CARACTERIZAÇÃO E APLICAÇÃO PRELIMINARES
DE UM AGENTE DE CONTRASTE ORAL NATURAL
PARA IMAGENS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA
DO TRATO GASTRINTESTINAL

TIAGO ARRUDA SANCHEZ

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Ribeirão Preto

2005

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

CARACTERIZAÇÃO E APLICAÇÃO PRELIMINARES DE UM AGENTE DE CONTRASTE ORAL NATURAL PARA IMAGENS POR RESSONÂN- CIA MAGNÉTICA DO TRATO GASTRINTESTINAL

TIAGO ARRUDA SANCHEZ

Dissertação Apresentada ao
Departamento de Física e Matemática -
FFCLRP, da Universidade de São Paulo,
para a Obtenção do Título de Mestre em
Ciências, Área: Física Aplicada à
Medicina e Biologia.

Orientador: Dráulio Barros de Araújo

Ribeirão Preto

2005

Dedico este trabalho, com Amor, à minha
mãe Aparecida Arruda Sanchez e, também,
em memória de Valdemir Sanchez Morais e
Lazara de Mattos Soares Arruda.

“Uma das piores coisas desta vida é pensar em nunca mais podermos nos reencontrar com aqueles que nos criaram. Porém, afortunadamente, a natureza pôde nos dar a beladita de, às vezes, poder revivê-los em nossas criações.”

AGRADECIMENTOS

Venho, nesta parte da dissertação, aproveitar para registrar a minha gratidão a todos que, de alguma maneira, contribuíram para a minha formação humana e profissional e, consequentemente, para a gratificante conclusão deste trabalho de mestrado.

Primeiro, agradeço aos meus pais e à minha segunda mãe e avó pela criação e amor, que deram fundamentos à minha formação íntima, científica, artística e filosófica. Também, sou grato a todos os meus irmãos, por contribuírem para que a nossa criação se tornasse um ato alegre, responsável e, principalmente, amigável em todos os momentos. Valeu Tati, Rô, Di e Lipe.

Agradeço ao Prof. Dr. Dráulio Barros de Araújo pelo constante exemplo de dedicação e caráter. Obrigado, especialmente, pelas lições, pela paciência e pela confiança depositadas em mim.

Sou grato, também, pela dedicação, atenção e orientação, do Prof. Dr. Jorge Elias Jr. e do Prof. Dr. Luiz Alberto Colnago. Agradeço, ainda, àqueles que também colaboraram diretamente neste trabalho, dentre eles, os professores doutores Baffa, Adilton, Troncon, Ricardo Brandt Oliveira; o Marcelinho e o Tiago Venâncio da EMBRAPA; o Matheus Guerreiro de Portugal; a Gisele, o Carlão, e o Lourenço do DFM etc.

Sou grato ao querido Sérgio Mascarenhas, que me incentivou a procurar, até encontrar, uma colocação profissional de acordo com as minhas inspirações, numa física aplicada ao social, à medicina, à biologia e à agricultura, o que contribuiu para a beleza do nosso trabalho.

E agradeço, também, a todos os ótimos professores que me educaram e foram exemplos para a minha formação humana. Obrigado Nelson Canzian, Kleber Daum Machado, Dal, José da Silva Júnior, Dona Quininha, José Inácio Vasconcellos etc.

Dentre todas as pessoas especiais que contribuíram e me deram apoio durante a realização deste curso de mestrado, agradeço à minha linda namorada, Clarice, pelo amor e dedicação. Agradeço aos companheiros da pós-graduação. Obrigado a todos, sem exceção! Dentre eles: o Ernando Moreira; o Danieverton Dedorette; a Hellen; o Márcio; a Paula; a Kátia; o Fred; o Adelson; o Juan; o Bruno; a Jú; o Sílvio; o Chen; o Lucas; o Rond; a Rebeca; o Júlio; a Júlia; o Gláucio; o Ademar; o Zé Fernando; os Pablos; a Mônica; a Andréia; o Fábio etc.

Agradeço a toda a “família” do surfe, por contribuírem para as muitas lições de vida e descansos que pude encontrar nesta arte terapêutica: aos “pais” Marisol e Maurício “Tony” Ramos; aos “irmãos” Juninho K. Robb e Renê Bernunça; ao “filho” Fabrício Urnau; e todos mais.

Abraço, também, aos amigos do Orion e a todos aqueles amigos que já passaram pela minha vida e que, eventualmente, ainda irão passar. Sou grato pela companhia e exemplo.

Por fim, gostaria de agradecer ao apoio financeiro fornecido pela CAPES e ao apoio institucional dado pelas instituições públicas de pesquisa, em especial, à Universidade de São Paulo e à EMBRAPA, os quais são imprescindíveis ao desenvolvimento científico e tecnológico do nosso país

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	1
OBJETIVOS	5
ESPECTROMETRIA DE ABSORÇÃO ATÔMICA	7
SUSCEPTOMETRIA	11
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR	19
RELAXOMETRIA	35
MRI	43
AGENTES DE CONTRASTE EM MRI	53
IMAGENS DO TRATO GASTRINTESTINAL	59
MÉTODOS	75
RESULTADOS E DISCUSSÕES	81
CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	101
REFERÊNCIAS	107

RESUMO

O uso de agentes de contraste em técnicas de diagnóstico por imagem é uma prática médica rotineira. Certos compostos, presentes em agentes de contraste, possuem propriedades paramagnéticas que podem afetar os sinais da tomografia por ressonância magnética, "*Magnetic Resonance Imaging*" (MRI). Em estudos aplicados ao trato gastrointestinal (GI), os meios de contraste são amplamente utilizados por via endovenosa, mas também podem ser administrados oralmente. Porém, a adoção do uso oral é limitada, principalmente, porque os agentes convencionais são caros e causam, geralmente, efeitos colaterais. Desta forma, apresentamos a caracterização e os resultados preliminares da implementação da polpa do fruto da *Euterpe derácea* para um possível uso clínico como agente de contraste oral em MRI do trato GI. A polpa da *Euterpe derácea*, conhecida como Açaí, de origem amazônica, apresenta um aumento de sinal de MRI ponderado em T_1 equivalente ao do Gd-DTPA e, também, um decréscimo de sinal em imagens ponderadas em T_2 . Investigamos propriedades intrínsecas que possam estar correlacionadas com o aumento de sinal em T_1 e à opacidade em T_2 . O espectro de absorção atômica revelou a presença de íons Fe, Mn e Cu no Açaí, o que contribui para o valor susceptométrico encontrado de $-4,83 \cdot 10^{-6}$. Essa medida fomenta a hipótese de que as mudanças de contraste nas imagens são devido à presença de material paramagnético, revelando um contraste clinicamente satisfatório nas porções superiores do trato GI. Estudos preliminares indicaram que a homogeneidade e a intensidade do sinal da polpa do Açaí (*Euterpe derácea*), no estômago, e duodeno, são próximos daquele encontrado em agentes convencionais. Além disso, ele não apresentou efeito colateral algum. Devido ao aumento de contraste associado ao Açaí, podemos observar a parede gástrica de forma singular. Ainda, este agente contribuiu para o diagnóstico das vias pancreática e biliar em exames de colangiopancreatografia por ressonância magnética, *Magnetic Resonance Cholangiopancreatography* (MRCP), com seqüências ponderadas em T_2 , por reduzir o sinal das alças intestinais.

Palavras-chave: MRI, Agente de Contraste Oral, Trato Gastrointestinal, MRCP.

ABSTRACT

The use of contrast agents is a common practice in medical imaging protocols. Paramagnetic properties of certain compounds present in contrast agents can affect Magnetic Resonance Imaging (MRI) signals. For abdominal applications, they are usually injected, but may also be administered orally. However, their use as a routine technique is limited, mainly due to the lack of appropriate oral contrast agent. Standard agents are expensive and cause, generally, some kind of side effect. We herein present the preliminary characterization and results for implementation of *Euterpe deraia* (popularly named *Açaí*) as a possible clinical oral contrast agent for MRI of the gastrointestinal (GI) tract. The pulp of *Açaí*, a fruit from the Amazon area, presented an increase in T_1 -weighted MRI signal, equivalent to that of Gd-DTPA, and a signal decrease in T_2 -weighted images. We looked for intrinsic properties that could be responsible for the T_1 signal enhancement and T_2 opacification. Atomic Absorption spectra revealed the presence of Fe, Mn and Cu ions in *Açaí*. The presence of such ions contribute to the susceptometric value found of: $\chi = -4.83 \times 10^{-6}$. This finding assents with the hypothesis that image contrast changes were due to the presence of paramagnetic material. The first measurements *in vivo* demonstrate a clear increase of contrast due to signal intensity and homogeneity in stomach and bowel walls with the pulp of *Açaí*, which look like the effects related to standard agents. Consistently, the increase in T_1 -weighted and the opacification in a T_2 -weighted acquisition was evident, revealing a biphasic contrast on gastric tissues. Besides, the pulp does not present any side effect. It still has contributed to the diagnostic of pancreatobiliary system at Magnetic Resonance Cholangiopancreatography (MRCP), by reducing overlap of the surround tissues and those structures.

Key words: MRI, Gastrointestinal Imaging, Oral Contrast Agent, MRCP.

INTRODUÇÃO

A Imagem por Ressonância Magnética Nuclear, ou *Magnetic Resonance Imaging* (MRI), tornou-se uma das principais técnicas de diagnóstico clínico nos últimos anos. Entretanto, seu uso na avaliação do trato gastrointestinal (GI) é relativamente recente, e sua implementação rotineira permanece restrita. A MRI apresenta um custo elevado, porém, é um procedimento que não expõe os pacientes a riscos, como outras técnicas, produzindo imagens de alta resolução [1].

Em muitos exames, muito embora o contraste da imagem por ressonância magnética possa ser manipulado pela implantação de diferentes seqüências de pulso, a necessidade de gerar opacidade na cavidade abdominal, para a diferenciação precisa dos tecidos do trato GI [1-8], torna imperativa a utilização de agentes de contraste orais.

Em geral, um agente de contraste é considerado ideal se apresentar: boa aceitação digestiva, distribuição uniforme no lúmen intestinal, atoxidade, pouco estímulo peristáltico, bom paladar, brilho inalterado à medida que se dilui ao longo do trato GI e, se possível, baixo custo [3].

Muitas soluções poderiam ser utilizadas para gerar contraste, baseadas em íons de metais pesados como: Gadolínio (III), Manganês (II), Manganês (III), Ferro (III) e Cobre (II) [5,9-14]. Ainda que vários desses agentes sejam comercialmente acessíveis, é comum o fato de tais soluções apresentarem efeitos colaterais quando ingeridos. Íons ferrosos, por exemplo, podem causar irritações dentárias, irritações gástricas, náuseas, diarreias e constipações. O Manitol, por outro lado, fármaco associado ao agente de contraste Gd-DTPA, causa náusea, vômito e diarreia. Uma outra alternativa é a utilização do Gd-DTPA sem o Manitol, uma vez que ele é bem tolerado. Contudo, ele costuma apresentar uma redução de sinal de todo o intestino. Ele também precisa ser tamponado para a administração oral, já que não é suficientemente estável para as condições de pH encontradas no estômago, o que pode alterar a função gástrica e ser tóxico [3].

Nesta dissertação, apresentamos os resultados preliminares da caracterização e da utilização da polpa do fruto da *Euterpe dierázia*, conhecido por Açaí, como um novo e alternativo agente de contraste oral destinado à avaliação do trato GI por MRI. O Açaí tem uma grande

vantagem sobre os agentes de contraste artificiais. Além de ser natural e barato, ele é um alimento saboroso e nutritivo, do qual não se espera toxicidade ou qualquer efeito colateral. Sua comercialização é viável no mercado brasileiro, além de já ser exportado aos Estados Unidos e Europa.

Neste estudo, imagens por ressonância magnética foram obtidas de 5 voluntários assintomáticos e, ainda, de 35 pacientes encaminhados ao serviço de ressonância do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. Nestes exames adquirimos imagens do abdome superior, sob duas condições experimentais distintas: na condição de jejum, seguida pela ingestão de 200ml da polpa de Açaí. Foram obtidas seqüências ponderadas tanto em T1, quanto em T2. Procuramos, pois, evidenciar o aumento de contraste das estruturas do abdome superior examinadas com a presença do Açaí.

Ainda neste trabalho, pelo conhecimento de outros agentes naturais já divulgados na literatura científica, e por sabermos da presença de metais paramagnéticos encontrados na composição do Açaí, procuramos confirmar a hipótese de que tais metais seriam os principais responsáveis pela alteração do sinal da MRI. Portanto, realizamos uma caracterização físico-química preliminar das propriedades do Açaí em MRI pelas técnicas de: relaxometria por ressonância magnética nuclear; espectrometria por absorção atômica; susceptometria, através de uma balança analítica. Também, devido à possível variabilidade de polpas de Açaí comercializadas em nossa região, determinada por fatores como processamento, safra, clima e solo, procuramos identificar alguns critérios de padronização que possam, no futuro, garantir a reprodutibilidade dos resultados. Ainda, verificamos a estabilidade das amostras de Açaí *in vitro* quando sujeitas às condições de pH similares às aquelas encontradas no trato gastrointestinal.

Em especial, durante os exames em pacientes e voluntários, tivemos interesse em determinar a contribuição da utilização desse agente de contraste natural em exames de ressonância de rotina. Nos exames de MRCP, o resíduo alimentar e o suco gástrico podem dificultar a avaliação do colédoco e do ducto pancreático, mesmo quando o paciente está em jejum, podendo reduzir a confiabilidade diagnóstica. Frequentemente, o sinal das secreções gastroduodenais se sobrepõe ao sinal das vias biliar e pancreática, dificultando a avaliação destas estruturas [15,16]. Para aumentar o contraste nestas regiões e permitir a visualização do hepatocolédoco, ducto pancreático principal e papila, podemos utilizar agentes de contraste orais negativos associados às seqüências fortemente ponderadas em T₂. Isso determina um sinal intenso dos fluidos estáticos ou lentos, como a bile, e gera uma redução de sinal dos

tecidos adjacentes [15,16]. Então, o principal foco clínico deste trabalho foi a aplicação deste agente natural em exames de colangiopancreatografia por MRI, ou *Magnetic Resonance Cholangiopancreatography* (MRCP), o que, futuramente, permitirá desenvolvermos a técnica de avaliação da fisiologia do pâncreas e da vesícula biliar.

Esta dissertação de mestrado foi elaborada para que pudesse abordar os diversos aspectos teóricos e experimentais das técnicas utilizadas em nossa pesquisa. Dessa forma, na seção destinada à fundamentação teórica, redigimos um capítulo para cada um dos tópicos essenciais à descrição destas técnicas e, conseqüentemente, à análise dos nossos resultados.

Nos dois primeiros capítulos da fundamentação teórica, começamos a tratar da descrição das técnicas de Espectrometria de Absorção Atômica e de Susceptometria, úteis para a caracterização do Açaí como agente contraste. O terceiro capítulo foi destinado à descrição teórica da Ressonância Magnética Nuclear (RMN). Em seguida, no capítulo 4, continuamos abordando a RMN, porém, sobre os aspectos experimentais da Relaxometria. No capítulo 5, descrevemos algumas questões específicas da formação das imagens por RMN. Então, passamos a descrever algumas questões ligadas ao desenvolvimento e à utilização dos Agentes de Contraste em exames de ressonância no capítulo 6. Por fim, no último capítulo da fundamentação teórica desta dissertação, procuramos ilustrar as estruturas anatômicas do Trato Gastrointestinal vistas nas imagens de ressonância e, ainda, alguns aspectos sobre este tipo de imagem.

As últimas 3 seções desta dissertação foram destinadas à descrição dos métodos experimentais, aos resultados e discussões e, por fim, às conclusões e perspectivas da nossa pesquisa.

OBJETIVOS

CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DO AÇAÍ

Os agentes de contraste orais alteram o sinal intralúmen devido à diminuição dos tempos de relaxação, T_1 ou T_2 , dos tecidos adjacentes, ou em razão do tempo de relaxação intrínseco do material de contraste [1,9,10]. Desse modo, a caracterização de um novo agente de contraste passa pela determinação de seus tempos de relaxação e pela compreensão dos seus mecanismos de atuação.

Uma primeira hipótese nos levou a medir a concentração de metais paramagnéticos na polpa de Açaí, já que eles podem afetar tanto a magnetização da solução natural quanto os tempos de relaxação das amostras. Para estas medidas, utilizamos a técnica de Absorção Atômica e a técnica de Susceptometria para entendermos o quanto a magnetização das soluções pode ser afetada pela presença eventual destes metais.

A relaxometria nos permitiu medir com precisão os tempos de relaxação T_1 e T_2 das diversas amostras de Açaí. Nosso objetivo, nesta etapa do trabalho, foi a caracterização do sinal da polpa de Açaí, pela medida dos seus tempos de relaxação, sob diferentes condições físico-químicas, como diluição e pH. Assim, acreditamos que os estudos relaxométricos das amostras do agente de contraste *in vitro* também servem de base para uma discussão mais completa dos resultados *in vivo*.

Todas as medidas de caracterização foram, ainda, feitas sobre a solução natural de diferentes marcas de Açaí encontradas no mercado. Dessa maneira, aproveitamos para reconhecer a variabilidade de polpas do Açaí comercializadas atualmente.

APLICAÇÕES CLÍNICAS

Procuramos, inicialmente, avaliar a homogeneidade e a intensidade de sinal da polpa do Açaí na cavidade gástrica e no duodeno, tanto para imagens ponderadas em T1 como em T2. Neste caso, procuramos identificar a acomodação desta solução no estômago, o aumento de contraste no lúmen e, em especial, a definição da parede do tecido gástrico.

No Brasil, devido a recente disponibilidade de agentes de contraste orais no mercado comercial, em 2000, existe pouca experiência com o uso destas substâncias, o que estimula a necessidade de desenvolver pesquisas nesta área [14]. Além disso, conforme já mencionado, existem freqüentes problemas com os diversos efeitos colaterais relacionados ao uso da maioria dos agentes comerciais. Dessa forma, um segundo objetivo deste projeto foi o de organizar uma coleção de casos patológicos que evidenciem os benefícios do uso do Açaí como agente de contraste em exames de MRCP, a partir dos exames de pacientes diagnosticados e encaminhados ao serviço de radiologia do HCRP.

Este trabalho de pesquisa tem ainda, como objetivo concomitante, iniciar o desenvolvimento de um projeto temático interdisciplinar maior. Pela necessidade interdisciplinar para a implementação deste novo agente de contraste em gastroenterologia e, possivelmente, no futuro, torná-lo um produto farmacêutico. Para tanto, estamos integrando três centros de pesquisa altamente capacitados: o Laboratório de Biomagnetismo do Departamento de Física e Matemática (FFCLRP) da USP, o Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina (FMRP) da USP, o Centro de Ciências das Imagens do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto e, ainda, o Centro de Instrumentação Agropecuária da EMBRAPA – CNPDIA de São Carlos (SP).

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

CAPÍTULO 1

ESPECTROMETRIA DE ABSORÇÃO ATÔMICA

A técnica de espectroscopia de Absorção Atômica (AA), ou Atomic Absorption Spectroscopy, foi desenvolvida nas últimas décadas como um método de análise química quantitativa de alta sensibilidade, simples, rápida e econômica. Além disso, as variantes deste método se tornaram amplamente utilizadas e aprimoradas para a caracterização química de compostos orgânicos e inorgânicos. A AA é um método usado para quantificar a concentração de um único elemento, geralmente, de metais de amostras biológicas, metalúrgicas, farmacêuticas e atmosféricas [21].

Essa técnica se baseia no princípio que estabelece que átomos livres, no estado fundamental, podem absorver luz de um comprimento de onda característico. Durante a absorção atômica, os elétrons da camada eletrônica de valência mais externa são excitados pela incidência de radiação. A absorção característica de radiação leva o átomo a um estado de mais alta energia. Existem três formas de promover a excitação atômica: por transição eletrônica, por vibração ou por rotação. A absorção de luz visível, ou radiação ultravioleta, pode promover elétrons a orbitais mais energéticos. Por sua vez, a luz infravermelha pode provocar alterações na vibração molecular e as microondas podem provocar transições do estado rotacional destas moléculas. Então, através da seleção de uma radiação com comprimentos de onda específicos, pode ocorrer a absorção atômica da amostra.

Como a espectrometria de absorção atômica de chama se baseia no fato de que os átomos de diferentes elementos absorvem energia eletromagnética sob comprimentos de onda característicos, cada elemento apresenta um coeficiente de absorção, chamado absorvância (A), que é proporcional à concentração atômica da amostra analisada. Esta relação é descrita pela lei de Lambert-Beer:

$$I = I_0 \cdot e^{-A}, \quad (1.1)$$

$$A = k l c, \quad (1.2)$$

em que c representa a concentração da espécie absorvente, k a sua absortividade e l o percurso óptico, que no caso da absorção atômica corresponde à largura da chama. A absortividade caracteriza a espécie química para um dado comprimento de onda.

Quanto maior a absorbância de determinado elemento, maior é a sua concentração, uma vez que quanto maior a concentração desse elemento, por volume de gás queimado, maior é a probabilidade de interações da radiação incidente com esses átomos. Porém, a AA não é quantitativa, como um fluorímetro. Então, para obtermos uma medida quantitativa, precisamos realizar uma calibração do equipamento com soluções que possuam uma composição padrão conhecida. Compreendendo o significado da absorção atômica e do processo quântico envolvido, assim como a Lei de Beer-Lambert, vemos que a absorbância A é diretamente proporcional à concentração atômica do átomo analisado. Desse modo, podemos medir diretamente a absorbância relativa de compostos heterogêneos, em relação a soluções padrões. Por sua vez, essas soluções padrões são obtidas, geralmente, através da solubilização de sais em água deionizada.

Uma outra limitação da AA é que a determinação espectroscópica de espécies só pode ser realizada em amostras gaseificadas, nas quais os átomos individuais, tais como Ag, Al, Au, Fe, e Mg, estão bem separados uns dos outros. Portanto, este tipo de espectrometria envolve processos de conversão dos compostos em átomos, também chamado de atomização.

A primeira etapa da atomização envolve a protonação, através da ação de ácidos fortes. Porém, para cada tipo de composto, é necessário utilizar um tipo de ácido que atuará com maior eficiência. Os principais ácidos utilizados podem ser o ácido clorídrico, o ácido nítrico e o ácido sulfúrico, mas outros ácidos também podem ser utilizados [21].

Na outra etapa, a solução deve ser aspirada e convertida num aerosol pelo nebulizador. Então, a radiação emitida pela lâmpada atravessa a amostra, presente no gás, passa pelo monocromador e chega a um detector. Durante esse processo, ocorre uma mistura da amostra com um gás combustível, como o acetileno, e com um gás oxidante, como o ar ou o óxido nítrico. A nebulização é, normalmente, realizada com o auxílio do gás oxidante.

Uma fração dessa mistura constituída por gotas e com uma adequada distribuição de tamanhos ($\sim 10\mu\text{m}$ ou menos) é borrifada e sofre combustão na região da chama. Devido à elevada temperatura da chama, que é de cerca de 2300 K para a chama de ar/acetileno, o solvente é evaporado e as pequenas partículas que se formam são fundidas e vaporizadas. Dessa forma, o vapor é constituído por uma mistura de compostos que podem se decompor em átomos. Podemos acompanhar, através da ilustração da figura 1.1, todo o processo de medida que ocorre no espectrômetro:

Figura 1.1: Ilustração esquemática de um Espectrômetro de Absorção Atômica.

Os átomos livres são sujeitos a uma fonte de radiação de comprimento de onda específico, pelo ajuste do sistema óptico do espectrômetro. Para isso, a fonte é constituída por uma lâmpada de cátodo oco que emite radiação correspondente ao comprimento de onda da absorção do elemento que se pretende medir. Também, um sistema de lentes e um monocromador são colocados de forma a aumentar a eficiência da medida.

A corrente na lâmpada deve ser ajustada tendo em vista o comprimento de onda mais sensível do elemento de análise. O limite de detecção está definido para aquela concentração de um determinado elemento que pode ser detectada com 95% de certeza. Esta é a quantidade que apresenta uma leitura de duas vezes igual ao ruído do próprio instrumento. Já a sensibilidade de operação depende daquela concentração de um elemento em solução aquosa (dada por $\mu\text{g/ml}$) que absorve 1% da radiação incidente, a qual atravessa a chama [21].

Um problema que pode ser previsto para esta técnica é que, embora a absorção atômica seja, a princípio, um método de análise específico, verifica-se que a presença de outros compostos em solução, além daqueles que se pretende analisar, pode influenciar nos resultados. Esse efeito é devido à modificação de propriedades físicas das soluções, como a viscosidade ou a tensão superficial, as quais influenciam nos processos de vaporização e de atomização. Esse problema aparece, principalmente, no caso das soluções concentradas, mas pode ser resolvido pela preparação de padrões com a mesma espécie atômica das soluções que se quer analisar. Além disso, as soluções com elevadas concentrações de sais dissolvidos podem provocar a obstrução do queimador, em particular, quando ele utiliza chamas de temperatura elevada.

CAPÍTULO 2

SUSCEPTOMETRIA

O uso de íons paramagnéticos é predominante na pesquisa e desenvolvimento de agentes de contraste em MRI. As substâncias superparamagnéticas e ferromagnéticas também têm sido investigadas como agentes de contrastes, principalmente, devido à grande intensidade da magnetização produzida por elas [3,5,9-14,24].

A susceptibilidade magnética é uma característica intrínseca de cada material e sua identidade está relacionada com a estrutura atômica e molecular. Em um modelo clássico, os átomos têm um componente de momento de dipolo magnético em virtude do movimento orbital dos respectivos elétrons. Além disso, cada elétron tem um momento de dipolo magnético intrínseco associado ao seu spin. O momento magnético de um átomo, por sua vez depende da disposição dos elétrons no seu interior. Como resultado, um material pode produzir um campo magnético tanto porque está magnetizado, como porque conduz uma corrente de transporte de portadores de carga.

Toda forma de matéria no estado sólido, líquido ou gasoso possui a propriedade macroscópica de susceptibilidade magnética (χ). Esta magnetização pode ser eventual, ou seja, só aparecer na presença de um campo magnético aplicado, conforme ocorre com os materiais diamagnéticos e paramagnéticos, ou pode perdurar, mesmo na ausência do campo externo, conforme ocorre com os materiais ferromagnéticos.

As substâncias podem ser agrupadas conforme sua χ , dentro de quatro categorias: diamagnéticas, paramagnéticas, superparamagnéticas, e ferromagnéticas. A maioria dos componentes inorgânicos, orgânicos e tecidos biológicos tem predominância diamagnética ($\chi < 0$). Outras substâncias possuem uma componente diamagnética, mas têm, predominantemente, propriedades paramagnéticas ou ferromagnéticas.

Antes de definirmos χ , precisamos definir outra quantidade física: a magnetização (M). A magnetização de um determinado volume de amostra pode ser definida como sendo o so-

matório de todos os momentos de dipolo magnético m dividido pelo elemento de volume a que pertencem, ou seja:

$$\vec{M} = \lim_{\Delta V \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta V} \sum_i \vec{m}(r_i), \quad (2.1)$$

Ainda, podemos estabelecer a relação de proporcionalidade entre o campo aplicado e a magnetização da amostra. Desta relação surge a susceptibilidade volumétrica, que pode ser uma forma de interpretarmos a magnetização característica de cada amostra. Matematicamente, a susceptibilidade é definida como:

$$\vec{M} = \chi \cdot \vec{B}, \quad (2.2)$$

O campo de indução magnética $\vec{H}$, que surge na presença de um material magnetizado, pode ser representado por:

$$\vec{H} = \mu_0 (\vec{B} + \vec{M}), \quad (2.3)$$

O diamagnetismo ocorre em todos os materiais, pois todas as moléculas exibem um momento de dipolo magnético induzido e antiparalelo ao campo magnético aplicado em virtude da deformação da distribuição da corrente eletrônica. Neste caso, a magnetização tende a enfraquecer o campo externo. Contudo, como essa componente é fraca, geralmente o efeito diamagnético dos materiais é mascarado pelo comportamento paramagnético e ferromagnético, se existente. Neste caso, χ tem valor muito pequeno e negativo.

Já o paramagnetismo é resultado da tendência dos momentos magnéticos moleculares de se alinharem ao campo magnético aplicado, reforçando-o. As substâncias paramagnéticas têm susceptibilidade positiva ($\chi > 0$), tendo, contudo, módulo maior que o de substâncias diamagnéticas.

Neste trabalho, na tentativa de determinar as características magnéticas do Açaí, medimos a susceptibilidade de amostras da poupa da fruta utilizando um método desenvolvido por Rankine[22]

BALANÇA SUSCEPTOMÉTRICA

Em 1934, Rankine apresentou um sistema capaz de identificar se a amostra era paramagnética ou diamagnética, através da força de interação magnética entre um ímã permanente e a própria amostra [22].

Quase sessenta anos depois, com o advento dos pequenos e intensos ímãs permanentes de terras-raras, Davis apresentou um sistema, usando o mesmo princípio físico de Rankine, mas com arranjo instrumental diferente, capaz de identificar tanto a propriedade magnética da amostra, como quantificar sua susceptibilidade magnética, com variações da ordem de $9,055 \cdot 10^{-6}$ SI. O sistema susceptométrico descrito por Davis consiste no uso de uma balança de precisão ($1 \mu\text{g}$) para medir a força de interação magnética entre o ímã permanente e a própria amostra [23].

Usando o mesmo princípio físico e instrumental apresentado por Davis, porém com algumas simplificações, podemos medir a susceptibilidade magnética das amostras [32]. Para tanto, utilizamos um sistema composto por uma balança digital e um magneto permanente de NdBF_e, conforme demonstrado na figura 2.1.

Figura 2.1: Ilustração esquemática do aparato utilizado como susceptômetro.

Neste aparato, a amostra é colocada próxima ao magneto, que é fixado na balança. Dependendo das propriedades magnéticas da amostra, uma força atrativa ou repulsiva aparece entre o magneto e a amostra magnetizada. Medindo esta força, registrada pela balança, os parâmetros magnéticos como a permeabilidade e a susceptibilidade da amostra podem ser determinadas [32]. Apesar da sua simplicidade, o método é quantitativo, preciso e facilmente reproduzível em muitos laboratórios, o que ainda o torna atrativo para experimentos didáticos.

Neste sistema, o volume da amostra é, usualmente, muito maior que o volume do ímã permanente usado para magnetizá-la. Neste caso, o magneto pode ser aproximado por um dipolo de momento magnético $\mathbf{m}$. Ainda, como o ímã fica bastante próximo da amostra, a força de interação magnética entre eles pode ser resolvida usando o método das imagens de um dipolo na presença de um plano infinito. Sendo assim, a amostra magnetizada será substituída por um dipolo equivalente $\mathbf{m}_e$ sobre o mesmo eixo de simetria do dipolo magnético do ímã e separado por uma distância equivalente a duas vezes a distância entre o centro do ímã e a superfície da amostra, conforme ilustra a Figura 2.2.

Figura 2: Ilustração esquemática da substituição da amostra por um dipolo equivalente: a) magnetização da amostra pelo ímã e b) aplicação do método de imagens entre um dipolo magnético e um plano [32].

A força de interação entre o ímã e a amostra é representada por:

$$F = \frac{3\mu_0}{64\pi} \frac{m^2}{d^4} \frac{\chi}{\left(1 + \chi/2\right)}, \quad (2.4)$$

sendo μ_0 a permeabilidade no vácuo, $\vec{m}$ o momento magnético do ímã e $\vec{r}$ a distância entre o ímã e a amostra. ($\mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7} \text{ N A}^{-2}$, no SI). A distância entre os dois dipolos pela distância entre o ímã e a amostra ($z=2d$)

As amostras a serem avaliadas com esta técnica serão paramagnéticas ou diamagnéticas, isto é $\chi \ll 1$. Logo, o termo $\left(1 + \chi/2\right)$ da equação 2.4 pode ser aproximado para 1 [32], de modo que:

$$F = \frac{3\mu_0 m^2 \chi}{64\pi d^4}. \quad (2.5)$$

Quando a amostra é exposta ao campo magnético produzido pelo ímã permanente, ela experimenta uma força de interação que será atrativa, no caso paramagnético ($\chi > 0$), e repulsiva quando a amostra for diamagnética ($\chi < 0$). Esta força magnética é registrada como sendo igual à força peso medida através da balança, e é linearmente proporcional à susceptibilidade da amostra, conforme mostra a equação 2.5.

Na ausência da amostra, o meio material presente é o ar. Portanto, ao adicionar a amostra, um mesmo volume do ar é deslocado. Sendo assim, a contribuição da força devido a presença da amostra é subtraída da contribuição do ar removido, ou seja,

$$F_{total} = F_{amostra} - F_{ar} = \frac{3\mu_0}{64\pi} \frac{m^2}{d^4} (\chi - \chi_{ar}), \quad (2.6)$$

sendo χ_a o valor da susceptibilidade volumétrica do ar ($\chi_{ar} = 0,364 \cdot 10^{-6}$, no SI).

A variação da força peso (ΔP) registrada na balança, quando a amostra está presente, é igual à força magnética de interação entre o ímã e a amostra, ou seja,

$$\Delta P = m_o \cdot g = F_{total}, \quad (2.7)$$

sendo que m_0 tem unidade de massa e é obtida da leitura direta da balança e g é a aceleração da gravidade. Igualando as equações 2.6 e 2.7, obtemos:

$$\chi = \chi_{ar} + \frac{m_0 g 64 \pi d^{*4}}{3 \mu_0 m^2}, \quad (2.8)$$

em que d^* representa a verdadeira distância entre o centro do ímã e a amostra, quando esta estiver presente e é igual a:

$$d^* = d + \delta d, \quad (2.9)$$

sendo d a distância entre o centro do ímã e a amostra padrão, ou seja, amostra com susceptibilidade conhecida, e δd a variação no deslocamento do prato da balança devido à presença da amostra em estudo relativo à sua posição quando com a amostra padrão. Esta variação δd está relacionada com a massa (m) registrada na balança pela seguinte relação:

$$\delta d = -0,22 * (m_{o, amostra} - m_{o, ref}), \quad (2.10)$$

sendo $m_{amostra}$ a leitura na balança com a amostra em estudo e m_{ref} com a amostra padrão (referência). Consideramos m em Kg e d em metros.

As relações 2.7-2.10 permitem determinar o valor da susceptibilidade magnética volumétrica através de medidas diretas na própria amostra em estudo. Mas, para isto, é preciso que tenhamos, também, o valor preciso da distância entre a superfície da amostra e a do ímã (d^*), bem como o valor do momento magnético do ímã ($\mathbf{m}$). Considerando que este último seja conhecido, ou pelas informações do fabricante ou determinado por métodos precisos de medidas magnéticas, a distância d pode ser determinada através de medidas em amostras conhecidas. Podemos, por exemplo, usar água deionizada ($\chi = 9,032 \cdot 10^{-6}$ SI) como referência.

Quando diferentes materiais estão misturados homogeneamente no mesmo volume, a susceptibilidade magnética da mistura é definida como sendo igual a:

$$\chi = \sum_i c_i \chi_i, \quad (2.11)$$

sendo c_i e χ_i a concentração e a susceptibilidade mássica do material presente no volume total da amostra. Portanto, se misturarmos uma porção da amostra de interesse com um outro material de susceptibilidade bem conhecida, temos, então, que a susceptibilidade do composto é igual a:

$$\chi = c_a \chi_{m,a} + c_s \chi_{m,s}, \quad (2.12)$$

sendo c_a e χ_a a concentração e a susceptibilidade mássica do material de interesse e c_s e χ_s a concentração e a susceptibilidade mássica do solvente. Igualando a equação 5 com a equação 2.12, temos que a força peso ($m_b g$) é diretamente proporcional às concentrações dos materiais presentes no composto. Fazendo medidas em duas ou mais amostras deste composto, de mesmo volume, mas com diferentes concentrações, e traçando uma curva que ajusta os pontos (m_b x c_a), podemos, a partir desta curva, determinar os valores de m_b para qualquer concentração.

No caso de medirmos a susceptibilidade de uma amostra bem heterogênea, como um composto orgânico, devemos considerar que o produto $c_a \chi_{m,a}$ é equivalente à susceptibilidade volumétrica desta solução. Logo, a susceptibilidade do composto é determinada pelo produto da susceptibilidade volumétrica e do volume de amostra medida:

$$\chi = c_a \chi_{m,a} \quad (2.13)$$

CAPÍTULO 3

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

A Ressonância Magnética Nuclear (RMN) teve seu início com as pesquisas de Block e Purcell na década de 40. A partir disso, novas pesquisas e desenvolvimentos tecnológicos permitiram que a técnica fosse utilizada como uma ferramenta valiosa em estudos da física, química e biologia.

Além de a RMN ter causado um grande impacto na pesquisa básica, ela ainda tem fomentado outros estudos da área médica, tornando-se uma poderosa ferramenta de diagnóstico médico. Em especial, a RMN tem permitido a determinação de características microscópicas de diversos tecidos. Por exemplo, Raymond Damadian observou, em 1971, que os tempos de relaxação T1 da RMN de tecidos tumorais eram mais longos do que de tecidos normais. Ele propôs, então, a utilização da RMN na detecção do câncer [33]. Por sua vez, a idéia de se utilizar a RMN na formação de imagens foi proposta, primeiramente, pelo químico americano Paul Christian Lauterbur, em 1973. Nesse estudo, a aplicação de gradientes de campos magnéticos lineares, para codificar as informações relativas à localização espacial de cada parte da amostra, permitiu gerar uma imagem do objeto de estudo [34]. Atualmente, essa técnica é conhecida como Imagem por Ressonância Magnética, do inglês, *Magnetic Resonance Imaging* (MRI). Nos últimos anos, a MRI vem se tornando uma das mais eficientes técnicas de imagem, devido a sua excelente resolução espacial e capacidade de mapear detalhes de contraste em diferentes tecidos do corpo humano [8,17].

Basicamente, os equipamentos de MRI são constituídos de:

- Um magneto principal, para gerar o campo magnético estático;
- Bobinas de gradiente de campo magnético;
- Bobinas transmissoras e receptoras para a geração e a detecção dos sinais de rádio-freqüência (RF);
- Estações de análise e processamento dos sinais;

- Terminais de controle, geralmente, microcomputadores compostos por programas de controle.

O campo magnético principal pode ser gerado por magnetos permanentes ou bobinas, que por sua vez podem ser de natureza supercondutoras ou resistivas. O campo magnético principal utilizado atualmente em clínicas e hospitais não pode ultrapassar 3 Tesla (T), por orientação da *Food and Drug Administration* (FDA). Contudo, de forma experimental, já existem equipamento capazes de produzir um campo magnético estático (B_0) de mais de 9 T. Todos os equipamentos usam bobinas supercondutoras que, por esse motivo, devem permanecer resfriadas por hélio líquido a uma temperatura próxima de 4.2 K, ou seja, -270°C .

Já as bobinas de gradiente têm a função de alterar o valor do campo magnético B_0 , no espaço, no intuito de fornecer uma codificação do sinal da amostra em estudo. A potência das bobinas de gradiente são expressas em unidades de campo por metro, mT/m (mili-Tesla por metro).

A geração, aplicação e recepção de sinais de RF são executadas por bobinas desenhadas especialmente para esse fim. Elas têm o importante papel de transmitir e receber sinais magnéticos próximos à frequência de ressonância dos prótons, ou frequência de Larmor. Essas ondas, que têm a faixa de frequência na ordem de MHz, são produzidas, em geral, por dois grupos de bobinas: as bobinas volumétricas (cabeça, corpo inteiro, etc.) e as bobinas de superfície (espinha lombar, ombro, etc.). Apesar da geração e a recepção do sinal poderem ser realizadas pela mesma bobina, uma tática comum para a formação de imagens de boa resolução é a separação da geração dos pulsos de RF da recepção dos mesmos, em bobinas distintas. Nesse caso, a transmissão se dá por meio de bobinas grandes, ao passo que a recepção é feita por bobinas menores, próximas das regiões de interesse.

Por fim, todo este equipamento deve estar associado a um bom sistema computacional, responsável pelos cálculos durante a reconstrução tomográfica, a partir dos sinais recebidos pelas bobinas de RF. Além disso, programas para a visualização e pós-processamento dos exames também são executados nessas plataformas computacionais.

Para entendermos melhor a origem dos sinais de RMN, a forma como eles podem ser manipulados para a geração das imagens, apresentaremos alguns dos tópicos teóricos mais relevantes nas próximas seções.

MODELO QUÂNTICO DA RMN

Todo núcleo atômico exibe uma propriedade intrínseca, tratada quanticamente, denominada spin. O núcleo de determinados átomos, tais como o ^1H , ^{13}C , ^{31}P , dentre outros, apresentam essa propriedade de spin ($\mathbf{I}$), o que lhes confere momento angular de spin nuclear. Na MRI, o átomo mais utilizado é o hidrogênio, que possui spin $1/2$ e é abundante nos tecidos biológicos.

Quando um núcleo magnético com $\mathbf{I} \neq 0$ é submetido a um campo magnético B_0 , existirá uma interação entre o momento magnético μ deste núcleo e o campo capaz de gerar $2\mathbf{I}+1$ diferentes níveis de energia permitidas a esse sistema. A criação destes níveis de energia é conhecido como efeito Zeeman.

Para um ente de spin $1/2$, a diferença de energia entre os dois níveis é dada por:

$$\Delta E = \hbar \gamma B, \quad (3.1)$$

em que γ é fator giromagnético, intrínseco de cada núcleo magnético, $\hbar$ é a constante de Planck dividida por 2π e B é o campo magnético. Nesses sistemas, existe a possibilidade de proporcionar uma transição entre os diferentes estados de energia, se o mesmo absorver ou emitir energia na forma de fótons. Essa energia é idêntica à diferença de energia da transição ΔE . No caso dos spins, esses dois estados podem ser representados como um alinhamento paralelo ou antiparalelo ao campo.

Assim, temos que a transição entre os dois estados de energia dos spins nucleares pode ser obtida se a energia eletromagnética for igual a ela:

$$E = h\nu, \quad (3.2)$$

em que h é a constante de Planck e ν é a frequência da radiação. Logo:

$$\hbar \gamma B = h\nu, \quad (3.3)$$

$$(h/2\pi)\gamma B = h\nu, \quad (3.4)$$

$$\gamma B = 2\pi\nu, \quad (3.5)$$

$$\omega = \gamma B, \quad (3.6)$$

Desse modo, como $\Delta E = \hbar \gamma B$, a energia que induziria uma transição de níveis deve provir de uma fonte eletromagnética com frequência ω que, para a ressonância nuclear, é da ordem das radiofrequências (MHz). Então, o fornecimento de energia ao sistema muda o estado de cada ente de forma a mudar o estado macroscópico da amostra. Assim, a seguir, devemos apresentar algumas considerações da teórica Clássica com as quais poderemos, mais adiante, tratar a dinâmica desse sistema de forma mais simplificada, o que facilitará a interpretação dos métodos e resultados experimentais.

MODELO CLÁSSICO DA RMN

O tratamento clássico do fenômeno da ressonância tem vantagens ao facilitar a visualização de uma série de fenômenos, dentre eles, os pulsos de excitação e os processos de relaxação.

Para um sistema de partículas carregadas eletricamente, devemos considerar que o momento dipolar magnético é proporcional ao momento angular da partícula. Para tanto, podemos definir o momento angular $\mathbf{L}$ considerando uma partícula de massa m e velocidade radial v em uma órbita circular de raio r , tal que:

$$\mathbf{L} = m (\mathbf{r} \times \mathbf{v}) , \quad (3.8)$$

Por sua vez, o momento magnético orbital de uma carga que percorre uma trajetória circular é dado por:

$$\boldsymbol{\mu} = A \hat{\mathbf{r}} \times \mathbf{i} , \quad (3.9)$$

em que A é a área da órbita, $\hat{\mathbf{r}}$ é o vetor unitário e $\mathbf{i}$ é a corrente elétrica provocada pelo movimento de cargas. A corrente, que corresponde à quantidade de carga por unidade de tempo, em uma órbita circular corresponde a:

$$\mathbf{i} = q \cdot \mathbf{v} / 2\pi r \quad (3.10)$$

e, portanto,

$$\boldsymbol{\mu} = (1/2) \cdot q \cdot \mathbf{r} \times \mathbf{v} . \quad (3.11)$$

Substituindo-se a expressão 3.10 em 3.11, temos:

$$\boldsymbol{\mu} = (q/2m) \cdot \mathbf{L} . \quad (3.12)$$

Como resultado, notamos (eq. 3.12) a relação existente entre o momento magnético de uma carga girando com velocidade radial $\mathbf{v}$ e o seu momento angular $\mathbf{L}$ associado. No caso quântico, podemos verificar a existência de um momento magnético proporcional ao momento angular de spin. Esta relação é dada por:

$$\boldsymbol{\mu} = \gamma \cdot \mathbf{L}, \quad (3.13)$$

em que $\boldsymbol{\mu}$, $\mathbf{L}$ e γ são, respectivamente, o momento magnético, o momento angular e a constante giromagnética. Por outro lado, a presença de um campo magnético $\mathbf{B}$ sobre uma partícula com momento magnético $\boldsymbol{\mu}$ faz aparecer um torque $\boldsymbol{\tau}$, que pode ser representado pela relação:

$$\boldsymbol{\tau} = \boldsymbol{\mu} \times \mathbf{B} \quad (3.14)$$

Substituindo as equações 3.13 e 3.14 na expressão do teorema do momento angular, $d\mathbf{L}/dt = \boldsymbol{\tau}$, encontramos a seguinte expressão para a variação temporal do momento magnético:

$$\frac{d\boldsymbol{\mu}}{dt} = \boldsymbol{\mu} \times \gamma \mathbf{B} \quad (3.15)$$

Ainda, considerando um vetor genérico $\boldsymbol{\varphi}$, a taxa de variação temporal dele pode ser escrita como:

$$d\boldsymbol{\varphi}/dt = \boldsymbol{\Omega} \times \boldsymbol{\varphi}, \quad (3.16)$$

em que $\boldsymbol{\Omega}$ é a velocidade angular, ou frequência instantânea de $\boldsymbol{\varphi}$. Comparando esta equação com a equação diferencial do momento magnético (eq. 3.15), notamos que a frequência instantânea de $\boldsymbol{\mu}$ é:

$$\boldsymbol{\Omega} = -\gamma \mathbf{B}. \quad (3.17)$$

Então, para o caso em que o campo $\mathbf{B}$ é estático, $\mathbf{B} = B_0 \mathbf{k}$, a componente perpendicular a $\mathbf{k}$ possui módulo constante e gira com velocidade angular constante ω , tal que: $\omega = -\gamma B_0$, em torno de $\mathbf{B}$ (figura 3.1). Essa frequência de precessão é conhecida como frequência de Larmor.

Figura 3.1: Representação da precessão do vetor momento magnético em torno do campo magnético B_0

Fazendo uma consideração puramente matemática, através de uma mudança do sistema de coordenadas, podemos ter uma compreensão melhor da condição de ressonância, com relação à frequência do campo magnético de excitação. Para tanto, considere um sistema de referência que gira com frequência Ω em relação ao referencial do laboratório. Nesse novo sistema, o vetor momento magnético e sua derivada temporal têm a forma:

$$\mu = \mu_x' \hat{i}' + \mu_y' \hat{j}' + \mu_z' \hat{k}' \quad (3.18)$$

$$\frac{d}{dt} \mu = \frac{d\mu_x'}{dt} \hat{i}' + \frac{d\mu_y'}{dt} \hat{j}' + \frac{d\mu_z'}{dt} \hat{k}' + \mu_x' \frac{d\hat{i}'}{dt} + \mu_y' \frac{d\hat{j}'}{dt} + \mu_z' \frac{d\hat{k}'}{dt} \quad (3.19)$$

$$\frac{d}{dt} \mu = \frac{d\mu_x'}{dt} \hat{i}' + \frac{d\mu_y'}{dt} \hat{j}' + \frac{d\mu_z'}{dt} \hat{k}' + \Omega \times (\mu_x' \hat{i}' + \mu_y' \hat{j}' + \mu_z' \hat{k}') \quad (3.20)$$

$$\left(\frac{d}{dt} \mu \right)_{lab} = \left(\frac{d}{dt} \mu \right)_{gir} + \Omega \times \mu \quad (3.21)$$

Aplicando esta equação diferencial na equação diferencial do momento de dipolo (eq. 3.15), obtemos uma representação matemática mais clara a respeito da dinâmica do sistema para o referencial girante:

$$\left(\frac{d}{dt}\mu\right)_{gir} = \mu \times (\gamma B + \Omega) \quad (3.22)$$

$$\left(\frac{d}{dt}\mu\right)_{gir} = \mu \times \gamma \left(B + \frac{\Omega}{\gamma}\right) \quad (3.23)$$

A interpretação física desta equação indica que a dinâmica do sistema no referencial girante (gir) é a mesma do referencial do laboratório (lab), a menos da adição de um campo magnético Ω/γ .

Do ponto de vista prático, se desejamos alterar a orientação da magnetização, no intuito de mapearmos propriedades físicas do sistema, devemos aplicar um segundo campo magnético (B_1), circularmente polarizado no plano x-y, perpendicular a B_0 e com frequência de oscilação ω . Vamos considerar um campo magnético, no referencial do laboratório, descrito por:

$$B(t) = B_1 \hat{u} + B_0 \hat{k}. \quad (3.24)$$

Neste caso, B_1 , B_0 e ω são constantes no tempo, e $\hat{u} = \cos(\omega t)\hat{i} + \sin(\omega t)\hat{j}$. Mas, se a frequência no referencial girante for dada por $\Omega = \omega \hat{k}$, tal que seja possível considerar que $\hat{i}'$ é coincidente com $\hat{u}$, então, temos a equação clássica mais geral para a dinâmica do momento de dipolo magnético durante o fenômeno de ressonância:

$$\left(\frac{d}{dt}\mu\right)_{gir} = \mu \times [\gamma B_1 \hat{i}' + (\gamma B_0 + \omega) \hat{k}] \quad (3.25)$$

ou, então,

$$\left(\frac{d}{dt}\mu\right)_{gir} = \mu \times \gamma \left[B_1 \hat{i}' + \left(B_0 + \frac{\omega}{\gamma} \right) \hat{k} \right]. \quad (3.26)$$

Para este referencial, o campo magnético aplicado observado é estático. Isto permite que possamos descrever a evolução de μ de maneira semelhante ao que já fizemos anteriormente. Porém, se $\omega = -\gamma B_0$, a equação estará descrevendo a rotação do dipolo apenas em torno da direção transversal $\hat{i}'$.

Assim, a condição de ressonância é caracterizada pela situação em que a frequência do campo transversal, $B_1\omega$, é igual à frequência de Larmor. Nesta condição, o vetor μ , inicialmente na direção $\mathbf{k}$ positiva, irá girar por um ângulo $\theta(t)=\gamma B_1 t$, em relação a $\mathbf{k}$. O ângulo que indica a evolução temporal dos dipolos é, então, dependente do tempo t , o qual é determinado pela duração da aplicação do campo magnético $B_1\omega$.

Como, na prática, esse tempo é bastante curto, o evento de aplicação de um campo B_1 é definido como um pulso magnético, ou pulso de RF. Para um tempo t , tal que a deflexão seja correspondente a um ângulo $\theta=\pi/2$, chamaremos este pulso de pulso de $\pi/2$ (ou de 90°). Já para um tempo t , tal que a deflexão corresponda a $\theta=\pi$, o pulso é chamado de pulso de inversão, ou pulso de π (ou de 180°).

O vetor momento de dipolo magnético descreveu, até agora, o estado de um único núcleo durante o fenômeno de ressonância. Porém, o fenômeno de ressonância magnética não é observado em núcleos isolados, mas sim em uma população deles, também denominado *ensemble*. Classicamente, dizemos que a conformação deste *ensemble* pode dar duas orientações ao sistema: uma paralela a B_0 , na condição de menor energia; ou anti-paralela a B_0 , na conformação de maior energia. Particularmente, na situação de equilíbrio térmico, a proporção entre entes paralelos e antiparalelos ao campo aplicado é governada pela distribuição de Boltzmann [18]:

$$\frac{N_{par}}{N_{antipar}} = e^{\frac{-\Delta E}{k_b T}}, \quad (3.7)$$

em que N_{par} e $N_{antipar}$ correspondem, respectivamente, à população de núcleos paralelos e antiparalelos, k_b é a constante de Boltzmann e T a temperatura absoluta em Kelvin.

Para um sistema em equilíbrio termodinâmico, a população dos núcleos orientada paralelamente ao campo é um pouco maior do que anti-paralela, numa razão de três prótons para cada 10^6 . Isto cria um M , paralelo ao campo B_0 . Portanto, classicamente, este *ensemble* pode ser considerado como o valor macroscópico da magnetização, representado pelo vetor de magnetização total resultante (M).

Podemos dizer que, na transição de níveis de energia de um sistema, uma população de núcleos tem o seu nível de energia alterado pela presença dos fótons de radiofrequência (RF) gerados pelo campo B_1 . O grau da transição está intimamente ligado à inversão desta

população que, por sua vez, está ligada à intensidade da onda eletromagnética, ou seja, à potência da onda de RF.

Então, podemos tratar, teoricamente, toda a dinâmica do vetor $\mathbf{M}$ através de equações diferenciais similares às equações do dipolo magnético individual. Logo, considerando $\mathbf{M}$ na presença de um campo magnético, ele também exibe um movimento de precessão análogo, que será governado pela equação:

$$d\mathbf{M}/dt = \gamma \mathbf{M} \times \mathbf{B}. \quad (3.27)$$

e, conseqüentemente, a dinâmica do vetor magnetização sob a ação de um campo magnético $B_1\hat{u}$ também é equivalente àquela do dipolo magnético individual, tal como mostramos na figura 3.2

Figura 3.2: Representação da dinâmica da magnetização no referencial girante durante o pulso (B_1). O ângulo de deflexão do vetor $\mathbf{M}$ no plano zy' depende da duração do pulso.

SINAL E TEMPOS DE RELAXAÇÃO

Como já discutimos, para retirarmos o sistema da condição de equilíbrio termodinâmico, devemos fornecer energia ao sistema. Em um sistema de spin $1/2$, isso mudará a distribuição de população nos dois estados de energia possíveis. Classicamente, isso pode ser representado pelo deslocamento do vetor magnetização para o plano xy ou, até mesmo, uma inversão do vetor no sentido de $-z$. Por sua vez, esses deslocamentos são determinados pelo pulso do campo magnético de excitação B_1 , determinado pelo tempo em que as bobinas de RF permanecem ligadas.

Após um pulso, o sistema deve voltar à conformação de menor energia, uma vez que ele não pode ganhar energia indefinidamente e, então, deve liberar o excesso de energia através dos mecanismos de relaxação. Sendo assim, as alterações do sistema de spins tendem ao retorno para a configuração inicial de forma natural. O retorno dos spins para um estado de menor energia (estado fundamental), também ocasiona a emissão de fótons com a mesma frequência da energia com que foram excitados. Esse processo envolve a troca de energia entre o sistema de prótons e seus vizinhos, e é caracterizado por um tempo de relaxação específico conhecido por T_1 . Também, a perda de intensidade deste sinal induzido pode ser proveniente de um segundo processo de relaxação, conhecido por T_2 , mas que não envolve troca de energia entre o sistema de spins e a rede.

Assim como para excitação, a detecção do sinal é realizada pelas bobinas de RF, que devem estar posicionadas no plano transversal ao eixo de orientação do campo B_0 . Elas têm a função de fornecer energia aos núcleos do sistema em estudo e, também, de detectar o sinal correspondente ao retorno deste sistema à sua condição de equilíbrio. Após um pulso de 90° , por exemplo, podemos medir a voltagem induzida à medida que o vetor magnetização cruza a seção transversal da bobina. Como o vetor magnetização ora aponta no sentido positivo de y , ora no sentido negativo, medimos um sinal senoidal amortecido cuja frequência é igual a ω_L , seguindo a equação de Larmor. Ainda, como veremos mais adiante, o sinal de resposta, nesse processo de troca de energia entre as bobinas e a amostra de estudo, descreve uma função que está intrinsecamente relacionada às propriedades físico-químicas do sistema.

O sinal detectado é conhecido por FID (Free Induction Decay), quando ele provém de um pulso de 90° e, no caso que ele provém de um pulso de 180° , ele é conhecido como ECO. O eco está relacionado com a reorientação de fase dos spins dos prótons, como veremos mais adiante.

Figura 3.3: Representação do sinal FID detectado pelas bobinas de indução. O decaimento da amplitude do FID é descrito por uma função exponencial ($S(t)$) com uma constante de amortecimento T_2^* .

Tempo de Relaxação T_1

Quando o vetor magnetização é girado por ação de um pulso de 90° , existe a tendência de retorno à configuração inicial. Esse retorno segue a forma de uma função exponencial, de acordo com a figura 3.3. Conforme o tempo passa, a componente z da magnetização cresce. Nessa situação, podemos definir, então, o tempo característico T_1 , como sendo o coeficiente de crescimento exponencial da função. A função que rege as alterações temporais da magnetização, que levam ao tempo de relaxação T_1 , segue a seguinte expressão:

$$M_z(t) = M_0[1 - \exp(-t/T_1)] \quad (3.28)$$

Da equação 3.28, M é a componente da magnetização na projeção do eixo z , M_0 é o módulo da magnetização inicial, T_1 é uma constante e t é o tempo. Quando $t = T_1$, $M_z = 0.63M_0$, indicando que 63% da magnetização já foi restaurada na direção z (Fig. 3.4).

Figura 3.4: Representação gráfica da função de recuperação da componente do vetor magnetização na direção z.

Teoricamente, o mecanismo de relaxação responsável pela recuperação da magnetização longitudinal (M_z) está intimamente relacionado ao restabelecimento da distribuição das populações dos níveis Zeeman de energia, que envolve transferência de energia entre o estado excitado e o estado fundamental.

Muito embora a proporção entre $M_{\text{par}}/M_{\text{antipar}}$, sugerida pela razão $N_{\text{par}}/N_{\text{antipar}}$ da equação 3.7, demonstre um maior número de momentos magnéticos alinhados na direção do campo, após uma inversão desta população por um pulso de excitação, uma perturbação de energia igual à transição (ΔE) também pode acarretar a mudança de estado para outro de mais baixa energia. Essa observação é o fator fundamental nos processos de relaxação. Então, a transferência de energia trata de um fenômeno de emissão estimulada, provocada pela existência de campos magnéticos flutuantes na frequência de Larmor, possibilitando que a rede absorva tal energia.

Devemos considerar que todos os prótons em um material estão sujeitos à presença de campos magnéticos locais de baixa intensidade, produzidos por prótons que formam sua vizinhança. Devido ao movimento relativo dos dipolos magnéticos existentes na vizinhança, esses campos flutuam, gerando um ruído magnético local. Se tais flutuações ocorressem na faixa de frequência que envolve a energia característica ($\Delta E = h\nu$) elas podem induzir uma transição de estados, favorecendo, assim, os processos de relaxação. Então, o tempo de permanência em uma configuração instável, de mais alta energia, depende da probabili-

dade de flutuações do campo magnético local em uma frequência específica. Esta frequência é determinada pelo tempo de correlação entre as moléculas, conforme explicaremos mais adiante. Desse modo, quanto mais provável for essa interação, maior será a influência sobre o processo de relaxação, levando, conseqüentemente, a um tempo de relaxação T_1 mais curto.

Vários são os mecanismos físicos que levam ao aparecimento dessas flutuações de campo. No caso da água, a maior contribuição provém do outro próton de hidrogênio constituinte da molécula. Nesse caso, a interação entre esses dois dipolos magnéticos provoca a transição para o equilíbrio. Entretanto, na presença de moléculas que possuem um elemento paramagnético, a movimentação deste dipolo induz flutuações do campo magnético de mais alta intensidade, as quais têm maior probabilidade de influenciar nos processos de relaxação.

Um segundo fator diz respeito ao movimento das moléculas. Como o processo de relaxação depende fundamentalmente da faixa de frequência da perturbação, as características físicas da vizinhança também determinam a magnitude da interferência. Assim, por exemplo, dipolos magnéticos de pouca mobilidade, como aqueles presentes em ossos ou cartilagens, cuja faixa de frequência está em uma porção de valores baixos do espectro, produzem pouca influência sobre os tempos de relaxação T_1 . Nesses tecidos, os tempos de relaxação T_1 característicos são habitualmente longos. No outro extremo, moléculas que se movem a velocidades mais altas têm características espectrais bastante largas, contribuindo pouco na faixa que engloba ω . Nesse caso, os tempos T_1 característicos também são bem longos. Em uma situação intermediária, moléculas de água ligadas a macromoléculas de proteína, por exemplo, causam a redução do movimento da água e favorecem a relaxação T_1 .

Em resumo, o processo de decaimento T_1 é uma conseqüência da translação e rotação de núcleos vizinhos que fazem surgir flutuações locais de campo magnético. Se a frequência dessas flutuações está próxima de ω , o núcleo que presencia essas mudanças de campo pode sofrer transições entre diferentes estados de energia.

Tempos de Relaxação T_2 e T_2^*

Uma característica importante do processo de ressonância é a perda de coerência de fase. Por exemplo, em um sistema cuja magnetização foi girada de 90° , por um processo resso-

nante, o vetor de magnetização no plano x-y (M_{xy}) terá módulo idêntico ao da magnetização inicial (M_0). Em uma condição hipotética, a magnetização M_{xy} permaneceria inalterada, girando no plano x-y com frequência ω . Entretanto, por outros processos de relaxação ligados à perda de coerência de fase entre os diferentes vetores momentos magnéticos (μ) que constituem o vetor magnetização, ocorre redução do valor de M_{xy} ao longo do tempo.

Didaticamente, poderíamos pensar que, imediatamente após a aplicação do pulso de 90° , todos os vetores de dipolo magnético permaneceriam girando em conjunto, i.e., em fase, com uma frequência ω . Porém, na realidade, após um breve período de tempo, eles giram com frequências ligeiramente diferentes de ω , resultando em uma perda de coerência de fase entre os vários momentos de dipolo que formam o vetor M .

Os fatores que levam a essa situação estão ligados à equação de Larmor, $\omega = \gamma B$, uma vez que a mudança do valor do campo local, B , induz uma alteração na frequência de precessão dos prótons locais. Como resultado, teremos uma pequena diferença de ω em relação a uma outra região próxima, onde o campo seja diferente, levando a uma consequente diferença de fase entre os prótons destas duas regiões.

O tempo de relaxação T_2 , em termos de M_{xy} , pode ser definido matematicamente como:

$$M_{xy} = M_0 \cdot \exp(-t/T_2). \quad M_y(t) = M_{xy} \cos \omega_0 t \exp(-t/T_2) \quad (3.29)$$

Pela expressão acima, o tempo de relaxação T_2 é definido como sendo o coeficiente de decaimento exponencial da função que rege o sinal de magnetização. Vemos que, quando $t = T_2$, $M_{xy} = 0.37M_0$. Dessa maneira, T_2 também pode ser considerado como o período necessário para que a magnetização do plano x-y seja igual a 37% da magnetização original após a absorção ressonante. Um gráfico desse processo, descrito pela equação 3.29, é apresentado na figura 3.5.

Figura 3.5: Representação gráfica da função de perda de coerência de fase da componente do vetor magnetização no plano xy.

Do ponto de vista físico, essas variações locais do campo estático B_0 são, em parte, provocadas por processos semelhantes aos descritos para T_1 anteriormente. Contudo, somente flutuações de baixa frequência têm efeito preponderante sobre T_2 . Além disso, as flutuações em torno da frequência de Larmor, que induzem T_1 , também resultam numa perda da magnetização M_{xy} , provocando, indiretamente, um encurtamento de T_2 . Por esse motivo simples, T_2 é sempre menor ou igual a T_1 .

Na prática, o decaimento da magnetização transversal observado no FID não retrata somente o tempo de relaxação T_2 . Um segundo componente desse processo vem da não homogeneidade do campo magnético (ΔB), $1/T_{2 \text{ inom}}$, devido às imperfeições instrumentais de todo e qualquer sistema. Tal imperfeição causa o aparecimento de pequenas perturbações magnéticas locais. Desse novo componente definimos um tempo de relaxação efetivo, conhecido como T_2^* , que reflete as variações devidas aos dois processos independentes: inhomogeneidade de campo devido ao aparelho e flutuações locais devidas à vizinhança. De forma geral, podemos dizer que:

$$1/T_2^* = 1/T_2 + 1/T_{2 \text{ inom}} \quad (3.30)$$

Então, T_2^* não mede apenas uma propriedade intrínseca do tecido, pois depende do equipamento de medida. Contudo, veremos adiante alguns meios de separarmos T_2 de T_2^* .

CAPÍTULO 4

RELAXOMETRIA

Variações no tempo de relaxação existem, dependendo do material ou do tecido biológico em questão. Ainda, podemos considerar que essa variação deve existir se houver alguma alteração física ou química neste meio. Na tabela 4.1, apresentamos os tempos de relaxação de alguns dos tecidos do corpo humano.

Tecido	T ₁ (ms) para intensidades de campo de:		T ₂ (ms)
	0.5 T	1.5T	
Gordura (adiposa)	200	260	80
Fígado	320	490	45
Rins	500	650	60
Substância branca	530	780	90
Baco	540	780	60
Músculo	550	870	50
Substância cinzenta	650	920	100
Fluido Cérebro-espinhal	2000	2400	180

Tabela 4.1: Tempos de relaxação característicos de alguns tecidos do corpo humano.

A relaxometria (do inglês: *relaxometry*) é uma poderosa ferramenta para a investigação das propriedades químicas e físicas das soluções, através da medida dos seus tempos de relaxação T_1 e T_2 . Os estudos relaxométricos visam caracterizar algumas amostras conforme as taxas de relaxação em determinadas condições físico-químicas, como: intensidade do campo magnético, temperatura, viscosidade, composição e estrutura química, concentração de soluto na solução, etc. [9,19,42,47]. A relaxometria tem, ainda, aplicações em diversos setores, como na medicina e na agricultura [19,42-47]. Na medicina, ela permite investigar novos agentes de contrastes, a composição química e, até mesmo, a fisiologia de determinados tecidos [9,42-44].

A relaxividade é um parâmetro que relaciona a taxa de relaxação $1/T_1$ ou $1/T_2$ de uma solução em função da concentração de agentes relaxantes (C) [9], que pode ser expressa por:

$$R_1 = 1/T_1 \cdot [C]. \quad (4.1)$$

$$R_2 = 1/T_2 \cdot [C]. \quad (4.2)$$

Vários elementos podem ser considerados agentes relaxantes de uma solução, como as proteínas, os lipídios, os carboidratos e os sais minerais. Porém, os agentes relaxantes de maior interesse são íons paramagnéticos Fe(III), Mn (II), Mn(III), Cu (II), Gd (III) etc. O efeito destes agentes está baseado, principalmente, nos ruídos magnéticos que provocam alterações na magnetização da solução. Assim, a presença de substâncias paramagnéticas em uma solução altera o tempo de relaxação dos núcleos de hidrogênio, alterando, localmente, a intensidade do sinal de ressonância. Também, estudos relaxométricos de soluções viscosas, ricas em polissacarídeos, indicam que a viscosidade das soluções tem correspondência com a diminuição do seu sinal ponderado em T_2 [45-47]. Então, existem dois fatores predominantes para a alteração dos tempos de relaxação de uma solução: a presença de substâncias paramagnéticas e o grau de mobilidade delas, que pode ser associado à viscosidade da solução ou à sua estrutura química [9,45-47].

A propriedade paramagnética indica que estas substâncias apresentam momento de dipolo magnético, e que a movimentação delas cria flutuações do campo magnético local. Como já vimos, a relaxação spin-rede é estimulada por flutuações magnéticas com frequência próxima da de Larmor, enquanto que a relaxação spin-spin é afetada pelas flutuações de baixa frequência.

Geralmente, nas soluções de contraste, os íons paramagnéticos estão complexados em macromoléculas, na forma de quelatos. Então, o tamanho destes quelatos e a viscosidade da solução podem determinar a mobilidade destes íons, o que corresponde a mudanças na frequência das flutuações. Além destes parâmetros, a grandeza do momento de dipolo magnético destes elementos também influi na intensidade de campo magnético local. Assim, cada substância deve apresentar uma relaxividade característica.

As medidas relaxométricas podem ser realizadas em espectrômetros de RMN, por técnicas baseadas nas mudanças das seqüências de pulsos. Os métodos mais comuns para determinação de T_1 são: a saturação progressiva, a inversão-recuperação e a saturação-recuperação, além de suas variantes. Já as medidas de T_2 são feitas por seqüências do tipo CPMG (Carr-Purcell-Meiboom-Gill), que são variações das seqüências padrões do tipo eco de spin (*Spin Echo*) [17-20].

SEQUÊNCIAS DE PULSOS

Uma seqüência de pulsos é construída conforme os vários tipos de pulsos de RF aplicados, o intervalo entre cada pulso e o tempo de aquisição do sinal. A seguir, veremos duas seqüências fundamentais que foram utilizadas em nesta pesquisa, a inversão-recuperação e a CPMG.

Inversão e Recuperação (IR)

A técnica de IR consiste, basicamente, de Três passos: uma inversão da magnetização com um pulso de 180° ; um tempo τ em que se espera para ocorrer a relaxação; e a aplicação de um pulso de 90° para a leitura da intensidade de sinal da magnetização (I). A figura 4.1 demonstra, vetorialmente, o efeito da seqüência de pulso de inversão-recuperação sobre a magnetização.

Figura 4.1: Representação vetorial dos eventos da sequência de inversão-recuperação [19].

Tanto em relaxometria quanto em medidas espectroscópicas, para se obter uma melhor relação sinal-ruído, do inglês *Signal to Noise Ratio* (SNR), repete-se a sequência n vezes. O tempo entre a aplicação de pulsos consecutivos de RF é conhecido como TR. Um espaçamento de tempo (TR) superior a $5T_1$ é colocado entre a aquisição de cada espectro para assegurar o restabelecimento do equilíbrio, antes do início de uma nova sequência. Com isto, o tempo de relaxação T_1 tem um efeito prático marcante. Se for longo, o tempo total de uma análise de RMN se estende muito, uma vez que cada sequência de pulsos deverá ser precedida por um tempo da ordem de $5T_1$.

A recuperação da magnetização vai depender de T_1 e τ , podendo ser explicitada em função da intensidade do sinal da seguinte forma:

$$I(\tau) = I_0 [1 - 2\exp(-\tau/T_1)] \quad (4.3)$$

em que I_0 é a intensidade do sinal para $TR > 5T_1$.

As medidas da intensidade do sinal podem ser ajustadas sob a forma de um gráfico semi-logarítmico de $\ln[I_0 - I(\tau)]$ versus as variações de τ , definindo uma reta cuja inclinação é $-1/T_1$:

$$\begin{aligned} I(t) &= I_0 [1 - 2\exp(-t/T_1)] \\ I_0 - I(t) &= 2I_0 \exp(-t/T_1) \\ \ln[I_0 - I(t)] &= \ln 2I_0 - t/T_1 \end{aligned} \quad (4.4)$$

o que pode ser descrito como uma equação linear do tipo $F[I(t)] = A + B.t$, em que A é o coeficiente linear e B é o coeficiente angular da reta, que é equivalente à taxa de relaxação $(1/T_1)$ medida.

Outra forma de calcular T_1 , a partir dos valores medidos, é pelo tempo que a intensidade do sinal leva para atingir um valor nulo, representado por $I(t = t_0) = 0$. Esta consideração nos leva a deduzir uma expressão simples para o cálculo de T_1 :

$$0 = 1 - 2\exp(-t_0/T_1)$$

$$1 = 2\exp(-t_0/T_1)$$

$$1/2 = \exp(-t_0/T_1)$$

$$\ln 1/2 = -t_0/T_1$$

$$\ln 2 = t_0/T_1$$

$$T_1 = 1/\ln 2 \cdot t_0$$

$$T_1 = 1,443 \cdot t_0 \quad (4.5)$$

CPMG (ou Eco de Spins)

Normalmente, para medirmos T_2 , utilizamos a técnica de eco de spin, ou *spin echo*. Simplificadamente, ela consiste de dois pulsos, um de 90° e outro de 180° , separados por um tempo τ . Neste caso, para se obter uma melhoria na relação sinal ruído, também se repete a seqüência n vezes. Uma segunda diferença dessa seqüência para a IR é o fato do pulso de 180° ser aplicado no plano x-y.

Com essa técnica, um eco é formado, indicando a recuperação da intensidade do sinal em 2τ a partir do pulso de 90° . Novamente, para que a magnetização retorne ao equilíbrio, dessa forma evitando a influência de T_1 nas medidas, um intervalo TR superior a $5T_1$ é escolhido entre a aquisição de cada espectro. Para uma melhor compreensão desta seqüência, podemos analisar o comportamento do sistema de spins sob a forma vetorial, conforme ilustrado na figura 4.2.

Com a aplicação de um pulso de 90° (fig. 2a), a magnetização resultante é deslocada para o eixo y' . Após o término do pulso, os spins começam a se defasar de acordo com T_2^* . Os

vetores - e + representam, respectivamente, os spins com frequências de precessão inferiores e superiores à frequência de rotação do referencial girante. Durante o intervalo de tempo τ (fig. 2b), a defasagem no referencial girante pode ser visto como se ambos os vetores se distanciassem do eixo y' , o vetor + girando no sentido horário e o vetor - no sentido anti-horário. Com a aplicação de um pulso de 180° (fig. 2c), agora no plano, os vetores são rebatidos em torno do eixo x' com a direção e a velocidade de rotação inalteradas. Desta forma, ao final do intervalo de tempo 2τ os vetores se refocalizam gerando o chamado eco de spin (fig. 2d).

Figura 4.2 : Representação vetorial do sistema de spins durante o experimento de spin eco [19]. a) após pulso de 90° ; b) durante o intervalo τ ; c) após pulso de 180° ; d) após o intervalo 2τ .

Neste mecanismo, a intensidade de cada eco formado diminui em relação ao início do FID (figura 4.3), somente pelo T_2 natural da amostra, que é irreversível e independente da homogeneidade do campo magnético. Como a intensidade do eco (I_{eco}), depende de τ e T_2 ,

$$I_{eco}(2\tau) \propto \exp(-2\tau/T_2), \quad (4.6)$$

podemos encontrar T_2 a partir do coeficiente de decaimento da I_{eco} do ajuste exponencial da curva, ou através de um gráfico semilogarítmico da intensidade do eco em função de vários valores de τ , cuja inclinação da reta é T_2 .

Figura 4.3: Gráfico experimental da recuperação de M_{xy} a partir do decaimento da amplitude dos sinais de eco.

Um fator que pode afetar as medidas é a SNR, que nos dá um parâmetro da sensibilidade da medida. Dentre os diversos itens que afetam a SNR, temos: a concentração dos spins, a razão giromagnética, a intensidade do campo, a homogeneidade do campo, a temperatura, a solubilidade da solução, o design da bobina, a janela espectral, o número de repetições da medida e uma sequência apropriada.

As maiores fontes de erros nas medidas de relaxometria provêm da má calibração do pulso ou da frequência, da não-homogeneidade de campo devido ao equipamento, da utilização de seqüências inadequadas ou, então, por equívocos no método de análise.

CAPÍTULO 5

MRI

A tomografia por RMN é uma técnica capaz de gerar imagens de fatias (tomos) de alguma estrutura, como órgãos ou tecidos biológicos, a partir de características dos sinais de ressonância. A formação dessas imagens envolve, indiretamente, o mapeamento espacial de características físico-químicas distintas dos tecidos pela aplicação de seqüências de pulsos bem específicas. Atualmente, a variedade dessas seqüências amplia a quantidade e qualidade das experiências que podem ser executadas em equipamentos de MRI. Esse método pode ser melhor compreendido com o entendimento de conceitos básicos da formação das imagens. Nesta seção, forneceremos uma idéia intuitiva do método de aquisição, análise e processamento do sinal na formação de imagens por RMN.

Primeiro, é necessário entendermos que qualquer imagem digital é formada por um número finito de elementos, sendo cada um desses elementos denominado *pixel*. O tamanho da imagem pode ser indicado pelo número de *pixels* contidos nela. Além disso, cabe acrescentar que cada *pixel* tem, associado a ele, um valor indicativo de intensidade daquele ponto, que, no caso de RMN, se refere à intensidade do sinal adquirido para uma dada unidade de volume da amostra, chamada de *voxel*. Podemos, então, considerar que a resolução espacial de uma imagem é dada pela capacidade de distinguirmos dois pontos vizinhos. Isto pode ser controlado pelo número de *pixels* ou *voxels*. Quanto menor o *voxel*, ou volume que se consegue adquirir um sinal, maior será a resolução espacial da imagem. A qualidade de uma imagem é reflexo do número de *voxels* que cobre dada região do espaço ou campo de visão, do inglês *Field of View* (FOV) [17].

Já o contraste de uma imagem refere-se à representação gráfica e é definido pelas diferenças de intensidades entre uma região e outra. O contraste pode ser entendido como a capacidade de se localizar uma estrutura conforme diferenças na intensidade de brilho da imagem desta estrutura em relação ao brilho de estruturas vizinhas. Uma imagem tem alto contraste de uma estrutura quando apresenta sinal intenso (branco na imagem) para o tecido observado e sinal fraco (escuro na imagem) para a vizinhança, ou vice-versa [17].

SEQÜÊNCIAS DE PULSOS EM MRI

Em MRI, as seqüências de pulsos são, fundamentalmente, as mesmas utilizadas em espectroscopia por RMN, porém sofrem algumas adaptações para reduzir o tempo de aquisição das imagens. Ainda, existem outras variações das principais seqüências que visam realçar mais algumas áreas patológicas dos tecidos conforme as suas composições. Além disso, a principal diferença entre a RMN e MRI é o aparecimento dos gradientes nas seqüências de MRI para fazer a codificação espacial dos *voxels*. Veremos, a seguir, mais algumas informações da principal seqüência utilizada neste trabalho.

Eco de Spins

Dentre as seqüências existentes, a eco de spins (Spin Echo) nos permite apreciar uma visão mais clara do fenômeno de mapeamento espacial dos sinais de RMN e da possibilidade de manipulação do contraste. Como vimos anteriormente, a seqüência Eco de Spins visa restabelecer a perda de coerência de fase entre os vários vetores de momento magnético que formam o vetor magnetização para, então, permitir a separação dos tempos de relaxação T_2 e T_2^* .

Em MRI, o tempo decorrido entre a aplicação do pulso de 90° e o pico central do sinal de eco induzido é um importante parâmetro conhecido como tempo ao eco (TE). Outro importante parâmetro é o tempo de repetição da seqüência (TR), já visto anteriormente, caracterizado pelo tempo de aplicação de dois pulsos de 90° sucessivos (ver fig. 3.1). Um diferencial das seqüências em MRI é a manipulação desses dois parâmetros, TE e TR, que permite determinar os diferentes contrastes das imagens, como veremos a seguir.

Na figura 5.1, apresentamos essas seqüências, observando um decaimento exponencial, de constante de tempo igual a T_2 e uma linha que corresponde ao decaimento devido a T_2^* , de decaimento mais rápido.

Figura 5.1: Representação esquemática de uma sequência de pulsos Spin-echo. A aplicação de sucessivos pulsos de π faz aparecerem múltiplos padrões de eco. Observa-se a separação entre T_2 e T_2^* . Representamos, também, a definição dos tempos característicos TR e TE nesta sequência.

MECANISMOS DE CONTRASTE PELA PONDERAÇÃO DAS SEQUÊNCIAS

As imagens por RMN correspondem às medidas dos sinais de ressonância magnética para diferentes porções da amostra. Usualmente, o valor absoluto dessa medida não é importante, o que importa é a habilidade de detectar diferenças no sinal entre dois tecidos distintos.

A MRI tem, na sua versatilidade, uma das suas grandes vantagens sobre outras técnicas de imagens médicas. Em imagens por Tomografia Computadorizada, por exemplo, a geração dos contrastes está fundamentada em uma única propriedade física, que representa a capacidade do tecido de absorver mais ou menos radiação. Por outro lado, na MRI, o contraste pode estar baseado em várias características físicas: T_1 , T_2 , densidade de prótons (DP), quantidade de fluxo, dentre outras.

Usualmente, imagens que usam T_1 como fonte para o mapeamento são chamadas de imagens ponderadas em T_1 . Analogamente, podemos ter imagens ponderadas em T_2 , em densidade de prótons, DP, etc. Desse modo, podemos diferenciar regiões normais das patológicas, que apresentam características físicas distintas, através das diferenças de brilho apresentadas em um dos tipos de ponderações: T_1 , T_2 ou DP. A ponderação do contraste, por sua vez, está fundamentada na escolha adequada dos parâmetros das sequências, como TE, TR etc.

Para exemplificar a possibilidade de manipularmos o contraste pela ponderação dos parâmetros das seqüências, como TE e TR , vamos descrever o que ocorre em seqüências tipo Eco de Spin. Neste caso, o tipo de contraste mais intuitivo é a ponderação na densidade de prótons. Quanto maior a densidade local, maior será o brilho daquela região da amostra. Entretanto, além da densidade de prótons, os sinais de ressonância serão influenciados pelos processos de relaxação T_1 e T_2 .

Para obter uma imagem realmente ponderada em DP devemos minimizar os efeitos de T_1 e T_2 , de modo que diferenças locais dessas duas propriedades não resultem em alterações significativas dos sinais de RMN detectados. Para isso, os tempos TR e TE devem ser ajustados adequadamente. Em primeiro lugar, temos que prover nossa seqüência de um tempo de repetição, TR , suficientemente longo, na intenção de que a magnetização M_z já tenha retornado, ou pelo menos esteja próxima, à configuração inicial, ou seja, paralelo a B_0 , em toda a extensão da amostra. Isto garante que diferenças de contraste devido a diferenças em T_1 sejam minimizadas. Além disso, devemos eliminar a influência de T_2 sobre o contraste das imagens. Para isto, TE deve ser curto. Nessa situação, praticamente, não existirá relaxação spin-spin quando do aparecimento do sinal de eco, minimizando a influência de T_2 sobre o contraste da imagem. Então, seqüências cujos TR são longos e TE são curtos promovem o aparecimento de imagens ponderadas em DP.

Podemos, também, formar uma imagem ponderada em T_1 . Os tecidos cujos T_1 sejam longos terão uma recuperação de M_z demorada, ao passo que nos tecidos com T_1 curto, a magnetização rapidamente retornará à conformação paralela ao campo. Um TR muito longo possibilita o retorno completo de M_z . Porém, TR s adequadamente escolhidos, curtos, podem medir diferenças em T_1 , pois, neste tempo, o sinal dos tecidos com T_1 curto será pequeno e o sinal dos tecidos com T_1 longo será grande. Temos, ainda, que diminuir a influência de T_2 . Para isso, TE deve ser curto, minimizando os processos de perda de coerência de fase. Assim, tecidos que possuam T_1 curtos, por conseguinte mais brilhantes, apresentarão uma amplitude de eco superior àqueles com T_1 longos.

Por fim, para gerar imagens ponderadas em T_2 , ao contrário do que foi feito para o caso de imagens ponderadas em DP, o TE deve ser da ordem de T_2 , de modo que as regiões com T_2 mais longos apresentarão um eco mais intenso que aquelas com T_2 curtos. Já TR deve ser longo, para minimizar a influência de T_1 , de modo análogo às imagens ponderadas em DP. Nesse caso, regiões com T_2 curtos aparecem menos brilhantes que aquelas com T_2 longo. Em resumo, o contraste em T_2 é obtido com seqüências de pulso que contêm lon-

gos TR e TE, que proporcionam uma boa separação entre curvas de relaxação dependentes de T_2 .

É importante notar que não há como evitar a influência da densidade de prótons na intensidade do sinal, tanto nas imagens ponderadas em T_1 como em T_2 . Portanto, alguns casos serão mascarados por diferenças em T_1 , ou T_2 , concorrendo às diferenças na densidade de próton.

A figura 5.2 ilustra os contrastes típicos mais usados nos serviços hospitalares para exames do abdome. A mesma região do abdome é visualizada por imagens de ressonância ponderadas em duas características físicas distintas. À esquerda, observamos uma imagem axial adquirida com a seqüência Spin-Echo ponderada em T_1 e, à direita, a mesma região, agora ponderada em T_2 . Para exames abdominais, as imagens ponderadas na DP não fazem parte da rotina, porém, para exames cerebrais, elas são bem mais comuns.

Figura 5.2: Imagens transversais do abdome adquiridas com os métodos de contrastes mais utilizados clinicamente: Seqüências Spin-Echo ponderadas em T_1 (esq) e T_2 (dir).

LOCALIZAÇÃO ESPACIAL DA IMAGEM

Apesar de possuímos métodos capazes de extrair informações importantes sobre características físicas de um conjunto de núcleos susceptível à ressonância magnética, as bobinas de RF detectam o sinal de toda a amostra sem distinguir a localização exata da contribuição

de cada voxel. Então, para constituirmos uma imagem é necessário um artifício capaz de distinguir os sinais provenientes das diferentes regiões da amostra.

Nesta seção, devemos mostrar como é possível adquirir informações físicas pertinentes de cada região específica do espaço para, depois, analisando-as matematicamente, poder montar uma imagem. O método mais geral para isto está baseado na manipulação dos sinais de ressonância no domínio da frequência a partir da aplicação de gradientes de campo magnético.

O gradiente de campo pode ser definido como uma variação da intensidade do campo magnético ao longo de uma direção espacial. No caso da MRI, formamos uma distribuição espacial de diferentes campos, de modo que, para cada ponto do espaço, ele tenha um valor distinto.

Se formos capazes de fazer com que o campo magnético B_z varie sua intensidade ao longo, por exemplo, da direção z , teremos:

$$\mathbf{B}_z = (B_0 + G_z \cdot \mathbf{r}) \mathbf{k}, \quad (5.1)$$

Assim, para cada ponto do espaço teremos um campo magnético apontando na direção z , cujo módulo depende das funções G_x , G_y e G_z . O gradiente de campo na direção z varia o valor do campo à medida que variamos o valor de z . Nas outras duas direções, também, as mudanças nos valores de B_0 se dão na direção z , ou seja, no plano x - y o campo magnético também está na direção z . À medida que nos movemos nas direções x ou y , os valores de B_z são alterados. Em resumo, a direção das mudanças dos valores do campo é independente da direção do campo em si.

Em consequência da aplicação do gradiente de campo, a frequência de Larmor é diferente para cada ponto do espaço:

$$\omega(\mathbf{r}) = \gamma (\mathbf{B}_0 + \mathbf{G} \cdot \mathbf{r}) \quad (5.2)$$

Podemos, então, selecionar quais são as porções do objeto (x, y, z), que tem frequência única ($\omega_{x,y,z}$), que serão excitadas pela aplicação de pulsos de RF seletivos. Com isso, cada região resolvida espacialmente experimenta um campo magnético estático diferente (B), dado por $B = B_0 + G_z \cdot z$.

Se aplicarmos um pulso de RF $\pi/2$ seletivo às frequências de precessão ω , somente os vetores de magnetização onde $B = B_0$ terão sua orientação defletida para o plano x-y, continuando a girar com frequência angular ω , obedecendo, em seguida, os processos de relaxação. Nesse caso, esclareça-se, o pulso de RF não contém uma única frequência. Na realidade, ele é composto por uma banda de frequências que determina a espessura da fatia (Δz). A dependência de Δz com a faixa de frequência $\Delta\omega$ do pulso de RF obedece à seguinte relação:

$$\Delta z = \Delta\omega / \gamma G_z \quad (5.3)$$

Para efeitos didáticos, podemos pensar como um processo seqüencial. Primeiro, definimos o plano, onde será aplicado o pulso de $\pi/2$, girando a magnetização de uma fatia específica. Em seguida, aplicamos gradientes de campo nas duas outras direções, selecionando, assim, todos os pontos da fatia. Selecionando outro plano, aplicamos um outro gradiente em z, mais gradientes em x e y, e codificamos a região. Assim, esse processo pode ser repetido inúmeras vezes, até que toda a região de interesse seja mapeada. Porém, o FID continua sendo um sinal dado pela composição de todas essas frequências e suas diferentes amplitudes.

O FID é analisado e resolvido através da implementação computacional da Transformada de Fourier. De maneira geral, o formalismo de Fourier permite que possamos decompor qualquer função periódica $S(t)$, definida sobre um intervalo finito, em uma combinação linear de senos e co-senos, de modo que:

$$S(t_j) = a_0 + \sum_{k=1}^{\infty} [a_k \cos(\omega_0 t_j) + b_k \text{sen}(\omega_0 t_j)], \quad (5.4)$$

em que os coeficientes a_k e b_k são encontrados através de:

$$a_k = \frac{1}{N} \sum_{j=0}^{N-1} y_j \cos\left(\frac{2\pi jk}{N}\right) \quad \text{e} \quad b_k = \frac{1}{N} \sum_{j=0}^{N-1} y_j \text{sen}\left(\frac{2\pi jk}{N}\right). \quad (5.5)$$

Essa série, conhecida como Série de Fourier permite, em princípio, o estudo dos componentes de frequência que formam um sinal. Essa é a mesma idéia fundamental que está por trás do método da Transformada de Fourier bidimensional aplicada à MRI. Ou seja, este método busca diferenças entre os padrões de frequência e de fase dos sinais de RMN provenientes de diferentes porções da amostra.

A Transformada de Fourier nos fornece a informação da frequência, da fase e da amplitude das componentes do sinal de RMN individualmente. Então, como conhecemos a frequência de cada fonte dos sinais medidos, $\omega(\mathbf{r})$, codificados pelo gradiente de campo magnético, podemos reconstruir computacionalmente a matriz da imagem atribuindo a intensidade de sinal de cada componente de frequência medido à respectiva localização espacial.

Matematicamente, devemos considerar que o sinal medido, logo após o pulso de 90° , vai depender da magnetização do objeto de uma pequena porção espacial (Δx) que tem módulo igual a:

$$dm = M_0 e^{i\omega t} \cdot e^{\frac{-t}{T_2}} dx. \quad (5.6)$$

Como sabemos que a frequência ω é codificada através da amostra, pela aplicação de gradientes de campo cuja forma é, em uma dimensão, igual a $B = B_0 + G_x x$, e, consequentemente, $\omega = \gamma(B_0 + G_x x)$. Como resultado, o sinal medido é dado por:

$$S(t) \propto \int_x M_0(x) e^{i\gamma(B_0 + G_x x)t} e^{\frac{-t}{T_2}} dx, \quad (5.7)$$

ou, simplesmente:

$$S(t) \propto \int_x M_0(x) e^{i\gamma G_x x t} e^{\frac{-t}{T_2}} dx. \quad (5.8)$$

Então, a aplicação das integrais de Fourier vai nos levar a uma outra representação do sinal, no que chamamos de espaço das frequências, espaço recíproco ou, simplesmente, espaço-k. O vetor do espaço recíproco, ou espaço-k, é definido por: $k(t) = \gamma G_x t$. Substituindo-se essa relação na expressão acima, temos:

$$S[k(t)] \propto \int M_0(x) e^{ik(t)x} e^{\frac{-k(t)}{\gamma G_x T_2}} dx, \quad (5.9)$$

logo:

$$S[k(t)] \propto e^{\frac{-k(t)}{\gamma G_x T_2}} \int M_0(x) e^{ik(t)x} dx. \quad (5.10)$$

A expressão acima pode ser generalizada para duas dimensões, de modo que:

$$S[k_x(t), k_y(t)] \propto \int e^{j[k_x x + k_y y]} dx dy, \quad (5.11)$$

corresponde ao sinal, FID, registrado pela bobina receptora após a aplicação do gradiente de fase G_y e de leitura G_x . Em métodos convencionais, a aplicação de um gradiente é mantida constante (gradiente de leitura - *readout gradient*), enquanto que um segundo varia.

Os eixos coordenados desse novo espaço, k_x e k_y , tipicamente conhecidos como gradientes de codificação de frequência e de fase, definem toda a matriz do espaço-k. Além disso, cada seqüência de aplicação dos gradientes, que determina a técnica de MRI usada, resulta em diferentes trajetórias no espaço-k.

CAPÍTULO 6

AGENTES DE CONTRASTE EM MRI

RELAXIVIDADE DE AGENTES PARAMAGNÉTICOS

Conforme vimos anteriormente, podemos alterar os parâmetros TR, TE e TI em cada tipo de seqüência, e, com isso, alterar a intensidade do sinal para cada tecido na imagem. Porém, há ocasiões em que as diferenças de densidade de prótons, de T_1 e de T_2 não são suficientes para separar processos patológicos de tecidos normais. Nestes casos, faz-se necessário a utilização de um agente de contraste [9,18,24].

Desde o desenvolvimento do *gadopentate dimeglumine* (Gd-DTPA), muitos outros agentes de contraste têm sido formulados. Além disso, nos últimos anos, têm surgido muitas pesquisas sobre as diversas aplicações clínicas e novos protocolos para a utilização destes contrastes no diagnóstico por MRI [6,9,17,18,24,47].

Para compreender o papel de um agente de contraste e dos mecanismos de contraste, devemos recordar, do capítulo anterior, a ação dos tempos de relaxação de um material sobre o sinal de ressonância. Afinal, a própria alteração dos tempos de relaxação de um tecido, pela inserção do material de contraste, seja por via endovenosa ou oral, altera, a intensidade de sinal deste meio e pode causar um efeito de contraste na imagem conforme o protocolo e o tipo de seqüência utilizada. Diversas estratégias podem ser tomadas no sentido de desenvolver um agente de contraste para MRI. Fundamentalmente, é necessário que estes agentes desempenhem o papel de gerar contraste nos tecidos biológicos, melhorando a sensibilidade e a especificidade do diagnóstico, com a menor dose possível, e que permaneça na região de interesse durante um tempo suficiente longo para a aquisição das imagens [9,18,24].

Por outro lado, para que um agente tenha potencial diagnóstico, ele deve ser quimicamente versátil, de forma a possuir uma afinidade com um tecido específico (especificidade) e possibilitar a localização seletiva dele. Por exemplo, um agente com especificidade hepática acumula-se no tecido hepático em uma concentração maior do que em outros tecidos. Dessa forma, o aumento de contraste acaba dependendo da concentração do agente enviado

localmente ao tecido de interesse. Então, a habilidade de um agente de contraste em alterar os tempos de relaxação T_1 e T_2 do tecido depende das suas respectivas relaxividades R_1 e R_2 (eqs. 4.1 e 4.2) [9,18].

O realce de contraste em MRI, baseado na relaxividade, pode ser associado com um ou com os dois processos de relaxação, T_1 ou T_2 . Fisicamente, as bases T_1 e T_2 são integralmente acopladas na origem. Porém, para cada seqüência de pulsos utilizada na aquisição das imagens, um dos processos pode sobressair ao outro.

Os agentes de contraste podem ser categorizados de acordo com o grau de mudança na intensidade de sinal, ou do brilho na imagem de ressonância. Um agente de contraste que reduz T_1 é considerado um agente de realce positivo, pois uma redução de T_1 resulta no aumento de sinal. Já os agentes de contraste que diminuem T_2 são, usualmente, chamados de agentes de realce negativos, pois induzem uma rápida defasagem de spin, que resulta em uma diminuição do sinal. Ainda assim, existem agentes que atuam tanto na redução de T_1 como de T_2 , chamados de agentes de contraste bifásicos [3]

Como vimos, as substâncias paramagnéticas são capazes de afetar a intensidade do sinal e, conseqüentemente, o contraste em MRI, diminuindo ambos os tempos de relaxações T_1 e T_2 dos tecidos nos quais reside. Esse tipo de substância possui certas propriedades físicas que promovem alterações no contraste entre os tecidos de forma mais efetiva, por isso são de grande interesse aos estudos farmacológicos destinados à MRI. Neste caso, o papel do agente de contraste é alterar a intensidade e a freqüência das flutuações do campo magnético local que, conseqüentemente, alteram os tempos de relaxação T_1 e T_2 , resultando na mudança de intensidade de sinal da imagem.

Sob baixas concentrações, o principal efeito das soluções paramagnéticas é a diminuição de T_1 . Em seqüências spin-echo, para imagens ponderadas em T_1 , há um aumento na intensidade do sinal. A diminuição em T_2 é insignificante.

Aumentando a concentração da substância paramagnética, obtemos uma contínua diminuição de T_1 e um aumento do sinal em imagens ponderadas em T_1 . Porém, até um certo ponto, pois, com o aumento da concentração, há um aumento dos momentos de dipolo magnético suficientemente capaz de retirar a freqüência de precessão dos spins da condição de ressonância, resultando na diminuição da intensidade do sinal detectado (fig.6.1) [38].

Figura 6.1: Representação gráfica da intensidade de sinal de uma imagem spin-echo ponderada em T_1 em função da concentração de substâncias paramagnéticas.

Os momentos magnéticos são diretamente proporcionais à raiz quadrada da susceptibilidade. Uma maior susceptibilidade de um íon leva a um maior momento magnético e uma maior interação entre o íon paramagnético e os prótons da vizinhança. Logo, os íons paramagnéticos com grande susceptibilidade são os que tem maior potencial como agentes de contraste. Muitos elementos na tabela periódica são paramagnéticos, mas a maioria dos paramagnéticos com alta susceptibilidade são os metais de transição (Mn, Fe, Co, Ni, Cu) e os lantanídeos (Eu, Gd, Tb, Dy).

AGENTES DE CONTRASTE

Um agente de contraste é empregado em MRI para fornecer diagnósticos com maior sensibilidade e especificidade alterando propriedades intrínsecas dos tecidos que influenciam os mecanismos fundamentais de contraste. Os agentes de contraste podem ser divididos em dois tipos: os endógenos e os exógenos. Os agentes endógenos são os originados do próprio organismo. Podemos citar a deoxi-hemoglobina que possui propriedade paramagnética e é utilizada nos estudos de imagens funcionais por ressonância magnética, conhecidos pela sigla fMRI. Já os agentes de contraste exógenos podem ser divididos, principalmente, em endovenosos e orais. Os agentes endovenosos são amplamente utilizados no estudo do sistema nervoso central, mas também, para estudos de outros sistemas, como no caso do trato gastrointestinal [17].

A primeira geração dos agentes de contrastes endovenosos, para MRI, tinha a propriedade de se distribuir pelo espaço intravascular e no interstício. Eles eram chamados de agentes não-específicos, do inglês “*unspecific agents*”, os quais permitiam a avaliação de parâmetros fisiológicos dos tecidos, como o estado ou a existência da barreira hemato-encefálica. Ainda, compostos que detêm a propriedade de distribuição em tecidos específicos, ou “*tissue-specific distribution*”, passaram a ser desenvolvidos para detectar anormalidades focais ou avaliar a fisiologia dos tecidos, aumentando a capacidade diagnóstica da MRI [24].

Os agentes de contrastes baseados em complexos de íons paramagnéticos têm sido empregados na rotina da MRI em virtude da sua eficiência e sua excelente tolerância. Contudo, o desenvolvimento de novos agentes, baseados em outros tipos de complexos íons-quelatos, tem permitido a redução ainda maior da dose administrada em função do aumento da especificidade alcançada [9,24].

Os agentes endovenosos, devido a sua especificidade, também são amplamente aplicados em imagens do trato GI. Porém, em alguns casos, as imagens do tubo GI ou de tecidos adjacentes requerem a presença de um agente de contraste oral no lúmen a fim de delinear, com clareza, a superfície das paredes do trato GI e as estruturas vizinhas. O uso de agentes de contraste orais torna-se imperativo para gerar opacidade na cavidade abdominal e, conseqüentemente, para a diferenciação destes tecidos com precisão.

Em geral, existem duas situações que se beneficiam do uso de um contraste oral:

1. Estudos do próprio tubo GI, melhorando a visualização das paredes das víceras ocas, da sua distribuição, peristaltismos, esvaziamento e contratilidade.
2. Retirada do sinal das víceras em imagens anatômicas, melhorando o estudo de estruturas menores, ou daquelas que por ventura estejam superpostas umas as outras (Colangiopancreatografia, ou *Magnetic Resonance Colangiopancreatography*-MRCP).

Os agentes orais são idealizados de modo a apresentarem: boa aceitação digestiva, boa acomodação no trato gastrointestinal, homogeneidade do sinal, efeitos de contraste inalterados enquanto se diluem através do trato GI, atoxidade, ausência de efeitos colaterais, o mínimo de estímulo peristáltico e um preço acessível. Ainda, eles podem ser classificados conforme eles aumentam ou reduzem a intensidade de sinal nas cavidades GI [3,9].

Muitas soluções de contraste poderiam ser utilizadas para mudar a intensidade de sinal do trato GI, baseadas em íons de metais paramagnéticos como: Gadolínio (III), Manganês (II), Manganês (III), Ferro (III) e Cobre (II) [1,10,13]. Porém, eles são muito tóxicos para serem usados como agentes de contraste na sua forma livre. Para diminuir a toxicidade, estes íons são complexados com outras moléculas. A blindagem do íon metálico é feita por uma molécula portadora, ou ligante, originando um quelato. Assim, a molécula portadora permite que o íon metálico se torne atóxico além de introduzir uma característica de seletividade, ou seja, a molécula portadora pode ser desenvolvida conforme sua afinidade com um tecido biológico específico, aumentando a especificidade deste agente de contraste [9,18].

Um agente de contraste muito utilizado clinicamente é o gadolínio-DTPA, que é um quelato de íon metálico Gd^{3+} e um ligante, o ácido dietilenotriamina-pentacético. O efeito do Gd-DTPA é de, primeiramente, reduzir T_1 , proporcionando alto sinal em imagens ponderadas em T_1 . Mas, também, ele é capaz de diminuir T_2 , reduzindo o sinal das imagens ponderadas em T_2 [9,17].

Em especial, em um trabalho recente, Chan *et al* [16] verificaram a possibilidade de utilizar um agente de contraste endovenoso (Gd-DTPA) como um agente de contraste oral negativo para ressonância magnética do trato gastrointestinal em exames de MRCP, no intuito de anular os sinais provenientes das alças intestinais. Com o mesmo intuito, Galvão *et al* [14] também verificaram os efeitos da administração de agentes de contrastes convencionais, baseados em soluções tipo SPIO, do inglês *Superparamagnetic Iron Oxides* (SPIOs), para exames de MRCP. Vários outros trabalhos reportam o uso dos SPIOs em imagens do Trato GI, como agentes de contraste orais, devido a sua forte capacidade de reduzir o sinal de T_2 [5,9-14,24]. Isto se deve, fundamentalmente, ao fato deles apresentarem um efeito de susceptibilidade preponderante. Os SPIOs possuem domínios magnéticos intensos, capazes de criar um distúrbio de longo alcance na homogeneidade do campo magnético [5,9-14,24].

Mesmo que muitos agentes sejam comercialmente acessíveis, eles não têm sido utilizados atualmente dentro da rotina médica na maioria dos centros de imagens. Isso se deve a muitos desses fatores, principalmente, os efeitos colaterais e preço [49]. Desse modo, outra variedade de agentes de contraste pode ser encontrada em fontes naturais, tais quais o leite, o chá verde, o blueberry e, até mesmo, a água [18,25-31]. Todos eles têm a vantagem de não apresentarem alterações no sistema GI e de serem palatáveis.

A polpa do fruto da *Euterpe derácea*, conhecida como Açaí, pode ser agente de contraste oral alternativo destinado à avaliação do trato GI através da MRI [49]. O Açaí é um fruto de uma palmeira amazônica, típico na região norte do Brasil. Ele é amplamente disponível, comercializado na forma de polpas integrais, sucos ou vinhos. Ele é considerado um alimento energético de grande valor calórico e nutricional, apresentados em sua composição através da tabela 6.2.

Componentes	100 g da polpa	100 g de suco
Energia	247.0 Cal	182.4 Cal
Água	45.9 g	60.4 g
Proteínas	3.8 g	2.1 g
Lipídios	12.2 g	6.0 g
Carboidratos	36.6 g	30.0 g
Cálcio	118.0 mg	110.0 mg
Fósforo	58.0 mg	56.0 mg
Ferro	11.8 mg	9.3 mg
Tiamina	0.36 mg	0.036 mg

Tabela 6.2: Composição química da polpa do Açaí.

CAPÍTULO 7

IMAGENS DO TRATO GASTRINTESTINAL

As aplicações de agentes de contraste oral em MRI visam melhorar o diagnóstico de porções do Trato Gastrointestinal (GI). Para interpretar melhor as imagens de MRI obtidas da porção superior do trato GI, precisamos reconhecer a localização anatômica e alguns aspectos da fisiologia dos órgãos e tecidos estudados. Isto também servirá de guia para futuras discussões quanto ao desenvolvimento de técnicas de diagnóstico por MRI.

O trato GI é composto por um canal alimentar, ou tubo digestivo, e por órgãos anexos, estando presentes na cabeça, pescoço, tórax, abdome e pelve. O canal alimentar começa na cavidade bucal, continua pela faringe, esôfago, estômago, intestinos (delgado e grosso), até terminar no reto, que se abre ao meio externo pelo ânus. Dentre os órgãos anexos, estão incluídas as glândulas salivares, o fígado, a vesícula, o pâncreas, dentre outros. Ainda, o tubo digestivo é aberto em suas duas extremidades. Desta forma, é freqüente a denominação “lúmen” para o espaço interno ao tubo digestivo, que faz alusão ao fato dele ser aberto ao meio externo [34].

Podemos ver uma representação ilustrativa da extensão do tubo digestivo no homem (na figura 7.1). Ele é um canal musculoso, formado por quatro camadas: mucosa, submucosa, muscular e serosa. Estas camadas musculares caracterizam-se pelas suas ondas peristálticas, que promovem a movimentação muscular responsável pela mistura e pelo fluxo do bolo alimentar.

Figura 7.1: Ilustração do tubo digestivo.

Durante a digestão, no processo extracelular que acontece ao longo do tubo digestivo, ocorre a quebra de moléculas em moléculas menores devido, principalmente, à ação enzimática ao longo de todo o processo da digestão. Além da ação enzimática, a presença de ácido clorídrico, e de alguns sais de bases, como o bicarbonato de sódio, criam ambientes extremamente ácidos ou básicos, com variação de pH de 2,0 a 8,0, que auxiliam na quebra de grande parte das moléculas presentes no bolo alimentar [34-37].

Logo no início do tubo digestivo, na boca, temos o primeiro processamento do alimento. Os dentes trituram o alimento, e a língua possui células sensoriais das papilas gustativas que induzem estímulos para o início de uma série de atividades que permearão ao longo da digestão do alimento. As glândulas salivares secretam a saliva, que possui amilase salivar, ou ptialina, a qual inicia a quebra de moléculas maiores, como por exemplo, o amido e outros polissacarídeos. Além disso, encontramos os sais que mantêm o pH da boca propício para que essas enzimas ajam.

Em seguida, a faringe dá passagem ao alimento que vai para o esôfago e o ar que vai para a laringe. Após o alimento ser deglutido, ele passa pelo esôfago, um tubo que liga a faringe ao estômago. Ao sair do esôfago, o alimento chega ao estômago, localizado no lado esquerdo superior do abdome. Uma vez no estômago, o alimento é armazenado, dissolvido e parcialmente digerido. Neste local há a formação de uma solução composta de ácido clorídrico, enzimas e partículas alimentares chamada de Quimo. O ácido gástrico mantém o PH estomacal em torno de 2,0 e tem a função de quebrar muitas das macromoléculas presentes nos alimentos [34]. Anatomicamente, o estômago pode ser dividido em quatro partes (fig. 7.2):

1. A Cárdia, que é um anel muscularo presente na comunicação do esôfago com o estômago;
2. O Fundo, situado na parte superior da cavidade. Esta porção contribui, principalmente, para a função reservatória do estômago;
3. O Corpo, correspondente à parte medial da cavidade. Ele corresponde a maior parte do estômago e tem contribuição essencial sobre a função contrátil deste órgão, responsável pela mistura e trituração do alimento;
4. O Antro é a parte mais distal do estômago, constituindo a cavidade pilórica. Na conexão com o duodeno, encontramos o anel de fechamento do antro pilórico, chamado de piloro, e que é controlado pelo esfíncter pilórico. A principal função do antro é regular o trânsito alimentar, controlando a passagem de partículas de tamanhos maiores, além de fazer parte do papel reservatório e de trituração do alimento.

Figura 7.2: Ilustração da anatomia do estômago.

Após a alimentação, a cárdia do estômago relaxa e permite a passagem do alimento, que é misturado ao suco gástrico, rico em ácido clorídrico, pepsina e renina. A pepsina quebra as proteínas em suas moléculas fundamentais, os aminoácidos. Essa enzima é secretada numa forma inativa denominada pepsinogênio, que se transforma em pepsina quando em contato com o ácido clorídrico. Já o ácido clorídrico, secretado por células da parede estomacal, destrói os microorganismos, amolece alimentos e quebra grandes moléculas, transformando-as em moléculas menores. Quando o alimento está no estômago, durante um período de aproximadamente 4 horas de digestão, ele é denominado quimo.

Atravessando o estômago pelo piloro, chegamos ao intestino delgado, que está dividido em duodeno, jejuno e íleo. O duodeno é a primeira parte do intestino delgado, unido ao estômago, e onde desemboca um canal que resulta da união de canais do fígado e do pâncreas (fig. 7.3 e fig. 7.4). Por estes canais são conduzidos o suco pancreático e a bile, que vão atuar fortemente na quebra das moléculas de proteínas, lipídios e carboidratos presentes no alimento. Dentre a composição destes agentes digestivos, temos a presença de sais como o bicarbonato e outros, o que leva o pH deste meio a um valor em torno de 7,0 a 8,5 [34-37].

Figura 7.3: Ilustração da região do duodeno onde desembocam os dutos biliar e pancreático, que secretam a bile e o suco pancreático. Como podemos ver, o fígado, a vesícula biliar e o pâncreas são órgãos anexos ao tubo digestivo.

No duodeno, a massa alimentar mistura-se à bile, ao suco entérico e ao suco pancreático. Mas, para isto, o piloro libera alternadamente pequenas porções de quimo para o intestino delgado, para controlar o trânsito digestivo e facilitar a digestão. Em um primeiro momento, o piloro permite a passagem de partículas com até 2 mm. Ao final do processo digestivo, há uma onda, denominada por complexo motor migratório, ou *House Keeping Wave*, que promove o total esvaziamento do estômago, eliminando por completo conteúdos não digeridos [34,37,51-54].

O Fígado é o maior órgão sólido do abdome, e de grande importância para o sistema digestivo. Ele está localizado na metade esquerda do abdome, e é uma glândula responsável por funções vitais de metabolismo de carboidratos, gordura e proteínas, seja pela excreção da bile no duodeno, ou por mecanismos de defesa.

Todo material absorvido nos intestinos chega ao fígado pela veia porta, com exceção de parte dos lipídios, que é transportada por via linfática. Graças a essa característica, ele encontra-se em posição privilegiada para processar e acumular nutrientes, neutralizar e eliminar substâncias tóxicas absorvidas. Dentro do fígado, a maior parte do fluxo destas substâncias segue para o estroma, ductos biliares e vesícula biliar. Na vesícula, o produto destas substâncias, a bile, é armazenada até o momento de ser excretada no duodeno para auxiliar na emulsão dos lipídios. Da mesma forma, o pâncreas, que trataremos em mais detalhes ao longo deste capítulo, também tem a função exócrina de produção, acumulação e excreção do suco pancreático, que também atua no processo digestivo.

O pâncreas exócrino é a principal glândula digestiva do organismo, secreta cerca de um litro por dia de um líquido claro, rico em bicarbonato, no intestino delgado. Este líquido, o suco pancreático, contém as enzimas digestivas necessárias para a hidrólise intraluminal dos macro-nutrientes da dieta (proteínas, carboidratos, lipídeos e ácidos nucleicos) e das vitaminas lipossolúveis em moléculas menores, que podem ser absorvidas diretamente nas células do intestino delgado (os enterócitos), ou seguir atuando, formando parte das enzimas presentes na bile, para permitir sua posterior absorção.

O suco pancreático é alcalino, pH em torno de 8,0, e neutraliza a acidez do quimo. Ele possui tripsina e quimiotripsina, que digerem as proteínas, a lipase, que digere os lipídios, e a amilase que continua a digestão de polissacarídeos, iniciada na boca. Possui, também, as nucleases, que digerem os ácidos nucleicos. Nos humanos, o suco pancreático tem uma concentração de proteínas de 1 a 10 %. A maior parte destas proteínas são enzimas digesti-

vas ou cofatores, que incluem 20 isozimas de 12 diferentes enzimas. O resto está formado pela secreção de: um inibidor de tripsina; outras enzimas similares à tripsina; proteínas plasmáticas; e glico-proteínas [36,37].

Em jejum, o volume de suco pancreático secretado ao duodeno é baixo, com uma secreção enzimática de cerca de 10 % do seu nível máximo e, de bicarbonato, somente uns 2% do máximo. Existem breves períodos em que a secreção de enzimas e bicarbonato é aumentada, a cada 60-120 minutos, associados a uma atividade motora do estômago e do intestino entre as refeições. Essa atividade secretora é regulada pelos nervos colinérgicos (parasimpáticos), enquanto os nervos adrenérgicos (simpáticos), atuam como inibidores da secreção pancreática em jejum. Logo após a ingestão de um alimento, o pâncreas exócrino segrega bicarbonato e enzimas a um nível de 60-75% do valor máximo possível, que poderia se obter logo após uma estimulação pela administração endovenosa máxima de secretina e CCK (colecistoquinina), principais estimulantes da secreção do pâncreas [36-40].

A secreção estimulada pela comida, no estômago, também pode dividir-se em fases cefálicas, gástricas e intestinais, embora elas possam se sobrepor, em parte. A fase cefálica é estimulada pelo pensamento, a visualização, a degustação ou o olfato à comida. Ela pode produzir uma resposta secretora de 25 a 50 % do máximo, e está regulada, primordialmente, por uma inervação vagal colinérgica. A fase gástrica não tem sido muito estudada, mas a distensão do estômago produz um pequeno aumento da secreção do pâncreas, também mediada por reflexos vagais colinérgicos. Durante a fase intestinal ocorre a liberação da secretina ao sangue desde o duodeno, em resposta à presença de ácido no tecido. Os ácidos graxos e a bile também podem estimular a liberação de secretina [36].

Continuando pelo tubo digestivo, após o intestino delgado, temos o intestino grosso, terminado no ânus, que é dividido em: o ceco, cólon e o reto. O ceco é um fundo cego, cuja extremidade termina no apêndice, o cólon tem a forma de U invertido e o reto acaba sendo a porção final do intestino grosso, antes do ânus (Fig.7.1).

O suco entérico adicionado ao quimo é produzido por glândulas da mucosa intestinal. Ele contém enteroquinase, que ativa a tripsina, peptidase, responsável pela digestão de peptídeos, e as dissacarases, responsáveis pela quebra dos dissacarídeos em monossacarídeos. Além disso, a superfície do intestino delgado possui vilosidades e microvilosidades que aumenta a área de absorção dos nutrientes resultantes da digestão, transferindo-os para a

corrente sangüínea. Por fim, no intestino grosso, vai ocorrendo a formação da massa fecal até a sua eliminação, no ânus.

VIAS BILIARES E PANCREÁTICAS

Para interpretar melhor as imagens obtidas pela Colangiografia, devemos conhecer um pouco da anatomia e da fisiologia das estruturas observadas através deste exame. Tais estruturas são formadas pela vesícula biliar, pâncreas, e pelas vias biliares e pancreáticas.

A bile produzida no fígado, flui pelos canais hepáticos até preencher as vias biliares que desembocam na segunda porção do duodeno, sendo armazenada na vesícula biliar. Primeiramente, a bile flui do tecido hepático, então, para pequenos canalículos chamados colangioloos ou ductos. Os colangioloos, ao unirem-se, recolhem a bile em distintas partes do fígado e formam o conduto biliar interlobar, que é o primeiro canal biliar, e que é acompanhado por uma porção da artéria hepática e da veia porta. Estes canais se unem com outros para formar condutos biliares maiores, e assim sucessivamente, até formar os dois condutos hepáticos principais, que emergem dos lóbulos direito e esquerdo do fígado, formando o canal hepático comum.

Já por fora do fígado, no ducto hepático comum se agrega o ducto cístico para formar o canal biliar principal ou colédoco. Este último passa por trás da primeira parte do duodeno e primeira parte do pâncreas, e desemboca no duodeno pela ampola de Vater, junto com o canal pancreático principal (fig. 7.4).

Figura 7.4: Ilustração da região das vias biliar e pancreática.

O colédoco tem aproximadamente 7,5 cm de tamanho. Na parte distal do colédoco há uma zona de tecido muscular liso que forma o esfíncter de Oddi que regula a passagem da bile ao duodeno (figuras 7.3 e 7.4).

Já a vesícula biliar, que tem uma forma de pêra, se encontra unida à superfície inferior dos lóbulos direito e quadrado do fígado. Usualmente, ela possui em torno de 10 cm de comprimento e cerca de 3 cm. de diâmetro. Ela armazena, concentra e excreta a bile no momento adequado. A motilidade da vesícula biliar está adaptada para esta função. Em condições de repouso, sem alimentos no estômago ou duodeno, não entra bile no duodeno, apesar de ser secretada continuamente pelo fígado. Devido à contração do esfíncter de Oddi, durante esta condição, a bile vai se acumulando no colédoco e, assim, começa a preencher a vesícula biliar conforme a pressão deste sistema aumenta. Quando o alimento chega ao duodeno, o esfíncter relaxa, a vesícula biliar se contrai e a bile é excretada para o duodeno. A partir daí a vesícula biliar vai esvaziando e reduzindo seu tamanho lentamente. O tempo total de esvaziamento da vesícula varia de 15 minutos até varias horas. Porém, existem variações individuais, conforme a maneira com que ela se contrai [36,37].

O pâncreas é uma glândula localizada, profundamente, dentro da cavidade abdominal, na região posterior do abdome superior. A cabeça da glândula fica oposta à curvatura menor do duodeno. O corpo e a cauda do pâncreas, estendem-se, obliquamente, posterior ao estômago, até a concavidade do baço. No adulto, o pâncreas mede em torno de 12 a 20 cm de comprimento.

Neste trabalho, a utilização preliminar do agente de contraste natural foi estendida a certas doenças do sistema GI. Desse modo, nos próximos parágrafos, descreveremos algumas delas.

Uma das doenças que podem ser diagnosticadas pela colangiopancreatografia é a presença de cálculos nas vias biliares, também chamados de litíase biliar (figura 7.5). Cerca de 75 a 80% dos cálculos biliares não causam sintomas e são diagnosticados de forma casual por ecografia do abdômen, como exame diagnóstico complementar de algum padecimento abdominal. Somente uma pequena porcentagem das pessoas que possuem cálculos, aproximadamente 10%, desenvolve sintomas através dos anos [37,39].

Cálculos nas Vias Biliares

Figura 7.5: Ilustração da obstrução causada por cálculos biliares.

O sintoma mais comum gerado pelos cálculos na vesícula é a dor abdominal episódica. Tradicionalmente, a dor se descreve aparecendo logo após a ingestão de uma comida abundante ou muito gordurosa. Quando ocorre de forma intensa, ela é denominada “cólica biliar”. Ela é o resultado de um espasmo do esfíncter de Oddi, principalmente da musculatura das vias biliares. Esse espasmo pode ser desencadeado pela irritação da mucosa da

vesícula ou compressão de um cálculo no ducto cístico ou colédoco. Outros sintomas podem estar associados, como náuseas e vômitos [37].

A obstrução mecânica conduz à dilatação do sistema biliar, que é observada na região da obstrução. Também, a obstrução do ducto cístico conduz à dilatação da vesícula biliar (hidropisia). Este tipo de dilatação é observado como um aumento de volume das estruturas nas imagens de MRI, próximo à regiões de estrangulamento [37-40].

As principais complicações que transformam uma litíase (cálculos) silenciosa, ou assintomática, em uma enfermidade são: a inflamação (colecistite), a obstrução e o espasmo. A inflamação crônica da vesícula pode produzir dor. Além disso, a colecistite pode ser produzida por um bloqueio prolongado do fluxo de bile no ducto cístico, provavelmente como resultado da migração do cálculo para fora da vesícula. Também, se o cálculo migra para fora da vesícula, até o ducto biliar comum (colédoco), pode produzir colangite (infecção da via biliar) ou pancreatite (inflamação do pâncreas) [36-40]. Também, a colecistite aguda não tratada pode levar à perfuração da vesícula e inflamação do peritônio (peritonitis), situação muito pouco freqüente [36].

Existem, basicamente, três principais tipos de cálculos das vias biliares. Os cálculos de colesterol são de cor amarelada clara e forma arredondada ou ovalada, geralmente são únicos. Os cálculos de pigmento biliar (bilirrubina) são pequenos, irregulares e de cor negra. São muito friáveis e se fragmentam facilmente, dando um pó, lembrando borra de café. Os cálculos mais comuns são mistos, isto é, compostos por colesterol e pigmento biliar. São geralmente múltiplos e, como atiram uns contra os outros, tendem a tomar forma poliédrica ou facetada.

Dentre as principais doenças do pâncreas, temos dois tipos de inflamações: a pancreatite aguda e a pancreatite crônica. Durante o ataque agudo da pancreatite, o médico encontra níveis altos de amilase no sangue, a partir dos exames laboratoriais. Também, pode haver mudanças dos níveis séricos de cálcio, magnésio, potássio e bicarbonato. As pessoas afetadas podem ter altos níveis de açúcar e lipídeos no sangue. Porém, logo que o pâncreas se recupera, os níveis laboratoriais retornam ao normal. Dentre as conseqüências freqüentes da pancreatite crônica temos a dor e a má absorção dos alimentos, que conduz à perda de peso e à diabetes [36,37].

Para o diagnóstico das patologias do sistema biliopancreático, o médico conta com um número de exames complementares que avaliam a anatomia e a fisiologia do pâncreas, da vesícula e dos canais biliopancreáticos, que detectam suas anormalidades mediante estudos por imagens ou técnicas endoscópicas. As técnicas de diagnóstico das vias do sistema biliopancreático mais utilizadas são a ecografia abdominal, a Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica (CPRE) e a MRCP.

A ecografia é o exame de escolha para o estudo das doenças da vesícula biliar, incluindo litíase, inflamações e neoplasias. Esta técnica utiliza ondas acústicas de elevada frequência para identificar cálculos localizados na vesícula. A ecografia detecta cálculos grandes e pequenos, mas não diferencia cálculos de colesterol e pigmentados. Ela pode colaborar no diagnóstico de colecistite aguda, para a identificação de uma possível obstrução da via biliar ou enfermidade hepática. Porém, a ecografia tem menos sensibilidade para os estudos das vias biliares extra-hepáticas. Neste caso, as melhores opções são a CPRE e a MRCP [14,16, 37-40].

A abordagem diagnóstica, e até mesmo terapêutica, da anatomia e das patologias do sistema biliopancreático tem sofrido grandes transformações ao longo das últimas décadas, o que foi consequência do desenvolvimento tecnológico e científico das principais técnicas radiológicas utilizadas para o estudo destas estruturas. Mudanças nas estratégias terapêuticas e de diagnóstico já tinham ocorrido durante o advento da CPRE nos anos 70. A CPRE é uma técnica que não somente localiza os cálculos na via biliar principal (colédoco), mas, ainda, pode extraí-los se necessário. Mas, desde a década de 90, a MRCP tem substituído o diagnóstico por CPRE em muitos casos, evitando complicações como aquelas relacionadas à técnica endoscópica. Por exemplo, o principal método para avaliar a coledocolitíase ainda é a CPRE, porém, ela pode levar a complicações como sepsis, pancreatite, hemorragias e, em 1% dos casos, pode levar o paciente ao óbito [14, 37-40].

Os exames de MRCP, por serem rápidos, não invasivos e, também, não usarem radiações ionizantes têm ocupado, progressivamente, o espaço da CPRE no diagnóstico de patologias da região das vias biliares e pancreáticas. Assim, exames anatômicos e funcionais destas estruturas através da MRI podem auxiliar na precisão do diagnóstico a ser feito pelo médico radiologista. Veremos mais adiante que tanto os exames anatômicos, quanto os funcionais, são obtidos pela técnica de MRCP [14,16,37-40]. Porém, para o estudo funcional, é realizado um exame dinâmico de MRCP após a injeção de secretina, para estimular a contração do pâncreas e permitir a visualização da sua resposta motora [14,40].

A seguir, veremos como a técnica de ressonância pode detectar patologias relacionadas a estes dutos. Uma imagem anatômica das estruturas do sistema biliopancreático pode ser observada na figura 7.6.

Figura 7.6: Imagem de Colangiopancreatografia por Ressonância da região das vias biliar e pancreática.

IMAGENS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO TRATO GASTRINTESTINAL

Os recentes avanços tecnológicos da MRI melhoraram muito o diagnóstico do abdômen, permitindo a avaliação de várias patologias associadas a mudanças anatômicas e fisiológicas do sistema gastrointestinal. Diversas técnicas de MRI têm sido desenvolvidas, quase que independentemente, para exames de cada uma das partes do trato GI. Podemos examinar desde a anatomia e fisiologia do esôfago, passando ao estômago, sistema biliopancreático, intestino delgado, intestino grosso, até o reto [3-4,7,9, 14-16,24,25, 37-41,49,53-57].

Uma redução significativa dos artefatos das imagens passou a ser obtida após a diminuição do tempo de aquisição das imagens, devido ao desenvolvimento de seqüências de pulsos mais rápidas. Atualmente, essas seqüências são capazes de gerar um bloco de imagens, de 15 a 25 fatias, durante uma apnéia de, aproximadamente, 15 a 20 segundos [1-4]. Além disso, o aumento na intensidade dos campos magnéticos, nos modernos tomógrafos de alto

campo, e o crescente aumento dos gradientes de campo, permitem adquirirmos imagens de mais alta resolução espacial [8]. Ainda, técnicas de pós-processamento permitem a visualização tridimensional das estruturas abdominais por métodos como o de reconstrução volumétrica ou de projeção da intensidade máxima das imagens, do inglês, conhecida como *Maximum Intensity Projection* (MIP) [1,3,7,38-40]

Todos estes fatores, aliados às já conhecidas vantagens da MRI, como o excelente contraste de tecidos moles, alta resolução espacial, ponderação do contraste por diferentes parâmetros (densidade de spins, T1, T2 e movimento), aquisição em quaisquer planos, inexistência de radiação ionizante, dentre outros, fazem dessa técnica uma ferramenta interessante em relação às demais técnicas de diagnóstico, dentre elas, a Tomografia Computadorizada, a Radiografia convencional, a ecografia, a PET, a SPECT, além das demais técnicas invasivas [3-4,7,9, 14, 37-41].

Com a integração de todas estas possibilidades de investigação diagnóstica por MRI, o radiologista consegue evidenciar as patologias abdominais que vão além da simples mudança anatômica. Por exemplo, no caso de doenças, a manipulação dos diferentes tipos de seqüências permite detectar hemorragias ou infiltrações tumorais. Isso acarreta no aumento da precisão do achado radiológico que determina o local, o tipo e a extensão do tumor [3-4,7, 14-16, 37-40]. Consequentemente, tal precisão melhora, também, a programação de uma possível intervenção cirúrgica. Ainda, ao longo de todo o intestino, onde não só o lúmen, mas as paredes, o tecido mesentérico adiposo e o suprimento vascular, também precisam ser estudados para uma completa investigação das patologias mais freqüentes, surge a MRI como uma técnica diferenciada. A MRI ainda tem muito para desenvolver no diagnóstico do trato GI devido a capacidade de detectar informações sobre as propriedades químicas, e físicas, de todos estes tecidos [3-3,7,40]. Em alguns casos, as imagens do tubo GI por MRI requerem um agente de contraste para uma avaliação mais completa desse sistema [3-16].

COLANGIOPANCREATOGRRAFIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (MRCP)

Normalmente, as imagens por MRI do sistema biliopancreático e dos órgãos vizinhos (MRCP) são obtidas pela aquisição tomográfica do estomago, bulbo duodenal e da porção

descendente do duodeno, os quais são mostrados de forma seqüencial. Ainda, na MRCP, podemos criar uma imagem das projeções máximas, do tipo MIP, ou então na forma tridimensional [39,40].

Geralmente, a MRCP é bastante difundida e utilizada para a avaliação de:

- Pacientes com suspeita de coledocolitíase, ou com tumores envolvendo o colédoco [14,40];
- Diagnóstico da dilatação das vias biliares quando o resultado do exame de ultrassom for inconclusivo, ou então, diferente do quadro clínico [14,40,41];
- Estudos funcionais do pâncreas ou do esfíncter de Oddi [14].

Ainda, como a freqüência de carcinomas invasivos é alta, uma imagem de acesso pré-operatória por MRCP permite definir a extensão e a potencial malignidade das lesões císticas e do pâncreas [14, 37-40].

Basicamente, as seqüências envolvidas em um estudo de MRCP incluem a RARE (*Rapid Acquisition by Repeated Echoes*) ou HASTE (*Half-Fourier Acquisition Single-shot Turbo spin-Echo*), que são variações das seqüências rápidas de Spin-echo, e apresentam forte ponderação em T2, o que dá brilho intenso aos fluidos semi-estáticos da bile e do suco pancreático [14,16,39-41].

Nos exames de MRCP, o resíduo alimentar e o suco gástrico podem dificultar a avaliação do colédoco e do ducto pancreático, mesmo quando o paciente se apresenta em jejum, podendo reduzir a confiabilidade diagnóstica. Frequentemente, o sinal das secreções gastroduodenais se sobrepõe ao sinal das vias biliar e pancreática, dificultando a avaliação destas estruturas. Então, às vezes, a MRI falha em demonstrar tumores e cálculos da vesícula biliar, dos dutos destas vias e da ampola de Vater, devido ao insuficiente contraste intralúmen [14,39,40].

As sobreposições dos sinais provenientes dos conteúdos presentes no trato gastrointestinal podem ser eliminadas pela manipulação da orientação das fatias e pelo ajuste das suas larguras. Dessa forma, um problema prático durante a realização de estudos de MRCP é a seleção da localização das fatias. A seleção de secções planas otimizadas requer um estudo preliminar das imagens a fim de se conhecer a localização das estruturas de estudo e se

poder planejar o exame. Tanto imagens coronais quanto axiais devem ser obtidas e analisadas em um procedimento interativo de investigação e diagnóstico [14,39].

Muitas vezes, em exames de rotina que não fazem uso de agentes de contrastes, ainda temos dificuldade em visualizar o duto cístico, o colédoco e o duto pancreático. Estas estruturas são mascaradas pelo sinal hiper-intenso do fluido proveniente de outras cavidades que contenham líquidos, como as alça intestinais, o duodeno ou o estômago. Logo, quando a manipulação da orientação e das larguras das fatias não é suficiente para eliminar o efeito de sobreposição, a presença de um material de contraste entérico negativo nestas cavidades pode reduzir o sinal destes tecidos adjacentes, permitindo o evidenciamento do sinal das vias pancreáticas e biliares. Portanto, para aumentar o contraste nestas regiões e permitir a visualização do hepatocolédoco, ducto pancreático principal e ampola de Vater, podemos utilizar agentes de contraste orais negativos associados às seqüências fortemente ponderadas em T2. Isso determina um sinal intenso dos fluidos estáticos ou lentos, como a bile, e gera uma redução de sinal dos tecidos adjacentes [14,39,40].

Geralmente, a sobreposição dos sinais do estômago, duodeno, ou das alças intestinais, é eliminada após a utilização dos agentes de contraste [14,39,40]. A melhora proporcionada pelo contraste nesta região é importante, já que o hepatocolédoco é a estrutura mais longa da via biliar, sede da maioria das afecções que provocam obstrução. Porém, apesar das complicações durante exames por MRCP serem raras, efeitos colaterais do agente de contraste utilizado ocorrem em um pequeno percentual dos casos. Além disso, reações adversas e paladar desagradável são relatados com frequência [14,16,38].

MÉTODOS

MRI

Todas as imagens foram adquiridas no tomógrafo de MRI, Siemens, Magnetom Vision, 1,5 T, do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. Os exames foram conduzidos pela equipe de operadores de MRI, radiologistas e físicos envolvidos neste trabalho. O planejamento das seqüências adquiridas em MRI, tanto em voluntários assintomáticos quanto em pacientes e em *phantom*, foi realizado sob a co-orientação do radiologista Prof. Dr. Jorge Elias Júnior.

Primeiramente, um *phantom* composto de cinco amostras foi preparado para avaliar e comparar a performance de diferentes agentes de contrastes, sob uma seqüência de aquisição específica para a imagem. As amostras eram compostas por: (a) 25 ml de Sulfato Ferroso em 110 ml de H₂O, (b) um composto com (0,22Fe; 0,08Mn; 0,024Cu)g em 250ml de H₂O, (c) água, (d) Gd-DTPA e (e) Açaí. Posteriormente, obtivemos uma imagem sob as mesmas seqüências de aquisição de um outro *phantom* contendo seis amostras de diferentes fornecedores de polpas de Açaí, as quais descrevemos na próxima subseção.

Uma bobina de superfície foi usada para gerar imagens ponderadas em T1 (TR/TE = 177,8/4,1 ms, FOV = 350 mm, 256x256, largura da fatia = 6mm) e imagens ponderadas em T2 (TR/TE = 4400/64 ms, FOV = 350 mm, 256 x 256, largura da fatia = 6mm), com seqüências do tipo turbo spin-eco padrão (TSE). Além disso, uma seqüência com saturação de gordura (TR/TE = 160,0/2,3 ms, FOV = 350 mm, 256x256, largura da fatia = 6mm) foi adquirida para avaliar o quanto a alteração de contraste na imagem poderia estar sendo gerada devido a presença de gordura na polpa do Açaí.

As amostras da polpa de Açaí têm sido adquiridas de uma mesma empresa, a Agro Indústria e Comércio Ltda (Sucasa), em pacotes de 1Kg de polpa congelada. As amostras preparadas tanto para exames quanto para as análises são descongeladas, fracionadas e utilizadas a partir de um mesmo pacote, ou de pacotes de um mesmo lote-safra.

Nas medidas *in vivo* as mesmas seqüências foram aplicadas em cinco (5) voluntários assintomáticos com, pelo menos, 12 horas de jejum. Eles foram recrutados nos departamento de Física e Matemática e Clínica Médica do Hospital das Clínicas. Nos primeiros exames em voluntários, dez fatias axiais centradas na região estomacal foram adquiridas sob três

condições experimentais distintas: na situação de jejum com o estômago vazio (linha de base), seguida pela ingestão de água e, finalmente, com a ingestão do Açaí.

Para os estudos de casos patológicos das vias biliares e pancreáticas pela técnica de MRCP, examinamos 5 voluntários assintomáticos, além de trinta e cinco (35) pacientes, em jejum de, pelo menos, 6 horas e após a ingestão de apenas 200ml da polpa do Açaí. Os pacientes foram recrutados nos ambulatórios de gastroenterologia do HCRP, sob supervisão do radiologista. Nos exames de MRCP, procedemos conforme o protocolo do hospital, porém, repetindo o mesmo exame após o paciente ingerir os mesmos 200ml da polpa do Açaí. As seqüências da rotina clínica do hospital, ponderadas em T_2 , são do tipo *Turbo Spin Echo* (TSE), em que $TR/TE = 2800/1100$ ms, $FOV = 150$ mm, 240×256 , largura da fatia = 4mm, ou *HalfFourier Acquisition Single-shot Turbo spin-Echo* (HASTE), sendo que $TR/TE = 11,8/95$ ms, $FOV = 350$ mm, 240×256 , largura da fatia = 4mm.

Os voluntários e pacientes responderam a um questionário de avaliação da aceitação desta solução de contraste. Além disso, um formulário de consentimento foi apresentado a todos os voluntários e pacientes, de acordo com a aprovação do projeto de pesquisa pelo comitê de ética do HCRP.

O radiologista avaliou todas as imagens quanto à visualização do estômago, duodeno, colédoco, ducto pancreático principal e papila, antes e após a administração da polpa do Açaí. Ele nos auxiliou a registrar se havia aumento de contraste das estruturas e se ainda ocorria sobreposição entre os sinais das vias, biliar e pancreática, e de porções do estômago ou intestino.

CARACTERIZAÇÃO DAS POLPAS DE AÇAÍ

As medidas para a caracterização relaxométrica do agente de contraste aqui proposto, baseado na polpa do fruto de Açaí, foram realizadas em um equipamento de MRI de pequeno porte, da Embrapa Instrumentação Agropecuária de São Carlos-SP, um Oxford, 2,0 T, que se encontra em condições normais de funcionamento e sob manutenção periódica. As medidas foram conduzidas pelo próprio mestrando, e supervisionadas pelo Prof. Dr. Luiz Alberto Colnago.

Para estas medidas, utilizamos um *transceiver* Apollo Tecmag em conjunto com um pré-amplificador com ganho de 30dB (Miteq 1054) e um amplificador de potência um amplificador de potência AMT 2035 capaz de produzir um pulso de $\pi/2$ para ^1H de $10\mu\text{s}$. Os sinais de ressonância foram reconstruídos em um software da própria Tecmag, chamado NTNMR, e um outro software comercial, o Microcal Origin®.

Para a realização das medidas relaxométricas fizemos, primeiramente, a calibração da frequência de ressonância e do pulso de RF no equipamento. Para calibrar o pulso de RF, mantemos a potência do transmissor fixa, impomos um tempo de repetição da sequência suficiente para o sistema de spins retornar ao equilíbrio termodinâmico (TR superior a $5T_1$) e variamos a largura do pulso de 90° (por exemplo, de 2ms até 16ms), para medirmos o tempo, ou largura de pulso, necessário para obtermos a condição de saturação dos spins (pulso de 90°) (Fig.1).

Figura 1: Gráfico em duas dimensões do procedimento de calibração dos pulsos de RF.

Para a determinação de T_1 , os métodos mais comuns são o de saturação progressiva, de inversão-recuperação e de saturação-recuperação, além de suas variantes. Neste trabalho, utilizamos o método de inversão-recuperação, ou *Inversion Recovery* (IR), por ele ser mais geral e por ter maior precisão de medida para a determinação de T_1 . Já as medidas de T_2 foram feitas por seqüências do tipo CPMG (*Carr-Purcell-Meiboom-Gill*).

Como já falamos, a polpa do Açaí é um produto cuja composição depende de diversos fatores, como processamento, origem, safra e condições ambientais. Mesmo assim, a longo

prazo, procuramos uma certa padronização destes resultados em função de alguns parâmetros físico-químicos encontrados nas amostras utilizadas. Para isto, realizamos medidas relaxométricas, suceptométricas, de absorção atômica e de liofilização em 6 amostras selecionadas de produtores e/ou lotes diferentes. Elas pertenciam às marcas: Brasfrut, Carrefour, Polpita-Bios e mais 3 lotes diferentes da própria Sucasa. Os três lotes da Sucasa eram:

- Lote 1: de julho de 2003.
- Lote 2: de fevereiro de 2004.
- Lote 3: de junho de 2004.

Ainda, caracterizamos o efeito da diluição destas polpas de Açaí sobre o sinal de ressonância, na tentativa de inferir sobre o efeito da variação da concentração dos íons de metais paramagnéticos e da viscosidade sobre a medida de T_1 e de T_2 das soluções diluídas. A quantidade de água presente nas polpas foi quantificada pelo processo de liofilização, feito em um liofilizador FTS Systems (Stone Ridge, New York, USA), modelo EZ 550 Q. Ainda, as amostras de Açaí foram diluídas em água Mili-Q e, para acompanharmos os valores da concentração destes metais paramagnéticos, utilizamos um espectrômetro de absorção atômica Varian AA-175 *series*. Também, durante a preparação das soluções padrões, utilizamos metais, sais e óxidos de alta pureza da marca Merck.

Para verificar uma primeira hipótese, de como esses íons paramagnéticos podem influenciar as propriedades magnéticas do Açaí, a susceptibilidade volumétrica foi determinada utilizando um susceptômetro desenvolvido sobre uma balança química digital da marca Toledo, modelo AG245. Basicamente, o sistema é composto pela balança, um pequeno ímã usado como fonte de magnetização e um porta-amostras. O ímã foi preso por um suporte a alguns centímetros do prato da balança. Sobre o ímã, mas ligeiramente separado do mesmo e desacoplado da balança, foi posto o porta-amostra cilíndrico com 0,0528 m de diâmetro e 0,035 m de altura. Para reduzir interferências de vibrações, todo o sistema foi posto dentro de uma caixa de acrílico e posicionado sobre uma superfície bastante rígida. A balança tem uma capacidade máxima para 100g e sua sensibilidade é de 100 μ g.

O ímã permanente utilizado é de Neodímio-Ferro-Boro que gera um campo magnético em torno de 3300 Gauss próximo a sua superfície e tem um momento magnético (m) de aproximadamente 1,709 A.m². Ele é de formato cilíndrico com 5,10.10⁻³ m de altura e 6,4.10⁻³ m

de diâmetro. No arranjo apresentado, a distância d entre a amostra e o ímã era de $6,0 \cdot 10^{-3}$ m.

Por fim, por estarmos tratando de um agente de contraste com aplicações no trato GI, estudos *in vitro* foram realizados sob diferentes condições de pH's, para avaliar o comportamento do agente de contraste natural sob condições semelhantes àsquelas encontradas nas diferentes porções do trato gastrointestinal. Sob essas diferentes condições de PH, um outro conjunto de amostras foi preparado para as medidas dos tempos de relaxação. Para tanto, utilizamos amostras do Açaí da marca Sucasa e adicionamos diferentes volumes de soluções de ácido clorídrico, com pH próximo de 1,5, e de bicarbonato de sódio, com pH próximo de 8,5.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

CARACTERIZAÇÃO PRELIMINAR

Nesta seção, apresentamos os resultados da caracterização da polpa do Açaí. Para tanto, utilizamos, as técnicas de AA, de susceptometria, de liofilização, de relaxometria e de MRI.

Para caracterizar o Açaí quanto a sua propriedade magnética volumétrica, utilizamos o método da balança digital. Essas medidas de susceptibilidade magnética evidenciaram um valor em torno de $-4,35 \times 10^{-6}$. Também medimos a quantidade de água presente na polpa, por liofilização, obtendo um valor aproximado de 75%.

O valor diamagnético das medidas susceptométricas do Açaí é devido à predominante presença de água em sua constituição. A água pura possui susceptibilidade magnética $\chi = -9.90 \times 10^{-3}$. Observamos, portanto, que a susceptibilidade do Açaí é mais paramagnético que o da água pura. Esse fato é, possivelmente, devido à presença de elementos paramagnéticos em solução aquosa, que podem aumentar sua susceptibilidade [9,43]. Para testar esta suposição, realizamos medidas de AA para averiguar a presença de compostos metálicos na composição do Açaí. As medidas de AA confirmaram nossa hipótese e quantificaram as concentrações de Ferro, Manganês e Cobre, indicando valores de: Fe = 8,9 mg/dL, Mn = 4,3 mg/dL e Cu = 1,2 mg/dL.

Os íons de metais pesados apresentam propriedades paramagnéticas intrínsecas. Geralmente, essas moléculas criam uma estrutura magnética desordenada ao longo de todo o material. Porém, na presença de um campo magnético externo, tal como no caso dos agentes paramagnéticos de contraste em MRI, haverá um aumento das flutuações do campo magnético local devido à presença dessas moléculas que será experimentado pelo tecido. Com isso, ocorre um decréscimo do sinal de T_1 e de T_2 , afetando a intensidade de sinal para as seqüências correspondentes e, conseqüentemente, o contraste em MRI [9,43].

Pela técnica de relaxometria, medimos os tempos de relaxação T_1 e T_2 das polpas utilizadas. O tempo de relaxação longitudinal (T_1) medido pela seqüência IR foi de 54,3 ms (fig. 1). Por outro lado, a técnica utilizada por nós para analisar a relaxação transversal dada pela seqüência CPMG, nos levou a duas componentes do tempo de relaxação transversal T_2 das

polpas de Açaí. Diversos trabalhos discutem a contribuição de cada uma destas componentes sobre a relaxação de soluções heterogêneas [43-46]. Dessa forma, entendemos que seria importante utilizarmos a técnica de relaxometria na tentativa de analisar componentes do tempo de relaxação longitudinal T_2 das polpas de Açaí.

Figura 1: Ilustração do ajuste linear que fornece a taxa de relaxação longitudinal da polpa de Açaí.

Registramos o decaimento exponencial do sinal de eco das amostras pela sequência CPMG e fizemos uma análise matemática em que o melhor ajuste obtido foi uma função exponencial com decaimento de segunda ordem. Esta função mostra que existem duas “espécies” na amostra contribuindo para o tempo de relaxação transversal (T_2) da solução [43-46]. Uma primeira espécie, de componente mais rápida, dada por um tempo de relaxação de 9 ms, e uma amplitude de 60080 u.a., e outra, com uma componente mais lenta, de 107ms, cuja amplitude é de 6280 u.a..

A figura 2 mostra os pontos que representam o decaimento dos sinais dos ecos da sequência CPMG de uma amostra de Açaí e a curva com o melhor ajuste, cuja correlação é dada por $R=0,99$, aproximadamente.

Figura 2: Curvas de decaimento exponencial de segunda ordem do sinal da seqüência CPMG da polpa de Açaí (esq.) e da água pura (dir.). Os pontos correspondem aos dados experimentais. A linha corresponde ao ajuste de segunda ordem.

A composição da polpa do Açaí nos leva a levantar a hipótese de que as duas espécies provêm, respectivamente, da água encontrada na forma livre (componente rápida) e da água que está encapsulada nas células vegetais ainda presentes na polpa (componente lenta), as quais fazem parte do mesocarpo extraído do fruto [43]. Tomando a proporção entre as amplitudes iniciais de cada espécie, podemos considerar que a proporção água presa/água livre é de cerca de 10%. Com esta hipótese, interpretamos que a componente mais rápida é a da água livre ($T_2=9\text{ms}$), que sofre muito mais os efeitos da interação dipolar com os íons livres em solução. E, então, a componente mais lenta é a da água presa ($T_2=107\text{ms}$), que possui menor interação com os íons paramagnéticos. Entretanto, futuramente, um estudo minucioso sobre cada uma destas componentes deve nos levar a uma melhor definição destas espécies.

Em MRI, devemos considerar a predominância da componente rápida para o sinal do Açaí já que, para os tempos de eco utilizados ($>10\text{ms}$), a componente de maior amplitude já não contribuirá para a intensidade do sinal. Neste caso, apenas um sinal de baixa intensidade,

proveniente da espécie com relaxação mais lenta, terá alguma contribuição para o sinal resultante.

Passamos, então, a avaliar a influência da presença desses íons paramagnéticos sobre uma imagem real e, conseqüentemente, da alteração do tempo de relaxação. A figura 3 apresenta uma imagem ponderada em T_1 , com seqüência para saturação de gordura, para comparação entre agentes de contraste em um *phantom* contendo: (a) 25 ml de Sulfato Ferroso em 110ml of H_2O (superior à esquerda), (b) uma composição artificial de (0,22Fe; 0,08Mn; 0,024 Cu)g em 250 ml de H_2O (inferior à esquerda), (c) água (centro), (d) Gd-DTPA (superior à direita) e (e) Açaí (inferior à direita). O composto artificial continha a mesma concentração de metais paramagnéticos encontrada no Açaí.

Figura 3: Imagem em T_1 com saturação de gordura. Soluções de (a) Sulfato Ferroso, (b) Mn, Fe e Cu; (c) água; (d) Gd-DTPA e (e) Açaí.

O efeito de contraste positivo no Açaí (fig.3e) é comparável tanto ao Gd-DTPA (fig. 3d), quanto ao composto artificial (fig. 3b). Então, essas primeiras observações sugerem que o Açaí possui propriedades paramagnéticas relaxantes em aquisições ponderadas em T_1 . Ainda, o uso da seqüência com saturação de gordura ajudou a descartar a hipótese de que o sinal hiper-intenso do Açaí em imagens ponderadas em T_1 fosse devido a grande quantidade de lipídios em sua composição.

Como resultado preliminar da investigação das mudanças no contraste das imagens pela presença do Açaí, temos a hipótese de que isso é causado, principalmente, devido à presença dos íons encontrados [49].

AValiação da REPRODUTIBILIDADE - COMPARAÇÃO ENTRE DIFERENTES FORNECEDORES DA POLPA DO AÇAÍ

Um dos principais problemas da utilização de substâncias naturais em medicina é a sua variabilidade. No caso do Açaí essa variabilidade pode ser resultado do lote, da safra ou da própria extração, processamento ou diluição a que estas polpas são submetidas. Desse modo, resolvemos verificar a reprodutibilidade nas medidas de amostras de outros fornecedores, encontradas comercialmente no mercado brasileiro. Essa comparação foi feita baseada nas medidas dos tempos de relaxação das diversas amostras adquiridas concomitantemente com a verificação das respectivas imagens, das suscetibilidades e da concentração de metais paramagnéticos.

Primeiramente, pela técnica de Absorção Atômica, observamos indícios da variação da composição da polpa de Açaí dos 4 fornecedores testados, além dos outros dois lotes adquiridos de um mesmo fornecedor. A concentração de metais paramagnéticos apresentou uma grande variabilidade em uma das amostras (tabela 1), em que as amostras da Polpita chegaram a apresentar cerca de 8 vezes menos Mn e 3,6 vezes menos Fe. No entanto, a variabilidade das demais amostras não parece ser significativa. No caso do Mn, os trabalhos de Hiraishi *et al* e de Papanikolaou *et al* reportam que uma concentração em torno de 1,9 a 3 mg/dL associada à seqüências fortemente ponderadas em T_2 é efetiva para otimizar os efeitos de contraste do trato GI [31,58].

Uma outra informação que podemos passar a considerar é a de que os íons de cobre não são os principais componentes responsáveis pelo contraste do Açaí. Observaremos, a seguir (fig. 4), que destas seis amostras apresentadas, cinco delas não apresentavam traços destes íons e, apesar disso, apresentaram o mesmo contraste já observado nas outras imagens, conforme veremos a seguir.

AMOSTRA	MANGANÊS (mg/dL)	FERRO (mg/dL)	COBRE (mg/dL)
Sucasa – (Lote 1)	3,2	3,5	0,9
Sucasa – (Lote 2)	4,6	9,1	0
Sucasa – (Lote 3)	6,5	4,8	0
Brasfrut	4,1	5,4	0
Carrefour	2,8	3,5	0
Polpita-Bios	0,8	2,5	0

Tabela 1: Valores encontrados para a concentração de Mn, Fe e Cu de algumas amostras de diferentes marcas.

Para testar como a variabilidade das amostras afeta a reprodução do contraste das imagens, criamos um *Phantom* contendo oito amostras diferentes e adquirimos imagens com as mesmas características das anteriores. A figura 4 mostra imagens ponderadas em T_1 e T_2 desse *Phantom*. Nela observamos que apenas a amostra da Polpita apresentou intensidade de sinal divergente das demais, tanto em aquisições ponderadas em T_1 , quanto em T_2 . Comparando essa imagem aos resultados de absorção atômica, vemos que existe uma possível relação entre o contraste das imagens e as concentrações de Mn e Fé. Uma análise quantitativa do brilho de cada uma dessas imagens ainda será realizada.

A figura 4 apresenta duas imagens ponderadas em T_1 e em T_2 de um *phantom* com amostras de diferentes fornecedores para comparação entre os seus contrastes: (a) Gd-DTPA, (b) Açai Sucasa; (c) Açai Sucasa (diluição 2:1 em água); (d) Açai Sucasa (diluição 1:1 em água); (e) Água Deionizada; (f) Açai Brasfrut; (g) Açai Carrefour; (h) Açai Polpita (diluição em água). As mesmas seqüências tipo spin-eco padrão (SE) ponderadas em T_1 ponderadas em T_2 foram utilizadas.

Figura 4: Imagem com seqüências ponderadas em T_1 (superior) e em T_2 (inferior) de diferentes amostras: (a) Gd-DTPA; (b) Açaí Sucasa (diluição 1:1 em água); (c) Açaí Sucasa (diluição 2:1 em água); (d) Açaí Sucasa; (e) Água Deionizada; (f) Açaí Brasfrut; (g) Açaí Carrefour; (h) Açaí Polpita (diluição em água).

O efeito de contraste bifásico das polpas testadas (fig.4) foram comparáveis ao Gd-DTPA (fig. 4a), exceto a amostra da marca Polpita. Esta amostra apresentou várias características distintas das outras. Sua susceptibilidade é mais diamagnética (tabela 2), equivalente à água, e a concentração de manganês e ferro são bem inferiores a das outras amostras (tabela 1). Além disso, esta amostra era, aparentemente, mais diluída que as demais, o que pode ocorrer devido ao processo de maceração com água, feito para se extrair a polpa da fruta. Estas observações concordam com a nossa hipótese de que o contraste nas imagens é causado devido, principalmente, à concentração dos íons encontrados [49]. A seguir, na tabela 2, apresentamos os valores susceptométricos destas amostras, assim como os valores medidos para a água e o Gd-DTPA.

AMOSTRA	SUSCEPTIBILIDADE	SUSCEPTIBILIDADE RELATIVA
Gadolínio	$-4,30 \cdot 10^{-6}$	0,61
Sucasa (Diluição Açai:Água - 1:0)	$-4,35 \cdot 10^{-6}$	0,61
Sucasa (Diluição Açai:Água - 2:1)	$-6,57 \cdot 10^{-6}$	0,93
Sucasa (Diluição Açai:Água - 1:1)	$-6,74 \cdot 10^{-6}$	0,95
Brasfrut	$-5,97 \cdot 10^{-6}$	0,84
Carrefour	$-6,76 \cdot 10^{-6}$	0,95
Polpita-Bios	$-7,06 \cdot 10^{-6}$	1
Água Deionizada	$-7,09 \cdot 10^{-6}$	-

Tabela 2: Valores encontrados para a susceptibilidade de algumas amostras de diferentes marcas e diluições. Ainda, esta tabela relaciona os valores da susceptibilidade relativas destas amostras em relação à susceptibilidade da água.

O valor da susceptibilidade das amostras em relação à susceptibilidade da água nos permite ter uma idéia da capacidade que os íons paramagnéticos têm de reduzir o caráter diamagnético da água presente na solução [32]. O resultado da susceptibilidade encontrada para as amostras da Sucasa, utilizada nos exames de MRI, indica que ela tem susceptibilidade magnética equivalente a do Gd-DTPA. Porém, devemos observar que, mesmo em amostras em que a susceptibilidade encontrada também foi semelhante à da água, como as da Sucasa diluídas e a da Brasfrut, o sinal na imagem do *phantom* não sofreu dispersões (fig. 3). A única exceção encontrada foi, novamente a amostra da Polpita, o que colabora para a nossa hipótese a respeito da concentração de íons paramagnéticos.

Medimos os tempos de relaxação de 18 amostras preparadas com diferentes diluições da polpa de Açai dos 6 fornecedores/lotos. A diluição e os tempos de relaxação T_1 e T_2 são mostrados na tabela 2.

AMOSTRA	DILUIÇÃO(água:açaí)	T ₁	T ₂
1. Carrefour	0:1	90.5	15,5
2. Carrefour	0,25:1	127.39	20,3
3. Brasfrut	0:1	67.07	11,9
4. Brasfrut	0,25:1	94.07	15,2
5. Polpita	0:1	342.46	72,8
6. Polpita	0,25:1	400.00	86,0
7. Sucasa – Lote 2	0:1	93.81	14,9
8. Sucasa – Lote 2	0,25:1	124.22	19,0
9. Sucasa – Lote 3	0:1	54.26	9,0
10. Sucasa – Lote 3	0,25:1	71.99	11,6
11. Sucasa – Lote 1	0:1	84.96	13,2
12. Sucasa – Lote 1	0,10:1	90.66	14,3
13. Sucasa – Lote 1	0,15:1	97.75	15,5
14. Sucasa – Lote 1	0,25:1	112.61	17,9
15. Sucasa – Lote 1	0,30:1	125.94	18,5
16. Sucasa – Lote 1	0,50:1	152.21	22,4
17. Sucasa – Lote 1	0,70:1	185.87	26,3
18. Sucasa – Lote 1	1:1	218.82	32,1

Tabela 3: Relação do grupo de amostras de diferentes marcas ou lotes, submetidas à diferentes diluições em água e os seus respectivos tempos de relaxação T₁ e T₂.

Pudemos verificar que mesmo com uma diluição de 1 parte de água para 4 partes da polpa de Açaí comercial, a maioria das polpas apresentou apenas um leve aumento dos dois tempos de relaxação. Apenas as amostras 5 e 6, da Polpita, que já apresentavam um caráter visivelmente mais diluído, apresentaram os dois tempos de relaxação com uma grandeza consideravelmente maior, em mais de 4 vezes. A figura 5 representa graficamente esta dispersão. Também, este gráfico indica que, caracteristicamente, os tempos de relaxação T₁ e T₂ aumentam como efeito da diluição. Este efeito pode ser devido, principalmente, ao aumento da mobilidade da solução, dada pela difusão das moléculas de água [19].

Figura 5: Relação do grupo de amostras de diferentes marcas ou lotes, submetidas às diferentes diluições em água e os seus respectivos tempos de relaxação T_1 e T_2 .

Apesar da polpa do Açaí ser um produto cuja composição depende de diversos fatores, apenas as amostras de um único fornecedor (fig. 5 – amostras 5 e 6) apresentaram resultados inconsistentes com os necessários para a aplicação do Açaí em exames de ressonância do trato GI.

Ainda, devemos considerar que todos os 40 exames realizados em pacientes e em voluntários, com amostras de mesma procedência, apresentaram reprodutibilidade dos resultados. Mesmo assim, futuramente, gostaríamos de encontrar uma padronização destes resultados a partir de medidas relaxométricas determinadas pela viscosidade e pela concentração de Mn e Fe das soluções.

TESTE DE ESTABILIDADE DO AÇAÍ PARA AS CONDIÇÕES DE PH DO TRATO GI

Alguns testes utilizando as mesmas técnicas de absorção atômica, susceptometria e relaxometria visaram, principalmente, avaliar a viabilidade da aplicação clínica deste produto na-

tural diante da diversidade de fatores que podem interferir na reprodutibilidade destes resultados já apresentados.

Na perspectiva de realizarmos outros exames da porção inferior do abdome, ao longo de todo o trato GI, realizamos medidas relaxométricas *in vitro* de amostras da polpa do Açaí sujeitas à ação de ácidos e bases, em diversos volumes diferentes, que pudessem alterar a suas composições, seus pH e, conseqüentemente, os respectivos tempos de relaxação, em condições semelhantes as do trato GI.

Os valores de T_1 e T_2 obtidos pelas técnicas relaxométricas de IR e CPMG de dois grupos de amostras são apresentadas nas tabelas 4 e 5, assim como o pH medido. Devemos informar que, nas amostras que receberam ácido, assim como nas que receberam bicarbonato de sódio, o volume de ácido clorídrico/bicarbonato adicionado foi gradativamente maior nas amostras conforme ordenamos na tabela, da esquerda para a direita. Porém, observamos que o pH não apresentou uma dependência linear com o volume de ácido/bicarbonato adicionado, devido a provável tamponação natural da polpa do Açaí.

AMOSTRA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ácido/Base	-	HCl	HCl	HCl	HCl	HCl	NaHCO ₃	NaHCO ₃	NaHCO ₃	NaHCO ₃
pH	4,40	4,29	3,49	3,64	1,75	3,57	4,41	4,41	4,55	4,45
T ₁ (ms)	48,9	50,1	49,4	59,5	69,7	66,4	48,1	49,9	48,6	51,8
T ₂ (ms)	9,2	8,6	6,9	7,4	7,7	7,6	8,9	8,6	9,2	9,7

Tabela 4: Relação do primeiro grupo de amostras submetidas a diferentes volumes de ácido clorídrico ou bicarbonato de sódio e dos respectivos pH's e tempos de relaxação T_1 e T_2 .

AMOSTRA	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ácido/Base	-	HCl	HCl	HCl	HCl	NaHCO ₃	NaHCO ₃	NaHCO ₃	NaHCO ₃
pH	4,58	1,38	0,64	0,43	0,38	5,79	6,63	6,72	7,08
T ₁ (ms)	45,1	68,2	70,7	75,59	75,0	46,4	46,3	48,1	48,5
T ₂ (ms)	6,7	6,6	6,5	7,2	7,5	7,9	8,7	8,6	9,9

Tabela 5: Relação do segundo grupo de amostras submetidas aos diferentes volumes de ácido clorídrico ou bicarbonato de sódio e os valores dos respectivos pH's e tempos de relaxação T_1 e T_2 .

Não houve muita dispersão dos tempos de relaxação medidos. Apesar disso, devemos ressaltar o efeito da diluição das amostras sobre os tempos de relaxação. Nas amostras que receberam maior volume de solução, principalmente de ácido clorídrico, percebemos uma tendência de aumento dos tempos de relaxação, principalmente sobre T_1 . Uma maneira simplificada de interpretarmos este efeito é considerar o fato de que as moléculas livres de água tornam-se mais diluídas dentro da solução, o que irá afetar T_1 , provavelmente por efeito da diminuição da concentração dos íons paramagnéticos. Então, aumentando o volume de HCl pode estar acarretando muito mais em um efeito da diminuição da concentração destes íons paramagnéticos na solução, do que de uma alteração preponderante da estabilidade deles.

Apesar de um efeito notório da adição do ácido clorídrico sobre o T_1 , o efeito da adição deste ácido ou do bicarbonato sobre as medidas do tempo de relaxação transversal T_2 foi discreto, como podemos ver nas figuras 6 e 7. Possivelmente, existe outro fator que contribui para as medidas de T_2 das amostras de Açaí, além da concentração dos íons paramagnéticos.

Como já relatamos, vários trabalhos relatam sobre a influência da viscosidade das soluções sobre a relaxação transversal [14,45-47]. Então, apesar das soluções de ácido ou base poderem alterar a estabilidade e a concentração dos íons paramagnéticos, uma outra variável que contribui para a redução de T_2 , como a viscosidade, pode não estar sendo alterada. Futuramente, poderemos avaliar os reais efeitos da viscosidade das polpas de Açaí, tanto em amostras *in natura* de diferentes fornecedores, quanto sob diferentes volumes de ácido/base, ou de agentes que alterem a sua viscosidade, tal como os polissacarídeos.

A seguir, nas figuras 6 e 7, mostramos graficamente os tempos de relaxação para cada uma daquelas amostras:

Figura 6: Gráfico que indica a relação entre os tempos de relaxação T_1 e T_2 do primeiro grupo de amostras sob os diferentes volumes de ácido clorídrico (amostras 2, 3, 4, 5 e 6) e bicarbonato de sódio (amostras 7, 8, 9 e 10). A amostra 1 representa o sinal do Açai *in natura*.

Figura 7: Gráfico que indica a relação entre os tempos de relaxação T_1 e T_2 do segundo grupo de amostras submetidas aos diferentes volumes de ácido clorídrico (amostras 2, 3, 4 e 5) e bicarbonato de sódio (amostras 6, 7, 8 e 9). A amostra 1 representa o sinal do Açai *in natura*.

APLICAÇÕES CLÍNICAS

Dada a alteração de contraste evidente nas imagens realizadas em um *Phantom*, passamos a testar sua ação quando ingerido por voluntários assintomáticos. A figura 8 mostra as imagens ponderadas em T_1 e T_2 do estômago de um desses voluntário. A figura 8a e a figura 8b apresentam a situação em que o estômago se encontra vazio. Como podemos observar, em T_1 (fig. 8a), o hiposinal na região do estômago se deve à presença de ar e, em T_2 (fig. 8d), temos alto brilho de sinal nessa mesma região. Subseqüentemente, com a ingestão de 200 ml de água, outra seqüência T_1 - T_2 foi adquirida. A figura 8b apresenta o resultado da imagem ponderada em T_1 , já a figura 8e apresenta a imagem por ponderação em T_2 . Nesta imagem, a expansão do volume gástrico é claramente observada e duas fases bem distintas podem ser identificadas: uma pequena região escura correspondente ao ar e uma área maior, de grande intensidade de brilho, correspondente à água. Também verificamos um sinal hiper-intenso da água na seqüência de T_2 (fig. 8e). Finalmente, após a ingestão de 200 ml da polpa de Açaí, a última série de imagens foi obtida. A figura 8c apresenta uma imagem ponderada por T_1 para esta condição. O aumento de contraste, devido à presença do Açaí (sinal hiper-intenso), é evidente. Três regiões bem definidas podem ser identificadas: ar, água e Açaí. Também, pela ponderação em T_2 (fig. 8f), podemos reconhecer o aumento do nível de contraste na imagem com a presença do Açaí, dado pela diminuição de brilho, devido ao seu sinal reduzido.

Figura 8: Imagens ponderadas em T₁ e T₂ plano axial. Imagens em T₁ estão na linha de cima e, em T₂, na de baixo. (a) Imagem em T₁ do estômago vazio. (b) T₁ do mesmo voluntário com ar e 200ml de água. (c) Imagem em T₁ com ar, 200ml de água e 200ml de Açaí. (d) Imagem em T₂ do estômago vazio. (e) Imagem em T₂ de ar e 200 ml de água. (f) Imagem em T₂ de ar, 200ml de água e 200ml de Açaí.

O sinal em imagens por ressonância teve características positivas, quando ponderadas em T₁ (fig. 8c), e negativas na ponderação em T₂ (fig. 8f), o que nos indica que a taxa de relaxação $1/T_1$ e $1/T_2$ são afetadas pela presença deste agente de contraste natural, conforme já havia sido observado nas medidas relaxométricas. Além disso, a presença do Açaí não causa a saturação do contraste na imagem, o que poderia ocorrer com o Gd-DTPA puro, devido a seu perfil altamente paramagnético [50].

O aumento de contraste devido ao Açaí em imagens pesadas em T₁ é clara (fig. 8c), produzindo uma melhor definição do lúmen gástrico. Tivemos uma melhor homogeneidade de sinal do estômago e as paredes das cavidades intestinais apresentaram aumento de contraste nas imagens com a polpa (fig. 8c. e fig. 8f). Portanto, estes resultados tornam viável um leque de perspectivas para a implementação da polpa do Açaí como um agente de contraste oral alternativo, que pode servir na investigação tomográfica do lúmen GI, como na avaliação anatômica de certas patologias e, em especial, na avaliação funcional do trato GI [53].

Este tipo de agente de contraste atua sobre a relaxação tanto para T₁ quanto para T₂, simultaneamente, devido à natureza dual e interdependente dos mecanismos de relaxação. Provavelmente, aumentando a concentração das substâncias paramagnéticas, deve ocorrer o

aumento da intensidade de sinal de imagens ponderadas em T_1 . Por outro lado, um aumento da concentração irá, provavelmente, diminuir a IS de imagens ponderadas em T_2 [8, 20]. Deve existir uma composição ótima para o agente de contraste, conforme a concentração de moléculas paramagnéticas e outros agentes químicos, tal como ocorre para outros agentes de contraste já estudados [31,58].

Em um estudo preliminar do uso de um agente de contrastes natural, a contribuição da concentração do agente em imagens por MRI foi previamente discutida [31]. O aumento da intensidade de sinal foi devido, principalmente, à presença de Manganês na composição da substância. Então, seria razoável aceitar que o mesmo mecanismo pode ocorrer com o Açai, apesar de que a verificação da relação entre a concentração de núcleos paramagnéticos e a IS ainda requer uma pesquisa maior.

Verificamos também o aumento do contraste em exames de MRCP devido à baixa intensidade de sinal do Açai nas cavidades do TGI, em seqüências ponderadas em T_2 . Neste caso, a presença do Açai evidencia as pequenas estruturas presentes nas vias pancreática e biliar pela redução das sobreposições de sinal dos tecidos adjacentes sobre elas [14,39].

A seguir, nas figuras 9, 10, 11 e 12, apresentamos imagens das vias pancreática e biliar por MRCP de alguns dos voluntários e pacientes, antes e após a administração da polpa de Açai. Como podemos observar nestas imagens ponderadas em T_2 , a incidência de alto brilho na região do duodeno e estômago, na situação em que o estômago se encontra vazio, se deve à presença do suco gástrico e do conteúdo presente nas alças intestinais adjacentes [14,39]. Com a presença do Açai, estas estruturas passam a apresentar um hiposinal, desaparecendo do campo visual, o que permite observar maiores detalhes das estruturas das vias biliar e pancreática. O sinal de sobreposição, indicado com uma estrela sobre a imagem (fig.9a), cobrindo partes da vesícula biliar e do colédoco foi “subtraído” em vários exames usando o Açai (fig. 9b).

Na figura 9a, antes da injeção do Açai, apenas uma pequena porção da vesícula podia ser observada devido à sobreposição da alça intestinal. Porém, após o paciente ingerir 200ml da polpa do Açai, verificamos com maior contraste a anatomia da vesícula biliar, indicada com a seta maior, e o colédoco, indicado com a seta menor (fig. 9b).

Figura 9. Imagens pesadas em T₂ no plano coronal de dois pacientes, (a) e (b), em jejum (esq.) e após a ingestão de 200ml de Açaí (dir.). O sinal da alça intestinal (estrela) sobreposta à vesícula biliar (seta maior) e ao colédoco (seta menor) é “subtraído”, permitindo a observação completa destas estruturas após a ingestão do Açaí.

A utilização do contraste oral na MRCP apresenta, caracteristicamente, um efeito de “clari-ficação”, levado pela supressão de sinais que formavam manchas com alto brilho nas ima-gens, proporcionado pela presença de um agente de contraste oral [14,39]. Administrando apenas 200ml da polpa do açaí já foi possível obtermos a eliminação dessas sobreposições de sinal.

Figura 10. Imagens pesadas em T₂ no plano coronal. a) Imagem em jejum e b) imagem do mesmo paciente após a ingestão de 200ml de Açaí. Com o Açaí, a sobreposição do sinal da alça intestinal (estrela) sobre os dutos biliares é eliminada, permitindo o diagnóstico completo dos diversos cálculos presentes na vesícula biliar e no colédoco (seta) após a ingestão do Açaí.

Na figura 10a, podemos observar várias destas manchas da sobreposição do sinal da alça intestinal. Em especial, marcamos com uma estrela uma região em que o diagnóstico poderia ter sido comprometido. Após este paciente tomar a polpa do açaí, as imagens geradas permitiram que o radiologista realizasse o diagnóstico completo dos três cálculos presentes na região, dois na vesícula, que se encontrava contraída, e um no duto colédoco (fig. 10b).

Tanto o conteúdo presente nas alças intestinais, quanto o suco gástrico proveniente do antro pilórico apresentam sinais intensos nas imagens de MRCP [14, 16,37-39,40]. Na figura 11, temos uma representação destes dois tipos de sobreposição (fig.11a), que podem ser eliminadas com o uso de um contraste oral negativo. Na figura 11b, mais uma vez, a administração do Açaí mostrou-se eficaz na eliminação das sobreposições de sinal e, assim, possibilitou a observação de todo o duto pancreático.

Figura 11. Imagens pesadas em T₂ no plano coronal. a) Imagem em jejum e b) imagem do mesmo paciente após a ingestão de 200ml de Açaí. Com o Açaí, o sinal das alças intestinais (estrela superior) é reduzido, assim como do antro pilórico (estrela inferior). Tivemos a observação completa do duto pancreático após a ingestão do Açaí.

Um outro problema que aparece quando os sinais de sobreposição estão exatamente sobre um duto, como no caso do colédoco, é que a sobreposição pode omitir uma patologia, como as litíases (cálculos) [14,40]. A figura 12 representa este caso, embora nenhuma patologia tenha sido identificada após a administração do contraste natural.

Figura 12. Imagens pesadas em T₂ no plano coronal. a) Imagem em jejum e b) imagem do mesmo paciente após a ingestão de 200ml de Açaí. Com o Açaí, o sinal da alça intestinal sobreposta ao colédoco é eliminado, permitindo a observação completa desta estrutura após a ingestão do Açaí.

Observamos que o Açaí atuou da mesma forma como os agentes de contraste orais convencionais, já apresentados em diversos trabalhos sobre a MRCP. Contudo, uma comparação efetiva com um agente de contraste comercial ainda deve ser realizada. O caráter bifásico do Açaí tem se mostrado tão eficiente em imagens ponderadas em T₂, através do seu hiposinal, quanto para aquelas ponderadas em T₁, com hipersinal, tal como já vimos. Tivemos uma melhor visualização das pequenas estruturas das vias pancreática e biliar com a administração do Açaí durante os exames.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

O Açaí apresentou eficiência em todos os exames realizados, compreendendo 35 pacientes e 5 voluntários. Além disso, o Açaí tem uma grande vantagem sobre outros agentes de contraste orais artificiais utilizados normalmente em aplicações clínicas. Além de ser natural, ele é um alimento saboroso do qual não se espera qualquer efeito colateral ou reações adversas devido a sua natureza. Esta polpa também apresentou boa aceitação digestiva, distribuição uniforme no lúmen, atoxidade, pouco estímulo peristáltico, bom paladar e um baixo custo.

Verificamos também que o Açaí pode ser um contraste estável e que a reprodutibilidade dos nossos resultados depende de uma melhor caracterização dos fatores que afetam os seus tempos de relaxação. Isto permitirá que possamos determinar um padrão de qualidade para as polpas utilizadas em MRI. Atualmente, acreditamos que, além da presença de íons paramagnéticos, um outro fator macroscópico predominante é a viscosidade da solução. Então, futuramente, devemos compreender melhor o quanto estas duas propriedades podem afetar a relaxação do Açaí.

A comercialização desta polpa é viável e econômica no mercado brasileiro, além de já ser exportado aos Estados Unidos e Europa. Atualmente, o custo de uma dose da polpa do açaí para um exame de MRCP é cerca de 23 vezes menor do que uma dose de um agente de contraste convencional. Acreditamos que, para a realidade econômica dos hospitais públicos brasileiros, a possibilidade de acesso a um agente de contraste alternativo barato possibilite que novos estudos surjam e ajudem a desenvolver os exames abdominais por MRI.

Todos estes resultados preliminares devem abrir um leque de perspectivas para a implementação da polpa do Açaí como agente de contraste oral bifásico para exames de ressonância mais específicos. Por exemplo, podemos realizar um exame de trânsito GI, tal como é feito na técnica radiográfica convencional ou em outras técnicas, como a biomagnética [51-55]. Neste exame, pretendemos fazer um preparo do paciente, ou voluntário, através de um laxante e cerca de 6 horas de jejum. O laxante servirá de auxílio para a limpeza dos resíduos alimentares do tubo GI e para acelerar o trânsito de todo o trato GI. Após as 6 horas de jejum, o paciente deve fazer um exame a fim de caracterizar uma linha de base de todo o abdome e, a seguir, deve começar a tomar diversas doses fracionadas do Açaí, acompanhadas por um exame a cada dose. Cada uma dessas doses irá compor a carga total

de agente de contraste necessária e suficiente para preencher todo o tubo GI. Dessa forma, as imagens de ressonância são capazes de verificar a presença de sinal, devido ao agente de contraste, ao longo de todo o canal digestivo. Tanto pelo preço, quanto pelas reações adversas, esses estudos são inviáveis com a utilização de contrastes convencionais.

Um teste já nos deu indícios de que a polpa do Açaí pode ser uma solução de contraste estável e eficiente não somente na parte superior mas ao longo de todo o trato GI. No teste, um voluntário sadio em jejum de 8 horas ingeriu 6 cargas de 300ml da polpa do Açaí fracionadas a cada 2 horas, sendo que a última foi administrada logo antes do exame. Várias imagens ponderadas em T_1 e em T_2 foram adquiridas em no plano axial para pudéssemos acompanhar a localização do contraste gerado pelo Açaí.

A figura 1 apresenta, sequencialmente, o preenchimento de boa parte do tubo digestivo pelo Açaí em imagens ponderadas em T_1 . Nesta figura, podemos observar que o açaí chega até as partes mais distais do intestino delgado sem perder as suas características, como o sinal hiper-intenso. Este é mais um indicativo de que a polpa do açaí é um agente de contraste estável mesmo sob a ação das abruptas mudanças de pH no estômago e nas diferentes partes do intestino. Com isto, temos a perspectiva de realizar outros estudos da porção inferior do trato GI, como os do tempo de transito GI [53-55], das doenças intestinais [56], a Urorressonância e os exames de Colonografia por MRI [57].

Figura 1: Imagens pesadas em T_1 no plano axial. As imagens representam seis fatias do abdome, ordenadas acompanhando sua trajetória pelo tubo GI, onde vemos um sinal hiper-intenso do Açai: iniciando no corpo do estômago (a); descendo ao antro pilórico(b) e (c); e, por fim, passando pelo duodeno e preenchendo o intestino delgado até as porções mais distais (d), (e) e (f).

Neste mesmo teste, pudemos observar com clareza que o problema da sobreposição das alças intestinais sobre a imagem da estrutura renal também foi eliminado., A figura 2 apresenta uma imagem ponderada em T_2 desta região.

Figura 2: Imagem pesadas em T_2 no plano coronal de uma fatia da parte inferior do abdome, em que temos uma imagem do rim direito sem o problema da sobreposição de sinal das alças intestinais sobre as estruturas.

Ainda, temos a perspectiva de utilizar a polpa do Açaí para realizar estudos de motilidade gástrica. Nos últimos anos, alguns trabalhos relatam que a MRI pode ser uma alternativa segura para investigar a motilidade e o esvaziamento gástrico [53-55]. Feinle *et al.* validaram a técnica de ressonância para avaliar o esvaziamento gástrico comparando-a à cintilografia [54]. Zwart *et al.* divulgaram resultados similares, referentes à comparação simultânea entre a MRI e as medidas com um barostato [53].

Em gastroenterologia, existe um interesse crescente no estudo da distribuição intragástrica dos alimentos durante o processo de esvaziamento. Diversas patologias têm sido relacionadas como capazes de comprometer seus padrões normais de funcionamento. Dentre elas, a dispepsia, que apresentam em seus sintomas uma correlação com a função reservatória das regiões proximal e distal do estômago [51]. Estas desordens estão associadas com as principais formas de alteração da motilidade do tubo gastrointestinal. Portanto, o estudo da motilidade e do esvaziamento gástrico se presta a identificar, caracterizar e estabelecer possíveis correlações fisiopatológicas, além de ser uma maneira efetiva para testar a eficiência de uma terapia medicamentosa ou cirúrgica [51,52].

Acreditamos que poderemos definir, a partir de um conteúdo gástrico inicial, o processo de eliminação desse conteúdo pelo estômago. Neste caso, a avaliação da esvaziamento gástrico por MRI exige seqüências de aquisição específicas, pela necessidade de se obter imagens de alta resolução em aquisições rápidas [53-55]. Em geral, esta técnica utiliza agentes de contraste positivos, paramagnéticos (e.g., Gd-DOTA) ou superparamagnéticos (e.g., ferumóxides), que possibilitam um bom delineamento da parede gástrica permitindo, portanto, a reconstrução e o cálculo computacional do volume intragástrico [55]. Então, utilizaremos o Açaí como agente de contraste oral para aumentar o contraste da cavidade e permitir a completa descrição do volume estomacal.

Para avaliar a motilidade, sabemos que o tipo de conteúdo ingerido, o volume, a osmolaridade, a acidez e o teor de gorduras, proteínas e carboidratos determinam a estimulação de receptores no tubo digestivo [34]. A administração de soluções hiper-calóricas juntamente à solução de contraste artificial é uma forma de simular o efeito natural à medida que se criam condições ideais de contraste, para a visualização das contrações gástricas. Porém, as reações adversas constantemente provocadas pelos agentes de contraste artificiais podem levar a condições anormais que alteram os resultados [55].

Dessa forma, a possibilidade de avaliar a motilidade pelo uso de um agente de contraste natural torna-se uma perspectiva de trabalho bastante interessante. Além de ser livre de efeitos colaterais, e não apresentar risco de toxicidade, ele ainda simula as condições normais da atividade gástrica. Sendo assim, temos um procedimento de MRI que pode provocar o mínimo de alterações, pela implementação de uma solução natural para simulação das condições alimentares e, desse modo, podemos viabilizar a interpretação e o diagnóstico da motilidade e do esvaziamento gástrico normal e patológico.

Uma outra variedade de exames que pode se beneficiar com a administração do Açai é a MRCP dinâmica, com a estimulação do pâncreas pela secretina, conhecida como S-MRCP [38,40]. Neste caso, os dutos pancreáticos em tamanho normal podem não ser visualizados na MRCP, especialmente na cauda da glândula. Então, para possibilitar a visualização do ducto pancreático, podemos administrar a polpa do Açai. Esta técnica pode auxiliar na detecção da pancreatite crônica em estágio ainda inicial. Ainda, o grau de preenchimento duodenal determinado durante a MRCP após a estimulação pela secretina permite uma estimativa específica da função exócrina pancreática [38].

A MRCP é útil também no diagnóstico de uma lesão rara, chamada Santorinicele, especialmente quando a S-MRCP é aplicada. A Santorinicele é uma dilatação cística do ducto dorsal, próximo da papila menor. Tanto de forma congênita quanto adquirida, elas podem ser responsáveis por episódios recorrentes de pancreatite devido à obstrução do fluxo do suco pancreático [38].

A MRI tem a possibilidade, com o auxílio desses agentes, de obter imagens em intervalos de cerca de 15 segundos, obtendo imagens dinâmicas do pâncreas, durante uma aquisição por seqüências do tipo HASTE [38,40]. Para aumentar o contraste nesta região e permitir a visualização do ducto pancreático principal e do pâncreas, também podemos utilizar o Açai como agente de contraste oral negativo em imagens ponderadas por T_2 . Como já dissemos, isso determina um sinal intenso do suco pancreático, reduz a interferência dos sinais dos tecidos adjacentes e melhora a eficiência diagnóstica das patologias do pâncreas, como a pancreatite [39].

Além de podermos realizar mais estas duas técnicas utilizando a polpa do Açai, acreditamos que seria importante realizar alguns exames com os agentes de contraste convencionais, e comparar os resultados obtidos com o Açai. Esta experiência nos daria maiores condições de poder realizar análises comparativas de todos os resultados já obtidos.

Por fim, vislumbramos a possibilidade de que o presente trabalho impulse novas pesquisas que visem a análise, extração e síntese das principais moléculas responsáveis pelos mecanismos de contraste do Açaí, de maneira a podermos criar o primeiro agente de contraste nacional.

REFERÊNCIAS

1. Maccioni F. Current Status of Gastrointestinal MRI. *Abdominal Imaging* 2002; 27:358-60.
2. Keogan MT and Edelman RR. Technologic Advances in Abdominal MR Imaging. *Radiology* 1991;220:310-20.
3. Giovagnoni A, Fabbri A, and Maccioni F. Oral Contrast agents in MRI of the Gastrointestinal Tract. *Abdominal Imaging* 2002; 27: 367-75.
4. Briggs RW, Wu Z, Mladinich CRJ, Stoupis C, Gauger J, Liebing T, Ros PR, Ballinger JR, and Kubilis P. In Vivo Animal Test of an Artifact-Free Contrast Agent for Gastrointestinal MRI. *Magn Reson Imaging* 1997;15:559-66.
5. Wang YXJ, Hussain SM, Krestin GP. Superparamagnetic Iron Oxide Contrast Agents: Physicochemical Characteristics and Applications in MR Imaging. *Eur Radiol* 2001; 11; 2319-31.
6. Dawson P. Contrast Agents in Magnetic Resonance Imaging. *European Journal of Radiology* 1996;23(3):201-4.
7. Paley MR, Ros PR. MRI of the gastrointestinal tract. *European Radiology* 1997;7(9):1387-97.
8. Keevil SF. Magnetic Resonance Imaging in Medicine. *Physics Education* 2001; 36:476-84.
9. Runge VM. Contrast Media in Magnetic Resonance Imaging: A Clinical Approach. J B Lippincott Company, 1992.
10. Oksendal AN, Jacobsen TF, Gundersen HG, Rinck PA, and Rummeny E. Superparamagnetic Particle as an Oral Contrast Agent in Abdominal Magnetic-Resonance-Imaging. *Investigative Radiology* 1991;26:S67-70.

11. Rinck PA, Smevik O, Nilsen G, Klepp O, Onsrud M, Oksendal A, and Borseth A. Oral Magnetic Particle in MRI Imaging of the Abdomen and Pelvis. *Radiology* 1991;178:775-9.
12. Johnson WK, Stoupis C, Torres GM, Rosenberg EB, and Ros PR. Superparamagnetic Iron Oxide (spio) as an Oral Contrast Agent in Gastrointestinal (GI) Magnetic Resonance Imaging (MRI): Comparison with State-of-the Art Computed Tomography (CT). *Magn Reson Imaging* 1996; 14:43-9.
13. Lönemark M, Hemmingsson A, Bach-Gansmo T, Ericsson A, Öksendal A, Nyman R, and Moxnes A. Effect of Superparamagnetic Particles as Oral Contrast Medium at Magnetic Resonance Imaging: A phase I Clinical Study. *Acta Radiologica* 1989;30:193-6.
14. Bach-Gansmo T, Dupas B, Gayet-Delacroix M, Lambrechts M. Abdominal MRI Using a Negative Contrast Agent. *British Journal of Radiology* 1993; 66: 420-5.
15. Galvão MMF, D'Ippolito G, Borri ML, Wolosker AMB. Uso do contraste oral negativo em exames de colangiografia por ressonância magnética. *Radiol Bras* 2002; 35(5):267-71.
16. Chan JHM, Tsui EYK, Yuen MK, Szeto ML, Luk SH, Wong KPC, Wong NOW. Gadopentetate Dimeglumine as an Oral Negative Gastrointestinal Contrast Agent for MRCP. *Abdom Imaging* 2000; 25:508-10.
17. de Araújo, DB. Sobre neuroimagens funcionais por magnetoencefalografia e ressonância magnética: novos métodos e aplicações. Ribeirão Preto, 2002. Tese de Doutorado. Departamento de Física e Matemática. Universidade de São Paulo.
18. Smith HJ & Ranallo FN. A non-mathematical approach to basic MRI. Med Phys Publishing Co, 1989.
19. Azeredo, RBV. Espectroscopia de RMN no Estado Estacionário São Carlos, 1999. Dissertação de Mestrado. Instituto de Química de São Carlos. Universidade de São Paulo.
20. Gil, V.M.S., Geraldês, C.F.G.C. Ressonância magnética nuclear: fundamentos, métodos e aplicações. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian, 1987.

21. Robinson JW. Atomic Absorption Spectroscopy. New York, Marcel Dekker Inc., 1966.
22. Rankine, A. O.; Proc. Phys. Soc. 1934, 46, 391.
23. Davis RS. New Method to Measured Magnetic Susceptibility. Meas Sci Technol 1993;4:141-7.
24. Weinmann HJ, Ebert W, Misselwitz B, Schmitt-Willich H. Tissue-specific MR Contrast Agents. EJR 2003; 46: 33-44.
25. Lomas DJ, MRCP, FRCR, and Graves MJ. Small Bowel MRI using water as a Contrast Medium. The British Journal of Radiology 1999;72: 994-7.
26. Widder DJ, Grief WL, Widder KJ, Edelman RR, and Brady TJ. Magnetic Albumin Microspheres: A New MR Contrast Material. American Journal of Radiology 1987;148:399-404.
27. Mirowitz SA and Susman N. Use of nutritional Support Formula as a Gastrointestinal Contrast Agent for MRI, J Comput Assist Tomogr 1992; 16(6): 908-15.
28. Wan X, Wedeking P, and Tweedle MF. MRI Evaluation of Potential Gastrointestinal Contrast Media. Magn Reson Imaging 1995; 13: 215-8.
29. Hung YC, Sava VM, Juang CL, Yeh TC, Shen WC, Huang GS. Gastrointestinal enhancement of MRI with Melanin Derived from Tea Leaves (*Thea sinensis* Linn). Journal of Ethnopharmacology 2002;79:75-9.
30. Sato SR. A study of green tea for a positive gastrointestinal MR imaging enhancing agent. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi 1994;54:876-85.
31. Hiraishi K, Narabayashi I, Fujita O, Yamamoto K, Sagami A, Hisada Y, Saika Y, Adachi I, and Hasegawa H. Blueberry Juice: Preliminary Evaluation as an Oral Contrast Agent in Gastrointestinal MR Imaging. Radiology 1995;194:119-23.
32. Carneiro AAO, Touso AT, Baffa O. Avaliação da Susceptibilidade Magnética Usando uma Balança Analítica. Química Nova 2003; 26 (6): 952-6.

33. Damadian R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance imaging. *Science* 1971; 171: 1151-53.
34. Lauterbur, P.C. (1973). Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature*, 242:190-191.
35. Dângelo JG, Fattini CA. *Anatomia Humana Sistêmica e segmentar: para estudante de medicina*. 2ª edição, São Paulo, Ed. Novo Ateneu, 1998.
36. Sherlock S. *Doenças do Fígado e do Sistema Biliar*. 7ª edição, Rio de Janeiro, Editora Guanabara, 1988.
37. Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE. *Bockus Gastroenterology*, vol. 3. 5th edition, WB Saunders Company, 1995.
38. Albert JG, Riemann JF. ERCP and MRCP – when and why. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2002; 16(3): 399-419.
39. Van Hoe L, Vanbeckevoort D, Van Steenberghe W. *Atlas of Cross-Sectional and Projective MR Cholangiopancreatography*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1999.
40. Reinhold C, Bret P. Current Status of MR Cholangiopancreatography. *AJR* 1996; 166: 1285-95.
41. Miyazaki T, Yamashita Y, Tsuchigame T, Yamamoto H, Urata J, Takahashi M. MR Cholangiopancreatography Using HASTE (Half-Fourier Acquisition Single-Shot Turbo Spin-Echo) Sequences. *AJR* 1996; 166: 1297-303.
42. Aime S, Botta M, Fasano M, Crich SG, Terreno E. ¹H and ¹⁷O-NMR relaxometric investigations of paramagnetic contrast agents for MRI. Clues for higher relaxivities. *Coordination Chemistry Reviews* 1999; 185-186: 321-33.
43. Zhang WH, Jones GP. Water Permeability in Wheat Root Protoplasts Determined from Nuclear Magnetic Resonance Relaxation Times. *Plant Science* 1996; 118: 97-106.
44. Hazlewood CF, Chang DC, Nichols BL, Woessner DE. Nuclear Magnetic Resonance Transverse Relaxation Times of Water Protons in Skeletal Muscle. *Biophysical Journal* 1974; 14: 583-606.

45. Marciani L, Manoj P, Hills BP, Moore RJ, Young P, Fillery-Travis A, Spiller RC, Gowland PA. Echo-Planar Imaging Relaxometry to Measure the Viscosity of a Model Meal. *Journal of Magnetic Resonance* 1998; 135: 82-6.
46. Hills BP, Cano C, Belton PS. Proton NMR Relaxation Studies of Aqueous Polysaccharide Systems. *Macromolecules* 1991; 24: 2944-50.
47. Hart TD, Hill RJ, Glover PM, Lynch JM, Chamberlain AHL. Effect of a Range of Microbial Polysaccharides on the Diffusion of Manganese Ions Using Spatially Resolved NMR Relaxometry. *Enzyme and Microb Technol* 2001; 128: 370-5.
48. Russel JB. *Química Geral*, vol. 2. 2a edição, São Paulo, Editora Makron Books do Brasil, 1994.
49. Fraga TC, de Araújo DB, Sanchez TA, Elias JJ, Carneiro AAO, Brandt- Oliveira R, Sosa M, Baffa O. Euterpe olerácea (Açaí) as an Alternative Oral Contrast Agent in MR Imaging (MRI) of the Gastrointestinal (GI) System: Preliminary Results. *Magn Reson Imaging* 2004; 22 (3): 389-93.
50. Schwert DD, Davies JA, and Richardson N. Non-Gadolinium-Based MRI Contrast Agents. *Topics in Current Chemistry* 2002; 221:165-9.
51. Troncon L.E.A., Bennett R.M.J., Ahluwalia N.K., Thompson D.G. Abnormal intragastric distribution of food during gastric emptying in functional dyspepsia patients. *Gut* 1994; 35(3): 327-33.
52. Carneiro AAO, Baffa, O, Oliveira RB. Study of Stomach Motility Using Magnetic Tracers. *Phys Med Biol* 1999; 44: 1691-7.
53. de Zwart IM, Mearadji B, Lamb HJ, Eilers PHC, Masclee AAM, de Roos A, Kunz P. Gastric motility: Comparison of assessment with real-time MR imaging or barostat measurement - Initial experience. *Radiology* 2002; 224(2): 592-7.
54. Schwizer W, Fraser R, Fried M. Measurement of Gastric Emptying and Gastric Motility by Magnetic Resonance Imaging. *Motility: Clinical Perspectives in Gastroenterology* 1996; 33: 8-11.

55. Bilecen D, Scheffler K, Seifritz E, Bongartz G, Steinbrich W. Hydro-MRI for the visualization of gastric wall motility using RARE magnetic resonance imaging sequences. *Abdom Imaging* 2000; 25: 30-4.
56. Rieber A, Nussle K, Reinshagen M, Brambs HJ, Gabelmann A. MRI of the Abdomen with Positive Oral Contrast Agents for the Diagnosis of Inflammatory Small Bowel Disease. *Abdominal Imaging* 2002; 27: 394-9.
57. Ajaj W, Debatin JF, Lauenstein T. Dark-Lumen MR Colonography. *Abdominal Imaging* 2004; 29: 429-33.
58. Papanikolaou N, Karantanas A, Maris T, Gourtsoyiannis N. MR Cholangiography Before and After Oral Blueberry Juice Administration. *J Comput Assisted Tomography* 2000; 24(2): 229-234.