



Medicina Biodinâmica
Papirus Editora 2002
© Paolo Bellavite

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

2

Os sistemas dinâmicos

Os sistemas que controlam as variáveis fisiológicas (peso, altura, pressão arterial, concentração dos metabólitos, biorritmo, etc) são típicos sistemas dinâmicos. Possuem uma capacidade peculiar que é a de se adaptar continuamente às mutantes condições externas e internas do organismo, como também a de garantir ao mesmo tempo uma estabilidade das funções. Este dinamismo é chamado também de *homeostase*, que pode ser definida como a capacidade de manter as variáveis fisiológicas dentro de determinados limites, de modo que os diferentes parâmetros e funções colaborem para o bom funcionamento do sistema no seu conjunto. Inclusive foi determinado o termo de *homeodinâmica* para ressaltar esta propriedade de contínua mudança, de desequilíbrio controlado, típico dos sistemas vivos. Para que esta seja garantida são necessários ajustes contínuos da velocidade com que acontecem determinadas reações bioquímicas e determinados processos de transferência de informação, já que os diversos parâmetros fisiológicos estão em contínuo “desequilíbrio” e sujeitos a contínuas oscilações.

O conceito de homeostase foi introduzido pelo fisiologista W. Cannon [Cannon, 1928; Cannon, 1935]. Isto teve seu sucesso na fisiologia pela capacidade de descrever desde o comportamento dos sistemas que controlam a frequência cardíaca à pressão arterial, desde a temperatura corporal às concentrações dos elementos corpusculares do sangue e desde a glicemia até o crescimento dos tecidos.

A complexidade dos sistemas responsáveis pelo controle das diversas funções do corpo ficou mais evidente com o progresso das ciências biomédicas. O

conceito de homeostase se estendeu no sentido que, enquanto inicialmente se limitava ao campo da fisiologia clássica de órgãos, aparelhos ou sistemas (como por exemplo, a circulação, o sistema endócrino, o aparelho excretor), hoje se podem constatar a existência de uma homeostase também a outros níveis, tanto no plano celular e molecular (por exemplo, as concentrações de íons no citoplasma, a velocidade de catálise de uma enzima, etc.), como no plano dos sistemas que controlam a integridade e a qualidade das informações biologicamente significativas (por exemplo, o sistema imunitário, a neurobiologia, etc.).

Os sistemas homeodinâmicos estão presentes em cada nível de organização biológica: ao nível celular (p. ex: sistemas de transporte de membrana, induções enzimáticas, proteínas de *shock* térmico, nucleotídeos cíclicos), ao nível de órgão (p. ex: regulação do fluxo sanguíneo, da população celular, da estrutura e da morfologia dos tecidos), ao nível de aparelhos (p. ex: a regulação da pressão sanguínea, a termorregulação, a função renal, o ciclo sexual, etc.). Também os encontramos ao nível das funções superiores (p. ex: as funções mentais e emocionais, a personalidade, o caráter, as decisões e frustrações, etc.). Estas últimas funções contribuem para a homeostase, já que colocam o homem num grau no qual pode interagir com o ambiente tanto de uma forma adequada ou não.

Ao nível planetário, fenômenos como a economia e o clima seguem as leis da homeodinâmica que de um modo particularmente evidente, nestes casos, são as leis dos sistemas caóticos.

Todos os sistemas homeodinâmicos do organismo estão caracterizados pelas integrações (comunicações) tanto de tipo horizontal, ou seja, entre célula e célula, órgão e órgão, como também de tipo vertical, ou seja, entre sistemas moleculares e sistemas celulares, entre sistemas celulares e orgânicos ou entre órgãos e o corpo todo. Este importante conceito possui notáveis conseqüências na individualização do ser vivo que se estuda numa metodologia de pesquisa médica determinada (Figura 5).

É claro que se a patologia é classificada predominantemente ao nível molecular e celular, os instrumentos mais apropriados para estudá-la como a escolha da melhor maneira de intervir, serão do tipo espectrofotométrico, do tipo químico e microscópico. Mas se, pelo contrário, estamos interessados nas modificações anatomo-funcionais ou nas disfunções psíquicas, os instrumentos metodológicos mais apropriados serão os tradicionais como o exame físico (a inspeção, a palpação e a ausculta) e no caso da psique o interrogatório e uma atenta observação do comportamento (onde a relação médico-paciente é de extrema importância).



Figura 5. Diversos níveis de integração dinâmica no organismo e exemplos de métodos mais adequados para sua pesquisa.

É necessário notar que na medicina moderna prevalece a tendência a privilegiar a análise químico-instrumental ao invés da relação médico-paciente, já que não se dá o devido valor à pesquisa baseada nos sentidos, no conhecimento clínico ou/e na intuição do médico.

Considerando que os sistemas homeodinâmicos estão integrados entre si, não é correto considerar um nível mais importante e/ou determinante que os outros, de forma que a individualização das conexões “verticais” entre os diferentes sistemas envolvidos no processo patológico, é de importância fundamental para a compreensão da verdadeira natureza de uma doença, como também para descobrir a cura mais eficaz e completa.

É oportuno esclarecer e insistir no fato que o conceito de homeostase não deve ser confundido com o de equilíbrio estacionário. Os diversos sistemas biológicos nunca existem em equilíbrio, ao contrário, estão sujeitos a contínuas oscilações na intensidade dos fenômenos a eles relacionados, enquanto são mantidos longe do equilíbrio por um contínuo fluxo de energia.

Na fisiologia da célula, por exemplo, podemos notar como a membrana plasmática divide dois ambientes (intra e extracelular) provocando assim um desequilíbrio de íons (principalmente Na^+ , K^+ e Ca^{2+}) e justamente graças a esse desequilíbrio e suas oscilações imprevistas que a vida da célula é mantida e muitas das suas funções podem ser explicadas.

Como já dizemos anteriormente, a organização biológica gera e usa estruturas espaço-temporais nas quais não existe homogeneidade nem fases estáticas a nível nenhum. O estado estacionário (*steady-state*) não é propriamente um estado, e sim, um conglomerado de processos organizados ao nível espaço-temporal. A organização consiste na transferência de energia/informação entre os processos nos quais acontecem contínuas modificações com frequências¹⁶ que vão de cerca de 10^{-14} segundos, para transferência de energia ressonante entre moléculas, a 10^7 segundos, para os ritmos circadianos [Ho, 1996]. Num determinado espaço-tempo à energia e a informação podem ser armazenados, por exemplo, como vibrações de ligações ou energia de tensão das moléculas, seqüências de DNA, configurações de sinapses ou receptores celulares.

A comunicação nos sistemas biológicos

As informações nos sistemas homeodinâmicos são transferidas através de sinais e receptores. Nota-se que o paradigma sinal/receptor constitui um dos pilares fundamentais da biologia moderna. Não temos aqui espaço para analisar as múltiplas faces desta problemática. Para nossa discussão é suficiente destacar o fato que quando um sinal (que pode ser apenas uma molécula, se bem que existem também sinais não moleculares como, por exemplo, a luz, os sons, as ondas eletromagnéticas de baixa frequência, as variações de potencial elétrico de membrana) atinge seu receptor (sendo este uma única molécula com a qual existe afinidade química ou física), isto provoca uma modificação conformacional no receptor e nas outras moléculas a ele ligadas (por exemplo, os canais iônicos, enzimas, G-proteínas, ácidos nucléicos, citoesqueleto, dependendo a situação) pela qual alguma atividade específica ou função controlada daquele receptor é estimulada ou inibida. Estimulação e inibição, aceleração ou desaceleração, expressão ou supressão, sensibilização ou dessensibilização, ativação ou bloqueio, são as possíveis alternativas que se colocam como resposta à sinalização imediata do receptor, que dependem tanto da natureza do sinal como das funções específicas que estão “acopladas” a um determinado receptor.

¹⁶ Frequência: número de eventos por unidade de tempo, a principal unidade de medida é o Hertz (Hz): 1 ciclo/segundo.

Na sua forma mais simples, um receptor pode ser também apenas uma parte de uma molécula alostérica¹⁷: isto é principalmente válido para as enzimas, cuja atividade é regulada por ligações de moléculas mais ou menos complexas (algumas enzimas são reguladas também apenas pelas concentrações de íons H^+ , Ca^{2+} , Na^+ , Mg^{2+} , etc.). No campo da enzimologia se destaca o fenômeno da inibição por parte do produto da reação: trata-se do caso mais elementar de *feedback*, ou seja, de um sistema homeostático a nível bioquímico.

Por outro lado, nas células evoluem também sistemas receptores formados por muitos componentes, acoplados de tal forma que dão lugar a um receptor complexo. Basta pensar nos receptores para antígenos presentes nas células dos sistemas imunitários, formados por diferentes moléculas vizinhas. Tal complexidade se explica pela necessidade de discriminar de uma forma específica com que tipo de molécula vai acontecer a ligação e de reconhecer também o *contexto* no qual a ligação vai ocorrer para permitir uma resposta celular adequada.

Várias moléculas-sinal importantes, como por exemplo, a histamina, a serotonina, a adrenalina e a endorfina, possuem tipos diferentes de receptores às vezes sobre as mesmas células, as quais freqüentemente estão caracterizadas por sensibilidades diferentes em relação às concentrações do sinal pelo acoplamento entre os diversos sistemas efetores. Isto introduz um elemento posterior de complexidade nas comunicações entre as células o qual poderia fornecer uma das explicações do notável fenômeno de *hormese* observado quando uma resposta biológica a doses baixas de um fármaco resulta oposta àquela observada quando são administradas doses elevadas [Furst, 1987; Calabrese *et al.*, 1987; Bellavite *et al.*, 1997; Calabrese, 1999].

A sensibilidade nos sistemas vivos

Nos sistemas vivos existem muitas formas nas quais um pequeníssimo sinal pode desencadear grandes respostas, graças a mecanismos de amplificação. Isto foi estudado especialmente nas células, ao nível de receptores e sistemas de transdução. A biologia nos ensina que cada célula possui um determinado número de receptores (tanto de membrana como intracelulares) que variam de poucos décimos a centésimos de milhares dependendo dos casos. Cada receptor quando ativado por uma molécula-sinal está apto para transmitir a ativação do processo a muitos sistemas diferentes de transdução, dentre os

¹⁷ Alosterica: uma molécula que pode ter diferentes conformações, cada uma das quais está associada a uma atividade diferente ou a uma diferente função, em consequência ligada a fatores reguladores específicos.

quais, as G-proteínas. Em volta deles as G-proteínas podem ativar muitas unidades de enzima adenilato-ciclase, que produzem um aumento de cAMP. Este último mensageiro intracelular, uma vez que tem seu nível aumentado, pode desencadear a ativação de muitos diferentes sistemas enzimáticos e genéticos. Portanto, uma simples molécula extracelular pode desencadear uma série de reações em cadeia que proporcionam a ativação da célula toda.

Os aparelhos sensoriais da célula são “plásticos”, neste nível acontecem vários mecanismos reguláveis como a hipersensibilidade (como o aumento de receptores) e o fenômeno do *priming*¹⁸ e adaptação (por exemplo, a dessensibilização¹⁹, o fenômeno da *down-regulation*²⁰ receptorial, inibição de contato²¹, etc.).

Outro fenômeno interessante é a *ressonância estocástica*²², este conceito aparentemente paradoxal demonstra que o “ruído de fundo” (flutuações casuais, estocásticas, que provocam distúrbios em cada sistema natural) pode aumentar, e inclusive diminuir, a percepção de sinais, se transformando num sistema sensível a estímulos tão pequenos que de outra forma não poderiam ser percebidos [Benzie *et al.*, 1981; Wiesenfeld e Moss, 1995; Cordo *et al.*, 1996; Collins *et al.*, 1996; Glanz, 1997a]. A ressonância estocástica requer um sistema físico que possa realizar transições entre dois ou mais estados (oscilações) e que também seja perturbado por um *input*, que pode ser constituído por um ruído (“*noise*”) aperiódico e por um sinal periódico, débil em relação ao ruído. Quando o sistema é perturbado apenas pelo ruído, o sinal de entrada responde com transições alternadas de estado, evidentemente sem

¹⁸ *Priming*: o que se pretende explicar com este termo é um estado de hiperativação de resposta a um estímulo ativo, de forma que caracterizam a célula ou o órgão após ter recebido um pré-tratamento com uma pequena dose do mesmo estímulo (“*priming*” homólogo) ou de outros estímulos de diferente tipo (“*priming*” heterólogo).

¹⁹ Dessensibilização: estado caracterizado pela perda de reação após um estímulo, após a célula ou o organismo ter recebido um “pré-tratamento” com baixas, médias ou altas doses do mesmo agente ativo (dessensibilização homóloga) ou com agentes diferentes usados para o estímulo (dessensibilização heteróloga). Em linhas gerais, a dessensibilização (tanto homóloga como heteróloga) pode ser devida a muitos mecanismos, dentre os quais se destaca a separação dos receptores, a “*down-regulation*” ou inativação dos mesmos receptores, a falta de acoplamento dos receptores com sistemas de transdução e a desativação dos sistemas efetores celulares. Um fenômeno similar a dessensibilização é a tolerância, que pode ser definida como a não reatividade adquirida do sistema imunitário para determinados antígenos.

²⁰ *Down-regulation*: fenômeno pelo qual os receptores de membrana de uma célula estão reduzidos em número porque são transportados ao interior da própria célula, geralmente por um empenho excessivo deles próprios receptores, a falta de acoplamento dos receptores com sistemas de transdução e a desativação dos sistemas efetores celulares.

²¹ Inibição de contato: fenômeno pelo qual as células em cultura, quando entram em contato através da membrana, retardam o próprio crescimento.

²² Estocástico: significa ao acaso. Assim se denomina também um estilo ou técnica de composição musical lançados pelo grego Yannis Xenakis (1922) a fim de opor-se ao formalismo da música serial, e nos quais o compositor introduz a teoria matemática das probabilidades.

nenhuma periodicidade²³. Quando é perturbado por um sinal periódico débil, suas oscilações são iguais, com a frequência e amplitude do sinal perturbador. Quando o sinal periódico débil é agregado ao ruído, a oscilação periódica é muito amplificada e, portanto, a saída do sistema emite um sinal com um componente de frequência igual ao sinal periódico, mas muito mais forte que o próprio sinal.

Nos últimos anos, uma série de experiências mostrou que este fenômeno se encontra nos sistemas que vão do *laser* aos supercondutores, dos neurônios aos circuitos eletrônicos, como também se encontra nos peixes que nadam em águas turbulentas. Normalmente, cada sistema que recebe um sinal o percebe apenas num certo tipo de intensidade (ou de concentração). A presença de um certo distúrbio de fundo, combinado com oscilações casuais do mesmo sinal, faz com que existam com maior probabilidade os momentos nos quais o sinal “verdadeiro”, sobrepondo-se ao próprio ruído, supera o problema de sensibilidade instrumental. É claro que se o próprio ruído supera determinados limites, a percepção do sinal desaparece completamente.

Fenômenos oscilantes

Nos sistemas biológicos existe uma ampla série de fenômenos oscilatórios, com períodos que variam de poucos milissegundos (oscilações enzimáticas, atividade neuronal) a segundos (respiração), minutos (divisão celular), horas (ritmos circadianos, atividade glandular, ritmo sono-vigília), dias (ciclo ovárico), meses e anos (variações de população). Ou seja, todos os fenômenos interessantes para a vida são rítmicos. Na tabela 2 temos uma série desses fenômenos, nos quais se apresentam os respectivos períodos de oscilação [Breithaupt, 1989; Ho e Popp, 1993; Ho, 1996; Bellavite e Signorini, 1998].

Alguns parâmetros fisiológicos parecem praticamente estáticos no adulto: por exemplo, a altura do corpo se estabiliza após o crescimento num valor fixo por um período longo, para depois sofrer uma leve diminuição quando chega à velhice. Mas se pensamos no peso corpóreo podemos observar que após o período de crescimento se atinge um peso apenas aparentemente estacionário, enquanto podemos facilmente notar as variações circadianas e específicas de determinado período, como àquelas ligadas aos esforços físicos contingentes. Ainda mais evidentes são as variações temporárias das secreções de

²³ O ruído é caracterizado por variações aleatórias de sinal, sem periodicidade, resultando numa somatória nula do sinal. Quando existe um sinal real, mesmo que fraco, este sinal possui sempre uma mesma fase, periódica, resultando numa somatória positiva ou negativa, de acordo com a fase (positiva ou negativa) correspondente ao sinal de entrada.

hormônios e do nível de metabólitos ou de sais minerais ligadas às ações dos próprios hormônios.

A maior parte das reações bioquímicas mostram um fluxo oscilante nas funções celulares, enquanto que, as realizadas “*in vitro*” possuem uma cinética que tende a se estabilizar com o desaparecimento do substrato. A velocidade da atividade enzimática oscila quando duas enzimas competem pelo mesmo substrato e pequenas mudanças das concentrações dos reagentes podem conduzir a mudanças na frequência ou na amplitude das oscilações, introduzindo comportamentos caóticos em esquemas precedentemente harmônicos ou vice-versa [Cramer, 1993].

Tabela 2 – Fenômenos oscilatórios nos sistemas vivos e suas frequências aproximadas (ordem de grandeza)

VARIÁVEL	PERÍODO	FREQÜÊNCIA
Bioluminescência	10^{-15}	10^{15}
Fenômenos de ressonância entre moléculas	10^{-14}	10^{14}
Movimentos coletivos de proteínas	10^{-9}	10^9
Oscilações dos receptores acústicos	$10^{-2} - 10^{-4}$	$10^2 - 10^4$
Hidrólise do ATP	10^{-2}	10^2
Descarga de motoneurônios	10^{-2}	10^2
Ondas cerebrais	10^{-1}	10
Batimento cardíaco	1	1
Respiração	10	10^{-1}
Oscilações de intermediários metabólicos	10^2	10^{-2}
Concentração de hormônios	10^2	10^{-2}
Ciclo celular	10^4	10^{-4}
Sono-vigília	10^5	10^{-5}
Ciclo ovárico	10^6	10^{-6}
Variações metabólicas periódicas	10^7	10^{-7}
Vida	10^9	10^{-9}

Notamos que, no interior da célula, muitas moléculas com funções reguladoras variam de acordo com oscilações que podem ser mais ou menos velozes e/ou rítmicas.

Já foram medidas as oscilações nas concentrações dos nucleotídeos cíclicos²⁴ [Meyer, 1991] e do inositol fosfato²⁵ [Berridge e Irvine, 1989], dos potenciais de membrana [Pandiella *et al.*, 1989; Maltsev, 1990; Ammala *et al.* 1991], no metabolismo oxidativo dos leucócitos [Wyman *et al.* 1989], na polimerização da actina²⁶ [Omann *et al.*, 1989; Bellavite *et al.*, 1997a]. Foi levantado que um dos mais importantes sistemas de sinalização intracelular, o aumento do íon cálcio livre, realiza sua função por meio de pulsações, ou melhor, de oscilações das concentrações ou ondas espaço-temporais [Berridge e Galione, 1998; Cheek, 1991]. Medidas efetuadas em células isoladas revelaram que muitos hormônios desencadeiam uma série de ondas nas concentrações dos íons cálcio, a intervalos de segundos, onde estes mostram um aumento de freqüência ao se elevar às concentrações dos seus hormônios.

O mecanismo de tais oscilações intracelulares de segundos mensageiros ainda não é bem compreendido, mas resulta evidente que depende do desequilíbrio controlado existente entre os vários mecanismos que se ocupam de abaixar seus níveis e aqueles que se ocupam de aumentá-lo [D'Andrea *et al.*, 1993]. No que se refere ao cálcio intracelular sabe-se que este tende a ser mantido em concentração muito baixa por ação tanto da bomba (cálcio-ATPase) como do “contratransporte” (intercâmbio $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^{+}$ e $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^{+}$). Por outro lado, tanto pelo amplo gradiente entre a concentração externa e interna, como pela existência de canais com maior ou menor abertura dependendo do estado de ativação da célula, o cálcio tende a aumentar. Alguns canais de cálcio estão diretamente acoplados ao receptor por sinais externos, enquanto que outros ao potencial elétrico de membrana.

As oscilações mais ou menos rítmicas não são apenas o resultado inevitável do desequilíbrio entre sistemas de controle. Os ritmos biológicos ajudam a coordenar e estabilizar o funcionamento dos diversos órgãos e sistemas, onde as oscilações também têm um papel fundamental [Breithaupt, 1989; Matthews, 1991]. As ondas de cálcio podem se propagar em tecidos e órgãos representando um sistema de sinalização de rádio longo, como foi observado nas células ciliadas dos epitélios, nas células endoteliais, nos hepatócitos, nos monócitos em cultura e nos astrocitos. Pensa-se que este mecanismo de comunicação intercelular contribui para a sincronização de grandes grupos de células responsáveis por uma determinada função [Meyer, 1991].

Pensa-se também que as respostas celulares são controladas mais pela modulação da freqüência do que pela modulação da amplitude do sinal, como

²⁴ Nucleotídeos cíclicos: moléculas com funções de segundos mensageiros intracelulares (cAMP e cGMP).

²⁵ Inositol fosfato: molécula derivada da cisão dos fosfolipídios nas membranas celulares, responsável pela transmissão do sinal receptorial.

²⁶ Actina: molécula principal dos microfilamentos celulares. Existe em forma monomérica ou polimérica.

também pela transmissão de informação entre neurônios que se realiza através das variações de frequência do potencial de ação [Weiner, 1992]. A frequência de tais oscilações poderia representar um código de sinal digital, com um significado de informação para gerar uma resposta ou para ativar um processo (por exemplo, uma enzima); também se considera mais importante a frequência das oscilações espaço-temporais (ondas) nas concentrações de cálcio do que a quantidade deste presente no meio [De Koninck e Schulman, 1998]. Estes tipos de sinais poderiam regular de uma forma mais precisa a resposta celular às mudanças de concentração hormonal [Berridge e Galione, 1998; Catt e Balla, 1989; Cheek, 1991]. Distinguem-se dois tipos celulares similares (basófilos e mastócitos) pela frequência das suas oscilações de cálcio intracelular em resposta a um estímulo mediado pela IgE [MacGlashan e Guo, 1991]. As oscilações das descargas do córtex cerebral são realmente importantes para garantir a coordenação de diversos grupos de células e de centros nervosos [Engel *et al.*, 1992; Riehle *et al.*, 1997].

Quando falamos das oscilações das variáveis biológicas não podemos deixar de destacar o campo das oscilações moleculares relacionadas às oscilações do campo eletromagnético, fenômenos para os quais os cientistas estão colocando sua atenção apenas recentemente. Este é um tema de relevante interesse e necessidade de pesquisa dada a difusão cada vez maior de ondas eletromagnéticas no meio ambiente em geral e no nosso cotidiano. Não é aqui o lugar para discursar de uma forma exaustiva este importante argumento, mas pelo menos quero destacar o fato que campos eletromagnéticos de intensidade e frequência extremamente baixos são capazes de alterar as funções dos hormônios, dos anticorpos e neurotransmissores ao nível de receptores e de sistemas de transdução²⁷ [Adey, 1988]. A atividade proliferativa celular também é influenciada pelos campos eletromagnéticos, mesmo que estes sejam de intensidade muito débil (0.2 – 20mT, 0.02 – 1.0 mV/cm) [Luben *et al.*, 1982; Conti *et al.*, 1983; Cadossi *et al.*, 1992; Walleczek e Liburdy, 1990]. Muitas destas interações dependem mais da frequência do que da intensidade do campo, aparecendo apenas em determinadas janelas de frequência; este fato nos sugere a existência de sistemas de regulação não-linear e longe do equilíbrio termodinâmico [Weaver e Astumian, 1990; Yost e Liburdy, 1992; Tsong e Gross, 1994]. Esta é uma área de extrema importância que analisaremos posteriormente.

²⁷ Sistemas de transdução: cadeias de moléculas ou de processos bioquímicos que conectam ao nível celular o receptor aos sistemas bioquímicos efetores, ativando-os, regulando ou inibindo-os.

O caos como fenômeno fisiológico

Um outro aspecto que devemos considerar é o que se relaciona às variáveis sujeitas ao controle homeodinâmico, nas quais suas oscilações nunca são perfeitamente periódicas e estáveis (ou seja, não possuem frequência e amplitude constantes). Observamos oscilações de diversos tipos: do tipo periódico-instável ao tipo quase-periódico-instável até do tipo completamente irregular, ou melhor, de tipo caótico. Entre as propriedades fundamentais dos sistemas complexos existe o caos²⁸. Se procurarmos fazer esclarecimentos sobre um assunto tão difícil e polemico, tornasse mais do que necessário dizer para a ciência ortodoxa atual que o caos não coincide como freqüentemente pensa-se com uma confusão máxima ou, mais precisamente, com a entropia do sistema.

O caos se transformou em argumento de pesquisa e debate científico. Isto aconteceu devido ao fato de ter-se começado a entender que no caos existem algumas regras, algumas leis, algumas constantes, ou seja, uma certa ordem [Arecchi e Arecchi, 1990; Casati, 1999; Cramer, 1993; Mainzer, 1994; Vulpiani, 1994; Bellavite *et al.*, 1995; Nicolis *et al.*, 1995; Nicolis, 1995; Musso, 1997; Callard *et al.*, 1999]. Neste sentido o conceito de caos se aproxima muito ao de complexidade.

Uma das características fundamentais e universais dos sistemas complexos é representada pelo fato que neles se manifestam simultaneamente a ordem e a desordem, tanto seja na forma (ou estrutura) como no comportamento (ou dinâmica no tempo). Temos a percepção imediata do que são a ordem e a desordem, quando estas se apresentam na experiência imediata no nosso ambiente externo e também, certamente, dentro de nós. Observamos a sucessão constante do dia e da noite, o movimento dos planetas, o movimento regular de um pêndulo, as linhas que se projetam em direção a um arranha-céu, a simetria perfeita de nossas mãos ou das asas de uma borboleta e assim por diante. Por outro lado, observamos muitos outros fenômenos nos quais prevalece a desordem; nos basta pensar nas variações climáticas, nos terremotos, nos desabamentos de uma montanha, no pensamento de um paranóico, no andamento das cotações da moeda no mercado financeiro.

²⁸ Caos: definido como “*forma de evolução temporal de um sistema onde a diferença entre dois estados inicialmente similares cresce exponencialmente com o decorrer do tempo*”; esta propriedade é chamada de “*forte dependência das condições iniciais*” [Firth, 1991; Ruelle, 1992; Vulpiani, 1994]. Outra definição válida seria “*pseudorandom noise*” (literalmente: rumor aparentemente casual) [Elbert *et al.*, 1994]. Este tipo de comportamento foi levantado pela primeira vez por H. Poincaré em torno de 1900, mas não ficou disponível para pesquisa até o desenvolvimento dos computadores eletrônicos. O estudo científico do caos começa na prática com os estudos de E. Lorenz, nas suas pesquisas sobre campo meteorológico [Lorenz, 1963].

Na realidade são poucos os fenômenos que são totalmente ordenados ou desordenados: a duração do dia e da noite varia com as estações, um pêndulo mais cedo ou mais tarde acaba parando e, o movimento dos planetas, se avaliados por um longo período, não é tão regular como Galileu acreditava, cujas medidas são precisas, mas não são absolutamente exatas. Em contrapartida, os fenômenos aparentemente desordenados escondem uma regularidade, surgem de “regras de comportamento” que em parte já estão definidas, pelo menos em termos de probabilidade: um temporal ocorre muito mais provavelmente no verão que no inverno, as ondas do mar e as da areia do deserto possuem também alguma regularidade, as formas das nuvens, das costas, das montanhas apresentam repetições de forma segundo a determinação de condições físicas adequadas. As perturbações da economia também são imprevisíveis, somente algumas regras do mercado são bem estabelecidas e se aplicam sempre.

Ordem e desordem

No campo da matéria, os cristais são um exemplo de estrutura muito ordenada, que possuem uma ou poucas estruturas moleculares imobilizadas por regras fixas de interação que não permitem muita liberdade de escolha na disposição das configurações. Os gases em alta temperatura estão entre os sistemas mais desordenados, onde existem milhares de moléculas em movimentos rápidos. Cada molécula caminha em direção a outras moléculas, havendo colisões entre elas causadas pelas próprias variações internas. Em termos técnicos este estado se chama equilíbrio termodinâmico e nele a entropia (função que define a probabilidade que um sistema tem de existir de uma forma qualquer) atinge o seu valor máximo. Este estado é considerado de desordem, porque as partículas não “obedecem” a nenhuma “ordem”, não apresentam nenhuma organização, nenhuma “forma” que permita distinguir o sistema de um outro equivalente, enfim nenhuma coerência, nem na disposição nem no movimento. Quando a desordem relativa à natureza do sistema considerado e a temperatura atingiram seu máximo, nenhum processo físico interior será capaz de fazer o sistema retornar a qualquer tipo de ordem (se ele estiver isolado do ambiente).

Entre a ordem perfeita e a desordem total existe uma infinita variedade de formas intermediárias, nas quais a estabilidade convive com a variabilidade. Este é justamente o domínio da complexidade. Isto é particularmente evidente nos sistemas biológicos: uma árvore mostra uma ordem de espécie que a faz inconfundível, mas não existe uma árvore exatamente igual à outra; o mesmo vale para qualquer ser vivo.

As variáveis fisiológicas controladas dos sistemas homeodinâmicos estão em oscilações contínuas entre um máximo e um mínimo consentidos, mas esta variabilidade pode ser mais ou menos regular e rítmica dependendo das condições iniciais e da multiplicidade dos fatores condicionantes.

É evidente que todos os sistemas dotados de tais características estão sujeitos ao caos, e o fato mais surpreendente é justamente que o caos não é sempre um fenômeno negativo, já que pode resultar um elemento que permite flexibilidade e gera diversidade.

O caos é, portanto um “comportamento” da matéria pelo qual as configurações que esta pode assumir dependem sensivelmente das condições iniciais, dos mecanismos de amplificação e de retroação e dos fenômenos de coerência (movimentos coletivos) [Ruelle, 1991]. O papel dos fenômenos caóticos em medicina começa a ser estudado e compreendido nos últimos anos, graças aos estudos realizados principalmente em cardiologia e neurologia, certamente este campo é muito aberto mesmo para a biologia celular, a farmacologia e imunologia.

Em medicina maior parte das aplicações práticas da teoria do caos aconteceu em cardiologia. Já se demonstrou [Goldberger *et al.*, 1990] que a frequência cardíaca varia no tempo com uma periodicidade intrinsecamente caótica e não como se pensava até agora, segundo o ritmo normal sinusal influenciado pelos sistemas homeodinâmicos. Observando tais variações segundo escalas temporais diferentes (minutos, décimos de minutos, horas) encontramos flutuações similares, que nos lembram o comportamento fractal²⁹ no domínio do tempo e do espaço. Não se trata, obviamente, de uma arritmia, mas, de oscilações do ritmo normal.

Técnicas de análise não-linear³⁰ podem ser aplicadas no eletroencefalograma para construir modelos de funcionamento do córtex cerebral [Babloyantz e Lourenco, 1994]. Nestes modelos, os estados vitais diferentes (sono, vigília, atenção, etc.) são vistos como uma atividade cortical caótica, tanto no espaço como no tempo, mas sujeita a um controle que lhe aumenta a coerência por ligações provenientes do tálamo ou de outras áreas (por exemplo: a córtex visual recebe informações das vias ópticas).

Considera-se que a dinâmica caótica pode fornecer a possibilidade de codificar um número de informações, porque são a “reserva” de um número

²⁹ Fractal: objeto com uma estrutura complexa, sutilmente ramificada, dotado de dimensões fracionárias e de autosemelhança (invariância em relação à mudança de escala).

³⁰ Análise não-linear: análise que leva em consideração o fato de que as respostas fisiológicas não são sempre proporcionais a quantidade e/ou qualidade do estímulo.

extremamente grande de órbitas³¹ periódicas e instáveis [Babloyantz e Lourenco, 1994].

A imunologia é um campo no qual os comportamentos caóticos são estudados com particular interesse, desde que nesta área se manifesta com evidência a cooperação entre os fenômenos que tendem a uma estabilidade e regularidade (a manutenção da identidade biológica do indivíduo) e fenômenos caracterizados pela variabilidade e oscilações (o aparecimento constante de uma nova especificidade receptorial, de complexos controlados e interconectados pelas diferentes células implicadas no *network* idiotipo-anti idiotipo³² e nas redes das citocinas).

Um exemplo das oscilações irregulares de uma variável em imunologia é o comportamento da resposta de um anticorpo a um antígeno quando avaliada no tempo, com um sistema que coloque em evidência as variações das células B antígeno-específico. Este comportamento é a tal ponto aperiódico que pode ser definido como caótico. A origem da complexidade no caso dos sistemas oscilantes deste tipo poderiam ser relativamente simples, resultando ao final da interação entre vários sistemas oscilantes, cada um dos quais pode ser especialmente descrito por um modelo presa-predador do tipo Volterra-Lotka³³ [Bellavite et al., 1995].

A resposta anticorpo-específico a uma solicitação antigênica é um processo complicado, cuja regulação envolve a interação de muitos tipos celulares: linfócitos B, T e macrófagos. As interações entre células e moléculas desse tipo são freqüentemente por *feedback*. Por exemplo, os anticorpos produzidos são, por sua vez, antígenos para outros anticorpos (os anticorpos que reconhecem como antígenos o local de combinação de outros anticorpos se

³¹ Órbita (ou trajetória): as linhas (somente curvas) formadas por pontos sucessivos que definem um sistema no espaço de fases (representações gráficas nas quais a cada coordenada é associada uma variável dinâmica. Um ponto neste espaço indica o estado do sistema num determinado instante).

³² Idiotipo: região da parte variável de um anticorpo ligada a um outro anticorpo específico (este último chamado de anti-idiotipo).

³³ Volterra e Lotka em 1926 propuseram um modelo simples de tipo presa-predador na procura de explicar os fenômenos oscilantes em relação à captura de algumas espécies de peixes do Adriático. Se N é a população da presa e P é a população do predador no tempo t, então o modelo poderá ser descrito como:

$$dN/dt = N(a - bP)$$

$$dP/dt = P(cN - d)$$

onde a variação das presas (dN) no intervalo de tempo dt é proporcional ao número de presas N multiplicado por um valor dado pela diferença de um parâmetro a (andamento exponencial do crescimento das presas se não existisse predador) menos um parâmetro bP (densidade da população do predador). A variação da população dos predadores (dP) é proporcional ao número dos predadores P multiplicado por um valor dado pela diferença entre um parâmetro cN (proporcional ao número de presas disponíveis) menos um parâmetro d (andamento exponencial do aparecimento de predadores em ausência de presas). Mediante esta equação se descreve de modo eficaz o funcionamento inverso e oscilatório do número de presas e predadores num território determinado.

chamam anti-idiotipos), tudo isto composto por uma cadeia circular de reações que envolvem uns números grandes de clones, que constituem o repertório das imunoglobulinas.

Considera-se que o *network* formado pela interação idiotipo-anti-idiotipo possui um importante papel na regulação da resposta imune, podendo alternativamente assumir um caráter supressivo ou estimulador e, portanto, se transformar em fonte de oscilações. Uma outra fonte de oscilações pode ser dada pelas células T *suppressor* (Ts), que são capazes de regular negativamente as células T *helper* (Th), de forma que acabam amplificando a resposta imune [Andrighetto e Zoller, 1987; Bellavite *et al.*, 1995]. As dinâmicas caóticas também estão presentes normalmente na homeostase de redes com componentes múltiplos e interconectados entre si, como a das citocinas, dos neuropeptídeos, do sistema endócrino, as redes idiotipo-anti-idiotipo, o equilíbrio dos HLA-receptores imunitários.

Analisando as dinâmicas de um processo de produção de um anticorpo específico e do anticorpo anti-anticorpo, se vê que estes apresentam sempre oscilações nas quais as suas concentrações são vistas flutuando inversamente com picos recorrentes em torno de oitenta dias. Outros autores reportaram que oscilações similares são enquanto irregulares, caóticas [Perelson, 1989].

Concluindo, a resposta imune a um antígeno é um fenômeno que se apresenta sob a forma de um processo caótico quando se observam as oscilações das produções de anticorpo ou da totalidade das células T específicas. Mas tanto os modelos matemáticos como os experimentais demonstraram que a cinética observada é a resultante da interação de muitos fenômenos cíclicos regulares (periódicos). Ou seja, o comportamento caótico de uma variável, como a concentração de anticorpos, é a resultante de muitos comportamentos periódicos, dos quais nenhum prevalece em condições normais. Da interação de muitos parâmetros que controlam uma determinada função (por exemplo, a concentração de anticorpos) nasce um comportamento caótico. Isto confere uma flexibilidade grande ao sistema porque perturbações oportunas (mesmo que pequenas inicialmente, como por exemplo, as doses pequenas de antígenos) podem rapidamente estimular o comportamento de um ou mais clones celulares. Não se podem deixar de lado os fenômenos caóticos quando descrevemos os sistemas complexos, já que neles muitos componentes interagem de forma não-linear.

Uma teoria que alguns consideram perfeita pode não sê-lo para outros; daí a importância de encontrarmos os instrumentos e as linhas de pesquisa que possam integrar uma nova teoria, com a tida como suficiente ou acabada que lhe precede. Em outras palavras, na variabilidade dos fenômenos, que são objetos de estudo, deve-se procurar distinguir o que é o verdadeiro “ruído”

(noise), ligado a flutuações totalmente casuais e desordenadas, das imprecisões de medidas e oscilações que se apresentam como não-periódicas por razões metodológicas compreensíveis e/ou explicáveis. Com este propósito foi introduzido o conceito de caos determinístico, indicando especialmente o fenômeno da variabilidade e da imprevisibilidade, mas que mesmo assim estão sujeitos às leis determinísticas [Casati, 1991].

Atratores

O comportamento dos sistemas complexos segue regras de não linearidade que freqüentemente o colocam em contínua mudança, mas estas mudanças quando fisiológicas estão sempre sujeitas a controles. Sobre a base de modelos matemáticos podem ser descritas as trajetórias dos sistemas dinâmicos de acordo com o conceito de atrator. O atrator é o conjunto dos pontos que representam o estado de um sistema dinâmico em tempos (ciclos) sucessivos no espaço em várias dimensões. Ou seja, o atrator poderia ser definido como a *forma geométrica no espaço de fases*³⁴ em relação a qual todas as trajetórias convergem e sendo mantidas no tempo.

Existem vários tipos de atratores:

- o atrator puntiforme, no qual o sistema se situa num único estado e nele se mantém: por exemplo, um peso que se deixa cair sobre uma superfície, após algumas oscilações, pára e assim permanece;
- o atrator periódico que descreve um sistema que passa através de ciclos ou seqüências repetitivas, como um pêndulo que oscila em ausência de atrito. A periodicidade pode ser mais ou menos complexa. Para um oscilador periódico a forma do atrator no espaço de fases é uma curva fechada chamada de ciclo-limite³⁵.
- o atrator estranho (caótico) é representado por uma região no espaço que descreve trajetórias que variam com cada ciclo. Tais trajetórias ocupam um espaço não infinito, mas são representadas por um conjunto infinito de pontos (ou seja, que nunca se repetem de uma forma exatamente igual).

³⁴ Espaço de fases (ou espaço dos estados): representação gráfica na qual cada eixo é associado à uma variável dinâmica. Um ponto neste espaço indica o estado do sistema num determinado instante. Cada mudança de estado do sistema produz no espaço de fases um deslocamento do ponto que descreve uma certa trajetória. Estes modelos geométricos podem ser bi-dimensionais, tri-dimensionais ou de qualquer dimensão segundo o número de variáveis consideradas.

³⁵ Ciclo-limite: atrator que descreve trajetórias em forma de curva fechada aproximadamente circulares ou elípticas.

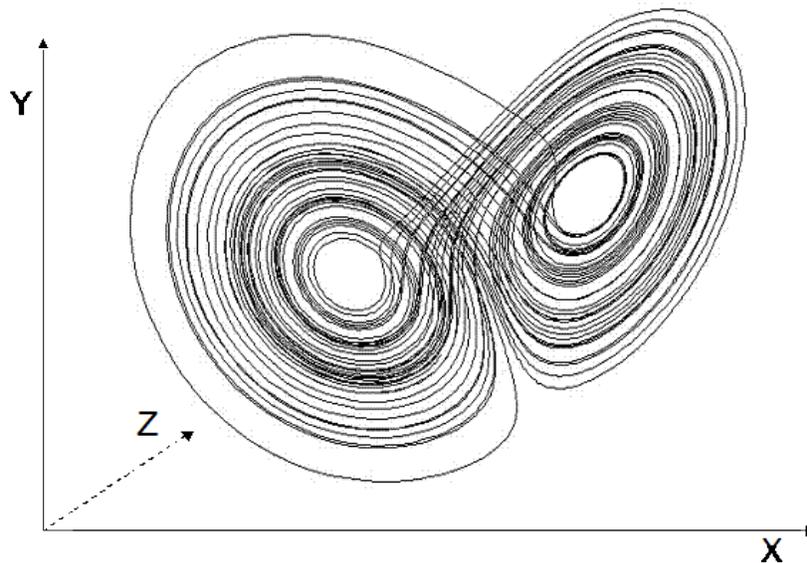


Figura 6. Atrator de Lorenz. Nesta figura realizada com o *software* Fractint, os parâmetros fixados são: $a=5$, $b=15$, $c=1$, $dt = 0.02$.

O primeiro atrator estranho descrito foi o de Lorenz (figura 6), que representa um sistema dinâmico de três diferentes equações não-lineares. As trajetórias estão representadas pela série de pontos situados no espaço tridimensional (x,y, z) obtidas através das iterações das seguintes equações:

$$x(0) = y(0) = z(0) = 1$$

$$x(n+1) = x(n) + (-a * x(n) * dt) + (a * y(n) * dt)$$

$$y(n+1) = y(n) + (b * x(n) * dt) - (y(n) * dt) - z(n) * x(n) * dt$$

$$z(n+1) = z(n) + (-c * z(n) * dt) + (x(n) * y(n) * dt)$$

Este sistema desenha órbitas divergentes, que nunca se encontram num mesmo plano, mas que mostram trajetórias que de qualquer forma se “atraem” por apenas dois pontos no espaço tridimensional.

É importante em relação a este ponto destacar que as reais funções biológicas e fisiológicas possuem mais de um atrator, dependendo das condições nas quais se desenvolvem. A existência de mais atratores deriva tanto da natureza dinâmica do sistema (seu desenvolvimento no tempo, podendo se modificar os atratores quando mudam os parâmetros), como do fato que nenhum sistema fisiológico é na verdade isolado, estando exposto aos fluxos de informação e de energia provenientes de outros sistemas. Quando dois sistemas não-lineares se acoplam, de forma qualquer (aleatoriamente), sempre um acaba interferindo no outro. Por isto o caos é “cumulativo”: sistemas acoplados são mais suscetíveis de ir ao encontro, de se aproximar do caos do que sistemas

isolados; sistemas complexos nos quais existem múltiplos atratores são mais caóticos do que suas simples partes consideradas separadamente.

Em condições de homeostase normal, se um sistema é perturbado por influências externas, seu comportamento tende a retornar em direção ao atrator. Mas, nas proximidades dos “pontos de bifurcação”³⁶, uma perturbação pode “forçar” o sistema em direção à bacia de um outro atrator, local onde pode permanecer. A existência de múltiplos atratores para um mesmo sistema faz com que a passagem de um atrator para outro possa ser um fenômeno descontínuo e marcado pela irreversibilidade: seu estado real num determinado instante depende da sua “história” precedente.

O conceito de atrator começa a ter notáveis aplicações na fisiologia, na farmacologia e em particular no que diz respeito à medicina biodinâmica [van Rossum e de Bie, 1991]. A situação na teoria farmacocinética clássica é simples porque o atrator é um ponto simplesmente, as informações adequadas podem ser obtidas medindo-se apenas uma variável, como a concentração de um fármaco ou de um dos seus metabólitos no sangue.

No campo da farmacodinâmica, onde também são examinados os efeitos dos fármacos, a situação é mais complexa. O atrator pode ser do tipo caótico ou estranho. O efeito induzido por um determinado fármaco não é uma entidade simples e isolada, não envolve apenas a modificação de um mecanismo e sim mudanças de diferentes variáveis que acontecem simultaneamente. Cada uma destas mudanças se relaciona e interfere com outras de modo não-linear.

Isto implica que uma dose de fármaco introduzida no organismo para agir, por exemplo, no sistema cardiovascular ou nervoso pode acabar provocando mudanças imprevisíveis em todos os níveis. Uma mesma dose de fármaco pode provocar diversos efeitos em ocasiões diversas, devido à grande sensibilidade que pode existir nas condições iniciais de cada organismo. Na realidade, a variabilidade pode ser superada pela média estatística de muitas observações, mas os autores supracitados defendem que quando o sistema é caótico (o que difere da causalidade e da variabilidade biológica) o uso da média estatística não é apropriado, já que esta anula a possibilidade de prever eventos importantes que acontecem só a nível individual.

Fractais

Na natureza não só os fenômenos oscilantes, mas também as formas, mostram sempre uma mesma característica de ordem e de irregularidade, que freqüentemente assume o aspecto de estruturas simétricas (se bem que nunca

³⁶ Bifurcação: mudança descontínua do atrator num sistema dinâmico.

totalmente especulares), com subdivisões finas e ramificações (nunca totalmente simétricas), de semelhança entre organismos diferentes (nunca completamente sobrepostos). Também este tipo de “ordem escondida” faz parte dos fenômenos caóticos e recebe o nome de geometria fractal.

A geometria fractal é a geometria que melhor se adapta ao estudo do caos. O termo foi criado por B.B. Mandelbrot em 1975 e adquire verdadeira importância no mundo científico a partir dos primeiros anos da década de oitenta [Mandelbrot, 1992]. As formas fractais podem se realizar a partir de algoritmos³⁷ mais ou menos complexos no computador. A partir destes cálculos se criam figuras bi - ou tridimensionais com grande variedade de formas diferentes, presença de sutis ramificações, auto-semelhança e delicados detalhes. É possível ao ampliar uma parte da estrutura colocar em destaque detalhes que se repetem em diferentes escalas de grandeza. Muitas figuras deste tipo, especialmente se realizadas em cores, são particularmente belas mostrando um atraente conjunto de variabilidade e de regularidade. O atrator de Lorenz (figura 6) também possui uma estrutura fractal típica: as linhas das trajetórias que ele desenha formam bandas finas e irregularmente espaçadas. Isto acontece nos esquemas fractais que se observa em qualquer escala de ampliação ou de definição. Para observar um número de bandas maior basta aumentar o número das *iterações*³⁸.

Muitos objetos da natureza, aparentemente desordenados, possuem esta propriedade, desta forma os fractais resultam instrumentos úteis para descrever uma grande variedade de fenômenos físicos e de formas naturais. No mundo inanimado temos como fractais os relâmpagos, o delta dos rios, muitos tipos de agregados cristalinos como os flocos de neve, as configurações dos fluidos não miscíveis, os estratos sedimentados que constituem algumas montanhas como as Dolomitas nos Alpes. Em biologia os exemplos de fractais se multiplicam e compreendem, por exemplo, as estruturas ramificadas dos vasos sanguíneos, o sistema de Purkinje que conduz os sinais elétricos no coração, a árvore respiratória, as raízes, as ramas e as folhas das árvores, muitas flores, as amonitas (fósseis), as ramificações dos mixomicetos, as ramificações dendríticas dos neurônios, os agregados moleculares não cristalinos (como o glicogênio), as pregas e as pilosidades da mucosa intestinal [Sander, 1986; Goldberger *et al.*, 1990; Sommaruga, 1992; Sommer e Ott, 1993; Nonnemacher *et al.*, 1994].

³⁷ Algoritmo: conjunto de instruções que especifica as operações que devem ser desenvolvidas para resolver um determinado problema.

³⁸ Iterações: sucessivas soluções de equações nas quais o resultado da precedente é colocado como variável na equação posterior.

Na formação dos objetos com dimensões fractais se assiste a uma interação particular entre eventos estocásticos (casuais) e eventos determinados pelo estado do sistema físico que está em crescimento. Tal tipo de crescimento chamado também de agregações por difusões teve um papel fundamental, muito provavelmente, no crescimento da vida sobre a Terra e continua tendo esse mesmo papel no crescimento físico e biológico [Sander, 1986].

A formação e o crescimento de tais estruturas pelas leis e pelas fórmulas dos fractais tanto que hoje, com o auxílio indispensável dos computadores, nos arriscamos a “simular” graficamente muitos objetos que até agora nos escapavam, pela sua complexidade para qualquer análise formal e quantitativa. Para medir a variabilidade e, portanto, a complexidade de estruturas ramificadas ou recortadas pode-se recorrer ao cálculo das dimensões fractais³⁹, um parâmetro que permite a assinalação de um valor numérico preciso [Nonnemacher *et al.*, 1994].

Pode-se calcular a dimensão fractal de objetos reais como litorais, montanhas, nuvens, etc. As artérias humanas possuem dimensão fractal de 2.7 [Jurgens *et al.* 1990]. O DNA também possui uma organização fractal [Peng *et al.*, 1994]: isto significa que provavelmente o DNA contenha informações de radio longo (*long-range*) maiores as codificadas nas seqüências das bases purínicas e pirimidínicas. Pelo que já dizemos sobre as oscilações dos parâmetros fisiológicos, é particularmente interessante a observação feita sobre a frequência dos batimentos cardíacos nos sujeitos normais que possuem um fluxo caótico, onde este fluxo com variações de frequência espontânea segue um esquema próprio se observado em períodos de horas ou minutos, com uma surpreendente autosemelhança, típica dos comportamentos fractais [Goldberger *et al.*, 1990; Goldberger, 1996].

A organização fractal pode ser estudada também nos sistemas em cultura de tecidos ou de microorganismos. Em relação aos primeiros, podemos citar o estudo das ramificações dos pequenos vasos da membrana corion-alantoidea do frango [Kurz *et al.*, 1994]. A velocidade de crescimento das células endoteliais e das outras células que constituem a rede basal já foi medida, como também a densidade das células por área de superfície e suas dimensões fractais. Vê-se entre elas que ao adicionar um fator de crescimento (*Vascular Endothelial Growth Factor*) há um aumento do número de células, mas também um aumento da dimensão fractal (em torno de 1.4 a 1.8) nos vasos

³⁹ Dimensões fractais: Medida da complexidade de uma estrutura. A dimensão fractal de um objeto (ou de uma linha) é calculada como a relação (radio) entre o algoritmo do numero das partes (ou segmento da linha) similar e o algoritmo do numero que divide em partes similares o objeto (ou a linha) de partida. Em uma representação da estrutura de uma linha fechada sobre um plano (por exemplo, a costa de uma ilha, o contorno de uma célula, etc.), a dimensão fractal vai de 1 a 2 com o aumento da irregularidade ou da “rugosidade” do perímetro.

neoformados: isto acontece também na organização das ramificações e no aumento da complexidade. Em relação aos microorganismos, já foram medidas, por exemplo, variáveis como “rugosidade”, “altura” e “autosemelhança” das colônias de fungos que crescem em agar. Tais variáveis dependem da concentração de glicose no meio de cultivo, de uma forma independente uma da outra [Miyazima,1994].

Já foi utilizada em estudos piloto, inclusive em diagnósticos histopatológicos de tumores, a medida da irregularidade da forma [Landini e Rippin, 1994]. Existe uma dimensão fractal de 0.97 numa sessão da mucosa normal do pavimento da boca, enquanto que numa seção de tecido com carcinoma esta dimensão é de 1.61, o que documenta em termos numéricos uma maior irregularidade. Foram encontrados valores intermediários em formas de queratose com displasia severa. A membrana das células leucêmicas (*leucemia hairy-cell*) possui uma dimensão fractal entre 1.29 e 1.37, enquanto que nos linfócitos T normais esta dimensão é de 1.12 e 1.23 [Nonnemacher, 1994]. Para fazer estes diagnósticos não nos servem cálculos matemáticos complicados e, obviamente, serão determinantes tanto a observação no microscópio óptico como a imunocitoquímica, mas é extremamente significativo o fato de se encontrar uma forma de transformar uma avaliação qualitativa (e por isto de certo modo subjetiva) num número objetivo.

Dinâmicas cerebrais e mentais

A ausência da possibilidade de uma previsão global é o aspecto da complexidade que limitaria o conhecimento científico mas existe um aspecto positivo: a natureza pode utilizar o caos de uma forma construtiva. Através da amplificação de pequenas flutuações o caos pode oferecer ao sistema natural diferentes possibilidades de configurações e comportamentos como, por exemplo, em relação às mudanças do ambiente. A evolução biológica necessita da variabilidade e o comportamento caótico dos sistemas fornece uma variedade de “estruturas” a tal variabilidade, de modo que esta possa ser de qualquer modo controlada e colocada a serviço da própria evolução. Isto assume um significado especial quando pensamos num sistema complexo por excelência como é o caso do cérebro humano.

Segundo a ciência determinista clássica dos tempos de Laplace⁴⁰, cada evento.

⁴⁰ Pierre Simon de Laplace: Matemático francês que viveu no vigésimo oitavo século. Ele sustentava que quando se conhece o estado de um sistema num certo instante e as leis que regulam suas modificações, se poderia prever com certeza o comportamento futuro. “*Se nós imaginássemos uma inteligência que num instante dado compreendesse todas as relações entre as entidades deste universo, esta poderia conhecer as*

natural deve ter sua causa específica da mesma ordem de grandeza, ou seja, que as causas das entidades relativamente secundárias não poderiam provocar eventos notáveis. Mas, recentemente, foram fornecidas demonstrações concretas de que sistemas caóticos diferentes podem ser influenciados e também “regulados” por uma perturbação mínima dos parâmetros de controle do sistema [Shinbrot *et al.*, 1993; Petrov *et al.*, 1993; Moss, 1994; Schiff *et al.*, 1994; Elbert *et al.*, 1994; Bellavite *et al.*, 1995; Goldberger, 1996].

É inquestionável que o cérebro dos organismos superiores constituem um exemplo de complexidade estrutural extrema. A construção de um sistema nervoso pode requerer milhares de conexões precisas entre as células nervosas, mas também entre estas e células musculares e de outros tecidos. O cérebro humano possui 10^{11} neurônios, muitos dos quais possuem milhares de conexões com outros neurônios. Mas não se trata apenas de um problema quantitativo: a organização dos neurônios também parece ser extremamente similar em toda área neocortical, eles cumprem ainda muitas funções completamente diferentes. Isto é explicado em parte pelo fato de que as sinapses são formadas com uma especificidade capaz de discriminar entre milhões de neurônios. Para esta discriminação precisa das relações neuronais contribuem as neurexinas, proteínas superficiais das terminações nervosas, das quais existem outras mil isoformas, que incluem receptores capazes de fazer o reconhecimento entre as células.

Provavelmente são muito importantes para garantir a coordenação entre os vários grupos de células e dos centros nervosos as diferentes oscilações das descargas do córtex cerebral. Podemos aplicar ao eletroencefalograma, técnicas de análises não-lineares, para construir modelos de funcionamento do córtex cerebral. Os diferentes comportamentos (sono, vigília, atenção, etc.) são vistos nestes modelos como uma atividade cortical caótica no espaço e no tempo, mas sujeita a um controle proveniente do tálamo ou outras áreas (por exemplo, a córtex visual recebe informações das vias ópticas) que aumenta a coerência nas ligações.

Portanto se trata de um sistema incrivelmente complexo, no qual uma abordagem microscópica (estudo das propriedades dos neurônios isoladamente) não nos permite fazer observações sobre sua atividade global e cooperativa, que depende do envolvimento simultâneo de milhões de unidades. Na atividade cerebral fica evidente um comportamento tipicamente caótico onde observamos a tendência dos vários conjuntos de neurônios a transições imprevistas e simultâneas, com diferentes graus de atividade

respectivas posições, os movimentos e as disposições gerais de todas aquelas entidades em qualquer momento do passado ou do futuro” (Essai philosophique sur les Probabilités di P. S. de Laplace, 1776).

complexa que responde mesmo aos mínimos estímulos. A representação no espaço de fases do eletroencefalograma feita pelos modelos computadorizados reflete uma atividade complexa do sistema olfativo, tanto em repouso como nas percepções, e revela que em ambos os casos a atividade cerebral é caótica, com uma transição nas imagens muito ordenada, que se aproximam a movimentos periódicos durante a percepção.

A atividade caótica dos neurônios cerebrais devida à excitação mútua de duas ou mais áreas, em ausência de uma frequência comum de oscilações, resulta numa notável sensibilidade e instabilidade do sistema e na capacidade de criar quadros novos de atividade em relação ao aprendizado. Os sistemas caóticos podem agir dentro de amplos espectros de condições graças à sua flexibilidade, o que lhe confere vantagens funcionais, não apenas para o sistema nervoso, como também para outros sistemas como, por exemplo, para as pulsações cardíacas que estão sob controle do sistema nervoso.

A capacidade do cérebro de responder de forma flexível às solicitações do mundo externo, como também de produzir novas formas de atividade e conceber idéias novas, está relacionada à tendência de vários grupos de neurônios que podem passar bruscamente e de forma simultânea de um quadro complexo de atividade a um outro em que apenas é requerida uma resposta a um leve estímulo. Esta capacidade é uma das características fundamentais de muitos sistemas caóticos. *“A emergência de estados mentais – defende K. Mainzer - é explicada pela evolução dos parâmetros da ordem (macroscópica) de conjunto da unidade cerebral causadas por interações não-lineares (microscópicas) de células nervosas com uma estratégia de aprendizado que está longe do equilíbrio térmico”* [Mainzer, 1994].

A importância do caos nas funções cerebrais é tal que alguns autores estão estimulados a considerar este fenômeno como a base para a criatividade intelectual ou o correspondente fisiológico para a existência de uma livre vontade [Crutchfiel *et al.*, 1986; Freeman 1991]. Ao nível mental – se sugere – o caos como a amplificação de flutuações que poderiam ser o motor da criatividade e como gerador da imprevisibilidade poderia ser a garantia do livre arbítrio, mesmo num mundo governado por leis exatas. Ou seja, a dinâmica caótica forneceria a possibilidade de codificar um número infinito de órbitas instáveis periódicas.

Se a matéria da qual é constituído o nosso organismo e em particular nosso cérebro obedeceria totalmente a um determinismo causal como pensava Laplace, cada evento neural teria uma causa física proporcional e, por sua vez, relacionada a outras causas análogas precedentes. De onde se deduz que seria difícil levantar uma hipótese de eventos neurais (com correlações comportamentais) que não sejam determinados pela cadeia de causas físicas.

Cada liberdade verdadeira ficaria excluída. Defende-se que os sistemas naturais longe do equilíbrio apresentam comportamentos dinâmicos “complexos”, no limite entre ordem e caos⁴¹. A analogia entre uma transição de fases, entre duas classes fundamentais, fase sólida (ordem, computabilidade) e fase “fluida” (caos, incomputabilidade) representa esta classe de comportamentos dinâmicos em geral. Podemos deduzir que em tal condição limite, um sistema é dotado de uma ordem em certo grau, mas no seu conjunto está desvinculado e possui uma certa criatividade e liberdade.

Esta hipótese não faz ampliar a perspectiva de ação dos processos mentais, já analisados por outros autores que compararam a hipótese dos campos de probabilidade da mecânica quântica nos processos probabilísticos sinápticos, que sabemos que são *quantizáveis*⁴². A influência mental sobre os processos sinápticos poderia de fato se amplificar exponencialmente devido à sensibilidade extrema das dinâmicas caóticas às pequenas perturbações.

A presença do caos determinístico foi demonstrada em sistemas neuronais simples *in vitro* e assim foi comprovada a possibilidade de controlar os sistemas caóticos, ou seja, fazer com que seu comportamento se transforme em regular ou periódico, ou vice-versa, de “anticontrolar” comportamentos periódicos induzindo ao próprio caos [Babloyanaz e Lourenco, 1994].

Pode-se discutir o problema de uma forma ainda mais ampla. Existem razões válidas para sustentar que o exercício da livre vontade pressupõe necessariamente que sua estrutura material (cérebro) não seja rigorosamente determinística, mas, que esteja sujeita à indeterminação inerente da matéria atômica (flutuações quânticas) e da matéria viva (sistemas longe do equilíbrio) [Zatti, 1993].

Como conclusão, pode-se formular a hipótese de que processos mentais, através de pequenas perturbações, poderiam interferir, por exemplo, na

⁴¹ O matemático Poincaré em 1903, já reconhecia este fato: “*Mesmo no caso que as leis naturais não tivessem mais nenhum segredo para nós, mesmo assim, poderíamos conhecer a situação inicial apenas de uma forma aproximada. O que nos leva a conhecer a situação subsequente também de uma forma aproximada, portanto, poderíamos dizer que não existem fenômenos previsíveis, ou seja, governados por leis. Mas nem sempre é assim. Porque pode acontecer que pequenas variações nas condições iniciais não produzam variações consideráveis nos fenômenos finais. Se tivermos nas primeiras um pequeno erro, este produz um erro considerável na segunda*” do *Science et Méthode di Henri Poincaré*, 1903).

⁴² Quantização: refere-se à existência do *quantum*, ou seja, a uma subdivisão em partes discretas, ao redor das quais não existem mais subdivisões possíveis. O termo deriva da física dos *quantum* que são essencialmente a “pacotes” de luz. Um *quantum* é a menor quantidade de luz que pode existir. Não pode ter-se medido um *quantum*, mas poderíamos dizer que existe um *quantum* ou nada. Mesmo conhecendo exatamente as condições de um sistema físico, a certeza estatística de que um fenômeno físico possa ser verificado não é absoluta, depende da escala que se considere. Numa escala pequena, não podemos estar seguros de que após um determinado tempo à situação do sistema considerado seja a mesma. Observamos, portanto no campo dos fenômenos quantizáveis uma imprevisibilidade considerável.

freqüência do campo eletromagnético, que por sua vez, pode regular as ações dos neurotransmissores e, finalmente, modificar a dinâmica do sistema, atratores e os campos das formas.