área básica e aplicação clínica. Na verdade, havia uma clara deficiência da pesquisa clínica. Com iniciativas do Instituto Howard Hughes e, principalmente, do *National Institute of Health* (NIH), foram criados centros de medicina translacional a partir de 2002. Em 2003, com a chefia do NIH pelo professor Elias A. Zerhouni, foi colocado como prioridade o redesenho da pesquisa clínica com foco em Pesquisa Translacional para abordagem de temas relevantes. O investimento financeiro foi alto e a repercussão desta nova postura na Ciência foi evidenciada também nas revistas científicas. A tradicional revista *Science*, por exemplo, lançou uma nova publicação dedicada à Pesquisa Translacional, a *Science Translational Medicine*. O NIH criou o *Clinical & Translational Science Award*, prêmios que inicialmente eram dados para 10 a 15 centros como incentivo para a Pesquisa Translacional. Atualmente são 60 centros contemplados. Entre os objetivos dos Centros de Medicina Translacional, destacam-se (FIG. 3):

Aumentar a capacidade de pesquisa em Saúde, privilegiando o enfoque inter e multidisciplinar, integrando os pesquisadores que atuam compartimentalizados nos diferentes setores da Instituição e incentivando os projetos de colaboração com outros centros, nacionais e estrangeiros e com o setor industrial;

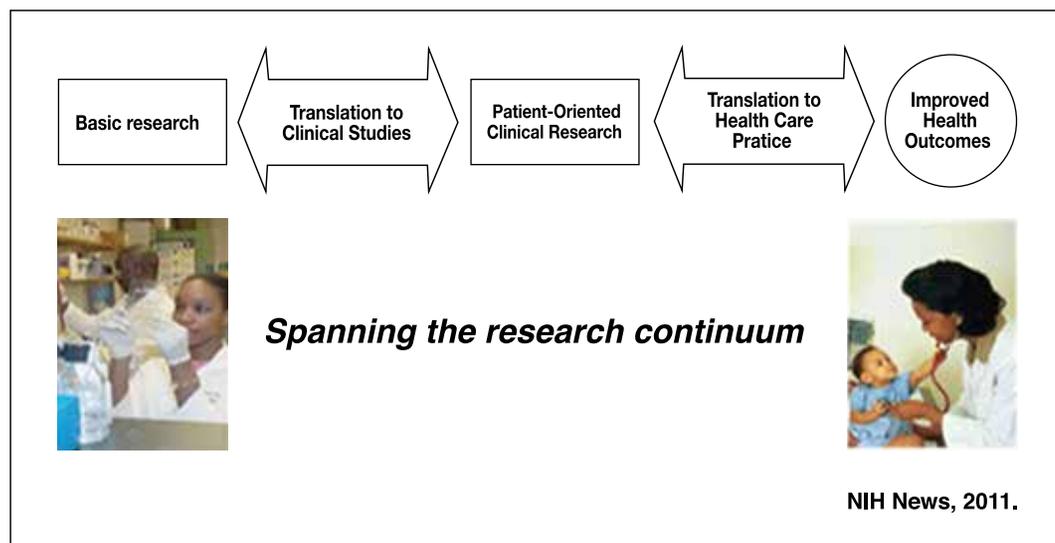
Estimular o desenvolvimento de abordagens inovadoras em Pesquisa e Tecnologia e acelerar a transferência de conhecimento para melhor assistência à população;

Formar uma nova geração de pesquisadores e grupos de pesquisa inter e multidisciplinar.

Em 2010, o atual presidente do NIH, Francis Collins, criou um polêmico Instituto de Inovação, uma vez que tradicionalmente o Estado não fazia inovação no setor da saúde, o que era reservado para a Indústria. Ele mostrou que não: a Indústria tem papel relevante na inovação, mas o Estado Americano não poderia depender inteiramente da Indústria para obter inovação na área médica, uma vez que ela se rege pela lógica dos interesses financeiros, não incluindo necessariamente todo o espectro de novos produtos e processos. Em 2012, o Prof. Francis Collins conseguiu um orçamento de 575 milhões de dólares para esse Instituto. Esta iniciativa é, sem dúvida, um exemplo não só da importância da Medicina

Translacional na criação e aplicação do conhecimento, mas enfoca o papel fundamental que o Estado tem que ter para viabilizar este programa.

Figura 3



Do exposto, ressaltem algumas recomendações e sugestões que devem ser feitas:

1. Setor público (MCT/MEC/MS/Fundações Estaduais)
 - 1.1 Priorizar o financiamento de atividades de pesquisa com enfoque multidisciplinar. Ênfase particular deve ser dada a projetos que transferem o conhecimento obtido na pesquisa clínica (*bench to bed*) para a aplicação no sistema de saúde pública, cujo financiamento é atribuição exclusiva do setor público.
 - 1.2 Aprimorar a Rede Nacional de Pesquisa Clínica
2. Universidade/ Faculdade de Medicina/Hospital Universitário
 - 2.1 Intensificar o treinamento de equipes multidisciplinares capazes de realizar pesquisa translacional e promover inovação no setor de saúde (desde graduação até a área de PG em medicina translacional).
 - 2.2 Criar no HU unidade de medicina translacional, centralizando facilidades de pessoal e infraestrutura (consultórios, laboratórios, serviços etc) para realizar pesquisa clínica de qualidade.
 - 2.3 Vencer as barreiras representadas por Departamentos setoriais, criando centros e áreas temáticas para facilitar a integração de pesquisadores das áreas básica e clínica.

Referências bibliográficas:

Lenfant C. Clinical Research to Clinical Practice — Lost in Translation? *N Engl J Med.* 2003; 349:868-874.

Zerhouni E.A. Medicine. The NHI Roadmap. *Science.* 2003; 302:63-72.

Zerhouni E.A. US biomedical research: basic, translational, and clinical sciences. *JAMA.* 2005; 294:1352–1358.

Zerhouni E.A. Translational research: moving discovery to practice. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 81(1):126-8.

Littman BH, Di Mario L, Plebani M, Marincola FM. What's next in translational medicine? ***Clinical Science.* 2007; 112:217–227.**

Wehling M. Translational medicine: science or wishful thinking? *Journal of Translational Medicine.* 2008; 6:31-35.

Zerhouni E.A. Space for the cures: science launches a new journal dedicated to translational research in biomedicine. *Sci Transl Med.* 2009; 1(1):1ed1.

Bermejo J, Heras M, Segovia J, Alfonso F. Medicina cardiovascular traslacional. Ahora o nunca. *Rev Espan Cardiol.* 2009; 62(1):66-68.

Farmacogenética e farmacogenômica

Prof. Guilherme Suarez-Kurtz

A farmacogenética estuda a variabilidade individual na resposta aos medicamentos, devida a fatores genéticos. O termo foi criado em 1959 e o primeiro livro dedicado ao estudo da farmacogenética foi publicado em 1962, de forma que a farmacogenética é uma ciência relativamente recente. O termo farmacogenômica surgiu em 1997, e aqui será usado como sinônimo de farmacogenética.

Um dos aspectos críticos da farmacogenética é a variabilidade individual. Já é bem conhecida a ampla variação das concentrações plasmáticas de determinados medicamentos (por ex. fenitoína e varfarina), administrados na mesma dose a diferentes pacientes (Figura 1). Esta variabilidade afeta a efetividade dos medicamentos, observando-se sucesso terapêutico em um subgrupo pacientes com níveis plasmáticos adequados desses medicamentos, em detrimento de outros que se apresentam com concentrações plasmáticas sub-terapêuticas ou supra-terapêuticas. A farmacogenética procura identificar os fatores genéticos que contribuem para esta variabilidade inter-individual e o quanto desta variabilidade pode ser explicada por fatores genéticos. É importante reconhecer que não somente as características genéticas, mas também fatores demográficos, clínicos, ambientais, entre outros, podem explicar a variabilidade na resposta aos medicamentos. Outro aspecto que aumenta a complexidade da farmacogenética é o fato de que, para a maioria dos medicamentos, vários genes estão envolvidos na ação farmacológica; ou seja, trata-se de uma modulação poligênica, o que diminui o impacto de cada polimorfismo genético. Entretanto, em algumas situações, como no caso da varfarina, a modulação é oligogênica, com participação predominante de dois genes, VKORC1 e CYP2C9, e menor influência de um terceiro gene, CYP4F2. Há ainda casos em que a presença de um único polimorfismo tem consequências graves, como é o caso da ocorrência de lesões cutâneas graves (Síndrome de Stevens Johnson e necrólise epidérmica tóxica) em pacientes portadores do polimorfismo HLA-B*1502, tratados com o anti-convulsivante, carbamazepina. Portanto, no caso deste polimorfismo, há uma aplicação prática evidente da genotipagem preventiva desse polimorfismo em pacientes candidatos ao tratamento com carbamazepina. Outro exemplo é o do polimorfismo SCLO1B1 521C>T, associado à miotoxicidade das estatinas, uma das classes de medicamentos mais prescritas no mundo. A Tabela 1 relaciona esses e outros exemplos de inquestionável utilidade clínica da farmacogenômica. Entretanto, a adoção dos dados de farmacogenética na prescrição clínica é um processo complexo, com várias etapas e obstáculos. Uma perspectiva

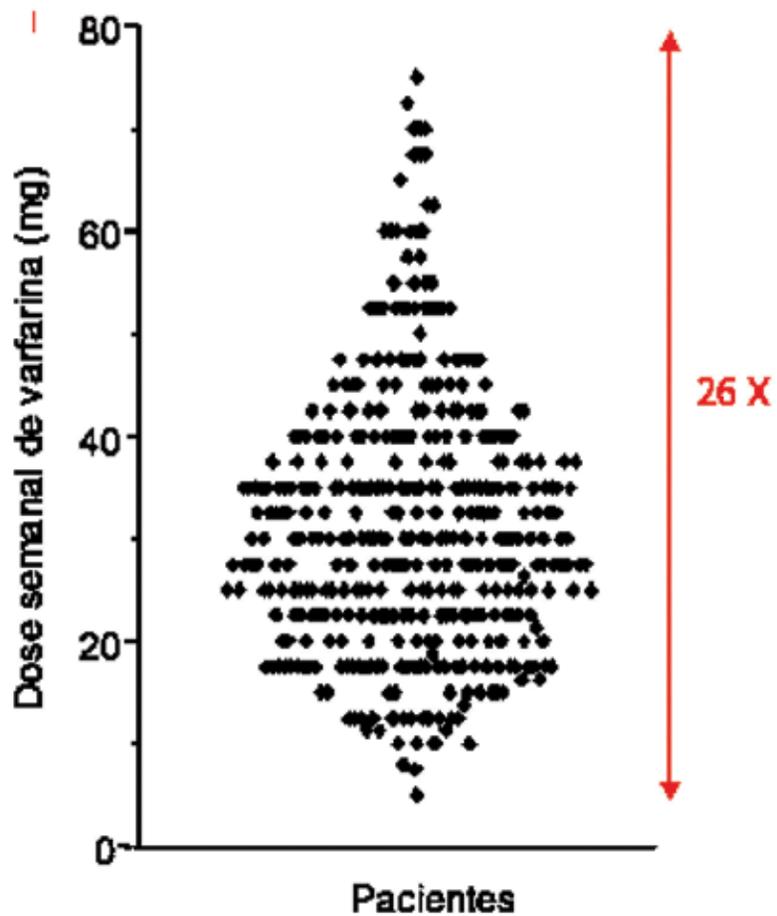
mais realista recomenda selecionar alvos que permitam uma ação concreta do uso da farmacogenética na definição do esquema terapêutico. São exemplos desta conduta: i) a escolha de outro anti-convulsivante que não a carbamazepina, quando se detecta o alelo HLA-B*1502; ii) não prescrever o anti-retroviral bacavir em indivíduos infectados pelo HIV, que tenham o alelo HLA-B*5701; iii) reduzir drasticamente a dose de tiopurinas em pacientes leucêmicos ou com doença inflamatória intestinal, que sejam homocigotos para polimorfismos funcionais do gene TPMT.

Toxicidade		
<i>Medicamento</i>	<i>Gene ou alelo</i>	<i>Indicação terapêutica</i>
Abacavir	HLA-B*5701	Infecção por HIV
Carbamazepina	HLA-B*1502	Anticonvulsivante
Irinotecano	UGT1A1	Câncer colo-retal
Tiopurinas	TPMT	LLA doença inflamatória intestinal
Varfarinal	VKORC1; CYP2C9	Anti-coagulante
Eficácia		
<i>Medicamento</i>	<i>Gene ou proteína</i>	<i>Indicação terapêutica</i>
Tamoxifeno	CYP2D6	Câncer de mama
Cetuximabe	EGFR	Câncer colo-retal
Gefitinibe	EGFR	Câncer de pulmão
Imatinibe	BCR-ABI, KIT, PDGFRA	LMC, LLA, GIST
Trastuzumabe	ERBB2	Câncer de mama

*Tabela 1.
Exemplos de marcadores farmacogenéticos de toxicidade e eficácia de medicamentos*

LLA, leucemia linfóide aguda; LMC, leucemia mielóide crônica; GIST, tumor estromal gastrointestinal.

Figura 1.
Variabilidade inter-individual nas doses de varfarina. Cada ponto indica à dose de varfarina em 390 pacientes adultos do Instituto Nacional de Cardiologia Laranjeiras, em tratamento crônico este anti-coagulantes (dados de Suarez-Kurtz G, Perini JA, Silva-Assunção E, Struchiner CJ. Relative contribution of VKORC1, CYP2C9, and INR response to warfarin stable dose. *Blood* 2009; 113:4125-6).



Referências bibliográficas:

Nebert DW, Zhang G, Vesell ES. From human genetics and genomics to pharmacogenetics and pharmacogenomics: Past lessons, future directions. *Drug Metab Rev* 2008; 40:187-224.

Suarez-Kurtz G. Pharmacogenetics in the Brazilian population. *Frontiers in Pharmacogenetics* 1: article 118 1-10, 2010 doi: 10.3389/fphar.2010.00118.

Suarez-Kurtz G, Pena SD, Struchiner CJ, Hutz MH. Pharmacogenomic diversity among Brazilians: Influence of ancestry, self-reported color, and geographical origin. *Frontiers in Pharmacology* 2012;3:191. doi: 10.3389/fphar.2012.00191.

Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM. Genomics and drug response. *N Engl J Med* 2011 Mar 24;364:1144-53.

Meyer UA, Zanger UM, Schwab M. Omics and drug response. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2013; 53:475-502.

Medicina translacional em cardiologia

Prof. Protásio Lemos da Luz

Na Cardiologia, temos grandes exemplos de aplicação da Medicina Translacional. Em 1971, um estudo de Maroko, et al. (1) em cães com tórax aberto, mostrou elevações do segmento ST após infarto agudo do miocárdio (IAM) na região infartada, enquanto nas áreas não infartadas tal fenômeno não ocorria. Ele demonstrou que as alterações eletrocardiográficas eram dinâmicas e que variavam de acordo com intervenções medicamentosas; com o isoproterenol, havia aumento na elevação do segmento ST e o com o propranolol havia diminuição. Estes achados sugeriam que o tamanho do infarto poderia ser modificado por intervenções terapêuticas. No entanto, este modelo era de 15 minutos de oclusão coronária o que não reflete a realidade no tratamento do infarto humano. Posteriormente, estudos experimentais também em cães (2) demonstraram que o miocárdio isquêmico é viável mesmo na ausência de contração mecânica (Fig.1). Pode-se observar também que essa viabilidade miocárdica desaparecia paulatinamente,

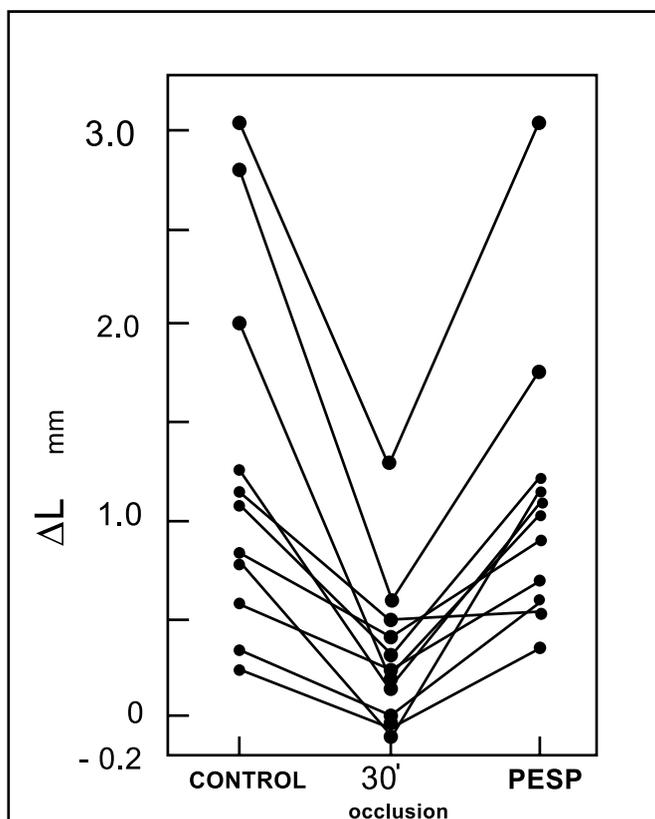
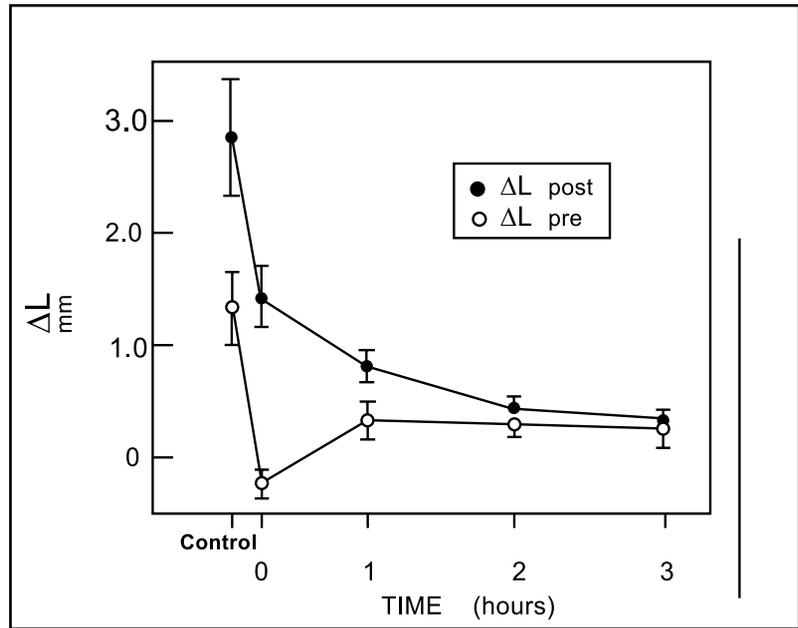


Figura 1. A contração segmentar do miocárdio infartado é drasticamente reduzida após a oclusão de uma artéria coronária. Porém a contração retorna ao nível controle após estimulação com uma extra-sístole, indicando a viabilidade miocárdica 30 minutos após a oclusão coronária. Ref (2).

Figura 2. A resposta contrátil à estimulação com extra-sístole diminui progressivamente ao longo de 3 horas. Isto indica progressão da necrose miocárdica, e conseqüentemente redução da quantidade de miocárdio viável após oclusão coronária aguda. Ref (2).



com o passar do tempo (Fig. 2). Este fenômeno refletia o progressivo avanço da necrose miocárdica, a qual, nestas condições experimentais, se completa em aproximadamente 6 horas. Estas experiências, realizadas em vários laboratórios, permitiram estabelecer a “janela terapêutica” ideal de 90 minutos que é hoje aceita universalmente no tratamento do infarto agudo do miocárdio humano. Dentre os métodos de proteção miocárdica no IAM humano a reperfusão com angioplastia, trombólise ou cirurgia ganhou aceitação mundial, sendo hoje o pilar central no tratamento do IAM humano. Porém transcorreram mais de dez anos até que os primeiros trabalhos sistemáticos sobre perfusão no homem fossem publicados.

Outro exemplo de Medicina Translacional na Cardiologia é a aterosclerose. Em 1908, Ignatowski (3) alimentou coelhos com mistura de ovos e leite e observou a ocorrência de aterosclerose. Dois anos depois, Stuckey et al (3) observaram que a gema do ovo, mas não a clara promovia aterosclerose. Em 1913, Anichkov e Chalatov (3) comparando dados de anatomia patológica, notaram que os cristais nas lesões ateroscleróticas das artérias das pessoas eram iguais aos cristais das artérias dos coelhos e eram formados por colesterol. Eles então passaram a alimentar os coelhos com suplemento de colesterol puro e os animais desenvolveram aterosclerose. Daí concluíram que o colesterol da gema do ovo é que causava aterosclerose. Esta foi uma das primeiras evidências sugerindo o papel das dislipidemias na gênese da aterosclerose. No entanto, o trabalho que realmente caracterizou o papel do colesterol na aterosclerose humana só foi publicado em 1961 com o estudo de Framingham (4, Fig. 3). Em 1975, Brown e Goldstein (5) descreveram o receptor de LDL na células, e assim desvendaram o mecanismo pelo

qual partículas de LDL são internalizadas levando à formação de células espumosas e subsequentemente à formação de placas; tal descoberta transcendental culminou com a concessão do Prêmio Nobel de Medicina dez anos depois a Brown e Goldstein (Fig. 4). Porém passaram-se 48 anos entre a observação experimental e a clínica. Posteriormente Endo et al. (6), no Japão, descobriram um inibidor potente da HMGCoA reductase no fígado, dando origem às estatinas (7). Todas estas e outras conquistas na Cardiologia trouxeram uma enorme revolução no tratamento das doenças cardiovasculares com redução na morbi-mortalidade. Porém, o que fica claro é o enorme tempo decorrido entre descobertas iniciais e sua transposição para arena clínica.

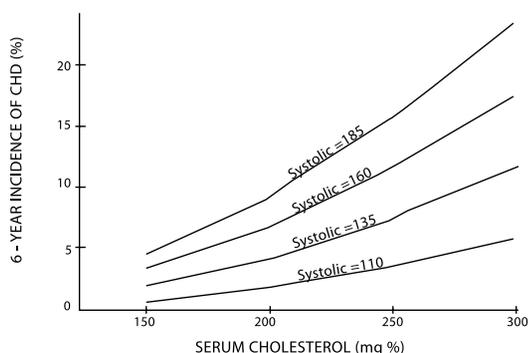


Figura 3 A. Estudo Framingham – observa-se que a hipercolesterolemia associa-se de modo exponencial à incidência de doença cardiovascular. Ainda mais, a associação com hipertensão arterial acentua tal associação. Esta observação fundamental motivou inúmeros estudos subsequentes que demonstraram a importância da redução do colesterol plasmático na evolução da aterosclerose humana (Ref. 4).

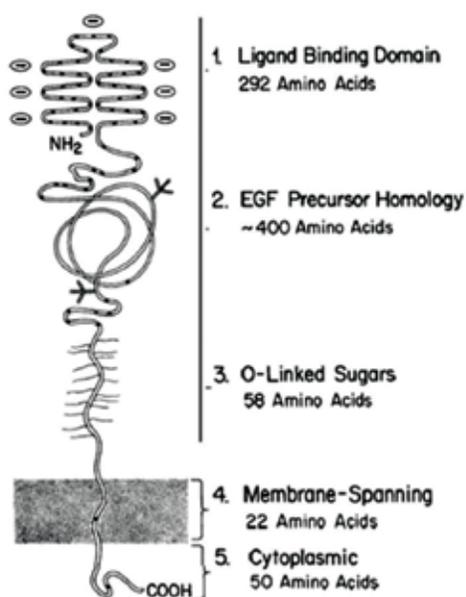


Figura 3 B. Brown e Goldstein ganharam o Prêmio Nobel de Medicina (1985) pela descoberta do receptor de LDL. Ref (5).

Neste Contexto, quais são os desafios atuais da Cardiologia?

Menciono, como exemplo, apenas dois:

Genética: busca por marcadores genéticos de risco cardiovascular, terapia gênica e farmacogenética; Apesar de grandes expectativas, e incontestáveis estudos, a incorporação da genética *sensu lato* à clínica ainda está no seu alvorecer.

Células-tronco e regeneração tecidual: eficiência clínica, linhagens de células e mecanismos precisos de ação. Conceitualmente a terapia com células-tronco, visando regenerar tecidos, faz todo sentido. Muitos progressos já foram feitos. Mas até o momento os resultados clínicos não são impressionantes.

No cenário nacional cabe a pergunta:

O que a Medicina Translacional precisa? Ela necessita:

Estreito convívio entre pesquisadores de área básica e pesquisadores clínicos – visão bidirecional;

Instituições que permitam integração dos serviços experimentais e clínicos (exemplos: pesquisadores em dedicação adequada com tecnologias disponíveis, redes de comunicações e capacidade para testes clínicos);

Orçamento adequado a fundo perdido – é necessário investir, tanto na formação de pesquisadores, nas condições de trabalho e nas estruturas necessárias aos programas de pesquisa

Neste particular o apoio governamental é essencial, dadas as grandes necessidades dos sistemas mencionados.

Em conclusão, a Medicina Translacional é uma nova fronteira a ser conquistada para o avanço da ciência e o rápido desenvolvimento do progresso no cuidado médico.

Referências bibliográficas:

Maroko PR, Kjekshus JK, Sobel BE, et al. Factors Influencing Infarct Size Following Experimental Coronary Artery Occlusions. *Circulation* 1971; 43: 67-82

Diamond GA, Forrester JS, Da Luz PL, et al. Post-extrasystolic potentiation of ischemic myocardium by atrial stimulation. *Am Heart J* 1978; 95(2): 204-209.

Friedman M, Friedland GW. As dez maiores descobertas da Medicina. Editora Companhia das Letras, 2000.

Kannel WB, Thomas RD, Kagan A, et al. Factors of Risk in the Development of Coronary Heart Disease – Six-Year Follow-up Experience – The Framingham Study. *Annals of Internal Medicine* 1961; 55: 33-50.

Goldstein JL, Brown MS. A golden era of Nobel laureates. *Science* 2012; 338: 1033-34.

Endo A, Tsujita Y, Kuroda M. Inhibition of Cholesterol Synthesis in vitro and in vivo by ML-236-A ML-236B, Competitive Inhibitors of 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A Reductase. *Eur. J. Biochem* 1977; 77: 31-36.

Da Luz PL, et al. Drugs and lifestyle for the treatment and prevention of coronary artery disease comparative-analysis of the scientific basis. *Braz J Med Biol.* 2011; 44: 973-991.

Medicina translacional em microcirculação

Prof. Eliete Bouskela

Em relação à fisiologia cardiovascular e à microcirculação, sabe-se, atualmente, que a disfunção endotelial ocorre precocemente no processo de aterosclerose. A aterosclerose pode ser definida como uma doença progressiva e dinâmica, oriunda da combinação de disfunção endotelial e inflamação, que estão presentes em todas as etapas do processo aterogênico e aterotrombótico.

As células endoteliais podem liberar tanto fatores vasoconstritores (como angiotensina, endotelina, entre outros) quanto vasodilatadores (como o óxido nítrico, a prostaciclina, entre outros). Mas quais são os métodos disponíveis para se avaliar a função endotelial e microvascular? Estes métodos podem ser funcionais (por exemplo pletismografia por oclusão venosa) ou estruturais (por exemplo, a espessura íntima-média).

O endotélio possui diversas funções: regulação do tônus vascular, regulação da adesividade plaquetária, regulação da coagulação, regulação da fibrinólise e regulação da adesividade de leucócitos.

A presença de disfunção endotelial pode ser estudada na artéria braquial, por exemplo. Atualmente já se sabe que a circulação cutânea humana é um bom modelo da função microvascular do organismo. Assim sendo, a pele é o principal sítio disponível em humanos para examinarmos, de forma não-invasiva, a morfologia e a dinâmica (reatividade) capilar.

Estudos na área de microcirculação e obesidade vêm sendo realizados. No Brasil, a partir de 1930, a incidência de câncer e de doenças cardiovasculares vem aumentando. Sabe-se que a obesidade tem uma importância grande nestas patologias. Atualmente vê-se o adipócito como uma célula endócrina, que libera várias citocinas, como por exemplo, PAI-I, IL-6, leptina e adiponectina.

Nas últimas décadas, a incidência de obesidade em crianças também está aumentando. Este aumento da incidência de obesidade ocasiona um aumento subsequente na incidência de Síndrome Metabólica, que é um fator de risco já bem estabelecido para doenças cardiovasculares. Há estudos que evidenciam a presença de placas ateroscleróticas em aorta e coronárias de crianças, a partir dos 2 anos de idade. E quanto mais fatores de risco estão presentes, maior a presença destas placas. A obesidade ocasiona uma infiltração de macrófagos no tecido adiposo visceral, o que diminui a secreção de adiponectina (que é a única citocina boa produzida por este

tecido) e aumenta a secreção de todas as outras. Isto ocasiona um aumento do estresse oxidativo, aumento da resistência à insulina e disfunção endotelial.

Existem trabalhos que investigaram os efeitos sistêmicos e hemodinâmicos do exercício em ratos controle e obesos com resistência à insulina, constatando que o exercício ocasiona aumento do fluxo de sangue femoral em ambos os grupos, com subsequente aumento da secreção de óxido nítrico e diminuição da resistência vascular periférica. Este efeito benéfico do exercício também foi evidenciado em humanos. Outros estudos mostraram que ratos magros possuem uma densidade capilar funcional (número de capilares com hemácias circulantes por unidade de área de tecido) maior do que a de ratos obesos. Investigações subsequentes demonstraram que o exercício ocasionou aumento significativo da densidade capilar nos ratos obesos, o que não ocorreu nos ratos magros. Isto significa que vale muito a pena exercitar um obeso, inclusive para aumentar o número de capilares!

Quando se injeta insulina em indivíduos magros, há uma diminuição da resistência vascular periférica e aumento do fluxo sanguíneo vascular. Entretanto, quando se injeta insulina em obesos, não se observa mais este efeito.

Um estudo com hamsters provenientes de ninhada reduzida (estudo comparando hamsters de ninhada com 3 filhotes *versus* hamsters de ninhada com 10 filhotes, alimentados pela mãe durante 21 dias) evidenciou, no grupo com ninhada reduzida, que apenas 17 dias (a ninhada é reduzida 4 dias após o nascimento) de aleitamento ocasionou aumento da massa corporal, do índice de gordura corporal e diminuição da vasodilatação endotélio-dependente, mediada por acetilcolina (Figura 1). Ou seja, esta hiper-alimentação por

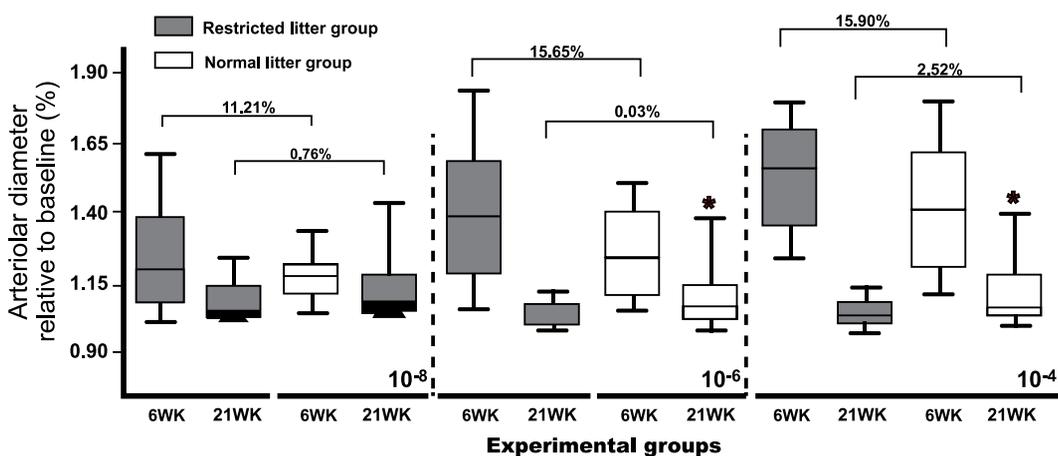
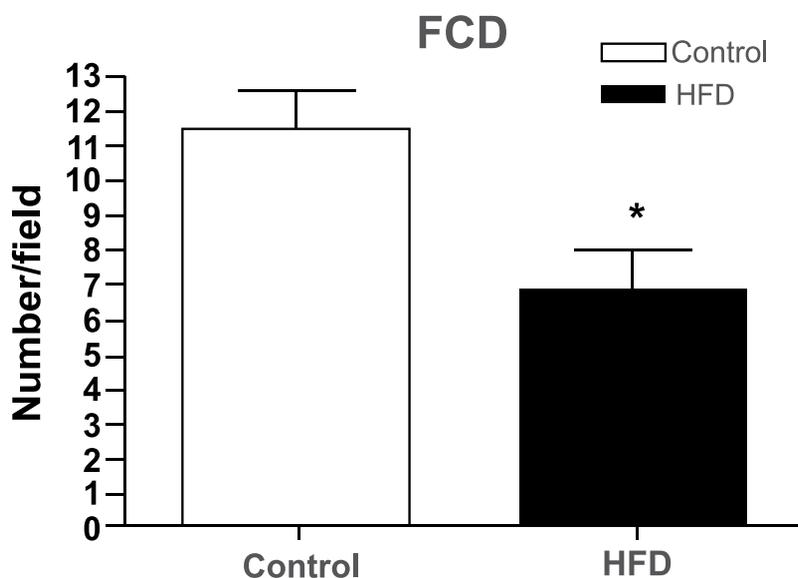


Figura 1. Reatividade microvascular após aplicação tópica de diferentes concentrações (10^{-8} , 10^{-6} a 10^{-4} M) de acetilcolina. Os valores percentuais representam a diferença quantitativa entre os grupos com e sem redução no número de filhotes. 6wk = 6 semanas; 21 wk = 21 semanas; * significativamente diferente do grupo RL ($p < 0,05$). (Leite et al., 2012).

apenas 17 dias já é capaz de causar disfunção endotelial. Um outro modelo que utiliza uma dieta hiperlipídica também em hamsters, mostrou que esta dieta ocasiona ligeiro aumento da massa corporal. Entretanto, quando se injeta glicose nestes animais, há um aumento de glicemia maior do que no grupo controle. E quando se injeta insulina, também há uma glicemia maior, mostrando que estes animais são intolerantes à glicose e resistentes à insulina. Nestes animais alimentados com dieta hiperlipídica também há um menor recrutamento capilar (figura 2) e maior inflamação.

Figura 2. Densidade capilar funcional (FCD) na bolsa da bochecha de hamsters alimentados com dieta hiperlipídica (HFD, n=12) ou controle (control, n=12) durante 16 semanas. Os dados estão expressos como média \pm DP, representado pela barra vertical. * significativamente diferente do grupo controle ($p < 0,05$) (Costa et al., 2011).



Transpondo para a clínica, um método atualmente utilizado para avaliar a função endotelial e microvascular em pacientes é a videocapilaroscopia dinâmica do leito periungueal. Este método permite a mensuração de parâmetros morfológicos (diâmetro das alças capilares, através da medida da largura da coluna de hemácias) e funcionais (densidade capilar funcional, velocidade de deslocamento das hemácias em repouso, pico da velocidade de deslocamento das hemácias e tempo para o pico da velocidade de deslocamento das hemácias durante a hiperemia reativa, após 1 min de oclusão, feita na base do dedo que estamos observando). Este exame é não invasivo e demora no máximo 10 minutos para ser realizado.

Assim sendo, a videocapilaroscopia periungueal pode ser realizada já em crianças, a partir dos 4 anos de idade. Estudos com este método evidenciaram que o tempo para se chegar à velocidade máxima aumenta, em mulheres jovens obesas ou com sobrepeso, mesmo na ausência do diagnóstico de síndrome metabólica (Figura 3). Outro estudo também evidenciou presença de disfunção microvascular em adolescentes obesos. Há um estudo sobre disfunção microvascular em andamento, com

crianças obesas e com sobrepeso. Dados iniciais já evidenciam disfunção microvascular nestas crianças.

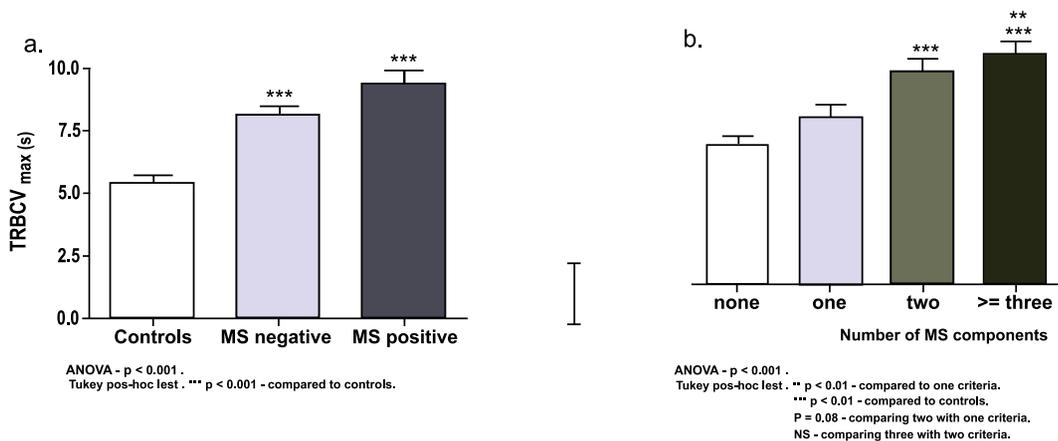


Figura 3. disfunção microvascular em mulheres jovens com (MS positivo) ou sem (MS negativo) diagnóstico de síndrome metabólica (MS) e b - de acordo com o número de componentes para o diagnóstico de MS em todo o grupo. (Kraemer-Aguiar et al., 2010).

Concluindo, podemos afirmar que a análise da fisiologia e da fisiopatologia da microcirculação nos dá a perspectiva do processo da doença e pode fornecer a ligação entre a medicina clínica e a molecular.

Referências bibliográficas:

Wiernsperger N, Nivoit P, Kraemer-Aguiar LG, Bouskela E: Microcirculation and the metabolic syndrome. *Microcirculation* 14(4-5):403-438, 2007.

Wiernsperger N, Nivoit P, Bouskela E: Microcirculation in obesity: an unexplored domain. *Anais da Academia Brasileira de Ciências* 79(4):617-638, 2007.

Kraemer-Aguiar LG, Maranhão PA, Cyrino FZGA, Bouskela E: Waist circumference leads to prolonged microvascular reactive hyperemia response in young overweight/obese women. *Microvascular Research* 80:427-432, 2010.

Costa RRS, Villela NR, Souza MGC, Boa BCS, Cyrino FZGA, Silva SV, Lisboa PC, Moura EG, Barja-Fidalgo TC, Bouskela E: High fat diet induces central obesity, insulin resistance and microvascular dysfunction in hamsters. *Microvascular Research* 82:416-422, 2011.

Leite RD, Kraemer-Aguiar LG, Boa BCS, Cyrino FZGA, Nivoit P, Bouskela E: Muscle endothelial-dependent microvascular dysfunction in adulthood due to early postnatal overnutrition. *Microvascular Research* 84(1):94-98, 2012.

Medicina translacional em câncer

Prof. Gilberto Schwartzmann

A Oncologia é uma área com muitos exemplos interessantes de aplicação da Medicina Translacional. O velho paradigma de que o câncer representa um conjunto de doenças caracterizadas por defeitos na regulação da proliferação celular fez com que a vasta maioria das drogas anticâncer desenvolvidas até o final dos anos 80 tivessem como alvo a duplicação dos ácidos nucleicos e o aparelho da mitose (1).

Em consequência, drogas citotóxicas pouco seletivas e com baixo índice terapêutico foram desenvolvidas. Esta estratégia trouxe um impacto significativo na curabilidade de várias neoplasias, como a doença de Hodgkin, as leucemias agudas e os tumores de células germinativas e gestacionais. No entanto, o impacto na curabilidade de tumores sólidos comuns do adulto, como o câncer de pulmão, trato digestivo, próstata e mama foi muito limitado (1).

Nas últimas três décadas, ocorreram grandes avanços no entendimento da biologia molecular do câncer. Vários defeitos moleculares fundamentais na biologia tumoral foram desvendados, tais como alterações no controle da morte celular, diferenciação celular, angiogênese, síntese de fatores de crescimento e seus receptores, bem como defeitos no sistema imunológico e no metabolismo tumoral, os quais permitiram que se desenvolvessem novas estratégias terapêuticas contra o câncer com uma clara base molecular (Tabela 1) (2).

Proteínas reguladoras da morte celular
Proteínas reguladoras da diferenciação celular
Angiogênese e microambiente tumoral
Fatores de crescimento tumoral e seus receptores
Proteínas transdutoras de sinais intracelulares
Proteínas reguladoras da resposta imunológica contra o tumor
Proteínas reguladoras de efeitos epigenéticos no tumor

Tabela 1. Exemplos de novos alvos moleculares em Oncologia

As principais estratégias hoje utilizadas, para que se possa interferir nestes defeitos moleculares mais específicos, envolvem o uso de anticorpos monoclonais contra fatores de crescimento ou seus receptores; pequenas

moléculas inibidoras de tirosino-quinases, as quais fazem a transdução de sinais da membrana celular até o núcleo das células; e anticorpos monoclonais que favorecem o reconhecimento de células tumorais pelo sistema imunológico (Tabela 2).

Alvos Moleculares	Agente
Anticorpos Monoclonais	
HER-2	Trastuzumabe
EGFR	Cetuximabe
CD20	Rituximabe
VEGF	Bevacizumabe
CTL4	Ipilimumabe
PD1	Nivolumabe/Lambruzumabe
PD-L1	MPDL3280A
Pequenas moléculas inibidoras de quinases	
BCR-ABL	Imatinibe, Nilotinibe, Dasatinibe
VEGFR/PDGFR	Sorafenibe, Sunitinibe, Pazopanibe
B-RAF	Vemurafenibe
VEGFR	Vandetanibe
mTOR	Everolimus, Tensirolimus

Tabela 2. Exemplos de novos alvos moleculares e agentes anticâncer

Estas novas estratégias de tratamento tem como base a identificação de alvos moleculares relevantes para o crescimento do tumor. Isto não é novo em Oncologia. Há décadas, pacientes com câncer de mama, cujos tumores expressam receptores hormonais, são tratados com agentes antiestrogênicos, como o tamoxifeno, um bloqueador destes receptores (3).

Um exemplo é a descoberta de que cerca de 25% das mulheres com o câncer de mama apresentam amplificação do oncogene HER-2 no tumor, a qual confere maior agressividade à doença e menor sobrevida. Isto levou ao desenvolvimento de medicações que interferem na sinalização por este receptor. O trastuzumabe é um anticorpo que bloqueia o receptor HER-2, produzindo regressões tumorais significativas nestas pacientes (4).

Na leucemia mielóide crônica, há uma translocação cromossômica característica, que resulta na codificação de uma proteína anormal, bcr-abl, cuja função é crítica na gênese desta doença. Os agentes imatinibe e nilotinibe inibem a atividade desta proteína e revolucionaram o tratamento desta leucemia (5).

Na leucemia promielocítica aguda, descobriu-se que a ocorrência de uma mutação no receptor do ácido retinóico (vitamina A) faz com que estas células não amadureçam normalmente. Com o uso de análogos da vitamina A é possível corrigir parcialmente este defeito, reduzindo o número de complicações da doença e aumentando significativamente a expectativa de vida destes pacientes (6).

Outro exemplo de sucesso desta abordagem translacional em Oncologia é o uso de anticorpos monoclonais anti-CD20 (um marcador de superfície de linfócitos) no tratamento de linfomas não-Hodgkin. Este anticorpo tem mostrado vantagens em sobrevida em vários tipos de linfomas CD20 positivos, quando associados à quimioterapia convencional (7).

Vários tipos de câncer expressam de forma anormal receptores do fator de crescimento epidérmico (EGF). O anticorpo monoclonal cetuximabe inibe estes receptores na superfície de células tumorais, impedindo que haja sinalização por esta via. Com isto, há regressão de tumores que sejam dependentes desta via de sinalização para o seu crescimento. O cetuximabe está aprovado para uso no tratamento de pacientes com câncer colo-retal avançado (8).

No câncer de células claras renais, há a presença de mutação no gene VHL (Von Hippel-Lindau) em 60-70% dos casos. Isto desregula a produção do fator de crescimento de endotélio vascular (VEGF), o qual aumenta o estímulo angiogênico neste tumor. Anticorpos anti-VEGF, como o bevacizumabe, e inibidores de quinases que participam desta via de sinalização, como o sunitinibe e o sorafenibe, tem revelado atividade antitumoral significativa em tumores renais, gliomas, hepatocarcinoma e outros (9,10).

Mais recentemente, imunoconjugados com atividade antitumoral foram desenvolvidos, os quais combinam a especificidade de anticorpos monoclonais com a atividade citotóxica de quimioterápicos. Regressões tumorais significativas tem sido descritas com esta estratégia em pacientes com câncer de mama HER-2 positivo e linfomas de Hodgkin (11).

Moduladores da ativação de linfócitos T citotóxicos tem sido também desenvolvidos, a partir da modulação de receptores de CTL4, PD-1 e PD-L1, com resultados promissões em várias neoplasias avançadas, como melanoma maligno, câncer de pulmão e outros (12).

Em resumo, poder-se-ia afirmar que há grande entusiasmo na comunidade científica com o advento de novas estratégias terapêuticas baseadas na medicinal translacional. O reconhecimento, no laboratório, das alterações moleculares relevantes para o comportamento de cada neoplasia,

permite que se identifiquem intervenções terapêuticas mais seletivas. Esta transferência de conhecimentos gerados no laboratório abre novos horizontes para que surjam tratamentos mais ativos e menos tóxicos.

Referências bibliográficas:

Schwartzmann G, Ratain MJ, Cragg GM, Wong JE, Saijo N, Parkinson DR, Fujiwara Y, Pazdur R, Newman DJ, Dagher R, Di Leone L. Anticancer drug discovery and development throughout the world. *J Clin Oncol*. 2002 Sep 15;20(18 Suppl):47S-59S.

Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000 Jan 7;100(1):57-70.

Ruddy KJ, Desantis SD, Gelman RS, Wu AH, Punglia RS, Mayer EL, Tolaney SM, Winer EP, Partridge AH, Burstein HJ. Personalized medicine in breast cancer: tamoxifen, endoxifen, and CYP2D6 in clinical practice. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Oct;141(3):421-7.

Chen TW, Bedard PL. Personalized medicine for metastatic breast cancer. *Curr Opin Oncol*. 2013 Nov;25(6):615-24.

Jabbour E, Cortes J, Ravandi F, O'Brien S, Kantarjian H. Targeted therapies in hematology and their impact on patient care: chronic and acute myeloid leukemia. *Semin Hematol*. 2013 Oct;50(4):271-83.

Mi JQ, Li JM, Shen ZX, Chen SJ, Chen Z. How to manage acute promyelocytic leukemia. *Leukemia*. 2012 Aug;26(8):1743-51.

Griffin MM, Morley N. Rituximab in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma--a critical evaluation of randomized controlled trials. *Expert Opin Biol Ther*. 2013 May;13(5):803-11.

Cheng YD, Yang H, Chen GQ, Zhang ZC. Molecularly targeted drugs for metastatic colorectal cancer. *Drug Des Devel Ther*. 2013 Nov 1;7:1315-22.

Claesson-Welsh L Blood vessels as targets in tumor therapy.. *Ups J Med Sci*. 2012 May;117(2):178-86

Roesler R, Brunetto AT, Abujamra AL, de Farias CB, Brunetto AL, Schwartzmann G. Current and emerging molecular targets in glioma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010 Nov;10(11):1735-51.

Feld J, Barta SK, Schinke C, Braunschweig I, Zhou Y, Verma AK. Linked-in: design and efficacy of antibody drug conjugates in oncology. *Oncotarget*. 2013 Mar;4(3):397-412.

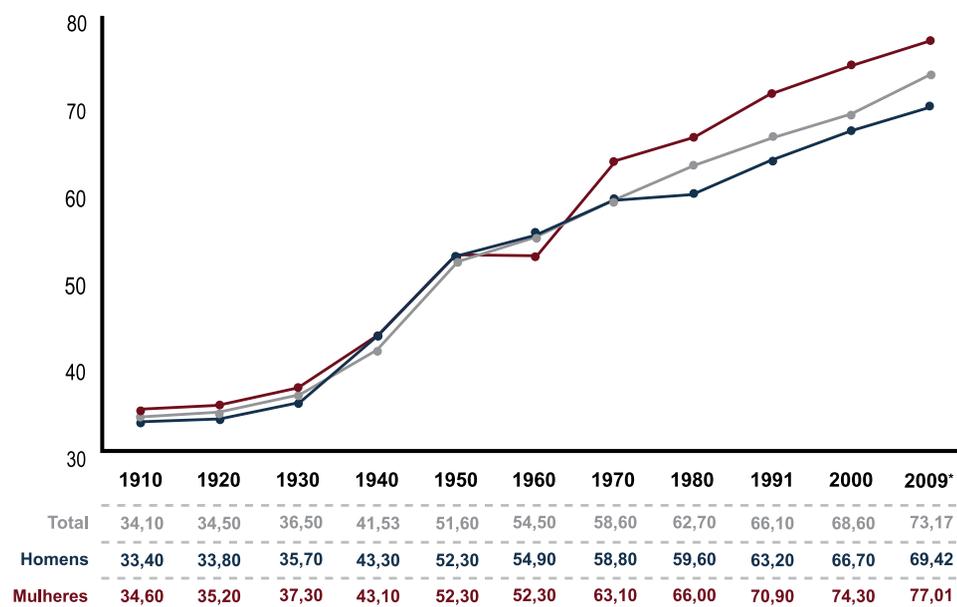
Ott PA, Hodi FS, Robert C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. *Clin Cancer Res*. 2013 Oct 1;19(19):5300-9.

A medicina translacional é entendida como um processo para acelerar a criação e a transferência do conhecimento à prática médica de maneira eficiente e rápida. Neste sentido, trata-se de uma oportunidade para alavancar a reestruturação do sistema de saúde no mundo e, principalmente, em nosso país.

O espetacular aumento da qualidade de vida e da longevidade humana no último século se deve em grande parte a melhora da qualidade de vida e a implantação de Sistemas de Saúde (Figura 1). Eles se sofisticaram, representam porcentagem grande dos gastos das nações (cerca de 8% no Brasil e até 17% nos EUA), mas também se tornaram motivos de queixas para gestores e usuários.

Figura 1

Esperança de vida ao Nascer, segundo Sexo – Brasil –1910; 1920; 1930; 1940; 1950; 1960; 1970; 1980; 1991; 2000 e 2009⁶



Fonte: Censo Demográfico (1980; 1991; 2000) - SIDRA/IBGE; PNAD/IBGE(2009). Elaboração: SPS/MPS.

Graziela Ansiliero. Informe da Previd. Social. vol. 23(5). 2011

Neste período a prática médica buscou equilibrar “possibilidades e probabilidades” e nos últimos 50 anos houve incorporação gradual da objetividade à atividade médica graças ao uso mais amplo da metodologia científica na área.

Três componentes contribuíram para o progresso na área: a experiência pessoal e a visão geral da saúde e da doença do profissional de saúde; a compreensão do mundo epidemiológico; e a compreensão de mecanismos básicos. Um dos papéis da medicina translacional seria catalisar o processo integrado para aumentar a compreensão do mundo epidemiológico, suas relações com mecanismos biológicos fundamentais e maneiras eficientes de transferir o conhecimento para uso amplo na população.

Há vários exemplos de sucesso na utilização do método científico em prol da Saúde, mas o estudo na cidade de Framingham apoiado pelo NIH continua sendo emblemático. A não redução da mortalidade geral após uso amplo dos antibióticos era uma questão importante há 70 anos atrás. Demonstrou-se então que os índices de mortalidade estavam associados as doenças cardiovasculares e delineou-se o estudo de Framingham para identificar os fatores que influenciavam estas doenças. Os principais achados do estudo de Framingham continuam válidos e são utilizados para orientar a promoção da saúde e amparar intervenções terapêuticas relacionadas as doenças cardiovasculares como a hipertensão arterial sistêmica e a diabetes mellitus. O conhecimento dos fatores de risco e modelos de intervenção representariam os elementos para intervir na prevenção de morte por causa cardiovascular. Porém, o modelo atual do sistema de saúde apresenta problemas de sustentabilidade e de eficiência. Dois terços do que se gasta em saúde são alocados para tratar doenças crônico-degenerativas, cujas principais características são o caráter multifatorial e a manifestação tardia, os sintomas geralmente surgem no final, aonde não se consegue mais alterar a história natural da doença. O segundo problema que merece atenção é a nossa (in) capacidade em transferir conhecimento para o consumidor ou o sistema de saúde. Isto foi demonstrado, por exemplo, no estudo Corações do Brasil, patrocinado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, no qual participaram 72 cidades brasileiras com mais de 100 mil habitantes. Um inquérito cuidadoso revelou que quando as pessoas de uma amostra de todo o país sabiam ser portadoras de “colesterol alto” somente 15% estavam em tratamento. Em relação a hipertensão arterial sistêmica e diabetes, um quadro semelhante foi observado e somente 52 e 54% estavam sob tratamento medicamentoso com drogas que são ou deveriam estar disponíveis no SUS, o Sistema Único de Saúde. Isto demonstra uma grande falha na transmissão e incorporação de conhecimentos à população. A Academia sempre acreditou que a sua missão utilizando o método científico se limitava a criar o conhecimento e formar recursos humanos especializados. O quadro atual mostra que a opção por

terceirizar a transferência do conhecimento para uso amplo para o setor público ou privado não funcionou. Ou seja, o papel dos grandes centros médicos associados às Faculdades de Medicina tem que ser repensado e incluir na sua missão desenvolvimento de estratégias para incorporação racional dos novos conhecimentos com base no método científico.

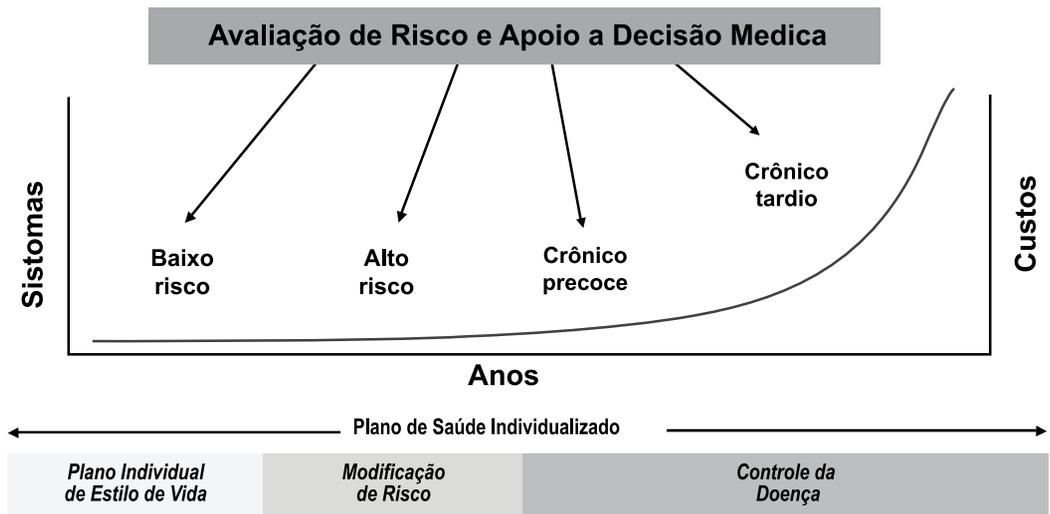
Há de se considerar ainda que existe uma grande expectativa de que a prática médica ganhe eficiência e torne-se cada vez mais específica e individualizada. A compreensão da complexa interação entre fatores genéticos e ambientais explica cada vez melhor porque somos únicos, mesmo sendo gêmeos idênticos, porque as doenças se manifestam de maneira particular em cada um de nós e porque métodos diagnósticos e terapêuticos não funcionam de maneira igual para todos os pacientes. O desenvolvimento de métodos diagnósticos e drogas se baseia em demonstração de eficácia e segurança para um grande número de pessoas testadas (ensaios clínicos com centenas ou milhares de pacientes), mas progressivamente estamos mudando para modelos que se baseiam em estratégias mais específicas e individualizadas.

A chamada era pós-genômica foi iniciada há cerca de 12 anos após a disponibilização das sequências do genoma de várias espécies incluindo a humana. Os desdobramentos deste grande projeto conduzido em escala mundial terá efeitos em várias atividades e especialmente na saúde humana, especialmente agora que estamos prestes a ter sequências de genoma disponibilizadas para cada indivíduo.

Com tamanha evolução é difícil aceitar que a prática médica continua sendo basicamente reativa ao invés de antecipativa (preditiva) e preventiva. Grande parte dos tratamentos ainda se baseiam em tentativa e erro e é raro acertar a droga certa na primeira tentativa para doenças comuns como as cardiovasculares e as neoplasias. Além disto, estima-se que 30-50% das drogas prescritas não estão atingindo os efeitos desejáveis nos pacientes que as recebem, confirmando a máxima de que “um único tamanho não serve para todos” (*one size does not fit all*).

A expectativa é que as práticas na era pós-genômica permitam um aumento gradual da especificidade das ações médicas, primeiro para subgrupos de pacientes e finalmente para indivíduos. Isto trará maior eficiência ao sistema permitindo a identificação de grupos de risco ou mais susceptíveis na população geral e o estabelecimento de plataformas de intervenção em longo prazo não limitadas ao tratamento com drogas e cada vez mais direcionadas a promoção da saúde (Figura 2).

Figura 2



Modified from Snyderman R. JCI, 2004

Uma parcela importante dos gastos do sistema de saúde está na sustentação do modelo de produção de novas drogas pela indústria farmacêutica que revolucionou a prática médica no último século. O modelo empregado na produção das chamadas drogas campeãs que são recitadas para milhares de pacientes no mundo todo, entretanto, tornou-se insustentável. Nesta área são esperadas transformações que resultarão em desenvolvimento de drogas mais específicas e dirigidas para um subgrupo de pacientes. É possível antecipar que drogas que foram perdidas no custoso processo de desenvolvimento de drogas campeãs possam ser reexaminadas sob a ótica de atuarem efetivamente e sem efeitos colaterais importantes em um subgrupo de pacientes. O padrão ouro no desenvolvimento de novas drogas reside ainda em uma fase custosa para a indústria onde a eficácia e o perfil de segurança são avaliados em milhares de pacientes no mundo todo antes que a droga seja disponibilizada para uso amplo com autorização de agentes regulatórios nacionais. Imagina-se que o melhor conhecimento das interações genético e epigenéticas associadas à gênese das diversas doenças permita que os testes clínicos de novas drogas sejam realizados de maneira mais rápida, com menor custo e utilizando um menor número de pacientes.

Estas são algumas das mudanças em curso e que impactarão positivamente o sistema de saúde em futuro próximo, mas existem problemas difíceis a serem resolvidos para que os benefícios sejam maiores que eventuais aspectos negativos desta transformação.

Antecipar ou prever doenças antes que elas se manifestem e na ausência de sinais e sintomas requer educação e treinamento dos profissionais de saúde e novas recomendações e diretrizes de conduta médica.

Neste cenário mais determinístico a sociedade terá que se precaver para que os indivíduos não venham a ser excluídos do mercado de trabalho ou marginalizados do sistema de saúde e previdenciário com base no conhecimento de susceptibilidade a doenças. Novos acordos sociais serão necessários para preservar e balancear escolhas individuais e da sociedade.

A transição do modelo de desenvolvimento de drogas campeãs de uso amplo para drogas dirigidas a subgrupos de pacientes e associadas a diagnósticos e testes específicos necessitará de novos modelos de negócio e regulamentação específica. Existem características peculiares entre a indústria farmacêutica e a diagnóstica e o futuro requer maior integração dos dois setores e atuação em um ambiente interdependente que não ocorre hoje.

Estes pontos ilustram o potencial e alguns dos desafios para as transformações do sistema de saúde na era pós-genômica. É importante ressaltar que o sucesso das sociedades que lideraram o progresso, a geração de riquezas e a melhora da qualidade de vida no último século estão correlacionados com a criação de um ambiente favorável à inovação e empreendedorismo.

Quais são as características deste ambiente e por que ele não é replicado facilmente são desafios que preocupam líderes do mundo todo. As evidências indicam que é essencial governos fazerem a sua parte sustentando de maneira eficiente e continuada a pesquisa básica, educação e a infraestrutura.

O sucesso da transformação do sistema de saúde não fugirá a regra e o país deverá ser permissivo a inovação e ao empreendedorismo necessitando de pesquisa básica, educação e infraestrutura competitivas. Destaca-se neste contexto a tecnologia de informação em saúde que é precária no país e em grande parte do mundo e sem a qual dificilmente o Sistema de Saúde pós-genômica será implantado.

A tecnologia de informação em saúde foi implantada primeiro para melhorar a eficiência do processo como um todo e diminuir os erros médicos e os custos, mas está se tornando um componente fundamental para o desenvolvimento da medicina personalizada. Ela permitirá integrar dados de resultados clínicos e de pesquisas em genéticas e biomarcadores. A Medicina Personalizada demandará sistemas que possam lidar, compartilhar e analisar dados genéticos e resultados clínicos de maneira integrada e em tempo hábil.

A melhor compreensão da complexa relação entre genes, epigenética e a gênese de doenças resultará no desenvolvimento de ferramentas de apoio à decisão clínica para auxiliar profissionais de saúde no tratamento de pacientes.

O desafio não é apenas tecnológico para obtenção de grande quantidade de dados clínicos e genéticos de cada paciente, mas o que fazer com todas

as informações. Os dados que estamos ou deveríamos estar coletando demandam uma infraestrutura de tecnologia de informação dedicada e específica que não existe ou que no melhor cenário é insuficiente e está fragmentada em vários locais.

Neste contexto, a Medicina Translacional é muito mais do que uma simples plataforma para geração e aplicação de conhecimentos no sistema de saúde, ela representa uma plataforma estratégica para os países iniciarem a tão desejada reengenharia do Sistema de Saúde. Finalmente, considerando que vivemos no país mais populoso, com dimensões continentais, que possui um sistema de saúde universal – SUS – estruturado ao nível municipal, estadual e federal há motivos de sobra para imaginar que a implantação destas plataformas represente oportunidade única para agilizar a transformação do sistema de saúde em nosso meio em benefício da nossa população e para participar ativamente de processo de inovação e geração de riquezas em área com importância global.

Referências bibliográficas:

Alves JED e Cavenaghi S. Tendências demográficas dos domicílios e das famílias no Brasil. Aparte e Inclusão Social em Debate: <http://www.ie.ufrj.br/aparte/>

Ansiliero G. Censo 2010: Primeiros resultados e implicações para a Previdência Social. Informe da Previdência Social 23(5): 3-16, 2011.

Snyderman R. The AAP and the transformation of medicine. J. Clin Investig 114(8):1169-1173, 2004.

Medicina translacional em oftalmologia

Prof. Rubens Belfort Júnior

A Medicina Translacional é uma das evoluções da Medicina Baseada em Evidências. Mas o que há de interessante nessa abordagem de saúde humana? Ela fornece a integração da medicina clínica com as ciências básicas, sociais e políticas, otimizando os cuidados aos pacientes através de pesquisas que atendam demandas da sociedade.

Deve levar em conta as necessidades não atendidas (*unmet needs*) e a melhor maneira de resolvê-las. Uma abordagem integrada às diferentes áreas envolvidas. O conceito é antigo e há quem afirme ser apenas uma nova palavra para englobar uma parte da pesquisa tradicional. Na verdade, a medicina translacional é realizada há séculos. Em 1879, quando 10% das crianças nascidas em hospitais na Europa ficavam cegas, acabou-se descobrindo a *Neisseria* e posteriormente o Nitrato de Prata a 1%, que continua, até hoje, como o tratamento padrão para a profilaxia da doença. Na verdade, um Obstetra colhendo material ocular dos recém-natos e levando-os para análise com cientista da então nascente Microbiologia terminou por identificar a causa da Oftalmia Neonatal.

A Medicina Translacional engloba estudos de ciência básica que definem os efeitos biológicos da terapêutica em humanos; investigações em humanos que definem a biologia da doença e fornecem o fundamento científico para o desenvolvimento de terapias novas ou aperfeiçoadas para doenças humanas; estudos não-humanos ou não-clínicos, conduzidos com o intuito de auxiliar o avanço terapêutico e qualquer ensaio clínico terapêutico para avaliar toxicidade e/ou eficácia de recursos diagnósticos ou terapêuticos.

Um dos exemplos de Pesquisa Translacional é a que ocorre na indústria farmacêutica, que pela ausência do papel indutor e regulador do Estado, nos Estados Unidos ou em outros países é praticamente quem norteia a investigação de novos produtos, baseado sempre no mercado potencial e lucro financeiro final do produto. O modelo é perverso. Por meio da Pesquisa Translacional, as necessidades não satisfeitas são identificadas e pesquisas diferentes acopladas e realizadas visando à obtenção dos desfechos estabelecidos (visando o lucro). Mas a pressão social e econômica pode fazer a diferença.

A Medicina Translacional deve ter uma interação permanente entre: paciente, comunidade, médico clínico, pesquisador básico e governo/indústria. As companhias farmacêuticas têm criado equipes de Medicina Translacional, para

facilitar a interação entre a pesquisa básica e a clínica médica, particularmente nos ensaios. Isto visa valorizar sua pesquisa, resultados e benefícios.

Na Medicina Translacional, há ainda alguns “gargalos” que devem ser sobrepostos: falta de liberdade financeira, corporativismo e regulações (CEP, CONEP, etc). Para se avançar na Medicina Translacional, o ambiente criativo é fundamental. É necessário ir-se além do nosso laboratório, da nossa vivência. E recursos maiores são necessários.

Por isto, o governo e a sociedade devem ter o seu papel, na concessão de *grants* por exemplo, para que a pesquisa translacional possa existir. Um exemplo na área de Oftalmologia aonde isto ocorreu é a degeneração macular relacionada à idade. O *FDA* havia liberado, para esta doença, o Ranizumab desenvolvido pela indústria farmacêutica (*Lucentis*). Entretanto, pesquisadores independentes descobriram que o bevacizumab (*Avastin*) utilizado em Oncologia, muito mais barato também é efetivo e o impacto foi tão grande que pela primeira vez nos Estados Unidos, um medicamento nunca testado ou aprovado pelo *FDA* com esta finalidade passou a ser utilizado e pago pelo sistema de saúde. Neste contexto finalmente, o *NIH* financiou um estudo randomizado para comparar os efeitos destas duas drogas e a conclusão foi que as 2 drogas são igualmente efetivas.

Um exemplo brasileiro de Medicina Translacional em oftalmologia é o estudo de extensa família brasileira com NOHL (Neuropatia Óptica Hereditária de Leber) aonde uma família do Espírito Santo, vem sendo estudada desde 2001. Esse estudo foi induzido pela mãe de um dos pacientes que, inconformada com a cegueira de seu filho e muitos membros da família, terminou, após repetidas frustrações aqui no Brasil, conseguindo o interesse de Fundação Norte Americana por meio da Escola Paulista de Medicina e Universidade do Sul da Califórnia. Uma série de viagens inicialmente exploratórias levou à consolidação de grupo internacional formado pela Escola Paulista de Medicina, a Universidade no Sul da Califórnia e Universidade de Bolonha com, atualmente, mais de 15 anos de estudo e realização de inúmeros trabalhos. Foram estudados até agora 340 membros dessa família (30 já falecidos) comprovando-se a presença dessa mutação genética em cerca de 10%. Após levantamentos epidemiológicos, fatores de risco e caracterização clínica, fenotípica e genética da população passou-se ao estudo funcional também de portadores da mutação genética, sua comprovação exata e atualmente a realização de ensaio clínico com novas drogas em pesquisa e em fase 1, nos Estados Unidos e no Brasil.

Em resumo, também a Oftalmologia é exemplo da necessidade de aplicação de pesquisa Translacional e já existem alguns projetos importantes inclusive no Brasil. Cabe ao Estado e organismos indutores o estímulo de projetos desse tipo, levando-se sempre em consideração que por terem abordagem

usualmente multidisciplinar e necessidade de evolução por maior tempo, é imprescindível para o seu sucesso a implementação adequada de recursos financeiros e humanos, bem como a existência de liberdade pra pesquisa ética, sem os constrangimentos burocráticos e atrasos temporais típicos da ineficiência de órgãos do Ministério da Saúde como ANVISA, CONEP, etc.

Apoio à medicina translacional no Brasil¹: a visão do CNPq

Manoel Barral-Netto²

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (FIOCRUZ-Bahia).

A transformação do conhecimento básico na área biomédica para o uso clínico é um dos trunfos mais importantes no reconhecimento do papel da ciência pela sociedade, mas se constitui num grande gargalo. Muitas das observações feitas em estudos *in vitro* e mesmo em modelos animais não se mostra efetivo para uso clínico. Também há uma grande “perda” de moléculas candidatas a se transformar em medicamentos. Porque muitos dos estudos pré-clínicos não se mostram efetivos para uso em pacientes? As causas são várias. Um estudo recente na área de neurologia lista várias deficiências de estudos pré-clínicos, incluindo problemas no desenho dos estudos; vieses e falta de poder estatístico; falta de possibilidade de generalização; e análises implausíveis. {Howells:2013} Podemos assumir que estes fatores estão também presentes na produção científica brasileira nesta área. Há, provavelmente, outros fatores mais locais que devem ser objeto de análise se desejarmos fortalecer a área da medicina translacional no país.

Uma primeira abordagem para avaliar a atividade da comunidade científica brasileira no tema de medicina translacional foi o de realizar um levantamento de doutores que registram este tema no seu curriculum na base Lattes do CNPq. Apenas 71 doutores usam “medicina translacional” ou “pesquisa translacional” como área de sua atuação (Figura 1) e mais da metade deles tem graduação em medicina. Neste tema, como em vários outros na ciência brasileira, há uma forte concentração no sudeste, visto que 51 dos 71 doutores identificados atuam nesta região, enquanto na região Norte há apenas um, dois na região Centro-Oeste e na região Nordeste seis. Devemos salientar que a ausência de menção à medicina translacional como área de atuação no CV Lattes não exclui a atividade. A baixa frequência na base Lattes parece mais indicar que o termo não é de uso corrente na comunidade brasileira.

Uma outra abordagem para avaliar a atividade brasileira em medicina translacional é de observar sua menção pelos Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia (INCTs). O programa dos INCTs tem por objetivo agregar, de forma articulada, os melhores grupos de pesquisa em áreas de fronteira

da ciência e em áreas estratégicas para o desenvolvimento sustentável do país; assim como impulsionar a pesquisa científica básica e fundamental competitiva internacionalmente e estimular o desenvolvimento de pesquisa científica e tecnológica de ponta associada a aplicações. Tais objetivos indicam que este programa deveria exercer um elevado grau de atração para grupos com atuação avançada em medicina translacional. Apenas três INTCs utilizam o termo na sua designação (o INCT Pesquisa Translacional em Saúde e Ambiente na Região Amazônica, sediado na UFRJ; o INCT de Neurociência Translacional, baseado na USP e o INCT Translacional em Medicina centrado na UFRGS). Como sabemos que muitos outros INCTs da área da saúde têm grande atuação em pesquisa translacional, devemos concluir que este não é um indicador adequado no caso. Como a medicina translacional utiliza diversas denominações e explora fontes de dados muito heterogêneas, há uma dificuldade real de identificar a sua abrangência e atuação, pelo que têm sido elaboradas abordagens especiais, incluindo a avaliação de web semântica. {Machado:2013cc} Para planejar um esforço nacional em medicina translacional será necessário um levantamento mais sistematizado da atuação da comunidade científica brasileira.

Uma outra abordagem para explorar a importância dada no Brasil ao tema da medicina translacional é analisar sua presença nos mecanismos de financiamento. A análise das chamadas públicas recentes feitas pelo CNPq indica apenas uma delas com menção explícita à temática: A Chamada CNPq/DECIT 36/2012 teve como tema “Pesquisa Translacional em Terapia Celular”, com prioridade para projetos em rede ou multicêntricos. Foram apresentados projetos com clara aderência ao tema, como “Terapia celular para reparação cardíaca pós-infarto”, “Medicina translacional aplicada em modelos animais”, “Terapia celular em doenças neuromusculares” e “Rede translacional sobre laminina em terapia celular”, por exemplo, o que demonstra uma ampla área de atuação. É lícito supor-se que atividade de intensidade semelhante ocorra em outros temas para além da terapia celular. Neste sentido, duas iniciativas de redes temáticas, fomentadas pelo CNPq e por várias Fundações Estaduais de Amparo à Pesquisa, como a Rede Malária e a Rede Dengue financiam projetos na área da pesquisa translacional em saúde. Assim também ocorre na chamada para apoio à investigação em Doenças Negligenciadas (Chamada CNPq/DECIT 40/2012) e a de Saúde Bucal (Chamada CNPq/DECIT 10/2012). É muito provável que mais projetos de medicina translacional sejam financiados no Brasil através de mecanismos de financiamento que não identificam o tema de forma explícita entre suas prioridades que naqueles que o especificam. Embora seja muito difícil quantificar o suporte a projetos de pesquisa translacional em saúde, creio ser seguro afirmar que há pouco suporte ao tema.

O aumento do financiamento para a pesquisa translacional em saúde, ainda que necessária, não resolverá todos os problemas. Há que se atentar para aspectos de gestão importantes, que incluem os critérios de avaliação de projetos na área, com uma ênfase na análise da qualidade da pesquisa fundamental, quanto aos aspectos de desenho de estudo, vieses, poder estatístico para esclarecer os objetivos, plausibilidade etc. De grande importância, também, é a reformatação dos mecanismos de financiamento de propostas. Tradicionalmente, as agências no Brasil financiam projetos de curta duração e sem compromisso explícito de financiamento das fases posteriores dos projetos que cumprem adequadamente os seus objetivos e demonstram potencial de aplicação. Na medicina translacional, esta característica leva a que muitas propostas promissoras não passem da fase inicial exploratória sem chance de promover a verdadeira tradução do fundamental para o aplicado.

Ainda que sem a pretensão de apresentar todas as facetas de uma proposta consistente para o desenvolvimento da medicina translacional no Brasil, não podemos esquecer de dois aspectos fundamentais: pessoal capacitado e a cooperação academia-indústria. No tocante ao pessoal devemos lembrar que há um déficit de médicos no Brasil e há pouca atração da carreira científica para os médicos. A falta de médicos-cientistas é sentida em vários países e tem sido objeto de análise em variados fóruns, e recentemente foi tema de duas das mais prestigiosas revistas médicas dos EEUU. {Hahn:2013},{Gottesman:2013} Uma análise aprofundada deste aspecto no Brasil é necessária em qualquer planejamento consequente para estímulo à pesquisa translacional no país.

A interação entre a academia e o setor privado, notadamente a indústria biomédica é um aspecto crítico para o desenvolvimento da pesquisa translacional em saúde. A tradição brasileira de interação entre estes setores é baixa em todos os campos, inclusive no da saúde. Sem superar esta limitação é difícil imaginar que será possível um avanço importante na promoção da pesquisa translacional. Ressalte-se que mesmo nos países nos quais a interação academia-indústria é mais estabelecida e fluida há desafios específicos, aí incluídos os aspectos regulatórios. Aproximadamente na mesma época em que a Academia Brasileira de Ciências promovia o seu simpósio de medicina translacional, a revista *Science Translational Medicine* publicava um extenso texto sobre os desafios regulatórios para a efetiva utilização de novos biomateriais na clínica. {Prestwich:2012}

As dificuldades da pesquisa translacional estão presentes em vários países. É interessante notar que mesmo em países com elevada centralização das decisões, como a China, os problemas são semelhantes: “there remain several obstacles, including lack of sufficient funding, high cost and slow results, shortage of researchers, inadequate samples, and incompatible

data bases.... Further development of translational medicine requires more sources of funding and education, and the most important strategy to promote translational research is to decrease the cost by increasing its efficiency.” {Leng:201h}

O que pode distinguir, nesta etapa, os países com capacidade de atuar a área de pesquisa translacional em saúde é a sua capacidade de planejar e executar adequadamente as etapas necessárias. Os chineses parecem dispostos a atuar: “It is believed that translational medicine in China will realize a leapfrog development in the near future.”{Leng:2012} O estabelecimento de um plano estratégico para o desenvolvimento da medicina translacional no Brasil não pode tardar, apresentando objetivos e metas bem definidos incluindo as áreas prioritárias para estímulo, os mecanismos de avaliação continuada do seu desenvolvimento e da adequação dos mecanismos de apoio, financeiros e outros, necessários para sua execução. Um grupo de trabalho liderado pela Academia Brasileira de Ciências seria um primeiro passo importante para apresentar um plano integrado para o estímulo à pesquisa translacional em saúde no Brasil.

Referências bibliográficas:

Howells DW, Sena ES, Macleod MR. Bringing rigour to translational medicine. *Nat Rev Neurol*. 2013. doi:10.1038/nrneurol.2013.232.

Machado CM, Rebholz-Schuhmann D, Freitas AT, Couto FM. The semantic web in translational medicine: current applications and future directions. *Briefings in Bioinformatics*. 2013:bbt079. doi:10.1093/bib/bbt079.

Prestwich GD, Bhatia S, Breuer CK, et al. What Is the Greatest Regulatory Challenge in the Translation of Biomaterials to the Clinic? *Sci Transl Med*. 2012;4(160):160cm14–160cm14. doi:10.1126/scitranslmed.3004915.

Hahn WC. The perfect storm: challenges and opportunities for translational medicine. *J Clin Invest*. 2013;123(11):4963–4966. doi:10.1172/JCI73221.

Gottesman MM. The role of the NIH in nurturing clinician-scientists. *N Engl J Med*. 2013;368(24):2249–2251. doi:10.1056/NEJMp1302969.

Leng F. Build a two-way road for health industry: the current circumstance of translational medicine in China. *Sci China Life Sci*. 2012;55(10):931–932. doi:10.1007/s11427-012-4377-9.

A visão da faculdade de medicina

Prof. Mário José Abdalla Saad

Um marco teórico na história da pesquisa médica, na época ainda dividida entre pesquisa básica e pesquisa clínica, é o artigo publicado por Albright em 1944(1). Nesse artigo o autor apresenta ao médico pesquisador dois caminhos iniciais, que conduzem ao castelo do sucesso. Os caminhos iniciais são a pesquisa experimental, representada no fluxograma por um roedor, e a pesquisa clínica com pacientes, representada por um estetoscópio. Em quaisquer dos caminhos iniciais, Albright sugere 10 mandamentos do que deve ser feito, e 10 mandamentos do que não deve ser feito, no caminho convergente para ser bem sucedido em pesquisa. De maneira resumida e com tradução livre, estes mandamentos são:

O que se deve fazer:

- Ter um bom intelecto;
- Desenvolver a curiosidade;
- Ser ambicioso;
- Ter originalidade;
- Obter financiamento para o desenvolvimento da pesquisa;
- Olhar um problema/desafio de todos os pontos de vista;
- Fazer medidas;
- Sempre que possível organizar os dados em uma planilha;
- Desenvolver uma teoria ou no mínimo correlacionar o seu trabalho com o conhecimento humano disponível;
- Reservar algum tempo durante o dia para reflexão.

O que não se deve fazer:

- Não tenha as suas “janelas” muito abertas; instale algumas “persianas”;
- Não seja muito ambicioso;
- Não fuja do primeiro obstáculo que aparecer;
- Não seja um investigador solitário;
- Não seja cheio de segredos;
- Não se deixe enganar pelos números (falsa sensação de segurança);
- Não seja escravo de suas teorias. Os resultados determinam as hipóteses.

Não fique perturbado por pressões por resultados tangíveis, tais como papers ou Teses;

Evite ou reduza ao necessário as atividades administrativas.

Não perca a chave do sucesso: uma boa personalidade.

A pesquisa biomédica em geral segue a seguinte ordem:



A Pesquisa translacional pode ser entendida como a tradução de descobertas científicas para a melhoria da saúde. Ela é o movimento do conhecimento do laboratório para a sua aplicação na prática clínica e na comunidade (*bench-to-bedside e bedside –to-community*) (2). Obviamente isto é um Sistema complexo que requer a participação da pesquisa básica (3,4) atuando de maneira muito importante e bem sendimentada em paralelo ao desenvolvimento de protocolos que vão investigar importantes problemas populacionais.

Existem classificações da Pesquisa Translacional em T0 a T4, em que o T0 envolve a identificação de problemas, oportunidades e a abordagem dos problemas; T1 que envolve o básico – candidato à aplicação em saúde (envolvendo as fases I e II dos estudos clínicos); T2 da aplicação à segurança e eficácia (envolvendo estudos fase III); T3 disseminação, implementação e difusão (envolvendo estudos fase IV) e o T4 que envolve a avaliação do impacto na população (5,6). Na fase T0, há uma atividade restrita da Faculdade de Medicina e dos Institutos de Biologia. Na fase T1 pode haver participação mais ampla não só da Faculdade de Medicina e dos Institutos de Biologia e também dos Institutos de Química e Física, Departamento de Engenharia Biomédica e Faculdades de Farmácia e Enfermagem. Na fase T2 novamente ocorre a participação da Faculdade de Medicina, dos Institutos de Biologia, Faculdades de Farmácia e de Enfermagem. Na fase T3 ocorre a participação também das Faculdades de Medicina, Farmácia, Enfermagem e de Filosofia, esta última para aprofundar a discussão da Ética em Pesquisa. Finalmente, na fase T4 as Faculdades de Medicina, Farmácia e Enfermagem são importantes, mas também acrescentaríamos os Institutos de Matemática e Estatística nesta integração.

Fica claro a importância da Faculdade de Medicina em participar de todas as fases da Medicina Translacional. Mas qual a visão da Faculdade de

Medicina sobre a Medicina Translacional? O artigo 207 da Constituição Federal prevê que as Universidades gozam de autonomia didático-científica e obedecerão ao princípio da INDISSOCIABILIDADE entre o ensino, pesquisa e extensão. Na prática, sabemos que isto nem sempre é verdade. Há boas faculdades de medicina onde a pesquisa é ainda incipiente. Entretanto, nas Universidades de Pesquisa, as faculdades de medicina em geral tem a geração do conhecimento como pilar fundamental, e essa indissociabilidade fica evidente. As Universidades de Pesquisa precisam ter um investimento muito grande para poder desenvolver a Pesquisa Translacional. No entanto, mesmo Universidades sem tradição em pesquisa, mas com uma boa assistência podem participar do processo de Medicina Translacional, por exemplo envolvendo-se em estudos clínicos multicêntricos. Portanto, por seu caráter multidisciplinar, a Medicina Translacional torna-se uma oportunidade não só para as Universidades, mas também para as Faculdades de Medicina, os Hospitais Universitários e mesmo uma oportunidade para o Sistema Único de Saúde (SUS).

Para que aconteça a pesquisa translacional é necessário ter um conhecimento profundo da área, capacidade de realizar pesquisa sólida e ousada e ter conhecimento de desenho de estudo. É altamente recomendável que médicos possuam alguma formação em ciência básica (3,4). É preciso também lidar com temas relacionados à propriedade intelectual com a participação de especialistas em desenvolvimento e proteção, compreensão básica do processo, estratégias e importância da propriedade intelectual e conhecimento de patentes (7). No quesito financiamento, é preciso ter um conhecimento das fontes de finanças, desenvolver capacidade de estabelecer contatos em agências de financiamento e na indústria farmacêutica e capacidade de negociação. Na área de aspectos legais e da participação de agências reguladoras, é preciso ter um conhecimento nacional e internacional, paciência, tempo e desprendimento, conhecimento de leis de propriedade intelectual, conhecimento de ética em Pesquisa humana e animal e da interação Universidade / Empresa. Na área de comunicação, os desafios incluem a capacidade de se comunicar em diferentes ambientes, capacidade de redigir manuscritos, protocolos e outros documentos e a capacidade de trabalho multidisciplinar. Entre as necessidades de testes pré-clínicos, será necessário o conhecimento dos marcos reguladores, capacidade de avaliar a viabilidade de procedimentos padrões e de planejar a otimização de recursos. Para os estudos clínicos, será fundamental o conhecimento do processo, desafios e preocupações, capacidade de planejamento e de criticamente vencer barreiras e capacidade de desenvolver protocolos e de aproximar colaboradores.

Os desafios das Universidades incluirão a integração da pesquisa biomédica, discussão e manejo da propriedade intelectual, publicações e financiamentos e infra-estrutura para estudos em animais e para estudos humanos.

Os desafios da Indústria compreendem o desenvolvimento de uma boa interação com a Universidade, estímulo a pequenas empresas de biotecnologia e mudança cultural.

Para o governo, os desafios incluirão a necessidade de financiamentos para infra-estrutura, financiamentos específicos e generosos e ajudar a melhorar a regulação com redução da burocracia.

Para as agências financiadoras, será necessária a criação de bolsas específicas para Iniciação Científica, Mestrado, Doutorado e Pós-Doutorado. É importante também a criação de um estímulo financeiro à carreira de Médico-Pesquisador para execução de trabalho em tempo integral.

Referências bibliográficas:

Some of the do's and do-not's in clinical investigation. Albright F. J Clin Invest 23: 921– 926, 1944

Translational Medicine: A two-way road. Marincola FM. J Transl Med. 2003 Jul 24;1(1):1

History of science. A golden era of Nobel laureates. **Science**. 2012 Nov 23;338(6110):1033-1034

Basic research: bizarre but essential. Woodgett J. **Nature**. 2010 Sep 23;467(7314):400

Translational medicine: Mice and men show the way. Anagnostou E. **Nature**. 2012 Nov 8;491(7423):196

Translational research: 4 ways to fix the clinical trial. Ledford H. **Nature**. 2011 Sep 28;477(7366):526-8

Medicine. Can intellectual property save drug development? FitzGerald GA. **Science**. 2012 Oct 26;338(6106):483-4

