

Medicina Evolutiva: Incorporando a Teoria da Evolução na Formação de Profissionais de Saúde Brasileiros

Evolutionary Medicine: Incorporating Evolutionary Theory on the Formation of Brazilian Health Professionals

Ricardo Francisco Waizbord¹
Maurício Roberto Motta Pinto da Luz¹

RESUMO

O objetivo deste trabalho é apresentar a Medicina Evolutiva à comunidade de educação médica brasileira. A Medicina Evolutiva pode ser definida como a aplicação da teoria da evolução por seleção natural à compreensão de problemas de saúde humana. Essa abordagem inovadora provê a medicina de um quadro teórico organizado que contribui para explicar uma grande diversidade de afecções importantes. Originada em princípios da década de 1990, a Medicina Evolutiva procura explicar as doenças tanto com base em causas fisiológicas próximas, normalmente mobilizadas pela medicina, quanto com base em causas evolutivas distantes, responsáveis pelo aparecimento e manutenção, ao longo da história da Terra, de estruturas biológicas úteis e funcionais. A Medicina Evolutiva está estruturada em torno da ideia principal de que as características biológicas funcionais resultam de processos evolutivos, adaptativos. Procura-se com isso entender muitas doenças em termos de vulnerabilidades das adaptações legadas por nossa herança filogenética, como no caso de desajustes do corpo humano em relação ao ambiente moderno. Além de apresentar uma definição de Medicina Evolutiva, discutimos dois problemas que têm sido abordados à luz da teoria da evolução por seleção natural. Em primeiro lugar, discutimos como a emergência e a distribuição geográfica e étnica da intolerância à lactose (e sua contrapartida, a persistência da lactase) só podem ser compreendidas considerando-se a história evolutiva recente de nossa espécie, incluindo suas transformações culturais. As limitações de explicações prévias que prescindiam desses fundamentos são apresentadas. Em seguida, abordamos o caso das hérnias discais. Tentamos demonstrar as relações entre essa condição e os desajustes da postura bípede ao estilo de vida moderno. A compreensão desse desajuste e as restrições à ação da seleção natural ao adaptar a estrutura quadrúpede a uma vida bípede estão entre os conceitos específicos utilizados para formular uma hipótese com potencial diagnóstico relevante. Concluímos este ensaio sugerindo maneiras pelas quais estudantes de Medicina poderiam incorporar esse saber relativamente novo em sua formação.

PALAVRAS-CHAVE

- Evolução
- Adaptação.
- Intolerância à Lactose.
- Deslocamento do Disco Intervertebral.

ABSTRACT

The aim of this paper is to introduce some principles of Evolutionary Medicine to the community of medical educators in Brazil. Evolutionary Medicine can be defined as the application of the theory of evolution through natural selection to the understanding of human health problems. This innovative approach provides the medical field with a theoretical framework which contributes to the explanation of a great variety of serious disorders. Evolutionary Medicine, which dates back to the early 1960s, aims to explain diseases based both on recent physiological causes – those most commonly addressed by medicine – and on more distant evolutionary causes – those responsible for the emergence and survival of useful and functional biological structures throughout the history of the planet. Evolutionary Medicine rests on the assumption that functional biological characteristics are the result of evolutionary adaptive processes. Therefore, it is possible to analyze a great number of diseases in terms of adaptive vulnerabilities connected to our phylogenetic inheritance, such as human bodily inadequacies in relation to the modern environment. Besides presenting a definition of Evolutionary Medicine, this paper discusses two health problems recently dealt with in the light of the theory of evolution through natural selection. First, we discuss how the appearance, the ethnic and geographic distribution of lactose intolerance (and, on the other hand, the persistence of lactase) can only be understood taking our species' recent evolutionary history (including its cultural transformations) into consideration. The limitations faced by previous explanations, which lacked evolutionary causes – are discussed. Secondly, the paper discusses herniated spinal disc, trying to demonstrate the link between this condition and the adaptation problems that bipedal posture may entail in view of the demands of modern lifestyle. The understanding of such problems of adaptation, combined with restrictions to natural selection pressures when adjusting a quadruped structure to a biped lifestyle, serve as the basis for the development of specific concepts used to formulate a hypothesis with relevant diagnostic potential. Finally, the paper describes ways in which medical students could incorporate this relatively new knowledge into their education.

KEYWORDS

- Evolution
- Adaptation.
- Lactose Intolerance.
- Slipped Disc

Recebido em: 30/09/2016

Aprovado em: 21/08/2017

INTRODUÇÃO

O objetivo deste trabalho é apresentar à comunidade de educação médica brasileira a Medicina Evolutiva, que costuma ser também referida como “Medicina Evolucionista”, “Medicina Evolucionária”, “Medicina Darwinista” ou “Medicina Darwiniana”. Para efeito de simplificação, neste artigo utilizaremos apenas a expressão Medicina Evolutiva (ME). Esta nova abordagem médica se baseia na compreensão e na aplicação da estrutura conceitual da teoria da evolução por seleção natural para compreender diversos aspectos da saúde humana. De maneira geral, a ME procura explicar doenças humanas por intermédio de causas evolutivas ou históricas, geralmente antes não procuradas pela medicina atual¹.

Na concepção da ME, é fundamental compreender que o corpo humano, embora realize funções sofisticadas, não está isento de defeitos. Como veremos, as adaptações evolutivas resultam de processos naturais seletivos que, no presente, pa-

recem ter produzido um organismo perfeitamente adaptado à sua sobrevivência. No entanto, ao longo da história, essas adaptações são vulneráveis pelo menos por dois motivos. Primeiro, porque, com o passar do tempo paleontológico, as circunstâncias ambientais mudam, e com isso a aptidão também muda. As adaptações são vulneráveis também por conta dos limites impostos à ação da seleção natural. Além disso, o ambiente habitado pelos seres humanos é disputado por inúmeras outras espécies biológicas, entre elas, e não de menor importância, os organismos patogênicos. As espécies de patógenos também possuem adaptações que lhes permitem explorar o corpo humano como seu meio ambiente. Segundo a ME, encarar essas vulnerabilidades legadas pela história evolutiva da espécie humana é condição necessária para integrar a medicina com a teoria da evolução biológica com vantagens para a medicina e para sociedade em geral.

DEFINIÇÃO

As implicações da evolução biológica para fenômenos de saúde não são novas, embora sejam de grande relevância para a medicina. A compreensão do fenômeno da resistência de patógenos aos antibióticos só é plena considerando-se a seleção de variedades previamente resistentes devido à utilização abusiva ou inadequada desses medicamentos². Do mesmo modo, a alta frequência de alelos relacionados à anemia falciforme, principalmente entre afrodescendentes, só pôde ser adequadamente compreendida após a identificação do papel destes alelos na resistência à malária em regiões endêmicas³. Estes casos, ainda que de imensa relevância médica, não foram suficientes para estabelecer de modo inequívoco a importância da articulação da teoria da evolução com conhecimentos de áreas médicas. Segundo Stearns e Medzhitov²⁰, a ME, que inclui, mas se estende muito além destes exemplos, está presente em todas as áreas em que o pensamento evolutivo pode contribuir para a compreensão de temas médicos e epidemiológicos, auxiliando no diagnóstico e/ou no tratamento de agravos à saúde. Ela também pode ser definida como a aplicação da teoria da evolução por seleção natural para compreender problemas de saúde que acometem populações humanas^{1,4,5}. A ME provê a medicina de um quadro teórico organizado que contribui para explicar uma grande diversidade de afecções.

A Medicina Evolutiva está estruturada em torno da ideia principal de que as características biológicas funcionais resultam de processos evolutivos, principalmente adaptativos. Ou seja, ela se baseia na hipótese de que todo detalhe da estrutura fisiológica ou comportamental de um corpo que apresente uma função e utilidade presente (ou passada) deve resultar de processos de seleção natural que atuam sobre a variação genética intrapopulacional⁶. Assumindo-se a imperfeição do organismo humano, procura-se entender certas doenças em termos de vulnerabilidades das adaptações legadas por nossa herança filogenética, como, por exemplo, os desajustes do corpo em relação ao ambiente moderno. Algumas vulnerabilidades das adaptações também resultam do fato evolutivo de que a seleção natural se assemelha mais ao trabalho de um *bricoleur* do que ao de um engenheiro. A seleção natural opera com uma estrutura ancestral prévia, sem possibilidade de redesenhar intencionalmente uma nova estrutura numa folha em branco, como no caso do engenheiro. As asas de répteis, aves e mamíferos, por exemplo, desenvolveram-se com base em conjuntos de adaptações diferentes dos membros anteriores de espécies ancestrais terrestres e não de uma estrutura inteiramente nova adaptada ao voo. Um exemplo clássico de vulnerabilidade humana é o cruzamento dos trajetos do ar e dos alimentos entre as vias respiratórias e digestivas, permi-

tindo que material sólido ou líquido ingresse na traqueia ou a obstrua, podendo causar sufocamento ou infecções pulmonares. Outro exemplo é o ponto cego que existe no campo de visão humano, causado pelo local onde o feixe nervoso se insere, obstruindo o caminho da luz até a retina⁷.

Desajustes adaptativos ou simplesmente desajustes surgem porque a seleção natural ajustou gradualmente os corpos humanos desde ancestrais primatas para um ambiente que não existe mais. Segundo os dados antropológicos, o homínido ancestral teria vivido num ambiente em que a comida era escassa, o que o obrigava a ser um andarilho bípede em busca da coleta de vegetais, especialmente raízes e tubérculos subterrâneos, da caça, mais rara, e de despojos da caça de outros predadores⁸. Esse estilo de vida, no entanto, mudou radicalmente. Hoje, a maioria da espécie humana não está mais submetida às pressões de extensas caminhadas, caça ou coleta de alimentos nem da fuga de predadores. Porém, não houve possibilidade de a seleção natural ajustar o corpo humano às novas condições de vida. Assim, vulnerabilidades são, por vezes, consequências de desajustes.

BREVE HISTÓRIA BIBLIOGRÁFICA DE UMA LACUNA NA LITERATURA MÉDICA BRASILEIRA

Como vimos, houve aproximações pontuais entre a teoria da evolução e a medicina^{2,3}. No entanto, historiadores da Medicina Evolutiva concordam em que o artigo publicado em 1991 por Williams e Nesse⁶ originou essa nova área de pesquisa da saúde⁹⁻¹¹. Nele, esses autores chamaram a atenção para a importância da seleção natural e das adaptações para explicar doenças humanas, destacando a relevância de considerar as causas evolutivas (históricas, distantes) que complementassem as causas fisiológicas (mecânicas, próximas), ordinariamente procuradas pela medicina. Eles afirmaram que a educação médica enfatiza a física, a química e áreas da biologia que lidam com mecanismos proximais, que respondem a perguntas sobre a funcionalidade atual de determinada estrutura ou sistema, incluindo os níveis genéticos e moleculares. A aplicação desses campos de conhecimento gerou impressionantes avanços na medicina. Porém, essa forma de compreender o funcionamento do corpo humano e suas fragilidades não daria conta de explicar por que essas adaptações evoluíram e por que alguns de seus detalhes exporiam seus portadores a doenças. Nesse artigo fundador, Williams e Nesse⁶ apresentam sua visão “da seleção natural como teoria preditiva da biologia humana”, ilustrando a aplicação da teoria da evolução a quatro categorias de causas de doenças: as infecções, as toxinas, os fatores genéticos e os desajustes adaptativos do corpo ao ambiente moderno. Em 1994, esses

mesmos autores publicaram um livro que expandiu as discussões do artigo de 1991¹².

Naquele mesmo ano, surgiu a primeira edição de *Evolution and infection diseases*, no qual Paul Ewald combate a ideia de que a relação entre parasitos e hospedeiros evolui inexoravelmente para a simbiose ou comensalismo, argumentando que a evolução da virulência depende do impacto do patógeno na mobilidade do hospedeiro¹³. Segundo ele, no caso de doenças transmitidas por vetores não humanos, a imobilidade do hospedeiro não traria prejuízos para a dispersão dos patógenos, e a virulência poderia aumentar. Esse é o único tema referente à Medicina Evolutiva discutido com algum detalhe numa publicação acadêmica brasileira¹⁴. Ewald já havia discutido em trabalho anterior se sintomas de doenças (como a febre, a rinorreia e a diarreia) seriam manipulações da fisiologia humana produzidas por parasitos que delas se beneficiariam, defesas adaptativas do próprio corpo resultantes da seleção natural, ou, ainda, apenas efeitos colaterais sem funções adaptativas para o hospedeiro ou seus patógenos¹⁵.

Em 1999, Trevathan e colaboradores¹⁶ interpretaram sob a perspectiva evolucionista vários temas médicos (icterícia neonatal, cólica infantil, asma, alergias, aids, câncer de mama, para citar apenas alguns). Em 2007, Sharon Moalem publicou o livro *Survival of the sickest*, que ganhou uma edição no Brasil no mesmo ano¹⁶. Moalem relata casos médicos nos quais doenças genéticas conferem proteção contra parasitos e outras condições ambientais: hemocromatose protegendo contra a peste (*Yersinia*) e o diabetes contra o frio extremo¹⁶. Em 2009, foi publicado aquele que pode ser considerado o primeiro livro-texto que trata estritamente das bases conceituais da ME⁵ destinado a estudantes de Medicina e escolas de Medicina. O livro se divide em três partes: apresentação dos fundamentos da biologia evolutiva no que diz respeito à espécie humana; apresentação do entendimento de doenças humanas de uma perspectiva evolutiva; e discussão de uma estrutura evolutiva para compreender e explicar saúde e doenças.

Essa intensa produção bibliográfica ficou evidente num estudo bibliométrico sobre referências à ME em artigos e livros no período de 1991 a 2010: o número de publicações anuais recuperadas com o termo de busca "*evolutionary medicine*" saltou de apenas uma em 1991 para mais de 500 em 2011¹⁷, demonstrando que a ME já era então área de pesquisa bem consolidada, embora ainda não estivesse inserida em currículos de Faculdades de Medicina. Em 2012, Antolin e colaboradores¹⁸ destacaram que poucos estudantes de biomedicina tinham contato com essa nova área de pesquisa. Mais recentemente, porém, Méthot¹¹ sugeriu que o processo de institucionalização da ME pode estar começando a ocorrer.

Importantes autores publicaram livros recentes que mostram a atualidade da ME. Eles aprofundam suas bases teóricas e aplicam seus conceitos para encaminhar respostas médicas que levem em conta tanto as causas próximas e fisiológicas como as causas distantes e evolutivas de numerosas doenças: distúrbios alimentares, doenças cardiovasculares, esclerose múltipla, síndromes metabólicas, miopia, fascite plantar, endometriose, fibrose cística, senescência, aids, entre muitas outras^{1,8,19,20}.

Em que pese essa intensa produção em torno da ME no mundo, pouco foi publicado no Brasil, o que contrasta fortemente com a produção em língua inglesa sobre o tema: buscas no Google Acadêmico, por "*Evolutionary Medicine*" no "título do artigo" ou "em qualquer lugar do artigo", geram, respectivamente, 163 e 5.850 resultados. O uso da expressão "*Darwinian Medicine*" nas mesmas condições gera, respectivamente, 58 e 2.350 resultados.

A título de exemplo, a Tabela 1 apresenta os resultados de buscas em bases acadêmicas nacionais relevantes pela expressão "Medicina Evolutiva" e seus correlatos em língua portuguesa e espanhola (os termos são comuns a ambas). Entre os registros existentes em língua portuguesa, muitos são traduções. A maioria dos trabalhos originais em língua portuguesa não aborda a ME. Por exemplo, dos 18 registros obtidos na busca pelo termo "Medicina Evolutiva", descartando-se as repetições, dois não o mencionam, 13 apenas fazem menção a ele, sem apresentar definições ou exemplos, e dois se referem a títulos de eventos, um deles realizado em Portugal. Os resultados obtidos com o termo "Medicina Darwinista" são um pouco mais numerosos. Destaca-se um artigo¹⁴ que utiliza a perspectiva da Medicina Evolutiva para discutir apenas um tema específico (a relação parasito-hospedeiros), o livro *Métodos quantitativos em Medicina*²¹, que se refere genericamente a fenômenos de desajuste, e um artigo que discute genericamente um exemplo dos aspectos evolutivos relacionados à preferência alimentar humana, em meio a diversos outros temas não relacionados à medicina²².

Esses poucos trabalhos brasileiros têm o mérito de tratar de um tema escassamente abordado no País. Entretanto, nenhum define ou discute a ME propriamente dita, ao contrário do que ocorre em publicações internacionais. Desenvolveremos a seguir dois exemplos de como a ME pode contribuir para a melhor compreensão de problemas de saúde. O primeiro, a persistência da lactase, é um exemplo consolidado da relação entre genes e modificações ambientais causadas pela ação cultural humana. O segundo, a hipótese da forma ancestral, relacionado a problemas de coluna, é mais recente e hipotético, embora de grande importância clínica, epidemiológica

TABELA 1
Resultados de buscas bibliográficas por termos relacionados à Medicina Evolutiva

Expressões de busca	Bases consultadas	Resultados ³			
		Título	Resumo	Assunto	Texto
Medicina Evolutiva	BVS	0 ¹ (2) ²	0 (5)	0	-
	Google Acadêmico	0 (14)	-	-	20 (65)
Medicina Darwinista	BVS	0	1 (1)	0	-
	Google Acadêmico	0 (1)	-	-	21 (12)
Medicina Darwiniana	BVS	0 (2)	0 (1)	0	-
	Google Acadêmico	0 (9)	-	-	8 (63)
	Total	0 (28)	1 (7)	-	49 (140)
Evolutionary Medicine	BVS	64	92	0	-
	Google Acadêmico	163	-	-	5.850
Darwinian Medicine	BVS	19	35	0	0
	Google Acadêmico	58	-	-	2.350
	Total	304	127	0	8.200

¹ Resultados em português. ² Resultados entre parênteses relativos à língua espanhola. ³ Não incluem citações.

e econômica. Acreditamos que esses exemplos permitirão lançar luz sobre a importância da ME para a educação médica contemporânea.

PERSISTÊNCIA DA LACTASE ENTRE POPULAÇÕES HUMANAS

A lactose é o açúcar mais abundante do leite. Quando digerida pela lactase (uma beta-D-galactosidase), a lactose gera galactose e glicose. Em todas as espécies de mamíferos, incluindo a maioria dos indivíduos da espécie humana, a produção da lactase pelo epitélio intestinal decresce drasticamente em idades compatíveis com o desmame. Essa regulação da síntese de uma enzima associada ao desmame é exclusiva da lactase e parece ser regulada no nível transcricional²³. A queda dramática na produção de lactase na idade adulta causada por mecanismos genéticos (hipolactasia primária do tipo adulto – HPTA) é uma das principais causas da condição conhecida como intolerância à lactose^{24,25}. A HPTA se caracteriza por um conjunto de reações gastrointestinais adversas após o consumo principalmente de leite *in natura*, incluindo desconforto e distensão abdominal, flatulência e diarreia²⁴.

No entanto, cerca de 35% da população mundial expressam a lactase na idade adulta – uma condição denominada persistência da lactase (PL). As proporções de indivíduos com PL variam entre diferentes etnias e populações humanas, indo de cerca de 96% entre finlandeses e britânicos até menos de 10% em populações asiáticas ou ameríndias^{26,27}. No Brasil, estudos genéticos indicam que a frequência da PL varia consideravelmente dependendo da origem étnica, indo de 43% entre brancos e pardos até sua ausência absoluta entre descendentes

de japoneses²⁴. Historicamente, a PL na vida adulta foi considerada por muitas décadas condição intrínseca da espécie humana, pois as populações inicialmente estudadas eram de origem europeia. Essa percepção motivou, inclusive, ações de saúde que incluíam a distribuição de leite para populações africanas com deficiências nutricionais. As consequências dessas ações foram por vezes inesperadamente negativas. Sabe-se hoje que aquelas populações eram compostas majoritariamente por indivíduos intolerantes à lactose¹.

A origem e a distribuição heterogênea da PL só puderam ser compreendidas à luz da evolução humana. Numerosos estudos genéticos nas últimas décadas indicam que uma mutação (C-T/13910) é a principal responsável pela PL em populações europeias, enquanto outra mutação distinta (G-C/14010) está associada a ela em populações africanas²⁷. Outras mutações relacionadas à PL, porém menos frequentes, têm sido descritas em populações europeias ou africanas²⁸. Indivíduos portadores de um desses alelos, mesmo em heterozigose, também apresentam PL, que é uma característica do tipo dominante. Concentraremos nossa discussão nos dois alelos associados à PL mais extensivamente estudados em populações europeias (T-13910) e africanas (C-14010). Embora ambas as mutações ocorram em regiões regulatórias do gene da lactase, seus mecanismos de ação sobre a transcrição desse gene parecem ser distintos²⁷⁻³⁰. Estudos *in vitro* sugerem diferentes mecanismos que resultam no fortalecimento da ligação de fatores de transcrição ao promotor do gene da lactase, aumentando a produção dessa enzima tanto no caso do alelo T-13910 quanto do C-14010²⁸⁻³⁰. Em síntese, mutações diferentes com mecanismos distintos levaram ao surgimento independente da PL em

populações europeias e africanas. Quando uma mesma característica surge independentemente em dois grupos taxonômicos distintos, se está diante de um fenômeno de convergência adaptativa ou analogia. O exemplo mais evidente disto são as asas de aves e insetos. Este conceito tem subjacente a ideia de que tais características têm valor adaptativo, ou seja, aumentam o sucesso reprodutivo de seus portadores, o que deve ser válido também para as mutações que acarretam a PL.

A interrupção da produção de lactase no desmame é comum a todos os mamíferos conhecidos. Isso sugere ser esta uma condição ancestral, pois características compartilhadas por todas as espécies de um dado grupo taxonômico são ancestrais (estavam presentes no grupo mais antigo que deu origem a todas as espécies descendentes). Já as características compartilhadas apenas por duas ou mais espécies, mas ausentes nas demais, estavam ausentes também nas espécies ancestrais e são evidentemente características mais recentes. Seguindo um raciocínio evolutivo análogo, sabe-se que a PL é uma condição adaptativa recente de populações humanas.

Por que a persistência da lactase teria surgido independentemente em populações humanas distintas? Por que teria alcançado frequências extremamente elevadas em todas elas após períodos evolutivos curtos, da ordem de poucos milhares de anos? Mutações genéticas surgem casualmente e aumentam de frequência (ou se fixam) principalmente em consequência de processos seletivos que as favorecem (seleção natural). A predominância da PL em populações humanas sugere que ela aumenta o sucesso reprodutivo de seus portadores. Embora a capacidade de digerir adequadamente um dos principais componentes nutricionais do leite nos pareça uma vantagem clara, essa conclusão não é imediata. A vantagem adaptativa de produzir a lactase na fase adulta (após o desmame) não é evidente em populações que não disponham de acesso ao leite *in natura* de outras espécies. Isso significa que mutações como os alelos T-13910 ou C-14010 em populações caçadoras coletoras, condição ancestral característica de nossa espécie por milênios, não teriam necessariamente valor adaptativo e tenderiam a desaparecer. Mesmo em populações humanas nas quais existisse a prática do pastoreio e do consumo de laticínios, tais mutações não possuiriam valor adaptativo, já que estes alimentos apresentam teores reduzidos de lactose. De fato, populações que praticam o pastoreio e consomem laticínios, mas não o leite *in natura*, apresentam frequências baixas de mutações associadas à PL^{27,28}.

A prática do pastoreio deve ter criado um ambiente no qual o leite *in natura* estava disponível para consumo, sobretudo em regiões de temperaturas mais amenas, como a Europa, nas quais ele pode ser preservado por mais tempo. Nessas condi-

ções específicas, mutações associadas à PL seriam favorecidas, pois trariam vantagem adaptativa aos seus portadores, mesmo os heterozigotos. As vantagens decorrentes da capacidade de consumir leite *in natura*, por sua vez, favoreceriam as práticas da produção e do consumo de leite, que se expandiriam. A presença do leite *in natura* na dieta de populações humanas criaria, portanto, um novo nicho ecológico a ser explorado somente pelos indivíduos portadores das mutações associadas à PL. Esse fenômeno no qual a espécie altera o meio ambiente de modo que este passa a favorecê-la, num processo contínuo e de influência mútua, tem sido denominado construção de nicho³¹.

A vantagem adaptativa da PL teria de ser muito grande, de modo a elevar sua frequência em poucos milhares de anos até os 90% comuns em populações europeias. As elevadas frequências do alelo T-13910 em populações europeias não podem ser explicadas apenas por fenômenos estocásticos. De fato, para que as frequências se tornassem tão elevadas quanto são hoje no noroeste da Europa e na Europa central, o alelo T-13910 necessariamente deve ter estado sob fortíssima pressão de seleção, possivelmente a maior já descrita para variantes genéticas surgidas nos últimos 30 mil anos³². Estudos genéticos sugerem fortemente que a PL relacionada ao alelo T-13910 teria surgido entre 2.000 e 12.300 anos atrás, numa região central da Europa³³. Essa data coincide aproximadamente com as datas de surgimento de populações que praticavam o pastoreio no Oriente Médio e em seguida na Europa oriental, conforme estimativas de estudos multidisciplinares que envolvem dados paleontológicos e antropológicos²⁶. Em conjunto, esses estudos sugerem que a PL surgiu concomitantemente, em termos de tempo evolutivo, à disponibilidade de leite de gado *in natura* para consumo humano²⁶. Embora ainda sejam foco de intensos debates, as vantagens associadas ao consumo de leite *in natura* podem ser várias: acesso de jovens humanos a um nutriente altamente calórico e rico em proteínas, possibilidade de desmame precoce das crianças, permitindo às mães iniciarem um novo ciclo reprodutivo, até a importância do leite como fonte suplementar de cálcio e vitamina D em regiões com exposição insuficiente ao UV-B, como ocorre em altas latitudes. É nestas regiões, aliás, que as frequências do alelo T-13910 são mais elevadas, caso da Escandinávia.

Resultados semelhantes foram obtidos para as mutações associadas à PL em africanos, indicando que pelo menos o alelo C-14010 surgiu recentemente (entre 2.700 e 6.800 anos atrás) e está sob forte seleção positiva²⁷. Ademais, a época estimada para o aparecimento da PL associada ao alelo C-14010 é compatível com os dados paleontológicos que indicam o surgimento do pastoreio na região entre 4.500 e 3.000 anos atrás³⁴. O leite é uma fonte importante de água em condições áridas, e a

capacidade de consumi-lo sem a ocorrência da diarreia característica associada à intolerância à lactose pode ter incrementado o valor adaptativo da PL associada ao alelo C-14010 em populações africanas²⁶. Realmente, populações africanas atuais com culturas pastoris antigas apresentam elevadas frequências de indivíduos com PL, enquanto populações africanas caçadoras coletoras são essencialmente intolerantes à lactose²⁷.

No caso da intolerância à lactose, portanto, a causa próxima é a ausência de expressão de alelo(s) associado(s) à digestão desse açúcar após o período de aleitamento. A causa distante é a história da coevolução entre genes e a prática do pastoreio, seguida do consumo de leite animal *in natura*. A domesticação de animais e o uso de leite podem ser considerados como a construção de um nicho ecológico que não existia antes da ação humana.

HÉRNIAS INTERVERTEBRAIS: HIPÓTESE DA FORMA ANCESTRAL

A postura bípede da espécie humana é uma adaptação que evoluiu a partir da separação da linhagem dos hominídeos da linhagem dos chimpanzés³⁵⁻³⁷. As mudanças anatômicas, ósseas, musculares e neurológicas que levaram ao andar ereto, à marcha e à corrida evoluíram num ambiente – mosaico de savanas e pequenos bosques – que não existe mais. Por causa disso, afirma-se que há um desajuste entre o corpo humano e o ambiente moderno, uma vez que o corpo teria sido modelado pela seleção natural para viver num ambiente que desapareceu. Além disso, as adaptações à vida bípede apresentam vulnerabilidades que muitas vezes se acentuam com o envelhecimento e também estão sujeitas às limitações impostas pela condição de *bricoleur* da seleção natural³⁵.

No caso da evolução da postura bípede, o processo que leva até a coluna vertebral ereta impôs modificações adaptativas e funcionais a essa estrutura originalmente desenvolvida em associação a uma postura quadrúpede³⁸. Talvez o problema mais evidente surgido com a transformação para a postura bípede seja a mudança do centro de gravidade do corpo: os humanos retiveram o sistema musculoesquelético básico de um quadrúpede, impondo a ele um novo regime de cargas, estresses e desgastes³⁷. Quando um quadrúpede se locomove, a coluna vertebral posiciona-se paralela ao chão e seu peso se distribui nos quatro pontos de apoio com o solo, as quatro patas. Nesse caso, o centro de gravidade se encontra no meio da coluna. Nos bípedes, porém, o centro de gravidade se localiza na região lombo-sacral. Os chimpanzés podem ser bípedes ocasionais, mas na maior parte do tempo em que estão no solo caminham sobre quatro patas, apoiando também os nós dos dedos das patas dianteiras no solo, numa postura

denominada nodopedalia. No caso humano, na caminhada, na marcha ou mesmo na corrida, com a coluna em posição ortogonal ao movimento, o centro de gravidade concentra-se na região lombo-sacral, com o peso do corpo se dividindo entre os dois pés. A compreensão dessas vulnerabilidades pode contribuir para prever riscos de comportamentos, como o sedentarismo. Os hábitos de permanecer muitas horas sentado e de dormir sobre superfícies muito macias expõem a coluna vertebral, mais especificamente, os discos intervertebrais, sobretudo os lombares, a pressões físicas para os quais eles não estão adaptados.

Hérnias discais são causadas por uma série de compressões e desgastes das vértebras e dos discos intervertebrais³⁹. Por sua vez, essas compressões e desgastes são frutos de cargas que a coluna vertebral não está adaptada para suportar. Essas hérnias são um dos problemas de saúde mais comuns e mais custosos³⁹, umas das causas principais de limitação de atividade física e ausência no trabalho, provocando um enorme fardo econômico sobre indivíduos, famílias, comunidades, indústrias e governos⁴⁰. Apenas no Reino Unido, há um custo anual direto de cerca de 1,5 bilhão de libras⁴¹, que salta para 11 bilhões de libras se forem incluídos os custos indiretos⁴⁰. Estima-se que entre 22% e 65% das pessoas vão experimentar, em algum momento de suas vidas, o sintoma genérico de “dores nas costas”⁴¹, uma das consequências da hérnia de disco.

A forma das vértebras é variável nas populações humanas. Plomp e colaboradores⁴¹ conjecturaram que essa variação estaria relacionada causalmente à hérnia discal, enfatizando, como outros autores, que os seres humanos são mais comumente atingidos por doenças da coluna vertebral do que os primatas não humanos^{35,42}. Uma explicação sugerida para isso seria exatamente o estresse colocado sobre a coluna vertebral pelo bipedismo^{35,38,42}. Plomp e colaboradores⁴¹ investigaram o que chamaram de “hipótese da forma ancestral”: a hérnia discal afetaria preferencialmente indivíduos cuja forma da vértebra estaria, dentro de um espectro populacional, mais próxima da de um animal quadrúpede e, portanto, menos bem adaptados para o bipedismo. Eles testaram duas previsões logicamente relacionadas a esta hipótese: primeiro, deve haver diferenças na forma de determinadas vértebras entre seres humanos saudáveis, chimpanzés e orangotangos; e segundo, vértebras humanas com evidências de hérnia discal devem ser mais semelhantes à forma das vértebras dos chimpanzés ou orangotangos (e, portanto, às espécies ancestrais comuns a estas espécies e a humana) do que das vértebras humanas sem evidência de hérnia discal. O estudo subsequente se baseou em medições das vértebras (última torácica e primeira lombar): 114 vértebras humanas (59 torácicas e 55 lombares), 56 vértebras de chim-

panzés (25 torácicas, 31 lombares) e 27 vértebras de orangotango (12 torácicas, 15 lombares). Das 114 vértebras humanas, 54 exibiam os nódulos de Schmorl, e 60 não os exibiam. Nódulos de Schmorl são protrusões da cartilagem do disco intervertebral que penetram na vértebra adjacente e podem ser usadas como indicadores das hérnias de disco intervertebrais.

Os resultados foram consistentes com as predições. A descoberta de diferenças entre vértebras de humanos saudáveis, chimpanzés e orangotangos corrobora a previsão de que a forma da vértebra tem relação com a locomoção bípede ou quadrúpede. As análises também indicaram que as vértebras humanas saudáveis são distinguíveis de vértebras de chimpanzés, enquanto vértebras humanas com nódulos de Schmorl não o são. Logo, nas populações humanas há variações de origem genética que predisõem indivíduos *menos adaptados à postura bípede* a desenvolver hérnias discais, pois possuem vértebras mais similares às de nossos ancestrais quadrúpedes.

Esses resultados têm implicações para a ciência médica, além de lançar luz sobre as causas da hérnia discal, pois a forma vertebral pode ser um fator auxiliar na previsão do risco de hérnia discal. Com técnicas apropriadas, os clínicos poderiam investigar a forma vertebral e identificar aqueles sujeitos em risco de desenvolver a condição. Esta capacidade teria valor diagnóstico e preventivo significativo, especialmente para indivíduos de alto risco, como atletas. Além disso, uma melhor compreensão do papel que a locomoção e a postura desempenham na saúde da coluna vertebral poderia contribuir no tratamento de indivíduos afetados com hérnias de disco intervertebral sintomáticas. A locomoção é reconhecida como um fator importante na reabilitação de pessoas que sofrem de dor nas costas, e a compreensão do papel que a variação da forma vertebral pode desempenhar na saúde da coluna vertebral pode ajudar fisioterapeutas a refinar regimes de atividades físicas.

A abordagem de Plomp e colaboradores⁴¹ utilizou vários conceitos oriundos da teoria da evolução por seleção natural para gerar uma hipótese testável e propor uma explicação para um problema de saúde relacionado à coluna vertebral: seleção natural (ambiente seletivo ancestral e moderno), variação inter- e intrapopulacional, adaptação. Os desajustes da postura bípede ao estilo de vida moderno e também as restrições à ação da seleção natural ao adaptar a estrutura quadrúpede a uma vida bípede estão entre os conceitos específicos utilizados. Ao gerar uma narrativa que leva em conta dados epidemiológicos e clínicos para produzir uma predição testável, o grupo de Plomp mostra como a integração de medicina e evolução é capaz de oferecer novas perspectivas para antigas afecções, ampliando a capacidade científica de integrar conceitos e disciplinas com o objetivo de aperfeiçoar abordagens

médicas. Nesse sentido, no caso das hérnias discais, a causa próxima é a postura do homem atual no ambiente das sociedades modernas. Já a causa distante é a história evolutiva que levou a modificações numa estrutura ancestral esquelética de quadrúpede que permitiram à nossa espécie adaptar-se a um modo de vida bípede.

CONCLUSÃO

Estudiosos da ME afirmam que ela não pretende substituir a medicina atual, que lida com as causas próximas e fisiológicas das doenças. A ME tampouco objetiva oferecer soluções rápidas e miraculosas para problemas de saúde humana. Finalmente, a ME não almeja ser uma teoria de aperfeiçoamento do corpo humano⁴. Ao interpretar as vulnerabilidades das adaptações de órgãos, sistemas, células, genes humanos à luz da teoria da evolução por seleção natural, a ME permite investigar certas doenças de uma forma que integra características e processos individuais e populacionais, fisiológicos e históricos, funcionais e adaptativos.

Os casos da PL e das hérnias intervertebrais são dois entre uma miríade de agravos que a ME tem investigado: sarampo, varíola, cólera, malária, vários tipos de câncer, obesidade, diabetes, asma, alergias, doenças cardiovasculares, doenças mentais (como esquizofrenia e autismo). Entretanto, dada a complexidade da própria teoria da evolução por seleção natural, assim como a sofisticação clínica, diagnóstica e epidemiológica da medicina atual, a aproximação entre elas pode ser muito trabalhosa para estudantes de Medicina, cujos currículos já estão carregados de disciplinas. Sabe-se, porém, desde a década de 1980, que estudantes ingressam nas universidades, inclusive nos cursos de Medicina, com concepções equivocadas em relação a questões centrais da teoria da evolução⁴³⁻⁴⁵. Além disso, embora a resistência de microrganismos aos antibióticos seja um fenômeno evolutivo, o termo evolução está ausente em artigos de pesquisa publicados sobre o tema em revistas médicas, ainda que seja amplamente mencionado naqueles publicados em periódicos de evolução⁴⁶.

Esses fatos, associados à diversidade de fenômenos médicos cuja ampla compreensão só é possível graças a informações evolutivas, constituem a mais forte evidência da urgência da integração das abordagens da Medicina Evolutiva na educação médica brasileira. Isso poderia contribuir para o aprendizado de conceitos de evolução com base no estudo de temas de interesse direto de estudantes de Medicina⁴⁷. Educadores da área médica chegam a parafrasear Dobzhansky⁴⁸ (p. 125), talvez com excessivo entusiasmo, e a afirmar que, assim como na Biologia, “nada na medicina faz sentido senão à luz da evolução”⁴⁷.

REFERÊNCIAS

1. Perlman R. *Evolution and Medicine*. Oxford: Oxford University Press; 2013.
2. Blaser MJ. *Missing Microbes: How the Overuse of Antibiotics Is Fueling Our Modern Plagues*. 1st ed. New York, NY: Henry Holter Co.; 2014.
3. Ridley M. *Evolução*. 3a ed. Porto Alegre: Artmed; 2007.
4. Nesse, Randolph M.; Williams G. *Por Que Adoecemos: A Nova Ciência Da Medicina Darwinista*. Rio de Janeiro: Campus; 1997.
5. Peter Gluckman, Alan Beedle MH. *Principles of Evolutionary Medicine*. Oxford: Oxford University Press; 2009.
6. Williams, George C ; Nesse and RM. The Dawn of Darwinian Medicine. *Q Rev Biol*. 1991;66(1):1-22. <http://www-personal.umich.edu/~nesse/Articles/DawnDarwinian-Med-QRB-1991.pdf>.
7. Williams G. *O Brilho Do Peixe-Pônei*. Rio de Janeiro: Rocco; 1998.
8. Lieberman DE. *The Story of the Human Body: Evolution, Health, and Disease*. New York.: Vintage; 2014.
9. Zampieri F. Origins and History of Darwinian Medicine. *Humanamente*. 2009;(9):13-38. <http://www.researchgate.net/publication/228591880>.
10. Cournoyea M. Ancestral assumptions and the clinical uncertainty of evolutionary medicine. *Perspect Biol Med*. 2013;56(1):36-52. doi:10.1353/pbm.2013.0006.
11. Méthot P-O. Research traditions and evolutionary explanations in medicine. *Theor Med Bioeth*. 2011;32(1):75-90. doi:10.1007/s11017-010-9167-4.
12. Nesse, Randolph; Williams G. *Why We Get Sick: The New Science of Darwinian Medicine*. New York: Vintage; 1994.
13. Ewald P. *Evolution of Infection Diseases*. Oxford: Oxford University Press; 12994.
14. Giorgio S. Moderna visão da evolução da virulência. *Rev sa??de p??blica*. 1995;29(5):398-402.
15. Ewald PW. Evolutionary biology and the treatment of signs and symptoms of infectious disease. *J Theor Biol*. 1980;86:169-176. doi:10.1016/0022-5193(80)90073-9.
16. Moalem P. *A Sobrevida Dos Mais Doentes*. Rio de Janeiro: Campus; 2007.
17. Alcock J. Emergence of Evolutionary Medicine: Publication Trends from 1991–2010. *J Evol Med*. 2012;1:1-12. doi:10.4303/jem/235572.
18. Antolin MF, Jenkins KP, Bergstrom CT, et al. Evolution and medicine in undergraduate education: A prescription for all biology students. *Evolution (N Y)*. 2012;66(6):1991-2006. doi:10.1111/j.1558-5646.2011.01552.x.
19. Alvergne A, Jenkinson C, Charlotte F. *Evolutionary Thinking in Medicine: From Research to Policy and Practice*. London: Springer; 2016.
20. Stearns SC, Medzhitov R. *Evolutionary Medicine*. Sunderland: Sinauer Associates; 2015.
21. Massad E, de Menezes RX, Silveira PSP, Ortega NRS. *Metodos Quantitativos em Medicina*. 2004:561. <https://books.google.com/books?id=XdzNEhEX-7oC&pgis=1>.
22. Hattori WT, Yamamoto ME. Evolução do comportamento humano: Psicologia evolucionista. *Estud Biol Ambient e Divers*. 2012;34(83):101-112. doi:10.7213/estud.biol.7323.
23. Troelsen JT. Adult-type hypolactasia and regulation of lactase expression. 2005;1723:19-32. doi:10.1016/j.bbagen.2005.02.003.
24. Wortmann AC, Simon D, da Silveira TR. Análise molecular da hipolactasia primária do tipo adulto: uma nova visão do diagnóstico de um problema antigo e frequente. *Rev da AMRIGS*. 2013;57(4):335-343. http://www.amrigs.org.br/revista/57-04/0000222859-14_1222_RevistaAMRIGS.pdf.
25. Mattar R, Mazo DF de C. Intolerância à lactose: mudança de paradigmas com a biologia molecular. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56:230-236. <http://producao.usp.br/handle/BDPI/10650>
26. Gerbault P, Liebert A, Itan Y, et al. Evolution of lactase persistence : an example of human niche construction. *Philos Trans R Soc London Ser B*. 2011;366:863-877. doi:10.1098/rstb.2010.0268.
27. Tishkoff SA, Reed FA, Ranciaro A, et al. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nat Genet*. 2007;39(1):31-40. doi:10.1038/ng1946.
28. Ranciaro A, Campbell MC, Hirbo JB, et al. Genetic Origins of Lactase Persistence and the Spread of Pastoralism in Africa. *Am J Hum Genet*. 2014;94(4):496-510. doi:10.1016/j.ajhg.2014.02.009.
29. Lewinsky RH, Jensen TGK, Møller J, Stensballe A, Olsen J, Troelsen JT. T 2 13910 DNA variant associated with lactase persistence interacts with Oct-1 and stimulates lactase promoter activity in vitro. *Hum Mol Genet*. 2005;14(24):3945-3953. doi:10.1093/hmg/ddi418.
30. Troelsen JT, Olsen J, Møller J, Sjo H. An Upstream Polymorphism Associated With Lactase Persistence Has Increased Enhancer Activity “. *Gastroenterology*. 2003:1686-1694. doi:10.1053/j.gastro.2003.09.031.
31. Laland KN, Odling-Smee J, Feldman MW. Niche construction, biological evolution, and cultural change. *Behav Brain Sci*. 2000;23(1):131-175. doi:10.1017/s0140525x00002417.

32. Bersaglieri T, Sabeti PC, Patterson N, et al. Genetic signatures of strong recent positive selection at the lactase gene. *Am J Hum Genet.* 2004;74(6):1111-1120. doi:10.1086/421051.
33. Coelho M, Luiselli D, Bertorelle G, et al. Microsatellite variation and evolution of human lactase persistence. *Hum Genet.* 2005;117(4):329-339. doi:10.1007/s00439-005-1322-z.
34. Ambrose SH. Chronology of the Later Stone Age and Food Production in East Africa. *J Archaeol Sci.* 1998;25(4):377-392. doi:10.1006/jasc.1997.0277.
35. Lieberman DE. *A História Do Corpo Humano: Evolução, Saúde e Doença*. Rio de Janeiro: Zahar; 2015.
36. Anderson R. Human evolution, low back pain and dual level control. In: Wenda Trevathan, Euclid O. Smith JJM, ed. *Evolutionary Medicine*. Oxford: Oxford University Press; 1999:1999.
37. Latimer B. Editorial: The Perils of being Bipedal. *Ann Biomed Eng.* 2005;33(1):3-6. doi:10.1007/s10439-005-8957-8.
38. Palanza P, Parmigiani S. Why human evolution should be a basic science for medicine and psychology students. *J Anthropol Sci.* 2016;94:1-10. doi:10.4436/jass.94034.
39. Castillo ER, Lieberman DE. Lower back pain. *Evol Med Public Heal.* 2015;2015(1):2-3. doi:10.1093/emph/eou034.
40. Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(6):769-781. doi:10.1016/j.berh.2010.10.002.
41. Plomp KA, Viðarsdóttir US, Weston DA, Dobney K, Collard M. The ancestral shape hypothesis: an evolutionary explanation for the occurrence of intervertebral disc herniation in humans. *BMC Evol Biol.* 2015;15(1):68. doi:10.1186/s12862-015-0336-y.
42. Filler AG. Emergence and optimization of upright posture among hominiform hominoids and the evolutionary pathophysiology of back pain. *Neurosurg Focus.* 2007;23(1):E4. doi:10.3171/FOC-07/07/E4.
43. Brumby MN. Misconceptions about the concept of natural selection by medical biology students. *Sci Educ.* 1984;68(4):493-503. doi:10.1002/sce.3730680412.
44. Nehm RH, Reilly L. Biology Majors' Knowledge and Misconceptions of Natural Selection. *Bioscience.* 2007;57(3):263-272.
45. Pazza R, Penteadó PR, Kavalco KF. Misconceptions About Evolution in Brazilian Freshmen Students. *Evol Educ Outreach.* 2010;3(1):107-113. doi:10.1007/s12052-009-0187-3.
46. Antonovics J, Abbate JL, Baker CH, et al. Evolution by any other name: Antibiotic resistance and avoidance of the e-word. *PLoS Biol.* 2007;5(2):0137-0140. doi:10.1371/journal.pbio.0050030.
47. Varki A. Nothing in medicine makes sense, except in the light of evolution. *J Mol Med.* 2012;90(5):481-494. doi:10.1007/s00109-012-0900-5.
48. Dobzhansky T. Nothing in Biology Makes Sense except in the Light of Evolution. *Am Biol Teach.* 1973;35(3):125-129. <http://abt.ucpress.edu/content/35/3/125>.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Ricardo Francisco Waizbort e Maurício Roberto Motta Pinto da Luz contribuíram igualmente em todas as etapas de elaboração deste manuscrito. Suporte financeiro: Fundação Oswaldo Cruz.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflito de interesses.

AGRADECIMENTO

Essa pesquisa pôde ser realizada com recursos obtidos do CNPq (CNPq – 481714/2013-8)

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Ricardo Francisco Waizbort
Fundação Oswaldo Cruz
Avenida Brasil, 4365 – Pavilhão 108 – sala 31
Manguinhos – Rio de Janeiro
CEP 21040-360 – RJ
E-mail: ricw@ioc.fiocruz.br