

A formulação do conceito de homeostase por Walter Cannon

Ivana Brito *
Hamilton Haddad #

Resumo: O conceito de homeostase desempenha um papel fundamental na biologia moderna. Nesse trabalho, oferecemos uma breve biografia do fisiologista Walter B. Cannon (1871-1945), que desenvolveu essa ideia nas primeiras décadas do século passado. Apresentamos também a tradução de excertos do clássico artigo “Organization for Physiological Homeostasis”, publicado em 1929, no volume 9 da *Physiological Reviews*, em que o conceito é completamente sistematizado pela primeira vez.

Palavras-chave: história da fisiologia; Cannon, Walter; homeostase

The formulation of the concept of homeostasis by Walter Cannon

Abstract: The concept of homeostasis plays a crucial role in modern biology. In this work, we offer a brief biography of the physiologist Walter B. Cannon (1871-1945), who developed this idea in the first decades of last century. We also present the translation of excerpts of the classic article “Organization for Physiological Homeostasis”, published in 1929, volume 9 of the *Physiological Reviews*, where the concept is completely systematized for the first time.

Key-words: history of physiology; Cannon, Walter; homeostasis

1 INTRODUÇÃO

* Escola de Artes, Ciências e Humanidades, Universidade de São Paulo. Rua Arlindo Béttio, 1000, Ermelino Matarazzo, CEP 03828-000, São Paulo, SP. E-mail: ibruto@usp.br

Departamento de Fisiologia, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo. Rua do Matão, Travessa 14, no 101, Cidade Universitária, CEP 05508-090, São Paulo, SP. E-mail: haddad@usp.br

O fisiologista estadunidense Walter Bradford Cannon (1871-1945) nasceu em *Prairie du Chien*¹, Wisconsin, em 1871, primeiro filho de um oficial de ferrovias e de uma professora. Desde cedo mostrou interesse pelas ciências biológicas e, em 1896, foi aceito na Escola de Medicina de Harvard. Lá iniciou seus trabalhos de investigação científica, no laboratório de Henry Pickering Bowditch (1840-1911), estudando a motilidade do trato gastrointestinal com a recém-criada técnica de raios-X. Diplomou-se em 1900, ano em que entrou para a Associação Americana de Fisiologia, da qual veio a ser presidente, entre 1914 e 1916. Sua carreira em Harvard ascendeu rapidamente. Tornou-se instrutor do Departamento de Fisiologia logo depois de se diplomar, virou professor assistente em 1902, e, após a aposentadoria de Bowditch, em 1906, ocupou a cátedra de Fisiologia até 1942. Faleceu em 1945, em Franklin, New Hampshire. Cannon pertenceu à primeira geração de fisiologistas americanos a não se formar cientificamente nos laboratórios europeus, embora estivesse ciente de que era herdeiro dessa tradição em biologia e fisiologia – consta que, na parede acima da lareira do seu escritório em Harvard, mantinha um retrato de Charles Darwin e outro de Claude Bernard (Benison, Barger e Wolfe, 1987, p. 2).

Após compilar seus achados sobre digestão na obra *The mechanical factors of digestion* (Os fatores mecânicos da digestão) (Cannon, 1911), Cannon voltou sua atenção para o estudo do sistema nervoso autônomo e da fisiologia das emoções. Era nítida para ele a semelhança entre a ação das secreções da divisão autonômica simpática e os efeitos de extratos das glândulas suprarrenais. Passou então a investigar a influência de perturbações emocionais sobre a liberação dessas substâncias (mais tarde identificadas como noradrenalina e adrenalina), e a explorar seus efeitos na fisiologia corporal. Sua conclusão – hoje conhecida como “reação de luta-ou-

¹ Cannon apreciava a coincidência de ter nascido no mesmo condado em que, décadas antes, o cirurgião do exército americano William Beaumont (1785-1853) realizou suas observações do estômago do viajante Alexis St. Martin (1794-1880), que sofrera uma fistula gástrica em virtude de um tiro. Essas observações, que se prolongaram por vários anos, permitiram a Beaumont analisar diversos aspectos da digestão humana, e são consideradas um marco na fisiologia digestória (Benison, Barger e Wolfe, 1987).

fuga” – foi que intensos estados emocionais estimulam a secreção de adrenalina pela glândula adrenal, que, agindo nos tecidos periféricos, prepara o organismo para uma ação vigorosa em estados de emergência (Cannon, 1914). Essas descobertas foram reunidas no livro *Bodily changes in pain, hunger, fear and rage* (Mudanças corporais na dor, fome, medo e raiva) (Cannon, 1915), que veio a se tornar popular no meio acadêmico.

Durante a Primeira Guerra Mundial, Cannon juntou-se à Unidade Médica de Harvard e partiu para a Europa, onde se concentrou no estudo do choque traumático – questão importante para os soldados vítimas do campo de batalha. Em 1923, coligiu seus achados no volume *Traumatic Shock* (Choque Traumático) (Benison, Barger e Wolfe, 1991).

Ao longo da década de 1920, Cannon começou se interessar pelos mecanismos gerais de manutenção da constância fisiológica, terminando por formular o conceito de homeostase. A ideia apareceu pela primeira vez em um discurso proferido no Congresso dos Médicos e Cirurgiões Americanos, em 1925, intitulado “Some general features of endocrine influence on metabolism” (Algumas características gerais da influência endócrina sobre o metabolismo), publicado nos anais desse encontro². O termo homeostase foi cunhado no artigo “Physiological regulation of normal states: some tentative postulates concerning biological homeostatics.” (Regulação fisiológica de estados normais: alguns postulados provisórios relativos à homeostática biológica), publicado um ano mais tarde em um volume em honra de Charles Robert Richet (1850-1935), fisiologista francês vencedor do Prêmio Nobel³. Em 1929, Cannon finalmente ofereceu a sistematização completa dessa ideia no artigo traduzido aqui, que foi originalmente publicado no *Physiological Reviews*, e tornou-se um clássico da fisiologia (Cannon, 1929). Nele, os devidos créditos são prestados à Claude Bernard (1813-1878), que décadas antes havia introduzido o conceito de “meio interno”, e insistido na importância da preservação de sua constância para o funcionamento adequado do

² *Transactions of the Congress of American Physicians and Surgeons*.

³ Ambos os artigos podem ser encontrados na íntegra em Langley, 1973.

organismo, a despeito das mudanças nas circunstâncias externas. Ao fazer isso, Cannon se insere em uma tradição de pesquisa que pavimentou as bases da fisiologia contemporânea (Cooper, 2008). Centrado no conceito de homeostase, Cannon publicou três anos mais tarde o livro *The wisdom of the body* (A sabedoria do corpo) (Cannon, 1932), que alcançou enorme sucesso devido ao estilo acessível, popularizando enfim sua trajetória de pesquisa em Harvard.

Oferecemos, a seguir, a tradução de excertos do artigo de 1929, publicado originalmente em inglês, mantendo os destaques tipográficos e uma nota de rodapé do autor, inserindo algumas notas dos tradutores. Por questão de espaço, optamos por suprimir o trecho entre as páginas 403 e 424 do artigo original, fragmento que trata de conteúdo fisiológico excessivamente técnico, que acreditamos ser de pouco interesse do público mais amplo.

2 TRADUÇÃO: “ORGANIZAÇÃO PARA A HOMEOSTASE FISIOLÓGICA”, DE WALTER BRADFORD CANNON⁴

Os biólogos há muito tempo se impressionam com a capacidade dos seres vivos para manter sua própria estabilidade. A ideia de que uma doença é curada por poderes naturais, por uma *vis medicatrix naturae*, uma ideia que foi sustentada por Hipócrates, implica a existência de entidades prontas para atuar corretivamente quando o estado normal do organismo é perturbado. Referências modernas mais precisas para arranjos de autorregulação são encontradas nos escritos de proeminentes fisiologistas. Pfluger (1877) reconheceu os ajustes naturais que levam à manutenção de um estado de equilíbrio dos

⁴ Artigo original: CANNON, Walter Bradford. Organization for physiological homeostasis. *Physiological Reviews*, 9 (3): 399-431, 1929. A tradução aqui apresentada corresponde às pp. 399-403; 424-427. Optamos por suprimir desta tradução o trecho entre as páginas 403 e 424, por tratar-se de conteúdo fisiológico altamente técnico, que acreditamos ser de pouco interesse do público mais amplo. No trecho suprimido, o autor distingue dois tipos gerais de regulação: homeostase por regulação de suprimentos (exemplificando com os mecanismos de controle homeostático de água, cloreto de sódio, glicose, carboidratos, proteínas, gordura e cálcio) e homeostase por regulação de processos (exemplificando com os mecanismos de manutenção da neutralidade do pH e de manutenção da temperatura uniforme). Destaca, também, o papel do sistema nervoso autônomo na homeostase.

organismos quando estabeleceu o enunciado “A causa de toda necessidade de um ser vivo é também a causa da satisfação da necessidade”. Da mesma forma, Fredericq (1885) declarou: “O ser vivo é uma entidade de tal sorte que cada influência perturbadora induz por si só a evocação de atividade compensatória para neutralizar ou reparar a perturbação. Quanto mais alto na escala dos seres vivos, mais numerosas, mais perfeitas e mais complicadas essas ações regulatórias se tornam. Elas tendem a libertar completamente o organismo das influências e mudanças desfavoráveis que ocorrem no ambiente”. Além disso, Richet (1900) enfatizou o fenômeno geral, – “O ser vivo é estável. Ele deve ser de modo a não ser destruído, dissolvido ou desintegrado pelas forças colossais, frequentemente adversas, que o rodeiam. Por uma contradição aparente, ele mantém a sua estabilidade apenas se for excitável e capaz de modificar-se de acordo com os estímulos externos, apto a ajustar a sua resposta à estimulação. Em certo sentido, ele é estável porque é modificável – a ligeira instabilidade é condição necessária para a verdadeira estabilidade do organismo”.

A Claude Bernard (1878) pertence o crédito de ser o primeiro a dar a essas ideias gerais uma análise mais precisa. Ele ressaltou que em animais com organização complexa, as partes vivas existem nos fluidos que as banham, i.e., no sangue e linfa, que constituem o “*milieu interne*” ou “*intérieur*” – o ambiente interno, ou o que podemos chamar de matriz fluida do corpo. Essa matriz fluida é fabricada e controlada pelo próprio organismo. E, na medida em que os organismos tornam-se mais independentes, mais livres de mudanças no mundo externo, eles o fazem preservando uniforme seu próprio mundo interno a despeito das mudanças nas circunstâncias externas. “É a fixidez do ‘*milieu intérieur*’ que é a condição de vida livre e independente”, escreveu Bernard (1878, i, pp. 113 e 121)⁵, “todos os mecanismos vitais, por mais variados que possam ser, têm apenas um objeto, o de preservar constantes as condições de vida no ambiente interno”. “Nenhuma sentença mais fecunda”, na opinião de Haldane (1922), “já foi emoldurada por um fisiologista”.

Definição de Homeostase. O conceito geral sugerido nas citações acima pode ser resumido da seguinte maneira. O ser vivo

⁵ Sobre isso, ver Janczur *et al.*, 2013 (Nota dos tradutores).

altamente desenvolvido é um sistema aberto que tem muitas relações com o seu entorno – nos tratos respiratório e alimentar, e por meio de receptores de superfície, órgãos neuromusculares e alavancas ósseas. Alterações nas circunvizinhanças excitam reações nesse sistema, ou o afetam diretamente, de modo que distúrbios internos do sistema são produzidos. Tais distúrbios são normalmente mantidos dentro de limites estreitos, pois ajustes automáticos dentro do sistema são postos em ação, e, portanto, grandes oscilações são impedidas e as condições internas são mantidas praticamente constantes. O termo “equilíbrio” [*equilibrium*] pode ser usado para designar essas condições constantes. Esse termo, no entanto, passou a ter significado exato conforme aplicado a estados físico-químicos relativamente simples em sistemas fechados, onde forças conhecidas são balanceadas. Em uma monografia exaustiva, L. J. Henderson (1928) recentemente tratou o sangue a partir deste ponto de vista, isto é, ele definiu, em relação às circunstâncias que afetam o sangue, os arranjos finos dentro do próprio sangue, que operam para manter suas funções respiratórias estáveis. Além desses arranjos, entretanto, é a cooperação integrada de uma vasta gama de órgãos – cérebro e nervos, coração, pulmões, rins, baço – que é prontamente posta em ação quando surgem condições que possam alterar o sangue em seus serviços respiratórios. A presente discussão preocupa-se com os arranjos fisiológicos em vez de físicos para alcançar a constância. As reações fisiológicas coordenadas que mantêm a maior parte dos estados estáveis no corpo são tão complexas, e são tão peculiares ao organismo vivo, que foi sugerido (Cannon, 1926) que uma designação específica para esses estados fosse empregada – *homeostase*.

Pode ser oferecida objeção ao uso do termo *estase*, como implicando algo posto e imóvel, uma estagnação. Estase significa, contudo, [p. 401] não só isso, mas também uma condição; é nesse sentido que o termo é empregado. *Homeo*, a forma abreviada de *homoio*, é prefixado em vez de *homo*, porque o primeiro indica “semelhante” ou “similar”, e admite alguma variação, ao passo que o último, significando o “mesmo”, indica uma constância fixa e rígida. Tal como no ramo da mecânica chamado “estática”, o conceito central é o de um estado de equilíbrio produzido pela ação de forças; *homeostática* pode assim ser considerada como preferível à *homeostase*.

Os fatores que operam no corpo para manter a uniformidade são amiúde tão peculiarmente fisiológicos que qualquer sugestão de explicação imediata em termos mecânicos relativamente simples parece enganosa. Por essas várias razões, o termo homeostase foi selecionado. Claro que a forma adjetiva, *homeostática*, seria aplicável às reações ou ações fisiológicas, ou para as circunstâncias que se relacionam com estados estáveis no organismo.

Classificação das Condições Homeostáticas. De acordo com Bernard (1878, ii, p. 7), as condições que devem ser mantidas constantes na matriz fluida do corpo a fim de favorecer a libertação das limitações externas são água, oxigênio, temperatura e alimento nutritivo (incluindo sais, gordura e açúcar).

Naturalmente, durante os últimos 50 anos novos insights foram adquiridos e, portanto, uma classificação mais ampla do que essa que acabou de ser dada deve ser possível. Qualquer classificação oferecida agora, não obstante, provavelmente será considerada incompleta; outros materiais e estados ambientais, cuja homeostase é essencialmente importante para a atividade ótima dos organismos, provavelmente serão descobertos no futuro. Além disso, em qualquer classificação haverá relações cruzadas entre os estados homeostáticos; uma pressão osmótica uniforme nos fluidos corporais, por exemplo, é dependente da constância interna das proporções de água, sais e proteínas. A classificação sugerida abaixo, portanto, não deve ser considerada nada mais do que um agrupamento útil de categorias homeostáticas; pode reivindicar apenas o mérito de ter servido como uma base para o estudo dos meios pelos quais o organismo alcança estabilidade:

A. Suprimentos materiais para as necessidades celulares.

1. Materiais que servem para a exposição de energia, e para o crescimento e reparo – glicose, proteína, gordura.
2. Água.
3. Cloreto de sódio e outros constituintes inorgânicos exceto cálcio.
4. Cálcio.
5. Oxigênio.
6. Secreções internas possuindo efeitos gerais e contínuos.

B. Fatores ambientais que afetam a atividade celular.

1. Pressão osmótica.
2. Temperatura.
3. Concentração de íons de hidrogênio.

Cada item da lista acima existe em uma condição relativamente uniforme da matriz fluida onde as células vivas do organismo existem. Há variações dessas condições, mas normalmente as variações estão dentro de limites estreitos. Se esses limites forem excedidos, consequências graves podem resultar ou pode haver perdas por parte do corpo. Alguns exemplos tornarão claras essas relações:

Uma redução da glicose no sangue para cerca de 70 mgm por cento (por exemplo, por insulina) induz a “reação hipoglicêmica” (Fletcher e Campbell, 1922), e uma redução inferior a 45 mgm por cento traz como consequência convulsões e possivelmente coma e morte; um aumento da percentagem acima de 170 a 180 mgm resulta em perda por via renal. Muita água nos líquidos do corpo resulta em “intoxicação por água”, caracterizada por dor de cabeça, náusea, tontura, astenia, incoordenação (Rowntree, 1922); por outro lado, muito pouca água resulta na diminuição do volume sanguíneo, maior viscosidade, e o aparecimento de febre (Keith, 1922; Crandall, 1899). Sódio (com o íon cloreto concomitante) é especialmente importante para manter constantes as propriedades osmóticas do plasma; se a concentração percentual sobe de 0,3 a 0,6 por cento, água é extraída da linfa e das células, e pode resultar em febre (Freund, 1913; Cushny, 1926, p. 19); por outro lado, se a concentração é reduzida, sintomas tóxicos aparecem – irritabilidade reflexa acentuada, seguida de fraqueza, tremores, paresia e morte (veja Grünwald, 1909). O nível normal de cálcio no sangue é aproximadamente 10 mgm por cento; se ele cai à metade dessa concentração, espasmos e convulsões provavelmente ocorrerão (Mac-Callum e Voegtlin, 1909); se ele sobe para o dobro dessa concentração, alterações profundas acontecerão no sangue, o que pode causar morte (Collip, 1926). As variações normais diárias de temperatura corporal no homem ficam entre 36,3°C e 37,3°C; embora possa cair para 24°C e não ser fatal (Reincke, 1875), esse nível é muito menor do que o compatível com a atividade; e se a temperatura persiste em 42-43°C, é perigoso devido à

coagulação de determinadas proteínas em células nervosas (Halliburton, 1904). A concentração de íons de hidrogênio no sangue pode variar aproximadamente entre pH 6,95 e pH 7,7; em um pH de aproximadamente 6,95, o sangue torna-se tão ácido que resulta em coma e morte (Hasselbalch e Lundsgaard, 1912); acima do pH 7,7, ele torna-se tão alcalino que tetania aparece (Grant e Goldman, 1920). A frequência cardíaca (do cão) foi [p. 403] vista diminuir de 75 batimentos por minuto para 50 quando o pH caiu de 7,4 para 7,0; e aumentar de 30 por minuto para aproximadamente 85 quando o pH subiu de 7,0 para 7,8 (Andrus e Carter, 1924). Os exemplos anteriores ilustram a importância da homeostase nos fluidos corporais. Normalmente os desvios para longe da posição média não alcançam extremos que prejudiquem as atividades do organismo ou coloquem em risco a sua existência. Antes que esses extremos sejam atingidos, ações são automaticamente postas em serviço que atuam para reestabelecer o estado perturbado para a posição média. O interesse agora se volta para uma averiguação das características dessas ações.

[...]

Alguns Postulados Relativos à Regulação Homeostática.

Cerca de quatro anos atrás, Cannon (1925) apresentou seis proposições provisórias concernentes aos fatores fisiológicos que mantêm estados estáveis no corpo⁶. Será pertinente considerá-las novamente agora com referência à discussão anterior sobre homeostase.

1. “Em um sistema aberto tal como nossos corpos representam, composto de material instável e continuamente sujeito a condições perturbadoras, a constância é em si evidência de que ações estão atuando, ou prontas para atuar, para manter essa constância”. Esta é uma inferência confiante – uma inferência baseada em algum insight acerca das maneiras pelas quais certos estados estáveis (por exemplo, glicemia, temperatura corporal e neutralidade do sangue) são regulados e uma confiança de que outros estados estáveis são

⁶ O autor refere-se ao já mencionado discurso publicado no *Transactions of the Congress of American Physicians and Surgeons*, onde estas seis proposições são formuladas, sem o uso do termo homeostase (Nota dos tradutores).

regulados de forma semelhante. Os exemplos citados nas páginas anteriores ilustraram vários mecanismos de ação utilizados pelo organismo para esse fim. Embora não saibamos como a constância de proteínas plasmáticas, lipídeos e cálcio sanguíneos, por exemplo, é promovida, ela provavelmente resulta de mecanismos tão bons quanto os que operam nos casos mais bem conhecidos de homeostase. É claro que esse domínio de interesse é cheio de problemas – problemas altamente significativos – convidando a tentativas de solução, e, à medida que são resolvidos, a confiança expressa no primeiro postulado pode ser justificada.

2. “Se um estado permanece estável, é apenas porque qualquer tendência para mudança é automaticamente atendida pelo aumento da eficácia do fator ou fatores que resistem à mudança”. Sede, a reação hipoglicêmica, as respostas respiratória e circulatória para um desvio da condição sanguínea em direção à acidez, as funções termogênicas, todos se tornam mais intensos quando a perturbação da homeostase é mais pronunciada, e todos eles diminuem rapidamente quando a perturbação é aliviada. Condições semelhantes provavelmente predominam em outros estados estáveis. É claro que o estado pode não permanecer estável, como em fragilidades ou deficiências patológicas, e por essa razão o postulado foi feito condicional. Como Lotka (1925) apontou, esse enunciado condicional, necessário para os seres vivos e apropriado à sua falta de estabilidade permanente, nitidamente torna a proposta do princípio estrito de Le Chatelier mais distintamente verdadeiro para sistemas físicos ou químicos simples. De fato, como Y. Henderson (1925) salientou, as concepções fisiológicas e químicas de equilíbrio são bastante diferentes. “Uma invoca energia para manter-se, ou, se perturbada, para recuperar-se . . . outra, buscando equilíbrio, apenas se reestabelece forçosamente”.

3. “Qualquer fator que opera para manter um estado estável por ação em uma direção não atua também sobre mesmo ponto na direção oposta”. Esta proposta, que deveria ser limitada a ações *fisiológicas*, está relacionada com as questões discutidas na nota de

rodapé da p. 410⁷. A adrenalina⁸ em doses fisiológicas tanto descarta glicogênio do fígado quanto aumenta lá o armazenamento de

⁷ [O autor refere-se a uma longa nota de rodapé sobre a regulação de glicose no sangue, trazida para cá;] Evidências contrárias às opiniões acima expostas foram recentemente apresentadas por Cori e Cori (1928). Eles afirmam que “o efeito mais proeminente da epinefrina é observado nos tecidos periféricos e consiste em uma mobilização de glicogênio muscular e em uma diminuição da utilização de açúcar sanguíneo”; e que a insulina provoca um rápido desaparecimento das reservas hepáticas, devido ao aumento do uso de açúcar sanguíneo nos tecidos periféricos e à “mobilização compensatória do glicogênio hepático”. Essas declarações, tão contrárias às evidências há muito aceitas, requerem comentários. Primeiro, eles administraram doses de adrenalina (0,2 mg por Kg) e de insulina (7,5 unidades por Kg) muito além dos limites fisiológicos (equivalente a 14 cc de adrenalina e 525 unidades de insulina em um homem de 70 Kg!). Efeitos fisiológicos pronunciados têm sido obtidos em ratos brancos (que eles utilizaram) com uma dose de adrenalina de um vigésimo dessa dose. Embora eles argumentem que suas doses de adrenalina foram lenta e razoavelmente bem absorvidas, eles não apresentam evidências reais; e o fato de que o aumento no nível de açúcar no sangue em seus experimentos ocorreu cedo e foi associado com menor glicosúria, indica que seu argumento é mal construído e que as doses enormes perturbaram a circulação. Além disso, a “mobilização do glicogênio muscular” consiste, explicam eles, em uma mudança do glicogênio em ácido láctico e, a partir desse ácido láctico circulante, uma reconstrução do glicogênio pelo fígado. Mas o glicogênio do músculo está lá para uso; “mobilizar” sem uso é como retirar forças da linha de fogo e instalá-las em quartéis! Novamente, ao declararem que a adrenalina causa hiperglicemia “porque a utilização do açúcar sanguíneo diminui”, eles negligenciam as evidências: 1, que a injeção intravenosa de adrenalina aumenta o nível de açúcar no sangue quase sem nenhum período de latência (Tatum, 1921); 2, que a excitação emocional pode aumentar o açúcar no sangue em 30 por cento ou mais em poucos minutos, mas não após a adrenalectomia (Britton, 1928), e que os mesmos fenômenos são vistos quando os nervos esplâncnicos são estimulados (Macleod, 1913) e 3, que após uma injeção de adrenalina, o açúcar sanguíneo aumenta rapidamente nas veias hepáticas e somente mais tarde é igualado na veia portal ou femoral (Vosburgh e Richards, 1903) – todas evidências contra suas opiniões, porque a hiperglicemia ocorre muito cedo, e é muito claramente de origem hepática para ser atribuída à falha de uso de glicose pelos tecidos periféricos. Ademais, sua crença de que a adrenalina provoca “diminuição da utilização de açúcar sanguíneo” é contrariada pela observação de que quando a glicose e a adrenalina são fornecidas para a preparação cardíaca, o consumo de açúcar aumenta cerca de quatro vezes a quantidade prévia (Patterson e Starling, 1913), e que cães exaustos por corrida podem ser postos a continuar (isto é, utilizando açúcar em seus músculos) e produzirão de 17 a 44 por cento de energia adicional se forem administrados subcutaneamente pequenas doses de adrenalina (0,02-0,04 mgm por Kg, às vezes repetida), mas não se uma grande dose for

glicogênio? A insulina, da mesma forma, atua de maneira oposta em relação às reservas de glicogênio hepático? Na nota de rodapé mencionada, razões foram dadas para não creditar a evidência à ação oposta por parte de um único desses agentes. Pode existir um agente que tenha uma influência do tipo tônica – uma atividade moderada – que pode variar para cima ou para baixo, e que pode atuar em dado momento em uma concentração “alta”, mas não em uma concentração “baixa”. A medula adrenal, que está sujeita ao controle de influências nervosas que se opõem (Cannon e Rapport, 1921), pode ser citada como um agente desse tipo.

4. “Agentes homeostáticos, antagonísticos em uma região do corpo, podem ser cooperativos em outra região’. As influências simpático-adrenal e vago-insular são opostas na ação sobre o fígado, mas parecem ser colaboradoras em sua ação sobre os músculos, por exemplo, levando ao uso efetivo de açúcar pelas células musculares (Burn e Dale, 1924). Muito pouco se sabe sobre os efeitos desses agentes para permitir que este postulado seja de real significado no presente.

5. “O sistema regulador que determina um estado homeostático pode compreender uma série de fatores que cooperam, postos em ação ao mesmo tempo ou sucessivamente”. Esta afirmação é bem ilustrada nos arranjos para proteção contra a queda de temperatura, em que séries de defesas são utilizadas uma após a outra, e também nos elaborados e complexos arranjos para manter a reação uniforme do sangue.

6. “Quando um fator é conhecido que pode mudar o estado homeostático em uma direção, é sensato olhar para o controle

administrada (0,17 mg por Kg – n.b., menor que a utilizada pelos Coris) (Campos, Cannon, Lundin e Walker, 1929). Finalmente, embora mencionem uma “mobilização compensatória do glicogênio hepático” como causa de depósitos hepáticos exauridos após suas enormes doses de insulina, eles não indicam a natureza do processo compensatório, embora relatem níveis baixos de açúcar no sangue que seriam postos em ação pelo aparato simpático-adrenal. Por essas várias razões, as opiniões levantadas por Cori e Cori parecem não justificar a rendição das concepções bem estabelecidas da ação da adrenalina e da insulina.

⁸ O autor refere-se à adrenalina, ou epinefrina (Nota dos tradutores).

automático desse fator ou para um fator ou fatores que tenham efeito oposto”. Este postulado está implicado em postulados anteriores. Ele é expresso como uma reiteração da confiança de que a homeostase não é acidental, mas é resultado de um governo organizado, e que a busca por entidades controladoras irá resultar em sua descoberta.

O leitor já teve a oportunidade de se impressionar com as grandes lacunas em nosso conhecimento não só das condições homeostáticas, mas também dos arranjos que as estabelecem e mantêm. Repetidamente, a frase “não é conhecida” teve de ser empregada. É notável que funcionalidades tão características dos seres vivos, como os estados estáveis, tenham recebido tão pouca atenção. Inúmeras questões ainda precisam ser respondidas. Pouco se sabe, por exemplo, sobre os estímulos efetivos para tais reações homeostáticas, como são bem reconhecidas. Existem receptores que são afetados na regulação do açúcar sanguíneo ou os fatores reguladores são afetados pela ação direta dos centros cerebrais? Novamente, existem mecanismos homeostáticos que não foram consideradas acima, tais como os eritrócitos extras produzidos em organismos vivendo em altitudes elevadas, ou o crescimento de pelos mais espessos durante tempo frio prolongado; e também estados estáveis que não foram mencionados, tais como a estabilização do fósforo em relação ao cálcio, a evidência, a partir da constância do metabolismo basal, de que existe constância do conteúdo de tiroxina do sangue, sem dúvida, a evidência a partir de outros estados estáveis (como peso e caracteres sexuais) de que outros produtos endócrinos estão uniformemente circulando – as questões apresentadas por estas e muitas outras reações que são uteis em preservar a uniformidade na matriz fluida oferecem um fascinante campo de pesquisa.

Nas duas seções anteriores as funções das divisões do sistema autônomo em relação à homeostase foram definidas e alguns [p. 427] postulados sobre a homeostase foram apresentados, não com a ideia de que as afirmações devam ser tomadas como conclusivas, mas antes que elas possam ser provar sugestivas para mais investigações. Sem dúvida, esse ponto de vista deve ser reconhecido como predominante durante toda esta revisão. É crença do escritor que o estudo de atividades específicas dos vários órgãos do corpo progrediu a um nível que permitirá, a um maior alcance do que é geralmente

reconhecido, um exame da interação desses órgãos no organismo como um todo. Suas relações com o seu ambiente interno pareceram oferecer uma abordagem sugestiva para um levantamento de suas possíveis funções integradoras. Em tal empreendimento, com certeza espreitarão erros que deverão ser corrigidos posteriormente, e certamente serão projetadas ideias cruas, que deverão ser, mais tarde, refinadas. Embora o presente relato dos mecanismos que regulam estados estáveis no corpo provavelmente se prove inadequado e provisório, não há dúvida da grande importância dos fatos da homeostase com a qual lidam. Esse relato pode pelo menos servir para despertar interesse neles e na sua importância. Os fatos são significativos como características formidáveis da organização e atividade biológica. Eles são significativos também na compreensão das complexas desordens do corpo, pois em um estado normalmente mantido regular por um grupo de partes cooperativas, o insight pleno sobre a irregularidade é obtido apenas aprendendo seu modo de cooperação. Novamente, os métodos efetivos de se alcançar a homeostase são expressivos em comparação aos métodos em sistemas onde os estados estáveis não são ainda bem desenvolvidos; a regulação da homeostase nos animais superiores é provavelmente o resultado de inumeráveis ensaios evolutivos, e o conhecimento da estabilidade que foi finalmente alcançado é sugestivo em relação aos arranjos menos eficientes operando em animais inferiores, e também em relação às tentativas de garantir a estabilidade em organizações sociais e econômicas. Finalmente, a análise contínua de processos biológicos em termos físicos e químicos deve aguardar uma plena compreensão das maneiras pelas quais esses processos são despertados para executar seu trabalho e em seguida são retornados à inatividade. De fato, a regulação no organismo é o problema central da fisiologia. Por todas essas razões, pesquisas adicionais sobre o funcionamento dos mecanismos de manutenção da homeostase biológica é desejável.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta tradução visa contribuir para o entendimento das origens e o desenvolvimento do conceito de homeostase, central na Biologia funcional contemporânea.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS⁹

- BENISON, Saul; BARGER, A. Clifford; WOLFE, Elin L. Walter B. *Cannon: The life and times of a young scientist*. Cambridge: Belknap Press, 1987.
- BENISON, Saul; BARGER, A. Clifford; WOLFE, Elin L. Walter B. Cannon and the mystery of shock: A study of Anglo-American co-operation in World War I. *Medical History*, **35** (2): 217-249, 1991.
- CANNON, Walter Bradford. *The mechanical factors of digestion*. London: Arnold, 1911.
- CANNON, Walter Bradford. The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions. *American Journal of Physiology*, **33**: 356-372, 1914.
- CANNON, Walter Bradford. *Bodily changes in pain, hunger, fear and rage*. New York: Appleton-Century, 1915.
- CANNON, Walter Bradford. Organization for physiological homeostasis. *Physiological Reviews*, **9** (3): 399-431, 1929.
- CANNON, Walter Bradford. *The wisdom of the body*. New York: WW Norton, 1932.
- COOPER, Steven J. From Claude Bernard to Walter Cannon. Emergence of the concept of homeostasis. *Appetite*, **51** (3): 419-427, 2008.
- JANCZUR, Cristine; ZAVAGLIA, Adriana; HADDAD, Hamilton; PRESTES, Maria Elice Brzezinski. Claude Bernard e a constância do meio interno. *História e Filosofia da Biologia*, **8** (3): 381-393, 2013.
- LANGLEY, Leroy Lester. *Homeostasis: Origins of the concept*. Stroudsburg: Dowden, Hutchinson & Hoss, 1973.

Data de submissão: 24/10/2016

Aprovado para publicação: 05/12/2016

⁹ Estão listadas apenas as referências apresentadas na Introdução. As referências utilizadas por Cannon podem ser encontradas no artigo original (<http://physrev.physiology.org/content/9/3/399>).