

## ENTREVISTA: JOSÉ ALEXANDRE MARZAGÃO BARBUTO<sup>(1)</sup>



### R.M. Como era a graduação quando você era estudante?

Eu não acho que era muito diferente do que é hoje. A grande diferença da minha turma é que ela foi a primeira da fusão. Tinha o tradicional e o experimental, e no meu ano fundiram os dois. Por isso houve algumas confusões. Alguns cursos sobram no estilo experimental, outros no tradicional, a maior parte no tradicional.

### R.M. E qual era a diferença?

A abordagem do experimental era por Sistema. Então, você tinha Anatomia, Fisiologia, Patologia e Clínica do Sistema. E o tradicional é como o que vocês têm, ou seja, Anatomia separado, apesar do curso atual ser um pouco mais integrado com as outras disciplinas do que era na época. Algumas coisas eram meio perdidas, por exemplo, tive Hematologia Clínica no primeiro ano e esqueceram de dar Parasitologia e Fisiologia Endócrina. Uma grande diferença era a mobilização dos alunos. Era uma época muito mais politizada. Volta e meia os alunos faziam greve, hoje em dia vocês não fazem, quem faz é o professor. Naquela época, aluno fazia toda hora. Quando eu ia ter Imunologia, os alunos entraram em greve, a Faculdade inteira entrou em greve.

### R.M. Mas entravam em greve por qual motivo?

A razão da greve era que queriam uma mudança de

currículo. “O currículo não está bom, precisa-se fazer outro”. Eu estava no primeiro ano, acho que Imunologia era para ser dada neste ano. O primeiro ano também aderiu porque, se está todo mundo em greve, nós também estamos. Mas fizeram um mês de greve, tanto que Imunologia eu tive sozinho, eu estudei Imunologia. Somente quando eu estava no sexto ano fizeram as mudanças de currículo que reivindicaram naquela greve do primeiro, daí os alunos queriam entrar em greve de novo! No mais, eu acho que não tem muita diferença. Uma grande dúvida que existe é sobre a quantidade de matéria que o professor tem que dar. Isso eu acho que melhorou muito, porque tinham algumas matérias que eram “matérias relâmpago”, que duravam três aulas, porque havia um professor e tinha que ter a disciplina dele, em que ele ensinaria tudo.

### R.M. Você participava de atividades extracurriculares, como Atletica, Centro Acadêmico?

Participava. Eu nadei durante toda a faculdade.

### R.M. E você comparecia às competições?

Eu costumava ir às competições. Eu nunca fui bom, mas ganhei a menção honrosa na natação, eu era esforçado. Quanto ao Centro Acadêmico, não participava tanto. Eu fui representante da classe no Centro Acadêmico, essas coisas. De novo era muito mais político, era a época do “abaixo o A.I. 5”.

**Endereço para correspondência:** Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Av. Dr. Arnaldo, 455 – Subsolo. 01246-903 São Paulo – SP. e-mail: [revista@revistademedicina.com.br](mailto:revista@revistademedicina.com.br)

**R.M. Era o período da ditadura, não é?**

Não era mais a ditadura propriamente dita, já estava na época da abertura política. Isto é, ainda era a ditadura, mas já estava muito mais aberto. Teve uma época que a faculdade foi cercada, estava tendo um encontro, acho que era da UNE, um encontro escondido, e cercaram a faculdade. Para sair tinha que mostrar o RG e dizer, "olha, eu sou aluno da Faculdade".

**R.M. O que levou você a escolher Imunologia?**

Eu gostei de Imunologia quando eu tive Histologia. Eu achei "ó, isso aqui é diferente!", porque falavam "olha, tem linfócito, tudo igual, mas funciona diferente". Eu achei "isso deve ser divertido". Quando era para eu ter tido o curso de Imunologia, os alunos estavam em greve, mas eu estudei, eu realmente estudei Imunologia, eu estudei bastante. Então, eu fui gostando cada vez mais. Apesar de que eu não resolvi fazer pesquisa de cara, a minha decisão foi no sexto ano. Na hora de inscrever-me, o fiz para a Residência e para a Pós-Graduação ao mesmo tempo. Eu fiz todo o internato opcional em Pediatria, assim, inscrevi-me para residência nesta área. No meu tempo não tinha horário para optativas como vocês têm hoje, essa Introdução à Pesquisa não existia, a grade era toda ocupada. Embora eu gostasse de Pesquisa, eu nunca "cabulei" aula por causa disso, então, eu arranjava tempo. Durante o internato haviam alguns horários livres, algumas janelas, eu aproveitava para começar a freqüentar o laboratório, mas caprichei na faculdade o tempo todo. Enfim, resolvi fazer Imunologia na última hora. Eu queria e sempre quis, fazer Imunologia, com o tempo fui cada vez mais estudando a matéria. Eu achei bonito, porque era complicado, tinha mecanismos... "Olha, como é que será que isso funciona?"

**R.M. Então você nem prestou a Residência?**

Não, eu nem prestei exame para Residência, eu fiz direto a pós-graduação. Eu fiz o exame da Pós antes de fazer o exame da Residência, e passei. Então falei "ah, vou tentar".

**R.M. E na sua época já existia Residência para Imunologia?**

Existia, mas eu não ia fazer. Eu fiz exame de Residência para Pediatria. Isso porque quando passei na Imunologia Clínica, não gostei nem um pouquinho. Não era Imunologia, era alergia. E no meu tempo, muito mais do que hoje, alergia era uma coisa e

Imunologia era outra. É uma idéia meio esquizofrênica, mas era assim. Isso porque era muito mais prática, ou seja, abordava-se muito mais como lidar com o problema, mas muito pouco os mecanismos envolvidos, que eram pouco conhecidos. Então, quando eu passei na clínica os professores não sabiam Imunologia, e eu ficava mal-humorado, "eu quero poder explicar e não sei". Nas aulas os professores perguntavam o que nós queríamos discutir, e quando sugeríamos o tema de Imunodeficiência eles não se dispunham muito a abordar o tema. Então eu decidi fazer Pediatria porque eu gostava da área, e além disso, queria fazer Imunologia dentro da Pediatria. A Marta foi minha professora e ela era Imunologista Pediátrica.

**R.M. E a Pós-Graduação que você fez?**

Fiz pós-graduação em Imunologia, na Escola Paulista de Medicina, porque no ICB eu teria que esperar seis meses para fazer o exame. Eu falei "Ah, não. Vou ficar seis meses esperando?". Nesse tempo eu faria residência, começaria a ganhar dinheiro, iria me acostumar e nunca mais faria pesquisa. A pós-graduação teve duração de dois anos e ao final, defendi o mestrado.

**R.M. E o que você fez após concluir a pós-graduação?**

Quando concluí a pós-graduação eu tive muita sorte. Isso porque quando entrei na pós-graduação ganhei bolsa da FAPESP. Meu orientador trabalhava na UEP (Unidade de Ensino e Pesquisas do Hospital Universitário). Na época, o prédio no qual funciona hoje o ICB 3 havia sido construído para ser o apoio de laboratório para o Hospital Universitário, destinado ao curso experimental de Medicina. No entanto, o curso experimental de Medicina deixou de existir e, conseqüentemente, o prédio perdeu sua função, ou seja, sobrou um prédio inteiro com vários super laboratórios vazios. Meu orientador passou a trabalhar em um dos laboratórios funcionantes, então comecei a trabalhar com ele. Na UEP havia uma vaga de médico para 20 horas semanais, entretanto, era pouco remunerada. Antes ela era ocupada por uma médica patologista que prestou um concurso e entrou no Departamento de Patologia. Havia, então, uma vaga de médico, e, como eu estava lá, entrei como médico do HU. Por isso, nem usei a bolsa de mestrado. Entretanto, antes de acabar o mestrado, a Universidade resolveu dissolver a UEP e redistribuir ou dispensar as pessoas que trabalhavam no lugar. O meu orientador tinha cargo de técnico especializado de nível superior, se não me engano. O meu salário

era o mesmo que o do meu orientador então virei professor. O Departamento de Microimuno havia sido recém separado e precisavam de pessoas para o Departamento de Imunologia. O meu orientador e vários outros profissionais acabaram sendo empregados neste departamento. O meu salário era menor que o de um auxiliar de ensino, mas o professor que foi responsável por esse rearranjo gostou de mim e resolveu interceder a meu favor. Assim, virei professor.

**R.M. Então você logo começou a dar aulas?**

Não, eu virei professor, mas dei poucas aulas porque logo depois terminei meu mestrado e fui para Alemanha. Quando voltei, comecei a dar aula.

**R.M. Você foi para a Alemanha continuar sua linha de pesquisa?**

Na verdade não. O meu mestrado foi estudar resposta a micobactérias, mecanismos de resposta gênica. Na Alemanha, a linha de pesquisa na qual eu trabalhava mexia com controle genético da resposta imune, com MHC. O que me fez entender como funcionava este controle foram os artigos de um pesquisador chamado Jan Kleine. Ele organizou de maneira inteligível tudo que havia sido descoberto na época, portanto, virei um expert no assunto, e as pessoas me procuravam como referência.

**R.M. Você ficou lá por quanto tempo?**

Dois anos.

**R.M. E depois você voltou para o Brasil?**

Eu voltei e terminei o doutorado. Na verdade eu fiz o trabalho de doutorado lá. A minha orientação foi toda "gozada". O meu orientador de mestrado não era credenciado na Escola Paulista, então, no papel, ficou um outro orientador, mas quem de fato me orientou foi o primeiro. No doutorado, o meu orientador foi o mesmo que no mestrado, mas ele não entendia nada daquilo, então foi uma defesa sem orientador.

**R.M. Existe muita diferença de fomento à pesquisa entre Brasil e Alemanha?**

Sem dúvida! O Brasil de hoje está muito bom. Naquela época funcionava, mas não era tão bom. Tinha muito mais dinheiro na Alemanha, enfim, as coisas funcionavam mais facilmente lá. Era diferente.

**R.M. E agora, como é a sua linha de pesquisa?**

Eu comecei a trabalhar nela depois do doutorado. Conforme fui trabalhando em diferentes áreas comecei a me interessar mais por câncer. Quando fui para os Estados Unidos comecei a mexer com imunologia do câncer.

**R.M. Você passou quanto tempo lá?**

Três anos. Foi mais difícil voltar dos Estados Unidos porque minha família viajou comigo. Na época eu tinha três filhos e eles tiveram que se adaptar ao lugar. Minha esposa não queria voltar.

**R.M. O que você fazia nos Estados Unidos era laboratório?**

Ah, sim, sempre laboratório. Embora, nos Estados Unidos, eu não tenha ido para um centro de Imunologia, e sim um centro de câncer, Oncologia Clínica. Nesse caso a diferença de fomento é muito mais significativa. Por exemplo, tínhamos seminários todos os dias e cada dia era patrocinado por um laboratório. Como eram na hora do almoço, tínhamos almoços fantásticos, você assistia aula comendo strogonoff.

**R.M. Você considera que no Brasil há interferência da indústria farmacêutica no desenvolvimento de pesquisas científicas?**

Aqui no Brasil eu não acho que tenha tanta interferência. Nas áreas básicas a interferência é menor, uma vez que está longe da aplicação prática. Na minha opinião, particularmente no Brasil, a indústria farmacêutica não dá muita atenção à pesquisa, mas estão começando. Já fora, eles fazem muito, mas não posso falar com conhecimento de causa.

**R.M. Como surgiu a idéia da linha de pesquisa que você tem agora?**

O ponto básico da minha linha de pesquisa é que o tumor se desenvolve em um sujeito que é imunocompetente. Então, para fazer isso, ele tem que enganar o sistema imune, e ele engana, isto é, o sistema imune não o ignora. Será que dá para a gente mudar o jeito de o sistema imune encarar isso? Tentamos de várias formas e, normalmente, o tumor dá um jeito de escapar, ele já teve muito tempo para adaptar-se. Ele chegou em um equilíbrio estável, que o leva a sobreviver muito bem. Quebrar isso é sempre difícil. No entanto, quanto mais você aprende sobre

o sistema imune, mais você acha meios de modular o processo. Quando apareceram essas células dendríticas como uma possibilidade, surgiu uma possibilidade real de alterar essa estabilidade, porque ela tem o poder de quebrar os equilíbrios estabelecidos. Na época eu trabalhava em um laboratório clínico, em um hospital, dando consultoria. Um professor, certo dia, perguntou-me se seria possível realizar uma pesquisa com células dendríticas. Decidimos, então, iniciar a pesquisa e levar a idéia adiante. Eu estava no lugar certo, porque o local onde eu trabalhava ajudou a criar uma interface com a clínica, que eu considero importante para a pesquisa básica. Têm linhas de pesquisa que não associam a área básica com a clínica e acabam desvencilhando-se da aplicação prática. Ficar nessa interface, embora seja difícil, é vantajoso.

**R.M. A idéia então é desenvolver uma vacina contra o tumor?**

A idéia, basicamente, é fazer o sistema imune enxergar o tumor como alvo a ser combatido. Muita gente chama de vacina, o que cria um pouco de confusão, porque todo mundo que fala em vacina pensa em prevenção e não tem nada a ver com prevenção. A idéia é, se o tumor desenvolveu-se nesse sujeito, e o sistema imune dele está deixando, ele tem que falar para o sistema imune "não deixe, isso aqui é um problema". O fato de fazer o sistema imune reconhecer alguma coisa como um problema pode ser chamado de vacina, ou seja, é induzir uma resposta imune ativa no sujeito.

**R.M. Como é a sua pesquisa?**

A célula dendrítica foi descrita em 1973, pelo Scheinman, e ela, aparentemente, é quem desencadeia a resposta imune. Só que ela pode variar. O que eu estou estudando é como ela é, como ela funciona, quais são as variações de função dessa célula, como essa célula está no indivíduo que tem câncer, para que eu consiga fazer ela variar. Ou seja, quando eu entender como ela está, como ela é a desencadeadora e é um alvo do tumor, será mais fácil de compreender como o tumor engana o sistema imune. Dessa forma eu preciso saber como ela estava, antes da modulação pelo tumor, como o tumor escapa e qual é o caminho. Uma coisa é entender o que está acontecendo, outra coisa é interferir. Então, eu não sei exatamente como, mas eu sei que se ela ficar vermelha, por exemplo, e ela mostrar o tumor para o sistema imune, o sistema imune compra a briga. Então, eu tenho que fazer ela ficar vermelha. Nós fizemos isso com dois tipos de câncer, o melanoma e o câncer de rim, e agora vamos tentar fazer em vários outros.

**R.M. Mas quais foram os resultados até agora?**

De certa forma a vacina funcionou. O sistema imune enxergou o tumor, mas isso não levou à cura do paciente. Aparentemente, mudou a história natural da doença em alguns doentes. Se for ver na estatística, a expectativa de vida mediana para pacientes com câncer renal metastático estágio IV é de nove meses, para aqueles que tomaram a vacina, a sobrevida mediana foi maior que dois anos. No entanto não é possível afirmar com certeza, porque você pode ter pegado um subgrupo em que a vacina foi eficaz, apesar da probabilidade de isso acontecer ser pequena. Mesmo que isso tenha ocorrido, existe um trabalho americano que fortalece esta teoria. Neste estudo foram considerados outros parâmetros e os pacientes com câncer renal metastático foram extratificados em três grupos. O melhor grupo teve uma sobrevida mediana de 21 meses e com um detalhe, os pacientes tomaram altas doses de interleucinas, passaram mal, foram internados na UTI. Os nossos não apresentaram esses efeitos colaterais. Mesmo assim, os resultados não foram tão bons quanto esperávamos. Ainda temos que aprimorar a pesquisa. Vale considerar também que nós tratamos de uma situação em que a doença já estava muito avançada. E se nós tratarmos precocemente? Talvez seja muito melhor. Tem muita gente usando as células dendríticas, se vocês forem olhar, têm trabalhos, protocolos clínicos, usando as células dendríticas para várias coisas. É um caminho que promete. E existem vários outros, também. Existem coisas mais diretas, algumas já usadas na clínica, como a expansão clonal. A expansão clonal é muito interessante porque, quando fizeram pela primeira vez, foi para a cura do câncer. "Nós vamos fazer anticorpos que grudam no tumor e matam o tumor". No camundongo, isto foi bem sucedido, então resolveram realizar testes em humanos, então começaram os problemas. A expansão clonal é fácil de fazer no camundongo, em humanos não. Se eu usar o anticorpo do camundongo no paciente, o paciente acaba com o anticorpo, antes de o anticorpo acabar com o tumor. Só que agora eles conseguiram "humanizar" os anticorpos, a porção que se liga ao tumor fica igual ao dos camundongos, só troco a porção variável que dá a especificidade do camundongo, o anticorpo, então, dura mais. Agora, esses anticorpos estão começando a chegar na clínica. Existem anticorpos para câncer de mama, para linfoma, o problema é que existem tumores heterogêneos, por isso não apresenta tantos resultados positivos como nós gostaríamos. Ou seja, quando o anticorpo é monoclonal é só um antígeno que ele tem que modificar, quando escapa disso, não funciona. O anticorpo sozinho,

portanto, não é um mecanismo completo. A resposta imune tem vários mecanismos e o anticorpo é um só. Por isso que a imunização é mais atraente, e se conseguir imunizar é muito melhor. No entanto, se o sistema imune começar a brigar inteirinho, é muito ruim.

**R.M. Qual a sua opinião quanto à importância da iniciação científica na formação do médico?**

Eu acho que é muito grande, mesmo para aqueles que dizem “eu vou ser clínico ou eu vou ser cirurgião, e nunca quero ver um laboratório”. Eu acho que a vantagem da iniciação científica é ter uma noção de onde vem a informação que se lê no livro e quanto se deve criticar essa informação. Às vezes eu tenho a impressão que a faculdade treina o aluno a não ter crítica. Ele aceita. Falou, é verdade. É um pouco baseado na autoridade, no sentido de: “esse cara é bom, ele falou, então é verdade”. Na verdade, não é, ele é bom porque ele analisou os dados e essa é a melhor indicação que ele tem. Em geral ele interpreta bem e sua autoridade é baseada em fatos. A iniciação científica faz o aluno perceber isto. Ele entra no laboratório e diz: “Eu fiz o que era para ser feito. O resultado era para ser assim e deu errado, por quê?” Você cria um espírito crítico, acho que isso é fundamental. Eu acho que alguns médicos têm que seguir laboratório, pois eles têm uma visão diferente do problema, uma visão médica. Por exemplo, eu tenho um paciente com um problema, mas como vou usar a minha pesquisa para curar o meu doente? É por isso que eu acho que os alunos de medicina devem fazer iniciação científica. Nossos alunos são muito bons, não podem aceitar ser ‘mais ou menos’.

**R.M. E quanto a dar aulas, o que você acha de ser professor?**

Eu gosto muito. Acho muito gratificante, gosto de fazer os alunos se interessarem pela matéria. Se um aluno se entusiasma e decide aprender mais, já valeu a pena. Às vezes tenho a impressão de que encho muito os alunos, porque durante a aula pergunto muito. Os alunos deveriam descobrir que aprender qualquer coisa é gostoso. Se os alunos aprendessem que aprender é bom, eles aprenderiam todo o resto. Imunologia, ainda por cima, é bonito. Dar aulas é muito cansativo, saio da aula esgotado, mas ainda assim adoro ensinar. Minha aula é muito aberta, eu sei o que quero falar mas não sei o que os alunos vão perguntar, o que faz com que as aulas tomem um rumo próprio. Por isso que, para mim, é tão cansativo. A disciplina de Imunologia é administrada no segundo e no quarto ano, junto com Moléstias Infecciosas. Na MI é dada pelo Departamento de

Imunopatologia. É um curso bastante puxado. O aluno tem dois meses com dois livros enormes para estudar. Este bloco envolve Imunologia, Parasitologia, Patologia, Preventiva e Clínica. É muito trabalhoso para o professor também, mas é muito bom. Eu não tenho dado mais esta matéria, ultimamente tenho ficado só com o segundo ano. Além disso, também tem Imunologia Clínica e Alergia, que hoje em dia é bem diferente de como era na época em que eu estudava, é mais Imunologia mesmo.

**R.M. Para poder fazer pesquisa na Universidade o profissional é obrigado a dar aulas?**

Nas universidades, o professor é contratado para docência e pesquisa. Ele possui as duas funções. Eu, particularmente, acho que faz parte, mas tem pessoas que detestam dar aulas e ter que conviver com os alunos, que quer ser só pesquisador. Alguns institutos de pesquisa permitem que a pessoa fique só pesquisando, mas na realidade, não poderia.

**R.M. Muitos dos professores que dão aula na faculdade não têm muita didática, são melhores como pesquisadores. O que você acha disso?**

O problema da didática é que nenhum de nós tem. Para um professor de universidade ninguém oferece uma formação de didática, você aprende na hora. É muito mais intuitivo do que formal. Isso é um ponto real. Embora eu ache que, para dar aula, você tem que gostar da aula e do que você estuda, só assim você consegue transmitir o conhecimento. Além disso, a universidade não valoriza muito o ensino de graduação. O que pesa na hora de fazer um concurso é quantos trabalhos a pessoa publicou, quanto dinheiro ganhou, e para essas coisas dar aula não é importante. Como valorizar o ensino? Essa é uma questão difícil. O que é um professor de graduação bom? É o que agrada o aluno? Se não agrada o aluno, não ensina nada.

**R.M. Qual é a meta de um aluno que esteja interessado em pesquisa? Ir para o exterior?**

Todos querem ir para o exterior, mas eu acho melhor fazer um pouco de pesquisa no Brasil antes. Indo para o exterior direto, você vai perder muito tempo aprendendo coisas que poderia aprender aqui, sem contar que lá é tudo diferente, você se adapta a uma outra estrutura e não aprende como as coisas funcionam aqui. Aqui, você aprende a ‘quebrar galhos’, consertar coisas e, depois, quando vai para o exterior, já sabe como funciona o laboratório e se dá muito bem.