

MEDICINA TRANSLACIONAL - NOVA FRONTEIRA

A NEW FRONTIER IN TRANSLATIONAL MEDICINE

Protásio Lemos da Luz¹

1. Instituto do Coração da
Universidade de São Paulo INCOR-
HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar,
nº44 - 5º andar - Bloco II - Sala 08,
Cerqueira César - São Paulo, SP,
Brasil. CEP: 05403-000
protasio.luz@incor.ups.br

Recebido em 24/11/2017,
Aceito em 06/03/2018

RESUMO

O conceito de Medicina Translacional abrange três aspectos: a) a aceleração de transmissão de conhecimentos de pesquisa básica à aplicação clínica; b) aprofundamento de observações clínicas, em busca de melhor entendimento fisiopatológico pela interação com ciência básica; c) aplicação à população geral de conhecimentos básicos e conceitos oriundos de pesquisas clínicas. Assim, no geral, a medicina translacional procura acelerar a transmissão de conhecimento gerado em pesquisa, transformando tais conhecimentos em instrumentos práticos de investigação diagnóstica e/ou tratamentos. Para tanto, necessitam-se estruturas técnicas/administrativas que incluem: pesquisadores, instituições, orçamento e cultura de integração entre as diferentes equipes de trabalho. Pela complexidade desse conjunto, apenas instituições de excelência podem se engajar com sucesso em tais programas. O Brasil já conta com algumas instituições de prestação de serviços médicos e pesquisa que atendem esses requisitos. Crucial ao desenvolvimento de programas translacionais, as universidades devem atender dentro do princípio de meritocracia. Neste ponto, universidades brasileiras precisam de transformações profundas. Por fim, a medicina translacional, ao visar o progresso científico e a melhoria da saúde populacional, também contribui para diminuir as desigualdades sociais, entre essas, a saúde da população esta em destaque.

Descritores: Universidades; Pesquisa translacional; Saúde pública.

ABSTRACT

The concept of Translational Medicine covers three aspects: a) acceleration of the transmission of basic research knowledge to clinical application; b) in-depth investigation of clinical observations in search of a better pathophysiological understanding, through interaction with basic science; and c) application of basic knowledge and concepts from clinical research, to the general population. Thus, essentially, translational medicine seeks to speed up the transmission of knowledge generated by research, transforming it into practical tools for diagnosis and/or treatment. For this purpose, appropriate technical and administrative structures are needed, including researchers, institutions, funds, and a culture of integration between the different research teams. Given the complexity of such structures, only institutions of excellence can successfully undertake programs of this type. Brazil already has several medical service and research institutions that meet these requirements. It is critical to the development of translational programs that universities adhere to the principle of meritocracy. In this aspect, radical change is needed in Brazilian universities. Finally, translational medicine, by striving for scientific advancement and improvement in the health of the population, also plays its part in reducing social inequalities, and among these the health of the population is paramount.

Keywords: Universities; Translational research; Public health.

INTRODUÇÃO

É comum que uma descoberta científica fundamental fique restrita aos círculos acadêmicos por longo tempo. A aplicação prática desse conhecimento pode depender de novas técnicas, de fatores associados às circunstâncias clínicas ou até da simples divulgação adequada. Um exemplo é o que ocorreu com infarto agudo do miocárdio. Nos anos cinquenta o tratamento do infarto se resumia a repouso no leito e medidas paliativas. No fim da década de 50, estudos

preliminares sugeriram, sem consistência, que hialuronidase e corticoides podiam reduzir sinais eletrocardiográficos de lesão isquêmica por infarto agudo, em cães e poucos casos humanos.^{1,2} Em 1971, Maroko et al.³ mostraram elevações do segmento ST após oclusão coronária de 15 minutos na região isquêmica, enquanto nas áreas não isquêmicas tal fenômeno não ocorria. Com tal modelo sugeriram que o tamanho do infarto poderia ser modificado por intervenções terapêuticas. Por essa época, Reimer et al.⁴ haviam publicado o trabalho

"Wavefront phenomenon" em que descreveram a progressão da necrose no músculo papilar do cão, após oclusão da artéria circunflexa; eles mostraram que a necrose progride de modo linear nas primeiras três horas após a oclusão e que depois a relação tempo/necrose assumia um caráter de "plateau", indicando que o processo necrótico havia se completado. Por essa época também se desenvolveu conceito de miocárdio "atoradoado",⁵ situação na qual, após uma oclusão coronária aguda, de curta duração o retorno da contração miocárdica ao normal podia demorar até 24 horas, mesmo após o restabelecimento do fluxo sanguíneo. Também se mostrou que a reperfusão miocárdica restaurava a função mecânica em situações de isquemia crônica; a este fenômeno denominou-se miocárdio "hibernado".⁶ Tal miocárdio "hibernado" foi observado tanto em modelos experimentais quanto na clínica. Assim, em pacientes com miocardiopatia isquêmica notou-se, após implantação de artéria mamária ou pontes de safena, evidente melhoria da função ventricular esquerda, baseada em ventriculografia. Dessas observações originou-se o conceito de viabilidade miocárdica para situações em que o músculo cardíaco não-contrátil não estava realmente "morto", e que poderia reassumir a capacidade contrátil uma vez restaurado o fluxo sanguíneo coronário. Assim, músculo com viabilidade miocárdica poder-se-ia diferenciar de fibrose na qual a imobilidade miocárdica de fato corresponde a necrose/fibrose

No entanto, aplicação clínica desses conceitos ainda demoraria algum tempo. Em 1972, no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, Galiano et al.⁷ notaram em dois pacientes com choque cardiogênico devido a infarto agudo, que a oclusão coronária era causada por trombose aguda; os pacientes foram submetidos a recanalização mecânica da artéria trombosada com o próprio cateter usado para o cateterismo. Um deles foi operado pelo Dr. Sérgio Almeida de Oliveira, recebeu ponte de safena para a coronária direita; o outro foi tratado só com medicamentos. Ambos evoluíram muito bem.

Na Rússia, Chazov⁸ em 1976, também mostrou que era possível abrir uma coronária ocluída agudamente por trombo. Em 1977, Gruentzig demonstrou que angioplastia coronária permitia abrir artérias ocluídas cronicamente.⁹ Em 1980, um trabalho fundamental foi publicado por Dewood.¹⁰ Ele mostrou em 322 pacientes com infarto agudo do miocárdio, que um trombo era responsável pela oclusão coronária. Isso mudou o conceito físiopatológico do infarto, porque até então não se tinha documentação concreta de que o trombo agudo é que obstruía a artéria. Em consequência, abriu a perspectiva de que a trombólise pudesse ser empregada para tratar infarto agudo. Em 1981, Ganz¹¹ e Rentrop¹² relataram o emprego de trombólise intra-coronária com estreptoquinase no infarto agudo do miocárdio (IAM) humano. Mais tarde, em 1984, Ganz¹³ relatou o emprego de estreptoquinase intravenosa sistêmica, em 81 pacientes com infarto agudo, com 96% de reperfusão da artéria culpada segundo critérios clínicos. Mas foi Geoffrey Hartzler¹⁴ quem apresentou os primeiros 16 casos de infarto agudo do miocárdio, tratados com angioplastia, na reunião anual do *American College of Cardiology*, em 29 de abril de 1982. Daí em diante, o método consagrou-se e tornou-se rotina até hoje. Dentre os métodos de proteção miocárdica no infarto 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 retardo na aplicação do conhecimento básico é a aterosclerose. Embora a doença aterosclerótica tenha sido documentada em múmias de 4.000 anos A.C.¹⁵ as causas e fisiopatologia da enfermidade permaneceram ignoradas por séculos. Em 1908, o grupo russo liderado por Anichkov alimentou coelhos com mistura de ovos e leite e observou a ocorrência de aterosclerose.¹⁶ Eles atribuíram isso, inicialmente, à proteína do leite. Dois anos depois, Stuckey et al.¹⁶ observaram que a gema do ovo, mas não a clara promovia aterosclerose. Em 1913, Anichkov e Chalatorov¹⁶ comparando dados de anatomia patológica, notaram que os cristais nas lesões ateroscleróticas das artérias humanas 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 a sugerir 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: o estudo de Framingham; Kannel et al.¹⁷ observaram em grande número de indivíduos, que hipercolesterolemia se associava com maior incidência de mortes por doenças cardiovasculares, e também que a concomitância de hipertensão arterial acentuava essa relação. A descoberta das várias etapas químicas para a formação do colesterol mereceu o Prêmio Nobel de Medicina, outorgado a Konrad Bloch e Feodor Lynen em 1964.¹⁸ Em 1975, Brown e Goldstein¹⁹ descreveram o receptor de LDL nas 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 também culminou com a concessão do Prêmio Nobel de Medicina dez anos depois a Brown e Goldstein. Porém, passaram-se 48 anos entre a observação experimental e a comprovação clínica. Posteriormente, Endo et al.,²⁰ no Japão, descobriram um inibidor potente da HMGCoA (Hidroxy-metil-glutaryl coenzima A reductase) no fígado, o que propiciou o desenvolvimento das estatinas, e os primeiros estudos multicêntricos com estas, provando sua efetividade no homem só começaram a aparecer na década de 80. Estas conquistas trouxeram uma enorme revolução no tratamento das doenças cardiovasculares com redução na morbi-mortalidade cardíaca, global e diminuição de hospitalizações.²¹ O terceiro exemplo são as trocas de valva aórticas por cateter. Entre a idéia inicial, os primeiros experimentos e as primeiras aplicações clínicas passaram-se 26 anos – conforme relato de Alain Cribier. O que era inicialmente indicado somente para indivíduos de alto risco cirúrgico hoje está sendo usado com sucesso para pacientes de risco intermediário^{22,23} e continua em evolução. Talvez com aperfeiçoamento técnico, no futuro venha a ser o método preferencial para o tratamento de lesões aórticas.

A LIÇÃO

Tanto o estudo de Ebaïd² quanto o de Galiano⁷ ilustram a importância do sistema de pesquisa na criação científica. Embora essas observações fossem pioneiras, não alcançaram repercussão, não tiveram divulgação adequada, porque investigação sistemática com número adequado de casos, obedecendo requisitos científicos básicos, nunca foi feita. Não basta fazer uma observação clínica interessante. É preciso transformá-la num fato científico. É preciso demonstrar que o fenômeno se repete consistentemente em pacientes. E, por fim, se não se publicam os resultados em veículos científicos de ampla divulgação, a comunidade internacional não fica sabendo. Foi o que aconteceu com os primeiros estudos sobre colesterol e aterosclerose, publicados em russo. Também foi o que ocorreu com a reperfusão mecânica no infarto agudo feito no Brasil, e publicada em português. A lição é clara: para se criar um fato científico que mude a prática clínica não basta uma observação isolada. É preciso convencer o mundo. E isso só se consegue observando os critérios clássicos da pesquisa científica. No caso das descobertas básicas é preciso mostrar sua relevância clínica. No caso de observações clínicas carece comprovar que o fenômeno se repete, não é um acontecimento isolado, fortuito.

O PAPEL DA MEDICINA TRANSLACIONAL

Nesse contexto surgiu inicialmente nos EUA a ideia de medicina translacional que pode ser conceituada como a que transfere conhecimentos das ciências básicas para a clínica, identificando estruturas e funções fisiológicas, visando o entendimento de mecanismos ou desenvolvimento de instrumentos diagnósticos ou terapêuticos de uso clínico. Na verdade, existem duas outras vertentes: partindo de observações clínicas nascem pesquisas experimentais visando

especialmente entendimentos mecanísticos; e também há a transferência da pesquisa clínica para a aplicação na comunidade. Como ilustrado na Figura 1, a medicina translacional sustenta-se em quatro pilares: o pesquisador, a instituição, o orçamento e a cultura de integração.

Quanto aos pesquisadores, no Brasil atualmente, já contamos com massa crítica considerável em praticamente todas as áreas da Medicina. A pós-graduação é grande fonte da formação de pesquisadores. Hoje formam-se aproximadamente 20.000 doutores/ano no Brasil, sendo 10-15% médicos. Publicam-se aproximadamente 60.000 trabalhos/ano, o que representa 2,7% da produção mundial (TR Incites 2012) aproximadamente. Universidades e institutos de pesquisa são os locais onde se formam e trabalham os pesquisadores. Naturalmente para que o pesquisador possa produzir, necessita de um plano de carreira na qual tenha salário adequado e garantia de ascensão acadêmica. E esta ascensão deve ser alicerçada em meritocracia; de outro modo o pesquisador sentir-se-á injustiçado, desanimado e por fim desiste. Outro aspecto essencial é que tenha liberdade de criação para que sua imaginação possa se expressar livremente. O pesquisador só produz efetivamente quando guiado pelos seus interesses científicos, e não seguindo ordens.

Depois vem a instituição. Para desenvolver um programa de medicina translacional uma instituição deve cumprir certos requisitos. Primeiro de tudo, deve ter excelência naquilo que faz, ie, padrões altos de qualidade no seu todo. Mesmo procedimentos rotineiros, como cateterismos, cirurgias, cuidados pré e pós-operatórios, enfermagem, fisioterapia e consultas médicas devem obedecer a altos padrões de qualidade. Do contrário dados clínicos que poderão ser usados em pesquisas translacionais não terão valor. Em segundo lugar, necessita de laboratórios de investigação experimentais e clínicos, equipados com instrumentos e tecnologias atualizadas. Não precisamos entrar em pormenores, basta dizer que uma

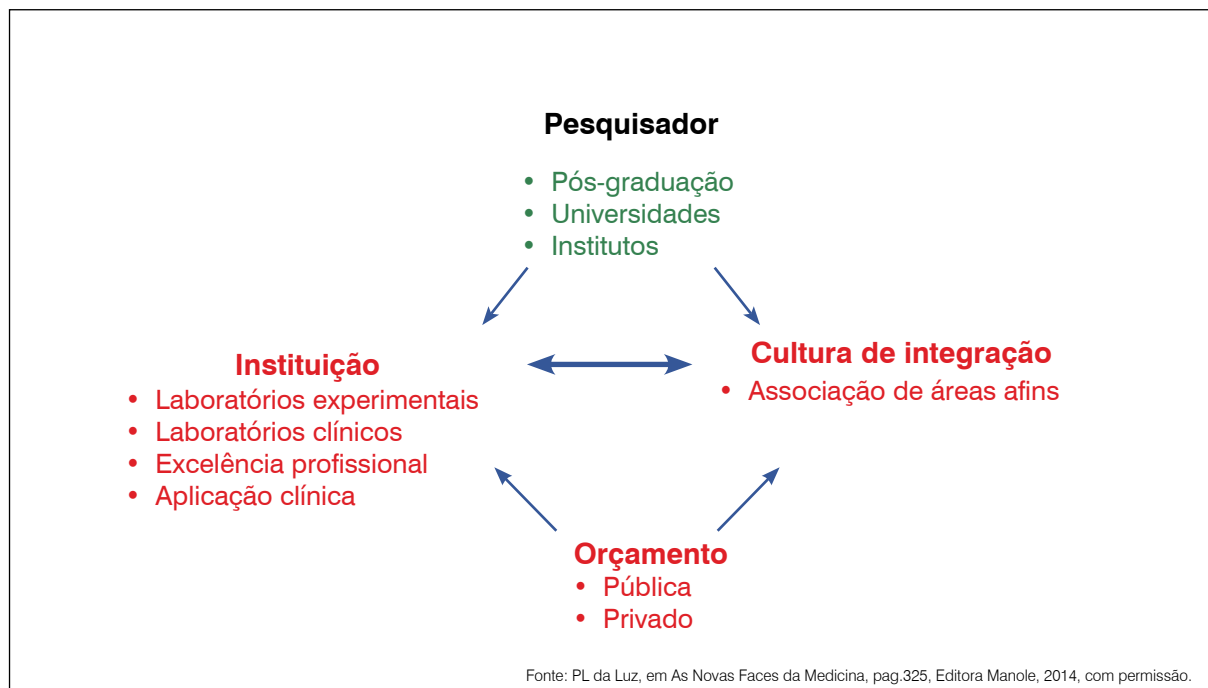


Figura 1. Pilares da Medicina Translacional.

instituição moderna precisa de técnicas modernas de laboratórios para análises químicas, de imagens, como ultrassom, tomografias, ressonância e capacitação para procedimentos diagnósticos e terapêuticos, sejam eles invasivos e não invasivos. Quando nos referimos à capacitação técnica é preciso lembrar os grandes desenvolvimentos recentes sobre métodos de investigação intracelulares; assim, marcadores específicos são utilizados para estudar funções de proteínas, enzimas, íons e sinalizadores intracelulares. Entendimentos sobre genética e epigenética, vêm-se acumulando rapidamente e melhorando nossa compreensão sobre causas e mecanismos das doenças. Estudos sobre a ciência “ômica”, especialmente metabolômica, usando sofisticados métodos estatísticos e técnicas como espectroscopia de ressonância magnética e espectroscopia de massa, estão rapidamente impulsionando o conhecimento de mecanismos das doenças e identificando biomarcadores. MicroRNAs, que são porções minúsculas do genoma não codificadoras de proteínas, são motivo de grandes investigações. O desenvolvimento recente de anticorpos monoclonais, como o evolocumabe e kanakinumabe tiveram sua utilidade clínica documentada.^{24,25} Isso também significa ter pessoal técnico capaz de realizar os procedimentos, sejam clínicos ou experimentais, e que não são necessariamente os pesquisadores.

Hoje contamos com vários centros de excelência no país, que preenchem essas condições: Instituto do Coração de São Paulo, Instituto Oswaldo Cruz, Instituto Butantã, ICESSP (Instituto do Câncer do Estado de São Paulo), Instituto AC Camargo, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Instituto Nacional do Câncer do Rio de Janeiro, entre outros. Aliás o InCor-SP já foi criado como instituição translacional; desde o início contou com três unidades básicas: as divisões de clínica, cirurgia e a experimental. Todas possuem estruturas administrativas semelhantes, espaços físicos, pessoal médico e técnico e infraestruturas laboratoriais. A ideia sempre foi que essas divisões trabalhassem em estreito convívio, o que, de fato, vem ocorrendo, ainda que não de maneira perfeita. Mas as várias equipes clínicas e cirúrgicas sempre tiveram acesso às áreas básicas, e hoje todas têm seus próprios programas de investigação, tanto experimentais quanto clínicas. Deve-se a esta concepção político/administrativa que trata áreas básicas e clínicas com igual respeito por suas prioridades, o fato de que o InCor é a maior instituição produtora de pesquisa na área cardiológica da América Latina. Acrescenta-se a isso a política de renovação do quadro de pesquisadores da instituição, o que vem sendo feito regularmente através de inúmeros convênios com universidades americanas e europeias. Outro fator importante é a carreira de pesquisador em tempo integral e dedicação exclusiva que o InCor mantém, graças a atuação da Fundação Zerbini, que dá apoio financeiro a tais pesquisadores. Neste particular, os Hospitais Universitários exercem papel de destaque como hospitais de ensino; são os mais qualificados para executar tais programas. Como exemplo, o estudo REHOT sobre hipertensão resistente foi realizado em 24 hospitais universitários e coordenado pelo InCor.²⁶

Reconhecendo a importância das instituições acadêmicas na disseminação populacional do conhecimento, vários países como EUA, Inglaterra, Singapura, Canadá e Holanda criaram as AHCs (*Academic Health Centers*) para

melhorar a saúde local. Como expressou Dzau:²⁷ *“To create infrastructure in which innovations are moved quickly along the discovery-care continuum, AHSSs should create horizontal, functionally integrated organisations that transcend academic departmental structures and promote interdisciplinary collaboration and efficient use of common resources”*.

A ideia geral é que esses sistemas flexíveis façam uma ponte nos gargalos da transferência do conhecimento tecnológico e promovam a propagação de diversos tipos de conhecimentos no *continuum* descoberta/cuidados médicos. Isso significa que tais sistemas ficam acima, são superpostos ao modelo órgão/sistema orientado (cardiologia, hematologia, bioquímica) e na realidade incorporam várias áreas de conhecimento, ie, bioquímica, psiquiatria, cirurgia, genética e epigenética, epidemiologia, medicina clínica e fisiopatologia. Um exemplo dessa organização é o *The Duke Translational Medicine Institute*, que tem quatro organizações:²⁷ a) *Translational Research* – instituto focado na translação de descobertas iniciais em aplicações clínicas; b) *Clinical Research Unit* – que se encarrega de estudo de prova-de-conceito biológico com técnicas avançadas de genômica e imagens; c) *Clinical Research Institute* – que executa muitas pesquisas clínicas e registros, políticas de saúde e programas educacionais em métodos de pesquisa; d) *Center for Community Research* – que desenvolve melhores práticas para pesquisa comunitária e o desenvolvimento e testes de novos modelos de assistência.

Ainda mais, o *Duke Translational Medicine – Institute* oferece a cada unidade o apoio de informática, tecnologia da informação, bioestatística, ética, enfermagem e pessoal para tipos específicos de pesquisa.

Outro exemplo notável é o do *Imperial College London* que criou a primeira companhia de transferência tecnológica, de propriedade da própria universidade, que foi colocada na bolsa do Reino Unido. No ano de 2007, a *Imperial Innovations* criou 11 companhias e publicou 354 novas invenções.²⁷ A universidade de Toronto e a Duke também criaram espaços para companhias, com a finalidade de: promover inovação pela união de mundo diferentes de ciência e tecnologia com indústria e capital. No Brasil, a Universidade de São Paulo e a Universidade Federal do Estado de São Paulo adotaram programas de assistência comunitária executados e/ou supervisionados por médicos de universidade. Esses programas iniciais mostraram resultados animadores na melhoria do atendimento e na redução de custos.

A implementação de organizações como os mencionados requer naturalmente vários mecanismos de apoio. Investimentos na tecnologia da informação é crucial; esta facilita o processamento de grande número de dados, pode aumentar a eficiência do sistema e reduzir custos. Mudanças na filosofia das universidades também é essencial. Hoje, além das doenças, universidades devem estudar fatores políticos, ambientais, sociais que contribuem para desigualdades da saúde global. De fato, em 2012, já havia 60 universidades americanas que tinham centros interdisciplinares dedicados à saúde global. O ponto essencial é que a saúde global é um fator importantíssimo para o equilíbrio das relações entre os países, e para a manutenção da paz mundial.

Para tanto é necessário um processo amplo que incentive descobertas relevantes e disponibilidade delas à população de modo que a saúde global possa ser melhorada.

No entanto, é preciso reconhecer que muitas instituições brasileiras ainda estão em curva de aprendizado no que diz respeito a pesquisas clínicas experimentais. Apenas nos últimos 10 anos estas instituições têm se engajado em programas avançados de pesquisa. Uma coisa é a execução de procedimentos médicos com proficiência, outra é a execução de protocolos de investigação. Assim, temos no país como um todo, uma situação de certa imaturidade no que respeita à capacitação para pesquisas clínicas. Porém, repito, existem as instituições de excelência.

O terceiro pilar é o que chamo de *cultura de integração*. Até agora o que tem predominado entre nós é o trabalho mais ou menos estanque das áreas básicas e clínicas. Cada um procurando dar o melhor, mas na sua área. Para programas de Medicina Translacional exige-se uma integração real, constante. Investigadores básicos e clínicos devem trabalhar muito próximos, numa convivência praticamente diária. Requer-se que as investigações tenham o aporte dos dois setores de modo que perguntas comuns sejam seguidos de estratégias conjuntas para sua solução. Isto é especialmente relevante quando assuntos de causas e mecanismos estão em jogo. Em geral as áreas clínicas não têm as técnicas para estudos intracelulares; já as áreas básicas as tem. Por outro lado a relevância de conceitos fisiopatológicos íntimos depende de comprovação clínica.

No Brasil, para se conseguir essa integração necessitamos de uma verdadeira mudança cultural. Por exemplo, áreas médicas afins, devem trabalhar em associação. Se tomarmos como paradigma a genética, veremos que ela é comum a quase todas as especialidades; as técnicas de identificação de genes são as mesmas, ainda que as perguntas sejam da cirurgia, clínica ou oncologia. Portanto, a interação entre áreas afins é uma necessidade. Possivelmente tal integração envolve modificações nas estruturas acadêmicas, como sejam os departamentos de nossas faculdades. Essa necessidade de integração foi uma das razões da criação dos institutos de Medicina Translacional nos EUA e Europa.

Finalmente há a questão *orçamento*. A medicina translacional por natureza, por incluir ciência básica e abarcar testes de hipóteses, que nem sempre serão comprovadas, não é um empreendimento destinado a dar lucro nem mesmo a se autosustentar. Assim sendo, o financiamento de tais programas deve ser tarefa do governo, através de agências de financiamento. Trata-se de questão estratégica para o desenvolvimento do país. Aliás, é assim que se está fazendo na Europa e nos EUA. Nos EUA, especificamente, o NIH (*National Institute of Health*) criou verbas especiais para tais programas, da ordem de bilhões de dólares para o NCASTS (Centro Nacional para Avanço das Ciências Translacionais) existe ainda uma razão prática: a agilização da transformação do conhecimento em instrumentos de saúde pública; e isso diminuirá custos. Por outro lado, o financiamento deve se concentrar nos centros de excelência para que não se pulverizem os recursos. Esse é um aspecto crítico da questão. Infelizmente, no momento, o Brasil vive a pior crise de sua história na área de pesquisa. Orçamentos do Ministério de Ciência e Tecnologia foram drasticamente reduzidos, laboratórios ficaram inoperantes por deficiência de manutenção e jovens pesquisadores estão deixando o país. Tudo por causa de uma visão distorcida de como os países

progridem. A visão populista governamental dos últimos anos anulou a meritocracia acadêmica, sangrou os programas de pesquisa e comprometeu por anos o progresso científico que tinha se iniciado. É preciso uma visão mais moderna, por parte do poder público, sobre a importância da ciência para o progresso, como explicitado por Chaimovich e Cruz²⁸ em recente artigo.

Como bem expresso pelo Professor Elcio Abdalla²⁹... nas universidades públicas prospera a ideia de que as universidades são uma imagem da democracia, e de que todos de estudantes a professores titulares e funcionários devem ter o mesmo peso nas grandes decisões. Nenhum erro é mais profundo e deletério que esse tipo de populismo universitário³⁰.

DESAFIO ATUAIS

Algumas áreas de conhecimento médico são de evidente interesse em medicina translacional:

- 1) Em genética: busca por marcadores genéticos de risco, terapia gênica e farmacogenética; apesar de grandes expectativas, e incontáveis estudos, a incorporação da genética *sensu lato* à clínica ainda está no seu alvorecer.
- 2) Em medicina regenerativa: células tronco ou pluripotenciais e reprogramação celular na regeneração tecidual são aspectos importantes. Conceitualmente a regeneração de tecidos lesados faz todo sentido. Claramente estamos engatinhando nessa área; necessitamos de entendimento mais profundo dos mecanismos fisiopatológicos.
- 3) Em farmacogenética: cujo objetivo maior é a terapêutica personalizada, procura-se identificar respondedores específicos aos vários medicamentos, baseados em características gênicas e populacionais.
- 4) No envelhecimento: uma área de grande interesse é a função cognitiva, que sofre degeneração com o passar da idade, e cujos mecanismos não são conhecidos, talvez esta seja a área de conhecimento mais deficiente em toda medicina.
- 5) Em oncologia: cânceres são a segunda causa de morte entre as doenças crônicas não transmissíveis; susceptibilidade ao desenvolvimento da doença, evolução e respostas terapêuticas certamente merecem pesquisas mais aprofundadas, tanto básicas quanto clínicas. Anticorpos monoclonais representam atualmente uma grande evolução.
- 6) Em aterosclerose: mecanismos moleculares que influenciam a fisiopatologia deverão ser mais profundamente explorados. Tratamentos com anticorpos monoclonais anti lipídeos e anti-inflamatórios começam a ser testados mas sua utilidade clínica ainda requer o teste do tempo. Apesar de recentes avanços em tratamento persiste o problema do risco residual, mesmo quando fatores de risco são tratados com relativa eficiência.
- 7) Planejamentos de estudos clínicos: poderão ser aperfeiçoados pelo conhecimento mais preciso de pessoas em risco, o que teoricamente poderia se feito por testes genéticos de susceptibilidade.

Em conclusão, a medicina translacional é uma nova fronteira a ser conquistada para o avanço da ciência e a rápida melhoria nos cuidados médicos oferecidos à população. O que se busca é precisamente acelerar a transmissão de conhecimentos básicos até sua aplicação clínica e também possibilitar que problemas clínicos tenham maior esclarecimento etiológico e fisiopatológico. Isto se consegue pela integração íntima e constante de investigadores da área básica e pesquisadores clínicos.

Fundamental também é a mudança de cultura dentro das universidades para que se faça a integração e assegure a multidisciplinariedade.

No Brasil, centros de excelência médica tem condições, e obrigação, de se engajar em programa transacionais.

CONFLITOS DE INTERESSE

O autor declarou não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- De Oliveira JM, Carballo R, Zimmerman HA. Intravenous injection of hyaluronidase in acute myocardial infarction: preliminary report of clinical and experimental observations. *Am Heart J*. 1959; 57(5):712-22.
- Ebaid M, Caramelli Z, Neto SM, Dos Santos MI, Tranchesi J, Barbaeto E, et al. The effects of large intravenous doses of hydrocortisone or hyaluronidase on the electrocardiographic pattern of acute myocardial infarction. A comparative clinical and experimental study. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1965; 35:1-10.
- Maroko PR, Kjekshus JK, Sobel BE, Watanabe T, Covell JW, Ross J Jr, et al. Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusions. *Circulation*. 1971; 43(1):67-82.
- Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wave-front phenomenon of ischemic cell death. I. myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation*. 1977; 56(5):786-94.
- Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, post-ischemic ventricular dysfunction. *Circulation*. 1982;66(6):1146-9.
- Rahimtoola SH. Concept and evaluation of hibernating myocardium. *Annu Rev Med*. 1999; 50: 5-86.
- Galiano N, Macruz R, Aries S, Armelin E, Frank CC, Pileggi F, et al. Enfarte agudo do miocárdio e choque – tratamento por recanalização arterial através do cateterismo cardíaco. *Arq Bras Cardiol*. 1972;25(2):197-204.
- Chazov EI, Matveeva LS, Mazaev AV, Sargin KE, Sadovskaia GV, Ruda MI. Intracoronary administration of fibrinolytic in acute myocardial infarction. *Ter Arkh*. 1976; 48(8): 8-19.
- Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978;1(8058):263.
- Dewood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1980;303(16): 897-902.
- Ganz W, Buchbinder N, Marcus H, Mondkar A, Maddahi J, Charuzi Y, et al. Intracoronary thrombolysis in evolving myocardial infarction. *Am Heart J*. 1981;101(1):4-13.
- Rentrop P, Blank H, Karsch KR, Kaiser H, Köstering H, Leitz K. Selective intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Circulation*. 1981;63(2):307-15.
- Ganz W, Geft I, Shah PK, Lew AS, Rodriguez L, Weiss T, et al. Intravenous streptokinase in evolving acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1984; 53(9) 1209-16.
- Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay. Percutaneous coronary angioplasty with and without prior streptokinase infusion for treatment of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1982;49(4):1033.
- Thompson RC, Allan AH, Lombardi GP, Wann LS, Sutherland ML, Sutherland JD, et al. Atherosclerosis across 4000 years of human history: the horus study of four ancient populations. *Lancet*. 2013;381(9873):211-22. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60598-x.
- Friedman M, Friedland GW. As dez maiores descobertas da Medicina. Editora Companhia das Letras, 2000.
- Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J 3rd. Factors of Risk in the Development of Coronary Heart Disease --Six-Year Follow-up Experience -- The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1961;55:33-50.
- “The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1964”. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. Web. [acesso em 2017 nov 22]. Disponível em: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1964/
- Brown MS, Golstein JL. How LDL receptors influence cholesterol and atherosclerosis. *Sci Am*. 1984; 251(5): 58-66.
- Endo A, Tsujita Y, Kuroda M, Tanzawa K. Inhibition of cholesterol synthesis in vitro and in vivo by ML-236^a and ML-236B, competitive inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase. *Eur J Biochem* 1977;77(1):31-6.
- Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ. Long Term Safety and Efficacy of Lowering LDL Cholesterol with Statin Therapy: 20-Year Follow-Up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2016;133(11):1073-80.
- Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1597-607.
- Arora S, Ramm CJ, Misenheimer JA, Vavalle JP, et al. TAVR in Intermediate-Risk Patients: A Review of the PARTNER 2 Trial and its Future Implications. *J Heart Valve Dis*. 2016;25(6):653-6.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017; 376(18):1713-22.
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Balantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerosis Disease. *N Engl J Med*. 2017; 377(12):1119-31.
- Resistant hypertension optimal treatment trial: A randomized controlled trial (REHOT). www.clinicaltrials.gov/NCT01643434.
- Dzau V, Ackerly DC, Sutton-Wallace P, Merson MH, Williams RS, Krishnan KR, et al. The role of academic health Science systems in the transformation of medicine. *Lancet*. 2010;375(9718):949-53.
- Chaimocich H, Cruz CHB. Universidades Brasileiras de Classe Mundial. 2017. [acesso em XX XX XX] Disponível em: <http://opinioao.estadao.com.br/noticias/geral,universidades-brasileira-de-classe-mundial,70002066804>.
- Abdalla E. Por que não atingimos a “classe mundial”? <http://opinioao.estadao.com.br/noticias/geral,por-que-nao-atingimos-a-classe-mundial,70002092637>