

## Os Desafios do Médico-Cientista

### The Challenges of Scientist-Physician

Marco A. Zago

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; Ribeirão Preto, SP, Brasil

O médico-cientista representa um vínculo central para o processo da descoberta científica e sua transformação em elementos concretos da prática médica, exigindo das instituições atenção especial para sua formação, estímulo na carreira, oportunidades de ocupar espaços relevantes nas escolas médicas e apoio material para desenvolvimento de suas pesquisas. Preservado e incentivado, encontrará desafios e obstáculos. Os grandes desafios para o desenvolvimento da pesquisa médica neste início de século incluem, em primeiro lugar, processos eficientes para gerenciar as informações visando a extrair conhecimento útil para a prática médica a partir da grande massa de informações científicas acumuladas. Como sempre, o progresso somente ocorre a partir da pesquisa inovadora, mas é necessário fortalecer a pesquisa translacional, que leva o conhecimento básico para sua aplicação ao paciente, e a pesquisa clínica, que se dedica à otimização de métodos diagnósticos, terapêuticos ou preventivos. Esses progressos ocorrem em uma ambiência muito especial, em que se destacam a rapidez da circulação de informações, os imperativos para revisão de conceitos éticos, e uma impressionante mudança do perfil demográfico e nosológico da população. Assim, os poderosos instrumentos da pesquisa médica e biomédica atualmente disponíveis poderão ser rápida e eficientemente utilizados para alcançar alvos que podem modificar significativamente a prática da medicina, em benefício dos pacientes.

**Palavras-chave:** médico-cientista, prática médica, século XXI, pesquisa.

*Physician-scientists are a central link between the process of scientific discovery and its transfer to the medical practice, requiring special attention from the institutions for their education, stimulus to the career development, opportunities to occupy relevant positions in the medical schools and material support for their researches. If they are preserved and encouraged, they will meet the challenges and overcome the obstacles. A major challenge for the medical research at the beginning of this century is efficiently extracting useful knowledge to medical practice from the large body of scientific information accumulated. As always, progress only stems from innovative research, but it is necessary to strengthen the translational research, which takes the basic knowledge to patient application, and the clinical research, which is dedicated to the optimization of diagnostic, therapeutic or preventive methods. These developments occur in a very special and ever changing environment, in which the most relevant features are the rapid spread of information, the needs for reviewing ethical concepts and practical principles derived thereof, and an impressive change in the demographic and nosologic profile of the population. If these challenges are met, the powerful tools of medical and biomedical research currently available can be used to quickly and efficiently achieve targets that will significantly modify the practice of medicine for the benefit of patients.*

**Key words:** Physician-scientist, medical practice, twenty-first century, research.

Três textos de grande impacto na comunidade científica ao longo dos últimos 20 anos do século passado apontavam para um fenômeno que parecia irreversível, a extinção do médico-cientista nos Estados Unidos, o país onde havia atingido o auge de sua existência: “*The clinical investigator as an endangered species*” (WYNGAARDEN, 1979), “*The end of the physician-scientist?*” (GILL, 1984) e “*The physician-scientist: an essential and fragile link in the medical research chain*” (ROSENBERG, 1999). Isso, no entanto não aconteceu, pois as iniciativas de instituições como *National Health Institutes* e várias fundações de apoio à pesquisa médica levaram a uma revitalização desta carreira (LEY, 2005). Aqui, como lá, é necessário garantir apoio à formação destes

cientistas, e fortalecer seu papel nas instituições, envolvendo mecanismos de contratação de pessoal, ascensão na carreira, remuneração e papel no ensino médico. As agências de fomento à pesquisa como CNPq, FAPs, FINEP e mesmo o Ministério da Saúde e Comitê Gestor do Fundo Setorial da Saúde devem estar atentos para aperfeiçoar o apoio a esses pesquisadores.

A reorganização das escolas médicas no Brasil, com a separação dos cursos fundamentais que ficaram a cargo de departamentos situados em institutos básicos (por exemplo, de ciências biológicas, de ciências biomédicas ou de química), provavelmente serviram para corroborar a pesquisa básica, mas afastaram-nas sensivelmente da medicina clínica e reduziram seu papel na formação dos jovens médicos. Os programas de fortalecimento dos médicos-cientistas devem levar em conta a meta de garantir a inserção de médios pesquisadores nas ciências básicas. Sem ignorar a contribuição vigorosa dos biólogos, bioquímicos, fisiologistas, farmacologistas, e outros cientistas não-médicos, a presença de pesquisadores com formação médica garante

Recebido em 20/12/2007

Aceito em 25/01/2008

Endereço para correspondência: Dr. Marco Zago. Hemocentro. Rua Tenente Catão Roxo, 2501. 14051-140. Ribeirão Preto, SP, Brasil. Endereço eletrônico: marazago@usp.br.

Gazeta Médica da Bahia

2008;78 (Suplemento 1):7-11.

© 2008 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

desenvolvimento de investigações e grupos de pesquisa que têm um perfil especial no progresso da medicina.

Preservado e valorizado, o médico-cientista encontrará obstáculos e desafios. Vamos abordar algumas questões que, a meu ver, vão desempenhar um papel importante na pesquisa médica e biomédica nos próximos anos. Embora nossa preocupação precípua seja a pesquisa médica no Brasil, em grande parte as questões pertinentes são compartilhadas pela pesquisa médica em geral. Algumas particularidades próprias de nosso país serão assinaladas ao longo do texto, mas não há motivo para entender que os desafios e perspectivas sejam sensivelmente diferentes aqui e no restante do mundo, exceto pelo que ocorre em países onde há grandes massas ainda vivendo na pobreza extrema, com índices muito baixos de acesso à atenção à saúde, e expostos a endemias de grandes proporções.

Esses obstáculos e desafios estão resumidos nos tópicos seguintes: gerenciamento de informações, as três fases da pesquisa médica, ambiência, instrumentos e alvos.

### Gerenciamento de Informações

O impressionante progresso das ciências a partir da segunda metade do século anterior reflete-se no crescimento exponencial das publicações científicas. Uma questão central quando se lida com esse volume extraordinário de informações é como utilizá-las adequadamente para fazer progredir o exercício de uma profissão fundamentada na ciência, como a medicina.

Este será, sem sombra de dúvida, um dos principais obstáculos a ser vencidos no século 21: extrair conhecimento da ciência e aplicá-lo para o avanço da prática médica (CULLITON, 2006). Não se trata apenas de separar os melhores trabalhos, mas sim identificar aqueles que representam uma contribuição nova e relevante que pode direta ou indiretamente modificar a prática médica.

Um exemplo é a história que levou ao desenvolvimento do primeiro medicamento para tratamento de uma neoplasia planejado com base no conhecimento do defeito molecular, o imatinib, utilizado para o tratamento da leucemia mielóide crônica. A doença, conhecida desde 1845, caracteriza-se pela expansão maciça das células mielóides da medula óssea e do sangue periférico, onde têm aspecto “maduro”, com uma evolução oligossintomática que dura em média 3-5 anos, quando sofre uma metamorfose, assumindo uma evolução aguda, e rapidamente progride para a morte. Nenhuma forma de tratamento da doença adotada até a década de 80 do século passado tinha qualquer impacto sobre a sobrevivência dos pacientes, e somente a introdução do transplante de medula óssea começou a modificar esse quadro (SPECK, 1984). Em 1960, Nowell e Hungerford descreveram uma alteração cromossômica característica, o cromossomo Ph<sup>1</sup>, presente em praticamente todos os casos típicos da doença (NOWELL, P.; HUNGERFORD, D., 1960, 1961). Em 1973 demonstrou-se que esse defeito era devido a uma translocação entre os

cromossomos 9 e 22, e nove anos mais tarde observou-se que a translocação cria um gene híbrido formado pela junção de parte do gene *abl* com o gene *bcr*. Esse gene híbrido *bcr/abl* codifica uma tirosino-cinase hiperativa que provoca o fenótipo leucêmico. Em 1996 foi desenvolvida uma pequena molécula que ocupa o lugar do ATP no centro ativo da enzima, inibindo sua ação. O uso terapêutico dessa molécula (imatinib), autorizado pelo FDA em 2001, modificou completamente o prognóstico da doença, sendo hoje o medicamento de escolha de primeira linha para tratar leucemia mielóide crônica.

Entre 1960 e 2007 o PubMed registra 17.303 trabalhos sobre leucemia mielóide crônica; essa é, obviamente, apenas uma fração de tudo o que se publicou no mundo neste período sobre a doença. No entanto, não mais do que 100-200 dos artigos publicados neste período (ou seja, menos de 1% do total) encerram toda a base científica para o progresso do conhecimento sobre a doença que teve impacto decisivo na prática médica. Mesmo se limitarmos à mais expressiva revista de hematologia, *Blood*, encontramos neste período mais de 1.000 artigos publicados sobre esta moléstia.

Portanto, o gerenciamento de informações passa a ser central para a missão de extrair conhecimento útil a partir da massa crescente de dados científicos. Esse problema já foi resolvido para situações mais simples, como o gerenciamento de grandes volumes de dados derivados do sequenciamento de genomas, da análise de proteomas ou de transcriptomas, espaço que foi ocupado pela bioinformática, que se consolidou na última década. Uma visão ampliada deve colocar a informática biomédica e todas as ciências de informação no centro desta questão.

### As Três Fases da Pesquisa Médica e Biomédica

A história da leucemia mielóide crônica resume ainda as três fases necessárias para que o conhecimento científico seja utilizado de maneira a produzir mudanças e progressos na prática médica: a pesquisa básica, a pesquisa translacional e a pesquisa clínica (Quadro 1).

**Quadro 1.** Três fases da pesquisa médica e biomédica. A pesquisa não é diferente na sua essência nem no seu valor, variando, sim, as abordagens e o foco. Por isso, devemos reconhecer diferentes *fases* da pesquisa, e não diferentes *tipos* de pesquisa.

**Pesquisa básica:** que revela novos achados quanto aos mecanismos fisiopatológicos, etiopatogenia, ou bases patológicas, moleculares e celulares das doenças.

**Pesquisa translacional:** que promove a transferência deste conhecimento novo para sua aplicação humana (medicina clínica), para o diagnóstico, o tratamento ou prevenção da doença.

**Pesquisa clínica:** que busca a otimização dos métodos de diagnóstico, de tratamento e de prevenção.

Vistas destas formas, estas três modalidades constituem um verdadeiro “continuum” que leva a pesquisa da bancada ou da comunidade para suas aplicações. A pesquisa básica não se restringe obrigatoriamente à que se faz na bancada dos laboratórios de bioquímica, fisiologia ou farmacologia, pois a descrição de doenças ou suas variantes e o conhecimento derivado de estudos epidemiológicos descritivos conformam-se a essa noção. Assim, o progresso da pesquisa médica capaz de produzir resultados relevantes no Brasil passa pelo fortalecimento da pesquisa translacional e da pesquisa clínica.

Adicionalmente, deve-se enfatizar que o conhecimento básico, quando alcança as aplicações clínicas pela pesquisa translacional e pesquisa clínica, é geralmente acompanhado de um forte efeito multiplicador. Assim, a demonstração de que uma droga anti-tirosino-cinase tem importante efeito anti-neoplásico provou uma procura por outras drogas com efeito semelhante, e como consequência já foram testadas ou estão em teste para o tratamento do câncer mais de 70 moléculas que interferem com tirosino-cinases (HUNTER, 2007).

#### Ambiência, Instrumentos e Alvos

Ao considerarmos esses objetivos, ou seja, o gerenciamento do conhecimento e o fortalecimento das pesquisas translacional e clínica, devemos considerar alguns aspectos que vão modular e focalizar nossas ações na próxima década: a ambiência, os instrumentos e os alvos.

Ambiência deve ser entendida como o ambiente material e intelectual em que se executa a pesquisa, representada pelo momento histórico tanto da ciência, como das condições físicas da população como das oportunidades criadas pelo desenvolvimento científico e tecnológico do país. Alguns dos tópicos que caracterizam a ambiência neste momento estão listados no Quadro 2. O vínculo com as condições mundiais é evidente, embora algumas peculiaridades relacionadas com o Brasil possam ser apontadas: enquanto os 6 primeiros são válidos universalmente, os dois últimos têm maior peso no Brasil. Progressos científico e tecnológico ocorrem paralelamente e influenciam-se mutuamente. O avanço tecnológico viabiliza execução de atividades de pesquisa que dependem de instrumentação apropriada, cuja importância pode ser comprovada na área de microscopia e manipulação de células e componentes celulares, de um lado, e do progresso da área de imagens médicas do outro. De fato, a transformação produzida nas práticas diagnósticas em curto período de tempo pela ultra-sonografia, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética não tem paralelo na história da medicina. Esta é uma tendência que se acentuará, certamente, nesta década, aumentando a proeminência da engenharia biomédica, da física médica, da instrumentação médica e da nanotecnologia.

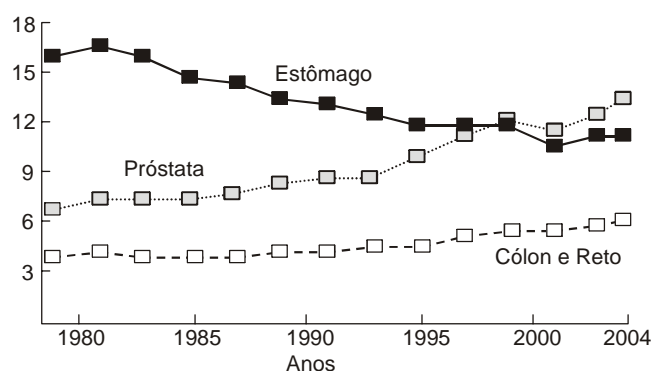
Outra característica dos tempos atuais é a rapidez de circulação das informações, cujo acesso quase universal e

#### Quadro 2. Ambiência da pesquisa no século 21.

Avanço científico
Progresso tecnológico
Rapidez de circulação de informações
Questões éticas advindas do progresso científico
Identificação e peso dos fatores ambientais
Mudança do perfil demográfico
Mudança do perfil nosológico

instantâneo tornou-se possível graças à internet. Juntamente com o progresso do conhecimento científico e tecnológico, isso vem acelerando a velocidade com que as descobertas relevantes da ciência básica alcançam suas aplicações clínicas. Nós já nos referimos aos 41 anos decorridos entre a descoberta do cromossomo Ph<sup>1</sup> em 1960, e a chegada às farmácias do imatinib para tratamento da leucemia mielóide crônica. Desde a descoberta de Marshall e Warren (1984), em 1984, da presença em lesões ulceradas do estômago e duodeno de uma bactéria desconhecida, depois denominada *Helicobacter pylori*, até a comprovação de seu efeito etiopatogênico sobre o câncer de estômago decorreram apenas 10 anos (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS, 1994), e a impressionante modificação que essa descoberta produziu nas condutas médicas levou a um declínio da mortalidade por câncer do estômago em todo o mundo, também observado no Brasil (Figura 1). Finalmente, a descoberta da mutação de JAK2 em doenças mieloproliferativas 2004 levou à sua utilização consensual como marcador diagnóstico da policitemia vera, em substituição a testes mais antigos e consagrados, como a determinação do volume sanguíneo e a dosagem de eritropoetina, em menos de 4 anos (SKODA, 2007) (Tabela 1).

**Figura 1.** Câncer no Brasil: evolução da mortalidade ajustada por 100.000 habitantes do sexo masculino para três tipos de cânceres muito comuns.



**Tabela 1.** Diminuição do intervalo de tempo decorrido entre a descoberta básica e sua aplicação clínica.

Ano	Achado	Ano	Aplicação	Intervalo
1960	Ph1	2001	Aprovação do imatinib pelo FDA	41 anos
1984	<i>H. pylori</i>	1994	Carcinógeno tipo I (IARC)	10 anos
2004	Mutação JAK2	2007	Achado diagnóstico para policitemia vera	4 anos

A importância das questões éticas não pode ser minimizada. Exige que pesquisadores, autoridades de saúde, profissionais da saúde, representantes dos interesses da população, legisladores e juristas discutam os progressos da ciência e da tecnologia *vis-à-vis* os interesses dos pacientes e da população de uma maneira mais ampla. Neste aspecto, é necessário um grande esforço para passar da visão herdada do passado, de que as pesquisas médicas embutem com frequência grandes riscos aos pacientes, para uma visão mais moderna de que as doenças representam um grande risco e, por isso, a condução de pesquisa médica para dar acesso aos pacientes a melhores alternativas de diagnóstico, prevenção e tratamento é um dever moral da comunidade médica e científica (HARRIS, 2005). Obviamente que os limites claramente expressos na declaração de Helsinque têm que observados, mas é imperativo mudar a ênfase, passando de uma visão restritiva e proibitiva para atitude mais positiva em vista da responsabilidade da sociedade de promover o progresso do conhecimento e da prática médica.

O Brasil é um dos mais expressivos exemplos da mudança do perfil demográfico corrente em numerosos países do mundo. A associação de um aumento da expectativa de vida, redução da mortalidade infantil e grande diminuição da fertilidade, passando da média de 6,2 para 2,2 filhos por mulher entre o início da década de 60 e o presente, fez com que a proporção de idosos e muito idosos aumentasse significativamente no país, esperando-se que em 2025 o Brasil tenha cerca de 34 milhões de pessoas com mais de 70 anos, correspondendo a 13% de sua população, projetando uma população de mais de 13 milhões de brasileiros com mais de 80 anos em 2050. Essa mudança levou doenças como enfartes, acidentes vasculares cerebrais e câncer para o topo das causas de morte na população brasileira. Ao mesmo tempo, as doenças da urbanização e causas externas, como acidentes, homicídios, alcoolismo, uso de drogas ocupam o primeiro lugar como causa de morte e como carga de doença dos adultos jovens, em fase produtiva da vida. De fato, a Organização Mundial da Saúde estima que, em 2020, 75% da carga de doença nos países em desenvolvimento será representada por doenças mentais, doenças crônicas e degenerativas, e doenças da urbanização incluindo seqüelas de acidentes de trânsito (HEALTH CARE FOR CHRONIC CONDITIONS TEAM, 2005). Como conseqüência, essas moléstias adquirem uma posição de destaque na atenção da pesquisa médica. Mais que isso, porém, toda a assistência à saúde e o próprio ensino de medicina deverão ser replanejados e adequados a essa nova realidade.

Quanto aos principais instrumentos (Quadro 3), o uso das modernas abordagens para estudo de genoma, proteoma e expressão gênica já produziram uma substancial modificação na maneira como a ciência é conduzida, em especial no modelo de geração de hipóteses. A disponibilidade de grande massa de dados biológicos fundamentais permite sua livre exploração preliminar, com intenso uso de informática, para gerar hipóteses focalizadas que podem então ser testadas segundo padrões mais tradicionais, embora fazendo uso de um arsenal muito potente para examinar e modificar o comportamento de genes, de células e de organismos, como iRNA e a geração de animais *knock-out*.

**Quadro 3.** Principais instrumentos da pesquisa médica e biomédica no início do século 21.

<p>Genoma, proteoma, expressão gênica, estudos de estrutura-função          Anticorpos monoclonais, iRNA, outras sondas moleculares          Técnicas de imagem: microscópicas, organismo (imagenologia clínica)          Isolamento e cultura de células          Animais transgênicos          Epidemiologia (em especial estudos de coortes)          Trials clínicos</p>
--

O exame da situação no Brasil revela uma ciência biomédica e disciplinas como bioquímica, fisiologia, farmacologia, parasitologia, imunologia e biologia celular e molecular fortes, com expressão internacional e uma rede de laboratórios e grupos de pesquisa consolidados. É previsível que, mantidas as condições de apoio a esses grupos, a produção científica crescerá em volume e qualidade. Por outro lado, a pesquisa translacional é ainda frágil, e precisa ser incentivada para garantir que fluxo de informações derivadas das ciências básicas atinja os pacientes. A recente criação de uma rede de Centros de Pesquisa Clínica, iniciativa conjunta do Comitê Gestor do Fundo Setorial de Saúde e do Decit da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, constitui o primeiro passo para reforçar a pesquisa clínica no país, juntamente com os programas de pesquisa epidemiológica, como por exemplo os estudos de coorte de recém-nascidos (CARVALHO *et al.*, 2007; VICTORA *et al.*, 2007) e o projeto ELSA (Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto, <http://www.elsa.org.br>)

Juntamente com a rede de grupos de pesquisa básica, o fortalecimento da pesquisa translacional e da pesquisa clínica

criará condições para que todo o ciclo da pesquisa médica e biomédica, da banca básica à aplicação clínica, como exemplificado pelas histórias do Ph<sup>1</sup>-imatinib ou do *H. pylori*, possa se desenvolver no Brasil (Quadro 4).

O Quadro 5 resume alguns aspectos que devem marcar a pesquisa médica e biomédica no Brasil na próxima década.

**Quadro 4.** Principais alvos da pesquisa médica e biomédica.

**Identificar as bases moleculares para:**

Compreender a heterogeneidade de mecanismos moleculares

Entender as variações da evolução e do desfecho clínico

Busca de alvos terapêuticos

Busca de alvos preventivos

Tratamento individualizado

**Desenvolver métodos precisos para:**

Diagnóstico precoce

Avaliar evolução, resposta terapêutica, remissão e cura

**Quadro 5.** Alguns tópicos que deverão constituir o foco de atenção dos pesquisadores médicos e biomédicos e dos formuladores de política científica e tecnológica nos próximos anos.

Apoio à formação, à inserção e ao papel do médico-cientista

Gerenciamento de informações

Bioinformática, informática médica, ciências de informação

Pesquisa médica translacional

Pesquisa clínica

Instrumentação, engenharia biomédica e nanotecnologia

Gerontologia e geriatria

Doenças crônico-degenerativas e oncologia

Medicina regenerativa

Medicina personalizada

Doenças do “terceiro perfil”, da urbanização e ligadas à degradação do meio ambiente

Fortalecimento e modernização da ética médica e biomédica

## Referências

- CARDOSO, V.C. *et al.* Profile of three Brazilian birth cohort studies in Ribeirão Preto, SP and São Luís, MA. *Braz J Med Biol Res*, 40:1165-76, 2007.
- CULLITON, B.J. Interview. Extracting knowledge from science: a conversation with Elias Zerhouni. *Health Affairs (Web Exclusive)*, 25:w94-w103, 2006.
- GILL, G.N. The end of the physician-scientist? *The American Scholar*, 53:353-368, 1984.
- HARRIS, J. Scientific research is a moral duty. *J Med Ethics*, 31:242-248, 2005.
- HEALTH CARE FOR CHRONIC CONDITIONS TEAM. Innovative care for chronic conditions. Building blocks. World Health Organization, Geneva, 98 pages, 2002.
- HUNTER, T. Treatment of chronic myelogenous leukemia: the long road to imatinib. *J Clin Invest*, 117: 2036-2043, 2007
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS. Schistosomes, Liver Flukes, and *Helicobacter pylori*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 177-240, 1994.
- LEY, T.L.; ROSENBERG L.E. The physician-scientist career pipeline in 2005. Build it, and they will come. *JAMA*, 294:1343-1351, 2005.
- MARSHALL BJ, WARREN JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*, 1:1311-1315, 1984.
- NOWELL, P.; HUNGERFORD, D. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 132:1497, 1960.
- \_\_\_\_\_. Chromosome studies in human leukemia. II. Chronic granulocytic leukemia. *J. Natl. Cancer Inst.*, 27:1013-1035, 1961.
- ROSENBERG, L.E. The physician-scientist: An essential — and fragile — link in the medical research chain. *J. Clin. Invest.*, 103:1621-1626, 1999.
- SKODA, R. The genetic basis of myeloproliferative disorders. Hematology. *Am Soc Hematol Educ Program*, 1-10, 2007.
- SPECK, B. *et al.* Allogeneic bone-marrow transplantation for chronic myelogenous leukaemia. *Lancet*, 1(8.378):665-668, 1984.
- VICTORA, C.G. *et al.* Cohort Profile: The 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *Int J Epidemiol*, 2007 Sep 10; [Epub ahead of print].
- WYNGAARDEN, J.B. The clinical investigator as an endangered species. *N Engl J Med*, 23:1254-1259, 1979.