



Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho⁽¹⁾

Dr. Marcelo Britto Passos Amato⁽²⁾

R.M. Como foi criada a idéia da tese?

Prof. Dr. Carlos: Eu lembro que o Marcelo tinha acabado a residência e nós trabalhávamos juntos na UTI [*Respiratória*] do Hospital das Clínicas [HC] e fora, em um hospital pequeno. No HC, não tínhamos praticamente equipamento algum, era final dos anos 80 e era muito difícil ter ventilador; os que haviam eram muito ruins. Daí surgiu uma verba no hospital e começou-se a importar ventiladores novos, que eram melhores do que os nossos... na mesma época, o Dr. Marcelo e a Dra. Carmen [*Sílvia Valente Barbas*] começaram a trabalhar no Einstein [*Hospital Israelita Albert Einstein*], onde tiveram acesso a outros respiradores mais modernos e, como estávamos começando a implementar essa tecnologia aqui com aqueles ventiladores, o Marcelo e a Carmen trouxeram para cá a discussão de ventilar os pacientes com modos limitados em pressão, que era uma coisa que ninguém fazia ou conhecia.

Então, aconteceu de no final dos anos 80 termos uma época que começou a chover muito em São Paulo. Acho que no mês de março inteiro somente 3 dias não choveram. Como aconteceram muitas

enchentes, começaram a surgir pacientes com leptospirose. Estes pacientes chegavam no Pronto Socorro sangrando no pulmão, eram intubados e levados pra a UTI, onde estávamos começando a usar aquelas técnicas novas de ventilar. Lembro que estes doentes morriam que nem mosca; porém numa dessas mexidas no ventilador, nós percebemos que quando subia a PEEP [Positive End-Expiratory Pressure], os doentes paravam de sangrar, o que era alguma coisa já relatada na literatura e um fato que chamou bastante a nossa atenção.

Passado um tempo e depois de alguns doentes saírem vivos, um dia o Marcelo me chamou e disse: “Desenhei aqui um protocolo de estudo abordando a ventilação mecânica em pacientes com leptospirose que poderia ser minha tese de doutorado...”. Bom, daí a gente discutiu, pode ser que dê certo pode ser que não, vamos experimentar. Passando a estação das chuvas, os pacientes com leptospirose diminuíram muito. Antes, não tínhamos respirador e assim ventilávamos os pacientes com SARA [Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto] usando bird [aparelho de ventilação artificial bastante simples] e um balde d’água para conseguirmos a

⁽¹⁾ Prof. Associado Livre Docente da Disciplina de Pneumologia. Supervisor de Serviço. Chefe da UTI-Respiratória do HC/FMUSP.

⁽²⁾ Assistente da UTI-Respiratória. Sub-Responsável pelo LIM/09 - Laboratório de Pneumologia.

Endereço para correspondência: Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 7º andar sala 7079. Cerqueira César. CEP: 05403-900.

PEEP, bem artesanal. Porém com aqueles novos ventiladores, nós ventilávamos em volume com PEEP baixo. E no modo de ventilação que seria o da tese, era o contrário, iríamos ventilar com a PEEP mais alta e o volume mais baixo; o que era uma filosofia totalmente diferente. Depois decidimos adaptar isso pra SARA, comparando dois grupos: um grupo ventila no modo tradicional, como vínhamos fazendo, e outro no modo novo. Lembro que a partir daí começou um monte de discussão, se iríamos fazer isso mesmo ou não.

Dr. Marcelo: Eu lembro que o princípio pelo qual começamos a fazer esse protocolo da tese hoje em dia seria uma espécie de heresia, porque a evidência de que isso funcionasse era zero, nada correlacionado com o que hoje em dia chamamos de Medicina Baseada em Evidências. Nós no baseamos num livro sobre transporte de oxigênio, no qual um rapaz chamado James Snyder lançava essa hipótese de que toda lesão pela ventilação artificial estava relacionada à abertura e ao fechamento cíclico das vias aéreas, de uma forma totalmente conceitual, sem nenhuma evidência muito clara. Eu tive a felicidade de conhecer esse autor 10 anos depois na Alemanha e ele não publicou mais nada além desse livro, que acabou virando um crime na época da publicação.

Prof. Dr. Carlos: Eu lembro quando o Marcelo me mostrou o livro, e eu disse: “Pô Marcelo, da onde que vieram esses conceitos aqui? Depois ele tirou xerox de uns capítulos do livro, que eu tenho guardado até hoje, e me mostrou. Era engraçado por ser um livro de capa preta chamado “*Oxygen Transport*” e nele havia um capítulo chamado “*The Respirator Lung*”. Quando nós lemos esse capítulo, de onde veio a base teórica, começamos a discutir e realmente não tinha evidência alguma, era completamente conceitual. Existiam alguns estudos experimentais na literatura, mas nada clínico, e os conceitos no livro do Snyder e da Alyson Froese, os dois autores do livro...isso em 1988-1989. Então foi muito engraçado, porque lemos aquilo e ficamos animados.

Dr. Marcelo: Outro aspecto interessante naquela época foi o seguinte: de certa forma, quando a gente começou a pensar nesse protocolo, no qual o conceito seria trabalhar com volume corrente baixo e aumentar a PEEP, isso era uma coisa tão controversa, que é quase como se os assistentes da UTI se dividiram em duas partes: os que acreditavam na nova idéia e que ela poderia gerar algum benefício ao paciente e a outra que achava aquilo, não diria *non sense*, mas quase isso. E aí foi muito interessante, porque ao invés de isso gerar uma briga virou uma coisa legal do tipo: “vamos fazer uma aposta e ver quem está certo?” Eu acho que esse

é um grande movimento legal nessa história toda. Ao invés de surgir alguma briga no grupo, aconteceu o contrário, queríamos testar a idéia pra valer.

Pensa bem Carlos, não tínhamos nenhuma idéia do conceito de hoje em dia de co-intervenção, que é um conceito, surgido alguns anos depois, que propõe mais ou menos o seguinte: “como é que vamos tornar esse protocolo a coisa mais neutra possível, no sentido de que as nossas crenças não vão interferir no protocolo? Porque todo mundo tem um pouco de religiosidade dentro de si e você acaba contaminando as suas observações com esta crença. Então, como é que a gente não passa isso pros dados? Daí resolvemos protocolar tudo: todos os doentes teriam a mesma conduta hemodinâmica, infecciosa, nutricional e etc. Lembro que nenhum de nós tínhamos formação em estatística, era uma coisa assim: se alguém de um grupo não agisse dentro do padrão, o outro grupo reclamaria e perderíamos a aposta. Tinha que ser justo pra todo mundo. Fizemos de um jeito que protocolamos tudo.

Prof. Dr. Carlos: A única coisa diferente era o jeito de ventilar.

R.M. E quando o protocolo começou?

Prof. Dr. Carlos: Lançada a idéia, todo mundo foi estudando e achamos que era legal fazer. Fizemos um piloto em 1990 com alguns casos e percebendo que todo mundo estava treinado e consciente, decidimos começar. Isso que o Marcelo falou acho que é muito importante: ninguém do grupo, que tinha a grande maioria nova, recém saído da residência, tinha formação em pesquisa. Usávamos muito o bom senso, íamos estudando, discutindo muito; eram discussões calorosas. No grupo, todo mundo cresceu junto, havia alguns que eram mais rígidos, que eram mais chatos, e isso era bom porque íamos apurando ainda mais o protocolo. Até como sortear os pacientes tínhamos que discutir, ninguém sabia como aleatorizar, estudávamos, não havia ninguém pra ensinar.

Assim, o protocolo saiu: em Dezembro de 1990 entrou o primeiro doente e o último em Julho de 1995. Como os critérios de inclusão e exclusão eram muito restritivos, a nossa população era muito grave e posteriormente muitos autores de fora reclamaram, dizendo que os nossos resultados não poderiam ser extrapolados para populações de outros locais. Para juntar a nossa casuística demorou, principalmente porque nossa UTI era pequena: no começo tínhamos uma área de 3 leitos e depois fomos para 4. No final era engraçado, porque como fazíamos análises interinas, todo mundo tinha certeza que o protocolo funcionava. Mas tínhamos que provar, ir até o final,

fazer a última análise estatística com diferença significativa e poderemos interromper o estudo. Porque para interromper antes era muito mais complicado, com certas regras. Tivemos um caso dramático: a última a entrar no estudo era uma paciente jovem, na faixa dos 20 anos, e ninguém queria que ela fosse sorteada para o grupo da ventilação tradicional, que já sabíamos ser o grupo que morria mais, porque era um estudo aberto... não tem como fazer um protocolo desses fechado. Então, apesar de ser controlado, prospectivo e randomizado, ele é aberto. Lembro que nessa época tínhamos uma estudante estagiária do Equador, chamada Michele, e toda vez que havia sorteado, o paciente foi pra o grupo do estudo. Nesse dia de sortear a paciente jovem, a Michele estava de folga. Os residentes foram até a casa dela para trazê-la para o sorteio. Quando ela sorteou, a paciente caiu no grupo tradicional e aí muitos não queriam deixar colocar a menina no grupo. Foi duro, tivemos que segurar. A menina foi pro grupo tradicional, evoluiu mal e morreu. Poxa, foi péssimo. Todo mundo chutando...Maior pressão...Mas não podia furar o protocolo, senão toda estatística ia embora.

Dr. Marcelo: Mas você vê como esse dilema ético perpassa a medicina toda e que esse caso foi bem dramático. Quanto tempo você precisa esperar a significância estatística para decidir se um trabalho é definitivo ou não? A grande questão nesse caso é o seguinte: se não tivéssemos esperado e melado o protocolo, essa menina talvez estivesse em outra condição; mas aí quantos doentes iam morrer depois em função disso? No caso desse protocolo, é impressionante como foi dramático mesmo, porque se não fosse ele, um monte de outros trabalhos não teriam sido desencadeados. E precisou que esses trabalhos acontecessem para se comprovar a significância estatística. Um deles foi um estudo multicêntrico nos EUA, à partir do qual finalmente todo mundo aceitou que não dava mais para ventilar com pico de pressão muito alto. O caso da PEEP ainda não foi resolvido, mas a história do volume corrente muito alto, no ano 2000, ficou realmente acertado. Mas até o ano 2000, os 3 trabalhos que saíram depois do nosso deram resultado negativo e então, de 1995 até 2000, ninguém acreditava que o resultado do nosso protocolo era real.

Prof. Dr. Carlos: Poucas pessoas acreditavam, somente alguns autores de fora que acompanhavam mais de perto, porém a grande maioria não...Tanto que o NIH [*National Institute of Health*] programou esse estudo multicêntrico...sei lá, investiram mais de 1 milhão de dólares numa rede de UTIs, só pra avaliar se essa história era verdade ou não.

Dr. Marcelo: Deixa eu esclarecer uma coisa que talvez depois fique confuso. Eu falo de 1995 a 2000 porque em 1995 foi quando acabou o protocolo, mas só conseguimos publicar os resultados em 1998 e o estudo do NIH foi em 2000.

Prof. Dr. Carlos: Em setembro de 1995 fomos convidados para uma reunião nos EUA, lugar onde apresentamos pela primeira vez os resultados. No ano seguinte, em Maio, no congresso da sociedade americana, mostramos de novo. Então isso já estava comentado internacionalmente e todo mundo, obviamente, esperando a publicação. Porém já havia questionamento, porque ninguém acreditava que uma coisa de CUSTO ZERO, já que o ventilador todo mundo já tinha, era só você ajustar diferente, iria salvar mais vidas. Não precisava comprar um remédio novo, investir nada, já estava lá, simplesmente ao invés de ventilar assim, você ventilava assado.

R.M. Houve uma parceria com uma UTI no Sul, não teve?

Prof. Dr. Carlos: Tínhamos residentes da Universidade Federal do Rio Grande do Sul [UFRGS] que faziam estágio. Todo mês temos algum estagiário, de fora ou do Brasil, na UTI. Eles vinham e ficavam de 2 a 3 meses com a gente. Nesse período eles observaram o começo do protocolo, aprenderam, participaram de toda a discussão e treinaram como fazer o projeto. E quando eles voltaram pro sul, disseram que gostariam de aplicá-lo lá. Como estávamos com dificuldade no número de casos, depois de 1 ano e meio do início, eles começaram a fazer lá no sul. O Marcelo teve que ir pra lá umas 2 vezes para verificar se estavam fazendo direito, como um controle de qualidade. Ver se o protocolo estava sendo aplicado da mesma forma. Assim, no final o estudo foi bicêntrico, eles entraram com 12 casos e nós com 41.

R.M. Quando surgiu a escolha da revista, publicar no “The New England Journal of Medicine”?

Prof. Dr. Carlos: Bom, quando tínhamos 28 doentes, não havia dado diferença na mortalidade, porém os doentes já tinham melhorado quanto a troca gasosa e complacência do pulmão. Assim, mandamos essa primeira parte para o “*New England*”.

Dr. Marcelo: Não, essa primeira parte foi para o *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine* [“*Blue Journal*”].

Prof. Dr. Carlos: Não, primeiro para o “*New England*” e a foi recusado. Eu tenho a resposta do “*New England*”

até hoje. Lembra que a secretária mudou o inglês do trabalho inteiro, tinha 5 páginas de correção? Lembro que havia saído um estudo no “*New England*” que continha uma casuística de 11 casos, nós nos animamos e pensamos: por que não vão publicar com 28 casos? Só depois que enviamos para o “*Blue Journal*”, usando a correção do inglês. Lembra que o estatístico do “*New England*” falou que tínhamos que corrigir por termos testado um monte coisa?

Dr. Marcelo: Não lembrava mais dessa parte...

Prof. Dr. Carlos: É, daí fomos ver como era a história do “*Bonferroni*” e estudar um monte de coisa de estatística que não sabíamos. Assim, publicamos esse primeiro artigo no “*Blue Journal*” e depois, quando aumentou a casuística e obtivemos resultado estatístico na mortalidade, pensamos: não, agora vai pro “*New England*”, e a escolha é simples: por ser a revista de maior impacto.

R.M. E como foi o processo de publicação no “*New England*”?

Dr. Marcelo: Esse foi um processo interessante. Nessa época eu estava nos EUA. Mande o trabalho e viajei. Fiquei lá recebendo as “cacetadas” e respondendo. Foi algo completamente não usual: contando todo o processo, demorou 13 meses e recebemos, contando em termos de revisão por escrito, alguma coisa entre 7 e 9. Contando telefonemas, um total de 13 vezes. Era assim, mandávamos uma resposta e eles faziam umas reuniões lá. Certa vez recebi um telefonema no qual eles diziam: “estamos todos os editores aqui sentados e a resposta que iremos dar vai depender disso, disso e disso. Você consegue, por exemplo, mandar todos os dados dos pacientes que vocês excluíram da análise?” Aí eu falei: “sim, em princípio sim, vamos ver o que eu consigo”. Aí a gente tinha que achar os casos excluídos. Eu tinha uma sacola em casa onde colocava todos os raio-x e os prontuários dos casos que a gente considerou, porém acabamos excluindo da análise. E excluíamos por motivos sei lá: x, y e z. Fazíamos as curvas pressão-volume do sistema respiratório e devido a outros critérios, esses doentes não eram incluídos; mas como já havíamos feito a curva PV, eu guardava os prontuários. Recuperei todos os dados, organizei e ainda assim, faltou bastante coisa. Foi interessante porque tivemos uma intuição que eu até hoje agradeço: como já sabemos que não somos muito valorizados lá fora, a primeira vez que mandei os dados para o “*New England*”, a vez que o trabalho foi recusado, eu mandei todos os dados brutos, sem trabalhar nada, por que aí o cara tem certeza. Ele não

quer ver só o resultado pronto numa tabela. Mandamos tabelas e tabelas contendo temperatura, frequência respiratória, pressão arterial, balanço hídrico, drogas vasoativas e etc de todos os pacientes. Caso eles quisessem conferir, tinham tudo. Mandamos desde a primeira vez. Sendo assim, quando eles pediram os dados desses pacientes não incluídos, senti-me a vontade pra dizer o seguinte: “olha, não tenho os dados completos, mas o que consegui está aqui. Não que eu esteja tentando roubar”. Depois de mandarmos os dados dos pacientes excluídos, houve mais uma fase de revisão e acabaram por questionar outra coisa.

Prof. Dr. Carlos: Isso porque tínhamos feito a análise “dia a dia”. Daí o estatístico do “*New England*” disse: por que não fazem com a área sob a curva?” Foi bom, porque a estatística ficou melhor ainda. Conversamos também com 2 ou 3 estatísticos daqui e eles disseram: então em vez de vocês fazerem esse tipo de comparação, façam com a área sobre a curva. Desse jeito, o resultado ficou mais robusto.

Dr. Marcelo: No final, a decisão foi meio que pelo telefone. O que eles queriam saber era o seguinte: “mesmo que você coloque os dados dos pacientes que haviam sido excluídos, os resultados continuam com significância do ponto estatístico?” Eles estavam preocupados com o que chamamos de *intention-to-treat*, idéia que é mais ou menos assim: se você vai testar o efeito de uma droga nova, pode ser que o motivo pelo qual os doentes não tomaram a droga tenha um importante impacto no seu trabalho; porque pode ser justamente esta a falha da droga e se você aplicar a droga na população em geral, esse vai ser o motivo pelo qual ela vai causar mais malefício do que benefício. Então, você não pode excluir os doentes que não tomaram a droga, por que ele pode ter sentido que a droga fez mal e parou de tomar. Da mesma forma, no nosso protocolo, se um doente foi alocado para receber a PEEP alta e acabou não recebendo, pode ser que o médico percebeu que quando colocou a PEEP alta, o paciente não respondeu bem e parou o protocolo.

Prof. Dr. Carlos: Desse jeito, no começo mandamos 48 casos e, quando eles obrigaram a gente a usar o *intention-to-treat*, fomos para 53, já que somamos 5 casos que haviam sido excluídos por não terem seguido estritamente o protocolo.

Dr. Marcelo: E aí, mesmo quando incluímos esses 5 doentes, os resultados continuaram significantes e a coisa “amansou”. Nesse processo todo, como já

disse, passaram-se 13 meses, uma coisa não usual, por que foram 13 meses de “briga”.

Prof. Dr. Carlos: Recordo que teve um “rolinho” no final. Lembrando que este estudo rendeu 3 trabalhos: um, que foi a tese do Marcelo; outro que foi a minha tese de livre-docência e outro, que foi aquela parte inicial. O rolo foi porque depois que mandamos “*New England*”, eu defendi a minha tese de livre-docência, que foi sobre a parte hemodinâmica dos pacientes do protocolo, e mandamos o artigo para o “*Blue Journal*”. Porém, demorou tanto tempo o “*New England*”, que a parte hemodinâmica saiu publicado em Dezembro de 1997 e o “*New England*” iria publicar o trabalho em Fevereiro de 1998. Assim, quando chegou em Dezembro de 1997, o “*New England*” nos telefonou e disse: “não vamos publicar mais, porque o resultado não é mais original. Saiu um estudo de vocês dizendo que diminuiu a mortalidade dos pacientes.” E nessa época o Marcelo estava lá em Minnesota... foi um monte de telefonemas. Tivemos que mostrar a eles que tínhamos enviado o estudo do “*Blue Journal*” depois de mandar para o “*New England*” e eles é que haviam enrolado os 13 meses para aceitar. Mostramos também que no estudo sobre a hemodinâmica citávamos a referência da publicação em forma de “abstract” do congresso e não que mostrávamos os dados da diminuição da mortalidade. Sendo assim, quase que o artigo não foi publicado.

R.M. Hoje temos quantas citações?

Prof. Dr. Carlos: Esse estudo, segundo o JCI [*Journal of Citation Index*], está com 704 citações; o de 1995 está com 238 e o sobre hemodinâmica com 36. Resumindo, juntando todo o protocolo, temos quase 1000 citações.

R.M. Vocês poderiam falar um pouco da repercussão do estudo, que reduziu a mortalidade dos pacientes de 71 para 38%?

Dr. Marcelo: Eu acho que a principal repercussão é o resultado prático. Depois que fizemos o estudo, 5 outros trabalhos foram feitos tentando reproduzir o nosso resultado e ver se o mesmo era verdade; e isso é o que poderíamos esperar de melhor. O interessante foram que tivemos 1... 2... 3... resultados negativos. Ficou essa zona de penumbra...será que era verdade o que a gente estava falando aqui? Essa controvérsia permaneceu até o ano 2000, quando saiu o trabalho do *NIH* com 861 pacientes, um trabalho multicêntrico gigantesco, no qual eles mostraram que reduzindo as pressões inspiratórias, reduzia-se a mortalidade dos

pacientes com SARA. Quer dizer, eu poderia fazer um pouquinho de hipercapnia permissiva, isto é, deixar o nível de gás carbônico no sangue do paciente subir, que isso não aumentava a mortalidade dele; pelo contrário, diminuía. Então, apesar de não ser exatamente o nosso protocolo, já que fazíamos as duas coisas, foi fantástico porque até o ano 2000, a hipercapnia permissiva não havia sido aceita...não se podia exceder os limites fisiológicos de gás carbônico no sangue e à partir do ano 2000, todo mundo começou a aceitar essa idéia.

Prof. Dr. Carlos: Acho que isso foi o mais legal mesmo, porque vários grupos do mundo todo começaram a estudar este assunto, quer dizer, deixaram de olhar para a fibrilina, uma proteína hipotética descoberta em estudos caríssimos de biologia molecular, e foram olhar para uma coisa muito mais simples. Justificou-se investir dinheiro e conhecimento em geral num estudo para confirmar essa informação. Fomos muito detoados ao longo do tempo até sair esse outro estudo de 2000; diziam: “não, esse estudo é lá da América do Sul...”

Não tínhamos tradição alguma, porque qual é a seqüência normal: primeiro um estudo experimental, depois um estudo clínico com uma série de casos e só depois um estudo prospectivo e randomizado. Nós começamos direto lá na frente; não tínhamos nenhuma história nessa área, é muito mais difícil a aceitação. Eu até entendo um pouco do preconceito, pois pode-se pensar: “poxa, que raio de coisa vai aparecer lá no meio do Brasil, que ninguém sabe nada...como é que vai aparecer um estudo de uns caras que ninguém sabe quem são, num país que não tem tradição científica nenhuma perto de outros países?” Porém devagarzinho conseguimos conquistar nosso espaço. Já tivemos algumas pessoas que vieram aqui conhecer o grupo. Tem gente que diz: “quero ir lá na UTI onde vocês fizeram aquele estudo”. Chegando aqui dizem: “Poxa, vocês fizeram tudo aquilo aqui em 4 leitos! Como fizeram aqui, já que isso não é o tradicional?”

Outra coisa que eu acho super legal é o reconhecimento que a *American Thoracic Society* [ATS] concedeu ao estudo. Esse reconhecimento foi outra coisa tão importante quanto essas quase 1000 citações para o trabalho como um todo. A ATS colocou nosso estudo como um divisor de águas, assim, não somos somente nós que falamos, mas sim a sociedade mais importante na área, que comemorou o centenário [1905-2005], escolheu os fatos que marcaram a medicina respiratória durante estes 100 anos e colocou o protocolo como uma delas.

Dr. Marcelo: Eu acho importante isso tudo, por ser um exemplo que eu particularmente me sinto satisfeito,

já que temos um exemplo de como funciona a ciência... no sentido melhor possível da palavra: você inventa uma tese provocativa e a lança, porém isso não basta. Ela tem que ser provada por um grupo de pessoas independentes e quando essa comprovação ocorre, você pode retrospectivamente achar que o você estava fazendo estava certo. E foi exatamente isso mesmo que aconteceu, pois apesar de acreditarmos profundamente no que estávamos fazendo, foi na hora que eles conseguiram publicar aquele resultado é que nosso estudo foi reconhecido. E isso pode parecer uma questão de preconceito, mas na verdade isso é a ciência se fazendo da melhor forma possível. Porque a ciência depende disso, você precisa ser comprovado por pesquisadores independentes, senão não é ciência.

Prof. Dr. Carlos: Tanto que o Prêmio Nobel não é concedido no ano em que o pesquisador publica o trabalho, mas sim depois de 10... 15 anos, quando o trabalho é reconhecido.

R.M. Vocês podem explicar como foi esse reconhecimento da ATS?

Prof. Dr. Carlos: No livro "Colleagues in Discovery: 100 Years of Improving Respiratory Health" existe um capítulo, o terceiro, intitulado "A Century of Progress: Pivotal Moments in Respiratory Health", no qual é citado, ano por ano, o que mudou na medicina respiratória. E no ano de 1994, ele publica: "Pesquisadores brasileiros desenvolveram uma técnica de ventilação..." dizendo que este estudo foi o que marcou o ano de 1994. Sendo um reconhecimento oficial por um grupo de cientistas que escolheu o que marcou aquele ano. Acho que esse foi o reconhecimento de algo que mudou; ventilava-se o doente de um jeito e depois do nosso trabalho, ventila-se de outro.

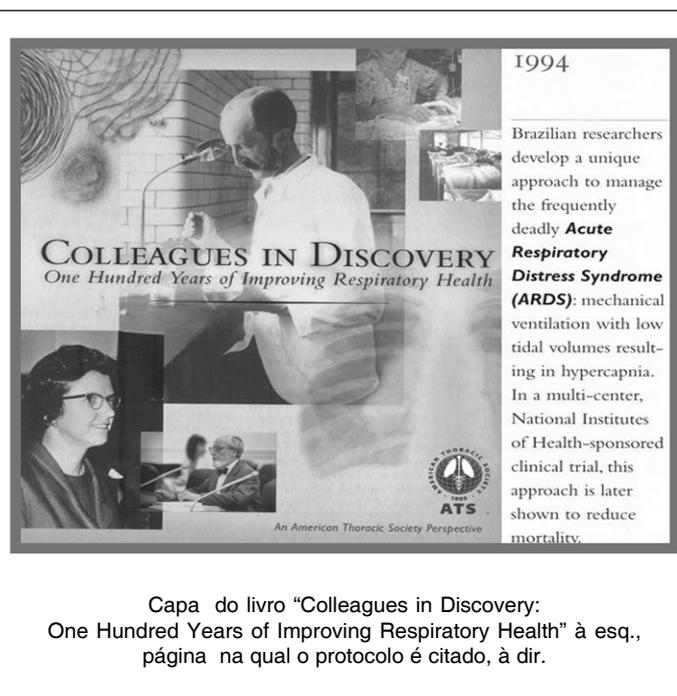
R.M. Mudando um pouco de foco, qual é a importância da Iniciação Científica para o aluno de graduação?

Prof. Dr. Carlos: Acredito que tanto eu quanto o Marcelo não fizemos iniciação científica do ponto de vista atual.

Dr. Marcelo: Realmente, era outra filosofia e de certa forma nós dois fizemos. Sabe porque? Porque eu participei ativamente de um laboratório durante toda a minha graduação e o Carlos também participava das coisas de UTI durante a graduação... porém na época tudo era informal.

E não jogando conversa fora, essa coisa de que estávamos numa situação totalmente inédita, na qual tínhamos que montar um protocolo clínico sem ter experiência alguma com isso... alguns princípios dessa coisa você aprende se você já fez pesquisa antes. Se você tem que testar uma hipótese, você tem que saber aquele princípio básico de ciência, que é o seguinte: não adianta quantas vezes eu confirmar se o que eu penso está certo, você tem que ter certeza que não existe nenhuma situação na qual sua teoria falha e isso é o mais importante em ciência... é você descobrir uma situação na qual eventualmente

aquilo que você pensa está falho. Então assim, você tem que ser muito crítico naquilo que você está fazendo e se a gente não tivesse esse princípio, acredito que tínhamos sucumbido aos 5 minutos de jogo, porque em vez de tentar fazer um protocolo no qual maximizávamos as chances de ser uma coisa justa; numa situação onde eventualmente se a tese estivesse errada, daria errado mesmo... tínhamos tentado, como posso dizer, "cozinhar o bolo", que é o que



Capa do livro "Colleagues in Discovery: One Hundred Years of Improving Respiratory Health" à esq., página na qual o protocolo é citado, à dir.

você acaba fazendo influenciado por aquele princípio religioso que todos temos... quando você quer ver aquilo que acredita espelhado na realidade.

Prof. Dr. Carlos: Acho que o Marcelo tocou num ponto super importante... E outra coisa, depois de acabar a residência, que na época era um tanto quanto ruim, fui ganhar dinheiro: tinha 5 empregos, trabalhava em 3 UTIs, ganhava dinheiro, trabalhava que nem um maluco e não tinha tempo para gastar o dinheiro, já que eu estava sempre de plantão. Aí, chamaram-me de volta à Faculdade, para fazer pesquisa e mexer com pulmão... fui para um laboratório que estava começando, o Laboratório de Poluição. Então

começamos eu, o Pepino [Prof. Paulo Hilário Nascimento Saldiva], o Massad [Prof. Eduardo Massad] e o Wilson Jacob Filho... lembro que começamos um laboratório do nada. Desse modo, todos esses princípios de pesquisa eu aprendi muito mais ao longo do meu doutorado, que demorou 8 anos, do que minha formação quando aluno. Como aluno da Faculdade, eu participei de grupos que tentavam desenvolver e implementar UTI aqui no Hospital, por que não tinha. Eu como 5º anista ficava sozinho com outro 5º anista tomando conta de 2 leitos. E não tinha enfermeira, residente ou assistente. Nós medíamos a pressão, ligávamos os tubos, controlávamos a urina... eu preenchia a folha de controle como interno... era outra filosofia. Durante a residência, participei como voluntário de grupos de UTI dentro do hospital, mas minha formação voltada para a pesquisa eu fiz ao longo do doutorado. Aí perto de 1990, quando começamos fazer este protocolo, juntei um monte de informações. Na minha época de estudante, fazer iniciação científica era tudo “mocoçado”... tudo escondido. Somente um grupinho que trabalhava com o Professor tal, o grupo que trabalhava com aquele outro... Hoje eu acho que é tudo mais democrático e talvez exista até um exagero de oferta. Se você quiser ir lá e fazer, você vai e faz. Como tem muitas opções, o aluno se sente perdido, um chama aqui, outro chama acolá. Esses dias um aluno veio falar comigo e já tinha 2 laboratórios, o que é um exagero. Eu acho que vale a pena você ter essa ocupação durante a graduação. Eu não fiz porque não tive oportunidade de fazer.

Dr. Marcelo: Eu de certa forma tive oportunidade, porque participei dos grupos de Neurofisiologia do Prof. Juarez, que hoje em dia é falecido e foi um grande neurofisiologista e neuroanatomista da Faculdade. Ele tinha um procedimento de ciência que era muito correto.

Para ser mais explícito na frase que já falei, que eu acho até hoje em dia muito válido: o que diferencia a ciência da metafísica? Quando você tem uma proposição metafísica, significa que é uma proposição que você não consegue nunca conceber um experimento que te dirá: se isso acontecer, o que eu penso está errado. Pois, se ocorrer, o que você está dizendo não é mais metafísica, é ciência. Mas enquanto você não consegue imaginar um experimento crucial, que define o momento em que você vai parar de acreditar numa coisa, você está fazendo metafísica. Se você está fazendo ciência, acho que uma coisa essencial é você pensar o tempo todo: o que pode acontecer que vai provar que o que eu estou pensando está errado?

Talvez na época do protocolo não estivesse de uma forma explícita, mas hoje em dia eu olhando pra

trás, acho que de certa forma sem saber, e por uma sorte enorme como acontece em ciência, a gente procedeu assim porque simplesmente desconfiávamos uns dos outros no bom sentido. Pensávamos: o que pode acontecer aqui que eu realmente vou acreditar que o que eu estou fazendo está errado? Assim eu precisava ter certeza que o grupo que acreditava o contrário tinha feito exatamente o que eu acho que tinha que fazer com o doente do ponto de vista hemodinâmico e tal... todo mundo deu o melhor de si. Esse princípio eu acho bem interessante e é o que move a ciência.

Prof. Dr. Carlos: Agora, hoje na Faculdade, eu acho que é muito interessante os alunos terem a oportunidade de enxergar a carreira acadêmica, ou enxergar a pesquisa, e poder se envolver com elas, para aí sim saber se gosta ou se não. Acho que isso é uma opção importante e muito válida. Mas eu acho também que não é exclusivo do aluno que já se envolve com isso ser necessariamente o pesquisador lá na frente. Tem gente no nosso grupo hoje que acabou a residência e disse: “vou cair na vida e ganhar dinheiro”. Passados 4 anos, voltam, querem mexer com pesquisa e são excelentes pesquisadores. A porta não é fechada... não existe a idéia de que eu tenho que ser um cientista desde o primeiro ano. Acho que o aluno tem primeiramente que aproveitar tudo que a Faculdade tem para oferecer, inclusive iniciação científica. Mas você não pode deixar de conhecer todas as outras coisas que a faculdade tem para te mostrar. Por exemplo, participar do Departamento Científico, da Atlética, do Centro Acadêmico, do Coral...resumindo, do que você quiser.

Dr. Marcelo: E inclusive fazer uma prática clínica fantástica durante vários anos e assim você ter um campo experimental muito mais amplo no futuro.

Prof. Dr. Carlos: Participar das Ligas e abrir a mente. Eu conheço pouco as outras faculdades, mas duvido que elas tenham a mesma gama de opções que a nossa. Então, acho que aquele aluno CDF que entra na porta da frente da faculdade às 7h 50 min e sai às 6h 10min, pode passar, pode tirar 10 em tudo, mas dificilmente vai ser um bom médico que vai mudar a medicina ou contribuir para a ciência. Ele vai poder repetir o que todo mundo fez até o dia que ele estudou, mas ele não vai dali pra frente. Hoje a informação roda muito rápido... na época que eu estudei, o professor tinha o poder da informação. Hoje, qualquer um entra no *Google* ou no *PubMed* e sabe muito mais do que você que estuda aquele assunto. É outro mundo... é outra forma de fazer a faculdade. Na época tínhamos o *Index Medicus*... era um livrão que tinha

trabalho por trabalho publicado no último mês; porém chegava no Brasil com 3 meses de atraso. Você escolhia um tópico e era “digital”... você ia lendo um por um com o dedo. Depois, não tinha a revista... você tinha que importar o xerox. Parece brincadeira, hoje você já sabe o que vai sair no mês que vem por que já saiu em “press release” na internet. É outra concepção de pesquisa.

R.M. Quanto à experiência nas Universidades de fora, vocês acham que há alguma diferença?

Dr. Marcelo: Eu acho que é diferente em termos de recurso, porém as coisas principais que um aluno tem que aprender na iniciação científica aprendemos aqui. Uma das principais coisas é a postura, assim no sentido de como ser honesto com os dados, como encarar o problema científico e como tentar achar uma pergunta que deve ser ao mesmo tempo complexa e simples. Complexa no sentido de ela refletir realmente a dúvida teórica e simples porque ela tem que ser respondida por um experimento que diga: se der certo o que eu penso está certo, se der errado, o que eu penso está errado. Acho que o processo de iniciação é muito mais de postura, atitude e filosofia do que exatamente de conhecimento, que hoje em dia está muito mais disponível, como disse o Carlos. O interessante é você participar de um experimento que dá errado... é você participar de uma situação na qual todo mundo está empolgado e a experiência acaba com os burros na água. É isso que é interessante.

Prof. Dr. Carlos: Quando estava fazendo meu doutorado, às vezes tinha um resultado no laboratório que era completamente fora do contexto e sentávamos para discutir. Eu lembro que o Prof. György Böhm sempre dizia: “deixe esse animal de lado, mas não esqueça dele”. E assim, às vezes é isso, você faz um experimento esperando um dado e vem outro. Tudo bem, às vezes você cometeu algum erro na execução, mas pode ser que este dado esteja mostrando alguma coisa que você previamente não pensou. Assim, essa questão de postura você só vai aprender se você estiver observando num bom laboratório. Saber se portar cientificamente, você só vai aprender convivendo com pessoas que têm um comportamento adequado. E o problema é que não é qualquer laboratório que tem isso, às vezes você vê aqui e no Exterior pesquisadores que manipulam os dados, que modificam outras coisas... somente para ficar mais bonito.

R.M. Para finalizar, vocês acham que se não fosse no “New England” seria diferente?

Prof. Dr. Carlos: Acho que com certeza a repercussão seria menor. Se fosse numa revista de menor

impacto, talvez fosse necessário mais estudos. O Marcelo hoje viaja várias vezes por ano, em grande parte acho que devido ao “New England”.

Dr. Marcelo: A minha vida mudou completamente de 1998 para hoje. Não digo que seja para melhor, mas ela mudou. O fato é que você tem muito mais solicitação externa e contacto se comparado com antes da publicação.

Existe um lado bom e outro ruim nessa história. O lado bom que eu chamo é o seguinte: do ponto de vista pessoal, a questão da publicidade, que é algo que rapidamente satura e não te trás retorno algum; do ponto de vista científico, é interessante a oportunidade de novas pesquisas, o que é muito positivo. Do ponto de vista negativo, é que do ponto de vista pessoal, a sua vida deteriora... você fica com um nível de compromisso muito maior. Porém esses são aqueles balanços que todo mundo tem na vida e é difícil de controlar. Mas o mais interessante são as oportunidades e somos muito agradecidos com isso. Abriu-se a oportunidade de várias outras pessoas participarem melhor de pesquisa.

Prof. Dr. Carlos: Hoje é muito mais fácil de um pós-graduando ou alguém mais novo do grupo conseguir estágio fora. Hoje nós temos o 3º pós-graduando e uma aluna de pós fazendo uma bolsa sanduíche em Harvard. Também já tivemos uma aluna em Minnesota. Isso se transformou de tal maneira, que às vezes eles pedem aluno nosso para ficar lá. Isso gera uma grande perspectiva e sem dúvida nenhuma o trabalho ter sido publicado no “New England” teve um efeito multiplicador de abrir portas. Talvez se fosse numa revista boa, mas não tão boa, não observaríamos o mesmo efeito. Éramos desconhecidos e depois do “New England”, somos conhecidos. As responsabilidades aumentam também, às vezes algum integrante do grupo vai dar uma palestra e acaba falando alguma bobagem, a gente tem que se esconder... não conheço... mas faz parte. Você fica sempre exposto pros dois lados. Concluindo, sem dúvida nenhuma esse impacto mudou muito para todo mundo.

R.M. O que seria uma Bolsa Sanduíche?

Prof. Dr. Carlos: Bolsa sanduíche é assim: você começa um doutorado e faz parte dele aqui. Com o auxílio das agências financiadoras, você fica 1 ano no exterior e volta para terminar e defender o doutorado. Aquela aluna que citei está com bolsa sanduíche em Boston.

Dr. Marcelo: E cada pessoa que sai acaba aprendendo uma técnica nova... aprende alguma coisa de outro grupo que enriquece o nosso.

Prof. Dr. Carlos: E o legal hoje em dia é que esse pessoal consegue receber para fazer isso. Eu não tive oportunidade de sair; já o Marcelo saiu com dinheiro do bolso. Atualmente é muito mais fácil.

R.M. E quanto às linhas de pesquisa atuais?

Dr. Marcelo: Somente 2 palavras no contexto do que a gente está falando. Uma das coisas que esse processo todo alavancou para nós foi a idéia de investir mais na monitorização da ventilação artificial, pois percebemos que chegamos num ponto aonde para melhorar a ventilação artificial e poder diminuir a lesão induzida pela própria era preciso investir nisso. A monitorização é sempre vista como um problema de segundo nível em ciência, mas na verdade ela está sempre em primeiro. Sem medidas precisas, você não faz nada. O exemplo típico disso é o próprio [Johannes] Kepler, que empacou com o modelo que era baseado em sólidos perfeitos e figuras geométricas pensando na noção de Deus, imaginando que as órbitas eram totalmente circulares. Ele precisou viajar até o castelo de um nobre, onde havia as medidas mais precisas já feitas por um telescópio, para descobrir que todas as idéias religiosas dele sobre círculos perfeitos estava errada e descobrir que na verdade as órbitas eram elípticas. Para descobrir isso, havia um erro de 8 minutos de grau nas observações das órbitas dos astros e pensar que isso abriu todo o universo das 3 Leis de Kepler. Esse é um exemplo imediato de que, sem medidas exatas, você também não faz ciência. Às vezes pode parecer um exagero você investir em monitorização, mas ela é fundamental. Assim, a nossa linha atual de pesquisa está se voltando para a monitorização. Para avançar um pouco em ventilação, precisávamos parar de “chutar” e tentar olhar melhor o que estava ocorrendo no pulmão. Voltamos mais para

a tomografia computadorizada e tentamos entender melhor o que ocorria com o doente em ventilação mecânica, apesar de toda a dificuldade de transporte do paciente até o aparelho de tomografia e hoje investimos nessa nova tecnologia que é a Tomografia de Impedância Elétrica.

Prof. Dr. Carlos: A UTI Respiratória tem hoje 23 anos de funcionamento e acho que o que a caracterizou foi a aplicação de conceitos básicos de Fisiologia, Histologia e Imagem na assistência do paciente.

Vê-se que a base do nosso protocolo é fisiológica. Não são coisas dissociadas, você usa o que melhor a fisiologia está te ensinando e aplica no tratamento clínico. Agora com a Tomografia de Impedância Elétrica obtemos informações nesse sentido, que no fundo são fisiológicas. Elas nos mostram não mais só o volume de ar que entra, mas aonde está ar entrando; quanto de sangue está passando... para assim podermos otimizar a troca gasosa e ventilarmos o paciente da melhor maneira possível. É essa busca que é nossa meta de pesquisa.

Pretendemos fazer um segundo estudo prospectivo, randomizado e controlado que deve começar ano que vem e dessa vez estamos nos preparando com muito mais rigor. Talvez sem aquela falta de profissionalismo, um certo amadorismo que contava com muita energia. Agora não dá para colocar a cara pra bater. Estamos delineando um estudo com a aplicação destes conceitos novos, inclusive os da tomografia de impedância elétrica e queremos ver se isso vai interferir no desfecho, não só da mortalidade, mas também na recuperação e na qualidade de vida do paciente após a saída do ventilador. Queremos saber se ele pôde voltar a trabalhar, a estudar... se ele voltou a ser uma pessoa normal.



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Volume 338:347-354

February 5, 1998

Number 6

Effect of a Protective-Ventilation Strategy on Mortality in the Acute Respiratory Distress Syndrome

Marcelo Britto Passos Amato, M.D., Carmen Silvia Valente Barbas, M.D., Denise Machado Medeiros, M.D., Ricardo Borges Magaldi, M.D., Guilherme Paula Schettino, M.D., Geraldo Lorenzi-Filho, M.D., Ronaldo Adib Kairalla, M.D., Daniel Deheinzelin, M.D., Carlos Munoz, M.D., Roselaine Oliveira, M.D., Teresa Yae Takagaki, M.D., and Carlos Roberto Ribeiro Carvalho, M.D.

Foto montagem do site <http://www.nejm.com>