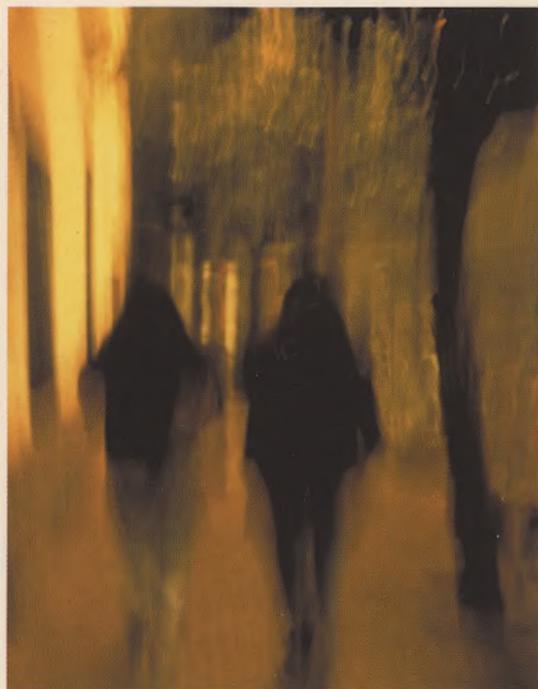


REVISTA DE
HISTÓRIA
DAS IDEIAS



HISTÓRIA E VERDADE(S)

VOLUME 23, 2002

INSTITUTO DE HISTÓRIA E TEORIA DAS IDEIAS
FACULDADE DE LETRAS DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

RISCO, INCERTEZA E REGIMES DE VERDADE

A patologia tumoral e a biologia do cancro**

A verdade é um daqueles termos a que o filósofo Ian Hacking chamou "elevator words" - palavras que não correspondem a "objectos no mundo" ou a "ideias", mas que são usadas para "dizer algo acerca do mundo", ou acerca do que pensamos sobre o mundo. Essas palavras têm duas características especiais. A primeira é a tendência para serem definidas circularmente. A segunda é a sua mutabilidade

* Centro de Estudos Sociais e Faculdade de Economia da Universidade de Coimbra.

** A investigação em que se apoiou este artigo foi realizada no quadro do projecto "As Mediações da Ciência: A Gestão da Incerteza nas Ciências Biomédicas e da Saúde", financiado pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia e pelos Programas PRAXIS XXI e POCTI, participado pelo FEDER, e em curso no Centro de Estudos Sociais. Agradeço aos investigadores, estudantes de pós-graduação, técnicos e funcionários do Centro de Biopatologia e Oncobiologia/Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto (CIBO/IPATIMUP), e especialmente ao Professor Doutor Manuel Sobrinho-Simões a sua ajuda e a forma generosa como me têm acolhido na sua instituição ao longo dos últimos anos. Versões anteriores de parte dos argumentos deste artigo foram apresentados num seminário realizado no Institute of Environment, Philosophy and Public Policy, Universidade de Lancaster. Agradeço a Brian Wynne, Ruth Chadwick, Carmen Diego e aos restantes participantes os seus comentários.

em termos de sentido ou de valor, ou seja, o terem uma historiai¹). Mas poderíamos acrescentar, ainda seguindo Hacking, que se trata de palavras que são mobilizadas como parte de um repertório moral, brandidas em debates e controvérsias para distinguir o "bom" lado dos mistificadores ou impostores. Essa mobilização faz-se, como mostrou Foucault, no quadro de "regimes de verdade":

"Cada sociedade tem o seu regime de verdade, a sua política geral da verdade: ou seja, os tipos de discursos que ela acolhe e faz funcionar como verdadeiros; os mecanismos e as instâncias que permitem distinguir os enunciados verdadeiros ou falsos, a maneira como são sancionados uns e outros; as técnicas e os procedimentos que são valorizados para a obtenção da verdade; o estatuto daqueles que têm a seu cargo dizer o que funciona como verdadeiro"(2).

Nas sociedades ocidentais contemporâneas, e ainda segundo Foucault, a "economia política da verdade" apresenta "cinco traços historicamente importantes": a centralidade do discurso científico e das instituições que o produzem; a constante "incitação económica e política"; uma "imensa difusão e consumo", sob diversas formas e através de diferentes aparelhos e instituições; a sua produção e transmissão, de modo dominante mas não exclusivo, por "alguns grandes aparelhos políticos ou económicos", incluindo a universidade, o exército, a escrita e os meios de comunicação social; e, finalmente, a sua condição de objecto de debates políticos e enfrentamentos sociais, sob a forma de lutas ideológicas⁽³⁾.

Mais recentemente, as investigações de Steven Shapin) sobre a história social da verdade permitiram partir dessas características para programas de investigação extraordinariamente fecundos, que tornaram a "verdade" no que Michael Lynch⁽⁵⁾ designa um "epistópico" -

(1) Ian Hacking, *The Social Construction of What*, Cambridge, Massachusetts, Harvard University Press, 1999, pp. 22-23.

(2) Michel Foucault, "Entretien avec Michel Foucault", in *Dits et écrits* 1954-1988, vol. III, 1976-1979, Paris, Gallimard, 1994, p. 158.

(3) *Idem*, pp. 158-159.

(4) Steven Shapin, *A Social History of Truth: Civility and Science in Seventeenth-Century England*, Chicago, University of Chicago Press, 1994.

(5) Michael Lynch, *Scientific Practice and Ordinary Action: Ethnomethodology and Social Studies of Science*, Cambridge, Cambridge University Press, 1993.

um termo da epistemologia que é transformado em objecto de investigação empírica através do estudo dos modos como é mobilizado nas actividades práticas e de rotina dos actores sociais num dado contexto.

Se esta última característica faz com que as "elevator words" tenham um interesse especial para o sociólogo, historiador ou filósofo do conhecimento e das ciências, ela traz consigo um problema que é especialmente visível, não quando se lida com controvérsias em que se esgrime a verdade ou a realidade objectiva do mundo como argumentos, mas quando se procura determinar, num sentido mais limitado e "local" se o resultado de um procedimento de produção de conhecimento é "verdadeiro" ou "falso", "correcto" ou "errado", um "facto" ou um "artefacto". Na actividade quotidiana de produção do conhecimento científico, a invocação explícita da verdade está, curiosamente, ausente. Acima de tudo, procura-se obter resultados robustos, avaliados pela sua comparação ou confrontação com outros resultados ou com os resultados esperados do procedimento mobilizado, que permitam considerar o conhecimento produzido como conhecimento factual. Uma boa parte da actividade de produção de conhecimento corresponde à mobilização e utilização de "objectos técnicos"⁽⁶⁾, isto é, de objectos estabilizados, rotinizados ou padronizados que integram dispositivos experimentais, de observação, de demonstração ou de interpretação. Os "objectos epistémicos" que constituem o foco da investigação científica e que, por não serem conhecidos, ou serem apenas parcialmente ou mal conhecidos, não podem ser estabilizados ou padronizados, têm um modo de existência que os situa numa condição de "ainda não" reais, factuais ou verdadeiros, e alguns deles poderão mesmo vir a nunca sair do estatuto de artefactos e remetidos para o domínio do "erro". Outra dimensão central da produção de enunciados verdadeiros é o da confiança, da credibilidade associada aos produtores, testemunhas ou avaliadores desse conhecimento. Se, como mostrou Shapin, nos primórdios da moderna ciência experimental, na Inglaterra do século XVII, essa credibilidade estava associada a um conjunto de virtudes encarnadas pelos membros (homens) de certos grupos sociais, tais como a

(6) **Hans-Jörg Rheinberger**, *Toward a History of Epistemic Things: Synthesizing Proteins in the Test Tube*, Stanford, Stanford University Press, 1997.

civilidade, a honra ou a integridade, hoje essa confiança deveria assentar em credenciais e diplomas, nas listas de publicações e na avaliação pelos pares⁽⁷⁾, mas também, como mostrou, entre outros, Latour⁽⁸⁾, na delegação dessa credibilidade em dispositivos, aparelhos e modos de inscrição que, alegadamente, permitiriam ultrapassar, pela sua fiabilidade, a irremediável subjectividade que contaminaria as acções e os sujeitos humanos. É sobre esse conjunto de elementos humanos e não-humanos que se funda, hoje, a *confiança*, sem a qual não é possível o exercício situado do cepticismo, da dúvida e da interrogação crítica que se costuma associar à actividade científica.

Os modos de construção de objectos "reais" ou de "factos" tem constituído, desde há três décadas, um dos objectos centrais dos estudos sociais das ciências. Inicialmente, esses modos de construção foram estudados, por um lado, através da reconstrução histórica ou do acompanhar "em tempo real" de controvérsias científicas, e de investigações etnográficas do trabalho laboratorial. Não é possível, aqui, dar conta dos resultados dessas duas orientações de pesquisa que, aliás, continuam, em diferentes versões, a ser mobilizadas de forma muito produtiva. Mas importa sublinhar que elas permitiram investigar, com bastante precisão, as diferentes *ecologias de práticas* que configuram hoje o território "desunido" (no plano epistemológico e metodológico, dos objectos e das problemáticas, da organização e das culturas disciplinares) das ciências⁽⁹⁾. A essas diferentes ecologias de práticas correspondem *regimes de verdade locais*, cujas características, génese e transformação só podem ser adequadamente analisadas nas suas vinculações às primeiras.

Ao longo das duas últimas décadas, todos os domínios do conhecimento foram atravessados pelo desafio de lidar com a incer-

(7) **Steven Shapin**, *A Social History of Truth: Civility and Science in Seventeenth-Century England*, **Chicago, University of Chicago Press, 1994**.

(8) **Bruno Latour**, *Pandora's Hope: Essays on the Reality of Science Studies*, **Cambridge, Massachusetts, Harvard University Press, 1999**.

(9) **Isabelle Stengers**, *Cosmopolitiques. Tome 2: La guerre des sciences*, **Paris, Le Plessis-Robinson, La Découverte/Les empêcheurs de penser en ronde, 1997**; **Peter Galison e David J. Stump (orgs.)**, *The Disunity of Science: Boundaries, Contexts and Power*, **Stanford, Stanford University Press, 1996**; **João Arriscado Nunes**, "Do bom uso das fronteiras: a(s) ciência(s), os seus outros e a reconfiguração dos saberes", *Revista Portuguesa de Psicanálise*, vol. 22, 2001, pp. 125-132.

teza. Nas ciências sociais, expressões como "sociedade de risco" vieram trazer para o centro da reflexão a interrogação sobre a origem da incerteza e sobre os modos de lidar com ela. Nos últimos anos, mesmo a ideia de que a incerteza poderia ser "domesticada" através da avaliação e da gestão do risco e da mobilização dos procedimentos de cálculo baseados na ideia de probabilidade tem vindo a ser abalada pela crescente dificuldade em identificar os próprios riscos. Nos domínios do saber mais directamente ligados à intervenção "formativa" sobre o mundo, como a medicina, este problema faz-se também sentir, mas com algumas especificidades. Um problema intrigante nestas novas condições é o da definição dos novos "regimes de verdade", numa situação em que mesmo uma noção "fraca" de verdade probabilistic é manifestamente inadequada para fundar intervenções capazes de fazer uma diferença num sentido desejável. Que fundamentos podem hoje ser invocados para caracterizar o conhecimento "verdadeiro", quando os próprios produtores e avaliadores credenciados do conhecimento científico deparam com crescentes dificuldades ao lidar com situações incertas e contingentes que, se podem ser conhecidas, interpretadas ou avaliadas *ex postfacto*, exigem, muitas vezes, intervenções em condições não só de ignorância e de incerteza, como de discordância e de controvérsia entre especialistas?

Não será de estranhar, certamente, que uma das áreas em que estes problemas se fazem sentir com mais acuidade seja aquele em que a produção de conhecimento fiável e robusto pode significar a diferença entre a vida e a morte ou, de modo menos dramático, entre a saúde e a doença. Refiro-me às ciências da saúde e, em particular, à biomedicina. Nas páginas que se seguem, será examinada uma manifestação exemplar deste problema nesse domínio: a investigação e diagnóstico do cancro.

O risco, a incerteza e a biomedicina: que regime de verdade?

"Risco" tornou-se um termo comum no campo da biomedicina, como parte do esforço da sua "cientificização". Segundo um documento da Royal Society britânica (1992) citado por Heyman⁽¹⁰⁾, o risco pode

⁽¹⁰⁾ **Bob Heyman (ed.)**, *Risk, Health and Health Care: A Qualitative Approach*, London, Arnold, 1998.

ser definido como "a probabilidade de que um acontecimento adverso particular ocorra durante um dado período de tempo, ou em resultado de um desafio particular. Enquanto probabilidade no sentido em que a entende a teoria estatística, o risco obedece a todas as leis formais da combinação de probabilidades". Esta definição "especializada" do risco e da sua avaliação tem sido frequentemente contrastada com definições "profanas" do risco, seja enquanto confrontação entre o rigor científico e as percepções que decorrem da ignorância, seja, como acontece no quadro dos estudos sociais das ciências, como uma coexistência, muitas vezes conflituosa, de diferentes definições do risco e da avaliação do risco, por parte de especialistas e de cidadãos "profanos"⁽ⁿ⁾.

Se considerarmos mais de perto os modos como o "risco" mora nos discursos e nas práticas da biomedicina e, em geral, das ciências da saúde, verificaremos que domínios como a epidemiologia, a patologia ambiental ou a genética adoptaram o conceito (assim como as práticas correspondentes de avaliação quantitativa dos riscos) num sentido muito próximo do que propõe a Royal Society. O "risco", contudo, parece ter uma relação, no mínimo, "desajeitada" com uma área da biomedicina que tem sido apresentada, ao longo dos últimos dois séculos como o exemplo por excelência da medicina científica, baseada no "casamento" da "arte de curar" que é a clínica; com o rigor do laboratório, e que assenta num modelo anatomopatológico da doença⁽¹²⁾. Essa área é a patologia. Segundo um dos manuais mais utilizados, a patologia pode ser definida como "o estudo científico das causas e dos efeitos da doença", isto é, de toda a "variação anormal na estrutura e na função de qualquer parte do corpo"⁽¹³⁾. Se, no início do

⁽ⁿ⁾ Brian Wynne, "May the sheep safely graze? A reflexive view of the expert-lay knowledge divide", in Scott Lash et al. (eds.), *Risk, Environment and Modernity: Towards a New Ecology*, London, Sage, 1996, pp. 44-83; Bob Heyman (ed.), *Risk, Health and Health Care: A Qualitative Approach*, London, Arnold, 1998.

⁽¹²⁾ Michel Foucault, *La naissance de la clinique*, Paris, Presses Universitaires de France, 1963. Sobre os usos do conceito de risco na epidemiologia e na patologia ambiental, veja-se Nunes, 1998. Uma discussão breve mas esclarecedora do risco genético pode ser encontrada em Prior, 2000.

⁽¹³⁾ R.J. Anderson, *Muir's Textbook of Pathology*, London, Edward Arnold, 1995, (12th edition), 1.1.

século XIX, a patologia incluía a "descrição morfológica geral dos órgãos doentes", ela foi incorporando, gradualmente, um conjunto heterogêneo de práticas que vão das descrições morfológicas e topológicas dos tecidos à biologia molecular e celular e a técnicas de imunologia⁽¹⁴⁾. Uma característica central da patologia é lidar com casos individuais de modo a produzir diagnósticos e avaliações prognósticas correctos. É fácil compreender porque razão um conceito como "risco", que lida com populações e com a probabilidade de ocorrência de certos acontecimentos especificados que afectam uma população, poderá parecer pouco adequado num domínio que lida com casos individuais. O risco, contudo, entra na patologia por outras vias, nomeadamente através da sua associação com o problema da incerteza. Como veremos, porém, esta associação suscita um conjunto de novos problemas.

Como tiveram o cuidado de notar diferentes autores, lidar com o risco e lidar com a incerteza têm implicações consideravelmente diferentes, na medida em que apontam para modos diferentes de actuar no e sobre o mundo. Isso não significa, porém, que seja tarefa fácil estabelecer a distinção entre uma situação em que o risco pode ser avaliado como a probabilidade de ocorrência de um acontecimento adverso - e cuja natureza ou origem é conhecida - numa dada população, de modo que seja possível algum tipo de acção preventiva, e uma situação caracterizada pela incerteza, em que nem a definição dos riscos nem a sua avaliação probabilística são possíveis. Nestes casos, a acção adequada será de tipo cauteloso⁽¹⁵⁾. Muitas das situações com que são confrontados os patologistas situam-se na fronteira entre o risco e a incerteza assim definidos. Os patologistas recorrem a diferentes tipos de avaliação de probabilidades, formais ou "informais", apoiando-se em experiências anteriores, mas também em formas de julgamento que têm em conta as características de expressões

(14) **fames O'D. McGee, et dl. (eds.)**, *Oxford Textbook of Pathology, Volume 1: Principles of Pathology*, Oxford, Oxford University Press, 1992, p. V.

(15) **Sobre esta distinção, veja-se a excelente discussão de Michel Callón, Pierre Lascoumes, Yannick Barthes**, *Agir dans un monde incertain: essai sur la démocratie technique*, Paris, Éditions du Seuil, 2001. O tema havia já sido abordado antes por autores como **fames March e Herbert Simon**, no âmbito da teoria das organizações (**James March, e Herbert A. Simon**, *Organizations*, Oxford, Blackwell, 1993, (2- ed.).

singulares de processos heterogêneos que se interseccionam ou interagem⁽¹⁶⁾. O dilema dos patologistas sugere algumas interessantes continuidades entre as construções "profanas" do risco e da incerteza e os modos de lidar com a incerteza neste domínio central da biomedicina. E, naturalmente, ele suscita algumas interrogações sobre o que poderá ser, nestas circunstâncias, o "regime de verdade" próprio da patologia.

Irei explorar, a seguir, algumas das características das convenções e práticas da patologia e, em particular, dos modos como os patologistas lidam com a incerteza e como usam o conceito de risco. A patologia tumoral apresenta, a este propósito, um interesse especial, dado que o que está em jogo no diagnóstico e na avaliação prognóstica é particularmente importante, podendo afectar as oportunidades de sobrevivência de um doente de uma maneira muito significativa. Ela também ajuda a clarificar a centralidade da gestão da incerteza em casos em que a questão já não é saber se existe uma patologia, mas se essa patologia é benigna ou maligna. O tema do risco tem sido suscitado em ligação com a concentração crescente no diagnóstico precoce e nos problemas a este associados de como definir lesões precursoras do cancro, como avaliar o potencial de malignidade e como lidar com o hiato entre o diagnóstico precoce e as manifestações clínicas do cancro. Estas questões têm estado na origem de muita da investigação e das inovações recentes na patologia tumoral, com consequências de grande alcance, como veremos, nas concepções de prevenção e de terapias precoces.

Haverá um padrão-ouro na patologia tumoral?

Num artigo com um título provocador "Do pathologists play dice? Uncertainty and early histopathological diagnosis of common malignancies" ("Será que os patologistas jogam aos dados? Incerteza e diagnóstico histopatológico precoce de malignidades comuns"),

(16) Esta formulação é inspirada nos trabalhos de Peter Taylor, "Distributed agency within intersecting ecological, social and scientific processes", in Susan Oyama, Paul E. Griffiths and Russell E. Gray (eds.), *Cycles of Continuity: Developmental Systems and Evolution*, Cambridge, Massachusetts, MIT Press, 2001, pp. 313-332.

publicado em 1997 na revista *Histopathology*, uma das mais importantes da especialidade, o patologista americano E. Foucar apresentou um esboço da história da centralidade do diagnóstico patológico na medicina do século XX, enquanto "padrão-ouro" da determinação da presença de tumores em doentes e da classificação desses tumores. Foucar concorda com a definição, proposta por Kassirer e Kopelman, de um "padrão-ouro" na medicina como "um padrão relativamente irrefutável que constitui prova reconhecida e aceite de que uma certa doença existe" (17). Segundo Foucar, a importância desse "padrão-ouro" encontra expressão em duas formas:

"No plano dos casos individuais, o diagnóstico patológico desempenha um papel fulcral na escolha, pelo doente e pelo médico, de uma terapia para a doença neoplásica. No plano da sociedade, os diagnósticos patológicos determinam a frequência aparente da malignidade, orientam as decisões, nas políticas públicas, sobre a distribuição dos financiamentos nos cuidados de saúde e na investigação, e oferecem dados para decisões sobre a eficácia ou ineficácia de programas de rastreio em massa"(18).

Se é certo que, em alguns casos, "factores de confusão" como a complexidade dos sistemas biológicos e a variabilidade das competências dos patologistas podem levar (e já levaram, de facto), a "alguns diagnósticos que ou previram falsamente comportamentos característicos de doenças malignas ou previram falsamente comportamento característico de lesões benignas", não é menos verdade que as técnicas histopatológicas "têm tido um sucesso notável na identificação de doentes que estão ou não estão em risco substancialmente acrescido de morbilidade ou mortalidade a médio ou longo prazo devido a neoplasias"(19).

Os passos citados do artigo de Foucar exprimem de maneira exemplar os modos de identificação das diferentes fontes de incerteza

(17) E. Foucar, "Do pathologists play dice? Uncertainty and early histopathological diagnosis of common malignancies", *Histopathology*, vol. 31, 1997, p. 495.

(18) *Idem*.

(19) *Idem*. Ao longo deste artigo, as expressões "cancro", "neoplasia" e "tumor maligno" são utilizados como sinónimos.

na patologia, e como o risco é transportado para o discurso dos patologistas. Uma primeira fonte de incerteza reside nos "factores de confusão", que têm origem "na complexidade dos sistemas biológicos" (a complexidade gera incerteza...) e na variabilidade das competências e da experiência dos patologistas. Estes dois factores permitiriam explicar dois tipos comuns de erros no diagnóstico e na avaliação prognóstica em patologia: os falsos positivos e os falsos negativos. Vicky Singleton⁽²⁰⁾ discutiu em pormenor os problemas suscitados por esses dois tipos de erros, e como eles afectam não só a credibilidade dos programas de rastreio de certos tipos de cancros, como também, e sobretudo, a situação dos doentes. Embora as consequências de cada um desses tipos de erros sejam diferentes (especialmente para os doentes), eles parecem ir beber a fontes comuns⁽²¹⁾.

Se a complexidade biológica é "irremediável" e não deixará nunca de estar presente como uma fonte potencial de erros - apesar das esperanças na redução da incerteza através de mais conhecimento (um tema a que regressarei mais adiante) -, as competências dos patologistas podem, em princípio, ser melhoradas, e a criação de procedimentos de controlo de qualidade do diagnóstico patológico poderá reduzir as consequências indesejadas da sua variabilidade. Mas a incerteza é também uma característica das próprias patologias e das suas manifestações individuais nos doentes. Essa incerteza é "agarrada" pelo uso da palavra "risco". Um doente a quem é diagnosticada uma doença benigna pode correr um risco maior ou menor de desenvolver um problema maligno, e um doente a quem é diagnosticado um tumor maligno pode ter um risco maior ou menor de morte devida a esse tumor. A palavra "risco" refere-se, nestes

(2º) Vicky Singleton, "Stabilizing instabilities: the role of the laboratory in the United Kingdom Cervical Screening Programme", in Marc Berg e Annemarie Mol (eds.), *Differences in Medicine: Unravelling Practices, Techniques, and Bodies*, Durham, North Carolina, Duke University Press, 1998, pp. 86-104.

(21) Veja-se Monica J. Casper, Monica J. e Adele E. Clarke, "Making the Pap smear into the 'right tool' for the job: cervical cancer screening in the USA, circa 1940-95", *Social Studies of Science*, vol. 28, 1998, pp. 255-90, para uma discussão pormenorizada das fontes de erro e dos modos de lidar com elas no caso do "Papanicolaou", um instrumento central do rastreio do cancro do colo do útero.

casos, às incertezas próprias da avaliação prognóstica. Embora seja possível, retrospectivamente, lidar de modo probabilístico com uma série de casos, o problema que enfrentam os patologistas (e os clínicos) é o de como diagnosticar e avaliar casos específicos recorrendo tanto a informação epidemiológica como ao conhecimento das particularidades de cada caso.

Consideremos mais pormenorizadamente, e ainda tomando o artigo de Foucar como guia, os termos desse problema. A patologia tumoral assenta num "paradigma" centrado na distinção benigno/maligno. Esse paradigma apresenta a apreciável vantagem de ser "congruente com as opções terapêuticas disponíveis" (22). Confrontados com uma lesão da mama com características que sugerem uma neoplasia, os procedimentos correntes na patologia tumoral deveriam permitir uma definição clara da sua malignidade ou benignidade e, a partir dessa definição, propor a continuação de tratamentos adequados à natureza do tumor, por exemplo, e para citar duas situações extremas, a cirurgia radical ou a interrupção do tratamento, respectivamente. Este "paradigma" foi saudado como o padrão-ouro da patologia tumoral. Mas, à medida que casos menos claros apareciam, as suas limitações tornaram-se evidentes, com algumas consequências problemáticas para patologistas e clínicos:

"Ocasionalmente, os patologistas depararam com exemplos de lesões que pareciam ser passos precoces no sentido do desenvolvimento de um carcinoma. Algumas dessas lesões pareciam-se com cancros avançados em todas as suas características, excepto no respeitante à dimensão e à ausência, no diagnóstico, de doença metastática, enquanto outras lesões tinham apenas algumas poucas características histopatológicas em comum com cancros tradicionais. Na medida em que os patologistas tinham conhecido um sucesso notável na avaliação de doenças neoplásicas avançadas, seria de esperar que pudessem aplicar as suas técnicas já postas à prova e o seu paradigma do benigno/maligno à rotulagem diagnóstica dessas novas lesões. Para além disso, os patologistas sofriam uma considerável pressão da parte de doentes e de colegas médicos no sentido de classificarem essas lesões como benignas ou malignas; a resposta 'entre uma e outra' ou

(22) E. Foucar, "Do pathologists play dice? Uncertainty and early histopathological diagnosis of common malignancies", *Histopathology*, vol. 31, 1997, p. 495.

'não sei' tinha como única resposta a exigência de que o caso fosse mostrado a alguém que soubesse. O reconhecimento da incerteza era, assim, confundido com incompetência e, inversamente, transpirar confiança na avaliação de lesões equívocas era considerada uma importante competência de diagnóstico"(23).

O problema dos "borderline cases" - ou "casos de malignidade incerta" -, que apresentam características tanto de benignidade como de malignidade (por exemplo, casos semelhantes a carcinomas, mas "sem manifestações clínicas de malignidade") e uma preocupação central dos procedimentos correntes de formação e actualização das competências dos patologistas. Consultas entre colegas, muitas vezes no quadro de redes internacionais, ou "slide seminars"(24) são formas comuns de tentar definir casos a partir das suas características descritíveis e distribuí-los pelos dois lados da divisão benigno/maligno. Ao mesmo tempo, procura-se definir convenções mais precisas e pormenorizadas para a descrição das patologias.

Um exemplo interessante do que acaba de ser referido é o chamado "Updated Sidney System" para a classificação e gradação das gastrites(25). Embora o objectivo mais geral do sistema seja o diagnóstico e o prognóstico das gastrites, as recomendações contidas no artigo que o apresenta oferecem importantes orientações para a avaliação do potencial de malignidade em certos tipos de lesões gástricas benignas. Essas recomendações baseiam-se, em primeiro lugar, em descrições das características topológicas, morfológicas e etiológicas das lesões, descritas através de um vocabulário convencional, e recorrendo a "escalas de analogias visuais". Cada patologista é aconselhado, porém, a "decidir até que ponto deseja aderir às recomendações e como deseja adaptá-las às realidades sociais, económicas e médicas

(23) *Idem.*

(24) Nos "slide seminars", os patologistas que neles participam procuram diagnosticar casos particulares a partir das características histomorfológicas de cortes de tumores montados em lâminas (*slides*) para exame microscópico. Os diagnósticos são depois confrontados com a informação pormenorizada sobre os casos fornecida pelo animador do seminário.

(25) Michael F. Dixon, *et al.*, "Classification and grading of gastritis: the Updated Sydney System", *The American Journal of Surgical Pathology*, vol. 20 (10), 1996.

das populações que serve"⁽²⁶⁾. As limitações do sistema são, assim, explicitamente reconhecidas. Essas limitações são de dois tipos. Primeiro, há os casos "categorizados como *inclassificáveis* ou *de tipo indeterminado*", em consequência, por exemplo, da impossibilidade de estabelecer, em casos específicos, a etiopatogénese da patologia⁽²⁷⁾. Em segundo lugar, as incertezas que decorrem dos contextos diversificados em que ocorre a patologia podem aconselhar, por exemplo, a selecção e realização de biópsias em função das "condições epidemiológicas locais com respeito aos tipos de gastrite e à incidência de carcinoma gástrico"⁽²⁸⁾. A informação epidemiológica é usada, nessas situações, duma forma próxima do que Garfinkel descreve como o "método documentário de interpretação"⁽²⁹⁾. É interessante referir que, nas conclusões do artigo citado, os autores lembram aos leitores que "as classificações não são certas ou erradas: não podemos sequer afirmar que elas sejam boas ou más, excepto quando referidas a um propósito. O máximo que acerca delas se poderá dizer é que elas são úteis ou não"⁽³⁰⁾.

Mas, como observa Foucar, a questão da incerteza ao tratar casos "borderline" tem um alcance para além dos mundos profissionais e científicos dos patologistas e dos clínicos, na medida em que

(26) *Idem, ibidem*, pp. 1161-1181.

(27) *Idem, ibidem*.

(28) Michael F. Dixon, *et al.*, "Classification and grading of gastritis: the Updated Sydney System", *The American Journal of Surgical Pathology*, vol. 20 (10), 1996, p. 1163.

(29) Harold Garfinkel, *Studies in Ethnomethodology*, Englewood Cliffs, New Jersey, Prentice-Hall, 1967.

(30) Michael F. Dixon, *et al.*, "Classification and grading of gastritis: the Updated Sydney System", *The American Journal of Surgical Pathology*, vol. 20 (10), 1996, p. 1175. O tom "pragmático" desta afirmação converge com as conclusões da observação etnográfica do diagnóstico em patologia tumoral no âmbito dos estudos sociais da ciência. Veja-se, por exemplo, Peter Keating e Alberto Cambrosio, "Real compared to what?: diagnosing leukemias and lymphomas", in Margaret Lock *et al.*, (eds.), *Living and Working with the New Medical Technologies: Intersections of Inquiry*, Cambridge, Cambridge University Press, 2000, pp. 103-134 e João Arriscado Nunes, *Os Mundos Sociais da Ciência e Tecnologia em Portugal: O Caso da Oncobiologia e as Novas Tecnologias da Informação*, Relatório final de projecto de investigação, Coimbra, Centro de Estudos Sociais, 1999.

"envolve a interação complexa entre crenças profundas no domínio do diagnóstico e um ambiente externo em mudança que inclui tanto programas de rastreio cada vez mais sensíveis como um sistema judicial severo, que é especialmente intolerante para com os 'cancros que escapam' [ao diagnóstico]"⁽³¹⁾. As preocupações com este último problema são também evocadas por Dixon *et al.*⁽³²⁾, no contexto do diagnóstico das gastrites:

"[...] as implicações para o prognóstico de um diagnóstico de gastrite atrófica multifocal em áreas com elevado risco de cancro gástrico (por exemplo, certas regiões da América do Sul ou da Ásia Oriental [ou Portugal (JAN)], podem apresentar diferenças substanciais em relação às encontradas numa área em que o cancro gástrico é invulgar (por exemplo, a América do Norte). Esses factos devem sempre ser mantidos na memória para ajudar a evitar respostas exageradas de clínicos e a minimizar a possibilidade de interpretações inadequadas em países em que a litigação médica é comum[...]".

Fontes de incerteza

Os apelos a uma reconsideração da incerteza como uma parte constitutiva do diagnóstico patológico estão estreitamente ligados à percepção da dificuldade em lidar com o conceito de incerteza tanto no tratamento rotineiro de patologias benignas como no diagnóstico e na classificação de neoplasias. As fontes dessa dificuldade radicam em alguns dos problemas acima mencionados, mas também na emergência de novos objectos, como os "carcinomas *in situ*" - proliferações não invasivas de células malignas - e de novos métodos de diagnóstico precoce de certos tipos de cancros. Essas fontes incluem:

a) a necessidade de lidar com um "continuum morfológico", que não se ajusta à dicotomia benigno/maligno. Recorrendo à linguagem da

⁽³¹⁾ E. Foucar, "Do pathologists play dice? Uncertainty and early histopathological diagnosis of common malignancies", *Histopathology*, vol. 31, 1997, p. 495.

⁽³²⁾ Michael F. Dixon, *et al.*, "Classification and grading of gastritis: the Updated Sydney System", *The American Journal of Surgical Pathology*, vol. 20 (10), 1996, p. 1175.

informática, Foucar⁽³³⁾ usa a expressão "explosão combinatoria" para se referir à complexidade e às características multifactoriais dos tumores;

b) a resistência a lidar com a incerteza, tenando substituí-la por conclusões peremptórias formuladas por especialistas com o estatuto de "estrelas", e apoiando-se na autoridade destes;

c) a confusão entre risco e doença - bem conhecida na genética, que está na origem da nova categoria dos "doentes saudáveis", portadores assintomáticos de um determinado traço ou de polimorfismos genéticos que passam a ser tratados, para diferentes propósitos, como portadores da doença em relação à qual estão numa situação de risco⁽³⁴⁾;

d) decorrente do anterior, a propensão para o tratamento excessivo, com recomendação de terapias agressivas em casos em que não há sinais da progressão de uma anomalia no sentido da malignidade. Em casos como o dos Estados Unidos, este problema pode ser potenciado pelas características dos sistemas de saúde - especialmente os sistemas privados de seguros de saúde - e pela responsabilização judicial dos médicos, que encoraja muito clínicos, na dúvida, a "sobretreatar" os seus doentes;

e) a tendência para ignorar a história natural dos cancros, nomeadamente devido a não serem utilizados estudos epidemiológicos com informação sobre um grande número de casos, o que leva, em muitas situações, a que as decisões sejam tomadas com base num número de casos considerado demasiado pequeno para permitir conclusões fiáveis;

f) as dificuldades de avaliação de carcinomas *in situ* em termos da sua relação com o desenvolvimento ulterior de patologias malignas. O problema, aqui, segundo Foucar, é semelhante ao de, após a identificação de microorganismos, definir as suas ligações a patologias. Sugere o mesmo autor que seria necessário,

⁽³³⁾ E. Foucar, "Do pathologists play dice? Uncertainty and early histopathological diagnosis of common malignancies", *Histopathology*, vol. 31, 1997, p. 496.

⁽³⁴⁾ Ruth Hubbard, *Profitable Promises: Essays on Women, Science and Health*, Monroe, Common Courage Press, 1995.

nestes casos, um conjunto de regras semelhantes aos postulados de Koch⁽³⁵⁾;

g) a transformação dos critérios do diagnóstico patológico e da sua relação com a generalização de tratamentos agressivos baseados na identificação de estádios iniciais de tumores. Daqui decorrem consequências sociais e políticas importantes, especialmente as que resultam da pressão crescente para a "aplicação mais ampla de testes de rastreio cada vez mais sensíveis, produzindo mais exemplos de doentes apanhados numa cascata de intervenções que conduz a tratamentos agressivos" ⁽³⁶⁾.

Este conjunto de problemas leva-nos de volta à questão do risco. Este não é nunca definido de maneira precisa ao longo da argumentação de Foucar. Parece claro, contudo, que, segundo ele, lidar com a incerteza na patologia requer algum tipo de noção de risco, de modo a que a prática dos patologistas seja menos sujeita a fontes não reconhecidas e não controladas de incerteza. Mas poderá esta última ser, de facto, reduzida? A avaliação de probabilidades com base em experiências passadas será, seguramente, um recurso precioso para diagnósticos e prognósticos mais precisos. Mas ela não resolve o problema de como lidar com a singularidade de casos no presente e no futuro e com as incertezas constitutivas da prática da patologia. O próprio Foucar parece reconhecer estes problemas. Numa interessante analogia com a patologia ambiental e com a avaliação dos riscos associados à exposição a substâncias tóxicas e a carcinogénios, Foucar sugere que a patologia deveria concentrar-se na especificação

(35) E. Foucar, "Do pathologists play dice? Uncertainty and early histopathological diagnosis of common malignancies", *Histopathology*, vol. 31, 1997, p. 498. Os postulados de Koch, formulados com base no conhecimento das doenças infecciosas, definem um conjunto de regras para determinar a relação entre um agente patogénico e uma doença. A forma mais geral desses postulados pode ser assim resumida: 1. Deve-se demonstrar a presença constante e sob uma forma característica do organismo que se presume causar a doença no tecido doente; 2. O referido organismo deve ser isolado e criado em cultura, no laboratório; 3. Deve ser demonstrável experimentalmente que a cultura induz a doença.

(36) E. Foucar, "Do pathologists play dice? Uncertainty and early histopathological diagnosis of common malignancies", *Histopathology*, vol. 31, 1997, p. 498.

de ligações entre a avaliação de riscos e o diagnóstico precoce do cancro e, em particular, em como determinar níveis de risco e como lidar com riscos avaliados como baixos. Vale a pena citar extensivamente a sua síntese dos dilemas do diagnóstico precoce:

"Como os ambientalistas que só viram benefícios no facto de uma sensibilidade acrescida permitir a detecção de quantidades cada vez mais pequenas de pesticidas, também nós, patologistas, saudamos os esforços no plano do rastreio que nos trouxeram cada vez mais casos de "atipia", "displasia" e cancro precoce. Esse entusiasmo com o diagnóstico precoce colocou o patologista mais perto do campo dos "evangelistas" (defensores de que se proceda ao rastreio, a menos que seja demonstrado que ele é nocivo), oposto ao campo dos "caracóis" (defensores do rastreio apenas quando for provado que faz mais bem do que mal).

O entusiasmo com o diagnóstico precoce é razoável, mas deve ser acompanhado por uma apreciação da natureza multidimensional do risco e dos muitos julgamentos de valor associados a decisões de tratamento induzidas por riscos elevados. O estudo histopatológico dos passos precoces no desenvolvimento da malignidade não é capaz hoje, e provavelmente não será capaz de o fazer no futuro, de fornecer ao consumidor de terminologia uma resposta definitiva a todas as perguntas razoáveis. Contudo, o nosso objectivo explícito é oferecer um diagnóstico que seja sempre apoiado na avaliação científica de resultados. A incerteza no diagnóstico continuará a existir, mas não deverá ser encarada como uma 'manifestação de ignorância, fraqueza ou fracasso', e não deverá ser ocultada"⁽³⁷⁾.

Foucar propõe, assim, que os patologistas alistem a ajuda de especialistas de outras áreas familiarizados com os problemas do risco, de modo a desenvolver uma "infraestrutura diagnóstica para o qual o risco, com toda a sua incerteza e complexidade, não seja a cauda do cão, mas seja de facto o cão"⁽³⁸⁾. Para isso, seria necessário reformular a pergunta que, segundo Virchow, há dois séculos atrás, teria impulsionado Morgagni a fundar a anatomia patológica enquanto abordagem científica. A pergunta de Morgagni, "ubi est morbus?" (onde está a doença) foi "agarrada" pela patologia tumoral no século XX sob a forma "é benigno ou maligno?" O século que agora

⁽³⁷⁾ *Idem*, p. 500.

⁽³⁸⁾ *Idem*, pp. 500-501.

começa deveria formular uma pergunta diferente: "qual é o risco de comportamento maligno que este resultado estabelece, como deverá esse risco e a incerteza que lhe está associada ser comunicada a cada doente, e como deve esse risco influenciar a escolha entre tratamentos disponíveis?" (39).

Uma interessante implicação da discussão de Foucar é a seguinte: ao mesmo tempo que o diagnóstico precoce é especialmente procurado e valorizado nas práticas actuais da patologia tumoral, parece ter-se rompido o vínculo entre o diagnóstico do cancro e as manifestações clínicas do cancro. O risco, aparentemente, fornece um novo vínculo, mas à custa de um aumento da incerteza. A avaliação do risco na patologia tumoral apoia-se explicitamente nos modelos da patologia ambiental, da epidemiologia e da biologia molecular. Baseia-se na determinação retrospectiva de probabilidades a partir de populações de casos, mas não permite necessariamente resolver os problemas da incerteza que surgem em casos correntes. Quanto mais precoce for a detecção de uma patologia, mais incerta será a avaliação prognóstica, e mais problemática se tornará a decisão sobre o tratamento. Como veremos, este paradoxo aparece com mais força ainda quando as actividades de diagnóstico e de prognóstico tentam incorporar abordagens que, a partir de um certo momento, prometeram instrumentos de diagnóstico mais precisos, como a biologia molecular. Mas ele também suscita a interessante questão de como lidar com uma incerteza que resulta, não da ignorância, mas de um maior e mais pormenorizado conhecimento de casos.

Plataformas biomédicas e âncoras morfológicas

Este conjunto de problemas foi retomado por uma equipa de patologistas e de investigadores em oncobiologia portugueses, numa comunicação apresentada à reunião anual da *Pathological Society of Great Britain and Ireland*, em 1998(40). O título da comunicação soa, ele

(39) *Idem*, p. 501.

(40) Manuel Sobrinho-Simões, *et al.*, "A proeminência da morfologia e a quasi-futilidade das análises genéticas e moleculares no dia-a-dia da patologia oncológica", 1998, *mimeo*. O trabalho desta equipa, sediada no Centro de

também, como uma provocação: "A proeminência da morfologia e a quase-futilidade da genética e da biologia molecular na patologia tumoral". A ênfase da comunicação está, neste caso, não tanto na incerteza - que, contudo, e como veremos, ocupa um lugar proeminente -, mas na defesa da centralidade das abordagens morfológicas na patologia, na identificação dos problemas e desvantagens associados à utilização de outras abordagens, tais como as que se apoiam na biologia molecular, e nas possíveis articulações de abordagens morfológicas, moleculares e outras, de modo a criar recursos inovadores para o diagnóstico, prognóstico e definição de terapias para diferentes tipos de cancro. De facto, e nos termos das preocupações deste artigo, o que os autores propõem, como veremos, é nada menos do que a redefinição do "regime de verdade" da patologia tumoral.

Segundo os autores da comunicação, o diagnóstico e a avaliação prognóstica na patologia tumoral devem apoiar-se numa configuração de abordagens "ancorada" na morfologia, visando a produção de "histórias naturais" de neoplasias que sejam mais densas e pormenorizadas. Noutro lado, caracterizei esta posição como "cartográfica", na medida em que identifica os fenómenos de interesse para a patologia em diferentes escalas ou níveis da organização biológica, e produz representações desses fenómenos que são dependentes da escala. Uma configuração deste tipo é estrategicamente anti-reducionista, ainda que possa, "tácticamente", utilizar procedimentos reducionistas para a produção de objectos de conhecimento e de intervenção adequados em cada uma das escalas. E dada especial atenção às interacções em cada escala e entre escalas: organismo/ambiente, órgãos ou sistemas, tecidos, células, níveis subcelulares (membrana, citoplasma, núcleo) e moléculas. Cada escala mantém um vínculo privilegiado a uma plata-

Biopatologia e Oncobiologia/Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto (CIBO/IPATIMUP) foi objecto de um estudo etnográfico realizado pelo autor deste artigo: "Laboratórios, escalas e mediações na investigação biomédica: a oncobiologia entre o global e o local", in João Arriscado Nunes e Maria Eduarda Gonçalves (orgs.), *Enteados de Galileu? A Semiperiferia no Sistema Mundial da Ciência, Porto, Edições Afrontamento, 2001, e Os Mundos Sociais da Ciência e Tecnologia em Portugal: O Caso da Oncobiologia e as Novas Tecnologias da Informação, ob. cit. na nota 30, supra.*

forma biomédica específica⁽⁴¹⁾. As plataformas biomédicas são "arranjos materiais e discursivos ou conjuntos de instrumentos e de programas que, enquanto construções situadas no tempo, coordenam práticas e funcionam como a placa sobre a qual as convenções relativas ao biológico ou normal são ligadas às convenções respeitantes ao médico ou patológico"⁽⁴²⁾. Elas surgem como lugares de articulação do diagnóstico e do prognóstico, por um lado, e de actividades de investigação, por outro⁽⁴³⁾.

Entre as características das plataformas biomédicas sublinhadas por Keating e Cambrosio, duas são especialmente interessantes para os propósitos deste artigo. A primeira tem a ver com o modo como "pensar em termos de plataformas permite ver e analisar as continuidades entre [...] actividades aparentemente distintas, tais como as actividades médicas de rotina e o trabalho mais excepcional de descoberta e inovação biomédicas". A segunda característica centra-se na maneira como a noção de plataforma "faz convergir actores — médicos, investigadores, industriais, doentes - e objectos - matérias de investigação, espécimens, padrões, contratos, equipamento 'high-tech' e 'low-tech' - que, anteriormente, se pensava habitarem mundos sociais separados embora, sob o ponto de vista empírico, eles possam muitas vezes ser encontrados nas mesmas salas" - e, poderíamos acrescentar, por vezes até associados às mesmas pessoas⁽⁴⁴⁾.

Passo, a seguir, a resumir a argumentação apresentada na referida comunicação, antes de proceder à ilustração da abordagem nela proposta para o diagnóstico e avaliação prognóstica do cancro:

- a) é explicitamente reconhecida a crise do paradigma benigno/maligno;
- b) o cancro é definido como um processo multifactorial e multiescalar, cada uma das escalas estando associada privilegiada-

(41) Peter Keating, Alberto Cambrosio, *Biomedical Platforms*, 1999, mimeo.

(42) *Idem*, pp. 53-54.

(43) Veja-se João Arriscado Nunes, *Os Mundos Sociais da Ciência e Tecnologia em Portugal: O Caso da Oncobiologia e as Novas Tecnologias da Informação, Relatório final de projecto de investigação, Coimbra, Centro de Estudos Sociais, 1999, pp. 165-175, para uma discussão pormenorizada.*

(44) Peter Keating, Alberto Cambrosio, *Biomedical Platforms*, 1999, mimeo, pp. 54-55

mente, por sua vez, a um dado "método" (ou, nos termos aqui utilizados, a urna dada plataforma biomédica);

c) diferentes plataformas biomédicas podem ser mais ou menos úteis para o diagnóstico e a investigação, em função do tipo de neoplasias: as abordagens apoiadas na biologia molecular parecem ser mais eficazes para tumores do sangue, dos ossos e das partes moles, enquanto os tumores dos tecidos epiteliais ou epiteliformes (carcinomas), devido à centralidade das lesões supra-celulares e da desorganização tecidual, parecem poder ser abordados de forma mais eficaz através de procedimentos histopatológicos;

d) a utilização de um leque de plataformas biomédicas está, muitas vezes, na origem de fluxos heterogêneos de informação que, por sua vez, contribuem para gerar mais incerteza ou, no mínimo, não contribuem para a sua redução;

e) no respeitante aos carcinomas, uma abordagem que combine diferentes plataformas através da sua "ancoragem" na histopatologia permite criar uma configuração de tipos de informação que devem ser interpretados como parte da "história natural" de casos específicos;

f) a mesma abordagem pode ser utilizada para desenvolver procedimentos que permitam definir configurações desse tipo em momentos anteriores da progressão da patologia, através da identificação de lesões precursoras - e não só através do diagnóstico precoce de tumores já existentes - e da procura de "marcadores" de diferentes tipos (imunológicos ou moleculares, por exemplo). Deste modo, torna-se possível alargar a análise de anomalias identificadas através da observação morfológica em termos das condições que tornam possível a sua evolução no sentido da malignidade;

g) a proposta de procedimentos de "ancoragem" não significa que se procure um novo "padrão-ouro" que sucederia à plataforma histopatológica - como, por exemplo, a biologia molecular. A ideia de um "padrão-ouro" é explicitamente recusada como sendo incompatível com uma abordagem multifactorial e "multiescalar" ou "cartográfica";

h) finalmente, esta abordagem poderá permitir que certos tipos de cancro, especialmente os que têm uma progressão lenta associada ao envelhecimento, possam ser tratados como doenças crónicas controláveis, em vez da concentração em curas através de intervenções agressivas e radicais.

Os autores do texto que tem vindo a ser comentado são todos membros de um dos mais importantes institutos de investigação biomédica em Portugal, cujo trabalho pude acompanhar de perto durante os últimos oito anos⁽⁴⁵⁾. O trabalho quotidiano do instituto combina o diagnóstico de rotina de vários tipos de cancro com a investigação em oncobiologia. A partir do estudo etnográfico que realizei no instituto, passo a explorar, a seguir, de maneira necessariamente breve, um exemplo de como a incerteza é redefinida e reconstruída no quadro do que os investigadores designam por *investigação de tradução ou de translação*. Esta pode ser definida como um modo de articular as prioridades e os problemas do trabalho clínico com práticas e agendas geralmente associadas à investigação "básica", mas sem o constrangimento de produzir resultados "aplicáveis", num formato adequado a testes clínicos, por exemplo. Como veremos mais adiante, a "utilização" dos resultados deste tipo de investigação está sempre vinculada a uma abordagem "experimental" articulada com a "história natural" de casos específicos. Deste modo, a incerteza e os modos de a gerir são explorados como parte das contingências associadas ao diagnóstico e à evolução prognóstica. Procura-se, neste processo, identificar marcadores e indicadores que permitam conhecer lesões precursoras de patologias tumorais e definir marcadores moleculares e imunológicos específicos que possam ser mobilizados como pistas ou sinais apontando para o potencial de desenvolvimento de lesões malignas.

Muita desta investigação apresenta semelhanças flagrantes com a investigação "básica"; por vezes, o que os investigadores fazem assemelha-se à investigação clínica, excluindo, porém, algumas das características geralmente associadas a esta, como a realização de ensaios aleatórios ou a definição prévia e precisa do que se procura testar (no caso, ferramentas de diagnóstico ou de avaliação prognóstica). Seria possível, por certo, definir uma tal configuração de proce-

(45) **João Arriscado Nunes**, *Os Mundos Sociais da Ciência e Tecnologia em Portugal: O Caso da Oncobiologia e as Novas Tecnologias da Informação*, **Relatório final de projecto de investigação**, Coimbra, Centro de Estudos Sociais, 1999 e João Arriscado Nunes, "Laboratórios, escalas e mediações na investigação biomédica: a oncobiologia entre o global e o local", in João Arriscado Nunes e Maria Eduarda Gonçalves (orgs.), *Enteados de Galileu? A Semiperiferia no Sistema Mundial da Ciência*, Porto, Edições Afrontamento, 2001.

dimentos de pesquisa em termos de "nem/nem". A investigação de tradução/translação seria, assim, descrita em termos negativos, como não sendo nem investigação básica, nem investigação aplicada. Tal como é praticada pela equipa referida, contudo, ela pode ser caracterizada positivamente como um "estilo" específico e identificável de trabalho⁽⁴⁶⁾.

Os temas a pesquisar no quadro da investigação de tradução/translação são formulados, inicialmente, em função do seu significado para a actividade clínica ou para a saúde pública. Os processos biológicos associados à iniciação e promoção de neoplasias não são, neste caso, tratados como exemplos específicos ou "desviantes" de fenómenos "normais" de interesse para os biólogos - tais como o crescimento e a diferenciação celulares, a morte celular programada (apoptose) ou mutações genéticas -, mas como processos que são identificados como candidatos a fenómenos patológicos ou, pelo menos, a factores significativos no surgimento destes. É aqui que se torna patente a relevância das plataformas biomédicas como "lugares de encontro" de preocupações clínicas e de investigação. E a partir da mobilização das plataformas morfológica, imunohistológica, imunofenotípica, molecular ou epidemiológica, entre outras, que se torna viável este tipo de investigação de tradução/translação.

A investigação realiza-se sobre um número limitado de casos, estudados em pormenor, com grande atenção às respectivas "histórias naturais", recorrendo a um leque de técnicas "ancoradas" na histopatologia, seja como abordagem principal, seja como quadro de interpretação e conceptualização dos temas e objectos da investigação⁽⁴⁷⁾. Os investigadores procedem a comparações entre casos "normais" e "patológicos" e entre casos benignos e malignos já identificados como

⁽⁴⁶⁾ *Idem.*

⁽⁴⁷⁾ Como se depreende da discussão na secção anterior, esta descrição diz respeito à investigação envolvendo carcinomas, ou cancro dos tecidos epiteliais. Para outros tipos de cancros, a "ancoragem" poderá fazer-se em torno de outras plataformas (por exemplo, a imunofenotípica em tumores do sangue; cf. Peter Keating, Alberto Cambrosio, *Biomedic.nl Platforms*, 1999, mimeo. Peter Keating e Alberto Cambrosio, 2000, "Real compared to what?: diagnosing leukemias and lymphomas", in Margaret Lock *et al.* (eds.), *Living and Working with the New Medical Technologies: Intersections of Inquiril*, Cambridge, Cambridge University Press, 2000, pp. 103-134.

tais, assim como entre diferentes "níveis de organização" (ou escalas) de organização biológica - interações entre ambiente e organismo, organismo, órgão ou sistema, tecido, célula, níveis subcelulares (membrana, citoplasma, núcleo) e moléculas.

Os fenómenos em estudo são assim ligados, neste tipo de investigação, ao seu possível significado para o desenvolvimento de ferramentas de diagnóstico, nomeadamente de diagnóstico precoce e de detecção de lesões precursoras de patologias tumorais, de avaliação prognóstica e de terapias "ajustadas" à especificidade dos casos. Isso não implica, contudo, o desenvolvimento de ensaios clínicos de novos procedimentos, com base em recursos padronizados. Esses terão de ser realizados, eventualmente, numa fase posterior e por equipas, instituições ou organizações com os recursos necessários - com todas as limitações que isso envolve em países como Portugal. Não será, por isso, surpreendente que esta estratégia apareça como uma maneira engenhosa de tirar partido da combinação de recursos limitados com elevadas competências científicas.

Consideremos, a seguir, um exemplo em que a prática da investigação de tradução/translação está estreitamente associada ao tema geral deste artigo. O ponto de partida é o reconhecimento de que a iniciação de certos tipos de cancros está muitas vezes ligada à presença de lesões não-malignas, mas que, por vezes, podem, em algumas das suas manifestações, apresentar um potencial de transformação no sentido da malignidade. A identificação dessas lesões pré-malignas e das características associadas à passagem a lesões malignas pode ser um passo decisivo para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e de diagnóstico precoce, de avaliação prognóstica e de terapias apropriadas. Neste caso, os investigadores procuraram marcadores moleculares apontando para a evolução no sentido da malignidade de patologias gástricas, mais precisamente de dois tipos de pólipos - adenomatosos e hiperplásticos. Enquanto os pólipos hiperplásticos são geralmente considerados como de baixo potencial de malignidade, os pólipos adenomatosos tornam-se malignos em 75% dos casos, sendo por isso considerados como lesões pré-malignas⁽⁴⁸⁾. Embora seja possível descrever as características morfológicas dos

⁽⁴⁸⁾ Ana M.M.F. Nogueira, *et al.*, "Microsatellite instability in hyperplastic and adenomatous polyps of the stomach", *Cancer*, vol. 86, 1999, p. 1649.

adenomas que evoluíram para lesões malignas, a inexistência de ferramentas eficazes de avaliação prognóstica tornavam inviável a intervenção em momentos anteriores a essa evolução. Os estudos publicados sugeriam que esse papel poderia ser cumprido através de marcadores moleculares, especialmente através de estudos da imunexpressão do gene p53 - um gene supressor de tumores - ou das mutações do mesmo gene.

Os resultados desses estudos são inconclusivos, assim como os de estudos incidindo sobre outros marcadores moleculares (APC, K-ras) e sobre a instabilidade de microssatélites (MSI). Esta pode ser definida como a instabilidade que resulta de erros de replicação em regiões não-codificantes do ADN, caracterizadas por repetições em tandem de dois, três ou quatro nucleótidos. Os resultados inconclusivos e contraditórios desses estudos levou a equipa do CIBO/IPATIMUP a proceder a uma análise do leque de alterações moleculares que ocorrem nos dois tipos de pólipos gástricos, através da identificação de MSI (usando dois marcadores diferentes) e da imunexpressão de p53 e ERBB-2. Vinte casos foram analisados, incluindo seis pólipos hiperplásticos, dez pólipos adenomatosos e quatro pólipos adenomatosos com focos de transformação maligna. Três plataformas biomédicas foram mobilizadas para o estudo: a morfológica, a imunohistoquímica e a molecular. Quanto aos níveis ou escalas de organização biológica, foram considerados os níveis tecidual, celular e molecular.

Não é possível, no âmbito deste artigo, seguir em pormenor os modos de gestão da incerteza, pelos investigadores, ao longo do projecto ou na apresentação dos seus resultados⁽⁴⁹⁾. Limitar-me-ei, por isso, a comentar brevemente as conclusões de um artigo em que são apresentados os resultados da investigação. No parágrafo final do artigo, conclui-se que

"os erros de replicação de regiões microssatélite (fenotipo RER+) ocorrem em pólipos hiperplásticos e adenomatosos do estômago. A frequência mais elevada foi observada em pólipos adenomatosos com focos de carcinomas, sugerindo que a instabilidade de

⁽⁴⁹⁾ Uma análise pormenorizada deste caso é incluída no relatório final do projecto "As Mediações da Ciência: A Gestão da Incerteza nas Ciências Biomédicas e da Saúde", Coimbra, Centro de Estudos Sociais, 2002.

microsatélites (MSI) pode desempenhar um papel na transformação maligna de pólipos adenomatosos. Não foi observada nenhuma associação entre o fenotipo RER+ e a sobreexpressão de proteínas de p53 ou ERBB-2. Será necessária uma série muito maior para determinar se MSI e as alterações do p53 poderão representar trajetórias alternativas de transformação maligna em pólipos gástricos"⁽⁵⁰⁾.

A gestão da incerteza é também um desempenho retórico. Expressões como "sugerindo", "pode desempenhar", "não foi observada nenhuma associação", ou "será necessária uma série muito maior... para determinar se" são, simultaneamente, modos de afirmação da relevância do estudo e dos seus resultados, mas também salvaguardas em relação ao carácter provisório, incerto e dependente de estudos ulteriores da "verdade" dos resultados. Esta retórica da prudência, da reserva e da provisionalidade é utilizada com frequência em textos científicos, mas ela apresenta, aqui, um interesse particular, por ser, simultaneamente, uma estratégia de afirmação de resultados parciais, pormenorizados e robustos da mobilização de diferentes plataformas biomédicas e em relação a cada caso, mas que, no seu conjunto, obrigam a uma ponderação prudente do conjunto da informação proveniente de cada uma das plataformas, quer com vista à definição da singularidade dos casos, quer com vista à identificação das diferenças entre casos que permitem classificá-los em categorias associadas a potenciais e trajetórias diversos de evolução (ou não) para a malignidade.

Seria interessante, certamente, verificar as consequências da passagem de uma investigação sobre o tema para uma outra escala, em termos do número de casos tratados. Como foi apontado em algumas entrevistas, o recurso a procedimentos padronizados para o tratamento de grandes séries de casos obrigaria a um "trade-off" com o conhecimento pormenorizado dos vários casos, só possível na presença de um pequeno número destes. Assim nos aparece, mais uma vez, o problema, sempre presente nas ciências da saúde, de o conhecimento da probabilidade de evolução para a malignidade com base em indicadores ou marcadores claramente identificados numa população (grande) de casos não levar a uma maior precisão do

⁽⁵⁰⁾ Ana M.M.F. Nogueira, *et al.*, "Microsatellite instability in hyperplastic and adenomatous polyps of the stomach", *Cancer*, voi. 86,1999, p. 1655.

diagnóstico e capacidade de prevenção em cada um dos casos em particular. A incerteza que resulta da intersecção da complexidade e multifactorialidade das patologias tumorais, por um lado, e da singularidade das configurações da doença e dos doentes aparece, mais uma vez, em tensão com a avaliação probabilística do risco de malignidade em populações.

Da prevenção à precaução

A abordagem discutida redefine o significado da incerteza ao reconhecer a sua inevitabilidade, e obriga a repensar a prevenção e o diagnóstico precoce do cancro através da ênfase nas lesões precursoras, nos marcadores (moleculares ou imunológicos) e na avaliação prognóstica baseada em histórias naturais "alargadas" de casos. De facto, parece haver uma espécie de sobreposição entre o prognóstico de lesões precursoras e o diagnóstico precoce do cancro. A estabilização de procedimentos associados a diferentes plataformas biomédicas permite o desenvolvimento de marcadores ou indicadores robustos de processos biológicos ou bioquímicos específicos. Mas ela não desobriga os patologistas da tarefa, sempre carregada de incerteza, de interpretar as configurações emergentes de marcadores e de indicadores. Daqui decorrem importantes consequências para as decisões sobre intervenções terapêuticas. Estas dependem do modo como o "risco" - entendido aqui como uma validação, quantitativa ou "narrativa", da probabilidade de evolução de uma lesão no sentido da malignidade - entra no processo de decisão. Mesmo perante a ausência de sinais clínicos de uma patologia maligna, os clínicos podem aconselhar, seja formas de tratamento agressivas ou radicais - cirurgia, quimioterapia, radioterapia -, seja um acompanhamento do doente, com apertada vigilância dos sinais que possam apontar para uma evolução para a malignidade, e sempre com a possibilidade de, no termo deste processo, se recorrer a terapias agressivas. Mas alguns tipos de cancros, especialmente os que aparecem com mais frequência em pessoas idosas e com uma evolução lenta - e para os quais as terapias agressivas podem representar uma diminuição acentuada da qualidade de vida dos doentes sem um benefício evidente em termos de sobrevida -, poderão vir a ser tratados como doenças crónicas,

controladas através de vigilância médica adequada, de mudanças de hábitos de vida e de medicação.

Estamos longe do pressuposto de que a incerteza seria, por definição, redutível através de mais conhecimento sobre a iniciação e a promoção dos cânceros. Um conhecimento mais pormenorizado de processos multifactoriais, multiescalares e contingentes não significa que eles se tornem mais previsíveis, mas tão só que o trabalho analítico e interpretativo exigido para lidar com esses processos requer uma utilização mais densa e rica de abordagens baseadas na "história natural" dos casos e na "ponderação das provas". Esta assenta no pressuposto de que não existe nenhuma fonte de informação sobre o problema em estudo que seja "óptima" ou superior às outras. Daí que se exija uma cuidada avaliação, comparação e ponderação do conjunto das diferentes formas de conhecimento parcial obtidas a partir do estudo de vários níveis ou escalas de organização do fenómeno e da mobilização das diferentes plataformas biomédicas, de forma a chegar às conclusões mais plausíveis dado o problema, a informação disponível e a urgência da intervenção. Nesse processo, as fronteiras entre incerteza e risco, precaução e prevenção tornam-se cada vez mais resistentes a tentativas de as definir de maneira estável.

Isto traz-nos de volta ao dilema de saber como estabilizar estas abordagens, inovadoras, certamente, mas também carregadas de incerteza, de modo a conseguir desenvolver instrumentos de diagnóstico e prognóstico que sejam "rápidos, baratos e precisos"⁽⁵¹⁾. Mas não é esta a única pergunta que fica no ar. Para que vão ser utilizados esses instrumentos? Que tipo de intervenções cada vez mais voltadas para a precaução vão substituir o regime de verdade assente no postulado do "conhecer para prever" e "prever para dominar"? E o que acontece aos regimes de verdade nestas condições? Poderá a definição da verdade que o conhecimento permitiria estabelecer dispensar a referência aos contextos de implicação deste, às suas consequências e efeitos? Como distribuir a responsabilidade por essas consequências e efeitos?

(51) Monica J. Casper, Adele E. Clarke, "Making the Pap smear into the 'right tool' for the job: cervical cancer screening in the USA, circa 1940-95", *Social Studies of Science*, vol. 28, 1998, pp. 255-90.

A resposta a esses dilemas passa, no caso que aqui foi discutido, por modos de produzir conhecimento e de o pôr à prova como a investigação de tradução/translação. O critério de verdade que aqui pode ser invocado envolve uma avaliação das implicações e das consequências do conhecimento no processo da sua produção e da sua utilização activa como meio de exploração do mundo. A filosofia pragmática e, em particular, as obras de William James e de John Dewey podem, aqui, servir-nos de inspiração⁽⁵²⁾. Mas será também interessante examinar as convergências que podem ser identificadas com caminhos que têm sido objecto de exploração nos estudos sociais da ciência. A extensão das reflexões e propostas e do trabalho atrás referido no sentido de intervenções eficazes no diagnóstico e na terapia do cancro exige a construção de uma rede, ou, mais precisamente, de um actor-rede⁽⁵³⁾, e um processo de tradução⁽⁵⁴⁾. No caso do cancro do estômago, por exemplo - que interessa especialmente a Portugal, pela sua elevada prevalência no país -, isso passaria pela criação de programas de rastreio de patologias gástricas, com atenção às lesões definidas como pré-malignas. Algumas - ainda limitadas - iniciativas neste campo permitiram a investigadores e patologistas "alistar" autoridades de saúde pública, profissionais de saúde e populações locais⁽⁵⁵⁾. E aqui que a investigação de tradução/translação se encontra

⁽⁵²⁾ Veja-se, em particular, Dewey, 1993, 1929.

⁽⁵³⁾ Bruno Latour, *Science in Action; How to Follozu Scientists and Engineers Through Society*, Milton Keunes, Open University Press, 1987; Bruno Latour, 1999, *Pandora's Hope: Essays on the Reality of Science Studies*, Cambridge, Massachusetts, Harvard University Press, 1999; John Law; John Hassard, (eds.), *Actor Network Theory and After*, Oxford, Blackwell Publishers/The Sociological Review, 1999.

⁽⁵⁴⁾ O termo "tradução" tal como é usado pela teoria do actor-rede, "refere-se a todas as deslocações através de outros actores cuja mediação é indispensável para que possa ocorrer qualquer acção. Em lugar de uma oposição rígida entre contexto e conteúdo, as cadeias de tradução referem-se ao trabalho através do qual os actores modificam, deslocam e traduzem os seus interesses diversos e contraditórios". Bruno Latour, Bruno, *Pandora's Hope: Essays on the Reality of Science Studies*, Cambridge, Massachusetts, Harvard University Press, 1999, p. 311.

⁽⁵⁵⁾ Para uma discussão pormenorizada de uma dessas iniciativas, veja-se João Arriscado Nunes, *Os Mundos Sociais da Ciência e Tecnologia em Portugal: O Caso da Oncobiologia e as Novas Tecnologias da Informação*, Relatório final de

mais perto da "tradução" tal como a definem os estudos sociais da ciência.

Conclusão

A definição de regimes de verdade em diferentes domínios do conhecimento é, hoje, inseparável dos contextos de implicação desses domínios, da sua fiabilidade e da sua robustez quando o conhecimento é posto à prova num mundo atravessado pela incerteza, mas também da avaliação dos seus efeitos e consequências, sejam eles os que efectivamente ocorrem ou os que são esperados, prováveis ou plausíveis⁽⁵⁶⁾. Autores como Steven Shapin, Richard Levins ou Peter Taylor chamaram a atenção para a dimensão heurística e exploratória da actividade de produção de conhecimento científico e especializado, e das continuidades que ela apresenta em relação à acção em condições de incerteza e de informação incompleta que caracterizam muitas situações da vida quotidiana e das várias formas de conhecimento dito de senso comum⁽⁵⁷⁾. No caso da patologia e da biologia do cancro, conhecimentos ou diagnósticos "verdadeiros" são definidos a partir de procedimentos diversos, cada um deles produzindo um conhecimento parcial, e submetidos, no seu conjunto, a uma "ponderação de provas", que procura avaliar e pesar comparativamente e de

projecto de investigação, Coimbra, Centro de Estudos Sociais, 1999, pp. 351-361; João Arriscado Nunes, ⁷⁷Laboratórios, escalas e mediações na investigação biomédica: a oncobiologia entre o global e o local⁷, in João Arriscado Nunes e Maria Eduarda Gonçalves (orgs.), *Enteados de Galileu? A Semiperiferia no Sistema Mundial da Ciência*, Porto, Edições Afrontamento, 2001, pp. 63-68.

⁽⁵⁶⁾ Helga Nowotny, Peter Scott e Michael Gibbons, *Re-thinking Science: Knowledge and the Public in an Age of Uncertainty*, Cambridge, Polity Press, 2001, Michel Callón, Pierre Lascoumes, Yannick Barthes, *Agir dans un monde incertain: essai sur la démocratie technique*, Paris, Editions du Seuil, 2001.

⁽⁵⁷⁾ Steven Shapin, "Proverbial Economies: how an understanding of some linguistic and social features of common sense can throw light on more prestigious bodies of knowledge, science for example⁷⁷", *Social Studies of Science*, vol. 31 (5), 2001, pp. 731-769. Peter Taylor, "Socio-ecological webs and sites of sociality: Levins' strategy of model building revisited⁷⁷", *Biology and Philosophy*, vol. 15, 2000, pp. 197-210.

maneira cruzada as diferentes contribuições dos vários procedimentos de produção de conhecimento, neste caso as várias plataformas biomédicas mobilizadas para a investigação, diagnóstico e prognóstico do cancro e de patologias a ele associadas. A investigação de tradução/translação, na versão aqui descrita, aparece como uma das formas de explorar a produção de um conhecimento prudente, sempre atento aos seus limites e às suas implicações para formas mais prudentes de produzir. As intervenções cautelares que decorrem do reconhecimento do carácter parcial e incerto de todo o conhecimento e da sua implicação no mundo em contextos precisos obrigam, cada vez mais, a aproximar a verdade situada e parcial do conhecimento da virtude da prudência. Neste sentido, cabe deixar em aberto a sugestão de Levins⁽⁵⁸⁾, segundo a qual a avaliação da verdade não pode ser separada do que é bom e do que é justo. Se não devemos considerar como verdadeiro o conhecimento que contribui para a perpetuação ou o aumento da opressão, da discriminação ou do sofrimento, talvez seja possível definir uma contribuição modesta para uma outra concepção de verdade, adequada à era da incerteza, que dê um significado alargado ao princípio, fundador da medicina, de que primeiro que tudo se deve evitar fazer mal. A prudência e a precaução, enquanto pilares de uma nova economia moral da verdade, encontram aqui uma importante fonte de inspiração.

(58) **Richard Levins, "The internal and external in explanatory theories", *Science as Culture*, vol. 7(4), 1998, pp.557-582.**