

Quando a biologia e a medicina se tornaram ciências?

PhD Flavio Lichtenstein

Bioinformatics, Systems Biology, and Biostatistics

Instituto Butantan – CENTD - Bioinformática

Janeiro 2026



Introdução

A história da ciência é um bom roteiro de estudo para se aprender como desenhar um experimento, realizá-lo, medir resultados, analisar significâncias, confirmar o rejeitar hipóteses e propor novos experimentos.

Usualmente os estudos são lineares e sistemáticos, a menos que você esteja num processo de descobrimento. A grande maioria de artigos científicos em biologia e medicina se propõe a medir algo de forma a confirmar uma ou mais hipóteses: a) este medicamento/vacina é eficaz? b) quantificar as expressões de mRNA após uma perturbação celular? Poucos são artigos de descobertas, processos que podem demorar anos, não lineares, onde novas técnicas ou conceitos são apresentados.

A estatística surge no fim do século XIX com Galton e depois, no início do século XX, com Spearman e Fischer para dar sustentação ao método científico através das variáveis medidas nos experimentos

Introdução ao Método Científico

Cientistas e filósofos discutiram por quatro séculos (XVII até XX) o método científico (descrito mais adiante). Eles também discutiram se o processo científico deveria ser indutivo (na direção da generalização) ou dedutivo (na direção do geral para o específico). Depois, surgiram vários debates em diferentes áreas, mostrando que a ciência é um teatro de questionamentos aberto: a luz é onda ou partícula? fenótipos são discretos ou contínuos? o que é câncer? ser susceptível a câncer é um fenômeno hereditário?

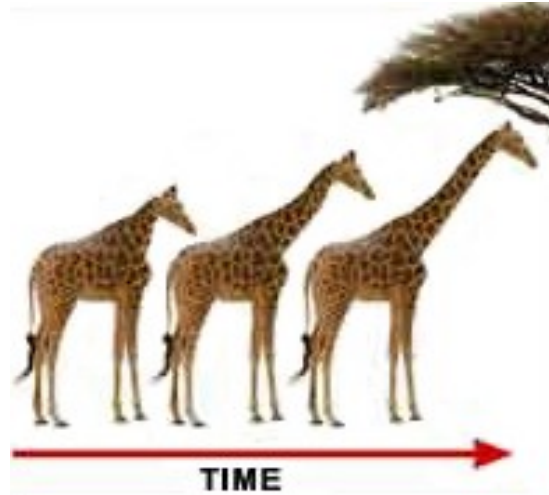
A Física e a Astronomia lideraram todo o processo de construção do método científico. A transição da Alquimia para a Química não é discutida aqui, mas é de suma importância - pesquise os baixos relevos da Catedral de Notre Dame (Paris) e o que são bruxas.

Introdução: biologia como ciência

A Biologia tardou em se tornar uma ciência (veja Darwin, Wallace e Mendel mais adiante). Era uma ciência observacional e descritiva, e os cientistas naturalistas descreviam e desenhavam a natureza até Lamarck iniciar as primeiras hipóteses quantitativas (1801) [1]. A árvore da vida de Carl Linnaeus (*Systema Naturae* 1758) [2], árvore filogenética utilizada por Darwin (erradamente, com mais de 2 ramificações) [3], são construções teóricas que só puderam se tornar quantitativas a partir de meados do século XX, com as teorias de ‘Genetic Drift’ de Sewall Wright [4], Especiação [5], a correta árvore da vida proposta por Carl Woese (~1970) [6], além de diversas técnicas quantitativas de bioinformática [7].

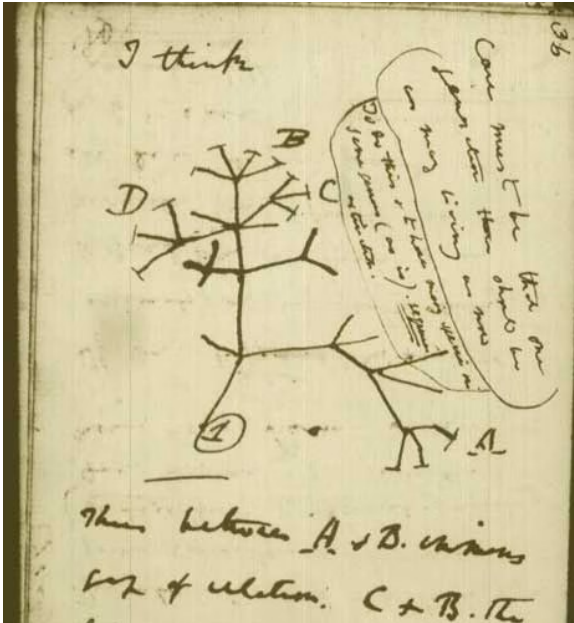
- 1- <https://evolution.berkeley.edu/the-history-of-evolutionary-thought/1800s/early-concepts-of-evolution-jean-baptiste-lamarck/>
- 2 - https://en.wikipedia.org/wiki/Linnaean_taxonomy, <https://www.linnean.org/news/2017/04/28/27-april-2017-trees-of-life-a-visual-history>
- 3 - <https://www.theguardian.com/science/2009/jan/21/charles-darwin-evolution-species-tree-life>, <https://www.icr.org/content/darwins-withering-tree-life>
- 4 - Genetic Drift - <https://www.nature.com/scitable/topicpage/sewall-wright-and-the-development-of-shifting-30508/>
- 5 - Especiação: <https://en.wikipedia.org/wiki/Speciation>
- 6 - Koonin EV. Carl Woese's vision of cellular evolution and the domains of life. *RNA Biol.* 2014;11(3):197-204. doi: 10.4161/rna.27673. Epub 2014 Jan 16. PMID: 24572480; PMCID: PMC4008548; https://en.wikipedia.org/wiki/Carl_Woese; https://en.wikipedia.org/wiki/Three-domain_system
- 7 - Zou Y, Zhang Z, Zeng Y, Hu H, Hao Y, Huang S, Li B. Common Methods for Phylogenetic Tree Construction and Their Implementation in R. *Bioengineering (Basel)*. 2024 May 11;11(5):480. doi: 10.3390/bioengineering11050480. PMID: 38790347; PMCID: PMC11117635.

Porque a girafa é tão grande e tem um pescoço tão cumprido?



Lamarck acreditava que os pescoços longos das girafas evoluíram depois de muitas gerações para que estas pudessem alcançar as folhas de árvores mais altas.

Árvore da vida de Darwin: onde está o erro?



A humildade de Darwin: “I think” [1]

Em ciência não se escreve “I think” já se pressupõe que o que está escrito é seu raciocínio. Mas, qual o erro na árvore proposta por Darwin?

As bruxas existem e a terapia é uma sangria

As bruxas existem e a terapia é uma sangria

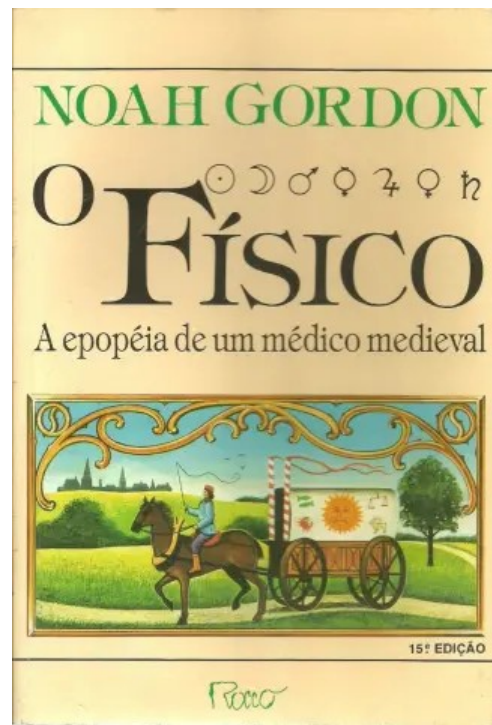
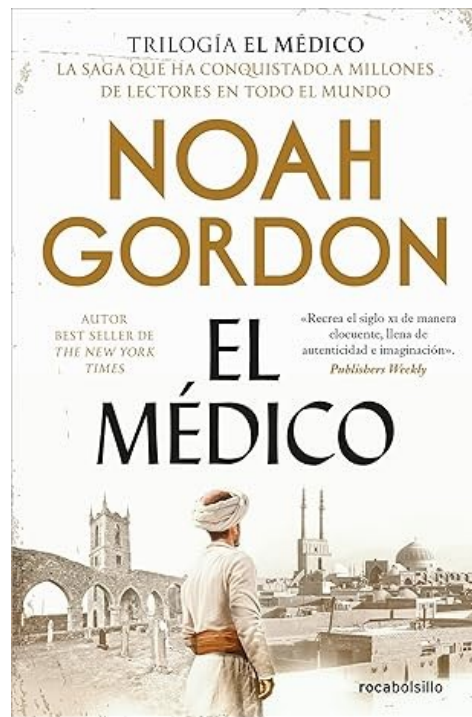
Quiçá uma frase medieval
e não científica

Você já leu 'The physician'? de Noah Gordon

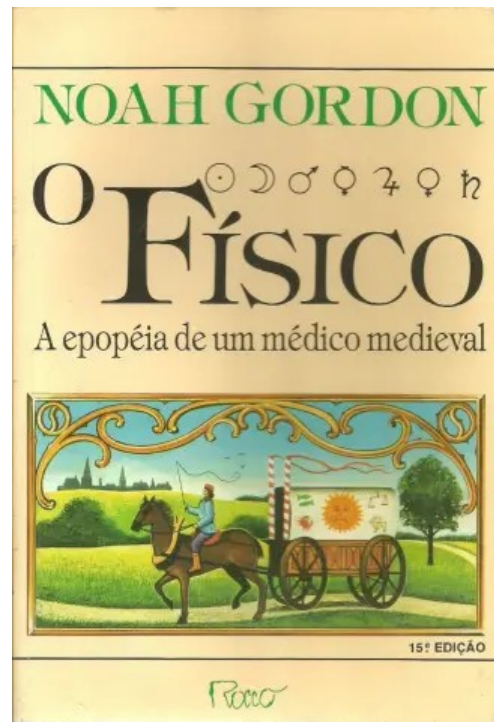
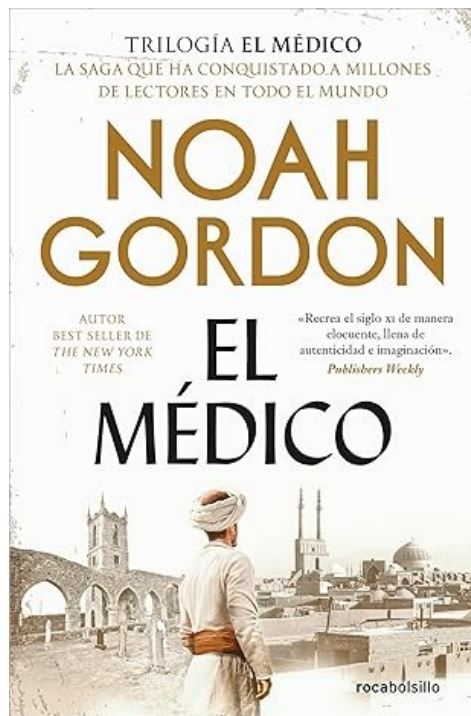
Não. Hummm.

Relata a história inicial da medicina “moderna”; porém, a polêmica começa com a tradução do título do livro para o espanhol e para o português!

“The physician” tornou-se



Qual tradução está certa?
Porque?



Você já leu 'The physician'? de Noah Gordon

O livro trata de uma história de um jovem inglês, no século XI, e seu encontro inicial com um Barbeiro-Cirurgião (um artista e curador sem estudo formal).

Após alguns anos de treinamento e prática comum, o jovem inglês perde seu amigo mago-cirurgião. Sozinho, atraído pelas possibilidades de curas, este jovem decide se tornar um 'médico'.

Mas, o que é um médico no ano 1000? Onde há escolas de medicina? Onde estudar medicina nesta época?

Quer saber? Leia o livro, é belo (há um filme na Netflix).

Medicina na época Medieval (5º ao 15º século)

Médicos e Barbeiros-Cirurgiões são os profissionais de saúde

Medicina na época Medieval (5º ao 15º século)

Médicos e Barbeiros-Cirurgiões são os profissionais de saúde

- **Barbeiros-cirurgiões**
- **Curandeiros**
- **Astrônomos e Astrólogos**
- **Matemáticos**
- **Magos**
- **Xamãs - líderes espirituais**

Medicina na época Medieval (5º ao 15º século)

Médicos e Barbeiros-Cirurgiões são os profissionais de saúde

- **Barbeiros-cirurgiões**
- **Curandeiros**
- **Astrônomos e Astrólogos**
- **Matemáticos**
- **Magos**
- **Xamãs - líderes espirituais**

Como os “cientistas e médicos medievais” estudavam várias áreas do conhecimento as duas traduções estão corretas

Medicina na época Medieval (5º ao 15º século)

Teorias aceitas

- **Hipócrates**
- **Aristóteles**
- **Galeno**
- **Avicena (Ibn Sina)**

Medicina na época Medieval (5º ao 15º século)

Teorias aceitas

- **Hipócrates (400 a.C., pai da medicina, teoria humoral)**
- **Aristóteles (384–322 a.C.)**
- **Galeno (129–216 d.C.) - teoria humoral, anatomia, controle cerebral, preparação de drogas.**
- **Avicena (Ibn Sina) (980–1037) - "Cânone da Medicina"**

1- <https://en.wikipedia.org/wiki/Hippocrates>

2 - Sallam HN. Aristotle, godfather of evidence-based medicine. Facts Views Vis Obgyn. 2010;2(1):11-9. PMID: 25206962; PMCID: PMC4154333.

3- <https://en.wikipedia.org/wiki/Galen>

Medicina na época Medieval (5º ao 15º século)

Procedimentos e terapias praticados

- **Fortemente baseada em religiões, fé e astrologia**
- **Uso de diferentes ervas, dependendo da localidade**
- **Sangrias para diversas finalidades**
- **Barbeiro-Cirurgiões**
 - eram de dentistas: extraíam dentes
 - eram cirurgiões: faziam amputações
 - tratavam feridas com fluidos 'mágicos'
 - formulavam e vendiam xaropes e ervas
- **Da época medieval até o século XIX, existiam muitos barbeiros-cirurgiões e poucos médicos, pois escolas de medicina eram raras (Bolonha, 1088; Montpellier, 1289; Padua 13th century e Oxford, 1726).**

A história da ciência e do método científico

O visionário e o gênio medieval

O visionário e o gênio medieval



Giordano Bruno
1548-1600

https://en.wikipedia.org/wiki/Giordano_Bruno



Leonardo da Vinci
1452-1519

https://en.wikipedia.org/wiki/Leonardo_da_Vinci

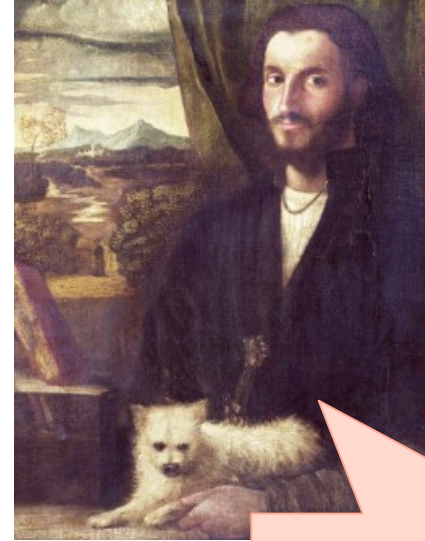
O visionário e o gênio medieval



Giordano Bruno
1572-1600

Pensamentos além de Copérnico! Teorias cosmológicas e exoplanetas

https://en.wikipedia.org/wiki/Giordano_Bruno



Leonardo da Vinci
1452-1519

Um dos maiores gênios da humanidade, só não transformava as ideias em modelos matemáticos, mas sim, em arte, geometria e textos

https://en.wikipedia.org/wiki/Leonardo_da_Vinci

O gênio

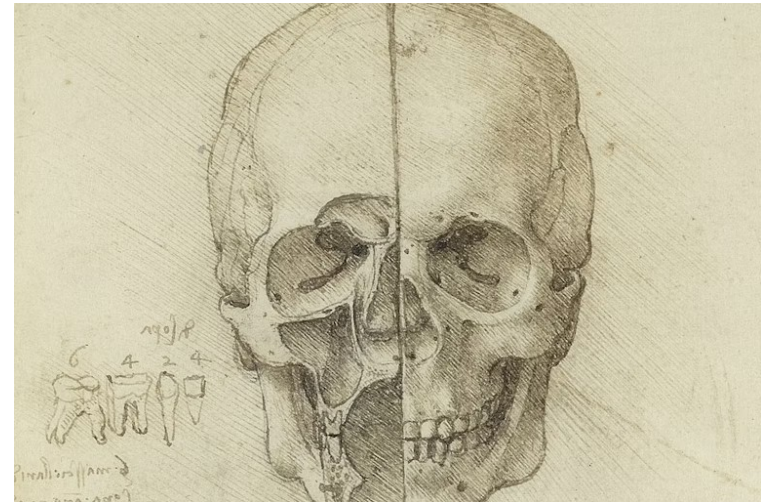
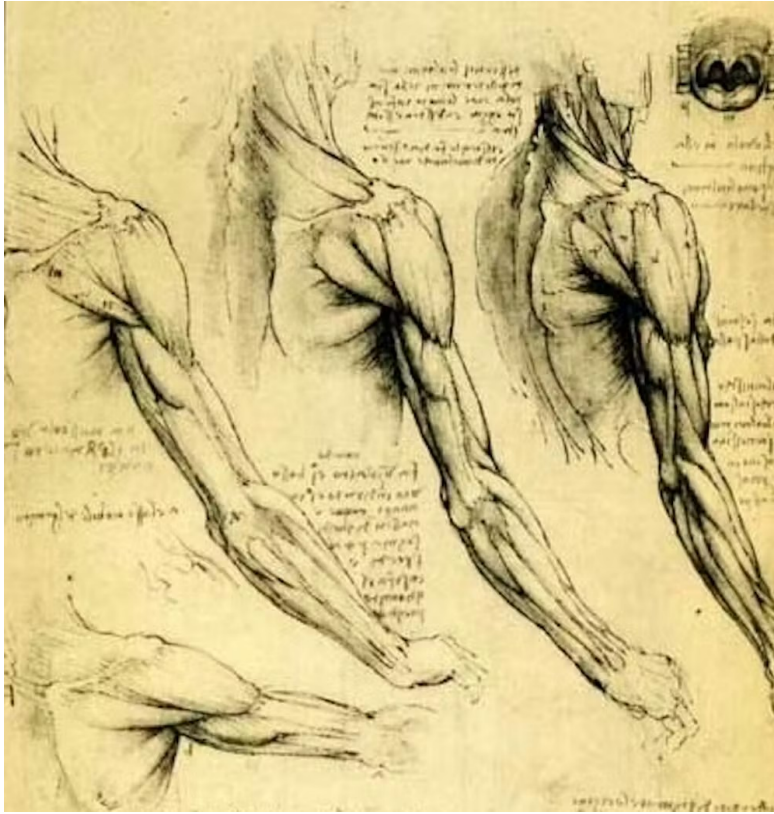


Leonardo da Vinci
1452-1519

O mais leve movimento realizado por um objeto no espaço é mantido por seu ímpeto: da Vinci

Teoria da inércia pré Galileo e Newton

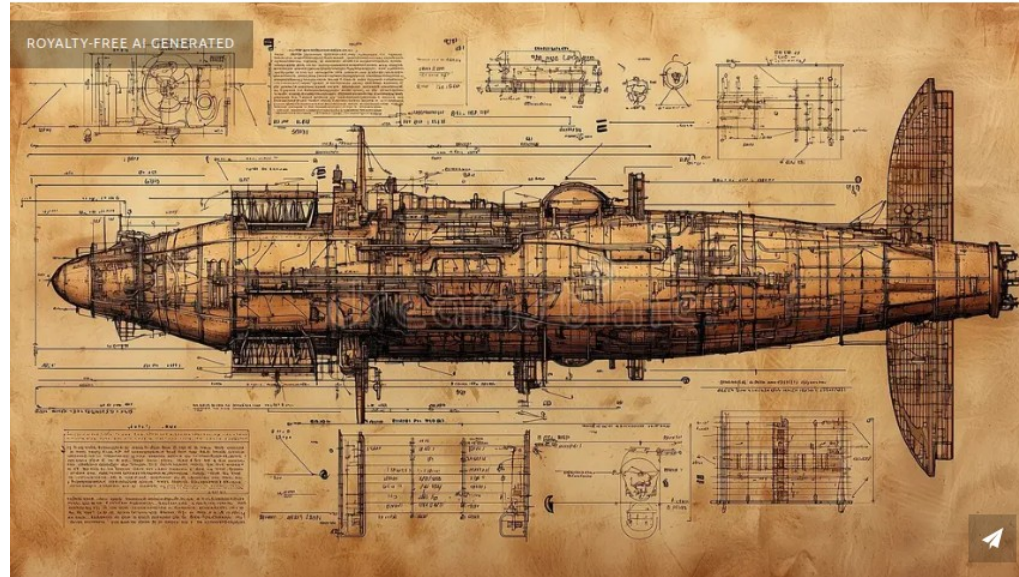
O gênio medieval: Leonardo da Vinci



Anatomia Humana - estudos de
Leonardo da Vinci

<https://theconversation.com/leonardo-da-vincis-incredible-studies-of-human-anatomy-still-dont-get-the-recognition-they-deserve-248708>

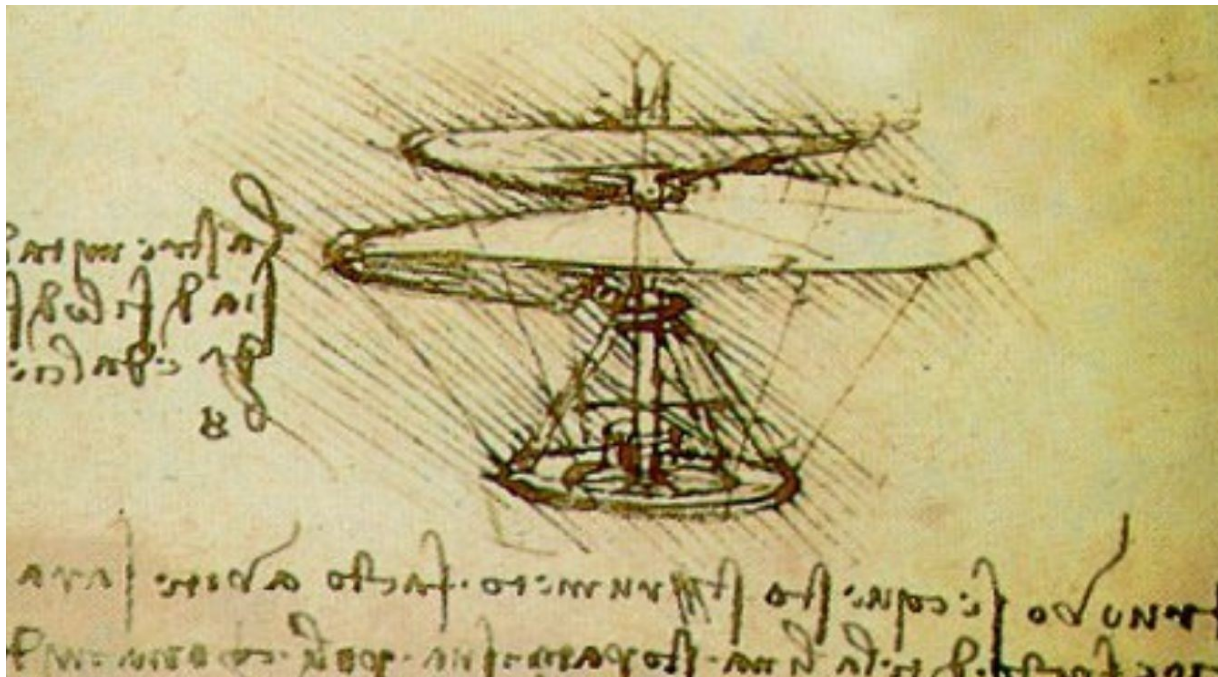
Leonardo da Vinci: engenheiro futurista



Projeto de um submarino

<https://www.dreamstime.com/technical-blueprints-steam-powered-renaissance-submarine-meticulously-illustrated-style-leonardo-da-vinci-s-image364353371>

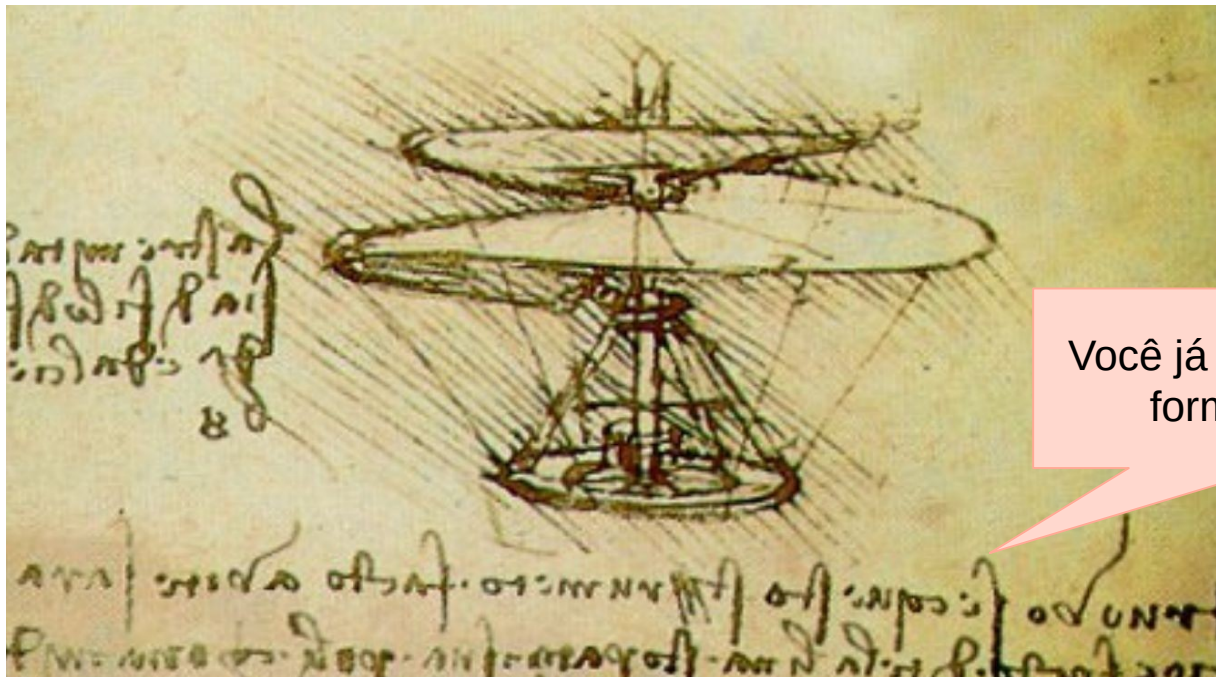
Leonardo da Vinci: engenheiro futurista



Projeto de um helicóptero

<https://www.extremetech.com/extreme/331175-tests-prove-da-vincis-helicopter-design-can-fly>

Leonardo da Vinci: engenheiro futurista



Você já tentou escrever na forma espelhada?

Projeto de um helicóptero

<https://www.extremetech.com/extreme/331175-tests-prove-da-vincis-helicopter-design-can-fly>

Astronomia na vanguarda: pré Galileo e Newton

Nicolaus Copernicus (1473-1543)

https://en.wikipedia.org/wiki/Nicolaus_Copernicus

Tycho Brahe (1546-1601)

https://en.wikipedia.org/wiki/Tycho_Brahe

Johannes Kepler (1571-1630)

https://en.wikipedia.org/wiki/Johannes_Kepler

O avanço da ciência nos séculos XVII a XIX

Física & Matemática



Galileo Galilei
1564-1642

https://en.wikipedia.org/wiki/Galileo_Galilei



Isaac Newton
1643 - 1727

https://en.wikipedia.org/wiki/Isaac_Newton

Física & Matemática



Galileo Galilei

Gravitação, Inércia, Plano Inclinado, Mecânica, Referenciais, descoberta do telescópio e visualização de planetas

“Se não medir e quantificar não é ciência”



Isaac Newton

Leis da Mecânica, Gravitação, Mecânica Celeste, Previsão do cometa Halley e Ótica

Cálculo Diferencial e Integral (simultaneamente com Leibnitz)

Isto é o coração da ciência até o surgimento da física teórica



Galileo Galilei

Meça o que é mensurável e torna mensurável o que não o é

Tentei medir a velocidade da luz com um discípulo meu, mas fui mal sucedido.

A frase "Meça o que é mensurável e torna mensurável o que não o é" é frequentemente atribuída a Galileu Galilei como um princípio orientador do método científico. Ele acreditava que todos os fenômenos naturais deviam seguir regras matemáticas e que a ciência exigia quantificação e evidências empíricas.



Desafio

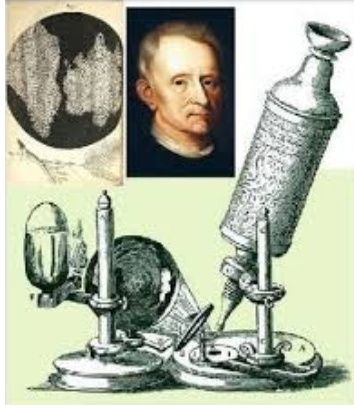


Com um texto se torna números?

Como a IA moderna (pós 2017)
funciona?

Porque e como posso falar com
máquinas de inteligência artificial?

Física & Biología



Robert Hooke
1635–1703

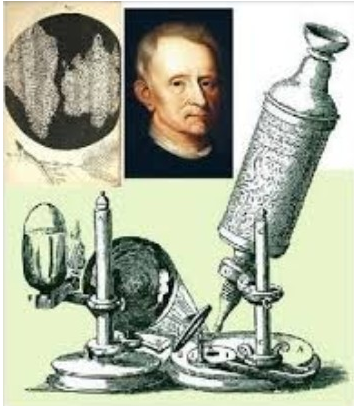
https://en.wikipedia.org/wiki/Robert_Hooke



Antonie van
Leeuwenhoek
1632 - 1723

https://en.wikipedia.org/wiki/Antonie_van_Leeuwenhoek

Física & Biologia



Robert Hooke

Descoberta do microscópio (1665) e uso para identificação das primeiras células

Lei das molas: $F = -K \Delta x$



Antonie van Leeuwenhoek

Descoberta do microscópio e uso para identificação de microorganismos, estruturas celulares de vegetais e células (denominada de glóbulos)

Foi o primeiro a descobrir e descrever microrganismos (bactérias, protistas) na década de 1670, chamando-os de "animálculos" (pequenos animais ou microorganismos) após observá-los em água de lagoa, placa dentária e outras amostras usando seus microscópios de lente única. Suas observações inovadoras desses "pequenos animais" revelaram um mundo de vida até então desconhecido, lançando as bases da microbiologia e desafiando a geração espontânea.

O avanço da ciência nos séculos XVI a XIX

- Física
- Alquimia → Química
- Matemática (é ciência?)

Método Científico

- Francis Bacon
- René Descartes
- John Locke e David Hume (empiricists)
- William Whewell e John Stuart Mill (indução e fatos)
- Auguste Comte (ciência baseada em observações)
- Immanuel Kant (ciência baseada em causa e teorias/conhecimentos a priori)
- Charles Sander Peirce (modelo hipotético dedutivo)

Método Científico

Whewell introduz o termo 'cientista' na língua inglesa

- **Francis Bacon**
- **René Descartes**
- **John Locke e David Hume (empiricists)**
- **William Whewell e John Stuart Mill (indução e fatos)**
- **Auguste Comte (ciência baseada em observações)**
- **Immanuel Kant (ciência baseada em causa e teorias/conhecimentos a priori)**
- **Charles Sander Peirce (modelo hipotético dedutivo)**

Método Científico

Reparem que os conceitos e as palavras não caem do céu!

Vários pesquisadores propuseram 'novas palavras' até que uma delas é aceita na literatura.

por exemplo,
Mendel → Fator
Johannsen → Gene

- Francis Galton
- René Dumas
- John Lushington
- William Bateson
- August Weismann
- Immanuel Kant
- teorias/conhecimentos
- Charles Sanderson (1875-1952)

(vivo)

Indução e Dedução

Indução

- **Direção:** Particular → Geral (do efeito para a causa).
- **Processo:** Observar casos específicos (ex: várias maçãs apodrecem com o calor) e formular uma regra geral (o calor apodrece frutas).
- **Natureza:** Ampliativa, expande o conhecimento, mas não garante verdade absoluta (o próximo cisne pode ser negro).
- **Uso:** Ciências experimentais, estatística, pesquisa de mercado, construção de teorias.

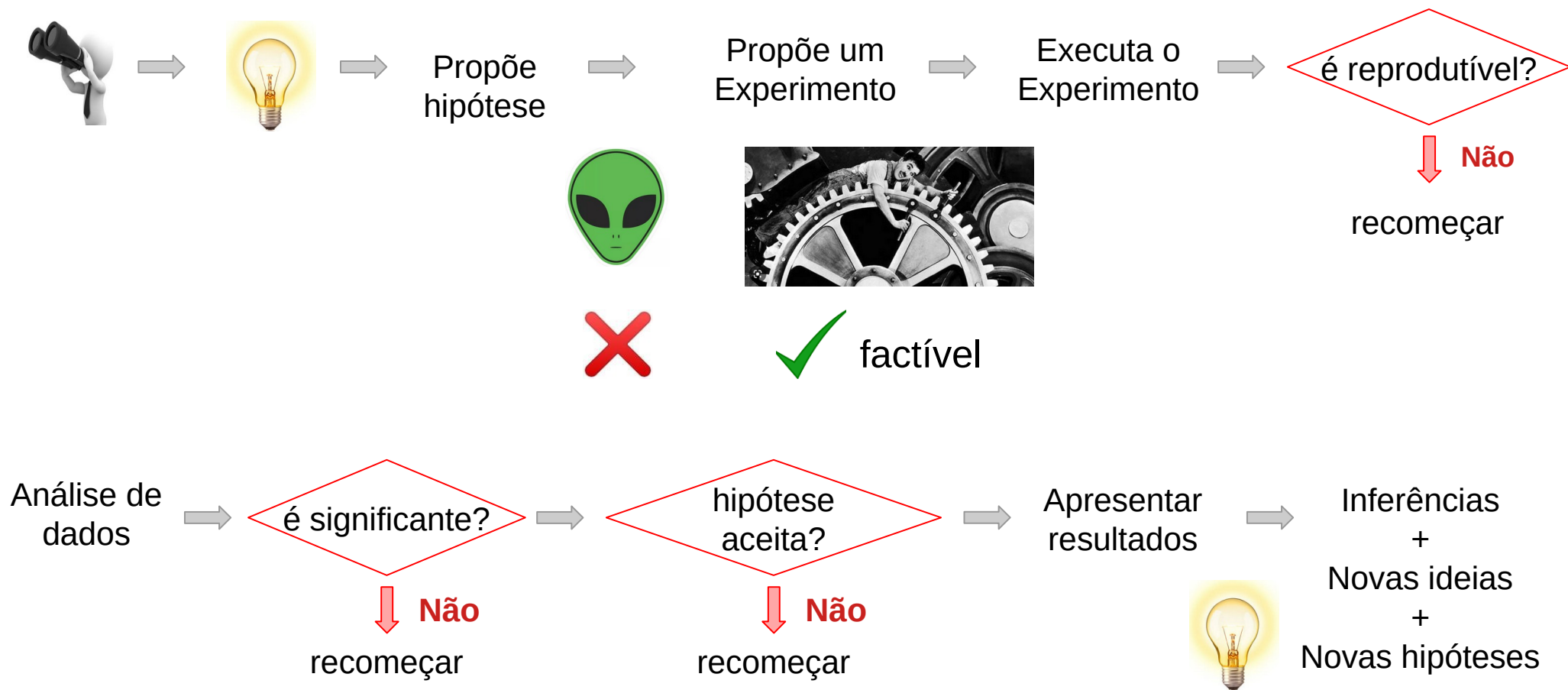
Dedução

- **Direção:** Geral → Particular (da causa para o efeito).
- **Processo:** Começar com uma afirmação geral e aplicar a um exemplo específico para chegar a uma conclusão particular (ex: $A = B$; $C \text{ é } A$; logo, $C = B$).
- **Natureza:** Rigorosa, garante a verdade da conclusão se as premissas forem verdadeiras (se for verdade que todos homens são mortais, e Sócrates é homem, então ele *tem* que ser mortal).
- **Uso:** Matemática, lógica formal, aplicação de teorias e políticas.

Uma definição rígida de ciência

Ciência e Método Científico são formulados por hipóteses de informações vistas na NATUREZA, e têm que acompanhar de um experimento factível e reproduzível.

Método científico



O avanço da biologia nos séculos XVI a XIX

- **Meados século XVII (~1750)**
 - **Árvore da vida - Carl Linnaeus**
 - **Plantas e Ciências Naturais - Georges-Louis Leclerc, Conde de Buffon**
- **Início 1800 - Jean-Baptiste Lamarck**
 - **Système des animaux sans vertèbres - classificação de invertebrados → cunhou os termos "biologia" e "invertebrados"**
 - **Desenvolveu a teoria das características adquiridas que foi rechaçada pela teoria de Evolução**
 - **"Muito provavelmente" Darwin aceitava as teorias de Lamarck**

O avanço da biologia nos séculos XVI a XIX

- **Meados século XVII (~1750)**
 - **Árvore da vida - Carl Linnaeus**
 - **Plantas e Ciências Naturais - Georges-Louis Leclerc, Conde de Buffon**
- **Início 1800 - Jean-Baptiste Lamarck**
 - **Système des animaux sans vertèbres - classificação de invertebrados → cunhou os termos "biologia" e "invertebrados"**
 - **Desenvolveu a teoria das características adquiridas que foi rechaçada pela teoria de Evolução**
 - **"Muito provavelmente" Darwin aceitava as teorias de Lamarck**
 - **Há algum fenômeno em que característica podem ser adquiridas?**

O avanço da biologia nos séculos XVI a XIX

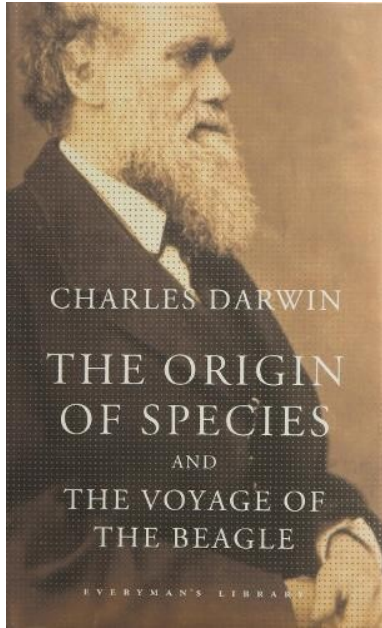
- **Meados século XVII (~1750)**
 - **Árvore da vida - Carl Linnaeus**
 - **Plantas e Ciências Naturais - Georges-Louis Leclerc, Conde de Buffon**
- **Início 1800 - Jean-Baptiste Lamarck**
 - **Systeme des animaux sans vertèbres - classificação de invertebrados → cunhou os termos "biogenese" e "epigenese"**
 - **Desenvolveu a teoria das características adquiridas, hoje rechaçada pela teoria de Evolução**
 - **"Muito provavelmente" Darwin aceitava as teorias de Lamarck**
 - **Há algum fenômeno em que características podem ser adquiridas?**

Epigenética

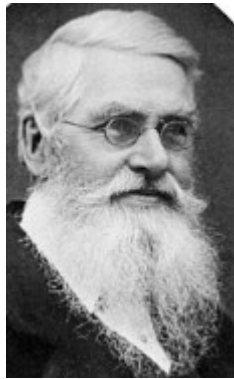
O nascimento da biologia como ciência (~1850)

- **1845-65 - Evolução e Seleção Natural**
 - Charles Darwin - The Origin of Species
 - Alfred Russel Wallace [1]
- **1865 – Descoberta da Genética (quantitativa)**
 - Experiments in Plant Hybridization
 - Gregor Mendel (artigo desconhecido por 35 anos!)
 - Alguns conceitos ainda ocultos para Mendel:
 - Não conhecia cromossomo, locus e genes → fatores
 - Mas, deduziu que a informação vinha ao pares → alelos
 - Entendeu a meiose conceitualmente → segregação independente
 - Entendeu fenômenos básicos de dominância

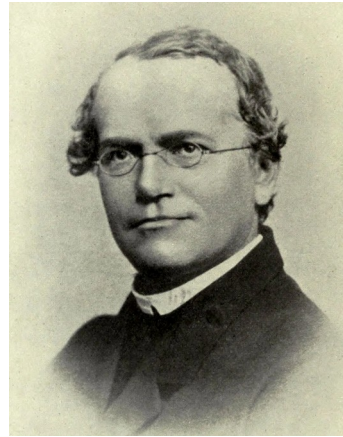
O nascimento da biologia como ciência (~1850)



Charles Darwin



Alfred Russel
Wallace



Gregor Mendel

Mendel, Gregor. 1866. Versuche über Pflanzen-hybriden. *Verhandlungen des naturforschenden Ver-eines in Brünn*, Bd. IV für das Jahr 1865, Abhand-lungen, 3–47.

EXPERIMENTS IN PLANT HYBRIDIZATION (1865)

GREGOR MENDEL

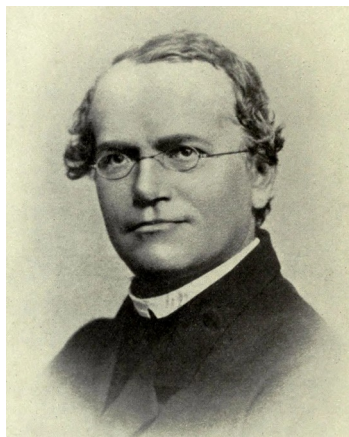
Read at the February 8th, and March 8th, 1865, meetings
of the Brünn Natural History Society

INTRODUCTORY REMARKS

EXPERIENCE OF ARTIFICIAL FERTILIZATION, such as is effected with ornamental plants in order to obtain new variations in color, has led to the experiments which will here be discussed. The striking regularity with which the same hybrid forms always reappeared whenever fertilization took place between the same species induced further experiments to be undertaken, the object of which was to follow up the developments of the hybrids in their progeny.

To this object numerous careful observers, such as Kölreuter, Gärtner, Herbert, Lecoq, Wichura and others, have devoted a part of their lives with inexhaustible perseverance. Gärtner especially in his

Gregor Mendel: estudos e trabalhos



Gregor Mendel
1822-1884

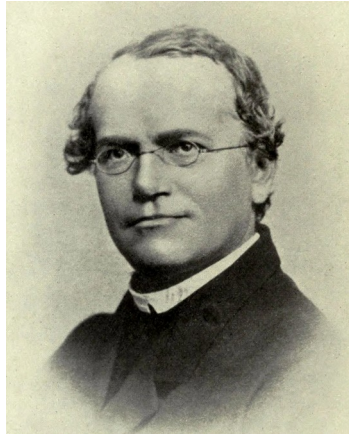
Vivia no mosteiro de Brno (Império Austro-Húngaro, hoje república Checa próximo a Polônia).

Falhou nos exames na sua terra natal e foi para Viena (Áustria) onde foi aprovado.

Estudou física na Universidade de Viena com Christian Doppler, além de botânica e matemática, onde foi bem treinado com experimentos quantitativos.

Formulou e executou seus experimentos com ervilhas entre 1856 e 1863, no jardim do mosteiro e descobriu as principais leis de hereditariedade.

Gregor Mendel: redescoberta



Gregor Mendel
1822-1884

Em 1900 - 35 anos depois de sua publicação - Erich von Tschermak (Austria), Hugo de Vries (Holanda) e Carl Correns (Alemanha) verificaram independentemente as descobertas experimentais de Mendel, inaugurando a era moderna da genética.

Um experimento controlado

Um experimento controlado (ou experiência controlada) é um teste científico planejado onde se manipula uma única variável (a independente) enquanto se mantém todas as outras (as variáveis controladas/constantes) inalteradas. Para medir o efeito usa-se um grupo controle para comparação, a fim de isolar a causa e efeito e testar uma hipótese de forma confiável. O objetivo é garantir que qualquer mudança no resultado (variável dependente) seja devido à única variável testada, e não a outros fatores.

As afirmações acima são reais e válidas, porém incompletas.

A teoria de causalidade (Judea Pearl) mostrou que uma perturbação bem controlada (caso) e um grupo controle podem não ser suficientes. Por exemplo, quando testamos medicamentos em pacientes, fatores de confusão como variações da resposta imune, envelhecimento, gênero, entre outros, podem mascarar o efeito da droga. Daí surge o conceito de um ensaio clínico randomizado (RCT - randomized clinical trial), porém estes conceitos não serão discutidos a fundo neste curso. Ver os últimos *slides*.

O primeiro experimento controlado: Mendel e a hereditariedade

Proposta de Mendel: um estudo quantitativo e controlado

1. **Organismo:** a ervilha (*Pisum sativum*) devido às suas distintas variedades, facilidade de cultivo e capacidade de controlar a polinização.
2. **Características estudadas - sete características contrastantes, “herdadas independentemente”:** formato da semente (redondo/angular), cor da semente (amarelo/verde), cor da flor (branca/violeta), formato da vagem (inflada/constrita), cor da vagem verde (verde/amarela), localização da flor (axial/terminal) e altura da planta (alta/anã).
3. **Metodologia:** utilizou uma abordagem quantitativa rigorosa, cruzando variedades puras e rastreando a herança das características ao longo de múltiplas gerações para determinar padrões estatísticos.
4. **Pergunta:** como as características hereditárias são transmitidas de pais para filhos.

O primeiro experimento controlado: Mendel e a hereditariedade

Controlado:

- Tempo de cultivo limitado, temperatura, umidade, quantidade de água e de sol.
- Uma só espécie de ervilha
- Um só “jardineiro” e jardim

Variáveis ou fenótipos:

- Amarelo versus Verde
- Rugoso versus Liso
- Ambos “possivelmente” independentes
- Cruzando “amarelo-rugoso x amarelo-liso” e “verde-rugoso x verde-liso” posso anotar a independência estatística. Se cruzar as cores posso anotar a dominância.

Leis de Mendel

Primeira Lei: Lei da Segregação dos Alelos

Princípio: cada característica hereditária é determinada por alelos (um par de fatores) que se segregam (separam) durante a formação dos gametas (óvulos e espermatozoides), indo apenas um alelo de cada par para cada gameta (meiose)









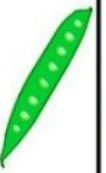



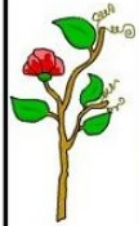

Segunda Lei: Lei da Segregação Independente

Princípio: Os alelos representam duas ou mais características (como cor e textura da semente) e segregam-se de forma independente (aleatória) uns dos outros durante a formação dos gametas.

Conceitos (descobertas) desenvolvidos por Mendel

1. Fatores (hoje genes) determinam a hereditariedade.
2. Alelos são formas diferentes do mesmo fator (gene) - Exemplo: alelo para a ervilha de cor amarela e alelo para cor verde.
3. Dominante ou Recessivo: Um alelo pode "mascarar" outro, sendo dominante (expresso) ou recessivo (só expresso se homozigotos) → há outra forma denominada codominante não observada por Mendel.
4. Homozigoto ou Heterozigoto: Indivíduo com alelos iguais (homozigoto) ou diferentes (heterozigoto) para uma característica.

Gregor Mendel: a sacada

	Forma da vagem	Cor da vagem	Forma da semente	Cor da semente	Cor da casca	Posição das flores	Altura da planta
Recessivo	 Comprimida	 Amarela	 Rugosa	 Verde	 Branca	 Terminal	 Baixa
Dominante	 Inflada	 Verde	 Lisa	 Amarela	 Alta	 Auxilar	 Alta

Analisando-se as macro-respostas (fenótipos) infere-se o funcionamento do micromundo (meiose - genótipo)

Indução ou Dedução?

Darwin

O que é Evolução e Seleção Natural?

O que é Evolução e Seleção Natural?

A teoria da **Evolução** de Charles Darwin, detalhada no livro “**A Origem das Espécies**”, propõe que as espécies se modificam ao longo do tempo ("descendência com modificações") por meio da **Seleção Natural**: indivíduos com características hereditárias vantajosas (variações) são mais bem adaptados ao seu ambiente (*fitness*), sobrevivem por mais tempo e se reproduzem mais, transmitindo essas características benéficas à sua prole, o que leva à **Adaptação gradual** e à diversificação das espécies a partir de ancestrais comuns. Esse mecanismo explica como a diversidade da vida surge oriunda de organismos mais simples e evolui por meio da sobrevivência e reprodução diferencial, dispensando as visões criacionistas. Darwin pensava exclusivamente em seleção positiva (ganho de função), ele não descreve seleção negativa e neutralidade, conceitos que vieram 100 anos depois.

A **Seleção Natural** é a sobrevivência e reprodução diferencial de indivíduos devido às diferenças na aptidão (*fitness*) relativa que lhes é conferida por seu conjunto particular de características observáveis (fenótipos). É uma lei ou mecanismo fundamental da **Evolução** que altera os traços hereditários característicos de uma população ou espécie ao longo das gerações. Charles Darwin popularizou o termo **Seleção Natural**, contrastando-o com a seleção artificial, que é intencional, enquanto a seleção natural não o é. Ele também entendeu que a “Terra” é um organismo vivo em evolução quando presenciou terremotos no Chile, na sua viagem à Galápagos.



E a briga começou!

Continuístas: adeptos de Darwin

Saltacionistas: adeptos de Mendel

Evolução e Seleção Natural - Darwin propunha o continuísmo, mudanças graduais

O princípio da seleção natural, desenvolvido por Charles Darwin, explica a evolução como um processo pelo qual os organismos mais bem adaptados (*fitness*) ao seu ambiente têm maior probabilidade de sobreviver e se reproduzir, transmitindo características vantajosas e hereditárias levando a **mudanças graduais** em uma espécie ao longo das gerações. Os principais elementos são a **variação** dentro de uma população, a **hereditariedade**, a **superprodução de descendentes** e a **sobrevivência/reprodução diferencial**, ou seja, determinadas mudanças geram melhor adaptação ao meio onde vivem (ganho de função) e favorecem indivíduos (populações) tornando-os mais aptos.

Princípios Fundamentais da Seleção Natural:

Variação: os indivíduos dentro de uma população apresentam diferenças naturais em suas características (fenótipos como: cor, tamanho, até capacidade cognitiva e reflexos).

Hereditariedade: as variações são hereditárias, o que significa que são transmitidas de alguma forma dos pais para os filhos. Darwin não sabia explicar o como as alterações são geradas e possivelmente não leu os trabalhos de Mendel. A primeira edição de “A Origem das Espécies” é de 1859, e a última edição de 1872, há 6 revisões. Darwin publicou a primeira edição em 1859, pois se sentiu pressionado pelos estudos similares de Wallace.

1 - Gemini and Chat-GPT AI summary 2 - https://en.wikipedia.org/wiki/Natural_selection

3 - van Wijnen AJ, Lewallen EA. Natural selection and evolution: evolving concepts. Acad Biol. 2024;2(2):10.20935/AcadBiol6245. doi: 10.20935/AcadBiol6245. Epub 2024 Mar 27. PMID: 38873024; PMCID: PMC11175172.

Evolução e Seleção Natural - Darwin propunha o continuísmo, mudanças graduais

Superprodução (Luta pela Existência): mais descendentes são produzidos do que os que podem sobreviver, levando à competição por recursos limitados (alimento, parceiros, espaço). Estude a teoria de Malthus de crescimento das populações versus o crescimento de suporte alimentar (1798).

Sobrevivência e Reprodução Diferencial: os indivíduos com características mais adequadas ao ambiente têm maior chance de sobreviver e se reproduzir, transmitindo assim essas características vantajosas para a próxima geração.

Como funciona:

Seleção: O ambiente "seleciona" quais variações são benéficas, assim como um criador seleciona características desejáveis em animais domesticados.

Adaptação: Com o tempo, características vantajosas tornam-se mais comuns na população, fazendo com que a espécie esteja mais bem adaptada ao seu ambiente e o altera, também.

Evolução: A Seleção Natural impulsiona mudanças evolutivas, explicando como as espécies se adaptam e se diversificam ao longo de vastos períodos (milhares a milhões de anos).

1 - Gemini AI summary

2 - https://en.wikipedia.org/wiki/Natural_selection

3 - van Wijnen AJ, Lewallen EA. Natural selection and evolution: evolving concepts. Acad Biol. 2024;2(2):10.20935/AcadBiol6245. doi: 10.20935/AcadBiol6245. Epub 2024 May 27. PMID: 38873024; PMCID: PMC11175172.

4 - <https://en.wikipedia.org/wiki/Malthusianism>

Teorias Saltacionistas vs. Continuístas

Teoria Continuísta (Herança por Mistura): os continuístas eram a opinião científica dominante ao final do século XIX e início do século XX. Na teoria de Darwin as características parentais se misturavam na prole, resultando em uma aparência física intermediária (por exemplo, um pai alto e uma mãe baixa têm um filho de estatura mediana) → estudos iniciais de Galton (1885-6) romperam este conceito. Isso levaria a uma variação fenotípica contínua em uma população, o que se alinha com a ideia de evolução gradual proposta por Darwin. Mas, haveria perda de variações.

Teoria Saltacionista: Esta teoria propõe que novas espécies ou grandes mudanças nos indivíduos (e respectivas populações) podem ocorrer repentinamente por meio de grandes mudanças descontínuas (saltos ou macromutações), em vez do acúmulo lento de pequenas variações.

O Papel de Mendel e o Genótipo

Os experimentos de Mendel com ervilhas demonstraram que a herança era discreta: Mendel hipotetizou que as características externas (fenótipos) são transmitidas por **fatores** discretos (genes e alelos) que permanecem distintos ao longo das gerações; eles não se misturam.

Saltacionistas x Continuístas (1905 até 1930)

Variação Descontínua: Mendel estudou as características com categorias distintas não uma gama contínua de variação. Mendel anotou: verde ou amarelo e nunca observou graduações (existentes nas codominância, onde ambos alelos são expressos)

Genótipo: A descoberta de Mendel de alelos dominantes e recessivos, bem como sua segregação e distribuição independente, revelou que a constituição genética subjacente de um organismo (genótipo) determina suas características observáveis (fenótipo) de maneira previsível, discreta e não miscível (não gradual).

Mendel não propôs uma teoria da evolução, mas seu trabalho foi crucial para a "teoria das mutações" no início do século XX, defendida por geneticistas como Hugo de Vries e William Bateson. Eles usaram as descobertas de Mendel sobre unidades discretas de hereditariedade para argumentar a favor do saltacionismo, acreditando que grandes mutações nessas unidades poderiam levar à especiação rápida, uma alternativa mais veloz ao modelo de seleção natural gradual de Darwin. A **Síntese Evolutiva Moderna** [1], posteriormente, reconciliou a genética mendeliana com o gradualismo, mas o trabalho de Mendel estabeleceu fundamentalmente a base para a hereditariedade descontínua e particulada.

Problemas com as teoria de Darwin-Wallace e Mendel

Problemas [1]

- A teoria de Evolução e Seleção de Darwin apresenta o como e não o porquê. Ela desconhece as causas da Evolução. E teoria de Mendel apresenta causas e consequências (discretas) mas não propõe Evolução.
- Porque sexo é sempre 2? Estude a catraca de Muller [2]. Isto pode ser constatado nos experimentos de Mendel, mas não sua generalização.
- Como integrar o gradualismo proposto nas teorias de Evolução e Seleção Natural com as descobertas de Mendel?
- Além do Mendelismo: acreditar que também os fenótipos são descontínuos (discretos), uma vez que se observa diversos fenômenos graduais (por exemplo, gradientes de cor de pele)
- Como Mendel escapou de “linkage genetics”? Ou seja, genes ligados entre si (próximos em um cromossomo) onde a lei de segregação independente não é mais válida.

Dúvidas

- Darwin e Wallace tiveram a oportunidade de conhecer o trabalho de Mendel?

1 - GENETICAL THEORY OF. NATURAL SELECTION. BY. R.A. FISHER, Sc.D., F.R.S.. OXFORD. AT THE CLARENDON PRESS. 1930

2 - https://en.wikipedia.org/wiki/Muller%27s_ratchet

3 - Veja também: <https://manoa.hawaii.edu/exploringourfluidearth/biological/what-alive/evolution-natural-selection>

A crítica de Ronald Fisher a Darwin (1930)

A crítica de Ronald Fisher a Darwin

Darwin propunha que a prole sempre expressa uma mistura (*blending theory*) herdada dos pais. Neste caso,

$$\text{Fenótipo(Filho)} = (\text{Fenótipo(Mãe)} + \text{Fenótipo(Pai)})/2 - \text{dada uma característica, locus}$$

além de possíveis mutações (positivas) que geram novos *fitness* e evolução

Fisher observou [1] que utilizando os conceitos de Mendel (cruzamento de alelos) a variância não era perdida. Vamos entender melhor esta frase. Estamos entre 1910 e 1930, época que Fisher revisa a teoria da Evolução e Seleção Natural em termos matemáticos. Nesta época o trabalho de Mendel já havia sido revisitado e vários avanços ocorridos. Entre eles, a tabela quadrada de Punnett:

	macho	
	A	a
fêmea	A	Aa
	a	aa

Matemática de Ronald Fisher

A tabela quadrada de Punnett pode ser transformada em uma tabela de probabilidades. Onde **p** é a probabilidade de se ter o **alelo 'dominante' A** e **q** é a probabilidade complementar de ter o **alelo 'recessivo' a**. Cada alelo vem independentemente da mãe ou do pai.

		macho	
		A	a
fêmea	A	AA	Aa
	a	Aa	aa
		p	q
fêmea	p	p^2	pq
	q	pq	q^2

E a distribuição alélica = $p^2 + 2pq + q^2$

Modelo de Darwin x Ronald Fisher

Para Ronald Fisher, o modelo evolutivo têm que passar pelos conceito de Mendel e pela tabela de Punnett,

		macho	
		p	q
fêmea	p	p^2	pq
	q	pq	q^2

E a distribuição alélica = $p^2 + 2pq + q^2$

Como a tabela de Punnett gera uma distribuição discreta binomial, sabemos que

$$\text{Média(bin)} = np$$

$$\text{Var(bin)} = npq$$

Modelo de Darwin x Ronald Fisher

Logo, Ronald Fisher sustentava

$$\text{a distribuição alélica} = p^2 + 2pq + q^2$$

$$\text{Media(bin)} = np$$

$$\text{Variância ou Var(bin)} = npq$$

Para haver alterações na Média e Variância tem que haver alteração em p ou q , ou seja, uma mutação, seleção, *bottleneck*, etc.

Muito provavelmente Darwin não pensava matematicamente, e o modelo proposto por ele

$$\text{a distribuição alélica} = \text{não existia}$$

$$\text{Media(nova geração)} = (p + q) / 2$$

$$\text{Variância(novas gerações)} \text{ tende para zero}$$

Perder a variância, significa que depois de algumas gerações “todos seremos iguais” e este foi o grande erro de Darwin, dentro de seus novos conceitos de Evolução e Seleção. Não há mistura de fenótipos.



Desafio



O que acontece se q diminuir?

O que acontece se q diminuir?



Se o número de indivíduos homozigotos com alelos recessivos diminuir implica que q diminui.

Desafio:

1. O que pode gerar uma diminuição de indivíduos homozigotos recessivos?

Uma vez que isto ocorreu:

2. A porcentagem de indivíduos heterozigotos é alterada?
3. A variância aumenta ou diminui? Porque? Qual o significado desta alteração estatística?
4. Em termos evolutivos, o que significa este fenômeno?

O que aprendemos e mais ...

- **Não existem teorias perfeitas**
 - Teorias têm que ser respeitadas
 - A maioria das teorias têm erros ou limitações
 - Teorias têm que ser criticadas.
- **Experimentos:**
 - Definir variáveis quantitativas que representem o experimento (Galileo)
 - Propor um experimento controlado (Mendel)
 - Propor um experimento factível (recursos).
- **Estatística:**
 - Variáveis são discretas ou contínuas
 - Temos que conhecer seus parâmetros (por exemplo, media e variância)
 - Temos que medir o tamanho do efeito e sua significância estatística.
 - Por vezes, podemos simular matematicamente o modelo proposto

O nascimento da biologia como ciência
Darwin e Mendel (~ 1865)

Biologia: uma ciência bem estabelecida

1665	Robert Hooke descobre a célula e constrói um microscópio
1675	Anton van Leeuwenhoek descobre os microorganismos e constrói um microscópio
1859	Charles Darwin Alfred Russel Wallace propõe a teoria da evolução
1865	George Mendel descobre as leis da herança genética
~1665	Robert Hooke e Antonie van Leeuwenhoek constroem um microscópio independentemente, o primeiro descobre a célula o segundo os microorganismos
1892	Dmitri Ivanovsky descobre o vírus do Tabaco (Tobacco Mosaic Disease)
1900	Hugo de Vries, Carl Correns e Erich von Tschermak redescobrem o trabalho de Mendel e propõe a teoria saltacionista (mutações)
1902	Walter Sutton and Theodor Boveri propõem a teoria que a informação hereditária está no cromossomo

Biologia: uma ciência bem estabelecida

1905	William Bateson cunha o termo 'genética'
1905	Nettie Stevens e Edmund Beecher Wilson independentemente descobrem os cromossomos ligados ao sexo: X e Y
1906	Mikhail Tsvet descobre a cromatografia (técnica físico-química essencial para separar, identificar e purificar componentes químicos como proteínas)
1909	Wilhelm Johannsen introduz o termo "gene" que era "fator" para Mendel
1919	Phoebus Levene identifica os componentes dos ácido nucleicos (base, ribose e phosfato)
1929	Phoebus Levene descobre o ácido desoxirribonucleico (DNA)
1926	James B. Sumner demonstra que a enzima urease é um proteína e a cristaliza.
1930	Ronald Fisher publica "A teoria genética da seleção natural" dezenas de matemáticos e geneticistas expõe suas teorias de 1900 a 1930.

Biologia: uma ciência bem estabelecida

1933	Jean Brachet sugere que o DNA se encontra no núcleo celular
1937	Hans Adolf Krebs descobre o ciclo do ácido cítrico (TCA cycle)
1937-45	Dorothy Crowfoot Hodgkin descobre a estrutura 3D do colesterol (1937) e da penicilina (1945)
1942	Brunó Ferenc Straub e Albert Szent-Györgyi descobrem a actina, miosina e demonstram que a actomiosina é a unidade contrátil do músculo
1943	Max Delbrück e Salvador Luria estabeleceram as bases da genética bacteriana com o famoso Experimento Luria-Delbrück (Teste de Flutuação) E. coli x vírus T1.
1948	Erwin Chargaff descobre as razões de “adenina / timina” e “guanina / citosina” são iguais num DNA.
1948-50	Barbara McClintock descobre os transposons
1951	George Gey estabelece a primeira linhagem de células imortais (HeLa) de uma paciente com câncer cervical.

Biologia: uma ciência bem estabelecida

1952	Alfred Hershey e Martha Chase provam que o DNA é o material genético de um bacteriófago e não as proteínas.
1952	Rosalind Franklin realiza a difração de raios-x num DNA cristalizado e mostra que deve ser em forma de hélice, como estudante de John Randall no King's College.
1953	James Watson e Francis Crick propõem a estrutura em dupla hélice do DNA - Linus Pauling e Robert Corey propuseram a estrutura em tripla hélice.
1955	Frederick Sanger sequencia a primeira proteína (insulina)
1956	Arthur Kornberg descobriu a DNA-polimerase
1958	Matthew Meselson e Franklin Stahl descobrem o processo semiconservativo de replicação do DNA (cada fita serve como padrão para uma nova fita)
1960	Sydney Brenner, François Jacob e Matthew Meselson descobrem o mRNA como um intermediário instável carregando informação do DNA para os Ribossomos.
1961	Marshall Nirenberg e Heinrich Matthaei decodificam os códons. O clube da gravata do RNA foi criado por Gamow e Watson em 1954 para este propósito.

Biologia: uma ciência bem estabelecida

E tem muito mais; descobertas de Sanger,
sistema imune, outros RNAs, etc.

Pesquise! Estude!

O nascimento da medicina como ciência
Cochrane, Sackett, Guyatt e Haynes (1990)

Cochrane: estudos controlados e randomizados

O reconhecimento da medicina como ciência é muito mais lenta e recente. Possivelmente por se tratar de uma área do conhecimento multifacetada e complexa. Mas, também por razões humanas, de poder e glória. Não podemos afirmar que “toda a medicina” era não científica até o início dos anos 1990. Mas, o conhecimento tinha dono em universidades e hospitais, até o surgimento das críticas de Cochrane [1-2]. Cochrane propôs relatórios sumários acessíveis sobre a saúde do paciente, revisões sistemáticas, estudos controlados, *guidelines* para minimizar erros ou vieses. Em 1993 foi criado um instituto que leva seu nome [3].

Portanto, procedimentos, terapias e medicamentos têm que passar por rigorosos processos denominados de estudos pré-clínicos e clínicos antes de ser comercializados e utilizados em centros de saúde. “Procedimentos médicos” são aceitos somente sob rígido protocolo clínico ou cirúrgico, sempre baseado em evidências.


- 1 - Shah HM, Chung KC. Archie Cochrane and his vision for evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg*. 2009 Sep;124(3):982-988. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181b03928. PMID: 19730323; PMCID: PMC2746659.
- 2 - Cochrane AL; Effectiveness and efficiency: Random reflections on health services - Report on randomised controlled trials (RCTs);. 1972; ISBN: 0900574178
- 3 - <https://www.cochrane.org/>, <https://www.cochranelibrary.com/>, <https://www.cochrane.org/learn/courses-and-resources/evidence-essentials>

O Canadá é reconhecido como líder global em medicina baseada em evidências (MBE), e a **Universidade McMaster** é frequentemente citada como o berço do movimento. Entre os principais colaboradores estão Dr. David Sackett, Dr. Gordon Guyatt e Dr. Brian Haynes, que estabeleceram a estrutura para integrar pesquisa de alta qualidade com experiência clínica e valores do paciente.

Principais Instituições e Contribuições Canadenses

- Universidade McMaster: Considerada o berço da MBE, onde o termo foi cunhado na década de 1990.
- CADTH (Agência Canadense de Medicamentos e Tecnologias de Saúde): Fornece avaliações baseadas em evidências para orientar as políticas e o financiamento da saúde.
- CATMAT (Comitê Canadense de Aconselhamento em Medicina Tropical e Viagens): Utiliza o sistema GRADE para desenvolver diretrizes de saúde para viajantes baseadas em evidências.
- Melhores Evidências em Medicina de Emergência (BEEM): Uma iniciativa canadense que identifica pesquisas de alta qualidade para melhorar o atendimento de emergência.

Como submeter pesquisas clínicas? Veja ClinicalTrials.gov

 National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

ClinicalTrials.gov

[Find Studies](#) ▾ [Study Basics](#) ▾ [Submit Studies](#) ▾ [Data and API](#) ▾ [Policy](#) ▾ [About](#) ▾

[Home](#) > [Study Basics](#) > Learn About Studies

Learn About Studies

On this page

Introduction

[What is clinical research and why is it done?](#)

[What are the types of clinical research?](#)

[Who can join clinical research?](#)

[Why do people join clinical research?](#)

[What about safety and chance of harm \(risk\) during clinical research?](#)

[What happens during clinical research?](#)

[After clinical research, how do researchers share what they learned?](#)

[Who carries out clinical research?](#)

This page will help you understand clinical research, in general.

Choosing to participate in a study is an important personal decision. If you are considering joining a study, get answers to your questions and know your options before you decide. The [NIH Clinical Research Trials and You](#) website is a resource for people who want to learn more about clinical trials. It includes a list of what questions to ask if offered a clinical trial and can help you get information from the research staff to decide if you will join a study. You may also want to talk with your doctor and family or friends about deciding to join a study.

To learn how to search for clinical studies, find studies that are looking for participants, or find the total number of studies on ClinicalTrials.gov, see this series of short videos on the [ClinicalTrials.gov Demonstration Videos](#) page.

Cursos de Pesquisa Clínica: PPCR Harvard

SCHOOL OF PUBLIC HEALTH

Degrees & ProgramsAdmissionsFaculty & Research

Home / Executive and Continuing Education / Programs for Individuals / Principles and Practice of Clinical Res...

Principles and Practice of Clinical Research

By helping researchers improve their clinical research skills in a highly interactive environment, PPCR promotes personal and professional growth and helps participants become more effective in their work.

[Apply Now ↗](#)[Download Brochure ↗](#)



<https://hsph.harvard.edu/exec-ed/principles-and-practice-of-clinical-research/>

Quando a biologia e a medicina se tornaram ciências?

**Obrigado
Perguntas?**



PhD Flavio Lichtenstein

Bioinformatics & Systems Biology Lab
Molecular Biology Lab
Development and Innovation Center (CDI)

flavio.lichtenstein@butantan.gov.br



centre of
excellence
in new target
discovery