

A Incerteza da Medicina de Precisão

Luís Cláudio Lemos Correia*, Vitor Calixto de Almeida Correia.

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA – Brasil.

Medicina de precisão é definida como a personalização de predições e condutas, através da utilização de marcadores genéticos, moleculares ou sofisticados exames de imagem. Cientificamente “precisão” significa reprodutibilidade, porém neste caso o termo é usado com significado de acurácia ou exatidão. Muitos falam em medicina de precisão como a medicina da certeza, a medicina que define a conduta certa, na hora certa, para o paciente certo. Partindo desse princípio, todo paciente irá se beneficiar de cada conduta, desaparecendo, assim, o número necessário ao tratar (NNT). É interessante, portanto, ser discutido o quanto incerto é este conceito e porque isto vai no sentido contrário ao paradigma científico contemporâneo. Além de ser uma ideia contrária à evolução do pensamento médico, proposta inicialmente por William Osler no século passado, o que abriu portas ao pensamento epidemiológico. Dessa forma, pretende-se explicar porque o conceito de medicina de precisão pode ter um efeito paradoxal em gerar involução do pensamento científico e médico.

Revolução Científica

A revolução científica se iniciou em torno do século XV, quando a humanidade percebeu que pouco sabia a respeito do universo. Antes disso, os sapiens achavam que sabiam de tudo, era só consultar a bíblia ou o corão e as leis no universo eram explicadas. A revolução científica se iniciou quando o homem reconheceu sua ignorância, sendo a partir deste momento que surgiu o interesse por explorar o universo, o interesse por descobrir como o mundo funciona. A revolução científica foi a revolução do reconhecimento da ignorância.

O físico Isaac Newton é um dos pais da ciência moderna ou da ciência propriamente dita. Antes de homens como Newton, o esforço mental para entendimento do universo se dava por meio da filosofia, a arte de pensar sem experimentação. Esta é uma prática de grande valor para a evolução da humanidade, porém não se presta para explicar o funcionamento da natureza sob a ótica realista. Alternativamente, havia religião, que explica o universo de maneira fantasiosa, embora tenha grande valor espiritual para a humanidade.

Newton iniciou a explicação do universo por meio da matemática, deduzindo fórmulas capazes de prever o funcionamento da natureza. O sucesso científico (confirmação por experimentos) e prático (o homem chegar à lua) a partir dessas fórmulas foi imenso. Esta matemática de precisão está representada

no recente filme “Hidden Figures” (Estrelas Além do Tempo), que conta a história de mulheres matemáticas chamadas de “computers”, que faziam os cálculos necessários para colocar o homem no espaço.¹

O grande sucesso da matemática de precisão gerou a expectativa nos cientistas de que era apenas uma questão de tempo para que tivéssemos um conjunto de fórmulas que explicariam todo o universo. Ou quem sabe, encontrar uma única fórmula que explique tudo, como até tenta o físico Stephen Hawking. Ele ainda não conseguiu e sob o paradigma científico atual, nunca conseguirá.

Mas que paradigma científico atual é este que se distancia da precisão?

O que aconteceu nos últimos 200 anos é que a expectativa dos cientistas foi frustrada. Eles perceberam que na medida em que os instrumentos de medição dos desfechos se tornavam mais acurados e precisos, ficava evidente que suas fórmulas eram menos acuradas e precisas na predição dos fenômenos. Em segundo lugar, à medida que migrávamos para sistemas mais complexos, as fórmulas funcionavam menos ainda.

Que sistemas complexos são esses?

O sistema biológico, por exemplo, é muito mais complexo e imprevisível do que uma nave que leva o homem à lua. E do ponto de vista micro, os movimentos das partículas atômicas ou subatômicas são muito mais imprevisíveis do que se pensava.

Imprevisíveis no sentido de que fórmulas não conseguem determinar com certeza o que acontecerá com um sistema vivo ou o que acontecerá com uma partícula subatômica na próxima subfração de segundo. Surge então uma mudança de paradigma. Esta mudança está descrita com precisão (trocadilho) no livro “O Ponto de Mutação”, em que o físico Fritjof Capra diz que “no modelo científico moderno, nunca podemos prever quando e como um fenômeno vai acontecer, apenas podemos calcular sua probabilidade”.²

Esta evolução de pensamento é a base da física quântica, uma grande representação do pensamento científico contemporâneo. Em certos sistemas não há como encontrar uma fórmula precisa para prever fenômenos. O movimento das partículas subatômicas é randômico, caótico e o caminho para resolver essa questão é nos apoiarmos em matemática.

Matemática de novo? Sim, mas agora uma matemática diferente.

Desta vez, não mais à matemática de Newton, que é uma matemática da certeza. A matemática científica de hoje é a que reconhece a incerteza, é a matemática da probabilidade. A esta matemática da incerteza se dá o nome de estatística.

Não se pode ter certeza do próximo movimento de uma partícula, mas é possível calcular a probabilidade para qual direção o movimento se destinará. A ciência hoje se baseia em estatística que (ao contrário dos que muitos pensam) é o humilde reconhecimento de nossas incertezas. É o reconhecimento da imprecisão de nossas afirmações.

Einstein viveu esse momento de transição da física newtoniana para a física quântica. Do ponto de vista do macro universo, Einstein revolucionou o paradigma com a teoria da relatividade. Porém do ponto de vista micro, ele não se conformava em aceitar o acaso como regente do universo. Foi assim que ele proferiu “Deus não joga dados”. Hoje está provado experimentalmente que Einstein estava errado. A física quântica está comprovada cientificamente.

E o que toda essa discussão de física tem a ver com nossa medicina?

Essa discussão remete à frase mais genial da medicina moderna, proferida por William Osler: “Medicina é a ciência da incerteza e a arte da probabilidade”.

Há quase um século atrás, este médico foi capaz de descrever a visão quântica da medicina. Enquanto ao longo do século XX foi desencadeada uma enorme revolução tecnológica médica, no século XXI a revolução será cognitiva, quando finalmente haverá a percepção do que Osler tentou explicar há tantas décadas atrás.

A proposta da medicina de precisão é uma evidência de que muitos ainda estão relutantes em aceitar a incerteza, assim como Einstein estava relutante em aceitar que Deus joga dados. Esta proposta é uma evidência da imaturidade (no bom sentido) do pensamento médico vigente, representado por uma a teimosa procura da certeza de que nossas decisões estejam corretas.

A procura desta “certeza platônica” confunde o pensamento médico, pois acaba se distanciando do pensamento probabilístico. Abominamos a incerteza e com isso abrimos a porta para um conjunto de vieses cognitivos, como o viés de segurança perceptível.

Evidências sobre Medicina de Precisão

Em cardiologia, por exemplo, evidências mostram falência sucessiva da tentativa de predições muito acuradas. Novos biomarcadores, bioquímicos e de imagem, são inventados todo dia. Porém poucos deles conseguem incrementar de forma clinicamente relevante nossas predições, no máximo promovem um incremento tênue.

Isso ocorreu com o determinismo genético. Havia uma crença de que seria uma revolução o mapeamento do DNA. O que acabou não se comprovando. Por exemplo, genes não se mostraram capazes de incrementar a capacidade de predizer clinicamente o risco de um infarto. Marcadores

genéticos não fazem parte de modelos probabilísticos prognósticos nas condições cardiológicas mais comuns.

É claro que em certos casos particulares, as predições são mais acuradas. Esse é o caso daquele gene de Angelina Jolie, que representa quase uma garantia que ela desenvolveria câncer de mama ao longo da vida, se não morresse antes por outra causa. Por isso, ela fez mastectomia radical preventiva.

No campo da oncologia, editorial recente na revista *Nature* reconhece que medicina de precisão representa exceções nos casos oncológicos.³ Na maioria das vezes, marcadores modelam uma probabilidade, continuam no paradigma quântico.

Há três décadas o editor do *New England of Medicine*, Jerome Kassirer, publicou “Our stubborn quest for certainty”.⁴ No ano passado, o editorial foi de Arabella Simpkin, intitulado “Tolerating Uncertainty - The Next Medical Revolution?”.⁵ Estas são manifestações científicas contemporâneas. O problema é que às vezes o anticientífico é mais atraente. O atraente é como a história é contada, mais do que dizem as evidências.

Mas porque tanto entusiasmo voltado para “medicina de precisão”?

Primeiro esse é um nome genial, muitas vezes a forma convence mais do que evidências. Como disse Johnnie Cochran, advogado de OJ Simpson: “não importam as evidências, o que importa é como contamos a história”. E a história foi tão bem contada que OJ foi absolvido, a despeito das fortes evidências de seu crime. A mente sapiens é biologicamente crente, evoluímos com mais predisposição a acreditar do que duvidar. Por isso, uma história bem contada é suficiente.

Segundo, existe uma aversão natural à incerteza, ela faz com que as pessoas se sintam vulneráveis. Há um viés cognitivo denominado zero-risk bias, que representa a procura incessante pelo platônico risco zero. O conforto cognitivo faz com que o mente humana se aproxima mais da medicina de precisão, do que da medicina da incerteza de Osler.

Terceiro, há uma evidente imaturidade do senso comum em entender o sentido da ciência contemporânea. Muitos confundem cientistas como aquele ser presunçoso que conhece tudo. Este é pseudocientista. O verdadeiro cientista é aquele que tem as perguntas certas e não as respostas. Portanto, as pessoas ainda pensam que ao se evoluir cientificamente, haveria uma evolução no sentido da predição perfeita. Ainda não faz parte do senso comum que a ciência moderna é a ciência das probabilidades. Quarto há interesses na promoção da medicina de precisão, é claro. Ao inventar um novo biomarcador em potencial, este é patenteado. A partir daí isso vai gerar riqueza, o que é bom. A ciência deve ser transformada em tecnologia, em inovação. Porém neste afã, as patentes são supervalorizadas,

muitos biomarcadores sem relevância clínica se tornam exames comercialmente disponíveis e muitos marcadores relevantes tem sua capacidade preditora superestimada.

Sem dúvida a necessidade de inovação é uma mola propulsora para a evolução da ciência. Paradoxalmente, este "imperativo de inovação" pode tornar a ciência menos rigorosa nos seus testes de hipóteses. É este imperativo que faz surgir fenômenos como a fantasiosa “medicina de precisão”.

Visão Pessimista ou Otimista?

Este texto pode ter um tom niilista sugerindo que não temos mais o que evoluir. Pelo contrário, tenho grande expectativa de evolução, mas esta surgirá de acordo com o verdadeiro paradigma científico.

Acredito que as predições ainda vão melhorar, novos biomarcadores incrementarão a acurácia de nossas predições, mas isto ocorrerá como uma melhora no cálculo das probabilidades e não como predições determinísticas. Se almejarmos o determinismo dificultaremos a evolução cognitiva do pensamento médico proposta pelos Oslers ou Kaplans.

Precisamos evoluir da “medicina de precisão” para a medicina de predição probabilística. Novos marcadores aprimorarão as probabilidades e a mente médica ficará cada vez mais confortável em aceitar incertezas e raciocinar com probabilidades. Essa dupla será imbatível. Processos diagnósticos nada mais são do que modelagem da probabilidade de uma doença como a causa dos sintomas, predições prognósticas nada mais são do que a probabilidade de desfechos e um tratamento que não oferece garantia de benefício, todos tem o seu número necessário a tratar.

A verdadeira forma de personalizar condutas médicas é individualizar probabilidades, tendo o cuidado de não cair na armadilha da platônica procura da certeza. Neste sentido, probabilidades advêm de evidências experimentais, o que está longe de uma visão determinística. Por fim, um essencial componente da personificação vai além de biomarcadores. É a consideração dos valores e desejos do cliente, os quais influenciam na efetividade global de uma conduta.

Referências

1. Disponível em: <http://www.imdb.com/title/tt4846340/>.
2. Capra F. O ponto de mutação. São Paulo: Ed. Círculo do Livro; 1982.
3. Prasad V. Perspective: The precision-oncology illusion. Nature. 2016;537(7619):S63
4. Kassirer JP. Our Stubborn Quest for Diagnostic Certainty. New England Journal of Medicine. 1989;320(22):1489-91.
5. Simpkin AL, Schwartzstein RM. Tolerating Uncertainty — The Next Medical Revolution? New England Journal of Medicine. 2016;375(18):1713-5.

*Correspondência para/ Correspondence to:
Luís Cláudio Lemos Correia, e-mail: lccorreia@cardiol.br