



Medicina Biodinamica
Papirus Editora 2002
© Paolo Bellavite

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

3

Modelos homeodinâmicos e redes

Como vimos anteriormente, os sistemas de seres vivos são controlados por ciclos de reações e contra-reações que constituem a chamada regulação homeodinâmica. Tais “ciclos” não são outra coisa que a repetição da mesma operação na qual o resultado do ciclo precedente serve como base para o ciclo seguinte. Por exemplo, no final de um ciclo de sístole e diástole o coração se encontra na condição telediastólica; ao final de um ciclo mitótico⁴³ cada uma das duas células filhas passa a ter, por sua vez, a condição necessária para que aconteça uma nova mitose. Assim cada modificação rítmica do organismo depende do estado precedente e se desenvolve segundo regras fixas (na analogia estabelecida, a regra é a função matemática). As variáveis fisiológicas controladas nos sistemas homeodinâmicos estão em contínua oscilação entre um máximo e um mínimo permitidos.

Ao nível fisiológico, um sistema homeodinâmico nos seus traços fundamentais consiste num grupo de elementos anatômicos, bioquímicos e funcionais preparados para manter uma variável fisiológica dentro de um limite de oscilação. A maior parte dos sistemas homeodinâmicos é constituída de dois ou mais suprasistemas que desempenham um papel preciso e de função oposta para manutenção do equilíbrio. Por exemplo, a concentração hemática da glicose é regulada por hormônios (glucagon e insulina) que

⁴³ Ciclo mitótico: é o processo da divisão replicativa da célula, pelo qual de uma célula mãe derivam duas células filhas iguais.

possuem entre si efeitos opostos; a fosforilação das proteínas e dos nucleotídeos é regulada por enzimas (quinase e fosfatase) que possuem efeitos opostos; a circulação sanguínea é regulada por dois sistemas (simpático e parassimpático) com efeitos opostos; o sistema imunitário pela atividade dos linfócitos T helper e T supressor (e segundo a mais recente visão pelos linfócitos Th1 e Th2) com funções opostas, e assim por diante. Em determinadas circunstâncias, a atividade relativa de dois ou mais destes suprasistemas dependem da presença de substâncias reguladoras específicas.

Análises das retroações

Para reduzir a complexidade das estruturas e das comunicações biológicas nas suas regras essenciais podemos utilizar modelos lógico-matemáticos e geométricos. Neste capítulo faremos uso destes modelos iniciando por um muito simples que é apresentado nas relações da homeodinâmica biológica. Nas seções sucessivas utilizaremos inclusive algoritmos matemáticos e redes construídas com sistemas informacionais para tentar simular, sempre de um modo mais adequado, alguns fenômenos dos seres vivos.

O feed-back

Na figura 7 está representado o esquema dos elementos fundamentais e das suas comunicações num circuito homeodinâmico simples. Em seguida, analisaremos minuciosamente este modelo, que é a base das leis que regulam a fisiopatologia e que constitui o núcleo fundamental de modelos mais elaborados que serão apresentados posteriormente.

O modelo representa um sistema de retroação (feed-back), onde existe uma certa variável (neste caso se considera a variável A/A') que pode ser modificada de modo reversível, por exemplo aumentando a passagem de $A \wedge A'$ ou vice-versa de $A' \wedge A$, graças a existência de mecanismos que favorecem a reação ou a transformação nas duas direções (no caso considerado $A \wedge A'$ e $A' \wedge A$). Chamamos tais mecanismos de *sistemas efetores* sendo eles capazes de efetuar a transformação ou a modificação da variável considerada. O estado, o nível, a concentração, a atividade ou o número (segundo o sistema considerado) de A/A' dependem do “desequilíbrio” relativo da atividade dos dois sistemas efetores opostos. Na figura 7, os parâmetros de controle da atividade $A \wedge A'$ e $A' \wedge A$ são denominados k e k' , respectivamente.

O sistema homeodinâmico mas simple, portanto, é representado por um anel de retroação (feed-back negativo) no qual a informação sobre o resultado de uma transformação ou de uma oscilação de atividade é reenviada, revista e

corrigida por um sistema regulador no começo do ciclo. Obviamente, o esquema acima apresentado se limita apenas ao essencial, devendo-se considerar que se o quiséssemos mais completos, numerosas variáveis e parâmetros deveriam ser inseridos. De fato, deve-se saber que não existem somente anéis de retroação negativos (que garantem a estabilidade), mas também anéis positivos nos quais o produto da reação contribui para acelerar a transformação. Este é o caso que se verifica durante o crescimento de um tecido, ou quando é necessário introduzir de um modo rápido e intenso modificações funcionais (amplificação).

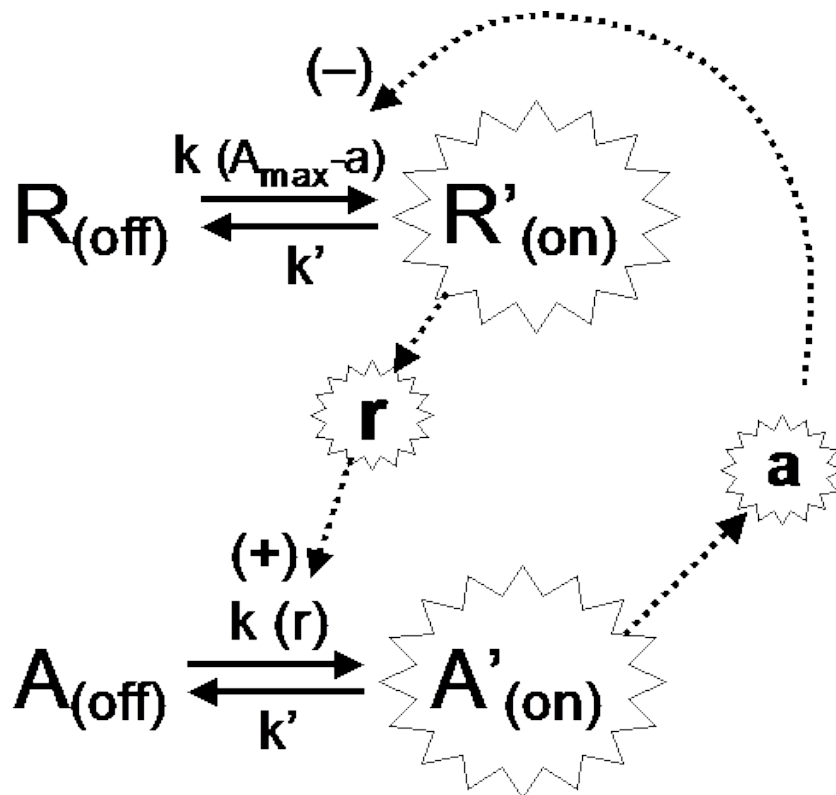


Figura 7. Esquema de um sistema homeodinâmico típico. A/A': variáveis dinâmicas do sistema A; k, k': parâmetros de controle dos mecanismos efetores; R: sistema regulador; A_{max}: valor máximo de referência do sistema A ("memória" estrutural do sistema); a, r: sinais.

Até que a homeodinâmica normal esteja garantida, a atividade dos sistemas efetores não acontece sem seus controles recíprocos, nem sem a coordenação com outros sistemas. Para este objetivo, em cada sistema homeodinâmico estão inseridos um ou mais sistemas reguladores que desenvolvem o papel fundamental de determinar qual "desequilíbrio" A/A' deve ser inserido ou

mantido em cada momento, integrando o estado de A/A' com as exigências do resto do organismo. Na figura 7, o sinal “ r ” do sistema regulador é, simplificando, colocado como estimulador (+) do mecanismo efetor $A \wedge A'$. Para controlar A/A' , o sistema regulador deve “monitorizar” o estado A' , recebendo o sinal adequado (“ a ” na figura 7) de retorno que é recebido como inibidor (–) desses mecanismos efetores (k).

O sistema regulador é capaz de controlar os sistemas efetores e está ligado a outros sistemas, dos quais recebe informações úteis para a escolha do controle que deve realizar (este último aspecto no está ilustrado na figura 7).

Associado ao sistema regulador existe também um controle “intrínseco”, que poderia chamar-se de “memória estrutural” dos valores normais de A/A' . Os valores normais são o limite máximo e mínimo do valor A (que oscila entre A e A') acima e abaixo dos quais o sistema regulador se mobiliza, emitindo um sinal que influencia a atividade dos sistemas efetores de A/A' . Na figura 7 este conceito é apresentado sinteticamente com a fórmula ($A_{\max} - a$) o que significa que o sistema regulador é ativado fundamentalmente no confronto entre o valor máximo de A tolerável (A_{\max}) e o sinal (a) que indica a situação real, estando diretamente ligado à entidade de A' em cada momento. Neste esquema, quanto mais baixo é o valor de a em relação à A_{\max} , mais intensa será a produção de r e, portanto, a estimulação do sistema efetor $A \wedge A'$. E viceversa, quanto mais alto for o valor de a em relação a A_{\max} tanto mais baixa será a ativação do sistema regulador “ R ” e mais baixas serão consequentemente a produção de “ r ” e a transformação de $A \wedge A'$.

O limite superior e inferior ao qual nos referimos são dados pelas condições estruturais e intrínsecas do sistema regulador, condições que podem ser consideradas em primeira aproximação como geneticamente estáveis. Todavia, é oportuno esclarecer que mesmo estes valores fixos de referência (“memória”) na realidade mutáveis no organismo, podem sofrer modificações. Como exemplo temos o fenômeno pelo qual muitos parâmetros fisiológicos e valores hematoquímicos mudam com a idade, ou no fato de que muitos sistemas homeodinâmicos se adaptam com diversos tipos de respostas quando aparecem as doenças crônicas.

O conceito de sistema regulador é muito difícil de ilustrar com exemplos concretos em relação aos sistemas efetores; frequentemente não se trata de um simples “aparelho” definido fisicamente, nem de uma simples molécula, como poderia ser uma bomba iônica ou uma enzima, e sim de uma série de “comportamentos” ou de “vínculos” que os sistemas efetores sofrem nas suas atividades como consequência das variações entre A ou A' . Para simplificar e esclarecer os exemplos que seguem e o modelo que se quer construir, podemos considerar o sistema regulador como “externo” aos sistemas efetores

e suas conexões se fazem mediante um sinal de saída capaz de influenciá-los positivamente (estímulo) ou de forma negativa (inibição).

O exemplo mais tradicional e mais notável deste tipo de regulação é representado pelo sistema endócrino, no qual a secreção de um hormônio por parte de uma glândula endócrina “A” (por ex. tiróide ou supra-renal) é estimulada pela glândula “R” (por ex. hipófise), que é inibida pelo hormônio produto “a” de la mesma glândula “A”.

Uma fórmula que simula as oscilações homeodinâmicas

Assim, podemos então questionar se esta propriedade dos sistemas homeodinâmicos se presta para uma modelização do tipo lógico-matemático. A resposta a esta questão é positiva mesmo que muitos modelos não possam às vezes mostrar com máxima veracidade a variabilidade e complexidade dos sistemas biológicos. Devemos considerar funções matemáticas cíclicas, ou melhor, iterativas nas quais o produto é a base de partida para o ciclo seguinte. O mais simples entre estes modelos matemáticos é provavelmente o que apresentamos a seguir, que consiste numa série de equações não lineares (algoritmo) muito simples:

A_i = valor inicial da variável A

$$A_1 = A_i + A_i k (A_{max} - A_i)$$

$$A_2 = A_1 + A_1 k (A_{max} - A_1)$$

$$A_3 = A_2 + A_2 k (A_{max} - A_2)$$

etc.

onde, a variável **A** com um determinado valor inicial A_i se transforma em A_1 , e conseqüentemente A_1 se transforma em A_2 , etc (procedimento chamado de *iteração*) mediante uma transformação que consiste na soma algébrica da variável **A** por um valor determinado desta mesma variável e num certo instante multiplicada por um parâmetro **k** (que determina a velocidade de crescimento ou diminuição) e por um valor que é estabelecido por um limite máximo A_{max} . A mesma função iterativa é sintetizada neste simples algoritmo:

$$A_{n+1} = A_n + A_n k (A_{max} - A_n)$$

onde A_{n+1} é o valor de **A** no ciclo sucessivo **n+1** que pode ser calculado com base no resultado do ciclo precedente (A_n) somado do crescimento devido ao mesmo ciclo, que é igual a A_n multiplicado por um parâmetro de crescimento **k** e por um fator dado pela diferença entre o máximo consentido (A_{max}) e A_n . Uma função similar a esta foi descrita pela primeira vez em 1845 pelo matemático Verhulst ao analisar o processo de desenvolvimento das

populações. Aqui a utilizamos para descrever a evolução temporal dos valores de “**A**”, que pode ser uma variável fisiológica qualquer, real ou imaginária. O que interessa aqui não é estabelecer um significado biológico ou fisiológico preciso para “**A**” e sim ver como podem ser calculadas as suas variações em sucessivos ciclos iterativos, fixando-se um valor inicial e um valor máximo consentido. Por este motivo realizaremos uma série detalhada de simulações para calcular os lugares e valores diversos de **A** e **k**.

A análise do comportamento destas funções, mesmo que aparentemente árida enquanto descrita em linguagem matemática, é muito instrutiva e muito interessante para compreender o funcionamento dos sistemas homeodinâmicos. Será feita a análise destas abordagens passo a passo com uma certa metodologia. Esta consistirá em estabelecer os conceitos de oscilação, bifurcação, caos, atratores e fratais, desde o ponto de vista matemático, para que posteriormente se torne mais ágil tratarmos com tais analogias em fenômenos fisiopatológicos. Estes tipos de fórmulas matemáticas não encontram ainda muitas aplicações práticas diretas na medicina. Entretanto, se nos detivermos a estas análises com um pouquinho de paciência veremos que vai valer à pena. Estes conceitos começam a fazer parte, de modo sempre mais amplo e abrangente, da cultura moderna e de várias disciplinas científicas, mesmo porque um forte impulso é dado a este setor pela difusão da informatização.

O crescimento (ou diminuição) aditivo de cada ciclo de *iteração* que consideraremos é dependente do acontecimento do ciclo precedente, mas limitado a um valor máximo permitido: de fato com o aumento de A_n aumenta o número para subtrair o máximo atingível e, portanto, se reduz o fator de multiplicação ($A_{max} - A_n$). Consequentemente, é lógico que A_{n+1} tenda a crescer no começo, mas depois o aumento devido a cada iteração é sempre menor até se estabilizar (plateau). A função, portanto, descreve um feedback matemático bastante simples. Obviamente, o que varia neste caso é a quantidade do valor **A**, ou seja, o que estamos medindo é a amplitude das variações, enquanto que a frequência das repetições do cálculo é fixa e sempre igual (portanto a periodicidade é totalmente regular).

As simulações que seguem têm sido realizadas colocando-se a função anteriormente descrita no âmbito do Software *Sigma Plot* utilizando um computador pessoal comum (figura 8). O valor de A_{max} foi colocado arbitrariamente como 5. O que importa na série de exemplos que segue é perceber a descontinuidade qualitativa na evolução da função nas variações de **k**. Colocando-se no eixo das abcissas o número das iterações (ciclos sucessivos) e sobre o eixo das ordenadas os valores de **A**, obtém-se os resultados ilustrados nas figuras que seguem.

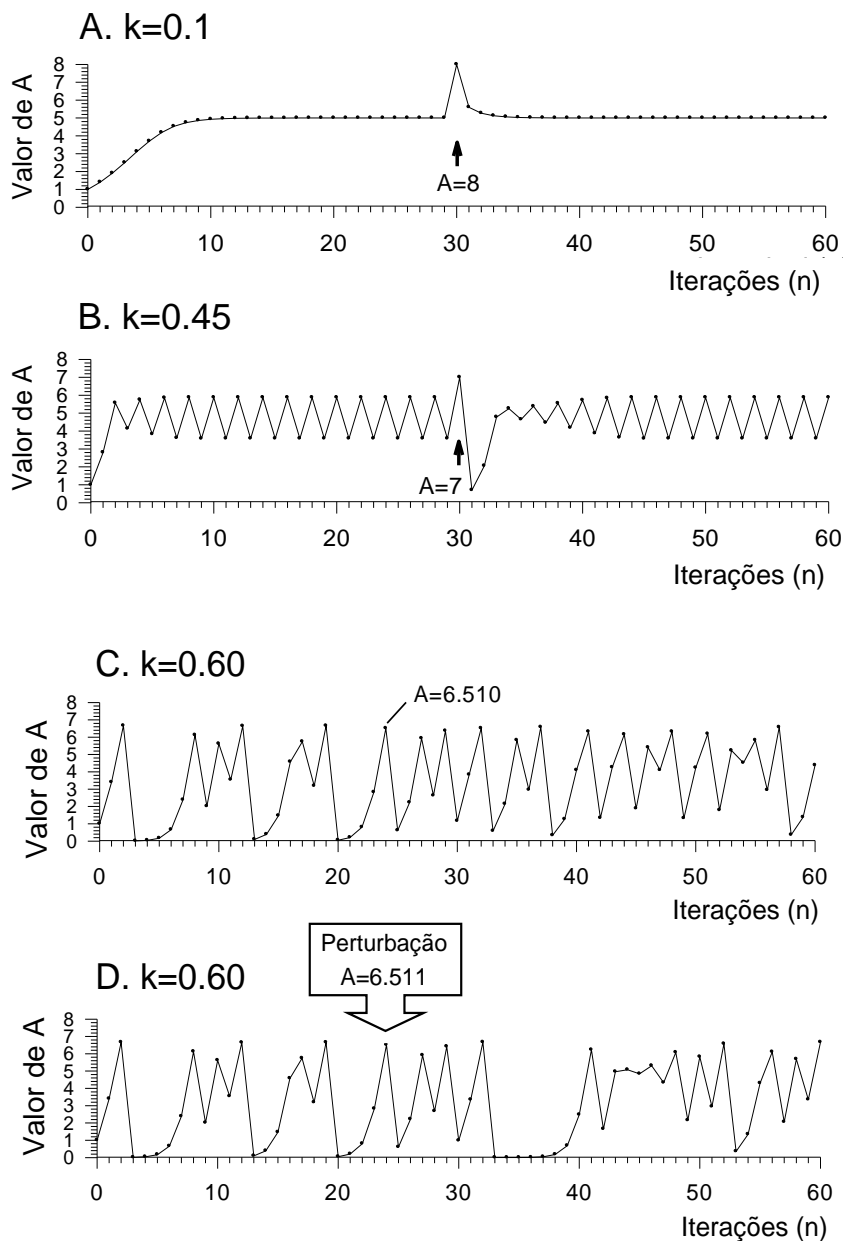


Figura 8. Iterações das funções $A_{n+1} = A_n + A_n k (A_{\max} - A_n)$ de acordo com o parâmetro k , com valores crescentes (como indicado nos diversos traçados). Neste exemplo, $A_{\max} = 5$, $A_{i(\text{inicial})} = 1.000$. Nos traçados A e B as setas verticais indicam uma mudança arbitrária introduzida nos valores de A no momento assinalado. No traçado C está indicado o valor real de A calculado no computador para a 24^a iteração (6.510). No traçado D a seta indica a introdução de uma pequena modificação do valor de A em relação ao original, passando ao novo valor de 6.511.

Colocando o valor de A inicial = 1 e o valor do parâmetro k bastante baixos, relativamente a A_{\max} (por exemplo 0.1), e desenvolvendo os cálculos iterativos, obtemos uma curva de crescimento mostrada na figura 8 A: no começo A_n é muito baixo em relação ao máximo, o crescimento é quase linear (na realidade inicialmente é exponencial e em seguida linear). Mas, quando os valores começam a crescer e a aproximar-se do máximo (A_n se aproxima de A_{\max}) o crescimento é praticamente interrompido e a função se estabiliza.

Isto é devido ao fato que quando A_n se aproxima de A_{\max} a diferença ($A_{\max} - A_n$), que serve de multiplicador na equação, se reduz até chegar a zero e, portanto, o crescimento também se reduz até estabilizar. Isto já foi antecipado em relação ao conceito de feed-back, não nos parecendo mais estranho. A estabilidade do ponto de chegada da função é tal que se pode variar, até mesmo o dobro ou o triplo, o valor de A_{inicial} sem que o ponto de chegada mude (dados não mostrados na figura). Por outro lado, mesmo introduzindo-se “perturbações” de forma arbitrária em A_n a função recupera logo depois de poucas iterações sua estabilidade em torno do valor de A_{\max} (segunda parte do traçado 8A). **Portanto esta função ilustra de forma adequada o conceito de “homeostase”.**

Se agora, insere-se na função um parâmetro k maior que um determinado valor (perto de 0.4 quando $A_{\max} = 5$), obtém-se uma curva qualitativamente diferente: o resultado da iteração vai crescendo rapidamente em direção ao máximo, pois supera o valor de A_{\max} e as iterações sucessivas possuem valores oscilantes maiores ou menores em relação a A_{\max} (8B). A estabilidade é atingida mas com ajustes oscilantes. As oscilações se originam porque se o parâmetro k é suficientemente alto, o resultado da função faz com que A_n possa superar o valor 5 (A_{\max}), portanto na iteração sucessiva o valor ($A_{\max} - A_n$) resulta negativo e por conseqüência A_{n+1} é inferior a A_n .

Do ponto de vista matemático, o fenômeno de desdobramento dos possíveis resultados da função chama-se *bifurcação*: ou seja, uma pequena mudança quantitativa de um parâmetro da mesma função se traduz numa drástica mudança qualitativa. Ou seja, os fenômenos de bifurcação poderão ser descritos também na física: como exemplo, poderia-se considerar a mudança do estado da água em torno de 100 graus (de gás para líquido) e em torno de 0 grau (de líquido para sólido). Uma outra bifurcação clássica é a passagem de um movimento regular de um fluido para um movimento turbulento. Em biologia podemos citar o caso do neurônio, no qual no preciso momento da superação de um certo tipo de estímulo se registra um potencial de ação.

A segunda parte da figura 8B demonstra que, em presença de oscilações, a função de qualquer modo se mantém estável no decorrer das sucessivas iterações: mesmo introduzindo perturbações arbitrárias nos valores de A_n a

função retorna a oscilações regulares já observadas (segunda parte da figura 8B). Esta função ilustra o conceito de *homeodinâmica* e de *atrator periódico* feito por oscilações contínuas.

Aumentando ainda o valor de **k**, a amplitude das oscilações aumenta em relação ao caso precedente e nas oscilações aparecem irregularidades, sempre mais evidentes. No começo a função alterna ciclos de valores altos, médios e baixos, com períodos de um maior grau de complexidade em relação ao caso precedente (não mostrados na figura). Sucessivamente, aumentando ulteriormente o parâmetro **k** (aproximadamente outro valor em torno de 0.5 quando $A_{\max} = 5$), notamos uma outra “dramática” bifurcação na qual os períodos se desdobram ulteriormente em cascata, até que aparece um processo totalmente caótico (figura 8C). Vemos que não há mais ciclos repetitivos de oscilações periódicas, não se pode encontrar mais nenhuma ordem nem nenhuma periodicidade. Os pontos correspondentes aos valores de **A** podem aparecer em todas as posições, que vão aproximadamente de 2 a 7. Em termos técnicos, diz-se que a solução constitui um *atrator estranho*: um número infinito de pontos numa área não infinita. Praticamente todas as configurações são esquecidas e as oscilações da variável **A** mostram-se totalmente irregulares, privadas de uma coerência aparente. Entramos numa “zona matemática” onde se manifesta o caos, sob a forma de resultados totalmente não periódicos. O conjunto de todos os pontos representados pelas diferentes soluções possíveis da equação, neste caso representa um atrator caótico, ou atrator “estranho”.

É necessário esclarecer que a certeza absoluta da não repetibilidade após um grande número de ciclos não é alcançada com as provas aqui apresentadas: se o ciclo recursivo fosse superior a 20-30 iterações, não se poderia notar neste exemplo. Por isto é necessário prorrogar as iterações até 180 e, mesmo assim, não é observada alguma repetição (dados não mostrados).

O “efeito borboleta”

Na figura 8D está ilustrado o resultado da iterações do caso precedente (figura 8C), mas onde foi introduzida uma “perturbação” que modificou arbitrariamente o valor de **A** na 24ª iteração: mesmo o valor de 6.510 sendo dado pelo computador é introduzido o valor de 6.511, que equivale a uma modificação de 1/1000 do mesmo valor. A figura mostra claramente que, após algumas iterações, os dois traçados divergem drástica e completamente, de forma que nenhum ponto pode ser superposto. Não obstante, uma semelhança fundamental entre as duas linhas deve ser ressaltada: ambas são caóticas, o que é considerado mais importante, e os valores ficam “confinados” entre dois extremos, um máximo e um mínimo (em cima e em baixo). Traçando um

percurso diferente, a trajetória dos pontos “pertence” a uma mesma área. Esta área poderia ser considerada a “*bacia de atração*” da função descrita (fixada entre os parâmetros \mathbf{k} e \mathbf{A}_{\max}).

Este exemplo mostra de forma clara uma propriedade típica dos sistemas caóticos: a extrema sensibilidade extrema às condições iniciais e às mínimas perturbações. Uma pequena variação se amplifica rapidamente a tal ponto que depois de algumas iterações perde-se completamente o esquema precedente. Este efeito é também chamado de “efeito borboleta” (*butterfly effect*), assim denominado por E. Lorenz que propôs um sistema de equações para definir um modelo de movimentos de convecção da atmosfera [Lorenz, 1963; Lorenz, 1979]: este modelo demonstra que a evolução da atmosfera é radicalmente modificada mesmo por uma mudança mínima da turbulência do ar, como aquele que poderia ser produzido pelo batimento das asas de uma borboleta. O principal problema da previsão do tempo é justamente o fato que cada mínima mudança das condições iniciais pode causar grandes alterações depois de um certo tempo e, portanto, tornar as previsões impossíveis a longo prazo.

O comportamento caótico desta função pode ser acompanhado e documentado posteriormente seguindo diversas simulações ou “experimentos” no computador, mudando arbitrariamente o parâmetro \mathbf{k} na área onde se obtém normalmente uma série caótica de valores de \mathbf{A} (figura 9).

Uma análise apurada de uma série sucessiva de traçados, com incrementos progressivos de \mathbf{k} , coloca em evidencia um fenômeno imprevisível: enquanto que com determinados valores de \mathbf{k} observa-se um comportamento caótico (traçados 9A e 9B), a um certo ponto, por uma mínima variação de \mathbf{k} (0.473 em vez de 0.470), reaparece um padrão (*pattern*) ordenado (figura 9C). Aumentando-se posteriormente, mesmo que pouco, o parâmetro \mathbf{k} , reaparece o caos (figura 9D), pois novamente se poderá encontrar qualquer valor de \mathbf{k} que leve a uma ordem periódica, e assim por diante (não mostrado no esquema).

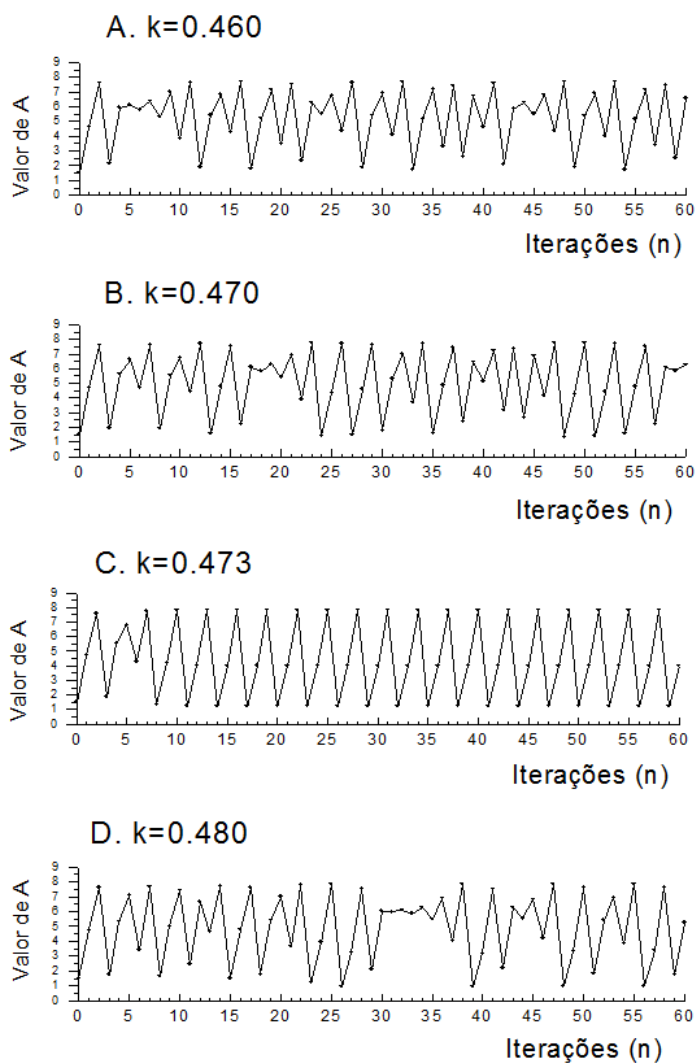


Figura 9. Iterações das funções $A_{n+1} = A_n + A_n k (A_{\max} - A_n)$ de acordo com o parâmetro k , com valores crescentes (indicado nos diferentes traçados). Neste exemplo $A_{\max} = 6$, $A_{i(\text{inicial})} = 1.5$.

Podemos dizer então que no caos gerado a partir desta função, na presença de condições específicas, poderiam se apresentar “ilhas de ordem”.

A banda recursiva de ordem/desordem possui um típico comportamento não linear, descontínuo, que não é fácil relacioná-la quantitativamente com o aumento de k . Este esquema é típico dos *fractais*, palavra com a qual definem-se aquelas figuras geométricas ou aqueles objetos que possuem dimensões fracionárias (fractus = fragmentado) e de autosemelhança. Nas sessões

seguintes veremos como se podem representar graficamente os esquemas de fractais que são gerados por esta função.

Bifurcações e fractais

Como vimos no capítulo precedente, os fractais são as formas do caos determinístico in natura, mas as podemos encontrar também nas representações matemáticas e geométricas. Estas formas se tornam bem evidentes nos gráficos bi- ou tridimensionais. Como exemplo, a figura 10 mostra todas as possíveis soluções da equação com o aumento de **k**.

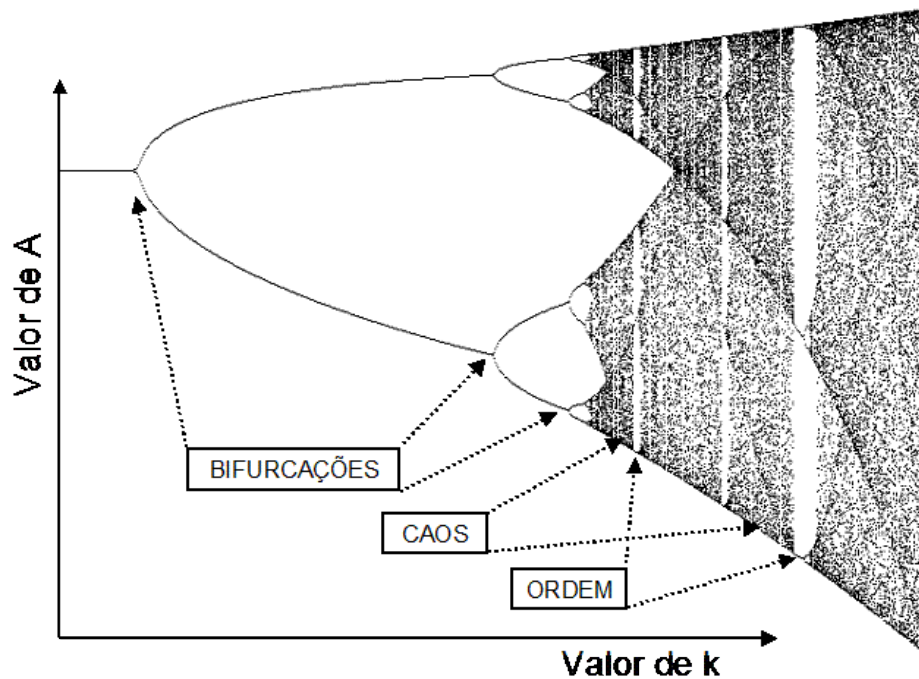


Figura 10. Diagrama de bifurcações que mostra a transição para o caos dos possíveis valores de A calculados com a função $A_{n+1} = A_n + A_n k (A_{max} - A_n)$, com o aumento do parâmetro k e fixando-se o valor de A_{max} . Gráfico obtido de software Fractint.

Este gráfico é chamado de diagrama de bifurcações, no qual aparecem bifurcações repetidas, partindo de uma área onde existe apenas uma única solução, a qual indica que em diversas e sucessivas iterações a função finalmente fornece um único resultado constante (que corresponde a figura 8A).

Aumentando o valor de **k** chegamos a uma primeira bifurcação, que indica que a partir deste ponto as soluções possíveis em longo prazo são duas (como

na figura 8B). Depois se passa a uma área onde as soluções possíveis podem ser quatro, depois oito e assim por diante, até o aparecimento da situação caótica, onde para cada valor da coordenada da abscissa (valor de k) encontramos muitos pontos possíveis no eixo das ordenadas (valores de A). Este fenômeno indica múltiplas soluções nas diversas iterações (como exemplo os valores de A nas figuras 8 C e 9 A-B). Depois de uma área caótica observam-se as bandas transversais claras, correspondentes aos valores de k que dão um número finito de soluções (ver figura 9 C).

Existe, portanto uma regularidade recursiva⁴⁴ nas sucessivas gerações de transições que vão do caos a ordem, com o aparecimento de soluções representadas por oscilações regulares periódicas que vão ao encontro da cascata de duplicações (o “bifurcações”) até o caos, com o aumento dos valores do parâmetro k .

A figura 11 representa aumentos sucessivos a partir do diagrama de bifurcação ilustrado anteriormente. Notamos assim uma forte semelhança dos quadros ampliados (quadros B e C) com a figura original a qual pertencem (quadro A) e, por outro lado, uma subdivisão mais detalhada das bandas de ordem alternadas com as zonas de caos. Este fenômeno é chamado de auto-semelhança com variância de escala (self-similarity).

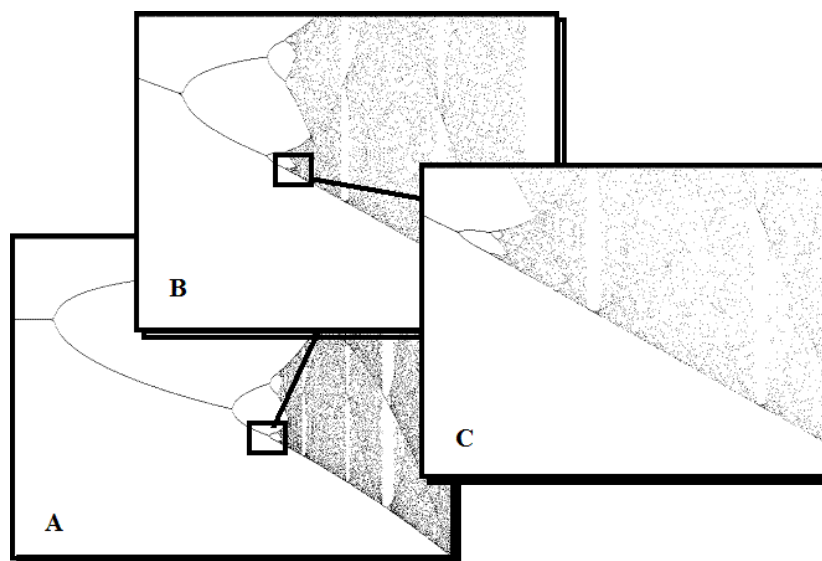


Figura 11. O diagrama de bifurcações ilustrado na figura 10 mostra a clássica simetria de invariância de escala.

⁴⁴ Recursiva porque a função possui retroação, ou seja, um determinado valor da função depende do valor precedente.

A estrutura de fractal do diagrama de bifurcações é ainda mais evidente se utiliza-se no programa um maior número de iterações (figura 12). O aumento do número de iterações corresponde a um aumento no número de “varreduras” no espaço do atrator de múltiplas voltas: visto que se percebe uma maior definição sob a forma de bandas escuras/claras (caos/ordem), sempre mais finamente divididas, indo praticamente ao infinito.

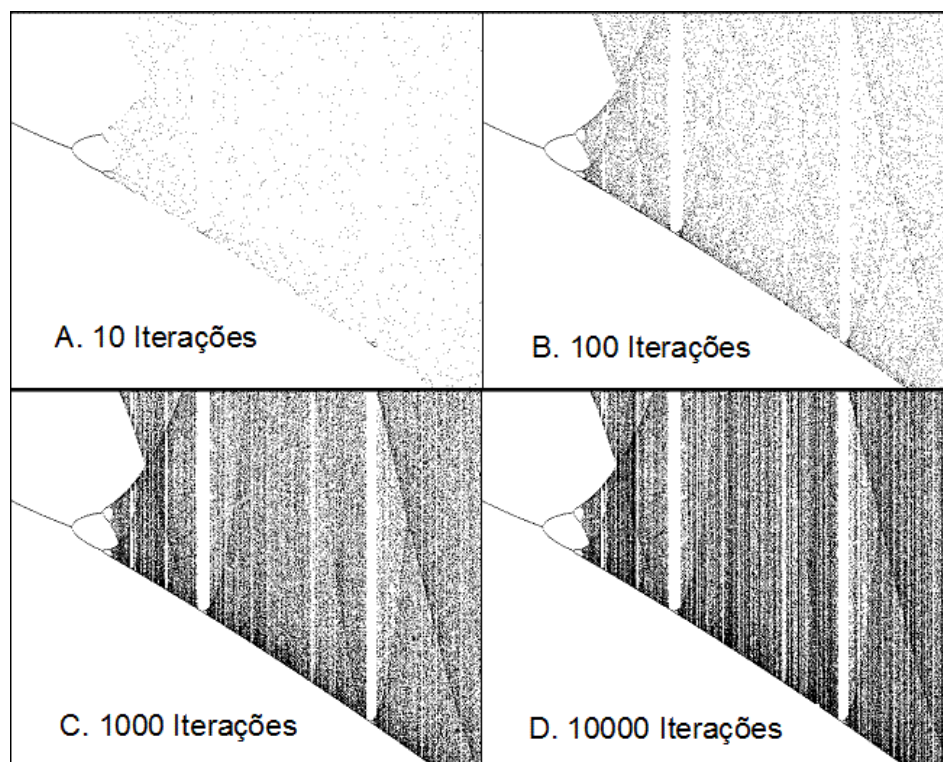


Figura 12. Diagrama de bifurcações da função de Verhulst precedentemente descrita, seguida de um diverso número de iterações.

Nas figuras 8 – 12 mostramos a mudança de uma variável (A) com o aumento do parâmetro k e vimos que a dinâmica interna do sistema homeodinâmico gera estruturas fractais quando ocorrem condições específicas dos parâmetros de controle. Poderíamos mostrar exemplos análogos modificando os valores de A_{\max} e deixando fixo k : mesmo neste caso observaríamos que se passa da ordem ao caos e às disposições fractais frente ao aumento do parâmetro usado, enquanto podemos passar do caos a ordem reduzindo o valor de A_{\max} (não mostrado na figura) [Bellavite *et al.*, 1995].

Naturalmente, nos sistemas dinâmicos naturais os parâmetros podem ser múltiplos: uma reação química pode se comportar de modo diferente (velocidade constante, oscilações periódicas, oscilações caóticas), segundo

muitos parâmetros, entre eles a temperatura, a concentração dos substratos, o pH, a presença de fatores de regulação, etc. Se quiséssemos descrever um sistema com n parâmetros reguladores deveríamos representá-los no espaço de fases com um número n de eixos, correspondentes a cada parâmetro. Neste espaço, um ponto reflete uma combinação particular dos valores de todos os parâmetros numa determinada condição de funcionamento da reação. A seqüência dos pontos no tempo descreve a trajetória do atrator relativa a tal reação.

De tudo o que acabamos de dizer deriva um importante conceito: o reconhecimento da auto-semelhança (ou seja, esquema fractal) sugere a existência de uma lei determinista subjacente também para objetos pertencentes a fenômenos aparentemente desordenados. A semelhança de forma na variância de escala representa de qualquer modo a reprodução do “todo” em cada “fragmento”. Tal evidência constitui um critério fundamental para distinguir o *acaso* (fenômeno estocástico, ou random) do *caos*, onde existe uma lei, mesmo que “escondida” e de difícil individualização. A desordem aparente no caos, e não no acaso, necessita que o todo e cada fragmento respondam às mesmas regras fundamentais (neste caso, algoritmo matemático) que geram o mesmo tipo de irregularidade, sendo necessário que as informações contidas num ponto da forma ou num momento da evolução do sistema seja ligada a uma relação de causa-efeito com os outros pontos e com os momentos sucessivos.

Nos capítulos que seguem (5 e 6) serão colocados muitos exemplos de como os comportamentos caóticos e as estruturas fratais são importantes na fisiologia e na patologia.

Redes do tipo booleana

Acabamos de descrever um sistema dinâmico com uma só variável e vimos que mesmo tal modelo elementar pode gerar comportamentos complexos, se dadas certas condições. Todavia, na maior parte dos sistemas complexos e mais ainda naqueles tipos de sistemas vivos, a homeodinâmica é garantida por muitas variáveis diversas. Já tivemos ocasiões de afirmar que quanto mais complexo é um sistema homeodinâmico tanto mais complexo é o seu controle, o qual é garantido por muitos elementos que passam a formar uma rede dinâmica.

No organismo humano exemplos de tais redes são as redes neurais, as do sistema imunitário, das citocinas, dos sistemas que controlam os receptores celulares, etc. Mas, o sistema de redes está presente em todos os níveis, inclusive naqueles que consideram os fenômenos sociais, culturais e os meios

de comunicação (vejamos como exemplo a Internet). Por outro lado, os vários níveis estão conectados a sua volta no sentido “vertical”, em que um nível inferior (como por exemplo as redes moleculares ou celulares) influenciam o nível superior (como por exemplo o pensamento e as relações interhumanas) e vice-versa.

Num conceito mais abstrato, uma rede pode ser concebida como um conjunto de nodos (núcleos) interligados entre si por relações mais ou menos complexas (por exemplo de ativações ou inibições). Quando uma rede funciona bem, devidamente “conectada” com seu interior, o comportamento do conjunto regula o funcionamento das variáveis individuais, cada uma das quais dá a sua contribuição, direta ou indiretamente, para a regulação das outras.

Procurando construir modelos para tais sistemas complexos, foi proposto o método das redes booleanas (do matemático G. Boole) [Kauffman, 1993; Kauffman, 1995]. As redes booleanas são sistemas nos quais os nodos são constituídos por variáveis binárias, cada uma com dois estados possíveis de atividade (ON/OFF), acopladas de modo que a atividade de cada nodo é determinada pelo precedente ou pela atividade concomitante de outros nodos, de acordo com determinadas regras lógicas (AND, OR, XOR, NOT), ditas regras booleanas. As redes com muitos nodos podem ser mais ou menos ordenadas. Variando-se oportunamente o número de nodos e o número das suas conexões podemos encontrar empiricamente os momentos de transição entre ordem e desordem.

Tais modelos lógico-matemáticos foram desenvolvidos inicialmente com a intenção de explicar como se organiza o genoma celular, que poderia ser visto como um cálculo complexo no qual existe a memória (a informação depositada no DNA por cerca de 50.000 proteínas diferentes) mas também a elaboração em paralelo de algumas destas informações (qualquer centena ou milhar simultaneamente). Além do mais, muitas destas proteínas–informações influenciam o próprio genoma na sua atividade, em múltiplos lugares de controle. De tal modo, muitos genes estão “acoplados” ao funcionamento de outros, influenciando-se reciprocamente, constituindo, portanto, uma rede. O comportamento coordenado e seqüencial desta rede é a base do funcionamento e da diferenciação celular, pelo qual uma célula do fígado é diferente de uma do músculo cardíaco, desenvolvendo funções diferentes, mesmo tendo em si a mesma informação genética, sendo constituída dos mesmos materiais elementares (aminoácidos, açúcares, lipídios, carboidratos) e seguindo as mesmas “regras gerais” de funcionamento (reações bioquímicas).

Na transdução dos sinais intracelulares convergem dezenas de sistemas moleculares de membrana e citoplasmáticos (que há um tempo atrás eram

chamados de mensageiros secundários) entre eles intimamente coordenados (conectados): o comportamento atual de uma célula poderia ser interpretado como o êxito de prevalecer um ou outro atrator no conjunto de todos os sistemas de transdução. O sinal extracelular, tanto seja químico ou físico, constituiria, portanto, a perturbação mínima que faz a célula passar de um determinado atrator fundamental (“estado estacionário”) para uma outra “bacia de atração”, com toda uma série de passagens consecutivas estabelecidas pelo mesmo atrator. Isto está de acordo com o fato, bem conhecido por estudiosos de transdução, que sinais diversos podem causar efeitos finais similares e o mesmo sinal, ao variar as condições (perturbações estruturais ou presença de outros sinais concomitantes) pode causar efeitos diversos, inclusive opostos.

Um modelo de cinco nodos

Aqui apresentamos um modelo (figura 13) de uma típica rede dinâmica feita por cinco componentes, elaborado com uma formalização lógica e com a aplicação de um programa de informática (*Model Maker for Windows, Cherwel Scientific Publ.*). Este programa simula de forma praticamente ilimitada o comportamento de uma rede ao longo do tempo (ou melhor, numa série de iterações).

Mesmo neste caso, como no modelo precedente de retroação (feedback), a análise é feita em profundidade e com particular cuidado. A vantagem de proceder desta forma é que por se tratar de um modelo abstrato, este é ao mesmo tempo extremamente geral e preciso.

Este modelo contém algumas implicações para compreender a lógica de uma abordagem holística das regulações dos sistemas biológicos através das mínimas perturbações, uma linha de pensamento fundamental nas medicinas tradicionais. Obviamente, isto não nos fornece demonstrações quantitativas nem explicações sobre a ação destas formas de terapia, mas no mínimo pode ser uma ocasião para se repensar de forma analógica nas regras sutís de auto-organização dos sistemas biológicos em termos de redes reguladas ciberneticamente. Para ilustrar estas regras podemos desenvolver modelos ainda mais complexos e alternativos, mas os conceitos de base são os mesmos e podem ser confrontados com o estudo do nosso modelo, baseado nas interações entre cinco nodos, o que poderá introduzir o leitor interessado no estudo das redes de graus superiores de complexidade.

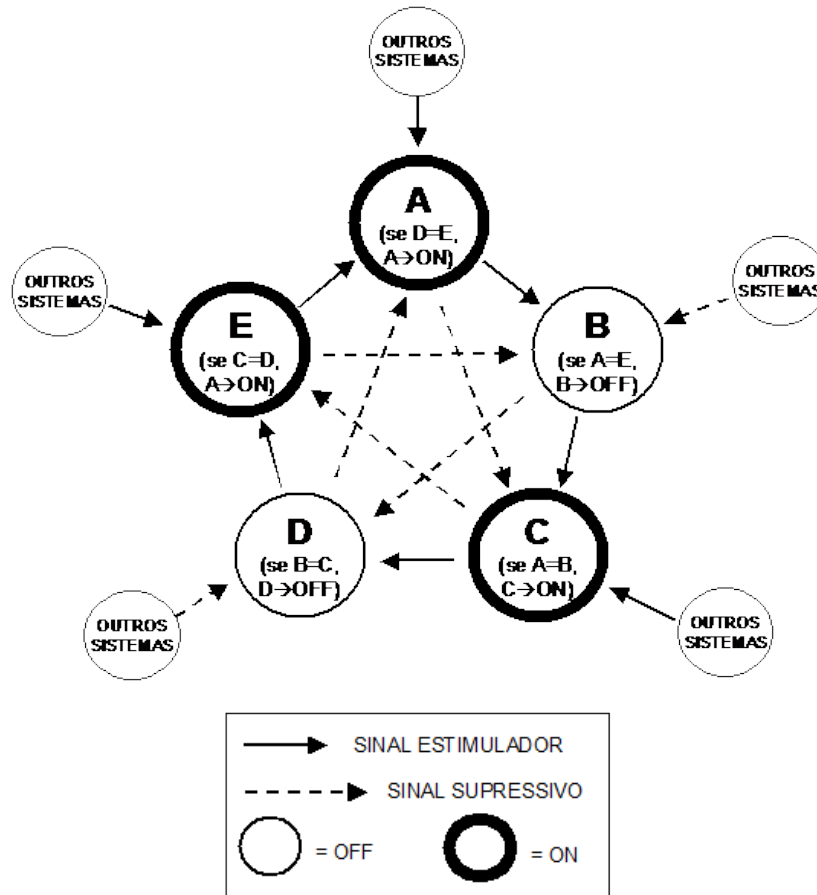


Figura 13. Típica rede de cinco nodos que se influenciam reciprocamente de modo positivo e negativo segundo as direções indicadas. Para maiores explicações, ver o texto.

Este modelo pode ser útil tanto no campo da biologia celular como na fisiologia e patologia aplicada ao organismo na sua unidade, como em suas múltiplas funções integradas. Este prevê a existência de dois estados possíveis para cada nodo (**ON** e **OFF**): é por isso uma idealização do fenômeno pelo qual cada sistema homeodinâmico ou processo biológico enquanto funciona num amplo intervalo de atividade (apenas no modelo “**ON**” ocorrem vários estados de atividades como consequência do aumento da concentração de um ativador), podendo ser representado no limite como aceso/apagado, ativo/inativo, expresso/reprimido, acelerado/desacelerado.

No típico modelo da figura 13 a rede é construída de modo que qualquer dos cinco componentes estimula (ativa) o componente que imediatamente o segue (em ordem alfabética), enquanto exerce um efeito inibidor (inativo) no componente que segue sucessivamente. Qualquer componente recebe portanto dos outros componentes da rede dois inputs, um ativador e um bloqueador,

que como consequência regula o ciclo (iteração) sucessivo e seu estado depende dos estados dos componentes reguladores do ciclo precedente. Por outro lado, vimos que no caso de paridade (se ambos os componentes reguladores se encontram no mesmo estado de atividade), a escolha pelo ciclo seguinte depende da influência de um terceiro nodo exterior ao sistema. De tal forma, o sistema de cinco nodos é concebido também como um “sistema aberto”, no sentido que é sensível a influências externas (tanto no sentido positivo ou negativo como foi colocado inicialmente no nosso modelo).

Tratando-se de um sistema de cinco nodos, cada um com duas possibilidades de escolha, podemos configurá-lo em 32 combinações diferentes (esquemas ou patterns, segundo a terminologia anglo-saxônica), que estão colocadas na tabela 3.

Tabela 3. Possíveis combinações (esquemas) da rede descrita na figura 13. A cada uma das possíveis combinações foi dado um número para facilitar as representações das mudanças dinâmicas da rede nas sucessivas iterações que a transformam. 1=ON, 0=OFF.

| Esquema | Nodos | | | | | Esquema | Nodos | | | | |
|---------|-------|---|---|---|---|---------|-------|---|---|---|---|
| | A | B | C | D | E | | A | B | C | D | E |
| 32 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 16 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 31 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 15 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| 30 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 14 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| 29 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 13 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 28 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 12 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| 27 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 11 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| 26 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 10 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 25 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 9 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 24 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 8 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| 23 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 7 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| 22 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 6 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 21 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 20 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 4 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 19 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 18 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 17 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

A rede é dinâmica: de fato o jogo dos componentes é tal que se transforma continuamente, em sucessivas iterações, escolhendo uma das 32 possíveis combinações de acordo com as regras estabelecidas.

Se pode observar portanto uma série de transformações, partindo do esquema inicial escolhido a vontade.

A figura 14 mostra algumas dessas seqüências partindo dos esquemas número 5, 6, 1, 26. Vemos que em todos estes casos as iterações levaram a rede a convergir para o esquema 22 e que, sucessivamente, seguem os esquemas 19 e 10, para voltar depois ao 22. Na rede de cinco nodos já descrita chamaremos a seqüência 22-19-10 de “atrator dinâmico”.

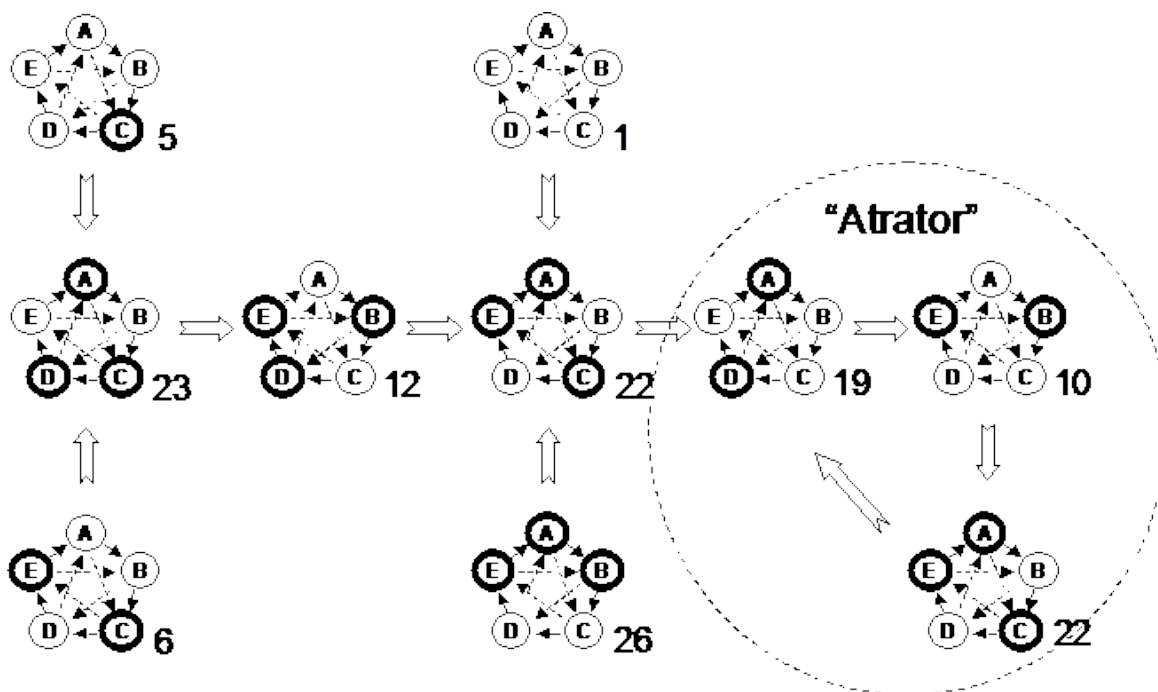


Figura 14. Evolução dos esquemas no qual se dispõe a rede de cinco nodos descrita na figura 13, em sucessivas iterações partindo de diversos esquemas iniciais. Os números se referem às classificações dos esquemas apresentados na tabela 3.

O sistema passa de um esquema a outro de modo determinista, mas ao final (de acordo com o esquema de partida), retorna a um estado anterior, onde o ciclo de transformações se recupera utilizando somente poucos esquemas em seqüência rápida. Na figura 14 se vê que todos os esquemas são “ligados” numa cadeia ramificada, que termina sempre num atrator, neste caso a seqüência 22-19-10. De fato, os ciclos percorridos pelas redes booleanas são

chamados de atratores dinâmicos e cada uma das redes, após muitos ciclos de transformações, termina no seu típico atrator.

Neste momento poderíamos perguntar quantos atratores estão presentes na rede aqui descrita. Para responder a esta pergunta basta observar a seqüência dos esquemas partindo de todas as possíveis 32 combinações. Mediante isto verificamos que os atratores da rede descrita na figura 13 são somente quatro e precisamente aqueles representados pelos esquemas 22-19-10, ou 21-27-14, ou 18, ou 29 (figura 15).

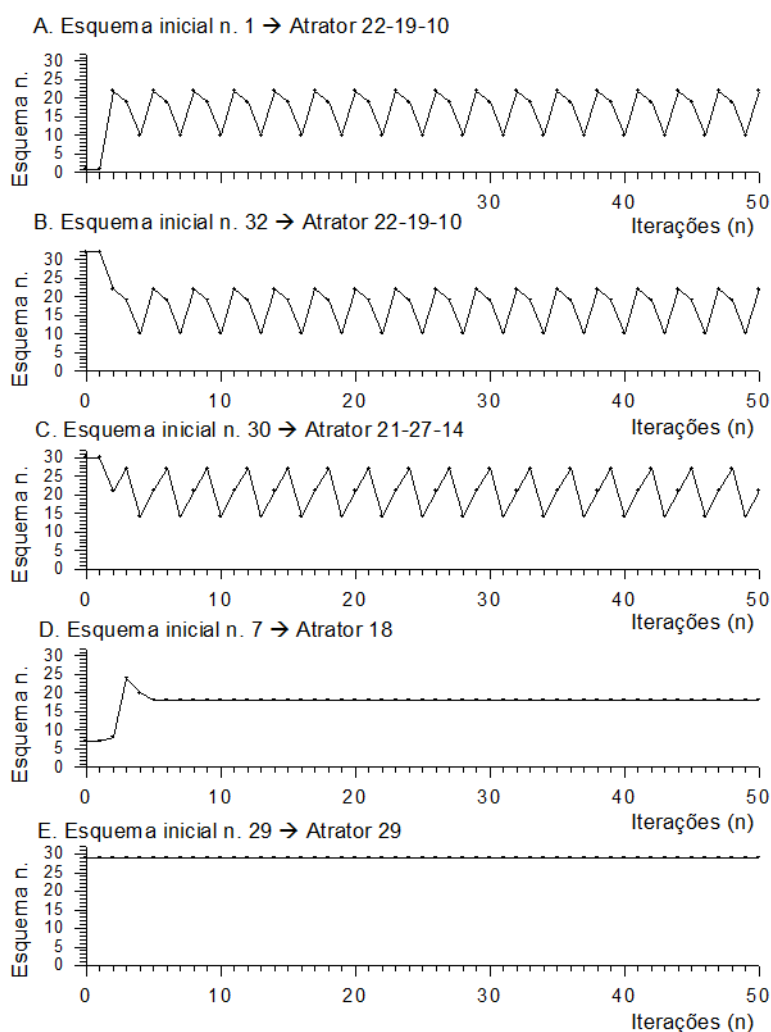


Figura 15. Gráfico da evolução dos esquemas da rede de cinco nodos (ver figura 13) numa série de 50 iterações. O número do esquema (eixo das ordenadas) se refere à classificação dos 32 esquemas possíveis apresentados na tabela 3.

O traçado 15A representa a trajetória do atrator 22-19-10, que se constrói partindo-se do esquema 1 (todos os componentes = **OFF**). O traçado 15B mostra que o mesmo acontece partindo-se do esquema 32 (todos os componentes = **ON**): o mesmíssimo atrator é formado partindo-se também de muitos outros esquemas iniciais (precisamente de 19 até 32). A mesma rede pode ter também diversos atratores, dos quais um poderia ser (figura 15C, sequência 21-27-14) constituído por um período de três esquemas e formado partindo-se dos 5 esquemas iniciais até 32. Outros dois atratores (18 no traçado 15D e 29 no traçado 15E) são atratores puntiformes, onde é formado um esquema no qual a rede fica como que bloqueada. Havendo testado todos os esquemas iniciais vemos que 7 esquemas de partida dos 32 terminam no atrator 18 e apenas um (esquema 29) não se modifica de modo algum, no sentido que se partimos do esquema 29 este permanece nele mesmo.

Em síntese, o sistema aqui descrito é composto por cinco nodos que teoricamente podem se associar em 32 combinações (esquemas) de estados ON/OFF. Quando o sistema é observado na sua dinâmica, este nos mostra uma forte tendência de convergir a um dos quatro possíveis estados de equilíbrio (atratores), o qual apenas oito esquemas os atingem (22, 19, 10, 21, 27, 14, 18 e 29), independentemente do ponto de partida. Portanto, se temos 32 *graus de liberdade*⁴⁵, as regras de comportamento que devem ser respeitadas e as recíprocas comunicações entre os nodos forçam o sistema a ficar entre 8 graus de liberdade (considerando os esquemas utilizados efetivamente), ou apenas quatro graus de liberdade (considerando os atratores dinâmicos). Em outras palavras, o sistema utiliza a troca de informações para criar uma organização de esquemas que se sucedem com ritmo ordenado.

Isto é portanto um exemplo simples da capacidade *autoorganizadora* de um sistema dinâmico. Reduzir os graus de liberdade significa criar *ordem*, sendo esta uma propriedade intrínseca do sistema descrito, um fenômeno similar foi denominado por Kauffman, o maior estudioso das redes booleanas, com um termo muito significativo, *anti-caos* [Kauffman, 1991].

Por exemplo, este autor calculou que uma rede booleana que simula o genoma humano, poderia ter em torno de 50.000 possibilidades diferentes de expressão (proteínas diferentes) possuem em torno de 250 atratores diferentes (configurações complexas diferentes). Isto resulta num cálculo teórico muito

⁴⁵ Graus de liberdade: entende-se o número de configurações diversas que um sistema pode assumir sem nenhuma preferência que o obrigue a fazer uma escolha. Poderíamos também dizer que os graus de liberdade são proporcionais às escolhas casuais e inversamente proporcionais a ordem. As moléculas de um cristal ideal possuem poucos graus de liberdade (se devem dispor de acordo com o retículo cristalino e geométrico), já as moléculas de um gás possuem um enorme número de graus de liberdade.

similar ao numero de espécies celulares diferentes encontradas nos tecidos de mamíferos.

Dinâmica das perturbações

A dinâmica desta rede pode ser colocada a prova com simulações muito sofisticadas. Como está ilustrado na figura 16 é possível introduzir no momento desejado algumas perturbações: como exemplo, a inativação de um nodo (colocado arbitrariamente no exterior como **OFF** mesmo que se encontre na posição **ON**). Ou então, é possível variar o *retardo* da resposta: normalmente cada nodo responde às regulações de seus dois nodos controladores nas iterações imediatamente sucessivas (portanto o retardo é de uma só iteração). Mas se quisermos podemos direcionar o modelo para escolher arbitrariamente o tempo de resposta, de uma a cinco iterações. De tal modo, obviamente, o comportamento da rede se complica e é interessante observar o que acontece quando se coloca a prova a ordem do sistema com estas modificações.

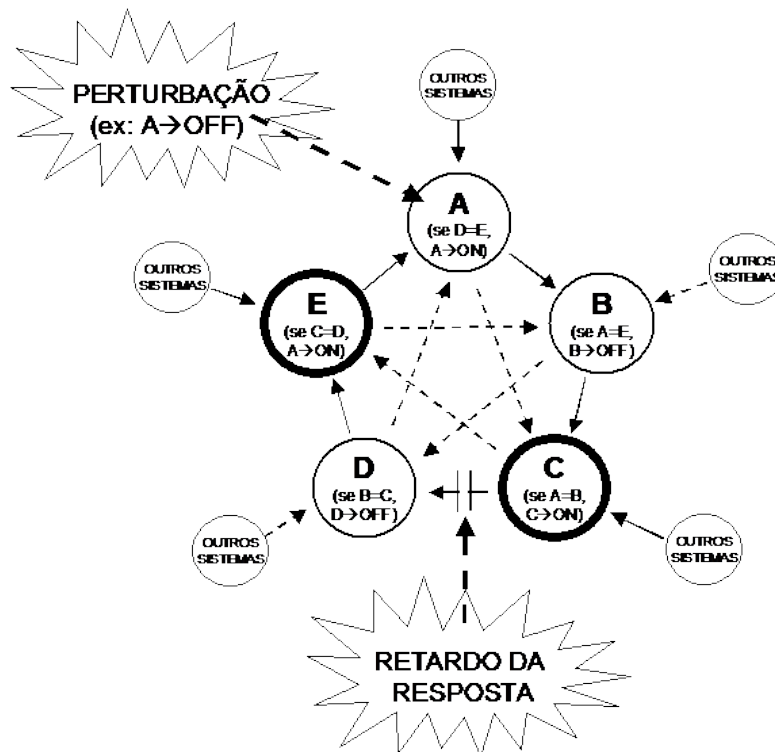


Figura 16. Possíveis modificações que foram introduzidas no funcionamento da rede descrita na figura 13 – 14.

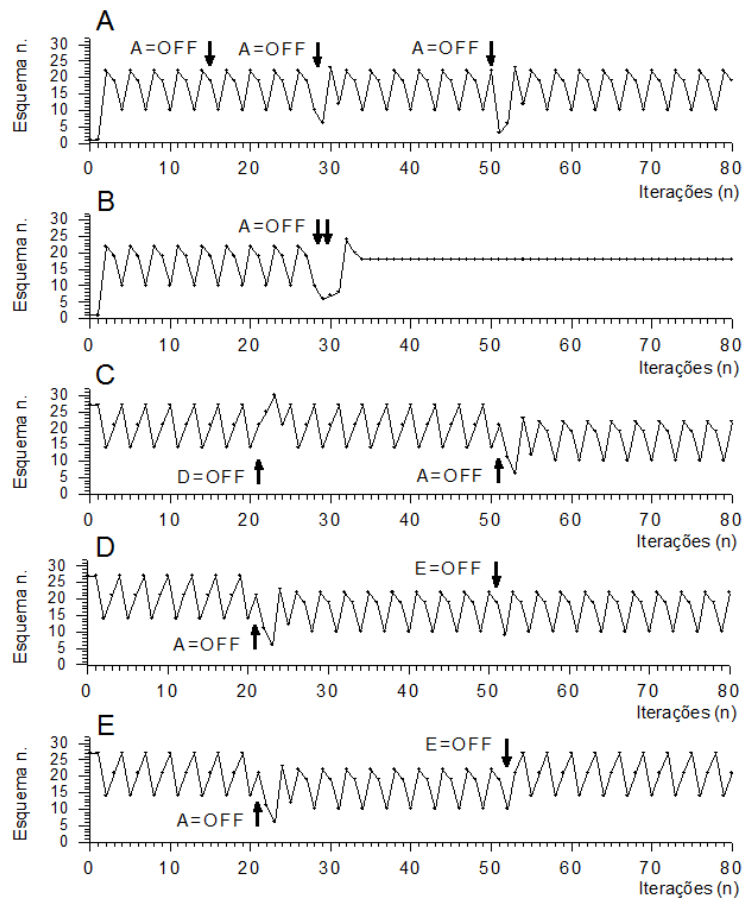


Figura 17. Efeitos de algumas perturbações no andamento das modificações dinâmicas da rede descrita na figura 16. Para ulteriores explicações ver a descrição no texto.

A estabilidade dos atratores dinâmicos em relação às perturbações pode mudar de forma considerável como ilustrado na figura 17. No traçado A, em determinados momentos (e só naqueles momentos indicados pelas setas verticais) o computador é instruído para “apagar” o nodo **A** (instrução: **A=OFF**).

Nota-se que se esta perturbação é introduzida no momento da iteração 15, esta não provoca efeito algum, enquanto que, se é introduzida no momento das iterações 28 e 50 causa uma mudança momentânea seguida da recuperação do atrator normal (o atraso é devido ao fato que a resposta de cada nodo é sempre retardada de uma iteração, como citado acima). Isto demonstra que esse sistema tem momentos no qual é insensível a perturbações, outros no qual as perturbações alteram o equilíbrio, mas apenas momentaneamente porque depois de algumas iterações o atrator normal se recupera.

Todavia, como se vê no traçado B, se a mesma perturbação se repete duas vezes consecutivas (iterações 28 e 29), observa-se uma mudança drástica e permanente: o sistema depois de algumas oscilações é “capturado” pelo o atrator constituído pelo esquema n. 18 e permanece assim para sempre. Portanto, pode-se observar como a primeira das duas perturbações, até então uma perturbação reversível (ver acima), predispõe o sistema a ser modificado mais profundamente pelo mesmo tipo de perturbação “administrada” sucessivamente.

No traçado C da figura 17 vemos o andamento do atrator 21-27-14, que após a iteração n. 21, sofre uma perturbação do tipo **D=OFF**. Esta perturbação modifica os esquemas por breves seqüências, mas não faz absolutamente nada sobre o atrator a longo prazo. Ao invés, se introduzimos a perturbação **A=OFF** no momento da iteração 51 (quando o sistema se encontra exatamente no mesmo esquema no qual se encontrava na prova precedente quando perturbado com **D=OFF**), vemos que desta vez o traçado diverge do precedente e começa a seguir o atrator 22-19-10 para sempre. Uma única perturbação (de apenas um nodo sobre 5), forçou o sistema inteiro a entrar num atrator diferente.

Neste ponto perguntamos se é possível, mediante outra perturbação, fazer o sistema recuperar o andamento original. Isto tem se revelado muito difícil, mas não impossível. Provando empiricamente, se faz necessário realizar muitas tentativas antes de encontrar uma modificação que provoque este efeito. Um exemplo que ilustra uma destas múltiplas tentativas sem êxito é mostrado no traçado D, onde se repete esta última perturbação “eficaz” (**A=OFF** na iteração 21) e obtemos a mudança de atrator; pois procuramos recuperar o traçado precedente introduzindo a perturbação **E=OFF** no momento da iteração 51. Todavia, esta nova perturbação causou apenas uma mínima modificação na iteração 52, mas nada nas outras. O traçado E mostra ao invés disto, que se a perturbação **E=OFF** é introduzida no momento da iteração 52, a função passa repentinamente ao atrator originário e permanece desta forma.

Como conclusão, tendo encontrado o momento exato no qual o sistema é “sensível” a uma determinada perturbação é possível tornar reversível o efeito da perturbação precedente. Tudo isto indica que o comportamento a longo prazo de uma rede homeodinâmica deste tipo pode ser modificado e orientado por manipulações mínimas e breves de uma variável, se estas são efetuadas de modo preciso e no momento exato.

A variabilidade não é desordem

Uma outra série interessante de considerações são oferecidas pelas análises do efeito da modificação de um ou mais nodos da rede no que consiste ao retardo da resposta, em outras palavras, numa diminuição da sua velocidade de “reação”. A figura 18 mostra alguns traçados derivados das simulações efetuadas com o mesmo sistema de cinco nodos, mas onde alguns nodos são colocados propositalmente “desacelerados” em suas respostas, como indicado nesta mesma figura.

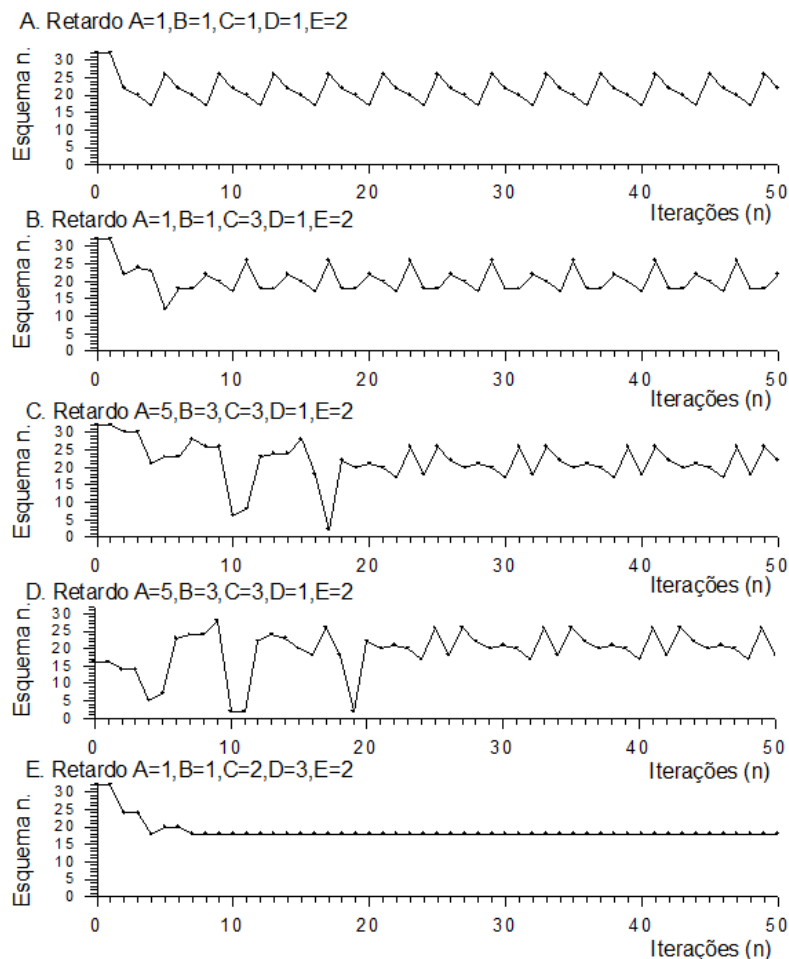


Figura 18. Andamento das modificações da rede descrita na figura 15, na qual alguns nodos estão caracterizados por uma resposta retardada. O atraso de cada um dos nodos, número de iterações que este realiza antes de responder, é mostrado em cada um dos traçados.

O traçado 18A mostra que um pequeno retardo no nodo E altera consideravelmente o andamento originário (atratores 22-19-10, ver figura 14B), de forma que neste caso se instaura um outro atrator de período 4 (22-20-17-26). O traçado 18B mostra que mesmo inserindo-se um retardo de 3 iterações no nodo C, temos uma posterior complicação da situação: neste ponto o atrator, após seis iterações de “incerteza”, se estabiliza de acordo com a seqüência repetitiva 18-18-22-20-17-26.

Procurando complicar ainda mais a situação do mesmo sistema, introduzindo-se variados e diversos atrasos de respostas (traçado 18C) observamos que um andamento repetitivo (atrator: 18-26-22-20-21-20-17-26) é atingido muito mais tarde (após 18 tentativas diversas), mas sendo alcançado em todos os casos. O traçado 18D demonstra que, mesmo partindo-se de um esquema inicial diferente (16 ao invés de 32), o atrator 18-26-22-20-21-20-17-26 é igualmente “alcançado” depois de um certo número (20) de iterações.

Após uma análise de todos os possíveis atratores deste sistema (em funcionamento com o retardo de resposta indicados na figura 18C e 17D) vemos que este termina em apenas dois atratores, aquele descrito acima e outro bastante similar mas não idêntico (18-18-22-20-17-18-18-26), que não é mostrado na figura. Isto é muito sugestivo porque indica que a tendência a uma ordem coletiva é muito forte, mesmo que a situação de reatividade de cada nodo seja bastante diferente (portanto o jogo das influências recíprocas se torna enormemente complicado).

Nesta análise pode-se concluir que os graus de liberdade do sistema se reduzem a apenas seis, quando se consideram os possíveis esquemas utilizados (17, 18, 20, 21, 22, 26) e a apenas dois, quando se consideram seus atratores (18-26-22-20-21-20-17-26 e 18-18-22-20-17-18-18-26). Em outras palavras, poderíamos concluir que a complexidade de uma rede interconectada não aumenta a desordem: a tendência para a auto-organização, numa forma característica para aquele sistema típico, permanece intacta ou até se reforça, sendo que, obviamente, em esquemas mais complexos serão necessários um maior número de tentativas. O aumento da complexidade, causado pela diversidade dos seus componentes, não resulta num aumento de desordem. Ao contrário, observamos que se estabelece uma ordem mais “rica” de forma e que esta ordem requer um tempo maior para ser estabelecida.

Cada pequena modificação da resposta (reatividade) de um nodo origina diversas formas de atratores. Fazendo uma analogia com os sistemas biológicos, poderíamos afirmar que das diferenças de cada sub-componente surge uma ordem coletiva diferente, característica e individual para aquele sistema em particular. Uma diferença interindividual poderia ser a velocidade de uma enzima, ou a quantidade de tecido adiposo, ou a velocidade do

metabolismo energético de uma espécie celular. Reunindo todas as diferenças de valores dos nodos da rede emerge um comportamento de conjunto (pattern) que é totalmente individual, desde que as regras usadas pelos sistemas sejam sempre as mesmas.

No último traçado da figura 18 (18E) mostramos o resultado de uma outra simulação que nos chama a atenção porque evidencia uma situação imprevista. Se variarmos os atrasos dos vários componentes observamos uma certa combinação de retardos (**A=1, B=1, C=2, D=3, E=1**) que não originava numa seqüência complicada de esquemas, mas apenas em uma solução: o atrator puntiforme correspondente ao esquema 18. Este atrator é aquele que “bloqueia” todo o movimento do sistema, sendo igual ao que vimos na figura 15D, 17B e que aparece também nos traçado 18E. Trata-se, portanto de um esquema com “risco” de bloqueio. Tal bloqueio se manifesta facilmente no comportamento do sistema original sem retardos (como explicamos acima na figura 15, com sete probabilidades partindo do 32), sendo muito mais difícil se o sistema é mais variado, ou seja, se cada componente possui retardos diversos e se o esquema-atrator é mais complexo. Todavia, o bloqueio do sistema não é totalmente evitado nem mesmo pelo aumento da complexidade, porque dada uma certa combinação de retardos (com características intrínsecas de cada um dos nodos) e dado um certo esquema inicial poderemos verificar uma situação mediante a qual o esquema 18 se fixa irreversivelmente.

Tudo isto pode nos parecer muito especulativo, mas devemos lembrar que estas simulações têm por objetivo ilustrar qualitativamente o comportamento de uma rede, e que por tudo o que já dissemos a respeito das redes booleanas, é altamente provável que comportamentos análogos possam ser verificados em sistemas biológicos e sistemas fisiológicos dotados de capacidade de auto organização.

Em síntese, este simples modelo ilustrou três das principais propriedades das redes dinâmicas: *auto-organização*, *homeodinâmica* e *adaptação (atratores)*. Se um sistema pode se organizar de modo que tenha um comportamento rítmico, sabemos que, se verificamos especial coincidências de relações entre os sub sistemas, particulares condições iniciais ou particulares perturbações, se pode verificar em tal sistema uma discontinuidade de funcionamento que nos levariam a bloqueios totais e irreversíveis.

Por outro lado, o sistema forneceu exemplos rudimentares mas precisos de como perturbações externas podem ter tantos efeitos “patológicos” (induzindo modificações permanentes que se auto mantém), como “terapêuticos” (induzindo uma modificação que permite o sistema encontrar um caminho para voltar ao atrator original). É significativo observar como os efeitos “terapêuticos” têm sido obtidos usando uma perturbação instantânea que

consiste na inativação de um componente por apenas uma iteração (figura 17E). No entanto, nem todas as possíveis perturbações, mas ao contrário apenas uma pequena parte destas, são eficazes para este objetivo: é necessário que seja modificado o componente exato e no momento exato, porque senão nada acontece ou apenas pequenas e oscilações reversíveis. Poderíamos portando argumentar que, analogamente, para modificar um sistema complexo na direção desejada (concretamente, quando é perturbado por uma doença direcioná-lo no sentido da cura), é necessário saber *como* (que componentes) e *quando* (em que momento devemos aplicar o estímulo ou o bloqueio externos) o sistema é sensível à esta intervenção. Nosso modelo tem a capacidade de prever que, se esta informação é conhecida, pode-se adquirir vantagens da capacidade auto organizadora do sistema e quando se aplica uma pequena e breve perturbação esta pode resultar em grades e duradouras modificações.

Em conclusão, graças a esse interessante tipo de abordagem lógico-matemática, foi possível se aprofundar no conhecimento dos sistemas complexos e da relação entre a comunicação de diversos componentes de um sistema dinâmico e do nascimento da ordem a longo prazo. Sobretudo, foi possível focar a atenção sobre um fenômeno que possui uma indubitável relevância na teoria da evolução: da combinação dos múltiplos elementos interconectados pode originar uma ordem microscópica (reduções dos graus de liberdade); deste núcleo inicial pode originar, espontaneamente, uma ordem macroscópica em forma de ilhas de ordem ou em forma de modificações que se repetem de acordo com os ciclos descritos pelos atratores.

É oportuno ressaltar que toda a discussão desenvolvida sobre os atratores se mantém num plano muito geral, já que o presente trabalho possui apenas um objetivo introdutivo, mas estas descrições qualitativas possuem formulações matemáticas precisas [Hirsch e Smale, 1974; Kauffman, 1993; Bar-Yam, 1997], que incluem ainda modelos mais complexos.

Devem-se mencionar também os avanços que aconteceram no estudo das redes neurais, com os quais se puderam construir os modelos que simulam as redes do sistema nervoso. Nestes modelos de rede [ver como exemplo, Bar-Yam, 1997 e Holland, 2000] se destaca a propriedade de aprendizagem (learning) e de “memória” que estas redes possuem. Estas propriedades são devidas ao fato de que a informação é codificada justamente no estado e nas relações dos nodos (mais ou menos ativados e com capacidade de “*priming*” e de “*adaptação*”). A informação é codificada numa determinada estrutura do atrator após a “*experiência*” realizada nos ciclos de estimulação precedente e da atividade induzida por *inputs*. Deste modo as redes podem também corrigir os defeitos de um *input* de informação externa (que eventualmente poderia

conter erros), gerando assim as informações corretas como *output*, confrontando o *input* com a própria memória associativa.

Redes com variáveis contínuas

Além das redes booleanas, existem muitas outras maneiras de representar as redes e simular seus comportamentos, com auxílio de computadores. Existem inclusive modelos de rede de variáveis contínuas (onde cada nodo não varia só em **ON/OFF**, mas pode adquirir valores discretos e intermediários entre um máximo e um mínimo). A utilidade de nos apoiarmos em modelos matemáticos, a primeira vista pode não parecer evidente, mas é oportuno reconsiderar que a matemática fornece à medicina biodinâmica bases conceituais muito sólidas. Tem sido sustentado por um notável bioquímico que trabalhou também na teoria do caos [Cramer, 1993] que o *feed-back* é tão importante em biologia que pode ser considerado algo similar a uma “lei fundamental da vida”.

Nesta seção apresentamos o modelo de uma rede com cinco variáveis similar àquela ilustrada anteriormente, mas com a diferença que nesta as relações entre seus elementos variam segundo uma escala contínua. Cada um dos componentes possui duas opções, enquanto uma envia um sinal de ativação, outra envia um sinal de inibição à uma outra variável da rede (figura 19).

Cada nodo **N** (**A**, **B**, **C**, **D**, **E**) da rede responde às influências dos outros nodos, produzindo seus sinais com uma intensidade proporcional à atividade dos dois nodos com os quais está conectado. Em síntese, o modelo poderia ser representado pelo seguinte algoritmo:

$$N(\mathbf{A}, \mathbf{B}, \mathbf{C}, \mathbf{D}, \mathbf{E})_{t_{n+1}} = kN_{e_{t_n}} - kN_{i_{t_n}}$$

Onde o valor do nodo **N** no tempo (t_{n+1}) depende positivamente do valor que o nodo estimulador com o qual está conectado (**Ne**) e negativamente do valor do nodo inibidor (**Ni**) possuem no tempo precedente (t_n), multiplicados por um parâmetro **k**, que indica quanta influência (estimulação ou inibição) há no valor de uma variável com relação ao nodo com o qual está conectada. Como exemplo, se no tempo t_n o nodo **A** (estimulador) = 100, o nodo **E** (inibidor) = 10 e **k** = 0.5, no tempo t_{n+1} o nodo **B** = $(0.5 \times 100) - (0.5 \times 10) = 45$.

Nesse modelo devemos pré-determinar os valores iniciais dos cinco nodos e o valor de **k**, que indica a “intensidade” do sinal. Nesta simulação estabelecemos arbitrariamente que o valor inicial dos nodos são os seguintes: **A** = 100, **B** = 50, **C** = 0, **D** = -50, **E** = -100. Tais valores iniciais são puramente arbitrários e determinam o andamento quantitativo da rede, mas mesmo com

diversos valores iniciais o resultado não se altera do ponto de vista qualitativo (isto é o que mais interessa neste contexto de simulações matemáticas).

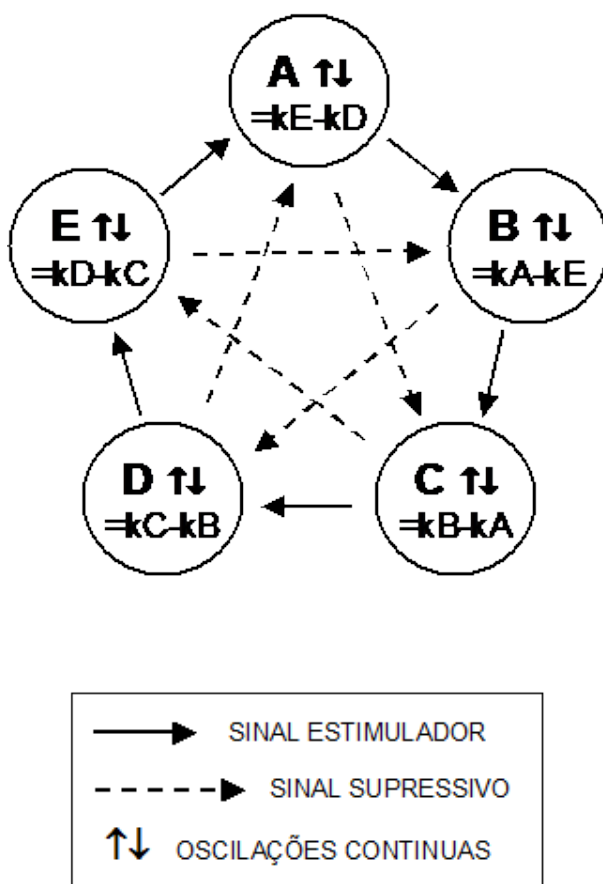


Figura 19. Representação esquemática de uma rede de cinco nodos com variáveis contínuas utilizada para simulação em computador.

O valor de k é $k = 0.53$, valor estabelecido empiricamente por provas preliminares, que permite a rede funcionar de um modo suficientemente constante no tempo: valores de k maiores e menores que 0.53 para esta rede promovem um andamento instável, no sentido que os valores das cinco variáveis tendem rapidamente a se reduzir a zero ou tendem a aumentar até o infinito, respectivamente. Uma vez fixado estes valores é possível executar o programa que calcula as mudanças dos diversos nodos em função do tempo (iterações).

Oscilações coerentes

Na figura 20 mostramos os traçados de todas as cinco variáveis no tempo, apresentados separadamente nos diversos quadros para não causar

sobreposições que possam confundir. Se vê claramente que, no ponto de partida t_0 , $A = 100$, $B = 50$, $C = 0$, $D = -50$, $E = -100$, e que rapidamente A diminui, B , D e E sobem e C diminui, sendo que depois invertem a resposta e assumem um curso oscilante ou pelo menos irregular.

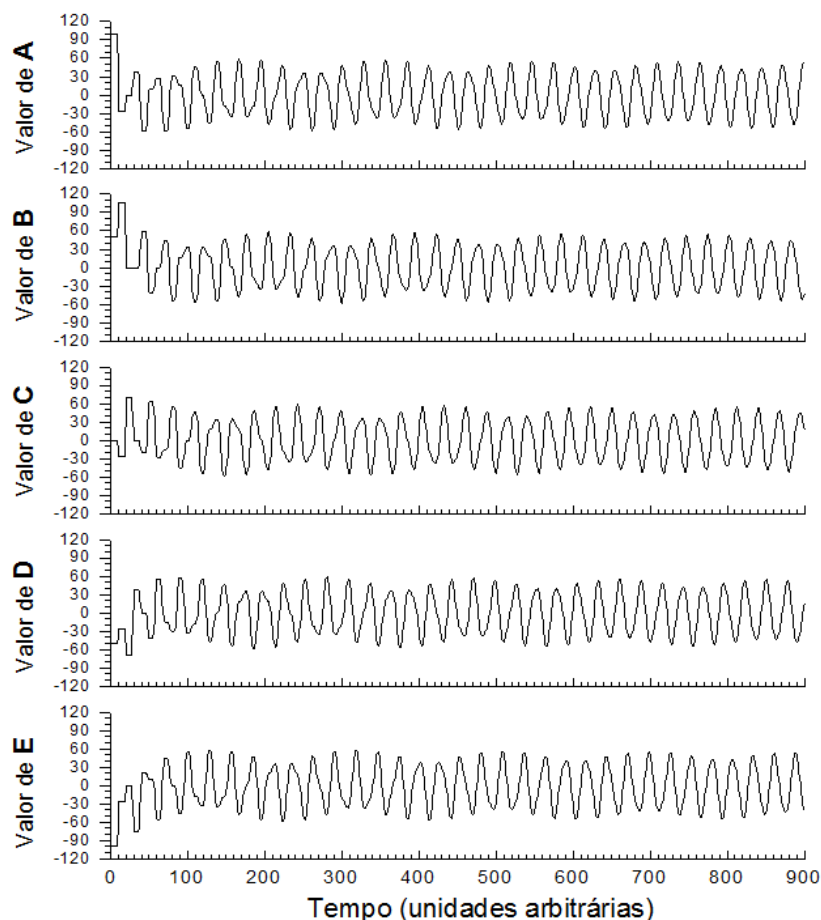


Figura 20. Desenvolvimento dos cinco nodos, ou variáveis (A, B, C, D, E), descritos na figura 19, em função do tempo (iterações). $k = 0.53$ para todas as variáveis. Valores de t_0 : $A = 100$, $B = 50$, $C = 0$, $D = -50$, $E = -100$

Avançando no tempo, ou seja, continuando a rodar o programa com sucessivas iterações, o jogo de ativações e inibições interrelacionadas produz mudanças oscilantes que gradualmente se sincronizam de modo perfeito, atenuando a instabilidade observada no início. De uma situação desordenada passamos para uma situação mais ordenada e harmônica graças ao comportamento coerente de todos os componentes da rede que se influenciam reciprocamente.

A rede se comporta de um modo muito ordenado e encontra “espontaneamente” esta ordem crescente. Um outro dado curioso que podemos notar é que o período de uma oscilação (a distância entre dois picos) é cerca de trinta unidades de tempo (iterações). Existe também uma organização temporal de longo período (duzentas unidades de tempo) dada pelas ondas longas, compreendendo cada uma sete oscilações. A coerência da rede se encontra, portanto, sobre duas diferentes escalas temporais sincronizadas entre si.

Mesmo com um modelo similar podemos efetuar simulações modificando a vontade os parâmetros de iteração ou as condições iniciais. Para isto é necessário individualizar quais as condições e entre quais limites se manifestam as modificações qualitativas ou quantitativas do comportamento da própria rede. Chamamos de perturbação mínima a mudança momentânea e transitória de uma variável (ou nodo). Chamamos de perturbações estruturais aquelas que modificam permanentemente as regras ou as conexões entre os nodos ou o valor do parâmetro k . Tais perturbações são também chamadas de “mutações”, utilizando uma linguagem biológica.

As perturbações mínimas são facilmente “reabsorvidas” por uma rede similar. Um exemplo de perturbação estrutural poderia ser a remoção de uma conexão entre dois nodos da rede. Estas simulações (não apresentadas aqui) fornecem traçados nos quais veríamos que em alguns nodos a amplitude das oscilações aumenta, em outros diminui, mas permanecendo freqüentemente as sincronias entre todas as oscilações. Portanto, em condições realmente “patológicas” as redes não perdem sua capacidade de auto-organização, mas se adaptam a um funcionamento em regime reduzido de um nodo procurando de qualquer modo compensar o déficit com uma maior atividade dos outros nodos.

Uma rede não-linear

Uma rede homeodinâmica assim ordenada e harmônica simula apenas alguns aspectos dos sistemas fisiológicos reais, os quais, como foi amplamente demonstrado, apresentam características de caoticidade e de variabilidade. Por isso pensamos em inserir neste mesmo sistema um elemento não-linear. Entre várias outras possibilidades, consideramos útil apresentar a simulação na qual um nodo da rede (A) foi condicionado por um *fator de controle não-linear*: é estabelecido que o valor da variável A no tempo t_{n+1} depende não só de E e D (como no caso precedente), mas também da relação entre um valor arbitrário de A_{max} e um valor de A no tempo precedente (A_{tn}).

Ou seja, o algoritmo da função, com referência somente ao nodo A , é o seguinte:

$$A_{tn+1} = kE_{tn} - kD_{tn} + (A_{max}/A_{tn})$$

Onde A_{max} é um valor estabelecido no começo, que podemos mudar a vontade. Este tipo de fator de controle da função é muito similar àquele que já vimos precedentemente na função de Verhulst⁴⁶.

A figura 21 mostra o esquema da rede assim modificada (deixando invariantes e iguais todos os outros parâmetros usados na figura 19).

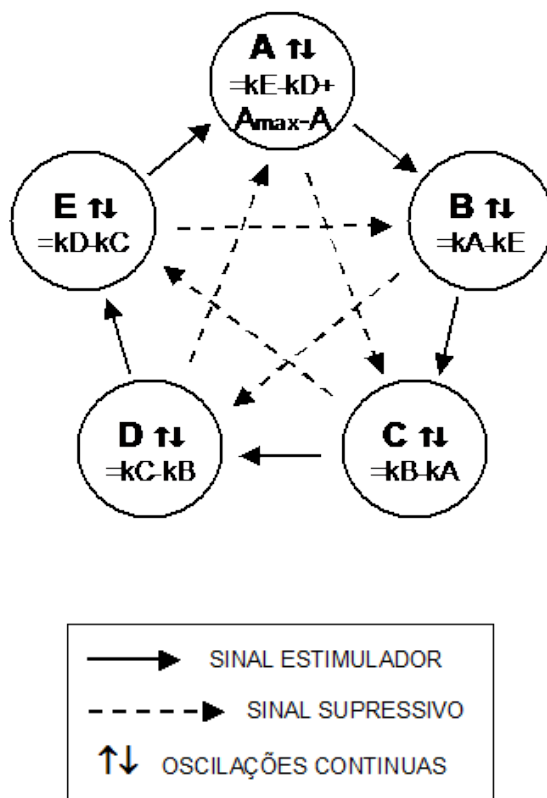


Figura 21. Rede de cinco nodos com variáveis contínuas modificada com a inclusão de um fator de controle não-linear (A_{max}/A_{tn}) no algoritmo do nodo A.

As simulações feitas no computador demonstraram que com valores de A_{max} inferiores a 10 o andamento dos traçados é muito similar àquele mostrado na figura 20; isto significa que a modificação introduzida possui pouco efeito sobre o andamento global da função. Com valores superiores a 10 começam a manifestar-se irregularidades, em forma de picos pequenos que perturbam o andamento regular de base, distúrbios que se tornam evidentes com A_{max} em

⁴⁶ Como foi visto anteriormente no capítulo 3.

torno de 20. A figura 22 mostra a simulação construída com valores de $A_{\max} = 20$ e os traçados de todas as cinco variáveis da rede.

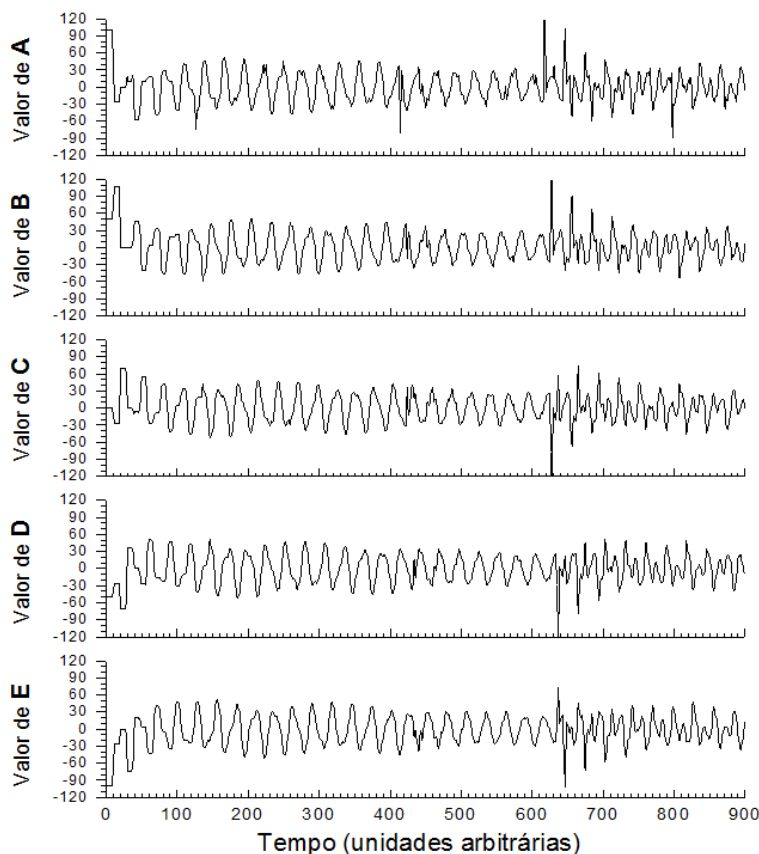


Figura 22. Traçado dos valores das cinco variáveis da rede descrita na figura 21. $k = 0.53$, $A_{\max} = 20$, valores de t_0 : $A = 100$, $B = 50$, $C = 0$, $D = -50$, $E = -100$

Se vê claramente que a rede se inicia com o mesmo comportamento visto na figura 20, com a tendência de produzir oscilações rítmicas como nos casos descritos anteriormente e com a frequência igual àquela vista acima. Existem também oscilações de período longo, mesmo que menos evidentes. Destacamos algumas características peculiares destes traçados:

1. a presença de uma marcada descontinuidade na amplitude dos picos (dos quais alguns são muito menores que o normal, enquanto outros apresentam um amplo desenvolvimento);
2. o aparecimento de picos suplementares no intervalo entre um pico normal e outro. Em alguns pontos notamos uma multiplicidade de pequena oscilações

no traçado (por exemplo em torno do tempo 400-450), em outros pontos notamos marcados desdobramentos dos picos (por exemplo em torno do tempo 700-800);

3. existe ainda uma notável coordenação de toda a rede, pela qual a discontinuidade de um nodo se comunica rapidamente com os outros nodos. Uma análise minuciosa do andamento temporal mostra que a primeira grande discontinuidade aparece como um pico positivo no traçado A em torno do tempo 620 e depois se repercute imediatamente nos outros nodos: notamos como B apresenta um aumento imediato proporcional ao aumento de A, enquanto C mostra simultaneamente um pico simétrico negativo, próprio das regras ditadas pelo sistema descrito na figura 21.

É inútil dizer que este comportamento é característico de um sistema no qual coexistem a tendência de auto-organização e um fator de não-linearidade, que gera o caos determinístico. Um fenômeno similar àquele que precedentemente era produzido em um sistema de feed-back como o de Verhulst (figuras 8 e 9), aqui o encontramos com características de maior complexidade na rede de cinco nodos. Vale a pena ressaltar que a irregularidade mostrada pelos gráficos da figura 22 não representa um “distúrbio” ou um fenômeno dependente do acaso, mas ao contrário é um índice da presença do caos determinístico. Repetindo a simulação com os mesmos parâmetros obtemos exatamente os mesmos traçados, nas suas mínimas particularidades.

Que se trata seguramente de um típico comportamento caótico é possível evidenciar também por duas características peculiares apresentadas nos traçados da figura seguinte (figura 23).

Aqui colocamos os traçados referentes apenas ao nodo A, utilizando dois valores de A_{max} diferentes e introduzindo uma perturbação mínima. Se vê claramente que uma perturbação de 0.001 unidade, correspondente a 1/1000 no valor de A num certo instante (como exemplo, neste caso modificamos o valor de A de 12.468 para 12.469) introduz uma mudança que a longo prazo determina uma diferença macroscópica no comportamento de toda a rede. Os outros nodos, que não são exemplificados aqui para simplificar, sofrem mudanças análogas e imediatamente sucessivas àquelas de A. Portanto, mesmo uma rede construída desta forma pode se manifestar com o “efeito borboleta”.

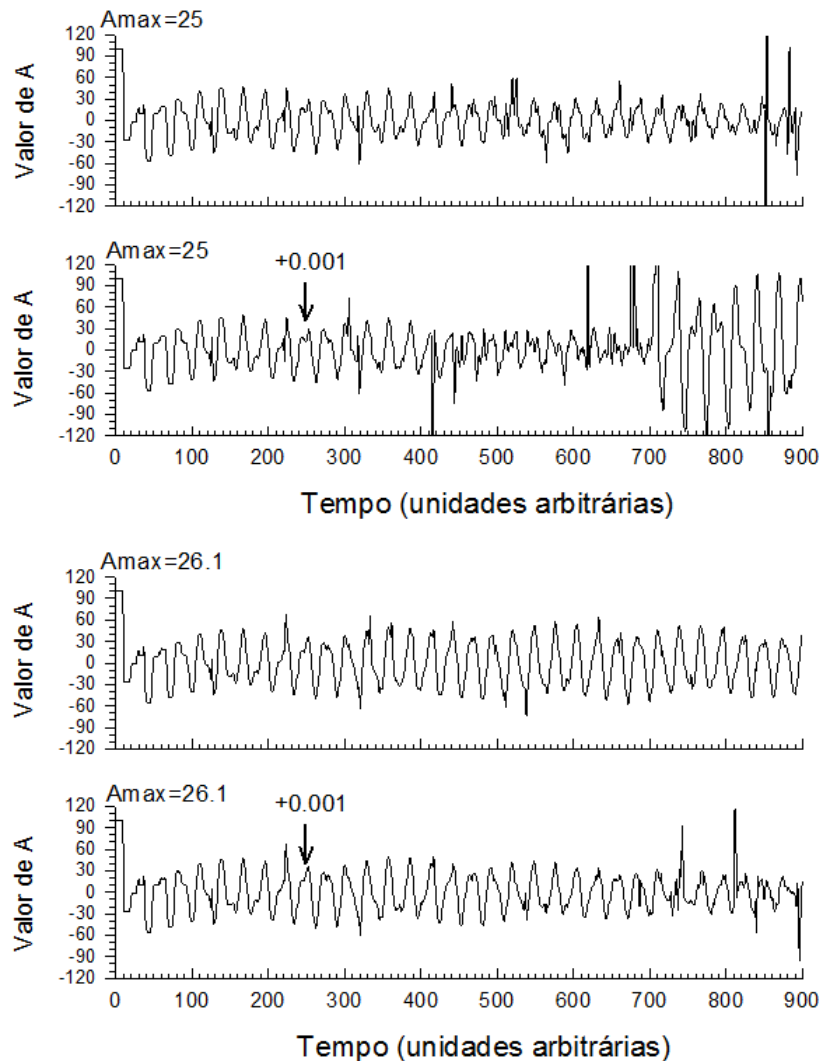


Figura 23. Traçados dos valores do nodo A da rede descrita na figura 21 e o efeito de uma mínima variação do valor do mesmo nodo. $k = 0.53$, $A_{\max} = 25$ ou $= 26.1$, como indicado em cada traçado. Valor de t_0 : $A = 100$.

De outro modo a figura 23 documenta o fato que usando determinados valores de A_{\max} (neste exemplo 26.1) se assiste a um andamento bastante ordenado e regular. Tais “pontos de equilíbrio” são raros e se manifestam em valores precisos de A_{\max} . Como exemplo, na nossa simulação observamos um andamento periódico (pouco caos) com $A_{\max} = 26.1$, mas não com $A_{\max} = 25$, 26 e 26.2. Este comportamento é uma reminiscência de tudo que foi observado em relação ao *feed-back* frente a uma variável simples e ao diagrama de bifurcação. No comportamento caótico estão presentes “ilhas de ordem”.

Mesmo neste caso, a situação da rede não pode ser definida como um estado de equilíbrio, mas ao contrário como um típico fenômeno “meta-estável”, no qual pequenas perturbações podem levar a modificações drásticas de comportamento (observar o traçado inferior na figura 23, onde é introduzida uma mínima perturbação no tempo 250).

Uma vantagem da não-linearidade

Enfim, podemos aproveitar este modelo para ilustrar um outro importante conceito que se refere a uma propriedade dos sistemas caóticos. Na figura 24 mostramos simulações com diversos valores do parâmetro k que, como já dissemos, regula a intensidade da resposta de cada um dos nodos até a solicitação por parte daqueles que o controlam.

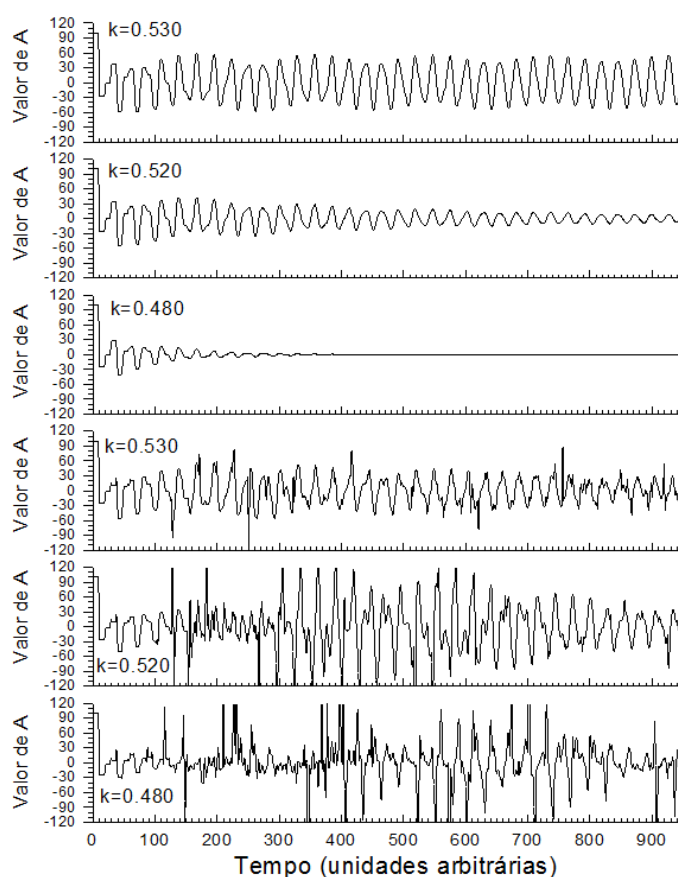


Figura 24. Traçados dos valores do nodo A da rede descrita na figura 19 (os três superiores) e na figura 21 (os três inferiores), ao variarmos o parâmetro k . O valor de k é indicado em cada um dos traçados. A_{\max} (usado nos três traçados inferiores) = 40. Valor de t_0 : $A = 100$.

Dissemos também que uma rede como esta aqui descrita possui um valor de k bastante restrito, onde as oscilações se mantêm com uma amplitude constante no tempo.

De fato, como vemos no primeiro dos três traçados no alto da figura 24, se reduzimos o valor k de 0.53 para 0.52 ou 0.480 assistimos a um andamento tal em que as oscilações progressivamente se reduzem até desaparecer. Isto se verifica porque a cada ciclo sucessivo de cada nodo, recebendo este inferior “estímulo” dos outros, reduzirá seu próprio desenvolvimento, seja positivo ou negativo.

Todavia, os três gráficos inferiores da figura 24 mostram que este problema de “atenuação” não acontece quando se inseri na rede o fator de controle (A_{\max} / A_{\min}) que produz um comportamento caótico. Neste ponto, mesmo que se reduza o valor de k a rede continua “funcionando”. Simulações sucessivas (não ilustradas) mostraram que mesmo em presença do caos a função se extingue se o valor de k é muito baixo (como exemplo, $k = 0.4$), mas em cada caso as simulações demonstram que o andamento da rede caótica é muito mais duradouro no tempo, mesmo em presença de uma significativa redução do parâmetro de controle.

Especulando sobre o significado biológico desta última propriedade da rede dinâmica não-linear poderíamos com muita razão sustentar que um sistema deste tipo possui uma grande vantagem sobre aquele perfeitamente regular. De fato, enquanto que o regular, não caótico, tem necessidade de um valor muito preciso de velocidade para funcionar por um certo tempo (em termos mais biológicos, para “sobreviver”); pelo contrário, o sistema dotado de caoticidade se “acomoda” num amplo intervalo de possibilidades e de velocidades.

Se trata de uma vantagem evolutiva do caos determinístico, visto em relação ao nascimento e ao desenvolvimento da vida sobre a Terra; se trata de uma vantagem fisiológica de um sistema dinâmico, se considerado em relação à manutenção da homeodinâmica biológica ao mudar continuamente os parâmetros de controle e as velocidades das reações. Como conclusão poderíamos dizer que um sistema dinâmico como o aqui descrito deve ser caótico (o que não significa desordenado) por ter mais probabilidade de funcionar a longo prazo numa situação onde os parâmetros de controle ou as variáveis são instáveis.

No capítulo 5 apresentaremos vários exemplos, tratando de situações clínicas reais, que ilustram como as reduções da complexidade e da caoticidade resultam em verdadeiras patologias. Demasiado ordem e demasiado desordem fazem mal.