

Da teoria do Big Bang à geometria fractal: uma reflexão sistêmica para a doença de Alzheimer

From the Big Bang theory to the fractal geometry: a systemic reflection for Alzheimer's disease

Maria Gabriela Valle Gottlieb^a

^a PhD em Biogerontologia, Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, Instituto de Geriatria e Gerontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. <maria.gottlieb@pucrs.br>.

ARTICLE INFO

Article history

Received: 31/08/2015

Accepted: 28/09/2015

Correspondent Author

Maria Gabriela Valle Gottlieb
Instituto de Geriatria e Gerontologia da
Pontifícia Universidade Católica do
Rio Grande do Sul – PUCRS
Av. Ipiranga, 6681, Prédio 81
90619-900 Porto Alegre, RS, Brazil
<maria.gottlieb@pucrs.br>

© 2015 All rights reserved

Editors

Alfredo Cataldo Neto
Irenio Gomes

RESUMO

O processo contínuo de expansão do universo está provocando o seu arrefecimento, perda de energia e “degeneração”. Traçar uma analogia entre o processo de expansão ou de “envelhecimento” do universo e a neurodegeneração, tal como ocorre na doença de Alzheimer é uma tarefa difícil e complexa. No entanto, partindo do pressuposto que somos parte integrante do universo, que compartilhamos dos mesmos átomos e partículas, das mesmas leis que o regem podemos lançar mão de ferramentas filosóficas, científicas e tecnológicas para nos auxiliarmos na melhor compreensão, tanto dos fenômenos universais quanto neurodegenerativos. As teorias da complexidade e do caos e a geometria fractal lançam luz sobre essas questões e nos fornecem uma melhor compreensão a cerca dessa “desordem” indissociável, autocriativa e auto-organizável que permeia todos os sistemas complexos. Além disso, a geometria fractal tem sido descrita como uma ferramenta útil para melhorar a descrição da imagem de neurônios. Entretanto, a dimensão fractal sozinha não especifica completamente a morfologia de uma célula, na verdade é um parâmetro estatístico para identificar e diferenciar as classes de células neuronais. Estudos têm demonstrado que a dimensão fractal está correlacionada com o prejuízo cognitivo, e que a análise de dimensão fractal pode ser um método útil para avaliar a progressão da doença de Alzheimer. Dentro deste contexto, a proposta deste manuscrito é realizar uma reflexão sistêmica sobre o que pode estar associado à doença de Alzheimer, à luz de conceitos da física, da matemática e das ciências biológicas.

DESCRITORES: Envelhecimento; Universo; Teoria da complexidade; Teoria do caos; Geometria fractal; Doença de Alzheimer.

ABSTRACT

The continuous process of the universe expansion is triggering global cooling, energy loss and its “degeneration”. Delineating an analogy between the process of expansion or “aging” of the universe and neurodegeneration, such as occurs in Alzheimer's disease, is a difficult and complex task. However, assuming that we are an integral part of the universe, sharing the same atoms and particles as well as the same laws that govern it, we can make use of philosophical, scientific and technological tools to help us better understand both the universal and neurodegenerative phenomena. The complexity and chaos theories and fractal geometry bring light on these issues and provide a better understanding about this inseparable, self-creative, self-organized “disorder” which involves all complex systems. In addition, fractal geometry has been described as a useful tool to improve the description of neurons' image. However, fractal dimension alone does not completely specify the morphology of a cell, in fact it is a statistical parameter to identify and differentiate the neuronal cell types. Studies have shown that fractal dimension is correlated with cognitive impairment, and that the fractal dimension analysis can be a useful method for assessing the Alzheimer's disease progression. Within this context, the purpose of this manuscript is to perform a systemic reflection on what may be associated with Alzheimer's disease in the light of concepts of physics, mathematics and biological sciences.

KEYWORDS: Aging; Universe; Complexity theory; Chaos theory; Fractal geometry; Alzheimer's disease.

A TEORIA DO BIG BANG: UMA ANALOGIA À DOENÇA DE ALZHEIMER

A teoria mais aceita para a origem do universo e da vida é a do Big Bang, a qual postula que a origem do cosmo e de tudo que existe foi a partir de um único ponto altamente denso e concentrado, com uma temperatura elevadíssima, que entrou em processo de inflação ou expansão. Isto é, no início de tudo, toda a matéria, energia e espaço estavam densamente comprimidos a uma alta temperatura em um único ponto. À medida que o universo foi se expandindo, a densidade da matéria diminui (porque ela vai se espalhando) e a densidade de radiação diminui ainda mais rapidamente, porque, além dela se espalhar, a temperatura do universo vai diminuindo simultaneamente. Nesse centésimo de segundo, prótons e nêutrons colidiram em altíssima velocidade, e, em seguida, se combinaram com elétrons dando origem a outros átomos e moléculas, como por exemplo, de hidrogênio e de hélio.¹ Parece, então, que a partir desse momento o universo, espaço e tempo com tudo que existe (minerais, galáxias, estrelas, planetas, poeira cósmica, buracos negros, células e seres vivos) surgiram. Bem, tal teoria nos leva a pensar que se tudo começou como uma ínfima partícula altamente densa e quente num único ponto e que está em processo contínuo de expansão, e que quanto maior a distância entre as galáxias maior é a velocidade de distanciamento,² é plausível pensar que estejamos nos encaminhando para uma desintegração ou degeneração cósmica ou para outro estado de matéria, espaço e tempo. Ou também podemos elucubrar que o universo talvez esteja, assim como nós, envelhecendo? Lógico que as dimensões de tempo e espaço são diferentes, humanos envelhecem numa escala diferente da cósmica, mas que talvez envelheçamos juntos no compasso da evolução cósmica é uma hipótese que merece ser elucubrada. Contudo, também é possível sugerir que esses eventos façam parte de um ciclo de renovação da matéria e da vida como um todo, sempre retornando ao ponto único (unidade) de máxima condensação e energia. Porém, quem nos garante que todos esses eventos culminem novamente na criação desse universo de matéria, tempo e espaço tal qual como pensamos que o conhecemos? Uma vez que não temos resposta para tais questionamentos, é importante, sempre, levar em consideração a complexidade, a singularidade, a imprevisibilidade e a não linearidade do comportamento dos sistemas dinâmicos.

É nesse cenário que emergem a teoria da complexidade, a teoria do caos e a geometria dos fractais, para tentar explicar de maneira transdisciplinar,

não reducionista e matematicamente essa aparente “desordem” indissociável, autocriativa e auto-organizável que está na essência de tudo, desde um vírus, uma célula neuronal, até as galáxias e o próprio universo. Dentro deste contexto, pretendemos realizar uma reflexão sistêmica sobre o que pode estar associado à doença de Alzheimer (DA), afastada, mas não alheia ao paradigma vigente, à luz de conceitos da física, da matemática e das ciências biológicas.

Traçar uma analogia entre o processo de expansão ou de “envelhecimento” do universo e a neurodegeneração que ocorre na DA é uma tarefa árdua, pois envolve o pensamento sistêmico, complexo por natureza. Contudo, exercitar esse tipo de pensamento pode contribuir para um conhecimento mais abrangente sobre a etiologia da DA, uma que vez que somos frutos da evolução cósmica, geológica e biológica. Resumidamente, isto quer dizer que fazemos parte dessa complexa teia vida e que compartilhamos das mesmas partículas atômicas, químicas, orgânicas que foram formadas e disseminadas durante o Big Bang. Por isso, é plausível imaginar que se o universo está em contínua transformação, expansão e possível desorganização (caos), ou simplesmente envelhecendo ou morrendo, porque não pensarmos que cérebro também pode partilhar desse mesmo fenômeno? Além disso, se mergulharmos a fundo na origem do universo e da vida tudo nos leva a pensar que essa “obra do acaso” parece ter sido “premeditada”, parece que existe uma “inteligência ou uma mente cósmica” coordenando a evolução. E esse pensamento, essa “lógica organizada do universo” é muito antiga, remonta ao Egito antigo (o mítico Hermes Trismegisto, identificado como o Deus egípcio Thot e o Grego Hermes) e também ao final período Helenístico (1200 a 1100 a.C).³

*“A mente é dual. Tudo é dual!
O universo é mental...”*

Hermes Trismegisto

Neste caso, podemos fazer essa analogia entre a “mente cósmica” e a mente humana? Se sim, podemos pensar que ambas fazem parte do mesmo conjunto de matéria, espaço e tempo, e, portanto, vivenciando os mesmos fenômenos? Fenômenos esses que se apresentam na DA, num primeiro momento com um acúmulo de emaranhados neurofibrilares somados as placas de proteína β -amilóide, podendo aumentar o volume de determinadas regiões do encéfalo, porém ao longo do tempo, causando atrofia e morte neuronal irreversíveis, reduzindo o volume encefálico, culminando na redução da capacidade funcional e morte do indivíduo. E isso não é muito similar ao que está acontecendo no universo? A questão da

autosimilaridade, uma das características principais da geometria fractal se enquadra perfeitamente nesse contexto. Assim como a neurodegeneração pode ser enquadrada perfeitamente dentro da teoria do caos.

TEORIA DO CAOS E DOENÇA DE ALZHEIMER

Os sistemas dinâmicos apresentam um comportamento não linear, sensíveis tanto a condições internas quanto externas iniciais.⁴ Isso significa dizer que são sensíveis também a condições ambientais e a interações ou estímulos e que podem perturbar ou gerar respostas desproporcionais a uma dada condição inicial.⁵ Sobretudo, a natureza em si e os sistemas biológicos apresentam, de um lado, características de ordem e estabilidade, com ênfase no conceito de equilíbrio homeostático e, de outro lado, um comportamento caótico (desordem, irregularidade, imprevisibilidade, não linearidade).⁶ Contudo, o comportamento caótico não é sinônimo de movimento aleatório e errático, muito pelo contrário, é determinista e padronizado.⁷ Uma vez que os sistemas caóticos, não lineares são sensíveis a uma dada condição inicial, qualquer mudança nesse estado do sistema (que pode ser uma célula, um organismo, um ecossistema ou até mesmo a rota de um meteoro) pode desencadear, ao longo do tempo, consequências em larga escala. Isto é conhecido como “Efeito Borboleta”, descrito pelo meteorologista Edward Lorenz em 1963, através de um modelo simples de condições meteorológicas que consistiam em três equações não-lineares acopladas. O modelo postula o seguinte: “a partir de dois pontos de partida praticamente idênticos, desenvolver-se-iam duas trajetórias por caminhos completamente diferentes, o que tornava impossível qualquer previsão a longo prazo”.⁸ O exemplo mais famoso sobre o efeito borboleta é o que diz que o bater das asas de uma borboleta, que agita o ar em Pequim pode causar, daqui a algum tempo, uma tempestade em Nova York. Nesse contexto, o conceito de efeito borboleta se aplica a diferentes áreas, incluindo a biologia e as ciências da saúde, onde uma pequena alteração, em iteração, no estado inicial de um dado sistema fisiológico de um indivíduo, pode resultar em consequências catastróficas na sua saúde. Nesse caso, podemos estender esse conceito não somente para o processo de envelhecimento, como para a maioria das doenças crônicas não transmissíveis, como é o caso da DA. Devido à sua etiopatogenia complexa e multifatorial, a teoria da complexidade e do caos, somada ao efeito borboleta, podem nos auxiliar a compreender as bases do seu surgimento.

Em se tratando de envelhecimento cerebral, existe uma linha tênue entre o envelhecimento normal e o patológico, porém, é consenso que no processo normal ocorrem diversas alterações, as quais destacam-se: atrofia cerebral com dilatação de sulcos e ventrículos; perda de neurônios e diminuição da neurogênese e da plasticidade neuronal; degeneração granulovacuolar; presença de placas neuríticas; formação de corpos de Lewy, a partir da alfa sinucleína; formação de placas beta-amilóides e emaranhados neurofibrilares.⁹⁻¹² Entretanto, cabe salientar que no envelhecimento patológico essas alterações ocorrem de forma mais acelerada e aparecem precocemente nas regiões temporais mediais e espalham-se por todo o neocórtex, no caso da DA.¹² Na DA, já em suas fases iniciais, estas alterações são mais acentuadas, particularmente a maior densidade de emaranhados neurofibrilares no córtex entorrinal, subiculum e hipocampo, em associação com os distúrbios precoces e proeminentes da memória.^{9,10} Contudo, todas essas alterações, nem sempre predizem deterioração neuropsicológica.⁹ Isto é, o diagnóstico neuropatológico deve levar em conta a gravidade dessas alterações, sua localização ou distribuição, a presença de lesões cumulativas prévias (como traumáticas, vasculares, neurotóxicas) e a história prévia de demência.⁹ A literatura neuropatológica registra casos diagnosticados clinicamente como “provável” DA, mas sem as alterações patológicas desta doença^{13,14} e casos de idosos cognitivamente intactos que apresentam grande número de placas neuríticas no neocórtex, satisfazendo os critérios diagnósticos de DA.¹⁵

Sabe-se que a etiologia da DA é multifatorial, porém ainda inconclusiva. No entanto, já está bem estabelecida que sofre influências importantes de fatores genéticos (história familiar e polimorfismos genéticos, como o da APOE) e ambientais, principalmente do estilo de vida inadequado (solidão, sedentarismo e nutrição inapropriada, fumo e álcool). Além disso, podemos citar outros fatores de riscos para o desenvolvimento DA como: a idade, a escolaridade, pobre reserva cognitiva, doenças crônicas (diabetes, depressão, Parkinson).¹⁶ Muitos estudos sugerem uma associação entre a presença de declínio cognitivo leve e desenvolvimento de DA em idosos. Entretanto, não está comprovado que estes indivíduos futuramente desenvolverão a DA.^{15,18} Corroborando a premissa de Lorenz⁸: “a partir de dois pontos de partida praticamente idênticos, desenvolver-se-iam duas trajetórias por caminhos completamente diferentes, tornando impossível qualquer previsão a longo prazo”. Isso significa dizer que dois indivíduos da mesma idade, mesma raça e etnia, com históricos de vida semelhantes, expostos aos mesmos fatores de risco para a DA podem

apresentar desfechos completamente diferentes, ou seja, um pode desenvolver DA e outro não. Acima de tudo, um pode ser diagnosticado com DA, mas sem alterações patológicas e outro apresentar alteração patológica compatível com DA, mas estar cognitivamente saudável. Tal fato sugere que o indivíduo, como sistema dinâmico está sujeito a perturbações no seu estado ou condição inicial (equilíbrio ou balanço homeostático) gerando respostas não lineares, desproporcionais, ou seja, exibindo um comportamento caótico, que aqui é representado pelo idoso que desenvolve DA. Nesse caso, outras questões e linhas de pensamento emergem como, por exemplo: qual seria a condição inicial ideal para não gerar respostas desencadeadores de DA? Dada a uma condição inicial ou a um estado exato de um sistema dinâmico, é possível prever a sua trajetória, porém, qualquer mudança no sistema acarreta em mudança da trajetória. Diferentes estados iniciais do sistema originarão diferentes trajetórias, contudo, no caso DA que ponto no sistema “atrai” a trajetória para a neurodegeneração? Para os matemáticos, o ponto fixo no centro do sistema de coordenadas atrai a trajetória (na linguagem matemática a trajetória é chamada de atrator). Nesse caso, poderíamos matematicamente encontrar um ponto fixo que atraia o desencadeamento de DA e, assim, poder alterar essa trajetória? Esses questionamentos têm os seus desdobramentos na física e na química, por exemplo, no que se refere aos conceitos da termodinâmica, como o da entropia e irreversibilidade e as reações químicas. O acúmulo de placas beta-amilóides e emaranhados neurofibrilares no cérebro de um portador de DA é um processo irreversível e de acordo com o conceito da termodinâmica está associado à perda e desperdício de energia, ou seja, um cérebro de um indivíduo com DA é uma estrutura dissipativa com alterações drásticas nas suas reações químicas. A energia dissipada nunca poderá ser recuperada, processo também irreversível, levando em direção ao declínio da entropia. Entretanto, um sistema em equilíbrio homeostático e termodinâmico (saudável) caminha em direção ao máximo da entropia. É em um sistema aberto e dinâmico como o dos seres vivos a entropia encontra-se associada a variáveis como massa (N =quantidade de matéria e a natureza das partículas que integram o sistema), volume (V) e a energia interna (U).¹⁹ Um cérebro em processo de neurodegeneração apresenta redução do número de neurônios e de suas ramificações dendríticas e sinápticas, redução do peso e do volume do encéfalo e aumento da formação de placas senis e neurofibrilares, causando diminuição do metabolismo basal cerebral, interferência ou bloqueio do impulso elétrico e neurotransmissão. Tal achado é o inverso da entropia, preconizado pelo equilíbrio

termodinâmico, representado na função das grandezas de massa, volume e energia interna que devem estar em um estado de entropia crescente.

Para compreender a DA à luz da teoria da complexidade e do caos, alguns estudos têm sido publicados utilizando uma linguagem matemática não Euclidiana, mas sim uma matemática de padrões e relações, conhecida como topologia, que evoluiu mais tarde para o que conhecemos como geometria fractal. E para se entender como um neurônio integra a complexa rede de *inputs* sinápticos para gerar uma resposta adequada é fundamental à compreensão da morfologia e da geometria celular.²⁰

Geometria fractal e doença de Alzheimer

Segundo Benôit Mandelbrot²¹, o pai dessa nova geometria, o conceito de fractal diz respeito ao estudo de uma ampla variedade de formas e fenômenos complexos e irregulares encontrados na natureza, que apresentam um padrão repetidamente encontrado dentro de um sistema dinâmico. De modo que, suas partes, em qualquer escala, são na forma, semelhantes ao todo. Essa característica dos fractais é chamada de autosimilaridade. Um exemplo clássico de autosimilaridade para ilustrar esse conceito é o dado pelo próprio Mandelbrot,²² “arrancando um pedaço de uma couve-flor, esse pedacinho se parece exatamente com a couve-flor inteira. E se pode separar mais e mais essa couve-flor em diversos pedacinhos e todos eles se parecerão com a couve-flor inicial. Outro exemplo muito usado, principalmente na medicina é a estrutura em árvore das vias aéreas pulmonares, pois a estrutura de ramificação dos bronquíolos é aproximadamente a mesma, tanto maior a escala da árvore bronquial e alveolar da árvore de menor escala. Existem muitos outros exemplos de autosimilaridade na natureza, incluindo os sistemas cardiovasculares em animais e sistemas de transporte de água em plantas, também mostram essa propriedade fractal da organização em escala-invariante.”²²

Os fractais também exibem outras duas características marcantes que são a complexidade infinita (iteração) e a dimensão fractal. A primeira diz respeito à repetição incessante de certa operação ou padrão geométrico; já a segunda é uma medida que quantifica a densidade dos fractais no espaço métrico em que são definidos e serve para compará-los, bem como está relacionada com sua estrutura, seu comportamento e seu grau de irregularidade e é expressa comumente por números complexos. Estes são representados por pontos no plano definido pelos eixos real e imaginário, que é chamado de plano complexo.⁷ Os números complexos são descritos com a seguinte equação: $z = x + iy$, onde z é a variável complexa, x é a parte real e y a parte

imaginária. A dimensão fractal é fracionária, enquanto a dimensão Euclidiana é inteira. E essa matemática da complexidade tem aplicações em todos os campos da ciência, inclusive na neurociência. Nesse sentido, a análise fractal em neurociência tem sido chamada de “neurofractaloma”,²³ numa alusão a outras subdisciplinas com o sufixo ômica (proteômica, metabolômica, nutrigenômica). A análise fractal é uma ferramenta útil para melhorar a descrição da imagem de neurônios, porém a dimensão fractal sozinha não especifica completamente a morfologia de uma célula, na verdade é um parâmetro estatístico para identificar e diferenciar as classes de células neuronais.²⁰ A dimensão fractal aumenta em valor na medida em que aumenta também a complexidade estrutural. A dimensão é chamada fractal porque geralmente não é um número inteiro. Chama-se dimensão, porque fornece uma medida do quanto um objeto preenche completamente o espaço. Quando a dimensão aceita for um valor inteiro, que é igual à dimensão padrão Euclidiana, o ponto ideal tem uma dimensão zero. Subsequentemente, uma reta tem dimensão 1, e se a dividirmos em N partes idênticas, cada parte será idêntica a original multiplicada por um fator de escala, onde $r=1/N$, e $N \times r^1$ que reconstituirá o objeto. Já um plano ideal tem uma dimensão de 2 e a forma geométrica do quadrado é um ótimo exemplo, pois se o dividirmos em N partes idênticas, cada parte será idêntica a original multiplicada por um fator de escala, onde $r=1/\sqrt{N}$, e $N \times r^2$, o qual o reconstituirá. E o cubo apresenta um modelo de dimensão 3, que também segue o mesmo padrão citado onde $r=1/\sqrt[3]{N}$, e $N \times r^3$ o qual reconstruía o cubo. Essencialmente, a análise fractal examina o dimensionamento inerente a um padrão ou conjunto de dados e atribui um número para isso. Tipicamente, o número é uma dimensão fractal, isto é, um índice estatístico de complexidade sem unidades.^{22,24} As células nervosas por sua vez, não são linhas retas e também não cobrem completamente uma área bidimensional, portanto os seus valores dimensionais se encontrarão entre 1 e 2. Por exemplo, neurônios com dimensão de 1.2, considerada baixa teria relativamente poucos ramos dendríticos e cobririam menos a área bidimensional do que os neurônios com valores superiores, como um com uma dimensão de 1.45²⁰. Alguns autores têm sugerido que determinadas células nervosas, como as da micróglia apresentam um espectro multifractal.²⁵ Multifractais nada mais são do que entrelaces entre simples fractais. Entretanto, para se certificar que um objeto pode ser considerado um multifractal, deve-se calcular a sua dimensão de capacidade e a sua dimensão de correlação, se essas dimensões forem distintas, então se enquadram no espectro multifractal.²⁶

Existem diferentes métodos para a determinação da dimensão fractal, contudo os métodos mais amplamente utilizados para análise das estruturas biológicas e em um contexto de rede e conjuntos são o teorema da contagem dos cubos (box-counting) e de massa. Porém, nesse capítulo abordaremos somente o método box-counting.

O método box-counting para a determinação da dimensão fractal se baseia na contagem de caixas, quadrados ou cubos de tamanhos variados que cobrem alinhamentos ou superfícies, ou seja, é um método simples para estimar dimensões de imagens binárias (preto e branco).²⁵ Por exemplo, o método consiste em analisar um objeto ou imagem binária, por meio de um software de análise digital de imagem. Para essa abordagem box-counting é elaborado um sistema de coordenadas cartesianas e é contado o número de quadrados ou caixas da área da imagem. Isto nos fornecerá a informação de como o tamanho do quadrado ou da caixa afeta a quantidade ou número das caixas, que em última instância verificam os pixels em primeiro plano da imagem.²⁵ No caso, a terceira coordenada representa a intensidade do pixel.

Os estudos têm mostrado que a dimensão fractal (método box-counting) da substância branca do cérebro é menor em indivíduos idosos comparados com jovens, enquanto que as medidas volumétricas da atrofia cerebral não parecem detectar mudanças com a idade.^{23,27} Outra pesquisa, com abordagem similar, mostrou que diferenças individuais na dimensão fractal da substância branca cerebral foram significativamente associadas com mudanças cognitivas perpétuas, independente do sexo e do volume da substância branca.²⁸ Adicionalmente, esse mesmo estudo mostrou que a partir de análise de dimensão fractal foi possível verificar grande distinção do índice de girificação ou da espessura cortical entre pacientes com DA.²⁸

A dimensão fractal tem sido uma ferramenta útil na quantificação da série temporal e na determinação das propriedades dinâmicas não lineares de sinais nervosos em uma tentativa de distinguir entre indivíduos saudáveis e doentes. A análise fractal também tem sido utilizada para quantificar a heterogeneidade espacial da distribuição dos sinais de radiação emitida pela tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET scan ou SPECT). Outros estudos têm mostrado que a heterogeneidade da perfusão por SPECT, quantificada por meio de análise fractal, foi capaz de discriminar os pacientes afetados pela DA, de pacientes afetados por degeneração lobar frontotemporal. Além disso, dentro de um grupo de idosos com Alzheimer, foi capaz de discriminar pacientes com início muito precoce daqueles com início precoce dos sintomas.^{29,30}

Nagao et al. observaram que as dimensões fractais para os pacientes com provável DA e indivíduos saudáveis foram $0,74 \pm 0,33$ e $0,52 \pm 0,09$, respectivamente, demonstrando uma diferença significativa na dimensão fractal entre os grupos ($P=0,001$). Correlações estatisticamente significativas também foram obtidas entre a dimensão fractal e a pontuação Mini-Exame do Estado Mental ($r=-0,598$; $P<0,001$) e entre a dimensão fractal e a Escala de Avaliação da doença de Alzheimer ($R=0,670$; $P<0,001$). As dimensões fractais para indivíduos com escores clínicos de demência (CDR) de 0, 1, 2, e 3 eram $0,52 \pm 0,09$, $0,63 \pm 0,21$, $0,77 \pm 0,23$ ($P<0,05$ vs. grupo com uma CDR de 1), e $1,43 \pm 0,49$ ($P<0,001$ vs o grupo com uma CDR de 2), respectivamente. Esses resultados demonstram que a dimensão fractal foi bem correlacionada com o prejuízo cognitivo, avaliadas em testes neuropsicológicos e que a análise de dimensão fractal pode ser um método útil para avaliar a progressão da doença de Alzheimer.³¹

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Resultados de um censo galáctico, publicado recentemente na *International Astronomical Union XXIX General Assembly in Honolulu, Hawaii*, mostram que a energia produzida pelo universo foi reduzida pela metade. Isto é, a dois bilhões de anos atrás a energia produzida por todas as galáxias era exatamente o dobro da de atualmente. Esses resultados indicam fortemente que o universo mais que envelhecendo, está morrendo lentamente, pois cada vez mais estrelas e galáxias estão desaparecendo. Tal fenômeno está sendo causado pelo arrefecimento do universo, originário da expansão entre as galáxias e esgotamento da matéria prima estelar.³² Sobretudo, cabe ressaltar que as galáxias, assim como o corpo humano e o seu sistema nervoso central são sistemas complexos e dinâmicos, sujeitos a perturbações e as leis da termodinâmica.

Nesse sentido, as descobertas na área da teoria da complexidade e do caos mostram que o estado normal ou saudável de um sistema vivo não é caracterizado por regularidade, estabilidade ou equilíbrio, mas sim por comportamento caótico em seu estado normal (caos determinístico). Ou melhor, é caracterizado por um estado dinamicamente estável, sujeito a perturbações e com flutuações caóticas dentro de certa área de espaço de fase.³³ Além disso, as redes neurais biológicas podem operar em um regime caótico, com atividade irregular acionada por um equilíbrio de flutuações excitatórias e interações inibitórias. Este caos de rede está sob intensa investigação, alimentada em parte pelas possíveis gerações “alvo” de padrões espaço-temporais⁴ e em permitir o processamento temporal

útil das informações.³⁵⁻³⁶ Tais perturbações no sistema podem afetar a trajetória da condição de saúde, pois no caso das doenças crônicas, especificamente a DA, temos que levar em consideração o nosso conjunto genômico. Sabe-se que a DA tem um componente genético forte, principalmente a de início precoce (a herdabilidade está em torno de 40%).³⁷ Então, se criarmos um modelo de efeito borboleta, as possibilidades de diferentes padrões de expressão gênica que afetarão a trajetória são incontáveis. Assim como, se utilizarmos a análise de dimensão fractal podemos tentar prever a trajetória ou a progressão da DA, ou até mesmo quem irá desenvolver a doença.

Apesar da literatura na área das teorias tanto do Big Bang, quanto da complexidade, do caos e da geometria fractal ser abundante e não ser recente, os estudos, as implicações e desdobramentos desses conhecimentos na neurociência ainda são incipientes e muito controversos. Contudo, nesse momento, é fundamental repensar conceitos tanto na filosofia da ciência quanto na medicina para compreendermos mais profundamente a dinâmica do binômio saúde/doença. Perceber que fazemos parte e evoluímos com o Todo, significa um grande passo na construção de um novo paradigma de atenção e cuidado à saúde. Sobretudo, estar aberto a novos conhecimentos e a reflexões filosóficas e científicas mais profundas contribui significativamente no reconhecimento da crescente complexidade e não linearidade dos sistemas vivos. Essa reflexão se faz necessária, pois podemos lançar mão de teorias e ferramentas (análise de dimensão fractal) para compreendermos melhor por que determinadas pessoas desenvolvem, não somente a DA, mas qualquer outra doença crônica, e outras não, ainda que compartilhem os mesmos fatores de risco, e talvez auxiliar no diagnóstico, tratamento e previsão de progressão dessas doenças.

AGRADECIMENTOS

Ao ambientalista Guilherme Dornelles pelas suas contribuições filosóficas sobre a origem e a trajetória da energia no universo e a nutricionista, doutora em Gerontologia Biomédica, Vera Elizabeth Closs pela revisão final desse manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Gamow G. The Evolution of the Universe. *Nature*. 1948;162:680-2.
2. Hubble E. A relation between distance and radial velocity among extra-galactic nebulae. *PNAS*. 1929;15:168-73.
3. Bugaj R. Corpus Hermeticum in history. *Kwart Hist Nauki Tech*. 2001;46(4):7-36.

4. Oestreicher C. A history of chaos theory. *Dialogues Clin Neurosci.* 2007;9(3):279-89.
5. Holm S. Does chaos theory have major implications for philosophy of medicine. *Med Humanit.* 2002;28(78-81):78.
6. Sharma V. Deterministic Chaos and Fractal Complexity in the Dynamics of Cardiovascular Behavior: Perspectives on a New Frontier. *Open Cardiovasc Med J.* 2009;3:110-23.
7. Capra F. A teia da vida. Uma nova compreensão científica dos sistemas vivos. 11ed. São Paulo: Editora Cultrix; 1996.
8. Lorenz EN. Deterministic nonperiodic flow. *J Atmos Sciences.* 1962;20:130-41.
9. Damasceno BP. Envelhecimento cerebral. O problema dos limites entre o normal e o patológico. *Arq Neuropsiquiatr.* 1999;57(1):78-83.
10. Nordon DG, Guimarães RR, Kozonoe DY, et al. Perda cognitiva em idosos. *Rev Fac Cienc Med Sorocaba.* 2009;11(3):5-8.
11. Dorszewska J. Cell biology of normal brain aging: synaptic plasticity-cell death. *Aging Clin Exp Res.* 2013;25(1):25-34.
12. Dukart J, Schroeter ML, Mueller K, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Age correction in dementia – matching to a healthy brain. *PloS one.* 2011;6(7):e22193.
13. Heilig CW, Knopmann DS, Maestri AR. Dementia without Alzheimer pathology. *Neurology.* 1985;35(5):762-5.
14. Clark CM, Sharon X, Chittams KD, et al. Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid. How well do these biomarkers reflect autopsy-confirmed dementia diagnoses? *Arch Neurol.* 2003;60:1696-702.
15. Katzman R, Terry R, De Teresa R et al. Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann Neurol.* 2004;23(2):138-44.
16. Prince M, Acosta D, Ferri CP, et al. Dementia incidence and mortality in middle-income countries, and associations with indicators of cognitive reserve: a 10/66 Dementia Research Group population-based cohort study. *Lancet.* 2012;380(9836):50-8.
17. Nithianantharajah J, Hannan AJ. The neurobiology of brain and cognitive reserve: mental and physical activity as modulators of brain disorders. *Prog Neurobiol.* 2009;89(4):369-82.
18. Machado JC, Ribeiro RCL, Cotta RMM, et al. Declínio cognitivo de idosos e sua associação com fatores epidemiológicos em Viçosa, Minas Gerais. *Rev Bras Geriatr Gerontol.* 2011;14(1):109-21.
19. Santos CS. Visão termodinâmica de alguns processo biológicos. Brasília, DF: Universidade Católica de Brasília; 2010.
20. Fernandez E, Jelinek HF. Use of fractal theory in neuroscience: methods, advantages, and potential problems. *Methods.* 2001;24(4):309-21.
21. Mandelbrot BB. Self-Affine Fractals and Fractal Dimension. *Physica Scripta.* 1985;32:257-60.
22. Mandelbrot BB. The fractal geometry of nature. New York: W.H. Freeman and Company; 1982.
23. Di Ieva A, Esteban FJ, Grizzi F, et al. Fractals in the neurosciences, Part II: clinical applications and future perspectives. *Neuroscientist.* 2015;21(1):30-43.
24. Iannaccone PM, Khokha M. Fractal Geometry in Biological Systems: An Analytical Approach. New York: CRC Press; 1996. 384 p.
25. Karperien A, Jelinek HF, Milošević NT. Multifractals: a Review with an Application in Neuroscience. In: IFAA, editor. CSCS18-18th International Conference on Control Systems and Computer Science: Fifth Symposium on Interdisciplinary Approaches in Fractal Analysis Proceedings; Bucharest, Romania: Politehnica press; 2011. p. 888-93.
26. Vicsek T, Family F, Meakin P. Multifractal Geometry of Diffusion-Limited Aggregates. *Europhys Lett.* 1990;12(3):217-22.
27. Zhang L, Dean D, Liu JZ, et al. Quantifying degeneration of white matter in normal aging using fractal dimension. *Neurobiol Aging.* 2007;28(10):1543-55.
28. King RD, Brown B, Hwang M, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Fractal dimension analysis of the cortical ribbon in mild Alzheimer's disease. *Neuroimage.* 2010;53(2):471-9.
29. Nagao M, Sugawara Y, Ikeda M, et al. Heterogeneity of cerebral blood flow in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31(2):162-8.
30. Nagao M, Sugawara Y, Ikeda M, et al. Heterogeneity of posterior limbic perfusion in very early Alzheimer's disease. *Neurosci Res.* 2006;55(3):285-91.
31. Nagao M, Murase K, Kikuchi T, et al. Fractal analysis of cerebral blood flow distribution in Alzheimer's disease. *J Nucl Med.* 2001;42(10):1446-50.
32. Driver SP, Wright AH, Andrews SK, et al. Galaxy And Mass Assembly (GAMA) project. International Astronomical Union XXIX General Assembly in Honolulu, Hawaii, 10 August 2015.
33. Goldberger JP, Rigney DR, West BJ. Chaos and fractals in human physiology. *Scientific American.* 1990;262(2):42-9.
34. Sussillo D, Abbott LF. Generating coherent patterns of activity from chaotic neural networks. *Neuron.* 2009;63:544-57.
35. Buonomano DV, Maass W. State-dependent computations: spatiotemporal processing in cortical networks. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(2):113-25.
36. Laje R, Buonomano DV. Robust timing and motor patterns by taming chaos in recurrent neural networks. *Nat Neurosci.* 2013;16(7):925-33.
37. Borges-Osório MR, Robinson WM. *Genética Humana.* Porto Alegre-RS: Artmed.; 2013.