



Medicina Biodinamica
Papirus Editora 2002
© Paolo Bellavite

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

6

As dinâmicas evolutivas das doenças

A complexidade e a dinamicidade dos processos patológicos implicam na instauração de uma desordem estrutural nas relações (redes) entre os vários componentes dos seres vivos (moléculas, células, o organismo inteiro, etc.), como também na evolução ao longo do tempo destes fenômenos. Na evolução de uma doença típica distinguem-se fenômenos e fases que se sucedem. Compreendendo as relações de causalidade que ligam estes fenômenos e a sua cadeia seqüencial teremos um quadro real do que se pode considerar como doença, sendo possível apenas desta maneira estabelecer uma conduta terapêutica. Primeiramente ficaremos num plano ao nível geral para posteriormente exemplificarmos os conceitos de inflamações e tumores.

O quadro fisiopatológico geral

Um esquema simplificado dos fenômenos fisiopatológicos verificados na evolução de uma doença-tipo é mostrado na figura 30. Este esquema representa um quadro de referência geral, especialmente útil para a ilustração das interconexões de diversas passagens integradas de forma dinâmica. Observamos como *causas diferentes*, de vários tipos (fatores químicos, físicos, biológicos, carênciais, etc.), acabam superando as *barreiras* naturais e os primeiros sistemas de defesa provocam um *dano* bioquímico, estrutural e/ou funcional.

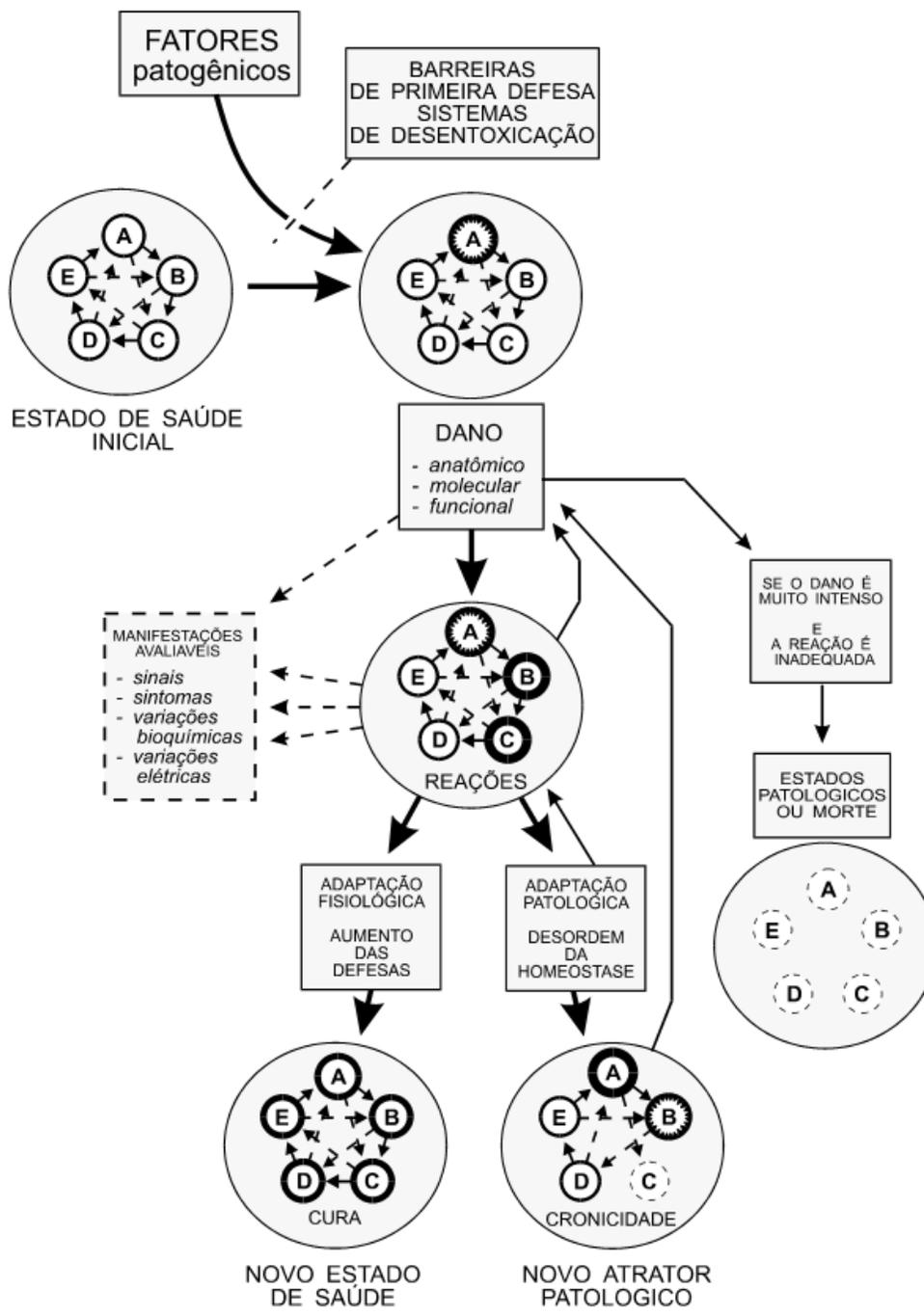


Figura 30. Esquema de um quadro fisiopatológico geral representando os eventos possíveis de uma doença, e suas relações de causa-efeito. Para sua explicação, ver o texto.

A cada tipo de dano (considerado este como uma perturbação do esquema homeodinâmico estrutural ou funcional) lhe segue uma fase de *reações* dos

sistemas responsáveis pela conservação e restauração da integridade biológica (sistemas biológicos homeodinâmicos, chamados também freqüentemente de sistemas homeodinâmicos de controle da integridade biológica). Então, estes sistemas ocupam uma *posição central* na evolução dinâmica de uma doença: um bom funcionamento conduz a uma resposta de adaptação eficaz (adaptação fisiológica), portanto, a uma defesa, a uma reparação e com uma posterior *cura*. Quase sempre uma cura fisiológica devida aos próprios processos orgânicos naturais que acabam deixando tanto o sistema como um todo, como qualquer dos seus componentes numa condição mais forte e estruturada.

É possível também que os sistemas reativos provoquem, por si só, um dano desencadeando um tipo de feedback patológico positivo (seta de retorno, reações → dano, na figura 30). Se este dano, direto ou indireto, é muito grave ou irreversível, entra-se numa situação sem retorno que pode levar a morte ou a um estado de invalidez permanente (estados patológicos).

Neste esquema mostramos uma outra evolução possível do quadro fisiopatológico: *adaptação patológica*. Esta representaria, de certa forma, uma evolução intermediária entre a cura e uma contínua agravação autoinduzida, que acaba configurando um estado novo, que chamaríamos de “pseudonormalidade”, que é uma adaptação à mudança do estado. Por exemplo, frente a um dano pulmonar que acabou reduzindo a superfície de intercâmbio alvéolo capilar, o sistema homeodinâmico que controla o nível de oxigenação vai reagir com uma produção de um número maior de glóbulos vermelhos (poliglobulia). Isto não é normal em sujeitos que não permanecem em altitudes elevadas, mas ainda não pode ser considerado como um estado patológico permanente como também não se trata de uma modificação a longo prazo. Se quiséssemos hipoteticamente fazer regressar o quadro pulmonar, a poliglobulia desapareceria.

Outros exemplos de adaptação poderiam ser a hipertrofia cardíaca e a modificação da função renal no caso de hipertensão, a linfadenomegalia da criança exposta a uma contínua estimulação imunológica, a hiperinsulinemia no obeso, a hiperqueratose cutânea ocasionada por um atrito contínuo, etc. Também podemos citar os depósitos patológicos na aterosclerose, na amiloidose, na glicogenose ou lipidose, nas calcificações heterotópicas e em muitas outras situações patológicas das doenças crônicas, que podem ser consideradas adaptações de tecido ao nível local, onde estas células procuram delimitar ou “empacotar” o material que não conseguem metabolizar.

Mesmo na adaptação patológica existe um objetivo de defesa, mas apenas parcial, desde que esteja limitado a um determinado local anatômico ou a um determinado período. Se por um lado o funcionamento do organismo é alterado de forma profunda, por outro, o organismo “tolera” esta situação

anormal como um equilíbrio aparente e provisório. A patologia está presente e continua seu curso, e a desordem homeodinâmica, mais cedo ou mais tarde, repercute sobre os outros sistemas até desencadear problemas não mais reguláveis por ajustes, como a necrose celular, a hemorragia, a embolia, etc. Entramos num novo atrator, que já definimos como doença crônica (ver também a próxima seção).

A adaptação “consente conviver” com a doença, mas isto representa de certa maneira, uma renúncia à cura completa. Fica evidente que a estratégia terapêutica, que tende a levar o organismo do paciente em direção a cura, deve procurar intervenções que removam os bloqueios formados pela adaptação. Então, a doença crônica não é absoluta nem inevitavelmente irreversível (por isto na figura 30 foi inserida uma seta de retorno do estado de cronicidade ao estado de reações): destaquemos que a reversibilidade é sempre muito difícil na ausência de uma medicação correta, no sentido de ajudar o sistema a mudar tanto a sua estrutura como o seu comportamento.

O quadrado tracejado indica que os *sinais* e os *sintomas* das doenças e das outras *manifestações mensuráveis*, mediante pesquisas laboratoriais e instrumentais, derivam das *reações* do organismo ao dano - tanto sejam estas do tipo ativo (fase aguda) como do tipo adaptativo (fase crônica) - e nem tanto aos discretos danos provocados pelo factor patológico.

Os sintomas não devem ser considerados como os verdadeiros processos patológicos que devem ser eliminados a qualquer custo. Os sintomas são as expressões da doença, sendo assim, uma intervenção realmente adequada ao nível dos sistemas homeodinâmicos (terapia), deve levar sempre em consideração o significado expressivo destes.

Fases evolutivas

Já definidos os conceitos sobre a dinâmica interna e as manifestações externas das doenças, abordaremos o que tradicionalmente se define como as fases dos processos patológicos em relação à sua evolução no tempo. Na figura 31, apresentamos de forma esquemática, as evoluções temporais possíveis (evoluções cinéticas) destes processos. Nestes gráficos, as doenças, induzidas por eventos danosos ou estressantes repetitivos (setas verticais), estão representadas numa escala de intensidade com picos mais ou menos elevados. Nesta figura é feita uma distinção esquemática entre as fases agudas/fases crônicas, e entre fases clínicas/fases subclínicas. Acompanhando-se a linha contínua da evolução dinâmica do processo patológico compreendem-se facilmente estas distinções.

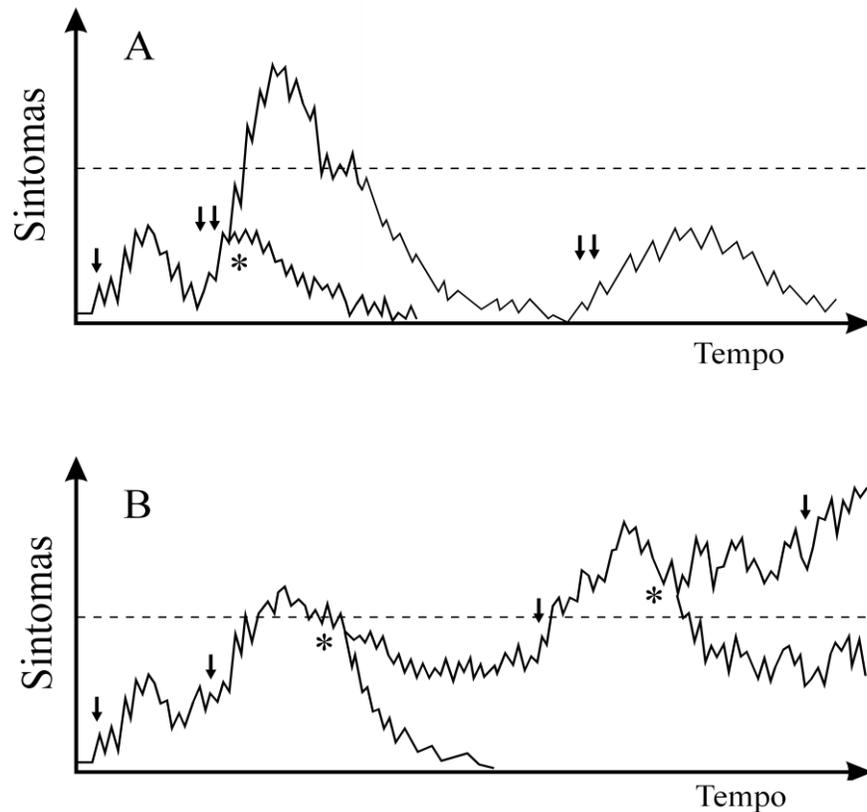


Figura 31. A evolução possível dos processos patológicos no tempo. As setas verticais indicam a ação de noxas externas. Os asteriscos indicam os pontos de bifurcação, cujo significado se explica no texto. A curva A descreve uma doença aguda típica com a cura posterior, a curva B descreve uma doença crônica.

Desordem subclínica

Nas figuras 31 A e 31 B, o primeiro pico a esquerda representa a primeira reação do organismo a uma noxa de intensidade pequena (pequeno estresse de qualquer ordem). Esta pequena reação ocorre num tempo evolutivo agudo de poucas horas ou poucos dias, mobilizando o sistema de defesa de forma subclínica, no sentido de desenvolver-se sem provocar ainda o que entendemos por “doença”. Fenômenos desta natureza acontecem continuamente, também nos sujeitos “sãos”. Isto é devido à exposição contínua do homem ao estresse ambiental, pela qual qualquer organismo, mesmo os mais sadios, apresentam oscilações de alguns dos seus parâmetros

fisiológicos. As oscilações espontâneas, mais ou menos caóticas, da homeodinâmica interna também apresentam um pequeno estado de solicitação biológica, necessitando de esforços de adaptação e de compensação.

O estado de instabilidade e de flutuações contínuas presentes nos organismos vivos está representado simbolicamente pelo primeiro pico subclínico. Este não constitui uma doença clínica, já que apenas consiste num pequeno e breve aumento de sinais e sintomas ou de discretas alterações laboratoriais, também não possui um nome nosológico, ou digamos não está “etiquetado” como doença e, freqüentemente, este estado nem sequer leva o doente a procurar ajuda médica. No entanto, seria incorreto pensar que estas pequenas alterações, desde o ponto de vista quantitativo, não possuem sua importância. Estes fenômenos, subjetivos e objetivos, não são desapercebidos para quem presta atenção aos sinais do corpo que, muitas vezes, se traduzem em sintomas como: astenia, dispepsia, palpitações, cefaléia, dores articulares, acessos de tosse ou espirros, insônia, anorexia ou bulimia, desejos e aversões alimentares, quadros de irritabilidade excessiva, dores abdominais transitórios, mudanças de objetivo de vida, etc.

Mas estas manifestações representam de fato um estado de “não saúde” freqüente que não constitui uma doença específica, e que se traduz pela grande quantidade de pacientes que são considerados pelos médicos como “doentes imaginários”, mas que na realidade expressam uma desarmonia psicofísica de forma clara e que de qualquer forma possuem ou possuirão suas conseqüências ao nível biológico.

O sujeito que sofre estes tipos de alterações não pode ser definido como doente, mas já possui uma exacerbação na sua predisposição para adoecer. Neste estado poderíamos colocar os que estão submetidos a trabalho excessivo (estresse), aos que possuem uma alimentação desbalanceada, os fumantes, os que estão expostos a doses baixas de radiações não ionizantes, como também aos que já possuem caracteres genéticos específicos, catalogados estatisticamente como pacientes de “risco” (heterozigotos portadores de doenças autossômicas recessivas, alguns grupos de HLA, raça, etc.). Até que ponto este tipo de desordem pode ser considerada “normal”, no sentido de ser uma simples oscilação reversível, ou “patológica”, no sentido de provocar patologia na presença de fatores perturbadores, é uma questão extremamente sutil e enfumaçada, a tal ponto que, freqüentemente, as mesmas situações, mesmo que muito intensas, são suportadas por alguns como coisas normais da vida, enquanto que para outros sujeitos são doenças insuportáveis. Neste nível o equilíbrio entre normal e patológico é muito precário e a evolução posterior pode levar a doença ou saúde segundo a variação de pequenos fatores.

Em síntese, se partimos de um estado de saúde ideal, temos um primeiro estágio bem inicial, no qual uma primeira desordem por mais imperceptível que seja, a não ser pela presença de sintomas muito discretos ou de variações de parâmetros clínicos apenas perceptíveis, deixa o organismo mais susceptível às alterações provocadas por agentes externos.

Doença aguda

O segundo pico mais alto da figura 31A representa uma típica doença aguda. Uma noxa suficientemente forte causa uma série de danos e de reações que configuram um “quadro nosológico” com sua típica ou quase típica série de manifestações. A emergência do quadro clínico já leva o doente a procurar um medico. Os sintomas e as mudanças anatomopatológicas, unidas às avaliações de laboratório ou qualquer avaliação tecnológica, permitem freqüentemente identificar a causa desencadeante pela qual a doença se identifica com um diagnóstico clínico preciso.

Ao refletir sobre a patogênese da doença num determinado sujeito é necessário se questionar o que realmente distingue a primeira reação (reação subclínica) daquela mais grave que pode alcançar o plano da evidência clínica? No esquema mostramos que a doença clínica é causada por uma noxa externa (estresse) suficientemente intenso (seta dupla), o que acaba sendo válido em linhas gerais mas de forma muito esquemática. Com esta análise chegamos à conclusão de que as manifestações da doença dependem fundamentalmente do tipo de resposta do hóspede. Um mesmo estado de solicitação pode causar diferentes respostas, em diferentes indivíduos: a ponto de não determinar uma doença num sujeito e ser uma doença muito grave em outro. Isto é documentado de forma indiscutível pelas doenças infecciosas: nem todos se contaminam nas epidemias que são provocadas pelo mesmo agente etiológico (*causa* da doença), e aqueles que se contaminam não apresentam a doença exatamente da mesma forma. Este mesmo conceito pode ser estendido a inumeráveis campos da medicina até considerar, por exemplo, o caso de uma emoção repentina, que pode matar um cardiopata e apenas fazer empalidecer um sujeito normal.

Na evolução dinâmica de uma *doença aguda* é de fundamental importância não só a intensidade da causa, mas (e principalmente) o bom funcionamento do conjunto dos sistemas homeodinâmicos, a tal ponto que a doença se manifesta de uma forma mais grave quanto menos otimizado está este funcionamento. Na figura 31A, indicamos com um asterisco o primeiro *ponto de bifurcação*, entendendo com isto o momento no qual os conjuntos dos sistemas destinados à defesa e à reparação influenciam – mesmo que com pequenas e sutis diferenças de comportamento – a evolução posterior da

própria doença. Se as “decisões estratégicas” destes sistemas estão em estado ótimo a doença “clínica” é bloqueada logo no início e nem se manifesta, ou então, no caso de se manifestar é neutralizada com facilidade.

Bifurcações

Nos perguntamos onde ao final se encontram as “decisões” dos *pontos de bifurcação* que são sensíveis aos fatores de regulação mesmo sendo estes pequenos, mas tão determinantes? Eles se encontram fundamentalmente nas diversas fases dos sistemas homeodinâmicos. Estes sistemas estão representados pelo sistema imunitário e pelo sistema inflamatório, mas também pelo sistema de desintoxicação do fígado e do sistema hemostático (como também de muitos outros) e tem a característica de possuir uma face dupla, porque tanto podem curar como provocar danos. O fato de que em cada caso em particular, possa prevalecer o dano ou a reintegração ao estado de saúde, depende das sutis variações do comportamento do próprio sistema homeodinâmico. O destino da reação depende da “escolha” que o sistema deve fazer, entre o preço que deve pagar, em termos de toxicidade e sofrimento, e a garantia de resgate das operações, em termos de sobrevivência do organismo. Por exemplo, quando existe uma lesão na superfície dos vasos sanguíneos, os sistemas homeostáticos (coagulação, agregação plaquetária, aumento do tecido conectivo e da musculatura da parede vascular) entram em ação para bloquear o risco de hemorragia e iniciar a reparação que for necessária. Mas acontece que estes mesmos mecanismos reparadores também podem provocar fenômenos patológicos se o sistema homeostático, por exemplo, bloqueia a circulação de forma total no vaso sanguíneo (trombose, aterosclerose).

Mas o que é que faz “pender a balança” numa direção positiva, em termos de reparo tecidual ou numa direção que não é necessária para o organismo ou que acaba resultando em patologia? Este movimento é justamente controlado pela complexidade dos múltiplos mecanismos que estão em jogo. Uma “escolha” deste tipo depende tanto de elementos isolados como receptores, concentração de mediadores, (presença de substâncias químicas exógenas), como do tipo de coordenação existente pelo controle “centralizado”, que avalia as informações provenientes dos diferentes sistemas e elementos que estão em jogo. A intensidade das diferentes respostas. é regulada deste modo Ao nível de uma determinada bifurcação, o êxito da reação pode depender de uma informação que seja significativa no plano de coordenação do ou dos sistemas que participam da reação. Este tipo de coordenação está garantida por redes cibernéticas, como o sistema nervoso e o hemato-hormonal, e inclusive, como veremos, por regulações sutis de natureza eletromagnética. Provavelmente

também por um sistema de regulação que pode ser comparado aos meridianos descritos pela medicina chinesa, onde está implícita uma informação sutil mas “inteligente” direcionada para resolver o que está sendo solicitado pelo sistema. Esta informação ao ser decodificada por estes sistemas acaba sendo útil na “escolha” da reação mais adequada para neutralizar as agressões e os posteriores danos.

A problemática de como agir ou intervir com fins terapêuticos nestas regulações de acordo a abordagem biodinâmica, será tratada na terceira parte deste texto.

Aumento de resistência

Depois que o paciente é curado de uma doença aguda seu estado de saúde melhora pelo aumento da sua resistência (no caso de doenças infecciosas, este estado é chamado de imunidade). Este fato é bem conhecido e é apresentado na figura 31A representado pelo terceiro pico: este pico mostra a possibilidade que o organismo tem de reagir a um estímulo ambiental, mesmo que intenso, com uma resposta eficiente e coordenada, de forma otimizada e, em geral, pela qual as reações se desenvolvem prevalescentemente ao nível subclínico.

Cronicidade

A evolução das doenças agudas é tal que após alguns dias, ou no máximo após algumas semanas, temos o retorno da normalidade (cura e aumento de resistência, como apresentamos nas figuras 30 e 31A). Também é possível que a evolução dos processos patológicos tome caminhos diferentes (quadro inferior à direita na figura 30 e tracejado da figura 31B). A doença está latente, sem muita sintomatologia, mas sem uma direção a cura completa: algum problema residual permanece, devido ao fato de que a “batalha” com doença aguda foi intensa, a ponto de danificar em parte o próprio hóspede (vejam, por exemplo, as cicatrizes residuais após danos teciduais ou os déficits hormonais que ficam no organismo após patologias que atingem as glândulas endócrinas, etc.), ou devido a que a causa que provocou a doença aguda não foi totalmente removida, ou porque o organismo possui uma alteração genética dos sistemas de defesa e/ou de reparação. Deste modo nos encontramos frente a uma segunda possibilidade de evolução, representada pela cronicidade do processo patológico, onde a adaptação patológica desempenha um papel fundamental. Na figura 31B representamos uma doença que possui um pico subclínico no início, seguido por uma fase clínica (presença de sinais e sintomas, ou seja, com um curso evolutivo flutuante).

Mas nem todas as doenças crônicas se manifestam inicialmente como doenças agudas. Na realidade o que acontece mais freqüentemente com as doenças

crônicas é que se apresentam em fases longas com flutuações homeodinâmicas ao nível subclínico. Por exemplo a evolução das doenças genéticas é principalmente deste tipo.

A adaptação patológica que já comentamos ao apresentar a figura 30 é uma fase de resposta orgânica na qual se distingue um momento “crítico” de decisão” ao qual se chega quando os sistemas reativos não conseguem enfrentar a *noxa* de forma adequada e retomar o estado orgânico inicial de forma rápida. Chegamos a um ponto no qual pode-se instalar uma modificação semipermanente: esta pode produzir sintomatologia ou pode ter várias conseqüências, entre elas: depósito de toxinas, hiperplasia, instauração de qualquer tipo de sensibilidade receptorial, e modificações bioquímicas e anatômicas que acabam “postergando o problema” ou desviando as conseqüências patológicas de um órgão para outro”.

Como já explicamos a doença crônica pode ser considerada como o resultado negativo da capacidade de autorganização da matéria viva,.

O equilíbrio homeodinâmico do organismo, sob a pressão ambiental e o estresse endógeno, em concomitância com uma predisposição genética e/ou com eventos patológicos agudos, entra num novo atrator.

O sistema acaba se organizando numa “nova ordem”, com suas novas regras, e seus controles múltiplos e entrecruzados, adquirem uma relativa nova estabilidade. Esta nova ordem não encontra em si própria a energia necessária para retornar ao estado de saúde originário, mas, mesmo assim, após uma perturbação qualquer, tende a retornar ao seu comportamento patológico anterior.

Um dos mais básicos objetivos médicos seria remover nesta fase a adaptação patológica porque justamente permitiria que o organismo pudesse resgatar sua saúde primária. No entanto isto é fácil de dizer e muito difícil de fazer devido à complexidade da dinâmica orgânica e da variação que existe entre um paciente e outro. É necessário considerar também que a adaptação é uma nova situação de estabilidade que acaba sendo “conveniente” para o organismo e na tentativa de remoção do que está alterado, todo o sistema é direcionado para uma fase de reações (veja a figura 30).

Consequentemente, cada conduta voltada para neutralizar ou reverter à adaptação, provavelmente, levará a um aumento dos sinais e dos sintomas com o aparecimento daqueles que precediam à própria adaptação.

Devem-se esquematizar quadros fisiopatológicos da forma mais completa possível (servindo-nos de todos os meios utilizados pelas escolas médicas) e posteriormente procurar os remédios que melhor se adaptem, levando em consideração a subjetividade e a unicidade das doenças, nas suas diferentes fases evolutivas.

Complicações

Finalmente, sempre em relação à figura 31B, mostramos o destino de uma doença na qual se sobrepõem fenômenos de adaptação e repetidas agressões pela intervenção de fatores patógenos internos ou externos. Das fases subclínicas passa-se para as fases clínicas; o doente se transforma em doente crônico, e na melhor das evoluções, pode-se esperar que alterne fases clínicas com retorno a fases subclínicas (asterisco), até que uma bifurcação posterior leve o organismo a uma situação de irreversibilidade ou de progresso da doença (fases de automanutenção, de complicações, de malignidade, dependendo dos casos). Neste estágio, um pequeno estresse, exógeno ou endógeno, pode levar o paciente à morte.

Envelhecimento

Em relação ao que dissemos sobre as últimas fases da complicação progressiva do quadro patológico, que acaba levando o paciente à morte, nos chama a atenção um ponto que não é de pouca importância. É o que de fato, de um modo ou de outro, todos os seres vivos percorrem na linha da figura 31B e terminam na zona acima e a direita. Existem alguns indivíduos que “nunca se enfermam” mas, que de qualquer forma envelhecem, até que um evento menor – uma infecção, um trauma - os leva a morte.

O que é o envelhecimento numa abordagem dinâmica? Trata-se de uma acumulação progressiva de fenômenos de adaptação patológica que acontecem ao nível subclínico.

O estado de saúde ideal é mantido com o decorrer da idade graças a um eficaz controle dos desequilíbrios, locais e gerais, que permite regular de modo rápido e sutil as flutuações da homeostase causadas pelos contínuos danos que inevitavelmente acontecem. Este controle possui, porém um custo no sentido de uma perda progressiva da eficiência da célula e dos tecidos. A resolução de todos os microtraumas, mesmo sendo eficaz, permite a não manifestação dos sinais e sintomas típicos de uma doença, mas não pode impedir que o organismo perca a sua flexibilidade e sua originária integridade nas comunicações biológicas.

Envelhecer é uma adaptação no seu estado mais puro e, neste sentido, pode ser considerada como uma doença crônica, até mesmo, a mais crônica das doenças. Com certeza, a maior ou menor eficiência dos mecanismos de eliminação dos depósitos de toxinas e da reparação dos danos possui um papel fundamental na determinação da duração da vida e nisto fatores de tipo genético possuem uma importância considerável.

Poderia-se dizer que o envelhecimento é devido à contínua existência de doenças subclínicas, que não deixam de atingir o organismo ao nível celular e

tecidual. Por exemplo, as substâncias tóxicas, os vírus, as descargas de adrenalina, as variações do pH, as radiações ultravioletas, o próprio oxigênio que serve para obter a energia metabólica. constituem traumas para as células freqüentemente importantes, Muitos dos microdanos são produzidos de uma forma endógena: é bem conhecido que muitas células do organismo podem liberar toxinas, ácidos, enzimas líticas, radicais de oxigênio e que no próprio plasma sanguíneo existem inumeráveis precursores de substâncias biologicamente ativas e passíveis de se tornarem muito “traumatizantes”, o que acontece por exemplo com os peptídeos ativos que são liberados.

Uma série de fenômenos reativos que acontecem de forma inevitável estão ligados também ao intercâmbio celular. Todos estes processos bioquímicos desencadeiam reações subclínicas reativas no sujeito são, inclusive porque a manutenção das reações em fase subclínica é justamente o sinal de uma homeodinâmica eficiente (veja os asteriscos na figura 31A e 30B). Esta é a melhor situação que podemos esperar do organismo. Em conclusão, o fenômeno da lenta e progressiva perda da eficiência orgânica e funcional parece inevitável, mesmo que a velocidade com que este fenômeno aconteça possa ser, provavelmente, modulada por intervenções preventivas oportunas, como a correção do estilo de vida e o controle máximo à exposição aos fatores ambientais patógenos.

O exemplo da inflamação

A compreensão e a regulação dos processos inflamatórios constituem um dos problemas mais freqüentes na área médica, devido ao fato deles se tornarem tanto processos defensivos como processos reativos, caracterizando-se por isto como “facas de dois gumes”.

Uma grande parte das patologias mais freqüentes da atualidade pode ser considerada como desordens do processo inflamatório, devidas essencialmente a dois mecanismos: um reconhecimento anormal dos próprios componentes, que acabam sendo considerados como componentes estranhos ou um mecanismo reativo excessivo, mesmo que oportuno, em relação ao alvo molecular (ampliação anormal, regulação ausente do processo, difusão fora da zona anatômica necessária). A inflamação é um campo que representa um argumento ideal de estudo para a medicina biodinâmica e a medicina integrada em geral. De fato, o verdadeiro objetivo deste tipo de abordagem terapêutica é o de procurar utilizar sistemas de cura que cooperem com o próprio processo de cura natural, usufruindo o potencial intrínseco existente nos seres vivos.

A inflamação, também chamada de *flogose* (a origem etimológica é a mesma e refere-se significativamente ao fogo), é um fenômeno reativo complexo onde estão envolvidos múltiplos componentes do organismo, de tipo molecular, celular e sistêmico. Nesta sessão examinaremos sinteticamente a dinâmica da inflamação, nos aprofundando no processo da cronicidade nos seus estágios essenciais, ilustrados esquematicamente na figura 32. Não se trata de uma exposição acabada de um tema extremamente vasto, e sim de reflexões sobre os principais argumentos relativos ao processo de inflamação de um ponto de vista biológico e sistêmico.

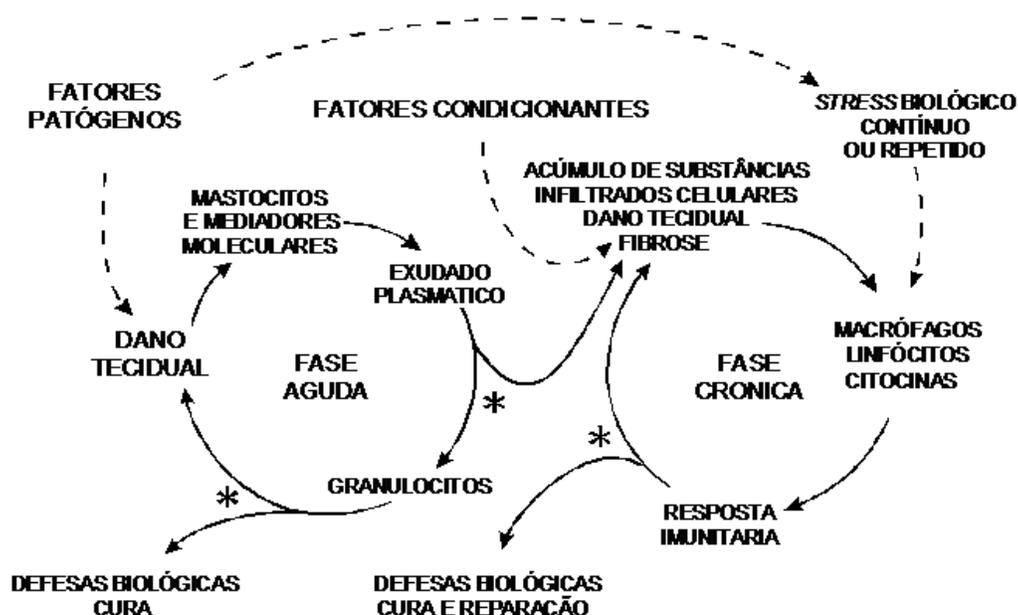


Figura 32. Esquema geral dos principais mecanismos biológicos envolvidos na inflamação aguda e na inflamação crônica. Os asteriscos referem-se aos “pontos de bifurcação”, onde se verifica uma escolha delicada entre as diferentes reações que levam a cura e as reações patológicas que perpetuam a própria inflamação e causam dano mantendo um círculo vicioso.

Esquema geral

A partir das mais variadas causas endógenas e exógenas de estímulo lesional desencadeia-se um processo no qual participam, de forma coordenada, diferentes componentes moleculares (proteínas plasmáticas, lipídeos, prostaglandinas, hormônios, peptídeos, íons, etc.) e componentes celulares (leucócitos, plaquetas, macrófagos, endotélios, neurônios, etc.). Mesmo que a

inflamação seja uma alteração local de um determinado tecido sempre fica evidente que na sua regulação participam, direta ou indiretamente, vários órgãos e sistemas.

Na figura 32 apresentamos um esquema das dinâmicas complexas envolvidas na flogose mostrando as vias fundamentais que existem entre a flogose aguda e a flogose crônica. Este esquema representa uma cascata de eventos quase que seqüenciais: partindo do momento da lesão, freqüentemente encontramos uma reação aguda cujo fim seria a cura, mas que também pode se transformar em lesão tecidual (como no caso do abscesso). Se este circuito não se resolve rapidamente temos a cronicidade: quimiotaxe, ativação de macrófagos, formação de citocinas e ativação dos linfócitos, fibrose ou “esclerose”. Temos inclusive a inflamação crônica. A inflamação crônica na visão clássica é devida ao prolongamento deste circuito e a incapacidade de cura.

A inflamação crônica geralmente aciona e potencializa a sutil e sofisticada intervenção dos sistemas de defesa (principalmente através dos sistemas de imunidade específica e pela ativação de macrófagos): é uma segunda linha de defesa. Mas esta pode se transformar no principal mecanismo de patologia quando o processo não consegue se direcionar para a cura.

O fato de que a inflamação é uma função de defesa está fora de dúvida mas, cada vez mais, presta-se atenção às doenças por excessiva ativação deste mecanismo fisiopatológico e aos danos secundários que ele provoca. Os próprios sistemas efetores e os próprios mecanismos de regulação voltam-se contra o hospede, causando uma série de doenças, cada vez mais freqüentes, devidas principalmente às funções alteradas dos sistemas da inflamação e da imunidade mais do que a causas externas. Os mesmos mecanismos podem agir com função de defesa ou de ofensa, portanto a interpretação da linguagem da inflamação (ou seja, intercâmbio de mensagens) é de fundamental importância para uma possível regulação e controle.

Se conhecêssemos o mecanismo da inflamação como se conhecem os circuitos elétricos e os mecanismos de um carro, ou o programa de um computador, poderíamos dispor de comandos bem precisos, de interruptores *on / off*, de chaves de segurança, de parâmetros de avaliação e previsão do comportamento do sistema. A diferença estaria no fato que no lugar dos interruptores usar-se-iam as moléculas. Hoje é possível projetar moléculas muito eficazes em relação aos vários aspectos do processo inflamatório, graças à engenharia genética. Estas nos permitiriam, se conhecêssemos de forma precisa os mecanismos envolvidos, atuar eficaz e especificamente no controle da inflamação.

Na prática, as intervenções atuais são muito inespecíficas, não conseguem atingir de forma específica um sistema e acabam alterando o organismo todo.

Por outro lado, os fármacos muito fortes e seletivos agem sobre um plano só ou sobre poucos fatores dos que estão envolvidos na inflamação e não conseguem levar o organismo a uma completa reintegração do equilíbrio. A pesquisa de novas abordagens e novas terapias, que agem de forma mais abrangente e que se integram com os sistemas de defesa endógenos, ficam assim justificadas.

Em cada caso, a concepção biodinâmica das doenças permite afirmar, com suficientes razões, que o organismo não é uma máquina e justamente por isto o conhecimento das peças individualmente, mesmo que importante, não permite e não permitirá nunca ter à disposição um “quadro de comando” com suficientes chaves e interruptores para controlar a evolução de uma doença de modo completo e eficaz.

O que acabamos de dizer não significa que o uso de fármacos anti-inflamatórios ou imunomoduladores seja injustificado, mesmo porque a experiência nos demonstra que funcionam, mas nem sempre de modo resolutivo e sim de forma sintomática e supressiva.

As dificuldades que se vislumbram nas aplicações destes novos conhecimentos de biologia molecular derivam principalmente do fato que, tanto na inflamação em geral como em todos os mecanismos que acabam sendo ativados, encontramos aspectos aparentemente contraditórios e paradoxais. Ao nível do plano molecular não é fácil distinguir o que é “defensivo” do que é “ofensivo”: os mesmos mecanismos bioquímicos (receptores, moléculas-sinal, enzimas como as adenilato ciclases, ciclooxigenases, quinases, bombas iônicas, radicais de oxigênio, etc.) são usados com sentidos opostos dependendo das circunstâncias. A característica “defensiva” e “ofensiva”, como também “normal” e “patológica” num sentido mais amplo, assumem um significado mais evidente se as retiramos de um nível molecular e passamos a considerar o sistema num plano de organização superior (tecido, órgão, organismo), de um ponto de vista mais amplo, global e finalístico, capaz de avaliar no seu conjunto a saúde dos portadores de uma doença determinada.

Fenômenos defensivos e fenômenos ofensivos

O processo inflamatório é de vital importância para a sobrevivência de todos os organismos complexos e está envolvido em múltiplos aspectos tanto na saúde como na doença. Não existem dúvidas sobre o papel fundamental de proteção da integridade orgânica. que o processo inflamatório desempenha. Esta proteção é exercida tanto nos confrontos com possíveis invasões de microorganismos patogênicos presentes no ambiente (luta contra infecções), como nos confrontos para evitar as modificações patológicas dos constituintes

orgânicos normais. Exemplos onde encontramos o processo inflamatório: na atividade necrótica por anóxia tecidual, trauma ou queimadura, no dano vascular e hemorragia, onde se desenvolve um tumor, em locais de tecidos transplantados, no tecido atingido por radiações ionizantes, etc. Em todos estes casos é evidente a função principalmente defensora e reparadora da inflamação. A prova disto está no fato de que alguns déficits funcionais ou a diminuição do número das células da inflamação levam rapidamente a um estado de elevada susceptibilidade às infecções.

Desde que os organismos vivos se encontram perenemente expostos a estados de solicitação, noxas e agressões de vários tipos, o desenvolvimento dos processos inflamatórios, mais ou menos evidentes, é inevitável e, num certo sentido, pode ser considerado como um fato positivo, desde que contribua para incrementar as próprias defesas naturais. As manifestações do processo inflamatório mesmo que grosseiras e dolorosas, acabam sendo o preço inevitável a ser pago com o fim de atingir o efeito de eliminação dos agentes patógenos. Estes são, por exemplo, grande parte da sintomatologia que acompanham as doenças infecciosas agudas (febre, astenia, anorexia, dor da parte infectada, eritemas).

Por outro lado, existem fenômenos inflamatórios injustificáveis e, conseqüentemente, predominantemente danosos ao organismo. Estes são, por exemplo, os relacionados a autoimunidade ou aqueles defeitos raros dos sistemas inibidores da inflamação (como por exemplo o angioedema hereditário) ou a rejeição de transplantes.

No meio destes dois extremos, encontra-se uma ampla série de doenças nas quais a inflamação, mesmo inicialmente atue fins defensivos e/ou reparadores, posteriormente se transforma por várias razões num mecanismo patogênico que condiciona o desenvolvimento da própria doença. Nestes casos, os processos fisiopatológicos desencadeados oscilam entre a ofensa e a defesa em desequilíbrio contínuo. Conseqüentemente o processo inflamatório não consegue atingir o seu objetivo reparador e provoca uma “desordem organizativa” a nível geral do organismo, pelo qual o sentido biológico final se perde.

Fenômenos locais agudos

É no tecido conectivo o território onde se desenvolvem a maior parte dos processos inflamatórios, o tecido conectivo é composto por células de origem mesenquimal, por leucócitos, por terminações nervosas aferentes e eferentes, por redes vasculares hemáticas e linfáticas, por fibras e substância fundamental. A rede dos capilares num tecido é formada por células endoteliais que se apoiam sobre uma fina membrana basal. O fluxo de sangue

nos capilares é determinado, sobretudo pelo estado de abertura das artérias e das suas últimas ramificações que são dotadas de musculatura lisa com função de esfíncter. Neste nível atua um controle nervoso, hormonal e também um controle que depende da pressão parcial do oxigênio e do pH. Quando neste território se verifica um evento traumático, como a chegada de bactérias ou a presença de toxinas ou de substâncias químicas irritantes se desencadeiam muitos fenômenos biológicos dos quais os principais são os seguintes:

As *células musculares lisas* das últimas ramificações arteriais, após uma contração inicial, relaxam, permitindo o ingresso de muito mais sangue, que circula na rede capilar, primeiro velozmente, depois de uma forma cada vez mais lenta, enchendo todo o tecido (é justamente das características de *rubor* e *calor* que deriva a antiga denominação de flogose). Nesta fase, um importante papel é desempenhado pela própria célula endotelial que, ativada pelas mudanças quimiofísicas do ambiente circundante, produzem uma série de moléculas mediadoras dos processos posteriores.

As *mastcélulas* presentes no tecido conectivo liberam os seus grânulos que contém histamina e outras substâncias, causando como consequência a abertura de espaços entre as células do endotélio com perda plasmática e formação de exudato (o antigo tumor, no sentido de edema, inchaço).

O *exudato* pode se diluir e eliminar micróbios e substâncias tóxicas, através da rede linfática, promovendo assim a ativação da resposta imunitária. O exudato pode formar uma rede de fibrina, que constitui também uma barreira à difusão de germes infecciosos. No exudato estão também presentes muitas substâncias ativas como mediadores do posterior desenvolvimento da inflamação e da amplificação das reações. Entre estas substâncias existem fatores do complemento que estimulam as mastcélulas a liberar a histamina (anafilotoxina) e outras substâncias que possuem ações direta na morte das bactérias. Alguns dos mediadores estimulam também as terminações nervosas sensitivas, causando *dor* e liberação de neuropeptídeos que, por sua vez, regulam as funções das células inflamatórias aumentando a resposta flogística [Serra *et al.*, 1988; Perianin *et al.*, 1989; Skerret, 1990].

Vemos então que a intervenção no foco flogístico é feita pelos *glóbulos brancos*, principalmente pelos granulócitos que percebendo as modificações do endotélio e dos líquidos teciduais saem dos vasos, chamados pelos produtos das próprias bactérias, dos detritos celulares, pelas endotoxinas, pelo fragmento de fibrina e pelo complemento ativado. O que se observa em múltiplos modelos experimentais é que a passagem acontece de forma coordenada pelos mediadores da inflamação, substâncias que se formam pela modificação do plasma, principalmente pelos sistemas polimoleculares

solúveis e também pelas citocinas específicas, como a interleucina-8 e as quimiocinas (ver acima).

A complexidade da regulação do sistema inflamatório se multiplica se levamos em consideração também a vertente imunitária em sentido estrito, lugar onde precisamente um processo inflamatório pode ter uma ação potencialmente lesional; este é ativado por uma desordem de informação antigênica, ao nível de anticorpos ou de qualquer outra forma de atividade linfocitária. As doenças autoimunes, por exemplo, possuem uma patogênese que se caracteriza por uma desordem de organização da “rede” reguladora da interação entre diferentes subpopulações de linfócitos. Neste intrincado jogo de inter-relações ativadoras e inibidoras, os usos dos diferentes mensageiros moleculares se estabelecem também em interfaces com outros sistemas de controle ou com outros interagentes.

Trata-se, portanto, de uma ampla série de fenômenos integrados, nos quais os fagocitos agem como células muito ativas na produção dos radicais tóxicos do oxigênio, mas também como células capazes de produzir uma série de mediadores que funcionam como sinais para outras células. Neste texto é possível destacar apenas alguns aspectos da regulação bioquímica do processo inflamatório, já que se trata de um assunto por demais extenso e polêmico.

Fase crônica

As reações vasculares e vículo-exudativas possuem uma tendência de autolimitação tanto no tempo como no espaço. Mas se não é resolvida de forma rápida, o processo evolui para a cronicidade. Nas inflamações experimentais, aplicando-se flogógenos potentes e duradouros, como as microbactérias, se observam inflamações crônicas caracterizadas por um acúmulo muito intenso de células da série branca (nem tanto granulócitos, mas principalmente monócitos, macrófagos e linfócitos, ou seja, as células da série mononucleadas). Nas inflamações crônicas se observam também uns aumentos notáveis das fibras conectivas, tanto em forma difusa como em forma de cápsula, que possui o objetivo de delimitar o processo, mas que pode também levar a complicações locais no trofismo e na função dos tecidos.

Entre as possíveis conseqüências da inflamação encontramos a esclerose: basta pensar na segunda intenção de cura de uma determinada ferida, nos quelóides, na cirrose hepática, na fibrose pulmonar, na própria aterosclerose, nos quais muitos dos elementos patogenéticos representam “uma resposta ao dano” [Ross, 1986]. De fato, o desenvolvimento de uma placa aterosclerótica se forma após um dano ao endotélio (por exemplo, devido ao fumo, a hipertensão ou a uma desordem lipídica); as plaquetas se aderem e também os monócitos se depositam sobre o endotélio. Estes monócitos englobam sob o

endotélio proteínas e colesterol que acabam formando a placa. Esta placa crônica segue uma evolução muito similar à inflamação. Também nas doenças graves do sistema nervoso como o Parkinson e o Alzheimer o mecanismo de inflamação crônica constitui um fator patogênico de relevada importância [Eikelenboom *et al.*, 1994].

A mucoviscidose (fibrose cística), a diabetes mellitus (flogose das ilhas pancreáticas), a anemia perniciosa (flogose da mucosa gástrica), as artroses, a amiloidose, a fibrose pulmonar, as silicoses, as tiroidites, muitas formas de hepatites, uma ampla série de síndromes com patogenese não esclarecida, como a esclerodermia, a sarcoidose, a doença de Crohn, a esclerose múltipla. estão entre as doenças nas quais as inflamações crônicas assumem relevância na patogênese.

Os fagócitos mononucleares (monócitos, macrófagos) são as principais células da flogose crônica. Todas estas células estão distribuídas em posições estratégicas do organismo: são fabricadas na medula óssea e transportadas pelo sangue. Mesmo no indivíduo são encontramos estas células no tecido conectivo, sobre a pele, no fígado, no baço, nos linfonodos e na medula óssea. No pulmão estas revestem as superfícies dos alvéolos; as encontramos também nos tecidos linfóides subcutâneos, no sistema nervoso (microglia), no líquido cefaloraquídeo, até mesmo nas cavidades, nas superfícies pleurais e peritoniais, nas sinoviais articulares.

Os macrófagos inflamatórios são aqueles que se reúnem aos macrófagos locais no exudato durante a inflamação mediante o fenômeno da quimiotaxe,. Na lesão “madura” da flogose crônica pode se formar o chamado granuloma, onde também se encontram células epitelóides (macrófagos epiteliais que formam uma espécie de pavimentação) e células gigantes polinucleares que representam a fusão de muitos macrófagos de forma característica (quadros histopatológicos clássicos que também servem para fins de diagnósticos). Os granulomas são conglomerados organizados de macrófagos que se aderem entre si e com outras células, como linfócitos e fibroblastos. No centro deste conglomerado pode-se encontrar um foco de necrose, em torno do qual se forma novo tecido conectivo.

Nos últimos dez a quinze anos a sensibilidade receptorial e os componentes dos macrófagos foram estudados. Os macrófagos possuem uma sensibilidade receptorial para dezenas de substâncias diferentes, que podem ser desde imunoglobulinas, lipoproteínas, a fatores do complemento e mesmo proteínas aderentes do tecido conectivo e hormônios (fatores tímicos, esteróides e neuropeptídeos). O macrófago local, mas principalmente quando se envolve na flogose, pode produzir substâncias do tecido conectivo, radicais de oxigênio, apoproteínas, citocinas, fatores do complemento, fatores de

coagulação, prostaglandinas, ACTH, endorfinas, etc. É uma fabricação de mediadores muito ativos que amplificam o fenômeno inflamatório quando o macrófago entra em contato com as estas substâncias.

Nem todos os sinais vistos provocam todos os fenômenos citados: alguns sinais controlam o macrófago num sentido (os interferons, por exemplo, poderão induzir uma ativação no sentido de produzirem radicais de oxigênio). Outros sinais como as lipoproteínas oxidadas poderão induzir uma síntese de apoproteínas ou o aparecimento de radicais, de moléculas de adesão ou a fagocitose. O macrófago é ativado em estados múltiplos: existe um macrófago responsável que possui os receptores para certos fatores quimiotáticos ou substâncias fagocitáveis. Quando recebe um sinal fica pré-ativado: tendo muita capacidade de adesão e de apresentar o antígeno ao linfócito. Um sinal posterior leva a sua ativação completa: por exemplo, atividade tumoricida e ação citotóxica.

Os processos de cronicidade possuem então as seguintes características:

1. flogose com composição marcante de mononucleares (linfócitos, monócitos, macrófagos);
2. crescimento de tecido conectivo tanto das células como da matriz, causadas freqüentemente por dano do parênquima (ver como exemplo a cirrose, na qual o tecido conectivo acaba substituindo o parênquima);
3. aumento da relação colágeno / elastina;
4. tendência para a neovascularização;
5. acúmulos patológicos intra e extracelulares, como os que encontramos na amiloidose, gota, glicogenose, os acúmulos de bilirrubina, de hemosiderina, de colesterol;
6. encontramos então fenômenos de adaptação: o organismo no seu conjunto, inclusive as células envolvidas no foco inflamatório, se adaptaria a situação. Enquanto a flogose aguda apresenta uma forte reação com fenômenos rápidos, a flogose crônica frearia esta reação, existindo de uma forma muito mais leve do que o tecido afetado exigiria.

Existem também flogoses crônicas chamadas *ab initio*, caracterizadas pelo fato de que a causa é sutil, débil e devida a mecanismos não muito intensos, nos quais parece não existir uma flogose aguda, mesmo que esta esteja presente de forma atenuada.

Mecanismos de cronicidade

As causas que impedem uma rápida resolução do processo flogístico podem ser múltiplas: arranjos genéticos do sistema HLA (desordem no reconhecimento do self), mas também causas exógenas como vírus, bactérias resistentes à morte, corpos estranhos: estes desencadeiam uma reação

inflamatória ligeira e aguda, mas a sua permanência leva a cronicidade. A flogose crônica pode levar a cura mesmo que com maior lentidão e de forma mais difícil: o exemplo clássico é a tuberculose. A inflamação crônica, normalmente, serve para potencializar e tornar mais fino e sofisticado a participação dos sistemas de defesa (principalmente em relação à imunidade específica e para a ativação dos macrófagos); acaba sendo uma segunda linha de defesa. Mesmo assim, neste ponto podem-se apresentar problemas no sentido normal de cura. Estes processos poderiam ser vistos esquematicamente como os fatores condicionantes à evolução da doença (ver figura 32):

1. impossibilidade de destruir o agente causal pela capacidade particular de *resistência*;
2. superposição de problemas locais e sistêmicos devidos aos danos do *sistema de defesa* provocados pela flogose aguda ou pelos próprios microorganismos;
3. *autoimunidade*: erro dos linfócitos no reconhecimento e na forma de atingir o alvo, ou erro na “apresentação” do alvo por parte das proteínas do sistema HLA. Na flogose crônica, conseqüentemente, pode-se desencadear o mecanismo de auto-agressão;
4. defeitos *genéticos* dos sistemas de defesa e defeitos *adquiridos* (fármacos supressores, danos das barreiras intestinais);
5. danos sistêmicos devidos à caquexia, típica das doenças crônicas e neoplásicas, devida as secreções de substâncias ativas por parte dos macrófagos;
6. *hábitos de vida* errados e repetidos (fumo, alimentação excessiva, falta de higiene);
7. podemos considerar também os *depósitos patológicos* (colesterol, amilóides, cálcio, lipídeos ou glicogênio intracelular) e mesmo a própria esclerose pode levar a problemas posteriores na circulação dos tecidos e, conseqüentemente, a problemas na nutrição celular;

A hiperplasia, a displasia e mesmo a neoplasia podem ser consideradas também como complicações a médio e longo prazo. A flogose crônica pode representar um discreto “terreno de cultura”, tanto pela presença de radicais livres como pela presença de fatores de crescimento (estimuladores), inclusive para um crescimento neoplásico. Fica óbvia a não resolução desta questão com poucos conceitos porque no foco inflamatório existem também forças que combatem o próprio tumor (macrófagos ativados, *tumor-necrosis factor*, linfócitos, etc).

Um outro aspecto - que se relaciona a tudo o que foi dito na primeira parte do texto - é o caos, que está presente normalmente na homeodinâmica de redes múltiplas e interconectadas como as citocinas, os neuropeptídeos, o sistema

endócrino, as redes idiotipo-antiidiotipo, o equilíbrio HLA-receptores imunitários. O caos em si não é um aspecto negativo, já que é justamente ele que permite a existência de flexibilidade e geração de diversidade. Mas, os sistemas caóticos podem mais facilmente sofrer perturbações no seu funcionamento. Ou seja, existem possíveis desordens no sistema de defesa, com o surgimento de fortes perturbações, em lugares específicos ou generalizados dos sistemas homeodinâmicos.

As oscilações podem induzir um sistema vizinho a um tipo de reação que muda drasticamente o próprio comportamento reacional, por exemplo, desencadeando um sistema de autoamplificação ou o bloco de uma sensibilidade receptorial. Tudo isto leva a perda da coordenação do sistema de inflamação no seu conjunto e em relação a outras exigências do organismo: criam-se as “ilhas de desordem” que se automantém e que em longo prazo causam danos irreversíveis aos tecidos, aos órgãos ou aos mecanismos bioquímicos. Os “comportamentos patológicos” são, sob este ângulo, análogos aos “atratores caóticos”, quando um esquema se consolida dificilmente sai desse estado porque está afetado por circuitos viciosos.

Nem sempre esta situação está ligada a sintomas fixos, mesmo assim é possível que no curso da cronicidade a expressão dos sintomas se atenua, mesmo porque o sistema anômalo adaptado está realmente adaptado, ou seja, não sofre de contradições marcantes que possam induzir a graves desequilíbrios dos mediadores inflamatórios. Esta situação de “trégua” é, contudo obtida apenas transferindo o desequilíbrio para níveis de diferentes desordens, sem a eliminação real desta desordem. O novo estado poderia ser o de um amplo remanejamento das funções do sistema endócrino (ver diabete), do sistema cardiovascular (hipertensão), do sistema nervoso (depressão), do sistema imunitário (emergência de clones autoreativos).

Radicais livres

Os radicais livres produzidos pelos fagócitos ativados desempenham um papel importante no processo inflamatório, especialmente aqueles derivados do oxigênio e do nitrogênio. São substâncias paramagnéticas porque existe um elétron desemparelhado na camada de valência, ou seja, a órbita mais externa da molécula. É interessante recordar que a produção de radicais livres é acompanhada de fenômenos biofísicos como a emissão de quantos luminosos (com λ de aproximadamente 570 nm) por parte de leucócitos ativados (figura 33) [Cheson *et al.*, 1976]. O significado biológico deste fenômeno não está totalmente esclarecido, considerados os efeitos de radiações luminosas e campos eletromagnéticos sobre os próprios fagócitos [Baiguera *et al.*, 1986; Ricevuti *et al.*, 1989; Shen *et al.*, 1994; Roy *et al.*, 1995], não se pode excluir

a possibilidade de que se trate de um sinal eficaz na comunicação intercelular ou no controle metabólico intracelular.

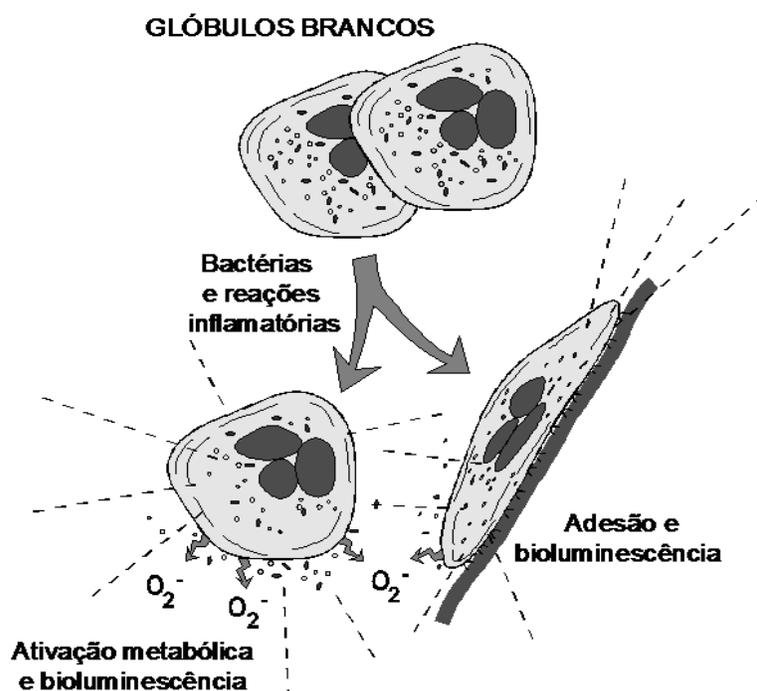


Figura 33. Representação do fenômeno da luminescência emitida pelos leucócitos polimorfonucleares quando são ativados por bactérias ou no decorrer de reações inflamatórias. Na figura são também representados outros dois fenômenos relacionados à ativação leucocitária: a produção dos radicais fortemente reagentes do oxigênio (O_2^-) e a adesão a superfícies pelas quais existem receptores específicos.

Os radicais livres são espécies moleculares altamente reativas, que possuem funções microbicidas, citocidas, de inativação toxínica e que causam despolimerização do tecido conectivo. A fluidificação do tecido conectivo na inflamação aguda está ligada, entre outros fatores, a grande quantidade de radicais livres gerados pelos neutrófilos e pelos macrófagos. Os seus efeitos intracelulares são a atividade bactericida e a oxidação dos vários substratos. Mais detalhes sobre este assunto pode ser encontrados em outros trabalhos do autor [Bellavite, 1988; Bellavite et al., 1993b; Bellavite *et al.* 1994a, 1994b]. Uma interpretação coerente do papel desempenhado pelos radicais livres (figura 34) é baseada no equilíbrio sutil dos fenômenos que tais moléculas podem realizar. Mas acabam também sendo na prática “*facas de dois gumes*”. Por um lado possuem efeitos úteis como: atividade bactericida, tumoricida, inativação toxínica, como também inativação dos mediadores que se

encontram em excesso, o que acaba provocando uma diminuição da flogose; e por outro lado possuem uma toxicidade própria, mutagênese, cancerogênese ao nível do DNA, inativação dos inibidores. Por exemplo, o enfisema pulmonar está ligado ao fato que os inibidores da elastase que destroem as fibras elásticas, são inibidos pelos radicais livres do oxigênio: deste modo a elastase pode destruir as fibras pulmonares.

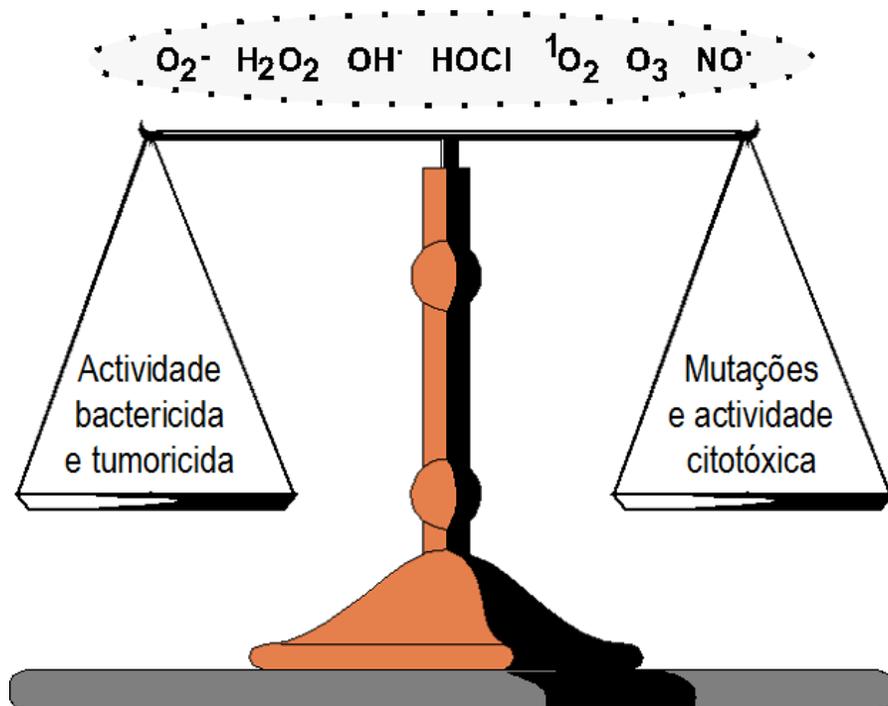


Figura 34. Os derivados tóxicos do oxigênio e os seus efeitos positivos e negativos. $O_2^{\cdot-}$ = ânion superóxido; H_2O_2 = peróxido de hidrogênio; OH^{\cdot} = ânion hidroxila; 1O_2 = oxigênio singletto; O_3 = ozônio; NO^{\cdot} = óxido nítrico.

Os efeitos dos radicais livres ao nível molecular são essencialmente modificações das proteínas (oxidações, agregações), dos polissacarídeos (despolimerização), dos lipídeos (peroxidação), dos ácidos nucleicos (quebra de cadeias, mutações). Estes efeitos são úteis ou danosos dependendo da situação nas quais estas modificações se realizam. De fato, se a liberação dos radicais tóxicos acontece no contexto de uma ação destrutiva nos confrontos de microorganismos patógenos invasores ou nos confrontos de toxinas (exógenas ou endógenas) ou de células tumorais, isto poderia com certeza se considerar útil. Por outro lado, as mesmas modificações bioquímicas podem apresentar significados prevaletentes patológicos em outras situações, como nos fenômenos de aterosclerose, dano tecidual pós-isquêmico, catarata,

enfisema pulmonar, doença de Parkinson, esclerose múltipla, choque, queimadura, artrite reumatóide, síndrome do “*distress*” respiratório, etc. Evidentemente neste tipo de problemática, o que determina o resultado “último” de uma reação bioquímica não é nem tanto a própria molécula, nem a sua quantidade, mas a “regulação” do processo num sentido mais amplo.

A oxidação das lipoproteínas também é provocada pelos radicais livres: atualmente a aterosclerose não é mais tão relacionada ao colesterol e a relação LDL/HDL, e sim ao LDL que são alterados ligando-se a outras moléculas como, por exemplo, dermatan sulfatos, glicoproteínas do conectivo, ou mesmo alterados sutilmente na seqüência dos aminoácidos por oxidação dos radicais, transformando-se assim mais aptos para o receptor “*scavenger*” do macrófago [Steinberg, 1989].

As citocinas

A febre existente nos processos infecciosos é devida à presença de substâncias liberadas pelos microorganismos. Estas substâncias foram descritas já no começo da microbiologia. Um pioneiro destes estudos foi E. Centanni que no 1893 demonstrou a presença de uma substância não protéica, termostática, em culturas de microorganismos, que ele chamou de *pirotoxina*. O termo de substância pirogênica foi mais adequado, descrita por Seibert em 1923, em filtrados de microorganismos patógenos e não patógenos. Co Tui e colaboradores isolaram em 1944 os polissacarídeos da *Salmonella typhosa*, capazes de induzir febre nos animais. Robinson e Flusser em 1944 isolaram substâncias similares do *Proteus vulgaris* e da *Pseudomonas*. Estas substâncias agem em doses baixíssimas (microgramas) e foram identificadas posteriormente com as endotoxinas (lipopolissacarídeos dos gram-negativos). A injeção endovenosa de endotoxinas produz no homem após 75 minutos aproximadamente, um aumento da temperatura corporal. A existência de um período de latência fez supor que a endotoxina não agiria diretamente nos centros termoreguladores, e sim por meio da produção de algum mediador endógeno. O termo pirogênio endógeno sérico foi introduzido por R. Grant e W. J. Whalen em 1953, que identificaram no soro de sujeitos tratados com lipopolissacarídeos a presença de um fator termogênico, diferente quimicamente dos mesmos polissacarídeos. I. L. Bennet e P. B. Beeson descobriram no mesmo ano que o pirogênio endógeno é produzido pelos leucócitos.

No final dos anos sessenta floresciam os estudos sobre os mediadores endógenos da febre, mas que não estavam ainda caracterizados ao nível molecular, mas somente como atividade. Portanto, ora se falava de pirogênio endógeno (EP), ora de *leukocytic endogenous mediator* (LEM), ou de

lymphocyte activating factor (LAF), ou também de *mononuclear cell factor* (MCF).

A busca do pirogênio endógeno foi concluída pela descoberta no trabalho de C. Dinarello, de que o principal pirogênio leucocitário é uma molécula que pesa em torno de 15.000 daltons, que se decidiu chamar *interleukin-1* (IL-1) num *workshop* internacional sobre *citocinas* realizado em Ermatigen na Suíça em 1979. Foi assim que se iniciou a era das *interleucinas*, que posteriormente entraram na grande família das *citocinas*. As IL-1 foram atribuídas muitas outras funções como a de ativar a síntese hepática de proteínas de fase aguda, de estimular as leucocitoses medulares, de desencadear a resposta imunitária. Deve-se também destacar que nos últimos dez anos muitas outras citocinas foram descobertas e caracterizadas. Destas a IL-6 e o TNF- α possuem com certeza atividade pirogênica.

A seguir apresentaremos algumas informações sobre as citocinas, sem a pretensão de se fazer uma exposição exaustiva sobre um assunto tão amplo e complexo, mas apenas a de apresentar o papel destas, na fisiologia do organismo e introduzir alguns conceitos importantes para concepção biodinâmica do processo inflamatório. O interesse por essas moléculas não é só teórico e consiste também na sua possível importância no campo do diagnóstico e da terapêutica como fator de regulações “naturais”.

O termo *citocinas* refere-se a uma vasta série de componentes protéicos produzidos pelas células segundo uma grande variedade de estímulos indutores. Os clássicos hormônios peptídicos satisfazem uma definição similar, mas eles são produzidos por órgãos endócrinos específicos, enquanto que as citocinas são produzidas por diversos tipos celulares em diferentes tecidos.

Todas as citocinas partilham, do ponto de vista molecular, a característica comum de serem constituídas de pequenos fatores protéicos, em alguns casos modificados por resíduos de carboidratos (glicoproteínas). Em geral, pode-se considerar como válido o conceito de que a ação das citocinas é aquela de um componente que age sobre receptores definidos presentes nas células alvo e ativa uma série de modificações funcionais que podem ser principalmente:

1. mediação da resposta imunitária natural e/ou específica para a produção de outras citocinas ou de outros mediadores, e regulação das moléculas de membrana (receptores);
2. ação sobre o crescimento e a diferenciação celular;
3. ação sobre a expressão e a síntese protéica de outros fatores.

A interação citocina-célula-alvo pode ser distinguida em três categorias: *autócrina*, se a citocina age sobre a célula que a produziu; *parácrina*, se a citocina age sobre uma célula vizinha, mas diferente em relação ao tipo celular

que a produziu; *telócrina*, se a citocina é produzida por um tipo celular definido e lançada no circuito sangüíneo para agir numa célula-alvo que se encontra em outro lugar.

No que se refere a sua classificação podem-se delinear algumas classes ou grupos baseando-se nas suas funções. A classificação mais recente [Akira *et al.*, 1990; Benton, 1991; Thompson, 1992; Gallin *et al.*, 1992; Romagnani, 1992; Chirumbolo *et al.*, 1995; Cassatella, 1996] distinguem:

1. as interleucinas (IL-1... IL-18);
2. as quimiocinas (C-C, C-X-C, e outras);
3. os interferons (α , β , γ);
4. os *tumor necrosis factors*, TNF (α , \cdot);
5. os *colony-stimulating factors* (CSF) para os diferentes tipos de leucócitos;
6. os *growth factors* (para as células epiteliais, endoteliais, eritroblastos, plaquetas, etc.);
7. os *transforming growth factors* (TGF);
8. os fatores neurotróficos.

Esta classificação possui uma finalidade apenas didática, já que a grande maioria das citocinas possui um notável *pleiotropismo*⁵⁸ de alvos e *redundância*⁵⁹ de ação, pelo qual a função de uma citocina de um grupo pode freqüentemente se sobrepor àquela de uma segunda citocina de outro grupo.

Um amplo grupo de citocinas (entre as quais são muito importantes os fatores de crescimento, IL-1, IL-6, o TNF- α) são produzidas pelos fagócitos após estimulações de vários tipos, desde o contato com substâncias bacterianas até interações com mensageiros endógenos, bioquímicos e hormonais. Como procuramos ilustrar na figura 35, estas citocinas possuem ações múltiplas na dinâmica da resposta sistêmica à inflamação, enquanto transportadas por líquidos biológicos (sangue e linfa) acabam ativando muitos tecidos que possuem receptores específicos.

Um dos papéis mais significativos das citocinas é aquele de promover e controlar o crescimento, a proliferação e a diferenciação celular; numerosas citocinas interferem neste processo de modo unívoco e, por tal motivo, acabam sendo conhecidas pelo nome de fatores de crescimento (*growth factors*).

O papel dos fatores de crescimento, proliferação e diferenciação celular é uma característica bastante comum na maioria destas substâncias. Trata-se de uma propriedade que permite a estas moléculas controlar a fisiologia celular de um modo muito similar ao dos clássicos hormônios peptídicos. Deste ponto de

⁵⁸ Pleiotropismo: capacidade de uma única célula ou de um único sinal de influir em muitos alvos diferentes.

⁵⁹ Redundância: quando fatores diferentes possuem uma atividade biológica similar.

vista, se trata de uma função muito delicada e, por isto, “vulnerável” da patologia: uma excessiva produção ou uma enorme estrutura molecular das citocinas pode representar um elemento patogênico fundamental no desenvolvimento das neoplasias, como é demonstrado pelo fato que os genes codificados por muitas citocinas se comportam como oncogênicos quando afetados por mutações.

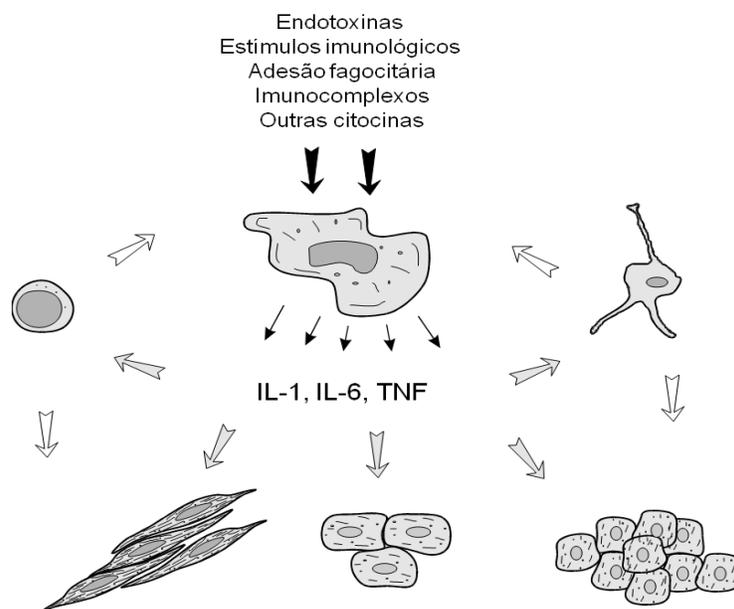


Figura 35. Citocinas multifuncionais produzidas pelos fagocitos e seus efeitos múltiplos (pleiotrópicos).

Muitas citocinas são definidas num contexto mais específico àquele da resposta imunitária. Podemos considerar por antonomásia um grupo de citocinas produzidas pelo sistema imunitário e definidas como *interleucinas*. Este termo é atribuído a um grupo de pelo menos 18 moléculas descritas até hoje, que possuem o objetivo principal de mediadores na resposta imunitária natural e/ou específica. Estas moléculas alcançam este objetivo estratégico mediando a função do sistema imune natural ou inespecífico, com o sistema imunitário específico ou anticorpo dependente. A própria função destas citocinas constitui um *network* de interações no qual as mesmas citocinas agem sobre mais células alvo.

As quimiocinas são uma família de citocinas com atividades quimiotáticas nos confrontos dos fagócitos mononucleares e dos granulócitos polimorfos

nucleares. Estes assumem um papel no sistema imunitário inespecífico e, recentemente, foram individualizados também como fatores importantes no recrutamento das células envolvidas nas reações alérgicas. As quimiocinas são divididas em duas subclasses, α e β , pela presença de uma determinada cadência de resíduos cisteínicos (C-X-C na α e C-C na β).

Os *interferons* constituem um grupo de citocinas (diferenciadas em IFN- α , IFN- β e INF- γ ou interferone imune) que induzem uma resposta antiviral e participam na regressão e necrose dos tumores. O INF- γ é um potente ativador dos monócitos-macrófagos.

Os *fatores de necrose tumoral* (TNF, diferenciados em TNF- α e TNF- β) possuem uma notável importância fisiopatológicas. A importância destes fatores se revela tanto na ação contra as infecções como na ação contra os tumores. O IL-1, como também os TNF, possuem uma ação básica nas reações febris. Em pequenas concentrações os TNF- α possuem funções essenciais na resposta imune natural: ativa os monócitos e os macrófagos em sinergia com o IFN- γ ; é quimiotático para os monócitos; induz a diferenciação destas células protegendo-as da apoptose, provavelmente, porque induz a liberação de CSF-1; aumenta a resposta dos linfócitos T ativados pelo IL-2 e a produção do IL-2, regula a afinidade e a resposta aos formilpeptídeos por parte dos neutrófilos. Por outro lado, age sobre células endoteliais no sistema de coagulação, na expressão das citocinas hematopoiéticas, sobre fibroblastos, cartilagem, tecido ósseo e tecido adiposo. Em doses mais elevadas induz febre, sonolência, produção de ACTH e estimulação hepática das sínteses das proteínas da fase aguda, até graves síndromes como o choque e a caquexia. Por outro lado, parece que o TNF- α também está envolvido nas patologias autoimunes.

O espectro de efeitos provocados por uma única citocina pode depender tanto da natureza como do estado funcional da célula-alvo. Uma mesma citocina pode ter uma atividade inibidora nos confrontos com certos tipos celulares e uma atividade estimulatória nos confrontos com outras células. É o caso, por exemplo, do TGF- β que é um inibidor das células epiteliais, endoteliais e hematopoiéticas, mas também é ao mesmo tempo um mitógeno (ativador do crescimento) para alguns tipos celulares de origem mesenquimal. Pela sua atividade inibidora no desenvolvimento da resposta imunitária, o TGF- β é considerado atualmente um imunossupressor potencial natural que poderia ter uma grande importância nas terapias das doenças autoimunes.

Nas células que podem assumir estados funcionais diferentes, propriedade típica do macrófago (residente, inflamatório, ativado), por exemplo, algumas citocinas possuem papéis diferentes, ou mesmo opostos, dependendo da

sensibilidade e disponibilidade das células num determinado momento ou numa determinada localização (figura 36) [Adams e Hamilton, 1992]. Como dissemos, as citocinas interagem umas com as outras numa dinâmica de *redes in vivo*. As citocinas podem estimular ou inibir a síntese e a secreção de outras citocinas, tanto de forma direta como modificando a resposta da célula a outros agentes indutores (ver figura 37). Muitas das atividades superpostas derivam da utilização de receptores em comum (é o caso, por exemplo, do TGF- α e do EGF) ou dos percursos similares (*pathways*) de transdução do sinal receptorial.

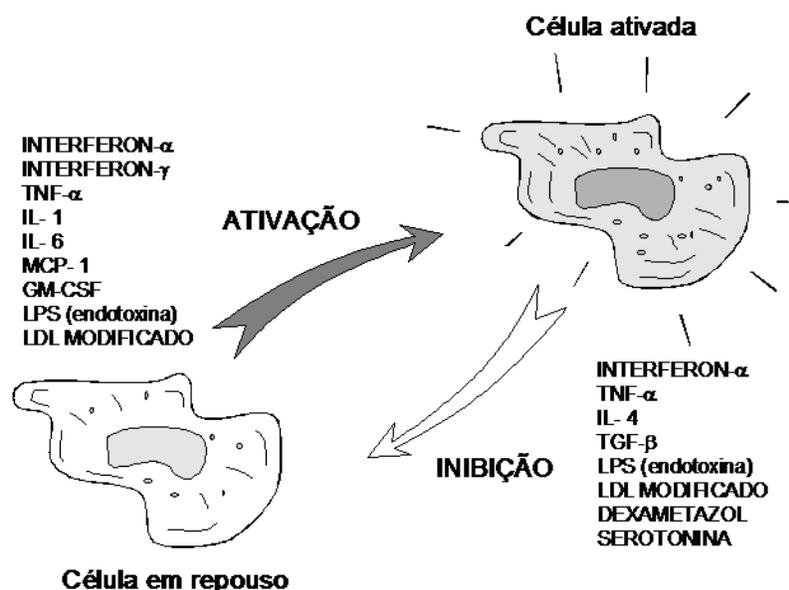


Figura 36. Compostos que causam ativação e/ou inibição do macrófago. Observa-se que algumas substâncias ativam os macrófagos em repouso e inibem os macrófagos já ativados. Isto torna teoricamente problemático seu uso como possíveis fármacos reguladores.

De tudo o que dissemos se deduz de forma clara a amplitude do espectro das modificações produzidas pelas citocinas em todo o organismo. Porém, deve-se considerar o fato de que tais moléculas, muito ativas e potentes em baixas doses, se controlam reciprocamente com múltiplos *feed-back* positivos e negativos que, por sua vez, são controlados por diferentes fatores hormonais (figura 37).

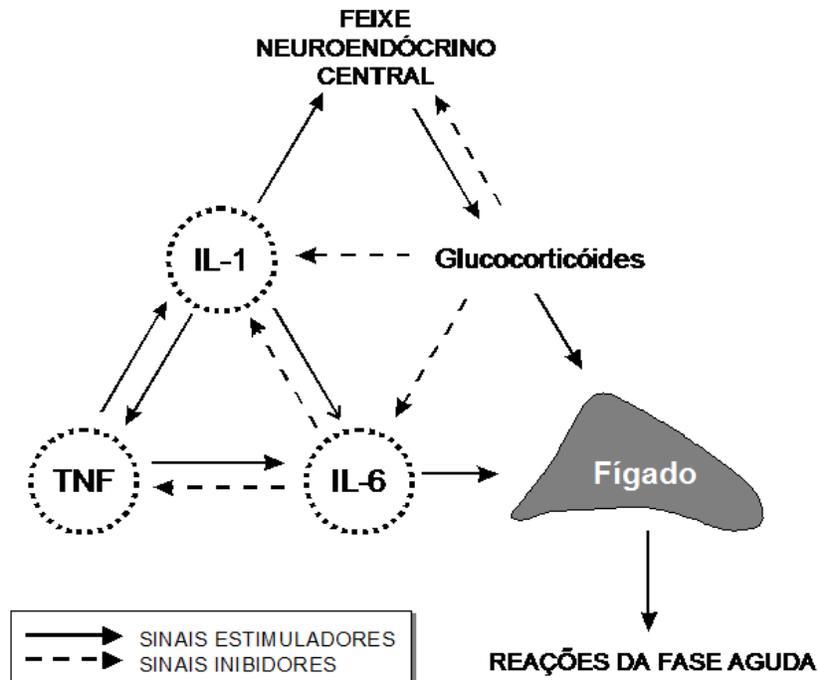


Figura 37. Relações de controle recíproco (rede) entre as principais citocinas multifuncionais.

Deste modo acabam-se formando seqüências ou cadeias dinâmicas de relações causa-efeito entre diferentes citocinas podendo acontecer que o aumento de uma (como do TNF- α) seja acompanhado em pouco tempo por um aumento das outras duas (p.e. IL-1 e IL-6), posteriormente a IL-6 sofre outro estímulo pela mesma IL-1, transformando-se finalmente na citocina principal, mesmo porque depois ela inibe a síntese do TNF- α e do IL-1; enfim acontece que se reduzindo estas duas citocinas, inclusive o estímulo para a produção de IL-6, a reação inteira cessará.

Se consideramos o que foi citado acima sobre as complexas inter-relações mediadas pelas citocinas ao nível do sistema imunitário, se compreende também porque não é fácil a sua utilização terapêutica. Antes de tudo, as múltiplas e potentes ações biológicas que elas possuem fazem com que a sua administração cause, de forma fácil, efeitos indesejados. Por outro lado, nem sempre os efeitos obtidos nos *trials* correspondem às expectativas.

Encontramos um exemplo significativo destas questões no papel desempenhado pelas citocinas nas doenças autoimunes e alérgicas. Modelos experimentais de diabete insulino dependente e de esclerose múltipla (encefalite alérgica experimental) nos forneceram, nos últimos dez anos, avanços importantes para a compreensão dos mecanismos subjacentes às doenças imunitárias. Esta última pode ser induzida pela administração de

linfócitos T *helper* de tipo 1 (Th1) no animal, produzindo citocinas como os interferons γ e TNF- α . Contrariamente, um efeito benéfico e de melhora é provocado pela administração de linfócitos T *helper* de tipo 2 (Th2), que produzem IL-4 e IL-10.

Nas doenças autoimunes existiria um desequilíbrio entre as citocinas “boas” produzidas pelos Th2 e as citocinas “ruins” produzidas pelos Th1 [Charlton e Lafferty, 1995]. Baseados nestes pressupostos foram feitos muitos estudos procurando encontrar estratégias terapêuticas que promovam o desenvolvimento de clones Th2 (principalmente com citocinas como IL-4 e IL-10).

Deve-se considerar também que nas doenças alérgicas e, em particular na asma, existe uma produção excessiva de IgE devido, provavelmente, a um desbalanceamento do sistema imunitário em relação à produção de clones Th2 [Vogel, 1997]. Isto porque alguns autores começaram a observar que as infecções infantis previnem o desenvolvimento das doenças alérgicas e que o aumento de doenças atópicas pode ser relacionado a considerável diminuição de doenças com o componente Th1 predominante, como por exemplo a tuberculose [Matricardi, 1997].

Recentemente foi comprovado no entanto que a distinção entre Th1 e Th2 é esquemática demais, pois existiriam, pelo menos no homem, formas intermediárias entre os dois tipos celulares (Th0) e que alguns modelos experimentais IL-10 e IL-4 acabaram causando mais uma agravação do que uma melhora da autoimunidade. A conclusão destes estudos é significativa: *“Quando na clínica nos propomos tratar de doenças crônicas utilizando tratamentos que se mostram eficazes em algum modelo animal, os clínicos deveríamos monitorar aguçadamente os efeitos destes tratamentos. Teremos de fato uma probabilidade grande de obter resultados bem diferentes daqueles previstos nos modelos experimentais”* [McFarland, 1996]. Deve-se considerar também que tanto nas doenças alérgicas como nas autoimunes o papel desempenhado pelos fatores psicológicos e endócrinos é de relevada importância [Ader *et al.*, 1995; Solomon, 1997].

Concluindo, a função das citocinas na fisiologia do organismo e sua utilidade nas terapias das síndromes inflamatórias e do câncer ainda é uma questão que continua sendo indagada. Tudo isto é devido ao fato de que a complexidade das citocinas e das suas inter-relações fazem com que a compreensão da atividade destas moléculas no organismo seja ainda cheia de lacunas. Provavelmente, o crescente desenvolvimento da pesquisa neste campo permitirá notáveis progressos no estudo do papel destes fatores e do significado da sua pleiotropicidade de ação.

A resposta ao estresse

O foco da inflamação possui relações profundas com todo o organismo. Estas relações são bidirecionais; a inflamação localizada pode influenciar o corpo todo e vice-versa, o estado geral de saúde influi na evolução e na amplitude do processo flogístico. Atualmente, acredita-se que os efeitos sistêmicos da inflamação sejam devidos principalmente à produção de mensageiros bioquímicos constituídos, sobretudo pelas citocinas, mas também pelos mesmos hormônios como os ACTH e TSH, ou mesmo pelas endorfinas, por parte das células envolvidas em qualquer tipo de foco inflamatório.

Pode-se considerar, por outro lado, a relação que existe entre inflamação e o sistema todo, devido à influência que exerce o sistema neuroendócrino sobre a inflamação [Goetzl e Sreedharan, 1992]. O grupo de moléculas de origem neuroendócrina com efeitos sobre os leucócitos compreende *corticotropina-releasing factor* (CRF), *tireotropina-releasing factor* (TRF), vasopresina, *vasoactive-intestinal peptides* (VIP), endorfina, hormônio do crescimento (GH), substância P, angiotensina 2, glucocorticoides, adrenalina e prolactina.

Trata-se de um assunto vasto e também difícil de abordar porque se estende da bioquímica à imunologia, à neurologia e até a psicologia, áreas evidentemente muito distantes entre si, difíceis de serem conhecidas com inteira competência por uma única pessoa e até mesmo por um único grupo ou instituto de pesquisa. Acredita-se que as reações imunitárias possam ser condicionadas por outras reações fisiológicas de modo pavloviano clássico, como também já se sabe que durante o estresse existe uma involução do timo e uma depressão imunitária. Sabe-se que as respostas imunitárias podem ser estimuladas ou suprimidas por numerosas situações de forte solicitação psíquica como perda do cônjuge, depressão, ansiedade por exames e concursos, e mesmo pelo sofrimento nas crianças abandonadas.

No que se refere ao estresse em particular, devemos considerar que se trata de uma condição constante na vida do homem e que se bem já foram elucidados seus aspectos negativos, existe também um componente positivo. O estresse positivo, chamado de “*eustress*”, estimula as respostas fisiológicas preparando o organismo para reagir com eficácia aos estímulos ambientais [Farné, 1990].

Independente da causa inicial, cada estresse (químico, físico, biológico, psicológico, endógeno ou exógeno) de intensidade suficiente, desencadeia respostas adaptativas do organismo, das quais as principais são as seguintes:

1. redistribuição da circulação sanguínea com direcionamento do oxigênio e dos nutrientes em direção ao sistema nervoso central; coração e músculos esqueléticos;

2. aumento da pressão sangüínea, da atividade cardíaca e da função respiratória;
3. aumento da gliconeogênese, da glicogenólise e da lipólise;
4. inibição da função das gônadas e da atividade sexual;
5. supressão do interesse pela comida;
6. aumento do estado de vigília e de alerta;
7. contenção da resposta inflamatória e imunitária.

A explicação da fisiopatologia do estresse é extremamente vasta e variada, podendo ser tratada por diversos ângulos. Aqui daremos particular importância aos aspectos relacionados com o processo inflamatório.

Como observamos na figura 37, a produção das citocinas multifuncionais é inibida diretamente pelos glicocorticóides, os típicos hormônios produzidos pelo organismo exposto a vários tipos de solicitação intensa. As interações neuroimunoendócrinas observadas na situação de estresse (psicológico ou biológico) são ilustradas ainda com maiores detalhes na figura 38, sobre as quais é necessário destacar os “feixes ponte” existentes na grande parte das reações ao estado de estresse se consideradas ao nível sistêmico.

Estímulos de várias naturezas, tanto de tipo psicológico (medo, emoções fortes, preparação para luta, frustrações inesperadas, vexações, relações sexuais, etc.) como as de tipo físico-químico (traumas, temperaturas limite baixas e altas, hipoglicemia, atividade muscular extenuante, intoxicações, infecções graves, etc.) determinam uma ativação maciça do *sistema de resposta ao estresse*, responsável pelas respostas adaptativas acima citadas. Estes mecanismos fisiológicos são constituídos essencialmente por dois “feixes” (cadeias de estimulação verticais que vão do cérebro às glândulas), aqui representadas pelos lados direito e esquerdo na figura 38 e por uma rede de conexões centrais entre o hipotálamo e outras áreas cerebrais.

Os “feixes neuroendócrinos”

De um lado (à esquerda na figura 38) se encontra o centro paraventricular do hipotálamo, que produz uma série de mediadores entre os quais o *corticotropin-releasing hormon* que estimula a hipófise a produzir hormônio adenocorticotrópico que, por sua vez, aumenta a produção de corticoesteróides por parte da supra-renal. Os corticoesteróides possuem muitas ações estimulantes sobre o metabolismo, no fígado e em outros órgãos, mas se os consideramos em relação ao sistema imunitário e as células inflamatórias, eles possuem um efeito inibidor nas reações mediadas por tais células (efeito anti-inflamatório que também é utilizado com fins terapêuticos).

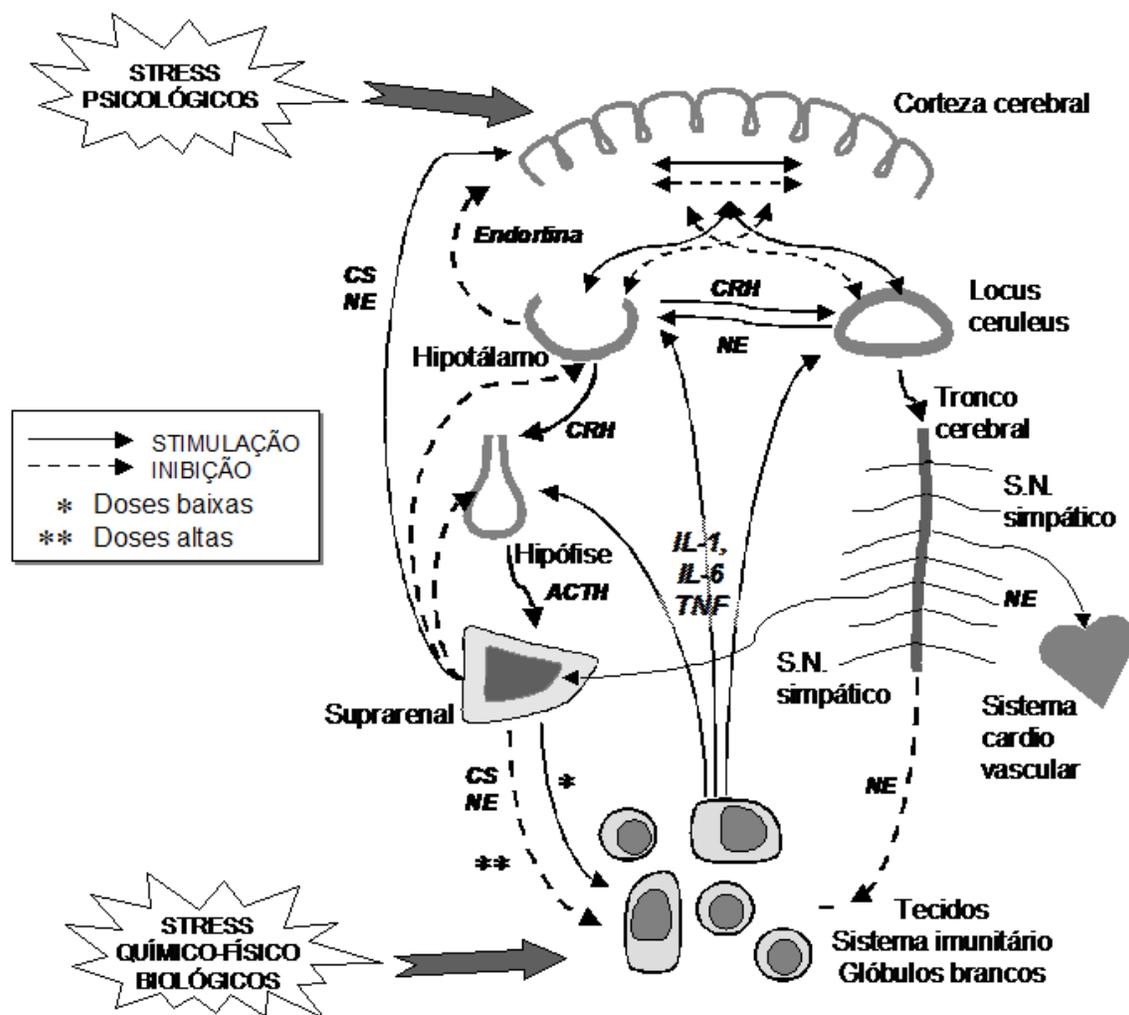


Figura 38. Interações neuroimunoendócrinas na resposta ao estresse psicológico e biológico. CRH: corticotropin-releasing hormone, ACTH: hormônio adenocorticotrófico NE: norepinefrine, CS: corticoesteróides.

Os CS possuem também um efeito de *feed-back* negativo sobre a hipófise e sobre o hipotálamo, de forma que seu aumento excessivo causa bloqueio dos hormônios, cuja produção ele mesmo estimula. É necessário ainda destacar que recentemente surgiram evidências de que o papel dos glicocorticóides não se reduz apenas ao de imunossupressores [Wilckens e De Rijk, 1997]: mesmo que todos eles estimulem a produção de proteínas da fase aguda por parte do fígado (algumas destas proteínas possuem funções defensivas), por outro lado, em doses baixas (fisiológicas basais) e em presença de endotoxinas, a

cortisona estimula a produção de citocinas, enquanto que em doses dez vezes superiores (aquelas atingidas durante um estresse intenso) a inibe.

Também é determinada (à direita da figura 38) uma ativação maciça do sistema simpaticoadrenomedular, iniciada pelo *locus coeruleus* e mediada pelos nervos simpáticos e pela medula da supra-renal. Isto leva a uma aceleração do ritmo cardíaco, a uma vasoconstrição na área esplênica e cutânea, a uma aceleração da coagulação sanguínea, a uma liberação de glicose das reservas hepáticas de glicogênio. Os hormônios do sistema simpático possuem também um leve efeito inibidor sobre os processos inflamatórios. Todas estas reações possuem, evidentemente, o sentido de preparar o organismo para a luta ou para a fuga frente a qualquer ameaça que coloque em risco sua integridade.

Sintomas centrais e periféricos

Na figura 38 são ilustrados outros dois conceitos muito importantes destes mecanismos adaptativos: o fato de que existem múltiplas conexões ao nível central entre o hipotálamo, locus coeruleus e outros centros superiores (de forma que a resposta ao estado de solicitação está integrada por projeções recíprocas, de vias aferentes de natureza psíquica e provoca mudanças de amplo espectro), e o fato de que a resposta é estimulada também pelas citocinas multifuncionais (assim se explica o fato de que a inflamação ao nível periférico causa respostas hipotalâmicas e indiretamente mudanças hormonais como o hipercorticosuprarenalismo). Este último aspecto em relação à multiplicidade de funções centrais e periféricas das citocinas está esquematicamente resumido na figura 39.

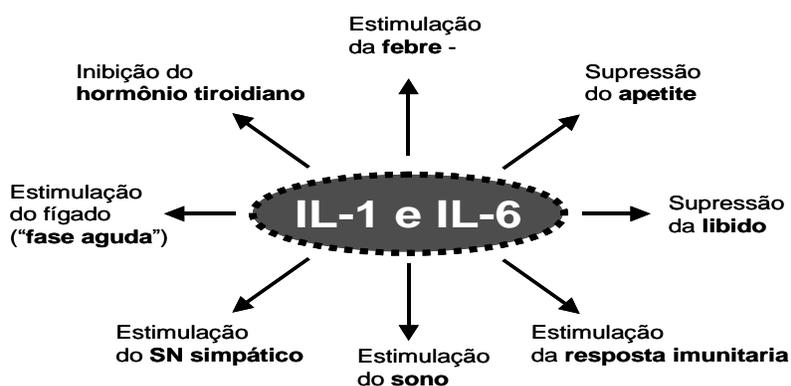


Figura 39. Efeitos pleiotrópicos de IL-1 e IL-6. Muitos dos sintomas dos estados inflamatórios agudos e da resposta ao estresse são reproduzidos no animal pela administração de citocinas purificadas.

O núcleo paraventricular e o *locus coeruleus* respondem de modo similar aos mesmos mediadores: serotonina e acetilcolina agem sobre eles excitando-os, enquanto o ácido aminobutírico, as endorfinas e os glicocorticóides têm efeito inibitório. Por outro lado, o estado de solicitação, sobretudo de natureza emocional, determina a ativação dos sistemas neuronais no proencéfalo envolvidos no controle das emoções e dos processos cognitivos, como a amígdala, o hipocampo e os sistemas dopaminérgicos mesocoticais e mesolímbicos. Do núcleo paraventricular partem vias ativadoras em direção ao núcleo arcuato o qual, por sua vez, produz uma substância (POMC) precursora das endorfinas, que reduzem a sensibilidade à dor.

Na figura 40 estão posteriormente detalhados os mediadores neurohormonais que participam na complexa rede de interações homeodinâmicas entre o sistema neuroendócrino e o sistema imunitário e a inflamação. É interessante destacar que muitos neurohormônios são produzidos também pelas células leucocitárias. Este esquema explica também o surgimento de sintomas centrais e sintomas periféricos, ou derivados de órgãos em particular formando uma totalidade integrada.

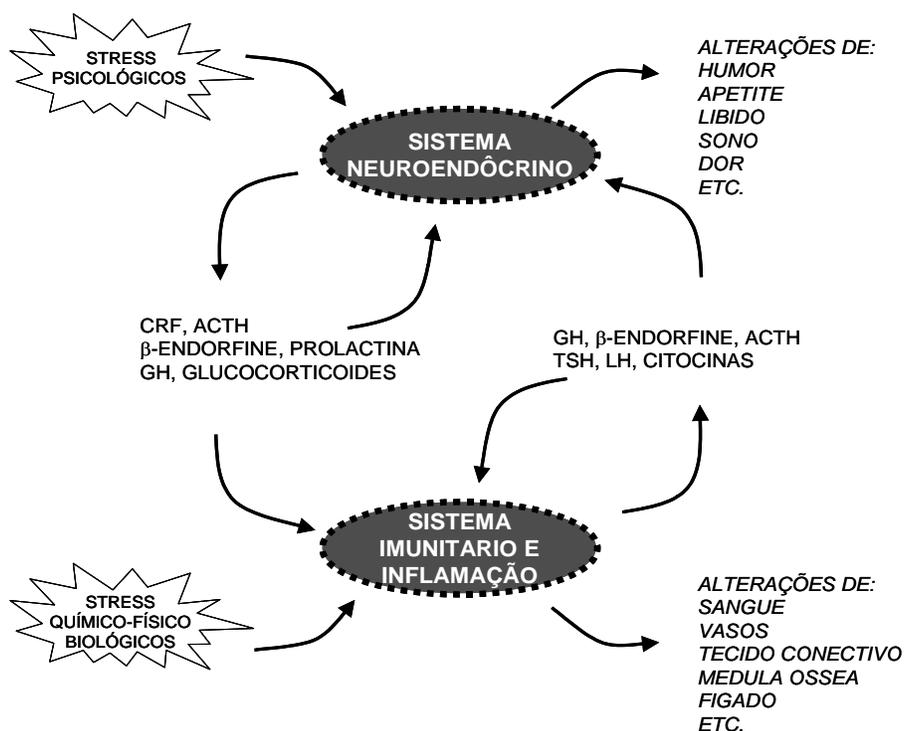


Figura 40. Ciclos de inter-relações dinâmicas entre o sistema nervoso e o sistema imunitário e as moléculas que deles participam.

Os três estados do estresse

Pode-se notar aqui que existe uma complexidade de inter-relações “no espaço” entre vários órgãos, glândulas e centros nervosos, mas que também existe uma complexidade dinâmica “no tempo”. Já os primeiros estudiosos do estresse notaram, numa importante e ampla série de experimentações realizadas em animais [Cannon, 1928; Cannon, 1936; Selye, 1936] que as diferentes reações ao estresse aconteciam de forma dinâmica, que se podem distinguir de forma esquemática em três fases:

1. *reações de alarme*, que se seguem imediatamente após o estímulo, na qual os fenômenos descritos são ativados de forma maciça e que se associam com a diminuição dos grânulos secretores das supra-renais (porque liberaram em círculo os diferentes hormônios) e diminuição do timo, e de forma geral do sistema linfático e hematológico (efeito dos corticoesteróides), hemoconcentração, hipocloremia;
2. *fase de resistência*, que surge quando a exposição ao estado de solicitação continua por um período longo, no qual a maior parte das modificações morfológicas e bioquímicas agudas desaparecem e ainda por cima invertem sua direção: temos hipertrofia da corteza supra-renal, hemodiluição, hiperclorémia;
3. enfim, se o estado danoso se prolonga além do estado de resistência, se passa ao *estado de exaurimento*, durante o qual reaparecem as manifestações do estado de alarme, mas a homeodinâmica é a tal ponto instável que esta situação conduz logo a morte do animal. A razão fundamental da deterioração progressiva é pelo surgimento do choque, com grave distúrbio da hemodinâmica, danos isquêmicos em importantes órgãos como o fígado e rins, toxemia, alterações metabólicas e coagulação intravascular.

Outras manifestações típicas da resposta ao estresse são a supressão da atividade reprodutora, a redução da nutrição, o aparecimento de úlcera gastroduodenal, o aumento da capacidade de aprendizagem e hiperemotividade. Obviamente, apesar de todos estes fenômenos biológicos e apesar destes sintomas serem bastante inespecíficos (no sentido de acontecerem como resposta a todos os agentes estressantes), pode existir um incremento deste ou daquele fenômeno segundo os agentes etiológicos e das características típicas de determinado animal ou do homem. O fato de que também os fatores genéticos são determinantes é demonstrado pelas diferenças muito marcantes que podem ser observadas nas respostas inflamatórias em cepas de ratos que diferem nas suas capacidades de resposta ao estado de solicitação máxima.

O correto funcionamento do sistema do estresse é de importância fundamental para a manutenção da homeodinâmica psicofísica e do estado de saúde, que é no fundo, a capacidade de se adaptar com sucesso aos desafios ambientais. O sistema pode ser alterado profundamente pela experiência estressante vivida em particulares momentos da vida: por exemplo, prematura separação do filhote da mãe macaca faz com que na idade adulta a própria macaca venha a ter uma secreção mais elevada e mais prolongada de ACTH e de glicocorticóides em relação à macaca de controle, com a mesma quantidade de estímulos estressantes. Uma desregulação do feixe hipotálamo-hipófise-suprarrenal provoca também no homem patologias psiquiátricas, imunitárias e até o dano neuronal de envelhecimento. Neste processo estão envolvidos os hormônios corticossuprarrenais que em doses fortes e com incrementos patológicos repetitivos acabam sendo com certeza neurotóxicos (principalmente ao nível das células do hipocampo).

Aspectos psicológicos do estresse

Uma análise puramente fisiopatológica não esclarece de fato o processo dinâmico que acontece em determinadas doenças, como por exemplo, as distonias neurovegetativas, as neuroses ou muitas doenças crônicas que mesmo manifestando-se com sintomas orgânicos possuem sua origem no estresse, principalmente endógena, com conflitos internos de natureza psicológica ou psicossomática. Existem doenças como as contagiosas epidêmicas ou como as doenças por carência que se manifestam em determinados territórios devido a situações ambientais, nas quais seria absurdo procurar a causa num problema psíquico individual. Existem muitas outras causas nas quais fatores biológicos e anatômicos se superpõem com relações complexas de causa-efeito a situações de desordem dinâmica da esfera psíquica. Portanto, apesar deste conceito ser geralmente aceito pela cultura médica atual e ser comprovável na vivência ambulatorial de qualquer médico clínico, na prática a verdadeira dimensão psicossomática das doenças não encontra a adequada valorização na metodologia clínica utilizada.

As experiências afetivas na idade muito precoce possuem um impacto forte no modo com o qual o sistema neuroendócrino responde às solicitações ambientais pelo resto da vida [ver como exemplo, Solomon *et al.*, 1968; Sapolsky, 1997; Liu *et al.*, 1997]. Este fenômeno parece ser mediado, pelo menos em parte, pelo condicionamento do sistema de resposta ao estresse. De fato, foi observado (no rato) que os animais tratados mais amorosamente pelas mães confrontados com aqueles que cresceram sem cuidados maternos, desenvolvem um número maior de receptores para os corticoesteróides ao nível do hipocampo. Isto causa uma sensibilidade aumentada ao efeito

inibitório (*feed-back*) dos esteróides produzidos periféricamente e, conseqüentemente, teremos uma produção menor de *corticotropin-releasing hormone* (CRH) e de arginina-vasopresina (AVP). Estas modificações são permanentes e fazem com que o animal adulto responda de uma forma mais breve e com menos secreção de corticoesteróides ao estado de solicitação. Desde que acreditamos que um excesso de esteróides se associa a dano neuronal (é sabido que este fenômeno possui uma grande importância também no homem nas doenças neurodegenerativas como o Alzheimer) e a imunossupressão, é evidente como um sistema de resposta ao estresse equilibrado “programado” por um bom relacionamento mãe-filho terá efeitos benéficos em longo prazo sobre a saúde.

É conhecido que comunicações neuroendócrinas anormais possuem influência no desenvolvimento das doenças como a artrite reumatóide [Chikanza *et al.*, 1992] e a AIDS [Glaser e Kiekolt, 1987]. Fatores psicológicos não possuem menos importância no surgimento de distúrbios do sistema endócrino [Liu *et al.*, 1997], imunitário [Keller *et al.*, 1983; Khansari *et al.*, 1990; Walker *et al.*, 1993; Buske-Kirschbaum *et al.*, 1997] e da própria hemostase [Hjemdal *et al.*, 1991] como também no aumento de frequência de muitas patologias como a artrite [Vandvik *et al.*, 1989], o hipertireoidismo [Winsa *et al.*, 1991], o infarte [Denollet *et al.*, 1996], a diabetes [Hagglof *et al.*, 1991], o resfriado comum [Cohen *et al.*, 1991] e mesmo o câncer [Invernizzi e Gala, 1989].

Neste texto - de colocação essencialmente biológica - não existe espaço para abordar de maneira exaustiva a temática ampla colocada pela psicossomática e principalmente pela abordagem psicoanalítica do sintoma e da doença, que tem sido e são objeto de uma longa tradição de estudos [Gentile, 1924; Carrel, 1935; Alexander, 1951; Lazarus, 1963; Jores, 1965; Mitscherlich, 1976; Goleman e Gurin, 1993]. Mas é de suma importância numa abordagem holística e integrada da medicina que estes aspectos sejam levados em consideração, já que certos casos de solicitação psíquica anômala podem ter origem nos conflitos do inconsciente, que levam a aquisição de comportamentos biológicos patológicos (“respostas condicionadas”) e assim ao surgimento da doença. Sem a individualização do núcleo fundamental destes conflitos a dinâmica de uma doença psicossomática dificilmente será esclarecida e como conseqüência nenhuma terapia poderá ser resolutive.

A complexidade da patologia neoplásica

O câncer consiste no crescimento mais ou menos incontrolado de células, por graves desordens das informações celulares (principalmente ao nível do DNA) e das mensagens que as células trocam entre si e com o ambiente. Isto porque

um fenômeno patológico é complexo como são complexas as células e os seus mecanismos de regulação, como é complexo o organismo humano na sua integridade e nas suas relações com o meio ambiente.

Aqui não poderemos e também não queremos desenvolver uma exposição sobre um problema tão abrangente, mas sim oferecer um panorama dos conceitos mais importantes que possuem relação com a abordagem biodinâmica da patologia.

Cada célula ao longo da sua vida, que pode ser mais ou menos longa segundo o tipo, desenvolve muitas atividades úteis tanto para si mesma como para o organismo, mas, se encontra essencialmente frente a uma escolha fundamental de comportamento: entrar em mitose ou se diferenciar, dito em outras palavras amadurecer ou se reproduzir. Esquemáticamente poderíamos aceitar a simplificação conceptual de que estas duas possibilidades são alternativas, ou seja, se excluem reciprocamente. Esta escolha de comportamento é freqüentemente repetida várias vezes no curso da vida da célula e do clone do qual ela deriva. A escolha de se reproduzir, de proliferar, é típica das células menos especializadas na linha evolutiva tanto do indivíduo (embrião) como do tecido (nas células basais da epiderme, blastos da medula óssea, etc.). Quando o resultado da escolha é a divisão teremos como conseqüência duas células filhas iguais a progenitora, ou seja, imaturas. Quando a escolha é a de se diferenciar, a célula assumirá progressivamente morfologia e propriedades de uma maturidade maior na linha evolutiva daquele tecido específico.

Num tecido encontram-se, portanto, células em replicação e células que vão amadurecendo pouco a pouco, para depois envelhecer e morrer. Como é sabido, as células maduras de alguns tecidos (músculo estriado e sistema nervoso) possuem uma atividade praticamente nula e irrecuperável, enquanto outras células a mantêm mais ou menos ativa segundo as exigências funcionais e estímulos ambientais. As regulações da atividade proliferativa são particularmente evidentes nas glândulas e nos tecidos regulados por via endócrina. Alguns clones celulares nos tecidos de rápida proliferação (medula hematopoiética, mucosas) conservam uma atividade proliferativa altíssima e uma escassa diferenciação, representando o pool germinativo que fornece constantemente grandes quantidades de células para o pool amadurecedor.

Por exemplo, numa população de células mielóides como as da medula óssea normal, estão presentes células (blastos) em fase proliferativa, junto a células em fase de diferenciação em direção aos diferentes tipos de leucócitos. Mesmo que as células sejam muito imaturas e estejam em proliferação acelerada estão sob estreita vigilância para que suas atividades estejam sempre em equilíbrio com a velocidade de aparecimento das células maduras e em geral com a necessidade do organismo. O controle é realizado por outras células, vizinhas

ou à distância (via endócrina), muito mais mediante fatores de crescimento e fatores de diferenciação do que pelo contato célula-célula e célula-matriz. Tais fatores são suficientemente específicos para cada tecido e frequentemente são também produzidos pelas próprias células do tecido que ajudam a amadurecer. Na neoplasia este sutil controle foi perdido e é, portanto, neste nível que os componentes biológicos celulares e moleculares iniciaram a compreensão de quais mecanismos de controle foram desconsiderados. Tanto o estudo do ciclo celular normal, como o estudo mais recente da genética das células neoplásicas está demarcando de forma rápida o quadro de como a atividade proliferativa é regulada e quais são as diferenças fundamentais entre as células normais e as células cancerosas. Por exemplo, numa população de células leucêmicas se encontrarão muito mais células em fase proliferativa e um número menor de células (ou mesmo nenhuma) diferenciadas, maduras. Como se sabe, em linhas gerais, quanto mais imaturas são as células, tanto mais maligna é a neoplasia. Algumas possíveis razões deste desbalanceamento são ligadas ao fato que as células leucêmicas possuem pouca necessidade de fatores de crescimento, ou que produzem estes fatores numa quantidade superior a necessária, ou mesmo não os produzem. As células de quase todos os tumores seguem comportamentos deste gênero.

Câncer e informação biológica

A informação é a chave mestra em qualquer sistema complexo. Para dar-mos um exemplo de tipo biológico, nos podemos referir ao controle das funções celulares ou a o defeito de regulação que provoca o câncer.

Uma célula imatura ou jovem sempre tem na sua frente duas *escolhas*: amadurecer ou se multiplicar, formando outras células maduras ou jovens. O amadurecimento, seguido do envelhecimento celular e da morte fisiológica (apoptose) normalmente bloqueia a multiplicação. De uma destas escolhas vai depender a formação ou não do tumor (excesso de multiplicação e pouco amadurecimento) ou se pelo contrário o tecido se desenvolve de forma normal e equilibrada. O erro que determina o aparecimento de um tumor é um erro na informação biológica (tanto genético como ambiental). Este é apenas um exemplo dos milhares de escolhas diferentes que a cada momento acabam acontecendo nos órgãos, células em mesmo nos indivíduos como um todo.

O câncer então é uma alteração no controle das informações: isto representa um subsistema que se desenvolve no organismo, no qual o código de comunicação está alterado em relação a aquele com o qual todas as outras células do organismo se comunicam. É um código ligado a uma configuração do genoma típico dos estádios indiferenciados ou embrionários, nos quais a

mensagem instituída é prevalecente aquela que estimula a célula a crescer e se multiplicar.

A biologia molecular demonstra que isto é devido a ativação ou a mutação dos genes chamados de “oncogênes” ou se deve mesmo a deleção, a inativação dos genes chamados de “genes oncosupresores”, estes últimos deverão dar o sinal de *stop* ao crescimento ou a vida celular. Desta forma as células tumorais crescem e multiplicam-se num estado *autô-nomo* (“lese a se mesmo”), ou seja in-controlado.

Foi observado também que o crescimento tumoral nunca está desvinculado dos controles do organismo. Inclusive para que o tumor cresça precisa da “ajuda” do organismo tanto em termos de nutrição como de implante vascular como sob a forma de sinais endócrinos, neurológicos e/ou de citocinas. O câncer necessita da “ajuda” para crescer como também de uma “permissão” no sentido de que as células de imunovigilância as células que controlam a identidade biológica, devem também permitir que as células tumorais sobrevivam.

Isto acontece tanto porque os próprios linfócitos não reconhecem a natureza tumoral neoplásica de um agregado novo como porque mesmo reconhecendo-a não conseguem neutralizá-lo ou atacá-lo de forma rápida e eficaz antes da sua instalação biológica e sua posterior difusão. Desta forma acaba se instalando um circuito informacional complexo, podendo ser de forma local (onde às células tumorais acabam se instalando num ambiente irregular, com poucos sinais inibidores e muitos sinais ativadores), ou de forma sistêmica ou seja, no organismo todo onde justamente encontra-se o nobre sistema de reconhecimento da identidade biológica, o sistema imunitário, com todas as suas conexões neuroendócrinas que nos já bem conhecemos, onde este acaba sendo ao mesmo tempo protagonista e vítima de um erro de grande dimensão. É justamente neste conceito de necessidade de regulação biológica que um tumor possui e da sua susceptibilidade sistêmica estão baseadas as mais atuais esperanças de cura do câncer.

Cancerogênese

Os principais agentes cancerígenos são, como já se sabe, substâncias químicas contidas no cigarro, no ar poluído, nos alimentos, radiações ionizantes e excitantes, radioisótopos, fármacos genotóxicos, vírus. Aqui, obviamente, estamos considerando apenas as categorias gerais dos cancerígenos em relação às moléculas com atividade cancerígena e/ou mutagênica que são da ordem de centenas. O que torna o agente cancerígeno mais ou menos deletério depende tanto da dose como da duração da exposição a estes, como também de fatores ligados ao próprio organismo como, por exemplo, a capacidade de

desintoxicação e de eliminação deste agente e a capacidade dos sistemas celulares de reparação do DNA. Mas não devemos esquecer que muitas substâncias exógenas se transformam em mutagênicas e, portanto, cancerígenas após conversões metabólicas específicas que atuam no organismo e que as tornam ativas.

Para que um tumor se desenvolva, a partir da célula transformada, são necessários também outros processos biológicos ao nível epigenético, eventos ligados à ação dos chamados *tumor promoters* (fatores favorecedores, chamados também de fatores co-cancerígenos). Estes fatores não agem diretamente ao nível do patrimônio genético, mas ao nível *epigenético*, isto é, ao nível de toda aquela série de reações que condicionam a expressão dos genes envolvidos na proliferação e as atividades das enzimas envolvidas no processo de divisão celular. Os agentes favorecedores clássicos incluem várias substâncias de origem principalmente vegetal ou de síntese química: ésteres de forbol e diterpenes, alcalóides indólicos como a teleocidina, o ácido iodoacético, o fenol, o óleo de cedro, alguns detergentes, o n-dodecano, etc.

Mesmo que o mecanismo de ação de diferentes fatores favorecedores ainda seja objeto de estudo, parece claro que eles se inserem na rede ativadora de informação que conectaria os receptores com o nível de expressão gênica, diminuindo substancialmente algumas ações de substâncias fisiológicas (às vezes com efeitos muito marcantes e duradouros). Por isto parece lógico incluir na lista dos compostos com atividade de favorecimento, também muitos outros agentes como hormônios, fatores de crescimento, citocinas e mesmo neuropeptídeos [Rozengurt, 1991]. Então fica evidente que mesmo mediadores com funções “tradicionais” completamente diferentes (catecolaminas, serotonina, angiotensina) poderiam, em circunstâncias particulares, exercer a função de fatores de crescimento [Williams, 1991]. Também neste caso tem grande importância o “estado” de sensibilidade e de predisposição da célula, a partir da presença dos receptores adequados, até a subsistência de condições favoráveis à expressão de vias particulares de transdução, por precedentes ou concomitantes condicionamentos por parte de fatores de tipo farmacológico ou mesmo hormonal.

Fica em destaque o fato que, se um efeito favorecedor pode ser exercitado por variadas substâncias endógenas, é necessário reavaliar a importância do fator *terreno* sobre o qual se desenvolve a doença cancerosa. Como consequência nos perguntamos qual seria a “contribuição” que o organismo hóspede daria ao crescimento do tumor, ou seja, até que ponto o organismo acaba desempenhado um papel permissivo e inclusive, em particulares condições, até incentivando a formação da doença cancerosa. É claro que o hóspede acaba dando uma “ajuda” a esta formação com a colocação de um implante

conectivo onde se desenvolve a rede vascular que oferece ao tumor os substratos energéticos, mas é provável que a ajuda possa consistir também por mediadores bioquímicos particulares como fatores de crescimento e hormônios [Lang e Burgess, 1990].

No plano da patogênese da neoplasia os leucócitos poderão ser implicados diretamente na transformação genética, desde que eles possam metabolizar (portanto ativar) substâncias cancerígenas [Trush *et al.*, 1985], mas principalmente produzir os radicais tóxicos do oxigênio. Sabe-se de fato que mutações do DNA podem ter origem, entre outras coisas, pelo efeito dos radicais livres produzidos pelos leucócitos [Weitzman *et al.*, 1985]. Também neste caso, se pode constatar a “dupla face” de um fenômeno biológico: os radicais livres podem ter vários efeitos que dependem da sua quantidade e da existência, pelos menos, de enzimas específicas ou substâncias “*scavenger*”. Em doses elevadas os radicais possuem efeitos citotóxicos e, conseqüentemente, defensivos quando cooperam para a destruição das células tumorais (principalmente se estas não desenvolveram sistemas desintoxicantes); em baixas doses os radicais de oxigênio não possuem qualquer efeito porque são rapidamente degradados; em doses intermediárias possuem efeitos tanto genéticos (mutações) como epigenéticos (ativação de proteínas quinases e de outras enzimas entre as quais temos a poli-ADP ribosiltransferase), podendo se comportar como cancerígenos ou como agentes favorecedores [Cerutti, 1991].

Conseqüentemente, no foco inflamatório (especialmente no crônico, onde os processos histogênicos e proliferativos são mais acentuados) e também no âmbito das populações macrofágicas que se infiltram nos tumores, poderiam coexistir, num equilíbrio instável, processos antitumorais e processos cancerogênicos. De fato, o aparecimento de displasia, metaplasia e neoplasia se superpõem a flogose crônica, particularmente, ao nível broncopulmonar, gastrointestinal e hepático, lugares onde facilmente se localizam agentes cancerogênicos.

Progressão neoplásica

Fatores cancerígenos e co-cancerígenos (ou favorecedores) levam a uma complicação progressiva da situação biológica do tumor. Observa-se na realidade que nos tumores estão danificados diferentes genes na mesma célula, e que existe uma progressão na malignidade em relação ao número de oncogenes que são ativados e de genes supressores que são inativados. Ao nível genético surgem novas mutações, por sorte favoráveis devido a uma redução dos sistemas de defesa e de reparação, novos estímulos aparecem para a desorganização celular, talvez após a expressão inapropriada, mesmo os

genes normais, ou por redução da capacidade das células imunitárias por efeito de substâncias produzidas pelo próprio tumor. Se examinarmos as células de um tumor, encontramos múltiplas atipias bioquímicas e freqüentemente é difícil estabelecer se estas estão ligadas diretamente à transformação que está acontecendo ou se são alterações secundárias.

Na *progressão* neoplásica é de fundamental importância o fato de que os erros sucessivos geram uma certa heterogeneidade na população de células proliferativas, pelos quais alguns clones com características que permitem uma melhor resistência aos sistemas de defesa e aos fármacos, podem se beneficiar. A malignidade do tumor tende sempre a aumentar.

A história natural de um tumor é, portanto, extremamente dinâmica. Agentes mutagênicos, vírus, agentes favorecedores e fatores reguladores endógenos interagem ao nível dos receptores, dos sistemas de transdução e das informações genéticas. Em relação a este modelo, o crescimento da neoplasia não aparece como um evento do tipo “tudo ou nada”, mas como a acumulação progressiva de erros de informação que acabam levando a célula a níveis de atipia e, como conseqüência, a um estado de malignidade que vai se acentuando cada vez mais. Se bem é verdade que o tumor, clinicamente, pode se manifestar de forma imprevista, a história biológica deste tumor começou muito tempo antes. Este conceito está de acordo com a teoria do crescimento em estágios, do tumor, já desenvolvida com um embasamento em evidências experimentais sólidas da época pré-oncogênica e, atualmente, aceita por todos.

A situação é complicada também por outros motivos: prescindindo do importantíssimo problema das reações imunitárias - argumento que requereria uma abordagem especial pela sua importância - existem muitos outros fatores locais (oxigenação do tecido, mobilidade do órgão, constituição bioquímica da substância fundamental do tecido conectivo, fatores ligados à compressão ou atrito por parte de órgãos vizinhos) e outros fatores gerais (metabolismo energético, mediadores bio-humorais, caquexia, hormônios, fármacos, etc.) que também condicionariam a evolução do tumor.

O estresse psicossocial ou características psicológicas ou neuroendócrinas similares a “personalidade tipo C” (frustrações familiares precoces, a negação dos conflitos emocionais, uma comunicação empobrecida com o meio ambiente, fantasias destrutivas, etc.) constituem também fatores de risco para o câncer [Invernizzi e Gala, 1989]. O progresso do tumor está condicionado pela interação tumor-hóspede no sentido de que o próprio tumor, à medida que cresce, influi de vários modos no organismo, tanto pela disseminação metastática como através da liberação de produtos solúveis, provocando alterações diretas ou indiretas em órgãos vizinhos ou distantes, alterando

inclusive o sistema nervoso. Geram-se, conseqüentemente, situações de dano orgânico e de desorganização bio-humoral de grande complexidade e variedade.

Dada a heterogeneidade da doença neoplásica e a fundamental importância do fator hóspede representa na sua evolução, se entende porque, na prática, a terapia do câncer encontra tantas dificuldades, como também porque freqüentemente tratamentos com todos os seus pressupostos teóricos e científicos acabam dando resultados encorajadores em alguns casos individuais, mas que são pouco significativos no plano estatístico. No estado atual do problema parece pouco realista pretender que possa existir “uma” cura para o câncer, sendo isto válido tanto para as terapias convencionais como para as não convencionais. Isto se deve ao fato de que o câncer é uma abstração, o que existe na realidade são casos particulares e diferentes entre si. Os progressos das terapias farmacológicas, cirúrgicas e de radiação permitem hoje curar muitos casos de tumores. Apesar disto, o que ainda falta a ser feito é muito para podermos chegar a pensar que atingimos o objetivo da prevenção, do diagnóstico e terapia realmente otimizada, principalmente, nos tumores que já sofreram metástases.

O importante é continuarmos sem desconsiderar a importância dos *trials* clínicos controlados em tratamentos individuais, como tentativa de valorizar a “individualização” na abordagem do doente de câncer. Esta individualização deveria partir desde o diagnóstico para ser transferida depois, na medida do possível, para a terapia adotada.

A abordagem metodológica necessária para a cura de uma doença tão complexa deve ser enquadrada na abordagem individual fisiopatológica do paciente, tendo como característica metodológica de partida a obtenção detalhada do maior número possível de informações sobre o estado geral do paciente e sua história, mesmo que o conceito de que um tratamento otimizado deva considerar, antes de tudo, o tratamento do “terreno”, ou seja, a cura do paciente e não apenas da sua doença.