



Medicina Biodinamica
Papirus Editora 2002
© Paolo Bellavite

Questionar por possível reprodução: paolo.bellavite@univr.it

Segunda parte

Biodinâmica e patologia

“As doenças não são a essência do ser”
A. Carrel

5

Caos, complexidade e patologia

Depois do apresentado e discutido até aqui, podemos nos questionar até que ponto os modelos do caos e das redes interconectadas entre si poderiam ser adaptados ao estudo das causas e dos mecanismos responsáveis pelas doenças: a resposta é positiva e neste capítulo forneceremos uma série de exemplos destas novas aplicações. Num raciocínio teórico e analógico, que relaciona os modelos matemáticos à realidade dos sistemas físicos complexos e dos seres vivos, se mostra de significativa operacionalidade para o estabelecimento de novas metodologias experimentais em vários campos da medicina.

As relações entre os conhecimentos adquiridos sobre os sistemas caóticos e a medicina são múltiplas, mas o conceito fundamental se pode resumir assim: a teoria dos sistemas dinâmicos é um dos instrumentos interpretativos mais importantes desde que levemos em consideração os mecanismos que regulam o limiar entre a saúde e a doença e seus possíveis métodos de análise

(anamnese, laboratório, bioeletrônica) e os de regulação (farmacológico ou de outro tipo).

Uma abordagem dinâmica da patologia

A patologia, que estuda as causas e os mecanismos das doenças, acaba nos mostrando que estes são na sua grande maioria casos de fenômenos complexos.

Geralmente, se pensa em biologia molecular, em genética como os campos mais avançados da medicina, portanto, se poderia pensar que seria justamente nestes setores onde encontraríamos os fenômenos mais complexos que existem. Na realidade, as doenças genéticas estão entre os exemplos mais “simples” que temos para explicar a patogênese⁵¹ das doenças. Uma anemia falciforme terá suas variações e subvariações, mas a lesão genética é clara e bem definida, assim como suas conseqüências sobre o glóbulo vermelho e sobre o paciente inteiro. As doenças genéticas nas quais a lesão molecular é de um único gene são as mais simples porque nelas rege um determinismo rígido: dada uma causa existirão as determinadas conseqüências.

Todavia, a maior parte das patologias mais freqüentes hoje não se encaixam nesta categoria. *“Muitas das doenças mais freqüentes que constituem as maiores despesas sanitárias nacionais nos países ocidentais, com certeza não são causadas por defeitos de um único gene mesmo que nelas possa existir uma etiologia de significativo componente genético. A explicação deste fenômeno seria que a variação de muitos genes diferentes é a que causa as pequenas e sutis mudanças ao nível de expressões ou de funções gênicas, sendo este fator o que predispõe os indivíduos ao desenvolvimento de doenças. Estas variações genéticas que predispõe os seres vivos podem interagir com fatores ambientais e determinar assim o risco final de desenvolvimento da doença clínica”* [Talmud e Humphries, 1992].

Se a doença é considerada como desinformação dos sistemas complexos é necessário reconhecer que a abordagem molecular, que analisa apenas só um aspecto das informações, é útil, mas não suficiente. Novas abordagens, novos modelos, novos conceitos começam a ser introduzidos em medicina para superar este problema.

À medida que se esclarecem os mecanismos de fina regulação da homeodinâmica, se encontram modos de intervenção cada vez mais

⁵¹ Patogênese (ou patogenese): estudo dos mecanismos responsáveis por uma determinada doença. Para compreender também as causas (fatores etiológicos) se usa o termo etiopatogenese. Em homeopatia a palavra “patogênese” é usada também para definir o conjunto de sintomas provocados por uma substância medicamentosa administrada à um experimentador saudável (ver Capítulo 9).

específicos como também fármacos cada vez mais similares aos mediadores endógenos (como por exemplo, citocinas, interferons, *growth factors*, derivados do óxido nítrico, prostaglandinas, antagonistas de receptores, etc.). Mesmo o descobrimento de novos fármacos úteis para neutralizar com eficácia problemas específicos, não resolve os problemas colocados pelas doenças caracterizadas por fenômenos complexos. Inclusive fica evidente que quanto mais potentes são os fármacos mais difícil e delicado fica seu uso na prática médica, a causa dos seus efeitos colaterais e da sempre necessária avaliação atenta da *sensibilidade* do sujeito.

Quanto mais elevado é o grau de complexidade de um fenômeno patológico que se quer considerar, tanto mais imprescindível fica uma abordagem global e integrada para poder encontrar sua solução. Se a doença é um processo evolutivo e complexo, é importante que cada aspecto da sintomatologia e do diagnóstico instrumental ou laboratorial, relacionado às manifestações que se apresentam num sujeito, seja enquadrado de um modo unitário. O que está em jogo na base da medicina biodinâmica, com as suas potencialidades ao nível diagnóstico, é um *método* complexo e integrado tanto para resgatar uma intervenção preventiva como para encontrar a terapêutica mais adequada. Não se trata de uma questão secundária, porque é previsível que o método mais adequado é também mais eficaz, obviamente dentro de determinados limites. Portanto, uma modificação metodológica no que já está estabelecido pode nos mostrar perspectivamente uma saída mesmo em doenças que são atualmente consideradas incuráveis ou naquelas em que o material terapêutico que possuímos não é suficiente ou é ainda insatisfatório.

O sutil limite entre a normalidade e a patologia

Introduzir os conceitos de caos e de complexidade no campo da biologia e da medicina constitui uma grande ajuda para interpretar fenômenos que até agora eram considerados extremamente complicados para poderem ser explicados através do método reducionista clássico (ou seja, descompartmentalizar para poder analisar cada parte separadamente). Se bem que o método reducionista foi e é fundamental para o conhecimento das partes, a metodologia introduzida pelo estudo dos sistemas caóticos e dos fractais é e será a que nos poderá levar para a compreensão do funcionamento dos sistemas nos quais muitas singularidades são integradas no quadro estrutural ou funcional do conjunto. Ou seja, a individualização das propriedades peculiares dos sistemas complexos pode ajudar a não se perder na infinita variedade dos seus constituintes elementares (vejam as moléculas) ou dos seus mecanismos reguladores.

Escrevem Nicolis e Prigogine: “*O nosso universo físico não possui mais como característica o movimento regular e periódico dos planetas, movimento este que é a base da mecânica clássica. Ao contrario disto se nos apresenta um universo caracterizado por a instabilidade e as flutuações, que são a origem da incrível riqueza de formas e estruturas que vemos no mundo entorno a nós. Temos, portanto, necessidade de novos conceitos e novos instrumentos para descrever uma natureza em cuja dinâmica e pluralidade constituem as características fundamentais*” [Nicolis e Prigogine, 1991].

A grande força da ciência está na sua capacidade de interligar os efeitos às suas causas construindo modelos descritivos e preditivos. Enquanto até não muito tempo atrás os cientistas se preocupavam apenas com o estudo dos fenômenos aparentemente ordenados agora a atenção deles se volta também aos fenômenos aparentemente desordenados, para ver se podem encontrar as “leis da desordem”, ou para tentar distinguir um fenômeno aparentemente desordenado, mas com uma ordem subjacente, de um totalmente desordenado e casual (*random*).

Os conceitos matemáticos do caos e da geometria fractal introduzem novos instrumentos na descrição da estrutura irregular das formas vivas e do seu funcionamento complexo, com inevitáveis conseqüências no campo biológico e médico.

A tradição médica sempre foi baseada no conceito de normalidade visto como equilíbrio, regularidade, periodicidade, parâmetros constantes, ausência de descontinuidade, ou seja, que o conceito de saúde está baseado em última instância como ausência de sintomas. A boa homeostase, segundo a idéia tradicional vigente, é aquela pela qual os sistemas fisiológicos se comportam de modo a reduzir ao mínimo a variabilidade das funções fisiológicas e dos parâmetros hematoquímicos. A doença nesta visão seria a perda do equilíbrio ou da capacidade de controlar as perturbações.

Esta abordagem conceptual poderia não estar errada em linhas gerais, mas não consegue enquadrar de forma coerente os numerosos fenômenos não lineares que são parte integrante da homeostase, como também não enquadra os precisos exemplos de fenômenos seguramente patológicos que se manifestam com o aumento da regularidade e da simplificação das estruturas. Estamos, portanto, hoje naquela situação típica do procedimento da ciência pela qual novas descobertas geram novas hipóteses interpretativas (modelos) e os novos modelos instigam mais pesquisadores a reavaliar fenômenos antes considerados secundários (ou fora do âmbito científico) e a projetar novos experimentos para estes próprios modelos.

As funções de *feedback* e as redes booleanas de vários tipos foram adaptadas com a finalidade de ilustrar alguns conceitos elementares da teoria do caos e

de efetuar algumas simulações computacionais que sejam o mais fiel possível aos fenômenos que se verificam na homeodinâmica da fisiopatologia. Este confronto, obviamente, apenas pode ser qualitativo e baseado na individualização das analogias com os sistemas fisiológicos e patológicos. Fica, pois, claro que nenhuma forma matemática pode simular de uma forma exata o comportamento de um sistema vivo constituído por muitos componentes que se encontram em estreitas e dinâmicas inter-relações. Todavia, algoritmos matemáticos simples como os que aqui utilizamos colocam em destaque algumas propriedades específicas ligadas as regulações homeodinâmicas. Deste modo, estas simulações permitem fazer algumas afirmações de caráter geral com o suporte de uma demonstração matemática, mesmo de efetuar inclusive algumas previsões, como aquela de que uma mínima variação das condições de um sistema caótico pode modificar o comportamento biológico de forma considerável e imprevisível (efeito borboleta). Prever a imprevisibilidade e consignar os limites pode ser considerado uma operação cientificamente correta e uma técnica freqüentemente útil.

Com a contribuição das provas matemáticas realizadas acima podemos deduzir, em síntese, os seguintes pontos:

1. *Oscilações.* Um sistema homeodinâmico apresenta oscilações espontaneamente quando a velocidade nas mudanças das variáveis que as caracterizam supera um determinado valor. O sistema se comporta como linear quando funciona a “baixa velocidade”, onde pode existir efetivamente um equilíbrio estático; a não linearidade fica evidente com o aumento da velocidade. Analogamente, vemos que nos sistemas vivos a demanda contínua e o contínuo consumo de energia empurram e mantêm o sistema longe do equilíbrio, num estado que se poderia definir como “intermediário” entre ordem e caos [Firth, 1991; Cramer, 1993]. Assim como a situação meteorológica está em contínua mudança, principalmente pelo incessante fornecimento de energia solar, a ordem biológica está em estado flutuante pelo fornecimento de nutrientes e de oxigênio do metabolismo celular.
2. *Caoticidade.* A mesma regra simples de funcionamento (algoritmo) produz oscilações que podem ser periódicas ou caóticas, indicando que a caoticidade é normal no funcionamento do sistema homeodinâmico. O caos é “endêmico” nos sistemas dissipativos funcionalmente ativos. Assim, enquanto os sistemas caóticos podem parecer na realidade casuais (estocásticos), eles são determinísticos e até previsíveis dentro de certos limites. Isto que parece casual pode contrariamente acabar sendo, ao invés,

uma ordem complexa, não-linear, determinista, extremamente sensível às perturbações, flexível e dotada de memória (mudanças irreversíveis).

3. *Estabilidade do sistema.* O sistema homeodinâmico com oscilações periódicas é geralmente muito estável e resiste às variações das condições iniciais e às perturbações, enquanto o sistema homeodinâmico em regime caótico é sempre muito sensível às perturbações. Mas, o modelo da rede mostra também que o sistema incorpora fatores que induzem comportamentos caóticos possuindo como característica um “vigor” que se evidencia no comportamento do conjunto, muito mais que nos detalhes individuais, o que acaba lhe conferindo uma maior adaptabilidade e duração.
4. *Fractais.* Com a variação da velocidade com a qual um sistema homeodinâmico pode oscilar (nos exemplos mostrados no capítulo 3, o valor de k) se podem encontrar zonas repetidas de limite entre um comportamento caótico e um comportamento periódico. Existem então *faces de regularidade*, que apresentam oscilações periódicas, também no interior do regime caótico. Tais faces, que se apresentam segundo um esquema tipicamente fractal, fazem com que nestas condições de instabilidade frente à mínima mudança dos parâmetros de controle ou logo após uma mínima perturbação o sistema possa passar bruscamente de um movimento aparentemente regular a um aparentemente irregular (e vice-versa).
5. *Autoamplificações.* A mais “grave” patologia da homeostase é representada pela situação na qual as oscilações são amplas e podem provocar a ruptura “estrutural” do sistema de *feed-back*, isto desencadeia um mecanismo de autoamplificação ou de consolidação de um defeito de comunicação entre os componentes do próprio sistema. Tanto quando analisamos o comportamento das redes booleanas como nos vários exemplos encontrados na realidade fisiopatológica (veja a sessão seguinte) isto se evidencia.
6. *Bloqueios.* Quando a resposta é única e não existem oscilações poder-se-ia configurar um outro tipo de “patologia” que aparece quando o sistema não se modifica com as mudanças das condições iniciais, nem mesmo com o aparecimento de perturbações ou com mudanças nos parâmetros de controle. Existem alguns sistemas biológicos nos quais a fixação e a constância nos parâmetros podem ser consideradas como “fisiológicas” (por exemplo, o esqueleto, o peso corporal ou a estabilidade da identidade biológica codificada pelos antígenos HLA), enquanto em muitos outros sistemas envolvidos na adaptação biológica a rigidez nos esquemas morfológicos e comportamentais pode ser a causa de numa grave patologia.

7. *Regulação dos parâmetros de controle.* Os modelos nos permitem prever que pode resultar um andamento caótico em reversível por modificações dos parâmetros de velocidade (\mathbf{k}): assim o “nível de atividade” de um sistema é levado para variações quantitativas e obtendo-se variações qualitativas do próprio sistema ao mesmo tempo. Um outro modo de intervir de uma forma estável nos comportamentos dos sistemas complexos é induzindo perturbações pequenas e controladas, que levam a mudanças de atratores.
8. *Complexidade resultante.* Em relação às analogias com os sistemas fisiológicos reais e com a patologia seria necessário obviamente um aprofundamento posterior (presença de \mathbf{A}_{\min} ou de \mathbf{A}_{\max} , redes mais complexas e caos tanto nas frequências quanto nas amplitudes, etc) para poder descrever toda a sua complexidade. Alguns destes argumentos são desenvolvidos de forma mais extensa nos trabalhos da literatura citada [Kaiser, 1998; Breithaupt, 1989; Casati, 1991; Firth, 1991; Nicolis e Prigogine, 1991; Ditto e Pecora, 1993; Kauffman, 1993; Nonnemacher *et al.*, 1994; Vulpiani, 1994; Babloyantz e Lourenco 1994; Kauffman, 1995; Bar-Yam, 1997].

Patologia da complexidade

Tudo o que foi dito até agora mostra que as oscilações biológicas e fisiológicas fazem parte da “regra” matemática que governa um sistema homeodinâmico, isto pelo simples fato que este é organizado por sistemas de *feed-back*: eles são, portanto, mesmo que em forma caótica normais. Mas, cada aspecto da fisiologia possui seu correspondente patológico, assim podemos, seguindo um raciocínio lógico, nos questionar quais são as patologias da homeodinâmica a partir da sua própria caoticidade. Não é fácil responder de um modo esquemático e definitivo a esta pergunta, mas poderíamos tentar uma primeira classificação distinguindo duas principais possibilidades:

1. um aumento de caoticidade devido a círculos viciosos de autoamplificação;
2. uma perda de conexão e redução de complexidade.

Considera-se que cada sistema biológico complexo tende a regular a intensidade e a qualidade das suas próprias funções sobre a base de um certo tipo de atrator, também podemos considerar que a patologia surge quando o mesmo atrator muda seu comportamento pelas perturbações vindas do exterior ou mesmo por “mutações” vindas da sua própria estrutura (como explicamos no capítulo precedente). Desde este ponto de vista, o núcleo fundamental da doença poderia ser encontrado onde existe uma *bifurcação* na dinâmica de um

ou mais sistemas biológicos, tanto com aumento ou diminuição da caoticidade [Solomon, 1997; Coffey, 1998; Marshall, 2000].

Círculos viciosos

O mesmo aumento de velocidade com o qual determinadas mudanças acontecem pode criar problemas na estabilidade de um sistema dinâmico, porque vemos que a mudança de um parâmetro de controle (k ou A_{max}) pode causar *bifurcações*, ou seja, mudanças qualitativas imprevistas.

Em situações limite, variações muito rápidas e intensas das variáveis envolvidas num sistema homeodinâmico podem configurar uma situação de *feed-back* positivo e gerar autoamplificações de desordem do sistema.

Poderia ser o caso de sistemas biológicos submetidos a um fator nocivo forte e contínuo (estresse), portanto, obrigados a um grande esforço de adaptação e de reparação. Temos a seguir alguns exemplos de dinâmicas de autoamplificação patológica de uma desordem homeodinâmica:

1. choque → vasoconstrição compensatória → hipoperfusão → dano celular → vasodilatação → hipotensão → choque, etc.
2. hipertensão → vasoconstrição → hipoperfusão renal → ativação do sistema renina / angiotensina → hipertensão, etc.
3. lesão celular por anóxia → déficit de energia → ausência da função da bomba de membrana → entrada de cálcio → excitação celular → aumento de consumo de energia → déficit de energia, etc.
4. modificações casuais (mutações) de um gene que codifica as proteínas envolvidas nos sistemas de reparação do DNA → síntese de enzimas com funcionamento alterado → alterações dos sistemas de reparação do DNA → danos genéticos posteriores → modificações nos genes do crescimento celular → tumores;
5. infecções por HIV → destruição dos linfócitos → imunodeficiência → infecções e ativações do sistema imunitário → ativação do vírus latente → replicação do vírus → destruição dos linfócitos, etc.
6. infecção bacteriana → atração de leucócitos com funções defensivas → ativação dos leucócitos → produção de substâncias (citocinas) que atraem e ativam outros leucócitos → abscesso.

Uma forma particularmente grave do aumento da caoticidade pode ser verificada em todas aquelas situações em que existe uma perda do controle homeodinâmico por razões externas ao próprio sistema, que acompanha a incapacidade do sistema de compensar a perturbação induzida. Isto se verifica facilmente ao nível da patologia da célula quando sua homeodinâmica energética é perturbada. Uma grande parte dos fatores patógenos que podem

atingir a célula interferem no delicado equilíbrio dos sistemas que produzem e consomem energia.

A figura 28 procura ilustrar a rede de interações intracelulares que se estabelece na célula sob o efeito do fatores nocivos e que, se não for corrigida de forma oportuna pode transformar-se no principal mecanismo final de toxicidade e necrose, por desencadear mecanismos de autoamplificação. Aqui se intercalam problemas do que seria uma verdadeira “bioenergética”, entendendo-se por este termo o equilíbrio da produção e do consumo de energia [Harold, 1986], da bioquímica das enzimas e da bomba de membrana, da homeodinâmica do íon cálcio, do controle da formação e da eliminação dos radicais livres de oxigênio. Cada desordem grave que deriva da perda da homeodinâmica leva a uma necrose celular [Boobis *et al.* 1992].

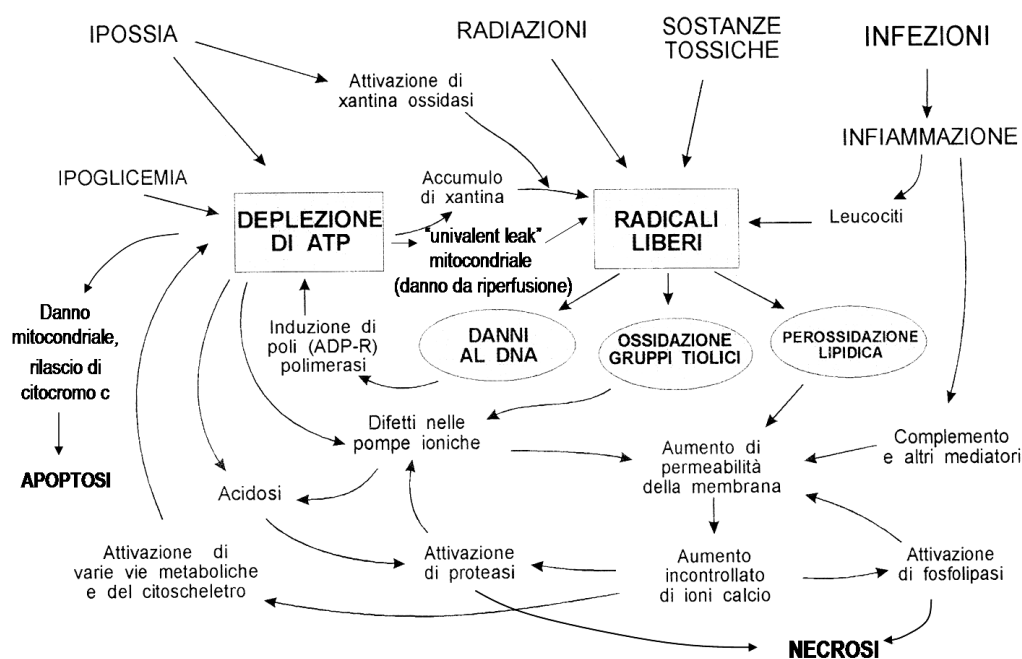


Figura 28. Efeito dos diferentes fatores nocivos externos sobre alguns dos mais importantes elementos da célula e o possível desencadeamento de círculos viciosos (vocalubos en italiano).

Patologias agudas e crônicas como processos inflamatórios envolvem uma desordem do metabolismo celular. Muitas destas patologias se devem ao dano celular causado por substâncias químicas, como toxinas endógenas ou exógenas, radicais livres, enzimas proteolíticas e lipases, como também o mecanismo da hipoxia. Em cada caso, ao dano químico ou físico agrega-se o

problema do déficit energético intracelular: depleção de energia (ATP), com suas respectivas conseqüências. Como ilustramos na figura 28, um dos processos desencadeantes possíveis deste círculo vicioso é o fato de que no interior da célula existe a formação de radicais livres e a depleção da ATP. Ambos os fenômenos podem, senão bloqueados de forma rápida, levar a formação destes círculos viciosos: os radicais livres danificam o DNA e os sistemas de reparação deste consomem ATP. O consumo de ATP (e de ADP e AMP) provoca acúmulo de xantina, que pela ação da xantino-oxidase, forma radicais livres. Temos então a oxidação dos grupos tiólicos e, por conseqüência, defeito na bomba iônica, aumento da permeabilidade da membrana, aumento de cálcio, ativação das proteases e defeito da bomba iônica. O desgaste celular pode levar até a morte por necrose ou pelo fenômeno de apoptose⁵².

A explicação detalhada destes processos é encontrada nos tratados de patologia, não temos aqui o espaço para nos aprofundarmos no assunto, mas não poderíamos deixar de citá-lo.

Os modelos das redes consideram que um novo atrator, no caso considerado “patológico”, possa também se manter mesmo que a mudança de atrator seja devida a uma perturbação inicial e apenas temporária. Em patologia poderíamos chamar de “tornar-se crônico” ou automanutenção de uma doença que tem na sua origem eventos não necessariamente graves (traumas, infecções, excesso de estímulos, etc.), mas suficientes para desencadear um processo mais grave se o organismo está predisposto ou alterado por causas concomitantes.

Perda das conexões

Os sistemas biológicos possuem suas múltiplas partes agindo de uma forma simultânea e coerente para poder produzir uma ação global. Estas poderiam ser consideradas como “padrões” coletivos metaestáveis com movimentos oscilatórios mais ou menos acoplados. A caoticidade de cada sistema confere uma flexibilidade tal que este pode variar o seu próprio comportamento com facilidade (ou seja, responder às pequenas influências externas, por menor que sejam) para adaptar-se às mudanças dos sistemas com os quais interage. É justamente por isto que uma patologia pode se desencadear a partir de uma perda das conexões entre os componentes do seu sistema. Esta perda das conexões deixa a rede de comunicações por um lado menos complexa, mas também pode aumentar a desordem do sistema, já que alguns elementos

⁵² Apoptose: morte celular “programada”, ou fisiológica, que acontece por um mecanismo de controle das próprias células e sem liberação de enzimas hidrolíticas nos tecidos.

(células, tecidos, órgãos) fogem ao controle de rede e começam a apresentar uma dinâmica própria, autônoma, muito mais facilmente sujeita a amplas oscilações. As oscilações que se transformam em desordem constituem assim a doença, já que provoca o aparecimento de sintomas e de danos duradouros. Encontramos na patogênese de muitas doenças, pelo menos nas suas fases iniciais, defeitos de comunicação que surgem nas redes complexas dos sistemas integrados. O controle da proliferação celular, do sistema imunitário, o equilíbrio entre os fatores pró e antiinflamatórios, etc. dependem como já discutimos neste livro da comunicação biológica. Numa rede na qual sistemas homeodinâmicos (moleculares, celulares, sistêmicos) estão interconectados a informação de todo o sistema “percorre” os ciclos (atratores) que possuem formas espaço-temporais variáveis e flutuantes, mas que podem ser reconduzidos sempre ao seu estado de normalidade, em harmonia com o sistema todo; este esquema visa à sobrevivência do organismo com o menor gasto possível de energia. Se um ou mais nodos destas redes perdem a conexão informativa (o sistema homeodinâmico em si se divide) ou se o fluxo de informação entre os diferentes sistemas é interrompido (falta de comunicação com o exterior), temos um processo patológico próprio enquanto o caos se instala, ou melhor, o sistema caótico passa para um outro atrator, assim como pudemos ver nos sistemas booleanos.

A mudança de atrator num sistema dinâmico pode ser induzida por perturbações que o atingem num momento de sensibilidade, ou mesmo por mutações estruturais que diminuem as funções de um componente ou que alteram as comunicações (perda da integridade e da conexão). Vimos que nem sempre um sistema é muito simples e muito ordenado e que nele pode-se bloquear dadas determinadas condições toda a dinâmica,

Nos diferentes quadros fisiopatológicos aos que estão associados às diferentes doenças, reconhecem-se alguns modos com os quais um sistema perde a sua complexidade e a sua conexão e aqui enunciamos alguns a título de exemplo (na realidade uma grande parte da patologia poderia ser vista por esta ótica):

1. diminuição do *número de elementos* celulares em jogo (por exemplo, processos de atrofia senil ou de anóxia celular);
2. alterações no número ou na sensibilidade dos *receptores* quando estes estão muito longe ou muito ocupados (é o caso da “*down-regulation*” já citado), quando estão diretamente atingidos pela doença (p. ex. miastenia grave), ou quando são geneticamente defeituosos (p. ex. hipercolesterolemia familiar);
3. ausência na produção do *sinal* (p. ex. um defeito anatômico, uma doença de glândula endócrina ou uma alteração nos processos de síntese celular) ou também durante o percurso na transmissão do sinal (interrupção nos nervos, presença de autoanticorpos em relação à proteína sinal);

4. defeito nos mecanismos intracelulares de *transdução* de sinal (do receptor interno da célula): pensemos, por exemplo, na ação de toxinas bacterianas que alterem a G-proteína na descompensação cardíaca ou na ação de muitas substâncias farmacologicamente ativas, como os cálcios antagonistas ou os agentes moderadores dos nucleotídeos cíclicos. Muitos agentes oncogênicos agem justamente sobre estas delicadas passagens de controle da proliferação.

Os mecanismos acima enunciados poderiam ser agrupados com o termo de “adaptação” às contínuas solicitações do sistema: assim se instalam modificações permanentes ou semipermanentes tanto nos componentes como nos sistemas de comunicação.

Redução de complexidade

Uma série de desordens da homeodinâmica pode ser reduzida essencialmente a um “déficit” de caoticidade, como quando verificamos destruição de conexões e/ou a perda de complexidade de sistemas específicos, que podem reduzir as sutis variações homeodinâmicas. Mostraremos algumas evidências clínicas e experimentais deste importante conceito:

1. *Envelhecimento*. A situação mais evidente é a do envelhecimento do organismo no seu conjunto e nas suas células ao nível microscópico. A esclerose é uma alteração típica, mesmo que não exclusiva dos tecidos das pessoas idosas, representam modificações do tecido conectivo com redução da sua flexibilidade, elasticidade e finalmente da sua vitalidade (atrofia). Uma redução da complexidade (considerada como uma redução em dimensão fractal) é observada nas trabéculas ósseas no caso da osteoporose [Benhamou *et al.* 1994]. De acordo com alguns autores [Caldwell *et al.* 1994], a dimensão fractal fornece uma informação qualitativa da estrutura óssea, integrando-a com novos significados a informação puramente quantitativa fornecida pela densitometria óssea tradicional. Em neurologia observa-se que o idoso apresenta uma ramificação menor das células de Purkinje, o que significaria uma diminuição nas suas dimensões fractais [Lipsitz e Golberger, 1992]. Métodos especializados de análise baseados na dinâmica não linear permitiram comparar grupos de sujeitos jovens e idosos em relação à complexidade do ritmo cardíaco e as variações da pressão arterial [Kaplan *et al.* 1991]. O que se observa é que esta complexidade se reduz no transcurso do envelhecimento. Por este motivo alguns autores sustentam que a medição da complexidade biológica baseada na teoria do caos e dos fractais pode fornecer um instrumento novo para monitorar o envelhecimento e testar a eficácia das intervenções direcionadas para a

diminuição da capacidade de adaptação que acontece com a idade [Lipsitz e Goldberger, 1992].

2. *Neurologia*. O aparecimento de crises epiléticas é associada à perda de caoticidade nas ondas cerebrais e o aparecimento de uma série de impulsos periódicos a partir de determinados focos [Babloyantz e Destexhe, 1986; Schiff *et al.* 1994]. No campo de estudo da epilepsia foi utilizado o conceito de dimensão fractal para analisar a evolução temporal das ondas do EEG. A computação dos dados de ratos normais permitiu construir um atrator de dimensões 5.9, enquanto que o atrator correspondente às crises epiléticas tinha uma dimensão de 2.5, o que indicava, portanto um grau menor de caoticidade. Foi sugerido que, neste caso, a dimensão fractal está relacionada à flexibilidade e adaptabilidade do organismo. Segundo alguns autores, este modelo poderia ser aplicado no controle *in vivo* dos focos epiléticos; este é um conceito que na atualidade possui uma credibilidade considerável entre os neurologistas [Schiff *et al.*, 1994; Glanz, 1997b].
3. *Psicopatologia*. Em psiquiatria poder-se considerar como perda de caoticidade o surgimento de idéias fixas ou de obsessões enquanto que a psique normal segue um atrator “estranho”, rico em variabilidade mesmo com características de estabilidade (padrões psicológicos, arquétipos segundo Jung). Nas obsessões surgem comportamentos estereotipados, repetitivos ou fixos, difíceis de serem influenciados pelo exterior (a não ser pela ação de altas doses de fármacos ou qualquer outro procedimento extremo). Frequentemente a patologia psíquica origina-se e encontra consolidação a partir da perda da capacidade de se comunicar com os seus semelhantes (perda de complexidade e de flexibilidade). Também se observa que as oscilações patológicas do humor são mais organizadas do que as oscilações normais e que as eventuais intervenções terapêuticas deveriam ser direcionadas de forma que removesses a tendência à fixação e repetição, na tentativa de aumentar a complexidade dinâmica no sujeito portador da síndrome maníaco-depressiva [Orsucci, 1996]. Modelos computadorizados dos estados psicóticos colocaram em evidência a importância da redução do número de conexões existentes para cada um dos neurônios com a finalidade de desencadear a patologia psíquica (fenômeno do *cortical pruning*⁵³) [Hoffman e McGlashan, 1993]. A organização das redes neurais segundo um esquema de redução de complexidade conduziria a origem de novos atratores dinâmicos patológicos que agem como “parasitas” do sistema e desencadeiam os sintomas secundários da esquizofrenia.

⁵³ *Cortical pruning*: “póda do córtex cerebral”.

4. *Cardiologia*. O batimento cardíaco normal não é perfeitamente regular nos sujeitos sãos, apresentando variações amplas que mostram uma dinâmica caótica, enquanto que sujeitos com descompensação cardíaca congestiva possuem uma variabilidade menor na frequência cardíaca. A variabilidade no ritmo diminui no curso de uma doença coronariana grave, com o uso de digoxina ou de cocaína, como também no envelhecimento [Casolo *et al.*, 1989]. A morte cardíaca experimental é precedida de períodos nos quais se evidencia o desaparecimento das dinâmicas caóticas normais e o aparecimento de uma periodicidade muito mais regular, e justamente por causa disso, patológica [Kleiger *et al.*, 1987; Goldberger e West, 1987; Goldberger, 1996]. A fibrilação ventricular poderia parecer à primeira vista como o máximo de caoticidade, mas na abordagem da teoria do caos isto não é o que acontece exatamente. Vê-se de fato uma substancial diferença entre eventos contráteis totalmente casuais e independentes entre si e o comportamento caótico. Na análise ECG do coração em fibrilação não foi observado nenhum atrator [Kaplan e Cohen, 1990a; Kaplan e Cohen, 1990b], de forma que os autores concluem que a fibrilação aparece como um sinal *random* e não caótico.
5. *Imunidade*. A doença autoimune está sendo interpretada hoje como um mau funcionamento do *network* imunitário. O comportamento de clones autoreativos é alterado quando estes estão conectados de uma forma menos completa e, conseqüentemente, se expandem e podem mutar para autoantígenos. Foi observado que esquemas de flutuação dos anticorpos naturais são alterados no homem e no camundongo afetados por doenças autoimunes; as flutuações são totalmente rítmicas ou totalmente casuais (*random*), enquanto que as flutuações normais possuem esquemas caóticos, mas não totalmente casuais (ou seja, uma situação intermediária entre os dois extremos) [Varela e Coutinho, 1991]. É interessante o fato que estes mesmos autores que acabamos de indicar, sugeriram que a compreensão desta dinâmica levaria a modificar os esquemas terapêuticos convencionais, principalmente os que suprimem a imunidade de modo inespecífico. O tratamento deveria reforçar o *network* imunitário estimulando a conexão das partes variáveis dos receptores para antígenos, dos anticorpos e dos receptores para o idiotipo. Aplicações recentes deste princípio são a administração de imunoglobulinas naturais numa série de doenças autoimunes e a administração de antígenos na imunossupressão específica dirigida em relação ao mesmo antígeno responsável pela doença [Miller *et al.*, 1992; Weiner *et al.*, 1994; Weiner, 1997]. A rede das citocinas também está sujeita a esta dinâmica em parte estocástica e em parte caótica, como conseqüência sensível as mínimas perturbações; já foi levantada por alguns

autores a questão da possível regulação das desordens do sistema imunitário “introduzindo” pequenas e precisas modificações nesta rede de citocinas [Daams e Westerhoff, 1996; Callard, 1999].

6. *Endocrinologia*. Na pessoa sadia a insulina é secretada com pulsações que se repetem a cada 12-15 minutos, comandada por um *pacemaker*¹⁵⁴ pancreático controlado provavelmente pelo nervo vago. A insulina secretada em pulsações é metabolicamente mais eficiente para manter os níveis normais de glicose e resulta significativo o fato que a irregularidade ou a perda de tais oscilações é a anomalia que se encontra precocemente no ritmo das secreções de insulina em pacientes com diabetes do tipo II [Polonsky *et al.* 1988; Holffenbuttel e Van Haeften, 1993]. A produção de hormônios glicocorticóides (secretados pelo córtex supra-renal) possui no sujeito normal um fluxo periódico diurno (ritmo circadiano), com picos relacionados a situações de intensa solicitação motora ou metabólica. Já foi demonstrado de forma precisa que nos pacientes afetados por artrite reumatoide a periodicidade diurna do cortisol plasmático está freqüentemente reduzida ou ausente, ou seja, faltam às oscilações normais. Por outro lado, estes pacientes não mostram resposta do feixe hipotálamo-hipófise-suprarenal em situações de solicitação, como a de uma intervenção cirúrgica. O defeito consiste na prática numa falta de conexão informativa entre o sistema da imuno-inflamação e o imunoendócrino, que parece residir ao nível hipotalâmico [Neeck *et al.*, 1990; Chikanza *et al.*, 1992].

As patologias nas diferentes escalas de complexidade

Ao passar das moléculas às células encontramos um aumento de complexidade, assim como quando passamos das células aos órgãos, ao homem como um todo e deste à sociedade. Em relação a esta “escala de complexidade” podem-se considerar as doenças numa escala colocando inicialmente as patologias da molécula, para finalmente colocar as do meio ambiente e do corpo social. No entanto devemos considerar também que nenhuma doença é totalmente molecular ou totalmente ambiental, tratando-se em cada caso de fenômenos complexos. Colocaremos rapidamente a título ilustrativo, exemplos de patologias que se caracterizam pelos seus diferentes graus (crescentes) de complexidade.

⁵⁴ *Pacemaker*: sinal compassado. Instrumento elétrico ou grupo de células capazes de ditar um ritmo à um órgão.

Patologia molecular

Segundo a biologia molecular, a doença consiste numa alteração qualitativa e às vezes quantitativa dos cromossomos ou da seqüência do DNA, induzida por substâncias químicas mutagênicas ou por agentes físicos (radiações). Mesmo com a mudança de uma única base altera-se o significado de um códon e, portanto, a estrutura ou função de uma proteína. A conseqüência é uma lesão informacional permanente, geneticamente transmissível se a mudança alterou as células da linha germinativa. Se a mudança molecular afeta alguns genes específicos das células somáticas (oncogenes ou anti-oncogenes) pode-se ter também uma neoplasia, mas esta na maior parte dos casos (excluindo poucos tumores) deve ser considerada uma doença mais complexa porque não depende apenas do fator genético.

Um exemplo típico de patologia molecular é dado pelas hemoglobinopatias: uma mutação causa a síntese de cadeias globínicas anormais, as quais podem provocar vários problemas no funcionamento do glóbulo vermelho e, conseqüentemente, anemia. Outros exemplos que podem ser citados são: mongolismo, fibrose cística, distrofia muscular, etc.

Observemos que tanto o surgimento como a gravidade e a evolução de tais doenças não são exclusivamente dependentes da molécula, dependendo também das reações que a célula (nível organizacional superior) possa ter (por exemplo, a presença de fatores antioxidantes, os sistemas de reparação do DNA, as compensações metabólicas para determinados déficits protéicos ou enzimáticos, etc).

Patologia celular

Coloca-se a célula como o centro da organização do ser vivo, o processo patológico consiste fundamentalmente na alteração físico-química, estrutural e funcional da célula, devida a alterações adquiridas pelo contato com agentes físicos, substâncias tóxicas ou parasitas. Trata-se, portanto, de doenças que possuem como principal característica uma anomalia no número ou no funcionamento das células.

Um exemplo típico é a hepatopatia alcoólica onde a introdução de uma quantidade elevada de álcool provoca várias modificações bioquímicas do metabolismo do hepatócito, com acúmulo dos acetaldeído, radicais livres, peróxidos lipídeos, fatores que levam a uma degeneração precoce da célula e a médio ou longo prazo a um processo cirrótico. Outros exemplos são: anoxia, danos causados por vírus, malária, atrofia da enervação.

Podemos destacar o seguinte: a informação genética neste caso não é alteração primária, também não se exclui que uma patologia celular possa ser devida a conseqüências de uma patologia primariamente genética (por exemplo, a falta

de uma enzima que leva a um acúmulo de glicogênio na célula). Tudo isto não exclui o fato de que uma patologia que envolva em primeiro lugar o elemento celular teria sua explicação ao nível molecular (por exemplo, a peroxidação lipídica, a inativação de enzimas, etc.).

Patologia de organizações multicelulares localizadas

A estrutura e o funcionamento das células isoladas envolvidas podem ser normais; a doença se origina de um erro de localização, de um erro de coordenação com outros eventos ou da sua modalidade de reação (excesso, defeito) com as quais determinadas funções das células são colocadas em ação. O principal processo patológico neste caso consiste numa organização anômala ou num funcionamento anômalo de *grupos* de células e eventualmente da matriz extracelular (tecidos, órgãos). Trata-se, então, fundamentalmente de uma perturbação do funcionamento coletivo e coordenado das células, devido a múltiplos fatores externos ou internos.

Apesar das células funcionarem de modo determinísticamente correto, acabam finalmente provocando conseqüências patológicas ao nível de tecido ou de órgão.

Um exemplo típico deste problema é dado pela trombose: as plaquetas e a fibrina agregam-se formando uma massa oclusiva aos vasos sangüíneos utilizando os mesmos mecanismos da hemostasia normal (sistema desenvolvido com objetivo de neutralizar a hemorragia). Este processo que é patológico possui o lugar, o momento, a duração ou a amplitude do agregado que se forma, mas os seus elementos celulares e moleculares são perfeitamente normais. São outros exemplos: abscesso, granuloma silicótico, cistos, manifestações alérgicas. Devemos observar o seguinte: não se exclui que uma patologia similar possa ser causada também por um mecanismo primariamente celular ou molecular (como no caso da falta genética de qualquer proteína que controle a coagulação do sangue ou o processo inflamatório), mas estas são exceções. Por outro lado é evidente que os processos patológicos localizados são influenciados de muitas formas por condicionamentos sistêmicos, como sistema imunitário, fatores alimentares, etc.

Patologias sistêmicas multifatoriais

Neste caso, a doença consiste fundamentalmente na desorganização ou no mau funcionamento dos sistemas inteiros ou de vários sistemas do organismo, seguido da ocorrência de muitos fatores patogênicos ambientais e da predisposição individual, mas onde nenhum fator isolado possa considerar-se

como decisivo. As alterações orgânicas e moleculares localizadas e mensuráveis são mais a consequência do que a causa da patologia observada. Um exemplo de patologia sistêmica multifactorial é dado pela aterosclerose: na maioria dos casos, a patologia aterosclerótica não possui uma causa única precisa, mas deriva da concomitância de muitos fatores de risco genético (como o tipo e a concentração das lipoproteínas ou o nível de homocisteína no sangue) e de riscos adquiridos (alimentação, vida sedentária, fumo, pressão arterial, hormônio tireoideano). Outros exemplos: imunodeficiências parciais (enorme suscetibilidade às infecções), desordens hormonais, autoimunidade, depressão nervosa, dislipidemia, hipertensão essencial, tumores (para os componentes patogênicos como a promoção e a progressão⁵⁵). A AIDS é considerada uma doença muito complexa, na qual existe o componente virótico, mas este na atualidade não é considerado de por si suficiente para explicar a gravidade do quadro patológico e da desordem imunitária que o acompanham.

Observemos: como se deduz a partir dos exemplos citados anteriormente, nestes tipos de processos patológicos existe um forte componente de risco ambiental ligado não apenas ao indivíduo, mas ao contexto social como um todo.

Patologias complexas da sociedade atual

O homem não é um ser isolado do contexto em que vive e isto deve ser considerado também quando se reflete sobre a verdadeira natureza e as causas das patologias que o aflige. Muitas vezes, a patologia que atinge um indivíduo possui seu “centro fundamental” na existência de fatores patológicos complexos e múltiplos, inclusive ligados à organização social. Todos os indivíduos estão potencialmente envolvidos nesta patologia, mesmo que possam apresentar manifestações mais ou menos evidentes. As alterações orgânicas existem, mas acabam sendo uma consequência posterior.

Um exemplo poderia ser dado pela desadaptação com o consequente estresse psicossocial. As pressões sociais excessivas não compensadas pelas gratificações adequadas provocam uma síndrome neuro-hormonal de desadaptação, sentida subjetivamente por mudanças de humor, insônia, ansiedade, estados que são facilmente somatizados ao nível de vários órgãos e aparelhos (asma, úlcera, colite, impotência, etc.). Outros exemplos que se

⁵⁵ A história natural de um tumor possui três estágios fundamentais diferentes: a) início (ou *transformação*) devido a uma mutação genética, b) crescimento ou *promoção*, que consiste no primeiro estímulo do crescimento das células contendo as mutações provocadas por fatores de crescimento ou hormonais, c) *progressão*, que consiste na aquisição de caracteres de malignidade e de difusão cada vez mais prejudicial que é provocada por muitos fatores entre os quais se encontra a diminuição das defesas biológicas do próprio organismo hospedeiro.

poderia adicionar a este amplo espectro de patologias de origem psicossocial são: neurose, psicose, suicídio, homicídio, aborto, guerra, poluição, fome, doenças profissionais, acidentes automobilísticos entre outros.

Observemos: não podemos desconsiderar que muitas destas patologias possuem um componente genético importante ou possuem explicações bioquímicas respectivas (por exemplo, a depressão, a desnutrição, e assim por diante), mas obviamente a natureza essencial do fenômeno e a sua causa fundamental são preferencialmente de tipo sócio-ecomômico-cultural.

A “dupla face” das doenças e das intervenções médicas

A doença é, na sua essência, uma desordem da sutil homeodinâmica biológica que envolve o homem no conjunto das suas complexas manifestações. Tal desordem produz uma modificação patológica das estruturas e/ou das funções, com possíveis alterações características ao nível psicológico, orgânico, celular e molecular. Todavia, se refletirmos bem, muitos aspectos de qualquer que seja a doença revelam não apenas uma *desordem*, mas *uma nova ordem*, ou seja, uma reorganização dos sistemas homeodinâmicos segundo um novo e inédito esquema. Esta organização é diferente do estado “ideal” de partida e pode também ser desagradável ou aparentemente danosa, mas o que realmente representa é uma ordem nova (mudança de atrator).

A dificuldade de entender o conceito de doença deriva do fato que muitos fenômenos que são considerados como patológicos são biologicamente úteis (mesmo que causem dor), representando uma passagem a um estado de mais vitalidade, energia e resistência aos agentes patógenos (isto equivaleria a um ganho de informação). Como exemplo pode-se citar a *inflamação* e a *imunidade*, processos fisiopatológicos que mesmo tendo um custo em termos de sintomatologia subjetiva e as vezes de possíveis danos orgânicos, na realidade possuem uma “intencionalidade” (*teleonomia*) de reparação, de defesa e de indução para um estado de maior resistência.

Uma reavaliação do conceito de “terreno”

Em medicina sempre foi dada muita atenção ao conceito de “terreno” que nada mais é do que a condição ou predisposição mórbida. Na escola hipocrática, se fala de que a causa fundamental das doenças é a “alteração da physis”, outros autores, por exemplo, a causa mais importante das doenças à debilidade dos sistemas de defesa: “*Se o tecido sofre por defeitos de nutrição local ou se estão deprimidas as condições gerais do organismo, os microorganismos podem se beneficiar. Isto mostra para nos o conceito de terreno nutricional*” [Schulz, 1914]. Estes conceitos são também considerados

na atualidade no âmbito científico e seus possíveis mecanismos compreendem-se melhor.

Na inflamação, na trombose, na aterosclerose, mas também nas desordens da proliferação celular, nos distúrbios endócrinos, nas patologias psíquicas, etc., não conseguimos individualizar freqüentemente um defeito primário da molécula ou da célula. A plaqueta quando provoca o trombo está exercitando “sua” função, assim como também a trombina e a fibrina. A célula macrofágica quando engloba a lipoproteína oxidada está exercitando a sua função (de faxineira), mesmo que isto possa causar acúmulo de células esponjosas (*foam cells*) na parede interna da artéria. O que acabamos de dizer pode ser resumido neste conceito: o comportamento de um sistema fisiológico (molecular, celular ou de escala mais ampla) depende sempre, no que se refere aos seus significados normais ou patológicos, ao *contexto*, ou seja, a rede de relações entre as quais o sistema opera. O velho conceito de “terreno” volta então a ficar em evidência de acordo com uma nova compreensão em termos mais atualizados, de forma que hoje podemos falar de *sistema neuroimunoendócrino*, mas a essência conceptual não muda: cada doença possui um componente ligado a uma forma particular de reação endógena (determinada pelas condições genéticas e pelas histórias dos indivíduos) e um componente ligado a fatores perturbadores externos, de natureza química, física ou biológica.

O “terreno” foi sempre considerado de grande importância em todas as tradições médicas. Coloquemos como exemplo o conceito de terreno do Hahnemann apresentado na sua obra *Organon* [Hahnemann, 1980]. Os parágrafos 29, 31 definem de uma forma clara aquilo que Hahnemann entende por doença: Parag. 29: “*Toda enfermidade - não exclusivamente cirúrgica – consiste somente numa alteração dinâmica, morbosa e especial da nossa força vital (principio vital), manifestada em sensações e ações. Em toda cura homeopática este princípio vital dinamicamente alterado pela doença natural é atingido por uma doença artificial semelhante, mas um pouco mais forte, provocada pela administração de uma potência medicinal escolhida exatamente em função da semelhança dos sintomas...*”.

No Parag. 31 escreve: “*As forças inimigas – tanto psíquicas como físicas – as quais estamos expostos na nossa existência na Terra, chamadas de agentes morbíficos, não possuem o poder de perturbar morbidamente a saúde do homem deforma incondicional. Estes se enfermam quando nosso organismo está predisposto e susceptível aos ataques da causa morbífica presente, sendo alterado na sua saúde, perturbado e sensibilizado para experimentar sensações e funções anormais. É justamente por isto que as pessoas não adoecem todas, nem na mesma época*”.

Estes conceitos expressados há 200 anos atrás hoje são considerados pela patologia e pela imunologia moderna.

Cada organismo vivo dispõe de sistemas homeodinâmicos que lhe permite neutralizar o efeito deletério de um determinado agente patógeno com mecanismos de adaptação. Desvios tanto quantitativos como qualitativos da dinâmica normal tende a provocar fenômenos que possuem principalmente objetivos de tentar a readaptação ao sistema.

Quando a concentração, a duração ou a intensidade do estímulo são superiores a capacidade de adaptação, temos um desequilíbrio grave e inclusive podemos ter a morte do sistema. Mas existe a possibilidade de que quando o estímulo externo é baixo e não tóxico, que o ser vivo não seja danificado, e inclusive seja estimulado a reagir de uma forma mais ou menos específica contra esse desequilíbrio potencial. O ser vivo detecta o fator nocivo químico ou físico (“*stress*”) como um fator “informativo” e responde com a ativação dos mecanismos homeodinâmicos de contrarregulação, os quais, por sua vez, conduzem o sistema a um estado de mais resistência e inclusive a capacidade de autocura (autoorganização).

Todas essas propriedades podem ser resumidas no sofisticado princípio de “ação-reação” que governa a homeostase: o corpo (e a célula) não se comporta apenas passivamente, mas de uma forma ativa e os fenômenos resultantes da interação com estímulos patógenos externos são tanto passivos como reativos, servindo então para evitar a própria lesão.

Observações sobre tradições e história

As capacidades reativas intrínsecas do organismo fazem com que o efeito de um certo tratamento (farmacológico ou de outro tipo) possa ser bem diferente, inclusive oposto em relação às doses e as modalidades de administração ou como também da sensibilidade individual dos organismos vivos e do sujeito. Tudo isto, como veremos em seguida, possui uma importância terapêutica inigualável

A história da medicina mostra que algumas praticas medicas principalmente a medicina homeopática, observo-se que quando uma substância é capaz de induzir uma série de sintomas num organismo são, esta seria também capaz, de curar estes mesmos sintomas nos doentes, geralmente aplicadas em doses baixas ou mínimas (*similia similibus curentur*). Este enunciado empírico chamado de “princípio de semelhança” está profundamente enraizado na antigüidade e o vemos aflorar no curso dos séculos em diversos países. Aplicações do princípio de semelhança podem ser encontradas nas práticas dos povos primitivos, por exemplo, bebidas preparadas com o corpo de animais proliferativos (vespa, mosquitos) para curar problemas de esterilidade,

temos o caso de alimentar-se com o corpo dos inimigos mortos (canibalismo) para assimilar a coragem, ou também na preparação de bebidas afrodisíacas com orquídeas, cuja flor possui aspecto similar a testículos [Boyd, 1936].

Também Hipócrates propôs a doutrina da cura pelo semelhante: *“se é com o semelhante que a doença se desenvolve será utilizando o semelhante que se cura a doença. Da forma que no homem são se provoca tenesmo urinário se cura em quem é afetado por esta patologia. A tosse é provocada e curada pelo mesmo agente, exatamente como o tenesmo urinário”* [Hipócrates, 1861].

Relata-se que o rei Mitridate VI (132-63 aC.) tomava pequenas quantidades de venenos e tóxicos para proteger-se das tentativas repetidas de atentados a sua vida mediante envenenamento.

Entre os autores antigos Cornélio Celso fornece muitas receitas que revelam os conceitos do similar hipocrático, mesmo que freqüentemente a prescrição era baseada em evidências empíricas ou nos aspectos externos das substâncias medicamentosas. Isto coincide de certa forma com a “doutrina das assinaturas” de Paracelso: utilizava-se o heléborus niger para doenças devidas a acúmulo de “bile negra” (icterícia, cianose), heléborus branco para as doenças onde prevalece a “flegma branca” (anemia, edema), baço de boi nas esplenomegalias, eméticos para a náusea, ingestão de água ou vinho quente ou banhos quentes para as doenças febris, ingestão do veneno escorpiano triturado para a picada de escorpião [Coulter, 1994, p. 289].

Um representante dessa linha de pensamento foi P.T. von Hohenheim, conhecido também como Paracelso (1493 – 1541), citado anteriormente que propôs a “*doutrina da assinatura*” (*signa naturae*), segundo a qual as propriedades terapêuticas dos remédios poderiam ser desvendadas pela observação do aspecto externo de plantas e minerais: remédios vermelhos para as doenças do sangue, folhas pontiagudas para dores de esfaqueamento, a Eufrásia que é da cor da íris era usada para as afeições dos olhos, e assim por diante. O “similar mágico” foi assim utilizado empiricamente durante séculos sem nenhuma compreensão científica ou comprovações experimentais.

A primeira utilização sistemática do princípio de semelhança, no começo da medicina moderna, aconteceu no final do século XVIII, quando foram realizadas as primeiras práticas de vacinas, com o trabalho de pioneiros como Jenner, Behring e Pasteur. Mas é óbvio que o uso de um “similar” como vacina foi utilizado inicialmente como prática de profilaxia e não como um fármaco para administrar em pessoas já afetadas pela doença.

As primeiras tentativas de indagação sobre o princípio de semelhança com bases experimentais foram feitas no final do século XIX, quando H. Schulz publicou uma série de artigos que levavam em consideração a ação de vários tipos de venenos (iodo, bromo, cloreto de mercúrio, ácido arsenicoso, etc.) na

levedura, demonstrando que todos esses tóxicos inibiam o crescimento da levedura em doses altas, mas possuíam um efeito estimulante sobre o metabolismo das mesmas quando eram administrados em doses baixas [Schulz, 1877; Schulz, 1888]. Posteriormente, Schulz entra em contato com o psiquiatra R. Arndt e conjuntamente elaboram um princípio que mais tarde foi conhecido como “Lei de Arndt-Schulz”. Esta lei enuncia que: estímulos fracos aceleram modestamente a atividade vital, um estímulo de intensidade média a aumenta, um estímulo forte a deprime e um estímulo muito forte a paralisa [Martius, 1923]. Observações similares foram registradas por muitos outros autores nos anos vinte (1920) e das suas observações pode-se concluir que o fenômeno de efeitos inversos ou bifásicos, de acordo com as doses administradas de uma mesma substância, já eram bem conhecidos mesmo antes da era da medicina molecular [Boyd, 1936; ou Oberbaum e Cambar, 1994].

Efeitos paradoxais dos fármacos.

A manifestação dos efeitos opostos (tanto de estimular como de inibir) provocados por uma mesma substância, quando usada em doses diferentes ou por períodos diferentes, foi descrita em vários modelos experimentais e foi freqüentemente chamada de hormoligose ou hormese [Stebbing, 1982; Furst, 1987; Calabrese *et al.*, 1987; Sagan, 1989; Oberbaum e Cambar, 1994; Calabrese, 1999].

Em 1960, Townsend e Luckey examinaram o campo da farmacologia da medicina clássica para colocar em evidência exemplos dos efeitos horméticos, e publicaram uma lista em torno de 100 substâncias que se destacavam por serem capazes de provocar inibição em altas concentrações e estimulação em concentrações baixas. Em geral, se reduziam a três categorias os efeitos descritos: a que envolvia a resposta muscular, a que envolvia a respiração e a que envolvia a transmissão do impulso nervoso [Townsend e Luckey, 1960].

Na literatura científica biomédica são registrados muitos casos de efeitos duplos (positivo-estimulador ou negativo-inibidor), com vários compostos utilizados em doses diferentes ou em diferentes condições experimentais. Por exemplo, estes efeitos paradoxais ou inversos em relação aos previstos foram comprovados utilizando-se prostaglandinas [Ashby,1990, Sergeeva *et al.*, 1995], beta-proteína amilóide [Yaekner *et al.*,1990], radicais livres de oxigênio [Smith,1994b], óxido nítrico [Anggård,1994],neuropeptídeos [Skerret,1990],citocinas [Adams e Hamilton, 1992; Tilg *et al.*, 1997], neurotrofinas [Koh *et al.*, 1995], glucocorticóides [Wilckens e De Rijk, 1997], insulina [Metze *et al.*, 1979],aspirina [Belougne-Malfatti *et al.*, 1998], trombina [Griffin *et al.*, 1995], agentes antiinflamatórios não esteróides

[Andrioli *et al.*, 1996., Andrioli *et al.*, 1997], endotoxina [Strauss e Stetson, 1960., Rietschel e Brade, 1992], prolactina [Drago e Lissandrello, 2000] e muitos outros [Eskinazi, 1999; Bond, 2001].

Estes resultados demonstram substancialmente a complexidade dos vários sistemas de regulação envolvidos e a existência de um equilíbrio sutil entre ações opostas, em todos os sistemas homeodinâmicos análogos compostos por *networks*, entre tipos celulares múltiplos. Esta complexidade é tão grande que algumas pesquisas evidenciaram a utilidade de aplicar modelos matemáticos para descrever determinados sistemas como, por exemplo, o sistema imunitário [Varela e Coutinho, 1991; Segel *et al.*, 1995; Callard *et al.*, 1999]. Estes modelos demonstraram que uma regulação eficaz das desordens imunitárias pode ser obtida com os mesmos antígenos ou com os mesmos linfócitos responsáveis pelo surgimento de uma determinada doença, desde que as doses ou os modos de administração sejam diferentes.

A pesquisa toxicológica é um campo onde foram descritos freqüentemente efeitos inversos com doses baixas. Efeitos benéficos como a proliferação celular induzida pelo estado de solicitação (estresse) foram observados em células expostas a doses baixas de compostos tóxicos ou de radiações [Furst, 1987; Calabrese *et al.*, 1987; Wolff, 1989; Bascands *et al.*, 1990; Luckey, 1993; Delbancut *et al.*, 1993; Linde *et al.*, 1994; Wiegant e van Wijk R, 1996; Wiegant *et al.*, 1997; Luckey, 1997; Calabrese, 1999]. Especialmente em relação aos efeitos das radiações, o velho axioma de que o risco do câncer é proporcional às doses foi recentemente revisto com base em dados que demonstram que a mortalidade por câncer nas populações que vivem em regiões com exposição maior a radiações naturais seria mais baixa em relação à mortalidade encontrada em populações que vivem em regiões menos expostas a radiações [Goldman, 1996]. Este fenômeno paradoxal oferece suporte ao conceito de *hormese das radiações*, ou seja, um efeito protetor explicado pelas doses baixas do agente que com certeza seria prejudicial em doses altas.

Administrando-se compostos diluídos de substâncias tóxicas em animais comprovou-se o aumento do poder desintoxicante do fígado que estes possuem, com concomitante aumento da cinética de eliminação destes produtos, e conseqüentemente o efeito de proteção resultante para os animais que foram objeto de estudo [Lapp *et al.*, 1995; Ugazio *et al.*, 1972; Cambar *et al.*, 1983; Cazin *et al.*, 1987; Parmerini *et al.*, 1993]. No entanto o número de estudos conduzidos de modo metodologicamente correto e com repetibilidade em laboratórios diferentes é ainda muito pequeno para que nos permita elaborar conclusões definitivas sobre a eficácia terapêutica destes tratamentos [Linde *et al.*, 1994].

O nosso grupo, em colaboração com A. Conforti desenvolveu alguns modelos experimentais em animais. No primeiro trabalho foi demonstrado que a histamina em doses muito diluídas é capaz de inibir a resposta inflamatória aguda, induzida por altas doses de histamina inoculadas na pata do rato [Conforti *et al.*, 1993]. Num outro modelo, desta vez de inflamação crônica, foi observado que a injeção de uma pequena dose de coadjuvante imunitário (extrato de *Mycobacterium butyricum*) na cavidade peritoneal dos ratos é capaz de prevenir e curar a artrite induzida mediante a inoculação de doses altas na base da pata do mesmo coadjuvante [Conforti *et al.*, 1995; Conforti *et al.*, 1997; Conforti *et al.*, 2001].

Este é um exemplo de indução de tolerância imunológica mediante doses baixas de antígenos (alergenos, colágenos, mielina), um procedimento de imunoregulação que foi registrado de forma ampla nos últimos anos, em numerosas e diferentes condições [Scadding e Brostoff, 1986; Miller *et al.*, 1991; Trentham *et al.*, 1993; MacDonald, 1994; Weiner *et al.*, 1994; Yang *et al.*, 1995; Malling, 1996; Weiner, 1997].

A administração oral de antígenos leva a uma tolerância imunitária, mediada pela anergia (falta de resposta) ou a formação de células reguladoras (aumento de resposta por parte de células que reduzem a inflamação) tudo isto dependendo sempre da dose de antígeno administrado. Este procedimento suprime as doenças imunes em muitos modelos e está sendo testada corretamente para uma potencial terapia específica em doenças autoimunes humanas e outras doenças inflamatórias [Komagata e Weiner, 2000].

Perspectivas interessantes são oferecidas também pela terapia isohormonal nas doenças endócrinas (por exemplo, a administração profilática de insulina nos pacientes diabéticos de alto risco) [Schlot e Eisbarth, 1995]. Também pelo uso de vacinas anticâncer obtidas de tecidos tumorais ou de componentes das proteínas neoplásicas no tratamento de neoplasias [Dranoff *et al.*, 1993; Fathman, 1993; Dalglish, 1994; Tamura *et al.*, 1997; Kugler *et al.*, 2000]. É necessário destacar que a maior parte destas terapias estão ainda em fase experimental.

Outros exemplos dos efeitos paradoxais dos fármacos podem ser encontrados em outros modelos, por exemplo, a digitalina, que hoje é considerada como um verdadeiro hormônio produzido provavelmente pelas supra-renais [Lancet, 1991], provoca em doses farmacológicas uma depressão da função cardíaca no sujeito são, enquanto que no coração descompensado possui um efeito inotrópico⁵⁶ positivo.

⁵⁶ Inotropismo ou contractilidade é a propriedade de se contrair permitindo uma sístole eficaz.

A adrenalina pelo contrario possui um efeito inotrópico positivo no sujeito são, enquanto que no coração descompensado não possui efeito ou possui um efeito negativo (quando ativa os receptores beta 2-adrenérgicos sendo estimulados também os receptores muscarínicos e adenosínicos) [Braunwald, 1991]. Estas modificações da capacidade de resposta estão ligadas ao aumento e diminuição da sensibilidade, dos números de receptores específicos e também dos sistemas de transdução, como o das G-proteínas. Um outro exemplo possível, entre os tantos que se poderiam propor em relação ao sistema vascular, é o da acetilcolina que provoca nas artérias afetadas pela patologia aterosclerótica um efeito vasoconstritor que é paradoxal, enquanto que nas artérias normais causa vasodilatação [Ludmer *et al.*, 1986]. A serotonina, que provoca vasodilatação nas artérias normais, induz a vasoconstrição em algumas formas de hipertensão e de diabetes e nas artérias ateroscleróticas; este poderia ser um mecanismo importante nos ataques isquêmicos transitórios [Ware e Heistad, 1993].

Um outro modelo relacionado a efeitos paradoxais ao nível celular foi pesquisado em estudos conduzidos no nosso laboratório [Bellavite *et al.*, 1993a; Bellavite *et al.*, 1993b; Bellavite *et al.*, 1997a]. Altas doses (1000 μ moles/L) de peptídeos bacterianos (fMLP) induzem um aumento considerável da adesão celular a superfícies revestidas com soro (este fenômeno está bem registrado na literatura); por outro lado, quando as células (neutrófilos humanos) são pré-tratadas com endotoxinas bacterianas (LPS), estas se aderem espontaneamente às superfícies. Nestas condições de adesão espontânea, uma dose baixa (1-10 μ moles/L) de fMLP, inibe e transforma em reversível a adesão celular. Portanto, estes mesmos peptídeos bacterianos, que são considerados como *ativadores* da adesão dos neutrófilos, paradoxalmente *inibem* esta mesma resposta celular se usados em doses baixíssimas (1/1000 daquelas ativadoras) e em células que já são hiperadesivas. O fenômeno de inversão do efeito do fMLP não foi encontrado só nas células pré-tratadas com LPS, mas também em células inflamatórias, por exemplo, células obtidas do exudato cutâneo de inflamações experimentais [Bellavite *et al.*, 1994a]. Tudo isto demonstra que num sistema celular o efeito de um mesmo estímulo pode depender em grande parte do estado de sensibilidade e de resposta do sistema que queremos atingir. Neste fenômeno está provavelmente envolvido um aumento do AMP cíclico intracelular induzido por doses mínimas de agonistas, que regula a fisiologia dos leucócitos *in vitro e in vivo* [Bellavite *et al.*, 1992; Bellavite *et al.*, 1997b; Carletto *et al.*, 1997].

Van Wijk e colaboradores trabalharam com as *heat-shock proteins*⁵⁷, as quais nos seus modelos experimentais seriam responsáveis pelos efeitos protetores das pequenas doses de substâncias tóxicas [van Wijk e Wiegant, 1995; Wiegant e van Wijk, 1996; van Wijk *et al.*, 1997]. O tratamento de células em cultura feito com pequenas doses (3-10 $\mu\text{moles/L}$) de agentes tóxicos (cádmio, arsênico) as protege das intoxicações provocadas por doses altas destes tóxicos (100 $\mu\text{moles/L}$) e, ao mesmo tempo, provoca a expressão de um “padrão” específico de *heat-shock proteins*. A proteção é específica para os agentes usados, e isto na visão dos autores está em favor da hipótese de um princípio de reconhecimento do “similar” (a substância tóxica é similar àquela que é terapêutica) seja operacionável mesmo ao nível celular.

Curvas dose-resposta e inversões dos efeitos

Vimos que existem muitos exemplos de efeitos inversos ou paradoxais. Isto significa que um composto (ou um tratamento) considerado um inibidor de acordo com os conhecimentos atuais age também como estimulante, ou ao contrário um estimulante provoca efeitos inibidores. Estimulações e inibições são os principais efeitos finais avaliados em quase todos os trabalhos experimentais: cada composto ou tratamento pode induzir, direta ou indiretamente, modificações quantitativas mensuráveis de algumas variáveis como, por exemplo, o crescimento celular, o peso corporal, o ritmo cardíaco, as freqüências de crises epiléticas, a agregação das plaquetas, o tempo de sangramento, o volume urinário, etc. O registro dos efeitos de excitação e inibição produzidos por uma substância e a construção de curvas dose-resposta representa os instrumentos fundamentais da farmacologia, dada sua importância fundamental para caracterizar o mecanismo de ação de cada tipo de remédio.

Na figura 29 mostramos as curvas dose-resposta típicas. Nas duas primeiras (A e B) vemos as curvas “clássicas”, onde encontramos que o crescimento da concentração de uma substância estimuladora ou inibidora corresponde também a um crescimento do efeito, com uma evolução exponencial ou sigmóide, segundo o tipo de interação entre as substâncias testadas e o sistema que queremos atingir. Nas curvas C, D e E, observam-se os diferentes comportamentos, mas certamente muito comuns em biologia. Podemos passar de uma curva *bifásica* (doses baixas, inibição; doses altas, estimulação) a uma

⁵⁷ *Heat-shock proteins*: Proteínas de choque térmico, identificadas pela primeira vez como resposta adaptativa da célula ao calor, chamadas de proteínas do stress ou chaperoninas. São uma ampla família de proteínas com múltiplas funções, dentre elas a assistência da correta síntese protéica, a formação de complexos oligoméricos, a proteção da modificação da estrutura secundária e terciária, o deslocamento intracelular e a excreção de proteínas, a estabilização do citoesqueleto.

trifásica (as doses mais altas provocam inibição, mesmo com mecanismos muito diferentes em relação às doses mais baixas), ou a uma curva “U-invertida”, onde temos uma estimulação com doses baixas seguida por uma inibição progressiva (típico efeito de “*hormese*”).

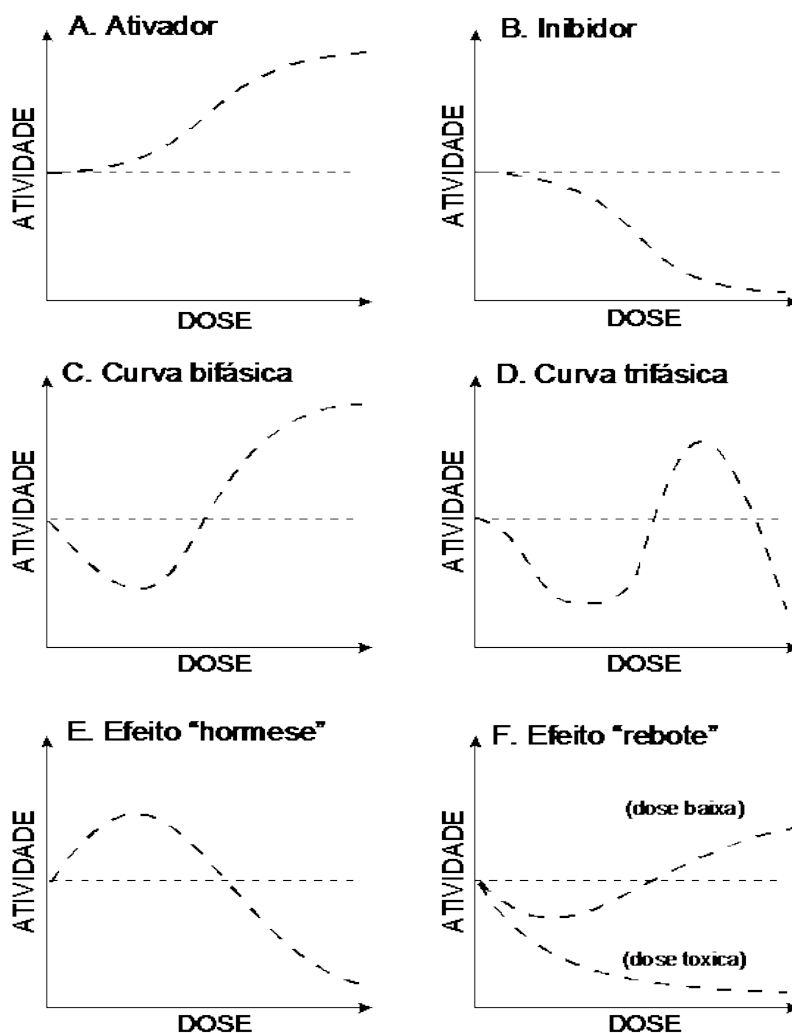


Figura 29. Curvas doses-resposta típicas e atípicas que mostram o fenômeno da não linearidade, da “hormese” e do efeito *rebote*.

Na literatura científica encontramos este tipo de curvas atípicas de forma mais freqüente do que se pode imaginar. Mesmo ao longo dos nossos estudos sobre granulócitos tratados com diversas doses de toxinas de *Podophyllum Peltatum* e com a colchicina [Chirumbolo *et al.*, 1997] encontramos efeitos estimuladores com a utilização de doses baixas ou médias, seguidos de efeitos inibidores ao usar doses altas. Numa série de experimentos estudamos o efeito dos fármacos antiinflamatórios comuns e dos analgésicos, de tipo não esteróide,

na adesão das plaquetas humanas [Andrioli *et al.*, 1995; Andrioli *et al.* 1997]. Estes fármacos são notadamente inibidores da enzima cicloxigenase plaquetária, onde esperávamos observar efeitos inibidores sobre a atividade funcional plaquetária. Ao invés disto, paradoxalmente, observamos um efeito estimulador na adesão, pelo menos com doses médio baixas (200 μM), enquanto que com doses elevadas (1000 μM) o efeito foi de inibição. O mecanismo deste efeito paradoxal está provavelmente ligado ao aumento do cálcio intracelular, a exposição de proteínas adesivas sobre a membrana e ao fato de que a adesão plaquetária (diferente da agregação) não altera a inibição da cicloxigenase.

No último quadro (F) observamos o fenômeno do efeito *rebound* (efeito “rebote”): o sistema sobrecarregado com uma dose elevada de uma substância tóxica (traçado inferior) sofre uma inibição progressiva, enquanto que se a dose é mais baixa (traçado superior), há uma primeira fase de inibição e em seguida uma recuperação que leva o sistema, depois de um tempo, a uma maior capacidade em relação ao estado de partida (antes do tratamento). Chamaremos este fenômeno “inversão de efeito” ou “hipercompensação” e é um outro modo que temos para representar o fenômeno de hormeses [Furst, 1987]. Um exemplo típico deste fenômeno existe quando tratamos células em cultura com doses baixas de um composto tóxico (por exemplo, o cádmio); após um aumento inicial do índice de mortalidade desenvolve-se um estado de maior resistência ao tóxico em relação às células que nunca tinham sido tratadas [Wiegant *et al.*, 1997]. Os fenômenos de “rebote” e os efeitos paradoxais interferem nos efeitos clínicos de muitos fármacos convencionais causando na sua utilização sérios. Estes problemas estão descritos de forma detalhada nos trabalhos recentes [Teixeira, 1999; Bond, 2001].

Um outro ponto importante para considerar é a sensibilidade ou a situação biológica do organismo que está sendo tratado. Considera-se que um sistema está perturbado (tanto seja de um animal doente ou um paciente), quando o mecanismo de autocura está sendo continuamente solicitado à causa da contínua tentativa de adaptação. Podemos afirmar que a sensibilidade do sistema a uma possível regulação externa em circunstâncias específicas está profundamente alterada pela própria doença. Por exemplo, é muito provável que um tipo de sensibilidade seja estimulada, enquanto que outras sensibilidades, principalmente depois de repetidos contatos específicos com certos receptores, sejam diminuídas ou possam sofrer uma adaptação. Um composto que quase não possui efeitos sobre um organismo são é possível que provoque mesmo em doses baixas efeitos específicos relevantes ou evidentes num sistema doente que já foi sensibilizado. Ou ao contrário, é também possível que um composto diferente, cujos efeitos sobre o organismo são,

apareça como uma estimulação, não tenha efeito algum ou tenha um efeito oposto sobre um organismo doente. Neste caso, a inversão dos efeitos pode ser determinada pela existência de um desequilíbrio entre dois sistemas homeodinâmicos que se encontram em opostas, como dissemos anteriormente. Em conclusão, vários modelos experimentais demonstram que a *inversão dos efeitos* de um certo tratamento pode ser obtida fundamentalmente de três modos:

1. modificando as *doses* do composto ou a *duração* das aplicações do tratamento; por exemplo, altas doses ou longo período de aplicações de uma substância podem resultar inibidores, enquanto que doses baixas ou período breve de aplicação podem ser excitadores (como veremos em detalhes mais adiante, pode também se verificar o contrário, de acordo com os métodos experimentais utilizados);
2. aplicando sempre a mesma dose ou o mesmo tratamento a um sistema que pode apresentar *diferentes estados de sensibilidade* ou uma reatividade diferente ao composto; o mesmo composto pode causar efeitos de estimulação do crescimento se o sistema ao qual é aplicado está com saúde ou não perturbado, enquanto pode resultar inibitório e com efeitos supressores se aplicado a um sistema patológico ou previamente alterado;
3. administrando o mesmo composto (ou dois compostos similares) através de diferentes *vias de administração*: uma via (por exemplo, injeção parenteral) pode causar ativação ou aumento da resposta, e a outra via (por exemplo, via oral) pode causar supressão ou tolerância.

Interesses gerais dos fenômenos de inversão dos efeitos

Os estudos que mostramos até aqui indicam que os modelos de inversão dos efeitos dos sistemas biológicos estão embasados numa vasta série de dados experimentais advindos de várias linhas de pesquisas biomédicas modernas. Ninguém pode ignorar que a maior parte dos efeitos toxicológicos e farmacológicos mostram curvas dose-resposta típicas de tipo sigmóide. Existe uma série de exceções a esta regra que demonstra que o efeito de uma certa substância pode ser tanto positivo (isto é, estimulador ou sensibilizador) como negativo (inibidor ou bloqueador), de acordo com a dose empregada, com o tempo de administração e com as condições nas quais se encontra o sistema tratado.

Os efeitos horméticos podem ter mais de uma explicação ao nível dos receptores, dos mecanismos de transdução de sinal, de regulação enzimática, ou de expressão gênica, de acordo com o modelo experimental e o sistema em questão. Se considerarmos os mecanismos envolvidos fica evidente que os denominadores comuns encontram-se na resposta ao nível do tipo de recepção

do organismo ao fármaco e/ou às substâncias tóxicas. Entende-se que a resposta de uma célula envolve uma ou mais modificações moleculares e reações bioquímicas, a reação mínima possível (logo após uma estimulação mínima de sensibilidade) é uma tentativa de compensação das mudanças potencialmente danosas que possam ter sido causadas pelas doses médio-altas do próprio composto. Estes fenômenos são reminiscências da já citada “lei de Arndt-Schulz”. Fizemos apenas uma explicação geral para um esclarecimento do mecanismo (ou mecanismos), mas obviamente que para a maior parte dos efeitos paradoxais observados são necessárias ainda mais pesquisas.

Este estudo mostra que o tradicional conceito de “semelhança” é um problema biológico e médico, de crucial importância: muitos pontos sugerem que a reavaliação científica do princípio de semelhança é digna de mais atenção [Boyd, 1936; Bellavite et al., 1997c; Teixeira, 1998]. A importância deste conceito está na sua capacidade de poder representar uma estrutura ampla e unificadora de referência para modelos teóricos que expliquem tanto o corpo de evidência empírica, resgatada de toda a literatura médica, como a evidência experimental emergente de efeitos paradoxais ou de efeitos aparentemente opostos, descritos por diferentes pesquisadores, em diferentes linhas de pesquisa, que vão da biologia molecular a imunologia e à neurobiologia.

Quando esta estrutura conceptual adquirir mais credibilidade e for cada vez mais documentada ao nível experimental, alguma das aparentes contradições entre a abordagem da medicina chamada de empírica (ou *fenomenológica*) e a abordagem da medicina chamada de científica (ou *racionalista*) poderiam ser resolvidas numa única linha de raciocínio.

Uma segunda razão pela qual a reavaliação do princípio de semelhança é digno de atenção é porque pode ser utilizado como “princípio heurístico”, ou seja, como idéia inovadora, sobre a qual podem ser concebidas novas hipóteses experimentais. Cada pesquisador no seu campo específico poderia projetar novos experimentos baseados no princípio de “inversão dos efeitos”. O conhecimento do fenômeno também poderia favorecer uma explicação positiva e frutífera para os resultados de certos experimentos, que possam parecer conflitantes ou mesmo em contraposição com as hipóteses iniciais. Encontrar resultados inesperados ou paradoxais é uma experiência comum entre os cientistas, mas freqüentemente estes resultados são justamente ignorados e deixados de lado por não se adaptarem aos modelos teóricos vigentes. Olhar para os efeitos inversos segundo o princípio geral da semelhança poderia ajudar a estimular os cientistas a reavaliar estes dados de forma positiva: estes apareceriam como uma expressão dos fenômenos de autocura que caracterizam os sistemas biológicos complexos.

Em terceiro lugar, a consciência de que os compostos tóxicos e as radiações a doses baixas possam ter efeitos benéficos poderia condicionar positivamente as avaliações dos níveis ótimos de exposição ambiental aos agentes aos quais a população fica exposta. Em função das evidências que acabamos de discutir é razoável considerar que o rígido cálculo do risco baseado num modelo linear possa ser substituído em muitas circunstâncias por uma abordagem de avaliação mais pragmática, baseada numa apurada avaliação da análise dos dados epidemiológicos e experimentais sobre os efeitos da exposição a uma substância numa determinada área [Goldman, 1996; Friebel, 1996]. Foi demonstrado que se levamos em consideração a existência da hormese o modelo lógico básico para determinação do ED50 (ou seja, a concentração de substância na qual se manifesta 50% dos efeitos), e seu respectivo intervalo de confiança, não se adapta e deveria ser reexaminado e caracterizado por novos parâmetros [Brain e Cousens, 1989; Van Ewijk e Woekstra, 1993]. Imagina-se também que uma certa substância tóxica ou um certo grau de irradiação teria um efeito positivo em doses pequenas numa determinada área em torno das zonas de maior risco de patologia, poder-se-ia estabelecer uma zona de maior bem-estar, portanto, resulta de importância crucial no estudo epidemiológico delimitar áreas de pesquisa específicas (levar em consideração uma área muito mais ampla poderia anular estatisticamente o efeito real na área de alto risco). Enfim, o *princípio de semelhança* poderia ser considerado como um caminho de reavaliação das estratégias terapêuticas, de acordo com as duas linhas principais, ou seja, administrando o “similar” adequado, como a substância que intervém sobre os notados mecanismos patogénicos da doença (aquilo que em farmacologia se chama composto “análogo”), ou administrando o “similar” indicado como um composto que provoca sintomas similares aos da doença (homeopatia hanemanniana clássica ou homeopatia de ressonância eletromagnética). Em relação às aplicações homeopáticas do princípio da semelhança nos estenderemos amplamente na última parte do texto.

Num sentido mais amplo, poderíamos dizer que o “similar”, em qualquer que seja o tratamento terapêutico utilizado, provoca manifestações similares à doença que se quer curar. Um exemplo não farmacológico, mas físico, é oferecido pela massagem de uma parte contundida do corpo ou de uma parte afetada por uma dor reumática: a massagem faz passar a dor (provavelmente porque ativa mediadores presentes que o trauma fez acumular ou porque desencadeia mecanismos de reflexo nervoso), mas a própria massagem constitui também um pequeno trauma e se efetuada com força é efetivamente um trauma que provoca dor persistente, mesmo que seja por um curto tempo. Poderíamos também mencionar a dor músculo-esquelética causada pela injeção de água destilada ao nível subcutâneo; trata-se de um procedimento

que causa dor imediata, mas que induz uma anestesia, chamada “contrairritação” ou “hiperestimulação” [Byrn *et al.*, 1993].

Reflexões sobre a dor

Diminuir a dor do homem é um dos principais objetivos da medicina, no entanto freqüentemente isto não é totalmente possível, outras vezes não é nem mesmo útil e, às vezes, a própria dor possui uma significativa função fisiológica. A dor deve ser vista também numa perspectiva dinâmica, em relação ao sistema todo do homem, considerando-o na sua globalidade psicofísica e inclusive em relação aos seus semelhantes também. Deste modo, as reflexões sobre o sentido da dor pode chegar a ter abrangências de ordem filosófica. Sem querer me aprofundar neste tema difícil e complexo colocarei aqui apenas alguns pontos de reflexão, extensamente tratados num trabalho que realizei conjuntamente com M. Zatti [Bellavite e Zatti, 1995; Zatti, 1996].

Dor e liberdade

Podemos observar uma relação muito estreita entre a dor, a teoria da complexidade e a liberdade humana [Zatti, 1992; Zatti, 1994]. Em várias ocasiões foi sustentado que a matéria pela qual é constituído o universo, e em particular os organismos vivos, não obedece a regras mecanicistas, fixas e previsíveis. Justamente por isto com freqüência acontecem eventos que não podemos prever, entre estes encontramos os desastres, as calamidades, os acidentes que acabam sendo doenças em grande escala, tendo como conseqüência a presença da dor inclusive neste caso em especial da dor coletiva. Isto vale tanto no que se refere ao ambiente em geral (a biosfera) como no que se refere à relativa instabilidade de ordem biológica. Mas, é justamente nesta circunstancia, que não é completamente determinada na sucessão dos eventos possíveis, que temos a possibilidade da existência de liberdade e escolha, ou seja, que coloca aos sujeitos com maior liberdade de ação. Outros tipos de males possuem inclusive uma relação casual com a liberdade, ou porque podem ser provocados pela livre vontade com desvio (o mal de Caim), ou porque a própria existência da liberdade, em sujeitos livres, neste universo é permitida desde que exista a incompletude da “algaritmicidade” pela qual são possíveis também as catástrofes, e que são hoje explicadas em parte pela teoria do caos. As leis que governam a natureza não são rigidamente determinísticas deixando espaços amplos para a indeterminação, a imprevisibilidade, o que leva a incompreensível desgraça. Apenas uma capacidade deste tipo pode por outro lado permitir a existência de sujeitos capazes de exercitar a liberdade no universo.

Significado fisiológico da dor

Uma outra abordagem para explicar o sentido da dor pode ser dada pela medicina do racionalismo científico. Considerando a fisiopatologia dos órgãos e dos sistemas dos seres vivos vemos de forma clara que a dor física está sempre associada a uma situação de ativação, localizada ou generalizada, da homeodinâmica celular ou tecidual. Isto representa numa análise global que o sintoma da doença seria uma campanha de alarme (que registrada ao nível central, induz um comportamento de proteção), como um mecanismo que por si só coloca em movimento a resposta inflamatória e reparadora ao nível periférico. Os próprios mediadores (histamina, serotonina, quinina, prostaglandina, neuropeptídeos, etc.) causam dor, já que irritam as terminações sensitivas dos nervos e desencadeiam uma vasodilatação, que permite maior irrigação na área afetada estimulando a função das células de defesas biológicas (por exemplo, os glóbulos brancos). Portanto, deste ponto de vista biológico e biomédico se não existisse a dor o organismo não saberia agir, pela falta de sinais e de mecanismos, para compensar e remediar a possível lesão.

A dor de uma ferida chama a atenção sobre a causa que a provocou, por exemplo, uma espinha ou uma farpa, induzindo sua remoção; a dor de uma isquemia (quando diminui o fluxo do sangue de uma certa parte do organismo) pode salvar do infarto ou da gangrena, levando ao repouso; a dor de uma infecção de dente pode salvar de uma septicemia (difusão de bactérias no sangue, ao nível de todo o organismo) promovendo a inflamação e, conseqüentemente, a defesa antibacteriana. A dor, então, deste ponto de vista apresenta-se como uma experiência que favorece a ativação ou a recuperação e a utilização de uma série de funções defensivas e de preservação, que permitem uma adaptação maior para a sobrevivência do organismo no seu conjunto.

Esta abordagem da problemática da dor, sobre tudo a física, acaba dando-nos uma visão para certos aspectos positivos desta, que induz o médico (e o paciente) a enxergar a dor não apenas como um inimigo a ser eliminado e sim como um sinal necessário, de passagem, em direção a um estado de saúde reconquistada. Esta abordagem possui um limite preciso que é quando se considera a existência de doenças incuráveis e de dores absolutamente desproporcionais à causa desencadeante.

O homem experimenta também a dor psicológica, moral, espiritual (a dor pela perda de alguém, ou de algo muito querido, compromete a própria vida, a dor da consciência do mal em si mesmo e no mundo) e esta é a dor mais típica do ser humano. Para este tipo de dor uma explicação fisiopatológica, obviamente, não é suficiente e devemos procurar referências de outro nível e gênero.

A dor como ocasião de abertura

A abordagem exposta acima, que reconhece um papel positivo da dor, esta pode ser positiva não pela dor em si, mas apenas quando existe um motivo para a *experiência da dor* e, principalmente, quando sua presença contribui para a cura do organismo no seu conjunto. Mas este conceito pode ser aplicado também na dor aparentemente privada de finalismos fisiológicos (teleonomia) Para esta difícil pergunta poderíamos talvez dar uma resposta positiva, ao admitir que as “leis da complexidade” são válidas inclusive para a vida psíquica e para a vida transcendental.

Neste campo o homem deu muitas respostas à questão da dor, que já foi tratada por filósofos, poetas, místicos e que constitui um ponto importante em todas as religiões. Pode-se dizer, em geral, que o sofrimento não é totalmente negativo, mas a experiência dolorosa deve ter um sentido. Poderíamos acaso fazer uma abordagem racional, ou algum tipo de *generalização*, para estas experiências subjetivas dolorosas, das pessoas que são irrepetíveis e únicas, e que de certa maneira, muitas vezes não conseguem expressar a sua própria realidade interior?

Segundo a abordagem da teoria da complexidade, o sentido da dor poderia ser compreendido na *recuperação da potencialidade interna* ainda não totalmente utilizada, ou na *abertura* do sistema-homem para qualquer *algo* que resida fora ou qualquer *outro* que não seja si mesmo, abertura que faça experimentar um alinhamento do próprio eu (interior) em direção a um estado de maior harmonia e de maior consciência.

O conceito que utilizamos sobre os sistemas vivos é o de sistema vivo como *um sistema aberto e dissipativo* em relação a sua capacidade intrínseca de manter a própria ordem interna, que se mantém graças a um contínuo fluxo de energia, matéria e informação que o atravessa e a contínua dispersão de entropia no ambiente. A “abertura” do sistema vivo, o mantém num estado de contínuo desequilíbrio e de contínua cooperação entre muitos subsistemas, faz com que seja capaz de dispersar a entropia, que de outro modo – se fosse fechado – o levaria inevitavelmente, segundo as leis da física, ao equilíbrio termodinâmico e à sua posterior dissolução. Por isto neste caso, abertura, comunicação, instauração de ligações e a dissipação da entropia de um sistema complexo equivalem à vida e à evolução.

O “modo de pensar” segundo o paradigma da complexidade nos conduz a considerar que existem *analogias* entre os diversos planos da realidade, do microcosmo ao macrocosmo, e que as leis da complexidade são aplicáveis às moléculas, às células e também à vida psíquica e aos relacionamentos. Assim, uma perspectiva de *abertura* também em relação ao que está fora de si – e, portanto, em relação a outro homem ou ao transcendente – não só não é

irracional como é profundamente útil à própria natureza do homem e ao seu crescimento.

O homem é um sistema que poderia ser representado como um conjunto organizado de muitos planos sobrepostos ou de esferas concêntricas: um nível físico-molecular, um nível celular-orgânico, um nível psico-mental, um nível espiritual e “ontológico”. A *abertura* do sistema-homem “enquanto homem” não pode ser de outra forma que, em primeiro lugar se relacione a outro homem, para depois se relacionar com a sociedade dos homens e, eventualmente, sua abertura se dirige ao próprio pai-Criador (desde que se admita sua presença). Se a dor tem esta função a podemos levar em consideração, ou seja, como ocasião do crescimento do homem enquanto homem. Em outras palavras, a dor, que poderia não possuir um sentido num plano determinado (como, por exemplo, num plano celular e orgânico porque é incurável ou “não-cura”), poderia assumir um sentido desde que visto num contexto diferente, que leva em conta a importância de considerar o relacionamento do homem – enquanto homem – com os próprios semelhantes, com o Criador, mas também com si próprio.

Mas aqui entramos num campo onde a ciência sabe pouco e diz pouco, porque a dor aparece como um grande mistério, inseparavelmente ligado ao mistério do homem e da própria existência do universo. As interrogações sobre o sentido do sofrimento, em particular do sofrimento do inocente, não pertencem apenas aos filósofos, mas também às pessoas em geral, aos doentes e aos médicos. Muitas das manifestações das crises espirituais individuais das pessoas e da sociedade derivam em última instância da falta de resposta a estas perguntas. A tentativa de uma revisão holística e ao mesmo tempo desde a visão do racionalismo da medicina, como a que estamos realizando neste trabalho, não poderia elucidar estas questões de uma forma completa razoável, inclusive porque este não é o espaço mais indicado para nos aprofundarmos neste tipo de questionamentos.

Para terminar transcrevo um pensamento sintético do grande prêmio Nobel Van der Meersch, *Corpo e Anima*, cujo diálogo entre os protagonistas - dois médicos com profundo sentido humanitário – sintetizam muitas reflexões e considerações sobre o significado clínico e ao mesmo tempo espiritual da dor: “*O sofrimento é o grande educador do homem, Doutreval. A medicina clássica esqueceu até que ponto isto é verdade, inclusive ao nível do plano fisiológico. Esta medicina nos ensinou a odiar a doença. Mas a final de contas, a doença esclarece, previne, purifica. Ela possui no plano material as mesmas causas, ignorância, excessos, rebeliões, que o sofrimento possui no plano moral. Existe em tudo isto um estranho paralelismo, não é verdade?... E agora vamos ver os nossos doentes, Doutreval*” [Van der Meersch, 1997].