

A contribuição do Hospital Sírio-Libanês e do Instituto de Ensino e Pesquisa para minha trajetória na pesquisa científica

Prof. Dr. Alexandre Mendonça Munhoz

*Prof. Livre-Docente, Departamento de Cirurgia da FMUSP
Cirurgião Plástico, Membro do Corpo Clínico do HSL
Docente Pleno, Programa de Pós-Graduação do IEP-HSL*

"Você não consegue ligar os pontos olhando pra frente; você só consegue ligá-los olhando pra trás, em retrospecto. Então você tem que confiar que os pontos se ligarão algum dia no futuro. Você tem que confiar em algo – seu instinto, destino, vida, carma, o que for. Esta abordagem nunca me desapontou, e fez toda diferença na minha vida." Steve Jobs.

Comemoramos no dia 08 de julho, o **Dia Nacional da Ciência**, data essa em que é também celebrado o Dia Nacional do Pesquisador e clara homenagem a criação da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência (SBPC), que ocorreu em 8 de julho de 1948. A presente data é sancionada por diferentes leis, em 2001 e 2008, e tem como finalidade divulgar a pesquisa científica brasileira e desta forma estimular os jovens a se interessarem pela ciência.

Apesar do nosso país contar com grandes pesquisadores em diversas áreas de atuação e, prestarem relevante papel para o desenvolvimento científico nacional, muito ainda pode ser trilhado quando nos comparamos com outros países. Apesar da melhora em quatro posições no Índice Global de Inovação (IGI) em 2020 na comparação com 2019, o Brasil ainda ocupa a 62^a colocação no ranking que abrange 131 países.¹ As cinco nações mais bem colocadas do IGI são: Suíça, Suécia, Estados Unidos, Reino Unido e Holanda. Desde 2007, a classificação IGI é divulgada anualmente, pela Organização Mundial da Propriedade Intelectual (OMPI - WIPO, na sigla em inglês), em parceria com a Universidade de Cornell. Não menor importante é o ranking de uma das revistas científicas de maior prestígio do mundo, a revista Nature e o Nature Index (NI), que compila o conjunto de artigos científicos publicados anualmente em revistas de alta impacto.² Segundo o NI, a pesquisa científica brasileira corresponde a apenas 3% da produção mundial ocupando a 24^a posição mundial no que concerne à produção de artigos, com 991 publicações. Entre as áreas mais relevantes, merece destaque a Física, as Ciências da Vida, as Ciências Ambientais e a área de Química. Desta forma, e com o objetivo de estimular e elevar o Brasil no contexto da ciência mundial foi que o Congresso Nacional estabeleceu a data

do Dia Nacional da Ciência em 2001, como um passo oficial para estimular a pesquisa no nosso país. Mas ainda há muito a ser feito a começar pela definição clara de uma política nacional de fomento à ciência e à pesquisa de longo prazo, independente de governos. Para isso é necessário fomentar a educação científica na base e estimular os jovens e seguindo até o ápice das universidades, institutos de pesquisas privados e das empresas, com estímulos e apoios duradouros à inovação e à pesquisa científica.

A presente data me faz recordar minha trajetória na pesquisa científica e reflito agora que essa não foi linear e sempre progressiva. Essa não linearidade talvez é muito semelhante a inúmeros outros pesquisadores com períodos de alta e baixa e secundários a contextos acadêmicos mais ou menos favoráveis com as nossas idéias e linhas de pesquisa. No mundo da ciência, o sucesso é procurado por muitos, mas, na verdade, há muito valor também no fracasso. Na história da pesquisa e descobrimento de novas informações, é clássica o relato honesto de Thomas Edison que criou lâmpada depois de mais de mais de mil tentativas frustradas. Segundo o próprio inventor, ele não errou, apenas aprendeu mil maneiras diferentes de como não fazer a lâmpada. Embora não seja uma experiência das mais agradáveis, todo pesquisador sabe que o fracasso de uma pesquisa é uma ótima maneira de aprender, crescer e buscar novos caminhos.

Por influência do meu pai médico e pediatra, me formei em medicina em 1994 na nossa FMUSP. A área da cirurgia sempre me interessou, e assim realizei as residências médicas de cirurgia geral e cirurgia plástica no HC-FMUSP. Por influência do colega Rogério Izar Neves, cirurgião plástico e hoje pesquisador na área de melanoma nos EUA, tive contato em 1998 com o saudoso Dr. Daher Cutait e iniciei assim minhas atividades como membro do corpo clínico do Sírio-Libanês. Nessa época muito me fascinava as técnicas de reconstrução da mama pós tratamento cirúrgico do câncer e o impacto desses procedimentos no contexto humano e a reabilitação dessas mulheres vítimas do câncer de mama. Nascia nessa época a minha principal linha de pesquisa e que me persegue até os dias de hoje no Sírio-Libanês Ensino e Pesquisa (IEP-HSL).

Com a experiência de anos nessa interessante área no HC-FMUSP e no setor de filantropia para câncer de mama do HSL e depois com a criação do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, o ICESP, novas oportunidades se descortinavam. Nascia em 2011 uma nova perspectiva de tornar o HSL um centro de pesquisa e produção de conhecimento além do centro de excelência em assistência médica que já era. Assim, devido ao honroso convite do amigo José Luiz Bevilacqua tive a grata oportunidade de participar da estruturação do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* do IEP-HSL em 2013, sob a coordenação do Prof. Luis Fernando Reis, nosso diretor de

ensino e pesquisa e incansável estimulador da ciência no nosso hospital. Em um ambiente sólido, multidisciplinar com brilhantes colegas de diferentes áreas, e sobretudo com corpo docente engajado e produtivo, foi possível a cada triênio sucessivas melhoras nas notas de avaliação da CAPES, e criando assim um polo de pesquisa nas áreas de pesquisa básica e em medicina e com significativo destaque no âmbito da pesquisa nacional. Atuando com diversos alunos de iniciação científica, mestrado e doutorado investigamos as diferentes técnicas empregadas na cirurgia plástica da mama e sobretudo no emprego de materiais aloplásticos e enxertos de gordura na reconstrução mamária. Estudos clínicos envolvendo mulheres submetidas ao tratamento do câncer e análise de modelos experimentais para pesquisa e desenvolvimento de novas técnicas. Para isso foi fundamental o apoio e suporte estrutural e financeiro do IEP-HSL que com o melhor em termos de recursos humanos e tecnologia possibilitou a viabilidade de inúmeros projetos clínicos e experimentais. Vale aqui ressaltar a criação do modelo experimental para investigação do transplante autólogo de tecido adiposo que, além do apoio do IEP-HSL, obtivemos fomento junto a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP). Na época (2015) houve um aporte de aproximadamente 200 mil reais para a instituição o que possibilitou a tese de doutorado do aluno Eduardo Arruda. Apesar de todos os percalços devido a pandemia, e a notícia de corte de verbas nos últimos anos, a FAPESP investe cerca de um R\$ 1 bilhão por ano em projetos de pesquisa científica e tecnológica e com bolsas destinadas à formação de pesquisadores, desde a iniciação científica até o pós-doutorado. Nosso projeto no IEP-HSL foi um deles e possibilitou o modelo experimental e duas publicações em revistas científicas (Qualis A) na área de cirurgia.^{3,4} Em 2018 e com financiamento do próprio IEP-HSL, realizamos no mesmo modelo desenvolvido anos antes, o primeiro piloto de um novo expansor de tecido com sistema RFID para rastreabilidade da válvula de injeção, não magnético, e assim totalmente compatível com exames de ressonância magnética. Pesquisa inédita e com relevante impacto no tratamento oncológico de mulheres submetidas a reconstrução mamária com expansões, possibilitou uma publicação conjunta com pesquisadores da Universidade da Califórnia demonstrando a compatibilidade deste sistema com exames radiológicos.⁵

Olhando mais para o passado, já na época da residência médica, confesso me fascinava a possibilidade de usar materiais sintéticos mais biocompatíveis e desta forma com menor incidência de complicações e maior durabilidade no campo da cirurgia mamária. Sabe-se que biocompatibilidade é a capacidade de um material sintético exercer funções específicas quando aplicado em contato com tecidos vivos de determinado hospedeiro, sem, contudo, causar danos ou prejuízo ao mesmo por meio da ação do sistema imune. Os primeiros implantes de silicone gel surgiram na década de 1960, e eram em

sua maioria com uma superfície de revestimento essencialmente liso e com baixíssima rugosidade (do inglês roughness ou Ra, uma medida de superfície mensurada em micrômetros), o que acarretava uma complicação a longo prazo em particular: o desenvolvimento de fibrose peri-implante e o quadro de contratura capsular, fadiga do material e posterior ruptura. A contratura provocava ainda desconforto, dor, assimetrias e até a alteração da posição do implante, o que requeria cirurgias adicionais, aumentando a morbidade, riscos e custos. Em mulheres submetidas a reconstrução da mama após o câncer, essas complicações podem ser mais incidentes devido as características do tratamento cirúrgico do câncer e a presença de radioterapia. Na década de 1980, a indústria apostou no desenvolvimento de implantes com superfície macrotextrizada, com rugosidades elevadas e superiores as 50 micrômetros. O objetivo era prevenir a fibrose e o desenvolvimento da contratura. No entanto, as preocupações com a segurança dos implantes mamários levaram a uma moratória em 1992 sobre o uso do silicone no mercado dos EUA, com vários países seguindo as restrições do FDA. Todavia, muitas das preocupações do FDA não foram suportadas pela ciência e depois de estudos clínicos prospectivos e com maior seguimento, o FDA aprovou novamente o uso de implantes de silicone para uso comercial em 2006. No entanto, nos últimos anos, alguns implantes altamente texturizados foram relacionados ao desenvolvimento de um tipo raro de linfoma, o linfoma de células anaplásicas vinculado ao implante de silicone (BIA-ALCL) em mulheres geneticamente suscetíveis, o que provocou a retirada do produto do mercado.⁶ Em outras situações mais raras e ainda pouco estudadas, o maior estímulo do sistema imunológico levava ao seu desequilíbrio e o aparecimento de sintomas de natureza reumatológica, configurando assim uma nova síndrome até então não descrita.⁷ Nesse contexto, a busca por novos materiais ou novas superfícies para esses implantes mostrava-se como uma perspectiva e real benefício para uma infinidade de mulheres candidatas a cirurgias reconstrutoras e estéticas da mama. E não é um número pequeno, pois segundo dados da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (SBCP) e Sociedade Internacional de Cirurgia Estética (ISAPS), o Brasil está entre os 3 países que mais realizam cirurgias de implantes de silicone representando aproximadamente 200 mil cirurgias por ano.⁸

Em 2016 tive uma grata oportunidade, talvez pelo acaso, ou por uma junção de fatores e o contexto da época. Vale lembrar que alguns anos antes nos deparamos com um problema mundial dos implantes mamários franceses PIP, que por falhas no controle de qualidade na sua produção na França levou a inúmeras complicações e reoperações. Assim, a busca por implantes de melhor qualidade, segurança e novas alternativas para uso na cirurgia mamária era uma constante para maioria dos pesquisadores da área. A minha situação não era diferente, e além do meu grande interesse por essa

linha de pesquisa associado com publicações prévias sobre o tema, me levaram a conhecer um grupo de pesquisadores e cirurgiões que tinham as mesmas indagações em diferentes partes do mundo. Assim, nessa época tive a grata experiência de conviver com um grupo de pesquisadores literalmente “fora da curva” em Boston/EUA. Pela premissa do Steve Jobs, os pontos começavam a se conectar sem que nós percebêssemos o que estava por vir. Coordenado pelo Prof. Robert Langer, um dos maiores pesquisadores em biotecnologia vivos do mundo com quase 1500 publicações indexadas e com maior número de patentes, entre essas a vacina da Moderna. Nesse cenário tão produtivo iniciamos um estudo analisando diferentes implantes de silicone e com superfícies distintas em um modelo experimental em ratos e coelhos seguido de análises histológicas em seres humanos. A hipótese inicial e motivadora da investigação era que a arquitetura da superfície de um implante poderia alterar a cinética e a composição das reações de corpo estranho e assim permitir uma melhor função do implante a longo prazo com menor ou ausência de inflamação e formação da cápsula fibrosa. Realizado no MIT (Harvard-MIT Division of Health Science Technology / David H. Koch Institute for Cancer Research) em Boston e em parceria com o MD Anderson Cancer Center, no Texas, teve também a participação de cirurgiões plásticos dos Estados Unidos e Inglaterra. Após 4 anos de trabalho, análises, reuniões, pandemia no meio, e outros altos e baixos observamos alguns dados interessantes e até então inéditos. Ao todo, foram considerados 5 tipos de implantes mamários cujas características das superfícies variam em rugosidade e já estavam sendo utilizadas em cirurgias estéticas e reconstrutoras da mama em todo o mundo e com diferentes resultados clínicos sem maiores informações ou comprovação sobre a real mecanismos imunológico envolvido. Nesse estudo observamos que o tecido exposto a superfícies de implantes lisos tradicionais ou superfícies com graus mais altos de rugosidade induziu níveis mais elevados de atividade de macrófagos - células especializadas que são ativadas como parte da resposta imunológica do corpo - e níveis mais elevados da atividade das células T pró-inflamatórias, bem como o aumento da formação de tecido cicatricial. As superfícies com uma arquitetura de superfície de 4 micrômetros mostraram os níveis mais baixos de resposta imune e as cápsulas de tecido com menor espessura e fibrose em comparação com os implantes lisos tradicionais ou com superfícies mais rugosas. Esses dados sugerem pela primeira vez que os implantes de superfície mais rugosa provocariam um maior atrito contra o tecido circundante e resultando assim em mais inflamação. Isso pode oferecer uma explicação para o motivo pelo qual os implantes mais rugosos podem levar ao linfoma: uma hipótese é que os "detritos" da superfície da textura se desprendem e ficam presos no tecido próximo, criando inflamação crônica que ao longo do tempo pode levar a seroma, contratura capsular e, potencialmente o BIA-ALCL.

Nesse contexto, sabemos que os implantes de silicone são materiais sintéticos e desta forma provocam uma resposta do sistema imune. A diferença está no tipo de resposta e no grau de equilíbrio com nosso organismo. Isso é um fenômeno comum em qualquer implante como marca-passo, válvulas cardíacas, catéteres e até implantes dentários. Enquanto os implantes de silicone de superfície mais rugosas (Ra alto) provocaram uma resposta inflamatória maior, aqueles com superfícies com rugosidade menor (Ra baixo) causaram uma reação cujo objetivo era inibir a inflamação do tecido ao redor do implante. Essa era uma nova informação é extremamente valiosa para cirurgiões plásticos que realizavam cirurgias estéticas da mama, mas também para aquele que reconstruía a mama após o tratamento do câncer. Justamente por ser o desfecho de um tratamento longo e difícil para o corpo, o cirurgião queria evitar qualquer complicação para aquela paciente. Em nossas pesquisas já realizadas no Programa de Pós-Graduação do IEP, quase 30% das mulheres passavam por uma nova cirurgia em um prazo de 5 anos após o término da reconstrução da mama. Complicações advindas da hiperestimulação do sistema imunológico com fibrose, contratatura capsular e até ruptura do implante estão entres as principais razões para as re-operações. Desta forma, novas tecnologias e envolvendo implantes com menor rugosidade poderiam favorecer o processo de reabilitação dessas mulheres e reduzindo assim o número de cirurgias a longo prazo. Estes aspectos teriam impacto direto na qualidade de vida e também dos custos de todo o processo cirúrgico, aspectos esses relevantes não apenas no contexto individual de cada paciente mas também em uma análise mais ampla de saúde pública.

Os resultados do nosso estudo foram finalizados no meio da pandemia em 2020 e de maneira inédita mostravam claramente os benefícios de novas superfícies em termos de resultados a longo prazo e menor incidência de complicações em um procedimento relativamente frequente em todo mundo. Devido ao ineditismo, a avançada metodologia do MIT além da relevância do tema, tivemos a aceitação para publicação em uma das mais prestigiosas revistas científicas do mundo, o periódico *Nature*.⁹ É fato que a *Nature* e o fascículo especializado em bioengenharia (*Nature Biomedical Engineering*) é a principal publicação científica dos dias atuais em biotecnologia e possui uma alta taxa de rejeição de artigos, chegando próximo da 95% das publicações submetidas. Com mais de 150 anos de história, tem publicações clássicas na ciência como o primeiro relato da forma do DNA nos anos 50 por Watson e Crick. Como médico e único cirurgião brasileiro a participar do estudo e um dos poucos a ter uma publicação em revista de relevante importância no âmbito da ciência, considero um divisor de águas na minha carreira. E como qualquer carreira, houveram alicerces e que possibilitaram chegar até aqui tendo o IEP-HSL uma contribuição pessoal significativa. Por coincidência ou não, a *Nature*, trouxe em sua edição de dezembro de 2020

um artigo de pesquisadores brasileiros sobre um dinossauro que viveu há 230 milhões de anos encontrado no Rio Grande do Sul. Com a participação de quatro brasileiros, dois deles ex-bolsistas da CAPES, a revista mostra em destaque o *Ixalerpeton polesinensis* – cuja imagem estampa a própria capa da revista.¹⁰ Destaque e orgulho para a pesquisa do nosso país.

Apesar das idéias do nosso estudo terem sido concebidas anos atrás por meio de indagações teóricas sobre questões práticas do dia a dia e por diferentes pessoas em diferentes partes do mundo, hoje e avaliando em retrospecto, essas mesmas questões são extremamente atuais e muito mais relevantes. A complexa resposta imunológica do organismo interfere de maneira significativa na performance de diferentes implantes empregados em cirurgia e na cirurgia da mama com implantes de silicone não é diferente. Temas atuais como BIA-ALCL que afetam um tipo específico de implante e com Ra característico resultou em um dos maiores “recalls” da história da indústria dos implantes mamários em 2019. Uma das hipóteses aventadas na época pelo FDA seria a hiperestimulação do sistema imune (linfócitos T) decorrente do maior grau de rugosidade em mulheres com predisposição genética ainda não identificada. Ademais, alguns estudos demonstram que implantes com maior Ra favorecem a colonização bacteriana e formação de biofilme o que também acarretaria o estímulo crônico do sistema imunológico e o desenvolvimento do linfoma. Em paralelo, nos últimos anos há um número de mulheres com implantes de silicone que relatam fadiga, depressão, mau funcionamento do intestino, dores articulares, entre outros sintomas, o que tem chamado a atenção da comunidade médica, que avalia o surgimento de uma nova síndrome, chamada popularmente pelos pacientes de Doença do Silicone (*Breast Implant Illness – BII*, em inglês). Embora essa condição ainda esteja sob investigação, a suspeita é de que implantes de silicone com maior rugosidade poderiam levar a hiperativação crônica dos linfócitos T, algo semelhante a etiologia do BIA-ALCL, porém sem o desenvolvimento do câncer e sim dos sintomas reumatológicos.

Os resultados do nosso estudo são promissores, pois demonstram de maneira clara a menor estimulação auto-imune e menor formação de fibrose em um tipo muito particular de superfície. Em outras palavras, o design da superfície do implante muda sua performance e como ele interage com nosso organismo. Esta maior biocompatibilidade, além de auxiliar na escolha do implante, abre um novo caminho para que a ciência estude essa condição e as formas de preveni-la ou trata-la. Analisando agora e com o olhar em retrospecto, acreditamos lá trás em uma idéia, em uma hipótese e por meio da ciência e da adequada metodologia científica, conseguimos obter novas informações e descortinando novos caminhos em benefício de inúmeras mulheres. Essa é a beleza da ciência, que com acertos e erros, avança em um sentido do bem comum. Na data comemorada essa semana, o **Dia**

Nacional da Ciência, esses aspectos espelham a beleza da nossa profissão e a necessidade de se ir sempre mais além....

Os pontos se conectaram em retrospecto, e novos pontos estão sendo criados para gerações futuras.

Referências:

1. Índice Global de Inovação 2020 - WIPO. https://www.wipo.int/edocs/pubdocs/pt/wipo_pub_gii_2020.pdf. Acessado em 05 de julho de 2021.
2. Nature Index. <https://www.natureindex.com>. Acessado em 05 de julho de 2021.
3. Arruda EGP, Munhoz AM, Matsumoto W, Ueda T, Coudry RA, Gemperli R. Qualitative analysis of the viability of autogenous fat grafts grafted in different environments of interstitial pressure. Preliminary results and description of a new experimental model in mini-pigs. Acta Cir Bras. 2017 Nov;32(11):891-902
4. de Arruda EGP, Munhoz AM, Matsumoto W, Ueda T, Montag E, Okada A, Coudry RA, de Castro I, Gemperli R. Impact of Fat Graft Thickness and Harvesting Technique on Adipocyte Viability in a New Porcine Experimental Model: An Immunohistochemical Analysis. Aesthet Surg J. 2021 May 18;41(6):NP616-NP630.
5. Bayasgalan M, **Munhoz AM**, Shellock FG. Breast Tissue Expander With Radiofrequency Identification Port: Assessment of MRI Issues. AJR Am J Roentgenol. 2020 Jul;215(1):159-164
6. Medical Device Reports of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma <https://www.fda.gov/medical-devices/breast-implants/medical-device-reports-breast-implant-associated-anaplastic-large-cell-lymphoma> . Acessado em 05 de julho de 2021.
7. Newby JM, Tang S, Faasse K, Sharrock MJ, Adams WP. Understanding Breast Implant Illness. Aesthet Surg J. 2020 Nov 28:sjaa329
8. ISAPS Global Statistics 2019. <https://www.isaps.org/medical-professionals/isaps-global-statistics/> Acessado em 05 de julho de 2021.
9. Doloff JC, Veisheh O, de Mezerville R, Sforza M, Perry TA, Haupt J, Jamiel M, Chambers C, Nash A, Aghlara-Fotovvat S, Stelzel JL, Bauer SJ, Neshat SY, Hancock J, Romero NA, Hidalgo YE, Leiva IM, **Munhoz AM**, Bayat A, Kinney BM, Hodges HC, Miranda RN, Clemens MW, Langer R. The surface topography of silicone breast implants mediates the foreign body response in mice, rabbits and humans. Nat Biomed Eng. 2021 Jun 21. doi: 10.1038/s41551-021-00739-4. <https://www.nature.com/articles/s41551-021-00739-4>
10. Fóssil Brasileiro É Capa da Revista Nature. <https://www.gov.br/capes/pt-br/assuntos/noticias/fossil-brasileiro-e-capa-da-revista-nature> Acessado em 05 de julho de 2021.