

BIOIMPEDÂNCIA, FIBROSE HEPÁTICA E SIMULAÇÃO COMPUTACIONAL

Cecília Abreu Gonçalves¹
Romério Ribeiro da Silva²

RESUMO

Dada a considerável incidência de fibrose hepática e suas multivariadas etiologias, justifica-se estudá-la reunindo a Física Médica e a Simulação Computacional. Essa é uma abordagem que permite um incremento razoável de conhecimento sobre comportamento de sistemas dinâmicos e complexos, cujas respostas aos estímulos ambientais – internos e externos – são de difícil compreensão. Nesse artigo mostrou-se o estado da arte na literatura afeita à bioimpedância no rastreamento da fibrose hepática e mostrou-se as bases para o estudo dessa condição médica tendo em conta que os tecidos humanos apresentam atividade elétrica e são passíveis de modelagem computacional a partir do gradiente de campo elétrico, simulando o comportamento de tecidos, órgãos e suas condições.

Palavras-Chave: fibrose, bioimpedância, modelos, simulação.

ABSTRACT

Given the considerable incidence of hepatic fibrosis and its multivariate etiologies, it is justified to study it by combining Medical Physics and Computational Simulation. This is an approach that allows for a reasonable increase in knowledge about the behavior of dynamic and complex systems, whose responses to environmental stimuli – internal and external – are difficult to understand. This article shows the state of the art in the literature related to bioimpedance in the screening of liver fibrosis and shows the bases for the study of this medical condition, taking into account that human tissues present electrical activity and are subject to computational modeling at from the electric field gradient, simulating the behavior of tissues, organs and their conditions.

Keywords: fibrosis, bioimpedance, models, simulation.

¹Acadêmica de Medicina, 6º Período, Centro Universitário Atenas.

²Professor do Centro Universitário Atenas. Físico graduado pela UnB com mestrado em Teoria do Caos e Sistemas Complexos. Tem especialização em Física dos Materiais Aplicados. Tem experiência em Física Teórica, Simulação Computação, Métodos Matemáticos da Física, Física Médica e Ensino de Física.

1 – INTRODUÇÃO

Patologias que exigem diagnóstico diferencial são, em geral, estudadas a partir do chamado padrão ouro de diagnose. No caso da fibrose hepática isso não é diferente -, a biópsia hepática detém esse padrão.

Vale ressaltar, porém, que esse é um método, de acordo com Ianni, Boin, Ferreira e Yamanaka (2018), caro e apresenta dificuldades técnicas para execução e manutenção de resultados bem acima da média.

Certamente, daí advém seu custo e e suas fragilidades -, dessa forma, estudar novas metodologias de diagnose que sejam mais acessíveis e menos invasivas certamente é um processo bem-vindo.

Nesse sentido e com esse cenário, a bioimpedância, ainda segundo os mesmos autores, tem se mostrado segura e eficiente no rastreamento da fibrose hepática.

Ianni, Boin, Ferreira e Yamanaka (2018) em um estudo piloto envolvendo 110 pacientes, divididos em dois grupos, conforme os resultados dos testes laboratoriais: grupo controle (grupo 1), saudáveis, sem exame de biópsia a ser comparado com o grupo 2, pacientes positivados para hepatite C crônica. O objetivo foi avaliar o nível de fibrose hepática pelo método padrão ouro e, também, pelo método da bioimpedância bipolar comparando-os posteriormente.

Para esses autores, a bioimpedância apresentou potencial uso tecnológico em processos de triagem não invasiva de fibrose hepática.

Dada a complexidade da pesquisa na base desse artigo, ela será conduzida em duas etapas: a primeira refere-se à revisão bibliográfica e, a segunda, à apropriação de dados referentes à detecção da fibrose hepática por meio da bioimpedância seguida da implementação dos códigos-fonte para a criação do algoritmo verificador de padrões.

Por essas razões e resultados, o presente trabalho busca encontrar o estado da arte no cenário da literatura e acrescentar o estudo, por modelagem computacional, sobre a especificidade da bioimpedância por escrutínio de uma amostra de exames realizados por bioimpedância.

2 – MÉTODOS

Para a primeira fase do projeto, optou-se pela pesquisa exploratória, tendo em

vista a flexibilidade e a conveniência desse estudo, buscando o que se publicou na literatura sobre o problema em apreço.

A pesquisa exploratória, segundo Gil (2002, p. 45), “torna mais explícito o entendimento e a construção de hipóteses, além de facilitar e estimular o aprimoramento de ideias e a descoberta de intuições”.

No escopo da pesquisa exploratória optou-se pela pesquisa bibliográfica, ou seja, aquela desenvolvida a partir de livros e artigos sobejamente debatidos.

A segunda fase da pesquisa que subjaz o presente artigo, estará centrada na pesquisa experimental, via simulação computacional -, uma forma recente e atual de se compreender o comportamento de sistemas dinâmicos.

Isto pode ser feito com base na série histórica de dados conhecidos até o momento, permitindo a construção de modelos a partir dos métodos dos elementos finitos (LOK, 2020).

Pretende-se com essa segunda fase usar os métodos de convolução computacional para buscar padrões imagéticos nos resultados dos exames por bioimpedância e verificar se, de fato, a especificidade esperada se torna visível.

A implementação dessa análise será feita a partir do software *femm* e da linguagem de programação *Python* em sua biblioteca *pyfemm*.

A geração das imagens e a simulação do comportamento em busca de padrões serão feitos com base no *pymol*, um sistema de visualização molecular de código aberto.

3 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

A fibrose hepática é a acumulação excessiva de tecido cicatricial no fígado em resposta a lesões de longa duração, ou seja, à deposição de proteínas da matriz extracelular (ex: colágeno), que ocorre em diversos tipos de doenças hepáticas crônicas. Em estágio avançado, resulta em cirrose, insuficiência hepática e hipertensão portal. As causas mais comuns são: Hepatite B e C virais e a doença hepática alcoólica (BATALLER *et al*, 2005).

Segundo Ginès *et al* (2016) estudos mostram que 6-7% da população adulta sem patologia hepática prévia têm fibrose hepática, majoritariamente associada a doença hepática gordurosa não alcoólica – DHGNA.

Ainda segundo Bataller *et al* (2005) o início da fibrose hepática é geralmente

insidioso, e a maior parte da morbidade e mortalidade relacionadas ocorre após o desenvolvimento de cirrose. Na maioria dos pacientes, a progressão para cirrose ocorre após um intervalo de 15 a 20 anos. As principais complicações clínicas da cirrose incluem ascite, insuficiência renal, encefalopatia hepática e sangramento de varizes.

Por outro lado, para Abreu (2011), pacientes com cirrose podem permanecer livres de complicações importantes por vários anos (cirrose compensada). A cirrose descompensada está associada a uma curta sobrevida, e o transplante de fígado é frequentemente indicado como a única terapia eficaz.

A cirrose também é um fator de risco para o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular.

A fibrose hepática progride rapidamente para cirrose em vários ambientes clínicos, incluindo episódios repetidos de hepatite alcoólica aguda grave, hepatite subfulminante e colestase fibrosante em pacientes com reinfecção pelo HCV – vírus da hepatite C, após transplante de fígado.

A biópsia hepática é considerada o método padrão-ouro para a avaliação da fibrose hepática. O exame histológico é útil para identificar a causa subjacente da doença hepática e avaliar o grau necro inflamatório e o estágio da fibrose. O estágio de fibrose é avaliado usando escalas como Metavir (estágios I-IV) e escore de Ishak (estágios I-V) (EVERITT *et al*, 2021 & IANNI, 2018).

A fibrose hepática é o resultado da resposta de cicatrização da ferida do fígado a lesões repetidas.

Após uma lesão hepática aguda (por exemplo, hepatite viral), as células parenquimatosas regeneram e substituem as células necróticas ou apoptóticas. Este processo está associado a uma resposta inflamatória e a uma deposição limitada de matriz celular (KIMURA *et al*, 1994).

Para Kimura *et al* (1994) e Alexeev *et al* (2011) se a lesão hepática persistir, eventualmente a regeneração hepática falhará e os hepatócitos serão substituídos por MEC abundante, incluindo colágeno fibrilar.

A distribuição deste material fibroso depende da origem da lesão hepática. Nas hepatites virais crônicas e nos distúrbios colestatícos crônicos, o tecido fibrótico está inicialmente localizado ao redor dos tratos portais, enquanto na doença hepática induzida por álcool, ele se localiza em áreas pericentral e perissinusoidal.

Na medida que as doenças hepáticas fibróticas avançam, ocorre a progressão da doença de bandas de colágeno para fibrose em ponte e cirrose franca.

Em contraste com a visão tradicional de que a cirrose é uma doença irreversível, evidências recentes indicam que mesmo a fibrose avançada é reversível. Na fibrose induzida experimentalmente, a cessação da lesão hepática resulta em regressão da fibrose.

Em humanos, a resolução espontânea da fibrose hepática pode ocorrer após o tratamento bem-sucedido da doença subjacente.

Esta observação foi descrita em pacientes com sobrecarga de ferro e cobre, lesão hepática induzida por álcool, hepatite C crônica, B e D, hemocromatose, cirrose biliar secundária, NASH (esteato-hepatite não alcoólica) e hepatite autoimune.

Não existe tratamento padrão para fibrose hepática. Embora estudos experimentais tenham revelado alvos para prevenir a progressão da fibrose em roedores, a eficácia da maioria dos tratamentos não foi comprovada em humanos.

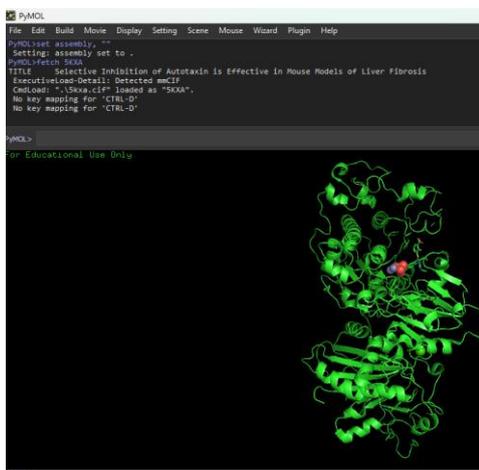
Isso se deve à necessidade de realizar biópsias hepáticas seriadas para avaliar com precisão as alterações na fibrose hepática, à necessidade de estudos de acompanhamento a longo prazo e ao fato de que os seres humanos provavelmente são menos sensíveis às terapias antifibróticas hepáticas do que os roedores.

O desenvolvimento de marcadores não invasivos confiáveis de fibrose hepática deve ter um impacto positivo no desenho de ensaios clínicos.

A terapia antifibrótica ideal seria aquela que fosse específica para o fígado, bem tolerada quando administrada por períodos prolongados e eficaz na atenuação da deposição excessiva de colágeno sem afetar a síntese normal de MEC (matriz celular) (ZOLI *et al*, 1996).

Sob o ponto de vista experimental, isto é, sob o ponto de vista da simulação computacional, um primeiro modelo de análise é tributário à Bain *et al* (2017) a partir da ferramenta de visualização *pymol*.

Figura 1 - Tela do visualizador de moléculas Pymol.



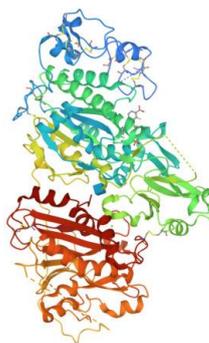
Fonte: Gerado pelos autores a partir do código-fonte.

A figura 1 acima mostra a tela da IDE – *Integrated Development Enviroment em Pymol* -, através dessa IDE importou-se o código-fonte que deu origem ao algoritmo simulador do ‘inibidor de hidrolase/hidrolase’ no estudo da inibição seletiva da autotaxina em modelos de fibrose hepática em camundongos.

A figura 2 que se segue mostra a mesma estrutura molecular da figura 1, porém, após o trabalho de imageamento.

Figura 2 - 7 tipos de moléculas na entrada.

A entrada contém 5791 átomos.



Fonte: Stein, A.J.,Bain, G.,Hutchinson, J.H.,Evans, J.F.

As figuras 1 e 2 são os correspondentes virtuais da estrutura real obtida *in vitro* a partir da difração de raios x, cujo organismo de análise é o *homo sapiens* e cujo sistema de expressão é a *Spodoptera frugiperda* (BAIN et al, 2017).

Essas imagens, em laboratório, apresentam resolução de 2,59 Å, onde esse submúltiplo é dado por: $1,0 \text{ \AA} = 10^{-10} \text{ m}$.

ⁱ A documentação completa sobre a bioquímica do processo e sobre os aspectos biofísicos da difração de raio x podem ser obtidos em [5kxa_full_validation.pdf \(rcsb.org\)](http://5kxa_full_validation.pdf.rcsb.org).

Embora as figuras 1 e 2 mostradas sejam, obviamente estáticas, no IDE elas são dinâmicas, isto é, podem ser manipuladas, isto é, rotacionadas, ampliadas e marcadas de modo a explicitar a sela que se deseja analisar.

Figura 3 - Tela do visualizador de moléculas Pymol com a molécula rotacionada

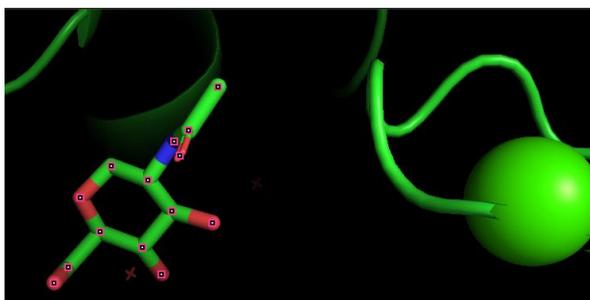


Fonte: Gerado pelos autores a partir do código-fonte.

Observe a figura 3 acima. Nela têm-se a mesma estrutura molecular após sofrer rotação para vislumbre de outro de seus perfis.

Por outro lado, na figura 4 que se segue, vê-se a estrutura molecular ampliada de modo a explicitar uma das suas moléculas.

Figura 4 - Tela do visualizador de moléculas Pymol com estrutura molecular expandida priorizando a visualização de uma de suas moléculas



Fonte: Gerado pelos autores a partir do código-fonte.

As figuras acima mostram que, de fato, a simulação computacional pensada para essa pesquisa é factível, viável e exequível em sua segunda fase.

In vitro, o método utilizado para obtenção dessas imagens é caro, de difícil manuseio e cujo preparo requer controle e habilidades muito particulares.

Portanto, a simulação computacional de estruturas altamente complexas mostra-se uma ferramenta útil e eficiente.

4 – CONCLUSÃO

Do exposto, mostrou-se o estado da arte no que se refere à bioimpedância e sua relação com o diagnóstico da fibrose hepática.

Sob o ponto de vista computacional, mostrou-se o quão seguro é obter um padrão de comportamento para sistemas dinâmicos de alta complexidade, indo ao encontro da proposta experimental da pesquisa, isto é, verificar se, de fato, a simulação computacional traz resultados assertivos e confiáveis podendo, se não substituir, se alinhar aos experimentos *in vitro*.

Note-se que, a partir de um banco de dados contendo exames por imagem criando um padrão de comportamento para a fibrose hepática e sua associação com a bioimpedância, o software pode ser utilizado para: (a) encontrar os padrões preconizados pelo protocolo médico no processo de diagnóstico e (b) utilizar inteligência artificial para aprofundar a caracterização desses mesmos padrões.

REFERÊNCIAS

ABREU, Darci Schiavon de. **Bioimpedance and chronoamperometry as an adjunct to prostate-specific antigen screening for prostate cancer.** Cancer Management And Research, Limeira, p. 109-116, abr. 2011.

ALEXEEV, Vasily Grigorievich; KUZNECOVA, Ludmila Vasilievna. **Bioimpedance in monitoring of effects of selective serotonin reuptake inhibitor treatment.** Psychology Research And Behavior Management, Mosscou, v. 2011, n. 4, p. 81-86, jun. 2011.

BAIN, Gretchen et al. **Selective Inhibition of Autotaxin Is Efficacious in Mouse Models of Liver Fibrosis.** The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics, Chicago, p. 360-373, jan. 2017.

BATALLER, Ramón; BRENNER, David A.. **Liver fibrosis.** The Journal Of Clinical Investigation, [s. l], v. 115, n. 2, p. 209-208, abr. 2005.

EVERITT, Alicia; ROOT, Brandon; CALNAN, Daniel; MANWARING, Preston; BAUER, David; HALTER, Ryan. **A bioimpedance-based monitor for real-time detection and identification of secondary brain injury.** Scientific Reports -, London, v. 14454, n. 11, p. 50-66, nov. 2021.

GINÈS, Pere; GRAUPERA, Isabel; LAMMERT, Frank; ANGELI, Paolo; CABALLERIA, Llorenç; KRAG, Aleksander; GUHA, Neil; MURAD, Darwish; CASTERA, Laurent. **Screening for liver fibrosis in the general population: a call for action.** The Lancet, [s. l], v. 2016, n. 1, p. 256-260, nov. 2016.

IANNI FILHO, Daniel; BOIN, FERREIRA, Ilka de Fatima Santana and YAMANAKA,

Ademar. **Bioimpedance: New Approach To Non-Invasive Detection Of Liver Fibrosis - A Pilot Study**. Arq. Gastroenterol. [online]. 2018, vol.55, n.1, pp.2-6.

KIMURA, Suguru et al. Application of electrical impedance analysis for diagnosis of a pulmonary mass. Chest Journal, Bethesda, v. 105, n. 6, p. 1679-1682, jun. 1994.

LOK, Edwin; SAN, Pyay; WONG, Eric T. Finite element analysis of Tumor Treating Fields in a patient with posterior fossa glioblastoma. Neurooncol. Bethesda, p. 125-133. mar. 2020.

ZOLI, Marco; MAGALOTTI, Donatella; BIANCHI, Giampaolo; MARCHESINI, Cristina Gueli Giulio; PISI, Emilio. **Efficacy of a Surveillance Program for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma**. American Cancer Society, Bologna, p. 977-985, maio 1996.