

# Medicina Translacional e ciência da implementação

*Protásio Lemos da Luz<sup>1</sup>, Paulo Manuel Pêgo-Fernandes<sup>II</sup>*

Instituto do Coração, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, BR

No passado, muitas descobertas fundamentais ficaram apenas no domínio das ciências básicas, levando muitos anos até se transformarem em instrumentos diagnósticos ou tratamentos aplicáveis à prática médica.

Um exemplo é a relação entre colesterol e aterosclerose. Os russos foram os primeiros a observar que colesterol causava aterosclerose, em coelhos, entre 1908 e 1913.<sup>1</sup> O Framingham Heart Study<sup>2</sup> foi o primeiro estudo demonstrando esse fato em humanos, publicado em 1961. No entanto, a primeira estatina só foi produzida em 1976, inaugurando a era atual do tratamento da aterosclerose.<sup>3</sup> Esse enorme hiato ocorreu em muitas outras circunstâncias e representa um desperdício do conhecimento e de vidas humanas. Nesse contexto se encaixa a Medicina Translacional, que envolve basicamente três tópicos: a) aceleração de transmissão de conhecimentos de pesquisa básica à aplicação clínica; b) análise causal e da fisiopatologia de observações clínicas, pela interação com ciência básica; e c) implementação, na população geral, de conhecimentos básicos e conceitos oriundos de pesquisas clínicas e experimentais, também chamada Ciência da Implementação.

Na Ciência da Implementação vários aspectos devem ser considerados.

## MEDICINA PERSONALIZADA

Hoje, prescrevemos medicações com base em pesquisas que demonstraram quais doses de medicamentos são eficientes. Isso não leva em consideração respostas individuais, ou seja, tratamos a média, sem identificar quem são

os respondedores e os não respondedores. Os efeitos colaterais também são relatados assim. Por outro lado, os estudos randomizados não incluem pacientes com comorbidades, e incluem apenas de 6% a 8% da população doente, o que não representa o mundo real. Evidentemente, isso causa erros e dificuldades no ajuste de doses.

A farmacogenética permite uma caracterização mais precisa dos pacientes quanto à resposta a agentes externos, e permitirá uma individualização de tratamentos, como por exemplo, na prevenção de reações alérgicas. Em suma, o conhecimento do genoma humano e das respostas do organismo permitirão a individualização de tratamentos, considerando a resposta a contraste, intolerância a agentes externos, sensibilidade a sal, antiagregantes plaquetários e anticoagulantes. Claro que isso ainda não é prática corrente, mas logo será.

## DESIGUALDADES SOCIOECONÔMICAS INFLUENCIAM DOENÇAS

O Whitehall Study<sup>4</sup> mostrou uma relação entre menor nível de satisfação no emprego e maior mortalidade. Desde então, inúmeros estudos mostraram que o nível educacional, recursos financeiros e níveis sociais influenciam na prevalência de doenças e mortalidade.<sup>5</sup> A causa não é apenas psicológica. Indivíduos melhor posicionados social e economicamente têm mais conhecimento das doenças, têm acesso a melhores centros médicos e podem pagar gastos com saúde. Esse é um problema universal, mais relacionado à economia e ao desenvolvimento social, mas que se reflete na saúde.

<sup>I</sup>MD, FACC. Fellow American College of Cardiology. Professor Sênior de Cardiologia (Pesquisador) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo (SP), Brasil.

<https://orcid.org/0000-0003-2451-5570>

<sup>II</sup>MD, PhD. Vice-diretor da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP, São Paulo (SP), Brasil; Professor titular do Departamento de Cardiopneumologia FMUSP, São Paulo (SP), Brasil. Diretor do Departamento Científico, Associação Paulista de Medicina (APM), São Paulo (SP), Brasil.

<https://orcid.org/0000-0001-7243-5343>

<sup>\*</sup>Este editorial foi publicado em inglês na revista São Paulo Medical Journal, volume 141, edição número 6 de 2023.

## A IDADE INFLUENCIA O CURSO DE TODAS AS DOENÇAS

A população está envelhecendo. Comorbidades como cânceres, doenças cardiovasculares, reumáticas, renais, metabólicas, inflamatórias, urológicas, respiratórias, neurológicas (demências, Alzheimer) e psiquiátricas são muito frequentes entre idosos. Raramente se encontra um paciente idoso com uma só doença. Daí a necessidade de múltiplos especialistas para se tomar a melhor conduta em casos mais complexos.<sup>6,7</sup> Em consonância com esse conceito, uma metanálise concluiu que o trabalho em equipe (*teamwork*) relaciona-se positivamente com o desempenho clínico.<sup>8</sup>

## RISCOS VERSUS BENEFÍCIOS DAS TECNOLOGIAS MODERNAS

Novos avanços tecnológicos são, em geral, benéficos, porém têm seu lado perigoso. Exemplos disso são os diagnósticos de lesões tireoidianas, mamárias e prostáticas mínimas que desencadearam intervenções “preventivas” desnecessárias.<sup>9</sup> O mesmo pode ser dito das técnicas de imagem, como cintilografia, tomografias coronárias e intervenções percutâneas. O uso indiscriminado de tais tecnologias sobrecarrega o sistema de saúde, aumenta custos e provoca angústia nos pacientes. Países como Reino Unido e Canadá já adotam medidas para evitar excessos. No Brasil, também deveríamos adotar medidas para avaliar a qualidade do exercício profissional na medicina (como efetuado, por exemplo, pela Ordem dos Advogados do Brasil). O orçamento federal é insuficiente para atender a maioria da população, que depende do SUS, e não pode admitir desperdício. Saliente-se, aqui, a importância dos hospitais de ensino, nos quais técnicas inovadoras podem ser criticamente avaliadas.

## BASE DA MEDICINA PREVENTIVA: ESTILO DE VIDA SADIO

Quando se procura aplicar conhecimentos médicos à população geral, o conceito de estilo de vida sadio deve ser salientado, sobretudo quando se pretende enfatizar a medicina preventiva.

A maioria dos eventos cardiovasculares, como infarto do miocárdio e morte, está associada a fatores de risco como dislipidemia, tabagismo, hipertensão e diabetes.<sup>5</sup> Fatores genéticos representam a minoria. Outro exemplo é o estudo Whitehall, conduzido na Inglaterra,<sup>4</sup> que mostrou que trabalhadores públicos que ocupavam posições hierárquicas inferiores no trabalho morriam de três a quatro vezes mais do que aqueles em posições superiores. A base da medicina preventiva depende de estilo de vida sadio, incluindo dieta

predominante em vegetais, frutas e peixes, associada à baixa ingestão de carnes vermelhas e carboidratos. Exercícios aeróbicos e de força, no mínimo 150 minutos/semana são fortemente indicados, inclusive, para proteção de funções cognitivas e prevenção de Alzheimer.<sup>5</sup>

Exercícios e dieta são essenciais na prevenção e tratamento do diabetes, hipertensão e obesidade, e vários programas para combate ao tabagismo estão disponíveis, com consideráveis índices de sucesso. No livro Zonas Azuis,<sup>10</sup> pesquisadores americanos analisaram o estilo de vida das cinco populações mais longevas do mundo: Okinawa (Japão), Sardenha (Itália), Ikaria (Grécia), Loma Linda (Califórnia) e Nicoya (Costa Rica). Alguns costumes são comuns a todos: dieta baseada em grãos, frutas, vegetais e peixes, com pouca carne vermelha; vida social intensa; religiosidade; valorização da família; trabalhos braçais rotineiros, como andar a pé, cuidar de animais, cozinhar e cuidar da casa; e uso restrito de medicamentos. Fatores genéticos não parecem ser a única explicação dessa longevidade, visto que são populações de diferentes países e sem qualquer parentesco.

Estresses emocionais de qualquer origem são fatores causais de eventos cardiovasculares. O aumento exponencial de tais condições durante a pandemia da COVID-19 confirma essas circunstâncias.<sup>11,12</sup>

Um aspecto peculiar do estilo de vida saudável é a dificuldade de implementação em adultos, e isso representa importante desafio para a Medicina Translacional no seu terceiro componente, que é justamente a população geral. Por exemplo, resultados de iniciativas para implementar hábitos saudáveis em crianças e adolescentes, como demonstrado no Brasil e em outros países,<sup>13,14</sup> impressionam – as crianças vigiando os pais para que não fumem, façam exercícios e sigam uma boa dieta. Hulsegge et al.<sup>15</sup> observaram que indivíduos que mantiveram de 4 a 5 hábitos sadios por cinco anos tiveram 2,5 vezes menos risco de doenças cardiovasculares e mortalidade global comparados aos que não o fizeram.

É importante considerar o contexto em que tal implementação ocorre, ou seja, em hospitais, em programas educacionais, no Sistema Único de Saúde (SUS) ou na medicina privada, em consultas *on-line* e outros. Estratégias diferentes são necessárias dependendo do contexto.

## TRABALHO EM EQUIPE

Dada a complexidade de certos casos, comorbidades, diferentes capacidades institucionais e experiências individuais, trabalhar em equipes multiprofissionais é uma maneira eficiente de oferecer o melhor aos pacientes. No caso da cardiologia, normalmente um clínico, um intervencionista, um cirurgião ou arritmologista devem compor a equipe.<sup>16</sup>

Na prática, a indicação de procedimentos é influenciada pela experiência individual. Por exemplo, hemodinamicistas podem ter preferências por intervenções percutâneas, enquanto cirurgiões podem se inclinar por cirurgias. Na verdade, há argumentos que apoiam um ou outro procedimento com base no caráter não invasivo, nos registros sobre a evolução a longo prazo, bem como na eficiência de tratamentos medicamentosos e no estilo de vida do paciente. Além disso, a rápida evolução de técnicas de investigação e tratamentos e, sobretudo, a experiência particular dos médicos e centros médicos também contribuem para possíveis diferenças de opiniões. Portanto, o *heart team* serve para minimizar esses vieses. Em meio a essas circunstâncias, é preciso lembrar que o paciente deve ser esclarecido e consultado sobre suas preferências.

## ESSÊNCIA DO PROCESSO DE TRANSLAÇÃO: PESQUISA DE ALTA QUALIDADE

Os argumentos acima indicam que a Medicina Translacional necessita de alta qualidade científica em todas

as suas etapas. Desde a obtenção de dados experimentais *in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo*, passando por estudos clínicos de fases I a III, até a implementação do conhecimento na população, o rigor científico deve ser observado. Idealmente, estudos clínicos randomizados, com desfechos relevantes e bem definidos, e número de pacientes e tempo de evolução adequados são preferíveis. As maiores dificuldades inerentes aos estudos randomizados são os altos custos e a demora na obtenção dos resultados. Há fatores que influenciam claramente a implementação de boas práticas à população, como o uso *off-label* de medicamentos, as questões econômicas e a concepção errônea da aplicação do livre-arbítrio médico. Por outro lado, existem hoje técnicas de randomização mendeliana, estudos de associação do genoma completo (Genome Wide Association Studies – GWAS) e *big data*, com contribuições da inteligência artificial, informática e novas técnicas estatísticas como escore de propensão, que possibilitam investigações mais aprofundadas, elucidando causas e mecanismos fisiopatológicos.<sup>17-19</sup> No caso das intervenções, a eficiência clínica é o mais importante para o médico. No final, a medicina tem sua credibilidade alicerçada em princípios do método científico.

## REFERÊNCIAS

1. da Luz PL. As novas faces da medicina. 1.ed. Barueri: Manole; 2014.
2. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes 3rd J. Factor of risk in the development of coronary heart disease six-year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1961;55:33-50. PMID: 13751193; <https://doi.org/10.7326/0003-4819-55-1-33>.
3. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res.* 1992;33(11):1569-82. PMID:1464741.
4. Marmot MG, Smith GD, Stansfeld S, et al. Health inequalities among British civil servants: the Whitehall II study. *Lancet.* 1991;337(8754):1387-93. PMID: 1674771; [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)93068-k](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)93068-k).
5. Brandt EJ, Tobb K, Cambron JC, et al. Assessing and addressing social determinants of cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(14):1368-85. PMID: 37019584; <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.01.042>.
6. Lima TR, Silva DAS, Giehl MWC, D'Orsi E, González-Chica DA. Clusters of cardiometabolic risk factors and their association with atherosclerosis and chronic inflammation among adults and elderly in Florianópolis, Southern Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(1):39-48. PMID: 34320066; <https://doi.org/10.36660/abc.20200230>.
7. Lopes JM, Galvão FD, Oliveira AGRDC. Risk of death in the elderly with excessive daytime sleepiness, insomnia and depression: prospective cohort study in an urban population in northeast Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(3):446-54. PMID: 34161418; <https://doi.org/10.36660/abc.20200059>.
8. Schmutz JB, Meier LL, Manser T. How effective is teamwork really? The relationship between teamwork and performance in healthcare teams: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9(9):e028280. PMID: 31515415; <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028280>.
9. Vacarella S, Franceschi S, Bray F, et al. Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. *N Engl J Med.* 2016;375(7):614-7. PMID: 27532827; <https://doi.org/10.1056/nejmp1604412>.
10. Buettner D. Zonas azuis: a solução para comer e viver como os povos mais saudáveis do planeta. São Paulo: nVersos; 2019.
11. Mesquita CT. Out-of-hospital cardiac arrest during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic in Brazil: the hidden mortality. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(2):272-4. PMID: 33656076; <https://doi.org/10.36660/abc.20210041>.
12. Guimarães NS, Carvalho TML, Machado-Pinto J, et al. Increased home death due to cardiopulmonary arrest in times of COVID-19 pandemic. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(2):266-71. PMID: 33656075; <https://doi.org/10.36660/abc.20200547>.
13. Fornari LS, Giuliano I, Azevedo F, et al. Children First Study: how an educational program in cardiovascular prevention at school can improve parents' cardiovascular risk. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20(2):301-9. PMID: 22345689; <https://doi.org/10.1177/2047487312437617>.

14. Fernandez-Jimenez R, Al-Kazaz M, Jaslow R, Carvajal I, Fuster V. Children present a window of opportunity for promoting health: JAAC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(25):3310-9. PMID: 30527619; <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.031>.
15. Hulsegge G, Looman M, Smit HA, et al. Lifestyle changes in young adulthood and middle age and risk of cardiovascular disease and allcause mortality: the Doetinchem Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(1):e002432. PMID: 26764411; <https://doi.org/10.1161/jaha.115.002432>.
16. Pio-Abreu A, Drager LF. Blood pressure control: the secret is... team work! *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(2):182-3. PMID: 32876181; <https://doi.org/10.36660/abc.20200544>.
17. Davies NM, Holmes MV, Smith GD. Reading mendelian randomisation studies: a guide, glossary and checklist for clinicians. *BMJ*. 2018;362:k601. PMID: 30002074; <https://doi.org/10.1136/bmj.k601>.
18. Zhang Z. Big data and clinical research: perspective from a clinician. *J Thorac Dis*. 2014;6(12):1659-64. PMID: 25589956; <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.12.12>.
19. Patino CM, Ferreira JC. Propensity scores: a tool to help quantify treatment effects in observational studies. *J Bras Pneumol*. 2017;43(2):86. PMID: 28538773; <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000099>.