

Capítulo 3

Tendências da Pesquisa nas Áreas Clínicas – Medicina Interna: 1982 - 1992

Roberto Martinez

O período 1982-1992 (que ao longo deste capítulo será denominado simplifcadamente de anos 80 ou década de 80) foi de grandes avanços e transformações na área médica e científica e para a estruturação de conceitos e de ações terapêuticas que vem impactando até os dias de hoje. O conhecimento e procedimentos de Biologia Molecular e de Informática haviam sofrido grande expansão e passaram a ser reaplicados na pesquisa e transferidos gradativamente para a assistência a pacientes das áreas de Medicina Interna e da Medicina em geral. Certamente, as realizações desse período foram alavancadas em pesquisa conduzida nas décadas anteriores, assim como o conhecimento gerado na época deu suporte a novas realizações na década seguinte. Por outro lado, nos anos 80 teve início a pandemia de HIV/aids que representou um desafio para a Saúde Pública mundial e para a investigação científica, repercutindo amplamente na assistência a pacientes de diversas áreas clínicas e cirúrgicas e que forçou a implantação de novos e mais eficientes protocolos de biossegurança. Também aumentou a percepção do problema das doenças cardiovasculares e do câncer, dos fatores de risco envolvidos e de suas consequências. As melhores condições de vida em países desenvolvidos resultaram em aumento da sobrevivência do ser humano, trazendo preocupações com o envelhecimento da população e as novas demandas, particularmente sobre os serviços médicos¹.

Na década de 80, não somente houve oportunidade de pesquisa básica com novas ferramentas de investigação celular e molecular, como também de inovação farmacológica, incentivando empresas farmacêuticas a desenvolverem produtos e os avaliarem em investigações clínicas multicêntricas. A biotecnologia disponível, como a capacidade de identificar e manipular genes relacionados a doenças, a recombinação gênica e a introdução da reação de polimerase em cadeia (PCR) eram vistas como revolucionárias e com enorme impacto na medicina diagnóstica e terapêutica². Os estudos de epidemiologia molecular de infecções e do câncer surgiram nesse período, assim como adenovírus foram modificados para servirem como vetores de genes exógenos, procedimento hoje usado na produção de algumas vacinas³. A regulação de genes específicos possibilitou avanços no conhecimento do câncer e de doenças autoimunes. O fator estimulante de colônias de granulócitos (GCS-F) e várias citocinas foram purificados e produzidos pela técnica do DNA recombinante, assim como anticorpos monoclonais obtidos por clonagem de linhagens celulares, que ao longo dos anos 80 foram extensivamente avaliados em pesquisas clínicas e, no início dos anos 90, interferons estavam licenciados em 43 países para tratamento de infecções e câncer⁴. Muitas dessas moléculas disponibilizadas para uso clínico foram classificadas como modificadores de resposta biológica e no início dos anos 80 havia expectativa de ampla aplicação terapêutica, o que levou a numerosas investigações clínicas com tais drogas⁵. Houve uma expansão significativa de testes para análises clínicas e, em memorando de 1984, a Organização Mundial da Saúde alertava para a existência de novas tecnologias, como o ensaio imunoenzimático (ELISA) e os anticorpos monoclonais para imunodiagnóstico e as sondas de DNA e RNA para identificação de

vírus⁶. Adicionalmente, ocorreu uma automação de exames laboratoriais, com equipamentos capacitados para realizar um crescente número de testes e com rapidez, facilitando a complementação diagnóstica e o seguimento do paciente⁷. Outro fator que impactou a produção científica e sua transferência para a Medicina foi o financiamento crescente de pesquisa, tanto público como privado. O *National Institutes of Health* dos Estados Unidos da América (EUA) investiu 2,5 bilhões de dólares americanos em pesquisa, no ano de 1979. Esse valor elevou-se gradativamente a 6 bilhões de dólares americanos até 1988. Paralelamente, as empresas farmacêuticas dos EUA investiram na pesquisa 1,5 bilhões de dólares em 1979, quantia aumentada nos anos seguintes e atingindo mais de 6 bilhões de dólares em 1988, superando pela primeira vez o financiamento público⁸. Numerosos medicamentos foram introduzidos e/ou avaliados nos anos 80, como bloqueadores de canal de cálcio, inibidores de calcineurina, agonistas e antagonistas adrenérgicos, antimicrobianos de várias classes, citocinas e hormônios recombinantes, anticorpos monoclonais, novos agentes citotóxicos e/ou imunossuppressores, etc.

No campo da prevenção de doenças, a tecnologia do DNA recombinante foi aplicada na produção de vacinas contra as hepatites A e B e já no final dos anos 80 era observado um declínio de incidência de hepatite por vírus B nos Estados Unidos⁹. Estudos iniciados na década de 80 também levaram à vacina contra a infecção por papilomavírus humano, usando partículas virais obtidas por engenharia genética¹⁰.

Os avanços no conhecimento da Informática foram fundamentais para a expansão da pesquisa e o progresso da Medicina nos anos 80, exemplificados pela automação de equipamentos de contagem de células sanguíneas, de análises clínicas e de imagem. A tomografia computadorizada foi aperfeiçoada e a ressonância magnética nuclear para uso no diagnóstico médico teve os primeiros equipamentos comercializados em meados da década de 80. A combinação de técnicas de obtenção de imagens do interior do corpo humano levou ao desenvolvimento da tomografia por emissão de pósitrons (PET) e da tomografia por emissão de fóton único (SPECT). Os novos métodos de diagnóstico por imagem incentivaram muitos projetos de pesquisa em diferentes especialidades médicas e trouxeram benefícios relevantes na assistência aos pacientes. Assim, na área cardiológica as arteriografias coronárias, que eram documentadas com película cinematográfica desde a década de 50, passavam a ser registradas em vídeo e os novos recursos de imagem permitiram uma avaliação muito mais precisa da artéria coronária e de seu fluxo sanguíneo, além do funcionamento cardíaco como um todo¹¹. A Informática foi incorporada mais lentamente na pesquisa e prática médica hospitalar. Um estudo publicado em 1993 comparou o sistema convencional de escrita em papel com o uso do computador para todas ordens relativas aos cuidados de pacientes admitidos em hospital, concluindo que a informatização trouxe redução nos custos, mas requereu maior tempo das equipes da instituição avaliada¹². Também cabe mencionar que o aumento de cuidados na assistência aos pacientes e a troca de tecnologias velhas por novas trouxe substancial aumento nos custos hospitalares¹³.

As numerosas investigações científico-clínicas da década de 80, principalmente aquelas financiadas por empresas farmacêuticas, sofreram algumas críticas, quer por falta de grupos tratados somente com placebo em certos estudos, quer por adoção de critérios de desfecho menos objetivos para nortear condutas médicas e mais ligados a interesses das empresas¹⁴. Ao menos na área da Reumatologia, foi obtido algum sucesso na padronização de desfechos na pesquisa clínica¹⁵. O interesse pela bioética au-

mentou, especialmente com os avanços da genética molecular, gerando debates, ensino formal e criação de comitês de ética para proteção do ser objeto da pesquisa, tanto humanos, como animais¹⁶.

Serão abordados a seguir, focalizando o período 1982-1992, aspectos da pesquisa e de avanços em diferentes campos da Medicina Interna.

Uma avaliação feita há poucos anos mencionou os dez avanços que embasaram a cardiologia moderna e que já haviam sido alcançados ou esboçados no início dos anos 80, desde eletrocardiografia e ecocardiografia até a angioplastia¹⁷. No início da década de 60, o paciente com infarto agudo do miocárdio tinha o repouso no leito por seis semanas como ponto central de seu tratamento. Em 1983, pacientes com o mesmo problema eram cuidados em unidade coronária, com monitoramento eletrocardiográfico e hemodinâmico, capacidade de ressuscitação, desfibrilação, cardioversão, marcapasso transvenoso e assistência com balão intra-aórtico¹⁸. Não obstante, houve intensificação da pesquisa experimental e clínica no período 1982-92, resultando em novas descobertas, aperfeiçoamentos e definição de terapias na área cardiológica, particularmente para a doença isquêmica miocárdica em suas diferentes fases e manifestações clínicas. Nesse período, houve redução de 20% na mortalidade dos pacientes com infarto agudo do miocárdio após adoção da terapia trombolítica e da angioplastia coronária luminal percutânea (ACLP), introduzidas no final da década de 70¹⁹. Experimentos iniciais mostraram que a artéria coronária podia ser reaberta com infusão local de estreptoquinase ou de outros trombolíticos, seguida de anticoagulação sistêmica²⁰. Em 1977 foram efetuadas as primeiras angioplastias de artéria coronária, tanto por meio de cirurgia, como percutânea, procedimento que predominou nos anos 80 e início da década de 90²¹. Verificou-se que parte dos pacientes podiam ter reestenose da coronária após trombólise ou após sua dilatação por angioplastia percutânea com balão inflável acoplado a cateter endovenoso. Isto levou a diversas investigações clínicas sobre a prevenção secundária após o infarto do miocárdio, avaliando o benefício do uso prolongado de anticoagulantes, beta-bloqueadores e de inibidores da enzima convertidora de angiotensina²². O sucesso da ACLP levou a seu uso como procedimento eletivo em pacientes com angina cardíaca, com benefício inicial em 95% dos pacientes, mas seguido de reestenose coronária em muitos casos. O desafio da estenose arterial foi também enfrentado na década de 80 com estudos piloto e rápida incorporação clínica da angioplastia percutânea com laser ou rotacional, buscando remover placas de ateroma, particularmente aquelas calcificadas ou excêntricas. Outra abordagem terapêutica da estenose coronariana tem sido o uso de “stents”, feita inicialmente em 1986 na Europa, após uma década de estudos em animais²¹. Até 1990, cerca de 1000 “stents” haviam sido instalados em pacientes nos Estados Unidos.

Outros problemas do coração também foram alvo de investigação e de avanços terapêuticos nos anos 80. Um tratamento alternativo surgido nessa época foi a correção de alguns defeitos valvares, como a estenose mitral ou pulmonar, por meio de valvuloplastia realizada com cateter percutâneo acoplado a balão, mas limitado por complicações durante ou após o procedimento²³. Trabalhos científicos revelaram vários tipos funcionais de insuficiência cardíaca, alguns pacientes se beneficiando da terapêutica básica com digitálicos e diuréticos, outros necessitando de drogas vasodilatadoras e/ou agentes inotrópicos positivos (drogas desenvolvidas nos anos 70 e 80) e, para certos casos, o transplante de coração, que parecia ser a terapia preferencial no futuro. O tratamento das arritmias cardíacas incorporou novos

medicamentos, frutos de pesquisa desde os anos 70, incluindo verapamil, tocainida, bretílio, amiodarona e outros com especificidade para cada distúrbio de ritmo²⁴. A intervenção não farmacológica para controle de arritmias obteve novas técnicas e equipamentos na década de 80, como a ablação transcaterter ou por meio de cirurgia para remover sítios arritmogênicos e marca-passos implantáveis com ritmo adaptável às necessidades do paciente e com capacidade automática de detectar e tratar arritmias²⁵.

Em razão de sua grande prevalência na população, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) despertou o interesse médico-científico ao longo de décadas do século XX. Entre outros estudos, uma análise de notificações de casos de doença renal crônica nos Estados Unidos havia mostrado associação da insuficiência renal com certas etnias e também com hiperlipidemia, intolerância à glicose, resistência à insulina e HAS²⁶. Pesquisas clínicas feitas nas décadas de 80 e 90 confirmaram a associação entre diabetes mellitus com evolução para nefropatia e HAS e que o uso de anti-hipertensivos podia retardar esta complicação²⁷. Paralelamente foi evidenciada a relação entre HAS e complicações cardíacas e vasculares e o controle da HAS tornou-se política nacional de saúde nos EUA. Novas classes de fármacos, avaliados nos anos 80, já estavam sendo prescritas com tal finalidade, como os bloqueadores de canal de cálcio e os inibidores da enzima convertidora de angiotensina e os betabloqueadores de receptores adrenérgicos²⁸.

A terapia renal substitutiva para pacientes com doença renal crônica avançada teve progresso significativo nos anos 80, os quais resultaram de pesquisa biomédica e de bioengenharia. A hemodiálise tornou-se possível na década de 1930 com o advento do celofane e da heparina. Apesar do aperfeiçoamento continuado, as sessões de diálise duravam longas horas e a remoção de substâncias tóxicas do organismo do paciente era incompleta. Vários tipos de membrana de diálise foram pesquisadas e nos anos 80 iniciou-se o uso de uma membrana sintética de polisulfona, que proporcionava uma diálise de alto fluxo e por meio de equipamentos que permitiam o controle computadorizado da composição do líquido de diálise, do fluxo de sangue e da velocidade de remoção de fluido²⁹. Por volta de 1990, a hemodiálise de manutenção era usada por 250.000 pacientes em todo o mundo e estudos clínicos mostravam até 65% de sobrevivência aos 15 anos dessa terapia. A amiloidose foi uma complicação notada nos casos de diálise crônica, gerando novos estudos de bioengenharia para encontrar outras membranas de diálise biocompatíveis e capazes de remover do sangue substâncias indesejáveis de vários pesos moleculares³⁰. A terapia substitutiva renal teve outro avanço na década de 80 com a expansão da diálise peritoneal continuada, aperfeiçoada em 1976 e que utilizava a cavidade peritoneal dos pacientes para a retirada de substâncias tóxicas por meio de troca com o fluido dialisante ali infundido. Estudos clínicos mostraram que era tão eficiente quanto a hemodiálise e trazia conforto de ser realizada na casa do paciente e no horário preferido por ele²⁹.

Um grande problema dos doentes renais, a anemia crônica por produção insuficiente de eritropoietina pelo rim, foi resolvido nos anos 80, época em que se produziu e teve introdução clínica o uso de eritropoietina recombinante. Nesse período, a terapia por meio de transplante renal também incorporou produtos de pesquisa imunológica e farmacológica. Apesar da imunossupressão com azatioprina e prednisona, em 1974 25% dos receptores de rim de cadáver faleciam um ano após o procedimento, por rejeição do rim ou por toxicidade do imunossupressor. No início dos anos 80 passou a ser usada a globulina anti-linfócito, o que elevou a sobrevivência após um ano de transplante para 75%³¹. A introdução

da ciclosporina e de anticorpos monoclonais (OKT3), disponibilizados nos anos 80, na prescrição imunossupressora trouxe ainda mais sobrevida aos transplantados renais²⁹. O entusiasmo com os resultados da nova imunossupressão foi registrado no início dos anos 90 como uma nova era se iniciando para a terapia de transplante de rim e de outros órgãos.

Uma novidade na área de Gastroenterologia foi a hipótese da relação da bactéria *Helicobacter pylori* com a etiopatogenia da úlcera péptica. Houve controvérsia e no final da década tinham sido publicados ao menos 10 estudos que mostravam uma porcentagem média de 86% de presença dessa bactéria nos pacientes com doença péptica³². Trabalhos da época também esclareceram que aspirina e outros anti-inflamatórios não hormonais agredem a mucosa gástrica por meio de eventos desencadeados pela supressão da síntese local de prostaglandinas³³. Ao mesmo tempo, a pesquisa apoiou o conceito do intestino como órgão do sistema endocrinológico, descobrindo peptídeos regulatórios com ação local e sistêmica e alguns foram produzidos e disponibilizados para uso clínico, como a somatostatina³⁴. O tratamento de pacientes com doenças gastrointestinais foi aperfeiçoado com novos equipamentos, procedimentos e fármacos. Omeprazol teve o uso clínico iniciado em 1989, mas desde o início dos anos 80 houve mudança no tratamento da úlcera péptica, com importante melhora da qualidade de vida dos doentes. Por volta de 1982, a maioria dos hospitais já realizavam esôfago-gastro-duodenoscopia, mas a implantação da colonoscopia foi mais lenta³⁵. Estudos clínicos deram suporte para o controle inicial do sangramento de varizes esofágicas com vasopressina e nitroglicerina ou com somatostatina, ao lado de outros trabalhos sugerindo uma terapia permanente com uso de beta-bloqueadores e/ou esclerose das varizes, superiores à cirurgia de anastomose espleno-renal³².

As doenças do fígado foram alvo de grande interesse na década de 80, com alterações de conceitos e introdução de inovações terapêuticas. A hipertensão portal, principal complicação da cirrose, teve novos paradigmas fisiopatológicos estabelecidos ao se constatar aumento do tônus vascular intra-hepático e alterações na hemodinâmica esplâncnica e sistêmica, os quais levaram a ações clínicas mais efetivas para reduzir a pressão portal e distúrbios relacionados³⁶. Muitas transformações e avanços aconteceram com respeito às hepatites causadas por vírus, destacando-se a vacina preventiva da infecção pelo HBV. O HBE vírus foi apontado como mais um agente de hepatite infecciosa aguda e a hepatite não A-não B, pouco prevalente até meados da década de 70, tornou-se epidêmica, sendo atribuída a um flavivírus e recebendo a denominação de hepatite C. Laboratórios passaram a ter testes sorológicos para diagnóstico das diferentes hepatites virais, estudos histopatológicos e moleculares estabeleceram estágios e o papel dos vírus B e C na cronificação da infecção hepática e os médicos já podiam, no final da década, usar interferon-alfa para tratamento das hepatites crônicas B e C, cujos ensaios clínicos mostravam sucesso, entre 30% a 50%³². Contrastando com os avanços, tiveram impacto muito negativo certas práticas médicas até meados dos anos 80 que resultaram em hepatite C crônica em milhões de pessoas: a administração de concentrados de fatores de coagulação em hemofílicos (antes da adoção da inativação viral nesses produtos)³⁷ e o tratamento parenteral da esquistossomose na população egípcia (sem prevenir a transmissão de patógenos sanguíneos)³⁸.

Mudanças sociais, comportamentais e mesmo o progresso médico, que dava mais sobrevida a pessoas com doenças crônicas, foram associados com mudanças na epidemiologia de diversas infecções na

década de 80, como o aumento de doenças oportunistas causadas por vírus, bactérias e fungos. A taxa de mortalidade por doenças infecciosas nos Estados Unidos aumentou 58% entre 1980 e 1992, tendo como causas principais infecções do trato respiratório, aids e sepse³⁹. A aids – síndrome de imunodeficiência adquirida – foi descrita inicialmente em 1981 e causou impacto imediato, comunitário, hospitalar e científico. Estudos iniciais mostraram que havia imunossupressão relacionada com redução dos linfócitos T auxiliares (CD4) e que era transmitida por via sexual e sanguínea. A causa da diminuição da imunidade celular tinha como hipóteses um agente infeccioso, uso de drogas ilícitas, estimulação antigênica crônica e exposição a sêmen⁴⁰. A pesquisa básica intensiva descobriu ainda na metade inicial dos anos 80 o vírus HIV (inicialmente denominado LAV e HTLV III) e sua manutenção em cultivos de células permitiu testar substâncias antivirais. Verificou-se que duas drogas já conhecidas tinham ação anti-HIV, a suramina e a azidotimidina (AZT), observando-se que esta última teve efeito terapêutico em estudo clínico de 1986. No início de 1990 mais dois compostos estavam em avaliação clínica – dideoxiinosina e dideoxicitosina⁴¹. A resistência do HIV à monoterapia com AZT foi constatada ainda nos anos 80 e motivou a adoção na década seguinte da terapia combinada com outras classes de fármacos desenvolvidos na época. A aids e suas doenças oportunistas motivaram a abertura de variadas linhas de pesquisa, desde a transmissão do vírus até a avaliação de esquemas terapêuticos para moléstias incomuns, exemplificadas pela pneumocistose e o sarcoma de Kaposi.

O lado mais animador da Infectologia nos anos 80 foi o desenvolvimento de diversos antimicrobianos com espectro de ação mais amplo, capazes de superar a resistência de *Pseudomonas aeruginosa*, temida bactéria causadora de infecções hospitalares. Cefalosporinas de terceira e quarta geração, fluorquinolonas e imipenem ainda têm hoje grande impacto no tratamento de infecções bacterianas. Quanto aos antifúngicos, cetoconazol dominou o uso clínico em toda a década de 80, levando a numerosos estudos sobre sua eficácia e segurança, mas foi superado nestes aspectos pelos triazólicos fluconazol e itraconazol, a partir do início da década seguinte. Conhecendo o papel de citocinas na sepse e nas complicações de doenças infecciosas, alguns produtos recombinantes, como anticorpo monoclonal anti TNF-alfa, foram investigados em modelos animais e clinicamente, porém com resultados aquém das expectativas, apesar de alguns estudos mostrarem certa redução de letalidade. O mesmo aconteceu com anticorpos anti-endotoxina⁴².

Outra linha de pesquisa clínica demonstrou redução de complicações e de letalidade com o uso de corticosteróides associados a antibiótico em meningite causada por *Haemophilus influenzae*, ação terapêutica adotada e mantida na prática clínica⁴¹. A malária foi também beneficiada pelos avanços tecnológicos dos anos 80, obtendo-se *Plasmodium falciparum* geneticamente modificado, que tem sido usado para pesquisa sobre a patogenia da parasitose e para testes de antimaláricos⁴³.

As transformações e avanços ocorridos nos anos 80 no campo da Hematologia foram notáveis. O desenvolvimento de sondas de DNA deu precisão molecular ao diagnóstico de certas doenças, exemplificado pela detecção do cromossoma Philadelphia na leucemia mielóide crônica⁴⁴. Vários fármacos foram investigados na tentativa de aumentar a síntese de hemoglobina fetal em adultos com anemia falciforme ou beta-talassemia e havia a esperança de cura de pacientes com hemoglobinopatias por meio de terapia gênica mediada por retrovírus⁴⁵. Uma falha mediada por resposta inade-

quada do sistema imunológico era tida como hipótese mais atraente como causa da anemia aplástica, levando a pesquisas clínicas com globulinas anti-linfócitos e anti-timócitos⁴⁶. O desenvolvimento de medicações citotóxicas adicionais e novas modalidades de terapia levaram a um prognóstico muito melhor para os pacientes com leucemia. Embora sem alcançar a cura definitiva, muitos pacientes com leucemia do tipo “hairy cell” entraram em remissão com o uso de interferon-alfa, a partir dos anos 80⁴⁷. O mesmo aconteceu com o uso do ácido retinóico no tratamento da leucemia promielocítica aguda, abrindo caminho para a pesquisa com terapia de diferenciação das leucemias, pela qual se propõe o uso de fármacos para forçar o amadurecimento das células blásticas, em substituição à tentativa de eliminá-las com drogas citotóxicas⁴⁸. Observações científicas feitas nas décadas de 80 e 90, como a apoptose de timócitos por ação de corticosteróides e da morte celular na privação de fatores de crescimento, estimularam o conceito da terapia baseada em apoptose nas neoplasias hematológicas e a pesquisa com diversas substâncias para forçar as células tumorais a readquirirem o mecanismo de morte programada⁴⁹. Para os pacientes com linfoma Hodgkin ou não-Hodgkin alguns esquemas terapêuticos com novos quimioterápicos foram mais eficazes e melhor tolerados do que a quimioterapia do início da década⁵⁰. O transplante de medula óssea já era realizado na década de 1970, para tratamento de leucemias e outras doenças hematológicas, porém com baixa sobrevida. A partir de meados da década de 80 essa terapia recebeu importantes aperfeiçoamentos e passou a ser utilizada mais ampla e precocemente em razão de capacidade de selecionar doadores além da própria família, uso de células tronco do sangue periférico após estímulo com fator de crescimento, controle da rejeição com ciclosporina e metotrexate, além de melhor controle de infecções⁵¹. Cabe também lembrar o progresso relativo a coagulação, como o desenvolvimento da desmopressina, que aumenta a atividade plaquetária, e da heparina de baixo peso molecular, mas principalmente a produção e rápida disponibilização para uso em hemofílicos de diversos fatores de coagulação recombinantes⁵². Estes últimos substituíram os fatores derivados do plasma humano, que foram implicados no início dos anos 80 na transmissão do vírus HIV para hemofílicos.

A descoberta do primeiro retrovírus humano, HTLV I, e sua associação com a leucemia de células T do adulto e com capacidade para imortalizar células *in vitro* teve como consequência incentivar numerosos estudos procurando genes responsáveis por diferentes tipos de câncer e outras doenças. Sequências de DNA humano e de outras espécies podem ser alteradas pela incorporação de ácido nucleico de retrovírus e se tornam genes oncogênicos, dos quais cerca de 50 já eram conhecidos em 1990 como possivelmente envolvidos com o surgimento de neoplasias⁵³. Moléculas aberrantes na superfície de células tumorais foram investigadas no início dos anos 80 com anticorpos monoclonais e isto resultou na identificação de marcadores tumorais, como CA 125, para diagnóstico de câncer⁵⁴. Novas drogas citotóxicas foram desenvolvidas desde décadas anteriores e levadas a estudos clínicos, algumas das quais incorporadas em esquemas terapêuticos anti-neoplásicos mais eficazes. Além das leucemias, a década de 1980 possibilitou melhor prognóstico para os pacientes com melanoma e câncer renal, porém a cura permaneceu elusiva para pacientes com outros tumores de órgãos sólidos e suas metástases. Alguns tipos de terapia complementar foram avaliados, como uso de interferon, fatores de crescimento celular, estímulo com beta-glucana obtida de fungos e imunoterapia celular. Esta imuno-

terapia foi iniciada em meados dos anos 80, com linfocina obtida *in vitro* de células *natural killer* (NK) e progrediu para o uso de linfócitos infiltrantes de tumores (TIL), células ativadas com linfocinas (LAK), alguns estudos mostrando que aumentam a eficácia da quimio e radioterapia convencional em 25% a 30%⁵⁵. A transferência gênica foi avaliada em cinco pacientes com melanoma e um deles teve regressão dos nódulos tumorais⁵⁶.

A ampliação continuada do conhecimento em imunologia se manteve nos anos 80, já auxiliada por técnicas imunológicas sofisticadas de então, repercutindo na imunopatogenia das doenças autoimunes. Pesquisas científicas da época encontraram firme evidência da relação de genes que controlam a resposta imune e o genótipo do complexo maior de histocompatibilidade e houve compreensão do papel dos cristais no espaço sinovial e dos anticorpos antinucleares⁵⁷. Também despertou interesse a interação de superantígenos bacterianos, lipossacarídeos e outras toxinas, com o sistema imunológico⁵⁸. Em paralelo, novas drogas anti-inflamatórias foram desenvolvidas e colocadas para uso clínico, como ibuprofen e piroxicam. Na artrite reumatoide, verificou-se o papel chave do fator de necrose tumoral (TNF) na perda da homeostase da resposta imunológica e inflamatória, ponto de partida para a produção e avaliação terapêutica de anticorpos monoclonais anti-TNF, cujo uso se consolidou a partir da década de 90⁵⁹. O metotrexate vinha sendo usado há muitos anos no tratamento da artrite reumatoide, mas sua eficácia só foi constatada formalmente em estudos clínicos randomizados da década de 80⁶⁰. A sobrevida em 10 anos de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico foi estimada em 50%, 90% e superior a 95% em, respectivamente, 1964, 1974 e 1990, incremento atribuído à individualização de casos segundo critérios revisados em 1982, ao diagnóstico mais precoce pelo novo teste de anticorpos antinucleares, ao tratamento mais eficaz da hipertensão arterial, ao tratamento com citotóxicos e à terapia substitutiva renal⁶¹. Um estudo da década de 80 mostrou que macrófagos de pacientes com lúpus eram deficitários na remoção de células apoptóticas, iniciando uma linha de pesquisa sobre a patogenia dessa enfermidade⁶². A febre reumática teve estudos pioneiros nos anos 80 mostrando que certos genótipos do complexo de antígenos leucocitários (HLA) predispunham a essa complicação da infecção estreptocócica⁶³. Nessa época também foi proposta a hipótese de higiene, pela qual indivíduos com pouco contato com microorganismos e parasitas na infância tinham maior propensão a doenças alérgicas na vida adulta⁶⁴.

No início da década de 90 foi estimado que a asma afetava 5% da população adulta e 10 a 15% das crianças dos países industriais ocidentais, tornando-se o problema respiratório crônico mais comum na Inglaterra⁶⁵. O aparente aumento na incidência e a letalidade foram motivo de várias publicações, sendo a causa atribuída a uma exposição aumentada a alérgenos e poluentes, inclusive ocupacional, de pessoas com predisposição genética (alguns estudos buscaram os genes responsáveis) que implicava em reatividade imunológica inadequada das vias aéreas. Talvez em resposta a essa situação epidemiológica, a indústria farmacêutica pesquisou e lançou diversos medicamentos para controle da asma, incluindo beclometasona e outros corticosteroides para uso tópico, o broncodilatador beta-agonista formoterol e nedocromil sódico, que age interferindo na reatividade brônquica anômala⁶⁶. Outro problema respiratório, o distúrbio pulmonar obstrutivo crônico (DPOC), era a quinta causa de morte nos Estados Unidos e sua prevalência vinha aumentando nos anos 80, sendo considerado uma epidemia moderna e que recebia pouca atenção⁶⁷. Investigações epidemiológicas relacionavam o DPOC com tabagismo,

mas também com exposição profissional e possível predisposição genética (hipótese Dutch)⁶⁷ e estudos clínicos tentavam caracterizar esta doença e a disfunção respiratória. Foi também avaliado o tratamento do tromboembolismo pulmonar com uroquinase e outras drogas trombolíticas, mas sangramento e outros efeitos adversos limitaram a disseminação do procedimento⁶⁶. A ventilação não invasiva teve a eficácia comprovada em estudos dos anos 80, principalmente para DPOC e edema pulmonar cardiogênico⁶⁸. O advento de novas drogas vasoativas dobrou a sobrevivência em 5 anos dos pacientes com hipertensão arterial pulmonar, que era de 30% no início dos anos 80⁶⁹.

O diabetes tipo I foi extensivamente investigado na década de 80 a partir da hipótese de que a destruição das células beta das ilhotas pancreáticas tinham origem autoimune, inclusive com a utilização de modelos animais obtidos por manipulação genética⁷⁰. Estudos clínicos avaliaram a imunoterapia, imunossupressão com ciclosporina ou o tratamento hormonal precoce, tentando reduzir a quantidade de insulina para o controle da glicemia. Outras investigações foram dirigidas para a prevenção da nefropatia e retinopatia diabéticas, avaliando dieta pobre em proteínas, controle glicêmico rigoroso e o papel da hipertensão arterial⁷¹. A metformina, medicamento oral para controle do diabetes tipo 2, teve o uso iniciado na Europa, nos anos 80. No mesmo período eram estudadas vias alternativas de administração de insulina, como peritoneal e subcutânea, e alguns pacientes com diabetes tipo 1 receberam transplante de pâncreas para recuperar a produção do hormônio. Em 1990 foi apresentado o primeiro monitor portátil da glicemia, mas ainda se buscava uma bomba implantável de insulina autocontrolada pela glicemia⁷¹.

A endocrinologia também se expandiu na pesquisa e uso clínico de outros hormônios. Estudos com somatostatina evidenciaram sua ação inibitória na produção de diferentes hormônios e seu análogo, octreotida, teve o uso clínico iniciado no tratamento da acromegalia, síndrome carcinoide e em diversas doenças como a diarreia secretória⁷². Centenas de estudos investigaram o hormônio do crescimento, cuja forma recombinante foi disponibilizada nos anos 80 e foi utilizada para tratamento desde baixa estatura até estados catabólicos⁷³. Avançou o conhecimento da fisiologia de diversos sistemas hormonais, mas persistiu a controvérsia sobre o benefício da reposição de estrógenos na osteoporose pós-menopausa⁷¹.

A percepção da maior sobrevivência e do envelhecimento da população nos anos 80 estimulou a formalização da Geriatria como especialidade e a criação de grupos de pesquisa individualizados nas universidades. Idosos foram comparados a pessoas mais jovens em relação a vários parâmetros fisiológicos e marcadores de doenças, a exemplo de numerosas investigações endocrinológicas, que mostraram desde mudanças sutis na função de hipófise, tireóide e adrenal, até alterações mais pronunciadas nos hormônios reprodutivos, metabolismo de cálcio e homeostase da glicose, mas com grande variabilidade associada com gênero sexual e comorbidades⁷⁴. Aumentou a prevalência de demência, estimulando a pesquisa na identificação de síndromes, fatores de risco, prevenção e tratamento. Um importante escore de quantificação do nível de disfunção cognitiva na doença de Alzheimer, a escala ADAS-Cog, foi criada na década de 80 e usada com aperfeiçoamentos até os dias de hoje, trazendo comparabilidade de diferentes estudos dessa enfermidade. O possível papel de alterações hormonais na patogenia da doença de Alzheimer foi investigado, mas uma evidência de que reposição hormonal poderia proteger as mulheres dessa doença não foi confirmada posteriormente⁷⁶. O projeto North Karelia desenvolvido nas décadas de 70 e 80 na Finlândia, investigou fatores de risco de demência, em particular os relacionados

com problemas cardiovasculares, em adultos de meia idade e sem demência e concluiu, após longo período de observação, que doença de Alzheimer e outros estados demenciais de idosos são heterogêneos na apresentação e multifatoriais na patogenia⁷⁷.

A aterosclerose foi largamente investigada e em 1991 já havia demonstração clara de sua associação com dislipidemia e com alterações do endotélio vascular e da parede arterial causada pela inflamação mediada por citocinas e outros fatores liberados por fagócitos⁷⁸. Um amplo estudo que foi iniciado na década de 70 nos Estados Unidos e publicado em 1984, com medicamento redutor da absorção de colesterol, mostrou que o controle da hipercolesterolemia diminuía em 19% o risco de isquemia miocárdica⁷⁹. Isto motivou uma política nacional para detectar e reduzir a hipercolesterolemia com dieta e fármacos. Outro estudo populacional na Finlândia, envolvendo todo o país com orientação sobre dieta e para controlar outros fatores de risco, desde 1977 e mantido por mais de duas décadas, conseguiu reduzir em 84% a mortalidade por doença coronariana em adultos de meia idade⁸⁰. Sobre a vitamina A, grandes estudos clínicos e controlados com placebo realizados nas décadas de 80 e 90 verificaram que sua suplementação não apenas evitava morbidades decorrentes da hipovitaminose, mas também reduzia a mortalidade infantil⁸¹. Por outro lado, não foram convincentes resultados de pesquisas do uso de multivitamínicos, associados ou não com suplementação de vitaminas A, C ou E, na prevenção de cardiopatia isquêmica ou doença cerebrovascular e também do uso de aminoácidos de cadeia ramificada na melhora da performance de atletas⁸². Outros estudos da área nutrológica realizados na década lembrada incluíram avaliação de dietas para enfermidades específicas, nutrição parenteral e enteral e abordagem da obesidade, como comparação de tipos de balões intragástricos para diminuir a ingestão alimentar.

Certamente a pesquisa em âmbito internacional no período 1982 – 1992 foi muito mais ampla do que foi comentado no texto deste capítulo, o qual enfatizou sobretudo os avanços da Medicina Interna. A década de 80 parece ter sido um período de inflexão de metodologia e de profundidade da pesquisa, a julgar pelas áreas e trabalhos dos cientistas que foram agraciados com o Prêmio Nobel de Medicina: passaram de dimensões macroscópicas e microscópicas, anteriormente, para níveis subcelulares e moleculares a partir dos anos 80⁸³. Uma frase dita em conferência de 1992 pelo presidente de uma sociedade médica reflete o entusiasmo pelos avanços então recentes: “Ao nos aproximarmos do final de 1992, os membros da *Southern Surgical Association* e seus colegas profissionais dos Estados Unidos têm mais recursos em ciência e tecnologia para obter diagnósticos mais adequados e tratamentos efetivos para pacientes como nunca antes na história”⁸⁴.

No início dos anos 90 já existia tecnologia para iniciar um ambicioso projeto com previsão de 15 anos de pesquisa: o “International Human Genome Project”, o qual suscitou questões éticas e legais tão logo foi anunciado⁸⁵.

REFERÊNCIAS

- 1 - Ehrman J. If the “oldest old” increase, is life getting longer? Experts disagree. *Public Health Rep.* 1993;108(3):411.
- 2 - Burrow GN. From bench to bedside – the impact of the transfer of the new biology to clinical medicine. *Clin Invest Med.* 1988; 11(4):315-20.

- 3 - Douglas JT. Adenovirus-mediated gene delivery: an overview. *Methods Mol Biol.* 2004; 246:3-14.
- 4 - Borden FC. Biotechnology: its impact on medicine and oncology. *Ann Acad Med Singap.* 1991; 20(2):255-9.
- 5 - Oldham RK. 1983. Biological response modifiers. *J Natl Cancer Inst.* 1983; 70(5):789-96.
- 6 - Immunodiagnosis simplified: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ.* 1984;62(2):217-27.
- 7 - Griffiths J. Automation and other recent developments in clinical chemistry. *Am J Clin Pathol.* 1992; 98 (4 Suppl 1):S31-4.
- 8 - Pharmaceutical Manufacturers Association. Innovation in Medicines. *RI Med J.* 1990;73(11):49.
- 9 - Centers for Disease Control and Prevention. Incidence of acute hepatitis B – United States, 1990-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004;52(51-52):1252-4.
- 10 - Vonka V, Hamsiková E. Vaccines against human papillomaviruses – a major breakthrough in cancer prevention. *Cent Eur J Public Health.* 2007;15(4):131-9.
- 11 - Schelbert HR. Current status and prospects of new radionuclides and radiopharmaceuticals for cardiovascular nuclear medicine. *Semin Nucl Med.* 1987;17(2):145-81.
- 12 - Tierney WM, Miller ME, Overhage JM, McDonald CJ. Physician inpatient order writing on microcomputer workstations. Effects on resource utilization. *JAMA.* 1993;269(3):379-83.
- 13 - Vlengels A. The changing pattern of medical activity in a major Belgian university hospital. *Health Policy.* 1990; 16(1):55-73.
- 14 - Williams HJ. Clinical trials in rheumatology. *Curr Opin Rheumatol.* 1993;5(2):46-52.
- 15 - Kirkham JJ, Boers M, Tugwell P, Clark M, Williamson PR. Outcome measures in rheumatoid arthritis randomized trials over the last 50 years. *Trials.* 2013;14:324.
- 16 - Callahan D. [Current trends in biomedical ethics in the United States of America]. *Bol Oficina Sanit Panam.* 1990;108(5-6):550-5.
- 17 - Braunwald E. The ten advances that have defined modern cardiology. *Trends Cardiovasc Med.* 2014;24(5):179-83.
- 18 - Weinberg SL. The patient with heart disease and the cardiovascular physician and surgeon: 1958-1983. *J Am Coll Cardiol.* 1983;1(1):6-12.
- 19 - Shakespeare CF, Coltart DJ. Recent advances in cardiology. *Postgrad Med J.* 1992;68(799):327-37.
- 20 - Ganz W. Internal Medicine – important advances in clinical medicine: streptokinase and acute myocardial infarction. *West J Med.* 1983; 138(5):707-8.
- 21 - Newsome LT, Kutcher MA, Royster RL. Coronary artery stents: Part I. Evolution of percutaneous coronary intervention. *Anesth Analg.* 2008;107(2):552-69.
- 22 - Bates ER, Topol EJ. Thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Chest.* 1989;95(5 Suppl): 257S-64S.
- 23 - Thien A, Cremer J, Lutter G. Percutaneous valve replacement : weird or wonderful? *Minerva Cardioangiol.* 2006; 54(1):23-30.
- 24 - Novotny MJ, Adams HR. New perspectives in cardiology: recent advances in antiarrhythmic drug therapy. *J Am Vet Med Assoc.* 1986; 189(5):533-9.
- 25 - Katisis D, Butrous G, Cann AJ. Three decades of antiarrhythmic therapy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1992;15(9):1394-402.
- 26 - Powers DR, Wallin JD. End-stage renal disease in specific ethnic and racial groups: risk factors and benefits of antihypertensive therapy. *Arch Intern Med.* 1998;58(7):793-800.
- 27 - Mogensen CE. Diabetic renal disease: the quest for normotension and beyond. *Diabet Med.* 1995; 12(9): 756-69.
- 28 - De Quattro V. Individualization of therapy for hypertension in the 1990s: the role of calcium antagonists. *Clin Exp Hypert.* 1994; 16(6): 853-64.
- 29 - Mahnensmith RL. Advances in nephrology: a selected review of progress in care of the patient with renal failure. *RI Med J.* 1990; 73(11):507-15.
- 30 - Saito A. Definition of high-performance membranes from the clinical point of view. *Contrib Nephrol.* 2011; 173:1-10.
- 31 - Strom TS. The improving ability of renal transplantation in the management of end-stage renal disease. *Am J Med.* 1982;73:105-24.

- 32 - Feller ER. Recent advances in gastroenterology. *RI Med J.* 1990;73(11):527-32.
- 33 - Schoen RT, Vander RJ. Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drugs- induced gastric damage. *Am J Med.* 1989; 86(4):449-58.
- 34 - DelValle J, Yamada T. The gut as an endocrine organ. *Ann Rev Med.* 1990; 41:447-55.
- 35 - Cokel R, Colin-Jones DG, Schiller KF. Gastrointestinal endoscopy services – a review of the 70s with predictions for the 80s. *Health Trends.* 1982;14(2):46-9.
- 36 - Gentilini P, Laffi G. Pathophysiology and treatment of ascites and the hepatorenal syndrome. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1992;6(3):581-607.
- 37 - Pumi MG, De Fillipi F, Santagostino E, Colombo M. Hepatitis C in haemophilia: lights and shadows. *Haemophilia.* 2004; 10 Suppl4:211-5.
- 38 - Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet.* 2000; 355(9207):887-91.
- 39 - Pinner RW, Teutsch SM, Simonsen L, Klug LA, Graber JM, Clarke MJ et al. Trends in infectious diseases mortality in the United States. *JAMA.* 1996;275(3):189-93.
- 40 - Quagliariello V. The acquired immunodeficiency syndrome: current status. *Yale J Med Biol Med.* 1982;55(5-6):443-52.
- 41 - Engushov R-T, Opal SM. Recent advances in infectious diseases. *RI Med J.* 1990;73(11):517-23.
- 42 - Cohn J, Bone RC. New strategies in nonantibiotic treatment of gram-negative sepsis. *Cleve Clin J Med.* 1992;59(6):608-15.
- 43 - Vieira TB, Astro TP, de Moraes Barros PR. Genetic manipulation of non-falciparum human malaria parasites. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:680960.
- 44 - Barrows GH. Application of DNA probes to hematology: an overview and selected examples. *Ann Clin Lab Sci.* 1989;19(3):139-45.
- 45 - Stamotoyannopoulos JA. Future prospects for treatment of hemoglobinopathies. *West J Med.* 1992;157(6):631-6.
- 46 - Björkolm M. Aplastic anemia: pathogenic mechanisms and treatment with special reference to immunomodulation. *J Intern Med.* 1992;231(6):575-82.
- 47 - Zinzani PL, Lauria F, Salvucci M, Rondelli D, Rapadori D, Bendandi M et al. Hairy-cell leukemia and alpha-interferon treatment: long-term responders. *Haematologica.* 1997;82(2):152-5.
- 48 - Novak D, Stewart D, Koeffler HP. Differentiation therapy of leukemia: 3 decades of development. *Blood.* 2009;113(16):3655-65.
- 49 - Reed JC, Pellicchia M. Apoptosis-based therapies for hematologic malignancies. *Blood.* 2005;106(2):408-18.
- 50 - Vose JM, Armitage JO. What is the role of third generation regimens for initial therapy of non-Hodgkin's lymphomas? *Leuk Lymphoma.* 1993;10 Suppl:61-4.
- 51 - Thomas ED. Landmarks in the development of hematopoietic cell transplantation. *World J Surg.* 2000;24(7):815-8.
- 52 - Pipe SW. Recombinating clotting factors. *Thromb Haemost.* 2008;99(5):840-50.
- 53 - Renan MJ. Cancer genes: current status, future prospects, and applications in radiotherapy/oncology. *Radiother Oncol.* 1990;19(3):197-218.
- 54 - Tang Y, Cui Y, Zhang S, Zhang L. The sensitivity and specificity of serum glycan-based biomarkers for cancer detection. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2019;162:121-40.
- 55 - Iwasaki M. Cancer incidence and novel therapies developed in Japan. *J Stem Cells Regen Med.* 2012;8(3):203-4.
- 56 - Nabel GJ, Nabel EG, Yang ZY, Fox BA, Plautz GE, Gao X et al. Direct gene transfer with DNA – liposome complexes in melanoma: expression, biologic activity and lack of toxicity in humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90(23):11307-11.
- 57 - Mongly AB, Hess EV. Advances in rheumatology. *Radiol Clin North Am.* 1988; 26(6):1157-64.
- 58 - Zumia A. Superantigens, T cells, and microbes. *Clin Infect Dis.* 1992; 15(2):313-20.
- 59 - Feldmann M, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics. *Immunol Rev.* 2008; 223:7-19.

- 60 - Kremer JM. Historical review of the treatment of rheumatoid arthritis with an emphasis on metotrexate. *J Rheumatol Suppl.* 1996;44:34-7.
- 61 - Fries JF. The epidemiology of systemic lupus erithematosus: 1950-1990 conceptual advances and the ARAMIS data banks. *Clin Reumathol.* 1990;9(1 Suppl 1):5-9.
- 62 - Byrne JC, Ni Gabban J, Lazzari E, Mahong R, Smith S, Stacey R. Genetics of SLE: funcional relevance for monocytes/macrophages in disease. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:582352.
- 63 - Muhamed B, Parks T, Sliwa K. Genetics of rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(3):145-54.
- 64 - Kim DS, Drake-Lee AB. Infection, allergy and the hygiene hypthothesis: historical perspective. *J Laryngol Otol.* 2003;117(12):946-50.
- 65 - Alabaster VA, Moore BA. Drug intervention in asthma: presente and future. *Thorax.* 1993; 48(2):176-82.
- 66 - Passero MA. Recent advances in pulmonary medicine. *R I Med J.* 1990;73(11):533-9.
- 67 - Canadian Thoracic Society Workshop Group. Guidelines for assesment and management of chronic obstructive pulmonary disease. *CMAJ.* 1992;147(4):420-8.
- 68 - Berstein AD, Holt AW, Vedig AE, Skowronski GA, Baggoley CJ. Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med.* 1991; 325:1825-30.
- 69 - Frunkin LR. The pharmaceutical treatment of pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol Rev.* 2012;64(3):583-620.
- 70 - Yang Y, Santa Maria P. Lessons on autoimune diabetes from animal models. *Clin Sci.* 2006;110(6):627-39.
- 71 - Lamberton P. Advances in endocrinology and metabolism. *RI Med J.* 1990;73(11):1549-54.
- 72 - Brown NJ. Octreotide: a long-acting somatostatin analog. *Am J Med Sci.* 1990;300(4):267-73.
- 73 - Chipman JJ. Recent advances in hGH clinical research. *J Pediatr Endocrinol.* 1993;6(3-4):325-8.
- 74 - Mooradian AD, Morley JE, Korenman SG. Endocrinology in aging. *Dis Month,* 1988;34(7):393-461.
- 75 -Kneper JK, Spuchley M, Montero-Odasso M. The Alzheimer's disease assesment scale-cognitive subscale (ADAS-Cog): modifications and responsiveness in pre-dementia populations. A narrative review. *J. Alzheimers Dis.* 2018;63(2):423-44.
- 76 - Zanderman AB. Predicting Alzheimer's disease in Baltimore longitudinal study of aging. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2005;18(4):192-5.
- 77 - Kivipelto M, Ngandu T. From heart health to brain health: legacy of the North Karelia Project for dementia research. *Glob Heart.* 2016;11(2):235-42.
- 78 - Wissler RW. Update on the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Med.* 1991; 91(1B):35-95.
- 79 - Steinberg D. The pathogenesis of atherosclerosis. An interpretative history of the cholesterol controversy, part IV: the 1984 coronary primary prevention trial ends it – almost. *J Lipid Res.* 2006;47(1):1-14.
- 80 - Vartiainen E. The North Karelia Project: cardiovascular disease prevention in Finland. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2018; 2018(2):13.
- 81 - Lanska DJ. Chapter 29: historical aspects of the major neurological vitamin deficiency disorders: overview and fat-soluble vitamin A. *Hand Clin Neurol.* 2010;95:435-44.
- 82 - Negro M, Giardina S, Marzani B, Marzatico F. Branched-chain amino acid supplementation does not enhance athletic performance but affects muscle recovery and the immune system. *J Sports Med Phys Fitness.* 2008;48(3):347-51.
- 83 - Conti AA. Nobel Prizes in Medicine as an overview on XX and XXI centuries biomedicine and health sciences: historical and epistemological considerations. *Acta Biomed.* 2020;91(4):e2020091.
- 84 - Jones RS. Organized Medicine in the United States. *Ann Surg.* 1993;217(5):423-9.
- 85 - Robinson A. The ethics of gene research. *CMAJ.* 1994;150(5):721-7.