

A nefrologia e a medicina experimental *in vivo*, *in vitro* e *in silico*

Nephrology and experimental medicine *in vivo*, *in vitro*, and *in silico*

Autor

Mauricio Younes-Ibrahim^{1,2} 

¹Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

²Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

RESUMO

A medicina experimental tem formado a base para a geração de conhecimento médico ao longo de vários séculos. O desenvolvimento de diversas ferramentas experimentais introduzidas em diferentes momentos na prática médica tem permitido a aquisição de conhecimento com bases científicas cada vez mais sofisticadas. Em consequência, por meio de experimentos *in vivo*, *in vitro* e, mais recentemente, *in silico*, temos testemunhado uma coleta ininterrupta de dados experimentais potencialmente valiosos para a medicina, especialmente para a Nefrologia. Assim, contemplamos paulatinamente a singularidade dos indivíduos, em benefício da vida e da dignidade humana.

Descritores: *In vivo*; *In vitro*; *In silico*; Pesquisa Biomédica.

ABSTRACT

Experimental medicine has formed the basis for generating medical knowledge for several centuries. The development of various experimental tools introduced at different times in medical practice has allowed the acquisition of knowledge with increasingly sophisticated scientific bases. Consequently, through *in vivo*, *in vitro* and, more recently, *in silico* experiments, we have witnessed an uninterrupted collection of experimental data potentially valuable for medicine, especially for Nephrology. We are gradually contemplating the uniqueness of individuals for the benefit of life and human dignity.

Keywords: *In vivo*; *In vitro*; *In silico*; Biomedical Research.

INTRODUÇÃO

Embora a nefrologia seja uma especialidade relativamente jovem, criada somente em meados do século XX, ela reúne uma ampla gama de atividades que incluem, rotineiramente, a substituição da função renal. Ao ressuscitar repetitivamente o meio interior, a nefrologia promove uma proeza médica capaz de prolongar a vida de pacientes (fisiologicamente anéfricos) por dias, meses, anos ou mesmo décadas. Por tratar-se de uma especialidade de alta complexidade, a nefrologia incorpora uma série de conhecimentos médicos adquiridos ao longo da história da medicina, aplicados para a compreensão fisiológica, fisiopatológica e terapêutica. De modo peculiar, o conhecimento

nefrológico se beneficiou da medicina experimental, construindo conceitos científicos básicos e aplicados que permeiam a prática nefrológica, desde a simples análise de urina até o xenotransplante.

DISCUSSÃO

O século XIX, o “Século das Ciências”, foi um período de sistematização do pensamento e efervescência de descobertas. Até então, as escolas médicas ocidentais geravam e transmitiam conhecimentos descritivos apoiados em obras clássicas (séculos XVI e XVII), como as de **Andreas Vesalius**¹, o “Pai da Anatomia Moderna” (Figura 1), e **William Harvey**³, o “Pai da Fisiologia”. O saber da medicina era macroscópico

Data de submissão: 08/01/2024.

Data de aprovação: 13/04/2024.

Data de publicação: 09/08/2024.

Correspondência para:

Mauricio Younes-Ibrahim.

E-mail: myounes@terra.com.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2024-0004pt>



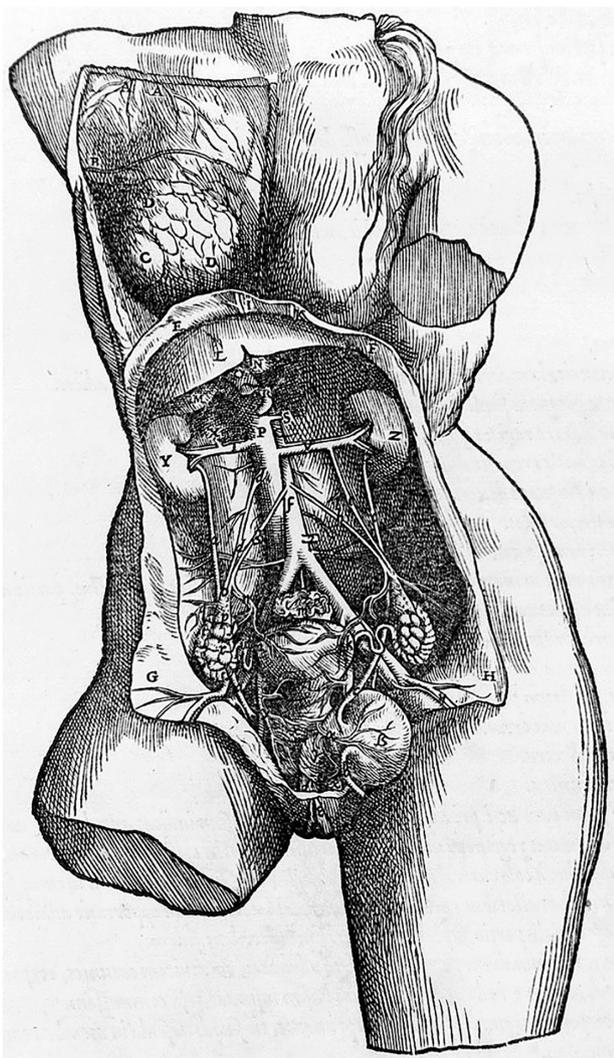


Figura 1. Desenho da obra de Vesalius (1543) que revolucionou o conhecimento e o ensino da anatomia no século XVI².

e visível e *in vivo*. A perspicácia de observadores experientes representava a mais poderosa fonte de ensinamento da arte da curar.

A microscopia foi criada no século XVI, quando **Robert Hooke**⁴ descreveu a célula. **Marcello Malpighi**⁵ (século XVII) foi o primeiro anatomista a utilizá-la, identificando eritrócitos e capilares. Em sua obra “*De Viscerum Structura*”, de 1666, sobre a anatomia descritiva humana, Malpighi dedicou uma seção ao “*De Renibus*”, detalhando as estruturas do rim. No século XIX, as técnicas de imersão e as lentes binoculares contribuíram para os estudos histopatológicos e o maior conhecimento do núcleo celular. A medicina incorporava o visível *in vitro*, agora em escala microscópica.

Em 1801, **Philippe Pinel**⁶, o “Pai da Psiquiatria Moderna”, publicou o “*Medical-philosophical Treatise on Mental Alienation*” (Tratado Médico-Filosófico

sobre Alienação Mental), no qual segregou os desvios comportamentais das doenças mentais. A medicina, que até então se limitava à clínica e à cirurgia, inaugurou uma nova especialidade, o “Alienismo”, com foco humanista e laico, reunindo os pacientes em hospitais para ordenar cientificamente observação, classificação e tratamento, *in vivo*.

Também no início do século XIX, **Richard Bright**⁷ deu início a estudos clínicos e autópsias de pacientes com nefrite, caracterizando a “Doença de Bright”. Seu pioneirismo no tema o adjetivou como o “Pai da Nefrologia”.

O estetoscópio, criado em 1819 por **René Laennec**⁸, estabeleceu a medicina audível, promovendo manobras semiológicas e experimentos não invasivos *in vivo*. Desde a síntese da ureia (**Friedrich Wöhler**⁹-1828), despontou a bioquímica moderna. **Friedrich Miescher**¹⁰ descreveu os ácidos nucleicos, **Louis Pasteur**¹¹ rechaçou a teoria da “geração espontânea” e **Claude Bernard**¹² criou os conceitos de “I Meio Interior” e da gliconeogênese.

Enquanto a teoria da evolução (**Charles Darwin**-1859)¹³ causava controvérsia nos círculos acadêmicos, **Gregor Mendel**¹⁴, o “Pai da Genética”, investigava a hereditariedade, inovando com o uso da fundamentação matemática da macroscopia intergerações, publicada em 1865. Neste mesmo ano, **Claude Bernard** introduzia o binômio observação-experimentação em sua “Introdução ao Estudo da Medicina Experimental”. Assim como **Descartes**, ele despertou para o emprego do método, estabelecendo um novo caminho para o pensamento médico-científico. Sem conhecer a intimidade da célula e seus componentes moleculares, o “Pai da Fisiologia Moderna” buscava a compreensão hierárquica na sinfonia biológica, prenunciando o alvorecer da fisiologia renal.

Na ebulição científica do século XIX, sucederam-se identificações de componentes biológicos, moléculas e elementos químicos, auxiliados pela tabela periódica recém-criada por **Dmitri Mendeleev**¹⁵ (1869). A humanidade se surpreendeu ao descobrir que o corpo humano não é especial e é composto pela mesma matéria encontrada em outros corpos na natureza. Durante esse período, houve um ressurgimento do racionalismo, editado por **Hipócrates** (460 AC-377 AC), um pensamento que havia permanecido adormecido por séculos devido às correntes teológicas aplicadas à medicina. Processos bioquímicos e

TABELA 1 CONTRIBUIÇÕES DA MEDICINA EXPERIMENTAL PARA A NEFROLOGIA MODERNA

Autor	Século	Contribuição	Ref.
Andrea Vesalius	XVI	A Anatomia Moderna	Vesalius ¹
William Harvey	XVII	A Circulação Sanguínea	Harvey ³
Robert Hooke	XVI	A Célula	Hooke ⁴
Marcello Malpighi	XVII	Os Eritrócitos e os Capilares. As Estruturas Renais	Motta ⁵
Archibald Pitcairn	XVII	O Pai da Medicina Matemática	Ashrafian ²⁶
Richard Bright	XIX	Doença de Bright. O Pai da Nefrologia	Bright ⁷
René Laënnec	XIX	A Ausculta Semiológica	Laënnec ⁸
Friedrich Wöhler	XIX	A Síntese da Ureia	Wöhler ⁹
Friedrich Miescher	XIX	Os Ácidos Nucleicos	Gorab and Leme ¹⁰
Louis Pasteur	XIX	A Microbiologia	Debré and Forster ¹¹
Claude Bernard	XIX	Introdução ao Estudo da Medicina Experimental. O Pai da Fisiologia Moderna	Bernard ¹²
Charles Darwin	XIX	A Teoria da Evolução	Darwin ¹³
Gregor Mendel	XIX	O Pai da Genética	Mendel ¹⁴
Dimitri Mendelejew	XIX	A Tabela Periódica	Mendelejew ¹⁵
Willian Osler	XIX	Princípios e Prática da Medicina. O Pai da Medicina Moderna	Osler ¹⁶
Wilhelm Röntgen	XIX	O Primeiro Raio-X	Röntgen ¹⁷
Santiago Ramón y Cajal	XX	As Células de Cajal. Prêmio Nobel de Medicina de 1906	C. S. S. ¹⁸
Elie Metchnikoff / Paul Ehrlich	XX	Imunologia/Fagocitose. Prêmio Nobel de Medicina de 1908	Metchnikoff ¹⁹
Willem Einthoven	XX	O Eletrocardiograma. Prêmio Nobel de Medicina de 1924	Einthoven ²⁰
Willen Kolff	XX	O Rim Artificial. O Pai dos Órgãos Artificiais	Kolff ²¹ Wieringa et al. ²²
Peter Brian Medawar	XX	A Tolerância Imunológica. O Pai dos Transplantes de Órgãos Nobel de Medicina de 1960	Younes-Ibrahim ²³
James Watson/Francis Crick	XX	A Estrutura do DNA. Prêmio Nobel de Medicina de 1962	Watson and Crick ²⁴
John Merrill/Joseph Murray	XX	O Primeiro Transplante Renal	Merrill et al. ²⁵
Emmanuelle Charpentier/ Jennifer Doudna	XXI	O Método Crispr/Edição de DNA Prêmio Nobel de Química 2020	Derry ²⁷
Leonardo Riella	XXI	O Primeiro Xenotransplante Renal em Humanos	Rabin ²⁸

fenômenos físicos foram sendo progressivamente reproduzidos com o auxílio de tubos de ensaio. O pensamento médico incorporou a microscopia (medicina microscopicamente visível) e a bioquímica (medicina invisível), inaugurando a promissora era da biologia celular.

Willian Osler¹⁶ combinou clínica e patologia, identificou as plaquetas e publicou “*Principles*

and Practice of Medicine” (“Princípios e Prática da Medicina” – 1892), e é considerado o “Pai da Medicina Moderna”. A ciência emanava dos biotérios e das novas ferramentas de investigação, com ênfase na espectroscopia. Em 1895, **Wilhelm Roentgen**¹⁷ surpreendeu o mundo com a primeira radiografia (a mão de sua esposa) e abriu um caminho não invasivo para o interior do corpo humano,

inaugurando uma nova dimensão da medicina “visível” macroscopicamente. O método encontrou aplicação imediata na Primeira Guerra Mundial. As abordagens não invasivas evoluíram em paralelo com os avanços da Física. Surgiram a ultrassonografia e ecografia, a tomografia computadorizada, a medicina nuclear e a ressonância nuclear magnética. A medicina visível introduziu métodos de imagem funcionais, enriquecendo as ferramentas da medicina experimental *in vivo*. Ao mesmo tempo, em uma escala microscópica, **Santiago Ramón y Cajal**¹⁸ inaugurou a neurociência moderna ao isolar células nervosas cerebrais (células de Cajal) e recebeu o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina (1906) junto com **Camillo Golgi**.

Edward Jenner, o “Pai da Imunologia”, observou a proteção dos seres humanos contra a varíola pelo vírus da varíola bovina, em 1796. **Elie Metchnikoff**¹⁹ (1882) conceituou a imunologia, inaugurando o termo fagocitose e dividiu o Prêmio Nobel de Medicina com **Paul Ehrlich** em 1908.

Uma vez conhecidas as células, o desafio era cultivá-las *in vitro*. O feito alcançado com as culturas celulares no início do século XX impulsionou a medicina clínica e experimental, desde a fisiologia celular até o desenvolvimento de transplantes de órgãos e tecidos. Assim, a medicina microscopicamente visível foi submetida a condições experimentais extraídas da medicina invisível.

Na virada do século XX, **Willem Einthoven**²⁰ estudou fenômenos de eletrofisiologia e recebeu o Prêmio Nobel em 1924 pelo desenvolvimento do eletrocardiograma. Aspectos invisíveis foram traduzidos graficamente em informações eletrofisiológicas para serem utilizadas clínica e experimentalmente *in vivo*.

Durante a Segunda Guerra Mundial, **Willen Kolff**²¹, que já havia criado o primeiro banco de sangue da Europa em 1940, desenvolveu o protótipo de um rim artificial e realizou a primeira hemodiálise bem-sucedida em 1945. Mais tarde, em 1967, **Kolff**²² também desenvolveu o coração artificial e é considerado o “Pai dos Órgãos Artificiais”.

Na década de 1950, **Peter Brian Medawar**²³ desenvolveu a teoria da Tolerância Imunológica Adquirida, abrindo caminho para o sucesso da transplantação e recebeu o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina em 1960, sendo considerado o “Pai dos Transplantes de Órgãos”.

Os ácidos nucleicos, descritos em 1869, tiveram a estrutura do DNA revelada em 1953, por **James Watson** e **Francis Crick**²⁴, ganhadores do Nobel de 1962. Isso marcou o nascimento da biologia molecular, que estuda fenômenos de replicação, transcrição e tradução envolvendo DNA, RNA e proteínas. As estratégias sequenciais viabilizaram o projeto genoma, que foi concluído em 2003, envolvendo 5.000 pesquisadores. A biologia molecular fornece informações pretéritas, presentes e futuras. Atualmente, os painéis moleculares e as terapias gênicas representam alternativas terapêuticas para doenças genéticas e oncologia de precisão. Por meio da biologia molecular, a medicina invisível foi finalmente incorporada à prática clínica e à medicina experimental.

Após décadas de testes e experimentos *in vivo* e *in vitro*, **John Merrill** e **Joseph Murray**²⁵ realizaram o primeiro transplante renal bem-sucedido feito entre gêmeos idênticos, em 1954. O desenvolvimento de medicamentos imunossupressores permitiu o primeiro transplante bem-sucedido de um doador cadáver, realizado pela mesma equipe, em 1962. Essas conquistas fizeram com que **Murray** recebesse o Prêmio Nobel de Medicina em 1990.

No século XXI, despontou a medicina translacional, uma conexão rápida do laboratório ao leito, que visando a imediata transposição de conhecimento básico *in vitro* diretamente para a aplicação clínica *in vivo*.

Desde **Archibald Pitcairne**²⁶, o “Pai da Medicina Matemática” (século XVII), as ciências médicas não prescindiram da matemática para os axiomas biológicos e para a predição de fenômenos biológicos, incorporando automaticamente a bioestatística e a epidemiologia. A matemática é para o conhecimento médico dos séculos XX e XXI o que o microscópio foi para o século XIX, especialmente nas abordagens ômicas (genômica, proteômica e metabolômica). As etapas do conhecimento foram aceleradas pela escala analítica e pelo processamento de dados trazidos pela informática. As ferramentas “*high-tech*” anunciam a aquisição de conhecimentos inovadores, que convergem de forma visível e invisível para a prática médica. Além de números e letras, os algoritmos integram modelos biológicos à inteligência artificial, trazendo simulações e ensaios para as telas dos computadores, dispensando animais (*in vivo*),

células ou outros elementos biológicos (*in vitro*), inaugurando a medicina experimental *in silico*.

Com o auxílio da informática, a partir da observação dos mecanismos de defesa de algumas bactérias utilizadas para se protegerem de vírus, foi desenvolvido o CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*). Esse método possibilitou a edição do genoma e representou uma revolução tecnológica que permitiu a introdução de manipulações específicas para modificar o DNA de células vivas, animais ou plantas. **Emmanuelle Charpentier** e **Jennifer Doudna**²⁷ receberam o Prêmio Nobel de Química de 2020 por essa conquista. O emprego desta técnica mudou o prognóstico para uma série de doenças causadas por distúrbios genéticos e permitiu o uso terapêutico de células e tecidos geneticamente modificados.

Recentemente (março de 2024), assistimos que a aplicação do método CRISPR em células suínas permitiu o primeiro xenotransplante de um rim de porco geneticamente modificado em um paciente humano, com base em uma série de experimentos anteriores. Trata-se de um verdadeiro marco para a medicina clínica e experimental. Nesse feito, a equipe liderada por **Leonardo Riella**²⁸ reuniu uma sucessão de múltiplos conhecimentos obtidos da medicina experimental *in vivo*, *in vitro* e *in silico*.

Neste século XXI, estamos vivendo em uma nova era auspiciosa, na qual o crescente domínio das ferramentas cibernéticas desencadeiam novas ondas de ensaios *in silico*. No entanto, a realidade médica virtual também deve estar subordinada aos mesmos princípios éticos elementares da medicina e nunca se afastar do alcance dos princípios humanísticos, preservando os antigos valores que, desde o início dos tempos, regem a dignidade da vida humana em respeito à “medicina da alma”

CONCLUSÃO

A medicina moderna caminha para a medicina de precisão, com foco na prevenção e na singularidade do indivíduo, não se restringindo apenas às características gerais das doenças. As diversas etapas pelas quais o conhecimento médico vem sendo construído ao longo da história não prescindiram da medicina experimental, cujas ferramentas modernas permitem que ela seja praticada *in vivo*, *in vitro* e *in silico*, em benefício da vida e da dignidade humana.

CONFLITO DE INTERESSE

O autor declara não ter conflito de interesse relacionado à publicação deste manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Vesalius A. De Humani Corporis Fabrica. Basileæ; 1543.
2. Mandarim-de-Lacerda CA. Breve história da anatomia, com ênfase no sistema cardiovascular. An Acad Nac Med [Internet]. 2019 [cited 2024 Apr 26];190(2):23–33. Available from: <https://anm.org.br/anais/Anais-Volume-190-2-2019.pdf>.
3. Harvey W. De Motu Cordis. Francofurti; 1628.
4. Hooke R. Micrographia. Royal Society; 1665.
5. Motta P. Marcello Malpighi and the foundations of functional microanatomy. Anat Rec. 1998;253(1):10–2. doi: [http://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0185\(199802\)253:1<10::AID-AR7>3.0.CO;2-I](http://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0185(199802)253:1<10::AID-AR7>3.0.CO;2-I). PubMed PMID: 9556019.
6. Pinel P. Traité médico-philosophique sur l'alienation mentale. Paris: Brossin; 1809.
7. Bright R. Reports of medical cases: selected with a view of illustrating the symptoms and cure of diseases by a reference to morbid anatomy. London: Longman, Rees, Orme, Brown and Green; 1827.
8. Laënnec RTH. De l'auscultation médiante ou trait du diagnostic des maladies des poumon et du coeur. 1st ed. Paris: Brosson & Chaudé; 1819.
9. Wöhler F. Grundriss der anorganischen chemie. Berlin: Duncker u. Humblot; 1830.
10. Gorab E, Leme PLS. Ahead of (or behind) the DNA discovery: Friedrich Miescher, physician. Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo. 2023;68:e004. doi: <http://doi.org/10.26432/1809-3019.2023.68.004>.
11. Debré P, Forster E. Louis Pasteur. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1998. doi: <http://doi.org/10.56021/9780801858086>.
12. Bernard C. Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Paris: J.-B. Baillière; 1865.
13. Darwin C. On the origin of species by means of natural selection, or, The preservation of favoured races in the struggle for life. London: J. Murray; 1859. doi: <http://doi.org/10.5962/bhl.title.82303>.
14. Mendel G. Versuche über Pflanzen-hybriden [Verhandlungen des naturforschenden Ver-eines in Brünn]. Brünn: Verlage des Vereines; 1866. p. 3–47. (Bd. IV für das Jahr 1865, Abhandlungen).
15. Mendelejeff D. Zeitschrift für Chemie 12. Leipzig: Verlag von Quandt & Händel; 1869. p. 405–6. (Reprinted in David M. Knight, ed., Classical Scientific Papers—Chemistry, Second Series, 1970 translation from German by Carmen Giunta).
16. Osler W. The principles and practice of medicine: designed for the use of practitioners and students of medicine. New York: D. Appleton & Company; 1892.
17. Röntgen W. Ueber eine neue Art von Strahlen. (Vorläufige Mittheilung). Würzburg: Stahel'schen; 1895. (Aus den Sitzungsberichten der Würzburger Physik. medic).
18. C. S. S. Prof. Santiago Ramon-Y-Cajal, For.Mem.R.S. Nature. 1934;134(3397):871–2. doi: <http://doi.org/10.1038/134871a0>.
19. Mechnikov I. Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation [Lectures on the comparative pathology of inflammation]. Paris: G. Masson; 1892.
20. Einthoven W. Un nouveau galvanometre. Arch Neerl Sc Ex Nat. 1901;6:625–39.
21. Kolff W. Artificial kidney use in humans. In: Maher JF, editor. Replacement of renal function by dialysis: a textbook of dialysis. 3rd ed. Dordrecht: Kluwer Academic; 1989.

22. Wieringa FP, Søndergaard H, Ash S. Father of Artificial Organs: the story of medical pioneer Willem J. Kolff (1911–2009). *Artif Organs*. 2021;45(10):1136–40. doi: <http://doi.org/10.1111/aor.13990>. PubMed PMID: 33948975.
23. Younes-Ibrahim M. Brazilian Nephrology pays homage to Peter Brian Medawar. *J Bras Nefrol*. 2015;37(1):7–8. doi: <http://doi.org/10.5935/0101-2800.20150001>. PubMed PMID: 25923743.
24. Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*. 1953;171(4356):737–8. doi: <http://doi.org/10.1038/171737a0>. PubMed PMID: 13054692.
25. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *J Am Med Assoc*. 1956;160(4):277–82. doi: <http://doi.org/10.1001/jama.1956.02960390027008>. PubMed PMID: 13278189.
26. Ashrafian H. Mathematics in medicine: the 300-year legacy of iatromathematics. *Lancet*. 2013;382(9907):1780. doi: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62542-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62542-8). PubMed PMID: 24290588.
27. Derry WB. CRISPR: development of a technology and its applications. *FEBS J*. 2021;288(2):358–9. doi: <http://doi.org/10.1111/febs.15621>. PubMed PMID: 33300275.
28. Rabin BC. Surgeons transplant pig kidney into a patient, a medical milestone [Internet]. 2024 [cited 2024 Apr 26]. Available from: <https://www.nytimes.com/2024/03/21/health/pig-kidney-organ-transplant.html>