

Como estamos, fisicamente?

João José Pedroso de Lima

Professor Catedrático Jubilado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

jjplima@netcabo.pt



Resumo

Referem-se as notáveis capacidades das múltiplas células do nosso corpo, os mecanismos de detecção e de controlo que possuem e os métodos de imagem de que dispomos para observar este microcosmos, com realce nas propriedades físicas em que se baseiam. A esperança de que a Biologia Quântica venha trazer novos progressos nos meios de observação, permitindo perceber os mais débeis sinais celulares, é também referida.

Em última análise, um ser humano é o resultado da acção conjugada e controlada de cerca de 10^{14} células – cem biliões (europeus) de células – com funções específicas, individuais e colectivas.

As células são as verdadeiras máquinas dos processos vitais.

Dispõem de estruturas de gestão de energia e processamento de informação, fabricam as moléculas mais complexas que se conhecem, comunicam entre si de forma ainda mal conhecida e são capazes de replicar o material que contém toda a informação que nos caracteriza como seres, como espécie e como indivíduos.

No processo de reprodução celular são copiados, por segundo, terabytes de informação do ADN¹ dos cromossomas.

A potência consumida no metabolismo de uma simples célula típica indica a ocorrência de um total de cerca de dez milhões de reacções químicas por segundo!

A soma da superfície externa de todas as células do corpo, ou seja, a área total de membrana celular no homem, é de cerca 30 mil metros quadrados, significando que temos

¹ Abreviatura de ácido desoxirribonucleico (*N. do Ed.*)

três hectares de uma estrutura complexa, capaz de transporte passivo, activo e selectivo, metabolismo, captura de ligandos, acções eléctricas, recepção de sinais, selecção, catálise enzimática, etc... funções que a enorme área torna eficazes em termos quantitativos.

Porém, as células não desempenham isoladamente as suas funções.

Para além de receberem oxigénio e nutrientes a um ritmo de renovação de cerca de 70 vezes por minuto, no caso do homem, e terem as suas funções sujeitas a diversos tipos de controlo, existem subtis junções através do espaço intercelular, para além de mecanismos dependentes de factores solúveis, produzidos no meio e evidência de memória para acontecimentos físico-químicos relevantes.

As propriedades físicas da matéria, neste estado de divisão, podem ser muito diferentes das observadas nas condições correntes, mas todos os processos biológicos e interacções com o exterior são controlados pelo sistema nervoso cujas características poderão corresponder às do dispositivo biológico mais complexo do universo.

Existem no córtex cerebral cerca de 25 mil milhões de neurónios com cerca de 10 mil sinapses por neurónio, o que contabiliza $2,5 \times 10^{15}$ (dois mil e quinhentos biliões) de sinapses no córtex cerebral. Estima-se que este número seja cerca de mil vezes o número de estrelas na nossa galáxia.

Mas, em oposição a estes números astronómicos estão valores mínimos ligados às nossas capacidades sensoriais e mentais.

Por exemplo, detectamos estímulos luminosos da ordem dos 10^{-17} W, constituídos por um escasso número de fotões². A imagem na nossa retina de um gato a 60 metros mede cerca de 80 micrómetros, ouvimos sons 16 dB acima do ruído térmico, medimos atrasos temporais no ouvido da ordem das dezenas de microsegundo, detectamos concentrações, pelo olfacto, de uma fracção por milhão, etc.

Nas últimas décadas as ciências exactas permitiram entender melhor o complexo sistema que é o ser humano e perceber também as enormes lacunas que ainda existem neste conhecimento.

Muitos dos mecanismos da vida, altamente complexos, foram explicados pelas leis da Física, que permitiram a interpretação de múltiplos fenómenos associados à estrutura e às funções do organismo, quer a nível macroscópico, quer microscópico.

As leis gerais da Física estão visíveis em grande parte da ciência médica mas, no presente, onde é mais mediática a presença da Física e da engenharia na medicina é nos métodos de diagnóstico pela imagem. Isto tem a ver com os extraordinários avanços ocorridos, nas últimas décadas, em todas as modalidades destes métodos: a morfológica, a funcional, a molecular, a dinâmica a multi-paramétrica e a 3D.

² O limite de detecção para uma fonte "efectivamente pontual" (que corresponde a uma pupila artificial com 2,1 mm de diâmetro) e para luz de $\lambda = 0,507 \mu\text{m}$ (máxima eficiência escotópica) corresponde ao valor de $4-7 \times 10^{-17}$ W.

Obtemos imagens do interior do corpo utilizando formas de energia radiante que atravessam e interagem com os tecidos biológicos de modo a fornecerem uma informação diferencial sobre as estruturas e transformando depois esta informação, em imagens paramétricas. Estas poderão ser visualizadas como imagens ópticas ou utilizadas como matrizes matemáticas no computador, em estudos dinâmicos. Neste último caso a Medicina Nuclear transformou a imagem médica num simples ponto de passagem nos estudos do metabolismo e da cinética molecular.

Devemos notar que através das imagens médicas, tentam detectar-se alterações em sistemas biológicos complexos, dependentes de dezenas ou centenas de variáveis, medindo apenas e modestamente... uma ou algumas destas variáveis, geralmente de modo indirecto... e com restrições geométricas, técnicas, estatísticas, de protecção, etc.

Cada método privilegia os seus parâmetros. A radiologia a concentração electrónica, a MRI a densidade de spin nuclear, transições entre estados energéticos de spin e interacção molecular, a ecografia as variações de impedância acústica, a Medicina Nuclear a concentração de moléculas biológicas radioactivas e a sua dinâmica.

A interpretação de uma imagem médica inclui a compreensão das limitações do método de imagem utilizado, do processamento da informação, do próprio mecanismo da visão e do processo psicofísico de análise crítica com vista ao diagnóstico.

Em algumas das técnicas de imagem, por exemplo na radiologia digital e na gamagrafia planar, a imagem final é uma representação plana de um objecto tridimensional, sendo sacrificada uma variável de posição.

O médico tem de pensar no doente que está por detrás de uma versão plana dos seus órgãos e ter uma longa aprendizagem prévia que introduza coerência no que está a observar, assim como nas possíveis variações, de caso para caso.

Como é que estamos, no presente, quanto aos limites biofísicos da informação fornecida por estes métodos?

Através da Medicina Nuclear (PET e SPECT) detectamos a presença de moléculas radioactivas com a sensibilidade do picomole.

O PET é o método mais específico e sensível de visualizar, os percursos e as interacções moleculares nos tecidos humanos.

Podemos estudar o metabolismo de milhares de moléculas sem alterar as suas propriedades químicas nem a sua acção biológica.

Podemos visualizar e quantificar no espaço e no

Medicina nuclear – técnicas

PET	(<i>Positron Emission Tomography</i>) tomografia por emissão de positrões – técnica de imagem da medicina nuclear que utiliza a administração de radionuclídeos emissores de positrões, cujos fotões de aniquilação são detectados para obter imagens.
SPECT	(<i>Single-photon emission computed tomography</i>) tomografia computadorizada por emissão de fotão único – técnica tomográfica de imagem da medicina nuclear que utiliza radiação gama emitida por radiofármacos administrados aos pacientes.
MRI	(<i>Magnetic resonance imaging</i>) Imagem por ressonância magnética – técnica usada para investigar a anatomia e a fisiologia do corpo. Na MRI são utilizados campos magnéticos intensos e ondas de rádio-frequência para construir as imagens.
fMRI	(<i>Functional magnetic resonance imaging</i>) Imagem por ressonância magnética funcional – técnica usada em clínica e investigação que detecta variações mínimas do fluxo sanguíneo local permitindo visualizar, por exemplo, imagens evocadas de regiões cerebrais.
TAC	Tomografia axial computadorizada – técnica de diagnóstico que utiliza raios X para obter múltiplas projecções que, processadas pelo computador, permitem obter imagem de cortes de regiões do corpo.

tempo os processos moleculares e celulares, no vivo.

O desenvolvimento de ligandos altamente específicos de diferentes tipos de tumores, ou tecidos, marcados com emissores de positrões, serão, no futuro, a alternativa não invasiva da biópsia para a detecção decisiva de tumores e outras afecções. O ritmo de aparecimento de novos radiotraçadores com possíveis aplicações em diagnóstico e, alguns, também em terapêutica é, no presente, impressionante.

O SPECT poderá em breve ser uma técnica altamente valorizada quando entrar no mercado a câmara gama com redes de difracção nanoestruturadas, que funcionam como lentes ópticas para os raios gama. Tumores do tamanho de um grão de arroz poderão ser detectados com este dispositivo.

A MRI fornece informação sobre estrutura e função. Permite distinguir tecido mole de nervos, matérias cinzenta e branca no cérebro.

Com a fMRI é possível medir a resposta hemodinâmica (variação do caudal sanguíneo) relacionada com a actividade neuronal no cérebro e medula espinal. A fMRI tornou-se uma técnica de eleição para o estudo funcional do cérebro.

A difusão MRI é uma técnica de imagem baseada num tensor de difusão que permite a observação da difusão anisotrópica da água ao longo dos nervos, permitindo ter a representação no vivo da distribuição das fibras nervosas no cérebro.

A difusão da água, avaliada quantitativamente por MRI, é altamente sensível à estrutura dos tecidos, aos níveis celular e subcelular.

A TAC espectral (TCE) uma nova modalidade de TAC permite melhorar o contraste e quantificar a

presença de diferentes materiais, utilizando um novo tipo de detectores rápidos capazes de executar a contagem individual dos fotões e fornecer informação de energia por elemento de imagem.

Com esta modalidade, a tão sonhada radiologia com feixe de raios X monoenergético é agora realizada e para mais de cem energias simultâneas, permitindo conhecer a composição atómica de elementos de volume de tecido inferiores a um milímetro cúbico com um rigor analítico até aqui nunca atingido.

Também a multimodalidade avançou em força. A junção de parâmetros aproxima-nos do real. A complementaridade do anatómico e funcional é óbvia e já há disponíveis SPECT/CT³, PET/CT e PET/ MRI.

Curiosamente, nesta procura de se ter informação sobre o interior do corpo, percebemos os movimentos moleculares funcionais com rigor quantitativo mas temos distâncias de resolução espacial ainda da ordem da fracção de milímetro.

É também surpreendente que nos espantemos com estas máquinas e sistemas de diagnóstico esquecendo as enormes potencialidades que, realmente, temos dentro de nós.

Arrastamos connosco um enorme sistema de controlo com elaborados sensores em cada milímetro cúbico do nosso corpo, que recolhem diversos tipos de informação sobre o nosso meio interior, à custa de interorreceptores de diversos tipos: nocirreceptores, termorreceptores, mecanorreceptores, barorreceptores, etc...

O que terá acontecido com a evolução, que colocou todos estes sensores nos locais certos, foi capaz de desenvolver a capacidade de detectar variações ínfimas de múltiplos parâmetros, mas não permitiu a detecção e uma acção precoce suficientemente eficaz sobre as alterações celulares iniciais, por exemplo nas neoplasias?

³ CT é a abreviatura de *Computerized Tomography*, tomografia computadorizada (N. do Ed.)

Certamente que há excitação nervosa e informação disponível no início dos processos tumorais, uma informação que, possivelmente, se perde porque está abaixo dos limiares de sensibilidade e capacidade de filtragem dos mecanismos de defesa para os quais evoluímos (apoptose e reacção imunológica).

Era de esperar que se tivessem desenvolvido sistemas de protecção com interesse para a sobrevivência, o que certamente nos faz pensar na modernidade do problema que acabámos de referir.

Restringindo-me agora aos factos, pergunto-me quando será a ciência capaz de aproveitar para o diagnóstico esta preciosa informação oculta que se perde? Que enorme avanço seria naqueles casos em que a vida depende da precocidade na detecção!

Mas há muito mais para fazer pois para além da informação fornecida pela imagem molecular, a traduzir os movimentos metabólicos há as subtis diferenças de energia que provocam as interações, os processos associativos e as configurações moleculares, os seus movimentos e as suas ligações, que só muito parcialmente detectamos com a MRI.

A quantificação destas interações e os seus efeitos começam a ser estudados. São matéria da Física Teórica e entram numa nova dimensão da matéria viva.

A Biologia Quântica usa computadores de alto desempenho para modelar, com precisão, processos biológicos complexos, utilizando os conceitos da física quântica. Esta especialidade da Biologia está ainda na infância e deve ser a peça final para uma distinção fina entre saúde e doença.

Na ciência da imagem médica a Física está na base dos processos e na sua interpretação, dá lugar depois à Química e à Biologia, mas poderá voltar em força com a interpretação quântica dos processos biológicos... numa última fase da jornada, até vermos as células, as funções e a doença, do exterior...

Por decisão pessoal, o autor do texto não escreve segundo o novo Acordo Ortográfico.

Referências

1. J.T. Bushberg, J. A. Seibert, E. M. Leidholdt Jr, J.M. Boone, *The Essential Physics of Medical Imaging*, 2nd Edition, Williams & Wilkins (2001).
2. M. A. Flower, *Webb's Physics of Medical Imaging*, 2nd Edition, Series in Medical Physics and Biomedical Engineering, CRC Press (2012).
3. W. R. Hendee, R. E. Ritenour, *Medical Imaging Physics*, 4th Edition, Wiley-Liss (2002).
4. J. J. P. Lima, "A Física da imagem", *Gazeta de Física*, Vol. 30, Fasc. 1 (2007).
5. A. Mishra, A. Rai, A. Yadav, "Medical Image Processing: A Challenging Analysis", *Int. J. of Bio-Sci. and Bio-Techn.* 6(2), 187-194 (2014).
6. D. S. Goodsell, *The Machinery of Life*, Copernicus, Springer Verlag (1992).



João José Pedrosa de Lima

é Professor Catedrático jubilado da Fac. de Medicina da Univ. de Coimbra. É Doutor Honoris Causa pelas Univ. de Aveiro e do Algarve. Foi Presidente do Conselho

Directivo do Departamento de Física da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Univ. de Coimbra, Director do Instituto de Biofísica/Biomatemática da Fac. de Medicina da Univ. Coimbra, Presidente do Conselho Directivo do IBILI, Fac. de Medicina e Responsável pelo Projecto PET, Univ. de Coimbra. É sócio honorário da Soc. Port. de Física e foi membro dos órgãos directivos da Soc. Europeia de Medicina Nuclear, Soc. Port. de Med. Nuclear, Soc. Port. de Fisiologia, Soc. Port. de protecção contra as radiações ionizantes e Soc. Port. de Física. Os seus interesses científicos incidem sobre a Biofísica, os estudos funcionais com radionuclídeos e as imagens médicas. Tem cerca de trezentos artigos científicos em publicações nacionais e internacionais e é autor / coautor de dezasseis livros sobre medicina e biofísica.