

Simulação de lesões de esclerose múltipla em imagens de ressonância magnética utilizando nanopartículas de zinco

Simulation of multiple sclerosis lesions on magnetic resonance Magnetic resonance imaging using zinc nanoparticles

DOI:10.34117/bjdv7n9-569

Recebimento dos originais: 07/08/2021

Aceitação para publicação: 30/09/2021

Hulder Henrique Zaparoli

Graduando em Física de Materiais – UNESP

Universidade Estadual Júlio de Mesquita Filho (UNESP), Bauru, São Paulo, Brasil
Endereço: Av. Eng. Luís Edmundo Carrijo Coube, 2085, Nucleo Res. Pres. Geisel,
Bauru/SP- CEP: 17033-360
E-mail: hulder.zaparoli@unesp.br

Marcela de Oliveira

Doutora em Farmacologia e Biotecnologia

Universidade Estadual Júlio de Mesquita Filho (UNESP), Bauru, São Paulo, Brasil
Endereço: Av. Eng. Luís Edmundo Carrijo Coube, 2085, Nucleo Res. Pres. Geisel,
Bauru/SP- CEP: 17033-360
E-mail: marcela.oliveira@unesp.br

Paulo Noronha Lisboa-Filho

Doutor em Física

Universidade Estadual Júlio de Mesquita Filho (UNESP), Bauru, São Paulo, Brasil
Endereço: Av. Eng. Luís Edmundo Carrijo Coube, 2085, Nucleo Res. Pres. Geisel,
Bauru/SP- CEP: 17033-360
E-mail: paulo.lisboa@unesp.br

Marina Piacenti da Silva

Doutora em Física Aplicada à Medicina e Biologia

Universidade Estadual Júlio de Mesquita Filho (UNESP), Bauru, São Paulo, Brasil
Endereço: Av. Eng. Luís Edmundo Carrijo Coube, 2085, Nucleo Res. Pres. Geisel,
Bauru/SP- CEP: 17033-360
E-mail: marina.piacenti@unesp.br

RESUMO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença neurodegenerativa caracterizada por múltiplos focos de desmielinização ao longo do sistema nervoso central. Tal processo causa lesões que comprometem predominantemente as vias longas da substância branca. A imagem de ressonância magnética (IRM) é utilizada como principal exame de imagem para diagnóstico e acompanhamento da EM. Estudos recentes relacionam a exposição ambiental a metais e a vulnerabilidade a genes associados à resposta imune, com o possível desenvolvimento da EM. Dentre os possíveis metais associados à exposição ambiental, o zinco (Zn), um oligoelemento essencial no organismo, pode desempenhar um papel significativo na patogênese da EM, devido sua alta concentração no SNC e seu envolvimento na fisiologia do cérebro. Este trabalho teve como objetivo o

desenvolvimento de um fantoma de IMR para simulações de lesões escleróticas usando partículas de zinco. Projetou-se cinco fantasmas do encéfalo com diferentes concentrações de partículas de zinco e solução padrão de zinco. Foram realizadas IRM seguindo o protocolo de rotina para EM com sequências T1, T2 e FLAIR para os planos axial e sagital. Posteriormente, realizou-se computacionalmente o mapeamento quantitativo de zinco nas IRM.

Palavras-chave: Esclerose múltipla, Fantoma, Zinco.

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is a neurodegenerative disease characterized by multiple foci of demyelination throughout the central nervous system. Such a process causes lesions that predominantly compromise the long white matter pathways. Magnetic resonance imaging (MRI) is used as the main imaging test for diagnosis and follow-up of MS. Recent studies link environmental exposure to metals and vulnerability to genes associated with the immune response, with the possible development of MS. Among the possible metals associated with environmental exposure, zinc (Zn), an essential trace element in the body, may play a significant role in the pathogenesis of MS due to its high concentration in the CNS and its involvement in brain physiology. This work aimed to develop an IMR phantom for simulating sclerotic lesions using zinc particles. Five phantoms of the encephalon with different concentrations of zinc particles and standard zinc solution were designed. MRI was performed following the routine protocol for MS with T1, T2 and FLAIR sequences for the axial and sagittal planes. Subsequently, quantitative zinc mapping was performed computationally on the MRIs.

Keywords: Multiple Sclerosis, Phantom, Zinc.

1 INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas podem ser classificadas de acordo com características clínicas primárias, a distribuição anatômica da neurodegeneração ou sua anormalidade molecular principal. São caracterizadas inicialmente por episódios de déficits neurológicos reversíveis, que geralmente são seguidos por deterioração neurológica progressiva, afetando a substância cinza do cérebro e as funções ligadas a substância branca, como por exemplo a Esclerose Múltipla (EM) (FILIPPI et al., 2018)

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença neurológica crônica, degenerativa, autoimune e desmielinizante do Sistema Nervoso Central (SNC), que afeta o cérebro e a medula espinhal, danificando a bainha de mielina, o material lipídico que envolve e protege as células nervosas (axônios), dificultando a condução dos impulsos nervosos, sinapses, e a comunicação entre os neurônios (SOUSA et al., 2021). Atinge principalmente jovens e adultos, entre 20 e 40 anos, levando a disfunções motoras, como paralisias dos membros superiores e inferiores, e distúrbios sensitivos (CHOI; JUNG;

SUH, 2017). A constituição da placa esclerosada é a principal característica da EM que corresponde à etapa final de um processo que envolve a inflamação, desmielinização e remielinização, o esgotamento de oligodendrócitos e astrócitos, e a degeneração neuronal do axônio (DL, 1988).

O prognóstico da doença é variável e seu curso imprevisível. Sua etiologia é complexa e multifatorial, que depende da interação de diversos componentes genéticos e fatores ambientais. Vários fatores de risco ambiental são estudados, tais como poluição, infecção pelo vírus Epstein-Barr e tabagismo, mas apesar de as causas da EM ainda serem amplamente conhecidas ainda não existem fatores de risco bem estabelecidos para auxiliar na prevenção da doença (BELBASIS et al., 2015). Assim, trabalhos baseados em estudos de concentração de metais em amostras cerebrais relacionando o possível papel da exposição de metais na etiologia de diversas doenças neurológicas, incluindo a EM, tem contribuído para o melhor conhecimento de suas causas (DE OLIVEIRA et al., 2020; GROCHOWSKI et al., 2019).

Diante disso, dentre os possíveis metais envolvidos como agentes externos causadores da EM o elemento de interesse neste projeto foi o zinco (Zn), um oligoelemento essencial para a vida humana. O Zn é crucial para o desenvolvimento do sistema nervoso, a mielinização das fibras nervosas e a excitabilidade neuronal. Sendo componente de sistemas enzimáticos envolvidos em funções celulares primordiais, fatores de transcrição e proteínas, incluindo a proteína básica da mielina e metaloproteinases de matriz (BREDHOLT; FREDERIKSEN, 2016; ORABY et al., 2019).

A relação entre o Zn e a imunopatogênese da EM é bastante complexa. A ideia de o Zn desempenhar um papel significativo na patogênese da EM pode surgir de sua alta concentração no SNC e do seu envolvimento na fisiologia do cérebro e através de estudos que mostraram que a toxicidade relativa ao Zn facilita a proliferação de células T, células reativas que atravessam a Barreira Hematoencefálica liberam mediadores inflamatórios, causando lesão neuronal e glial (CHOI; JUNG; SUH, 2017; VISCONTI et al., 2005).

O diagnóstico desta doença é realizado por análises clínicas e por imagem médica, neste trabalho optou-se pelo exame de Ressonância Magnética, sendo o principal exame utilizado para detectar alterações encefálicas e demonstração in vivo das lesões desmielinizantes no encéfalo e medula espinhal em pacientes com EM (KEENAN et al., 2018)(THOMPSON et al., 2018).

Assim como em outras modalidades de imagens médicas, estudos em IRM buscam incluir o mapeamento quantitativo de marcadores, além de uma avaliação qualitativa da imagem.

Embora o mapeamento quantitativo de marcadores como metais possa aumentar significativamente a quantidade, a confiabilidade e a comparabilidade dos dados obtidos em imagens médicas, exige-se padronização cuidadosa dos protocolos e o desenvolvimento de fantasmas (objetos de referência padrão ou estruturas de calibração) para validar a precisão dessas medições *in vivo* e avaliar a capacidade de repetição e reprodutibilidade das medidas nas imagens (KEENAN et al., 2018). Assim, a utilização desse tipo de dispositivo permite simular características anatômicas, fisiológicas e biológicas de uma determinada região do corpo, amplamente utilizado na área de controle de qualidade e dosimetria de equipamentos de imagens médicas, permitindo simular uma área específica de interesse e o estudo de suas características (LAUBACH et al., 1998). Dessa forma, o objetivo deste estudo foi simular lesões escleróticas utilizando nanopartículas de Zn em um fantoma encefálico a partir de imagens de ressonância magnética.

2 METODOLOGIA

A parte experimental deste trabalho envolveu a síntese de nanopartículas (NPs) de óxido de zinco (ZnO), a montagem do fantoma e o estudo e seleção de protocolos específicos utilizados em pacientes com esclerose múltiplas para obtenção de imagens de ressonância magnética.

2.1 SÍNTESE DAS NANOPARTÍCULAS DE ZINCO

Nesta etapa da pesquisa foi realizada a síntese das nanopartículas de óxido de zinco. As NPs-ZnO tiveram a finalidade de simular lesões escleróticas nas IRM. Tais NPs foram produzidas seguindo procedimentos adaptados de (LA et al., 2019), usando o processo sol-gel e o pó amorfo de ZnO (Sigma-Aldrich) como precursor.

Inicialmente, foi preparada em um béquer uma solução de 100 ml de água deionizada com 15 ml de ácido nítrico, o qual foram levadas a um agitador magnético de 300 rpm a uma temperatura de aproximadamente 90°C, e gradualmente foi adicionado ao líquido 5,5 g ZnO amorfo. Em seguida preparou-se uma segunda solução, em outro béquer, composta por 5,5 g de ácido cítrico em 190 ml de água deionizada. Os dois conteúdos líquidos foram misturados. Após a espera de 15 minutos, adicionou-se 10,5 ml

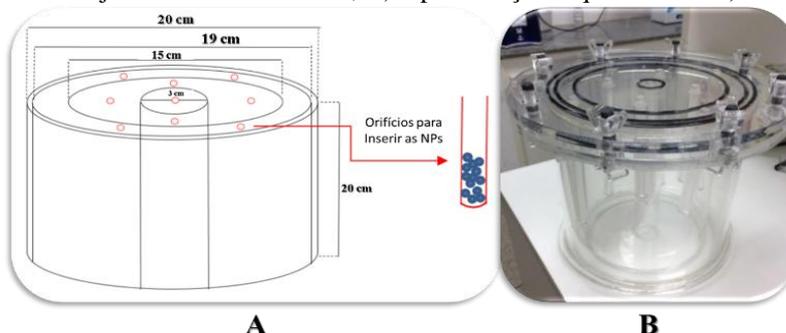
de etilenoglicol, o qual ficou em agitação por algumas horas para iniciar a medição do pH à temperatura de aproximadamente 290°C. Após atingir um pH básico, a temperatura foi reduzida para 180°C e depois 70°C até evaporar o solvente. Após ocorrer a cristalização, o produto foi levado para secagem em uma mufla elétrica por um período de 2 horas à 350°C com taxa de aquecimento de 1°C/min., seguido de um período de 30 minutos à 500°C com taxa de aquecimento de 5°C/min.

Após a sintetização das NPs-ZnO, foi possível realizar os processos de caracterização das mesmas e conseqüentemente preparar soluções com diferentes concentrações de metais, a partir de estudos de concentração de metais em amostras cerebrais (DE OLIVEIRA et al., 2020; GROCHOWSKI et al., 2019), preenchendo-se os orifícios do fantoma para simulação das lesões escleróticas em RM.

2.2 MONTAGEM DO FANTOMA

Nesta etapa do trabalho, foi realizado o estudo e preparo dos protocolos específicos para obtenção das imagens de ressonância magnética para pacientes com EM, bem como a montagem do objeto simulador (fantoma) com as primeiras soluções de partículas de Zn para teste. A representação do objeto simulador que foi projetado e utilizado nesta pesquisa está ilustrada na figura 1.A e a foto original do objeto simulador na figura 1.B, o qual é constituído por 9 orifícios para inserção das soluções simuladoras de lesão, bem como os compartimentos simuladores da substância branca, substância cinzenta e líquido cefalorraquidiano. Devido ao fato de ser um objeto simulador para utilização no equipamento de ressonância magnética, este fantoma foi projetado e confeccionado em acrílico (polimetil-metacrilato - PMMA) (YOSHIMURA et al., 2003).

Figura 1: Objeto simulador/fantoma; A) representação esquemática e B) foto real.



Foram realizados cinco estudos experimentais, a fim de simular lesões escleróticas através das NPs-ZnO e determinar seu limite de detecção. A quantidade (concentração)

de NPs nos quatro exames (E1, E2, E3, E4 e E5), inseridas em cada orifício, estão listadas na Tabela 1. O restante dos compartimentos foram preenchidos com água Mili-Q para simular as substâncias brancas e cinzentas e o líquido cefalorraquidiano. Os orifícios 2, 8 e 9 tiveram um volume total de 2 ml e os demais 3 ml.

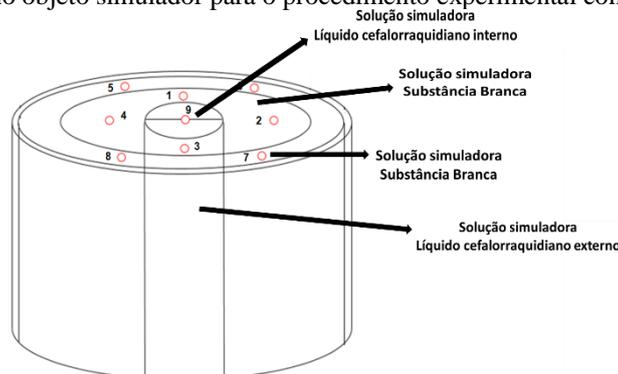
Tabela 1 - Concentração de ZnO utilizadas nos exames de RM.

Orifícios	E1 (g/l)	E2 (g/l)	E3 (g/l)	E4 (g/l)	E5 (g/l)
1	0,03	1,67	5,00	66,70	150,00
2	0,10	3,00	30,00	150,00	250,00
3	0,20	4,03	35,00	133,40	233,40
4	0,40	7,00	50,00	166,70	333,40
5	1,67	10,00	Vazio	3,40 *	6,00
6	2,00	16,67	HNO ₃	6,70 *	20,00
7	4,03	15,83	10,00 *	13,40 *	50,00
8	10,50	15,00 *	30,00 *	30,00 *	112,50
9	Gadolínio	Gadolínio	Gadolínio	Gadolínio	Gadolínio

Os valores com * representam os orifícios com concentração de nanopartículas de ZnO em g/l diluídas em HNO₃. Os valores em negrito representam a concentração em g/l de uma solução padrão de Zn.

Nos testes realizados, para representar o tecido biológico do organismo, utilizou-se água Mili-Q para simulação da substância branca e do líquido cefalorraquidiano interno e para a substância cinzenta e o líquido cefalorraquidiano externo deixou-se com ar. A Figura 2 ilustra o planejamento experimental utilizado no preparo e posicionamento das concentrações das partículas de ZnO para simulação das lesões escleróticas. Os orifícios numerados de 1 a 8 foram inseridas soluções com diferentes concentrações de Zn e no orifício 9 foi preenchido com gadolínio (substância padrão de controle).

Figura 2: Indicações no objeto simulador para o procedimento experimental com as partículas de Zn.



Nos exames E1 e E2 foram utilizadas as NPs-ZnO já sintetizadas e caracterizadas, e suas respectivas concentrações em cada orifício estão listadas na Tabela 1. Já nos exames E3 e E4, em alguns orifícios também se utilizou as NPs diluídas em ácido nítrico,

e também optou-se por fazer o exame com uma solução padrão de Zn nos orifícios de 1 a 4, variando sua quantidade de 5,00 a 166,70 g/L. No E5 foram utilizados apenas a solução padrão de Zn com quantidade variando de 6,00 a 333,40 g/L. A quantidade de gadolínio utilizada nos cinco exames foi de 0,05 g.

2.3 IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (IRM)

As IRMs seguiram o protocolo de rotina para EM, utilizando as indicações descritas pelo *Consortium of Multiple Sclerosis Centers* (MELO, 2016; SIMON et al., 2006). Foram obtidas imagens nas sequências T1, T2 e FLAIR, com suas respectivas dimensões (416x512x40), (384x384x30) e (512x512x40) para o plano axial na região de interesse deste trabalho (crânio), devidamente simulado pelo fantoma. A Tabela 2 mostra os detalhes das sequências que foram utilizadas para obtenção das IRM.

Tabela 2 - Protocolo das sequências realizadas para obtenção das IRM do fantoma.

Planos	Sequência	Voxel (mm ³)	Resolução (Pixel/mm)	Tempo de Eco (ms)	Tempo de Repetição (ms)
Axial	T1	0,43 x 0,43 x 4,0	2,33	6,5	334
	T2	0,57 x 0,57 x 4,0	1,755	96	9090
	FLAIR	0,43 x 0,43 x 4,0	2,33	95	8000

Na Figura 3, estão registradas as imagens do equipamento de Ressonância Magnética (3.A) e do objeto simulador posicionado no equipamento (3.B), feitas no equipamento *Siemens Verio 3.0 T*.

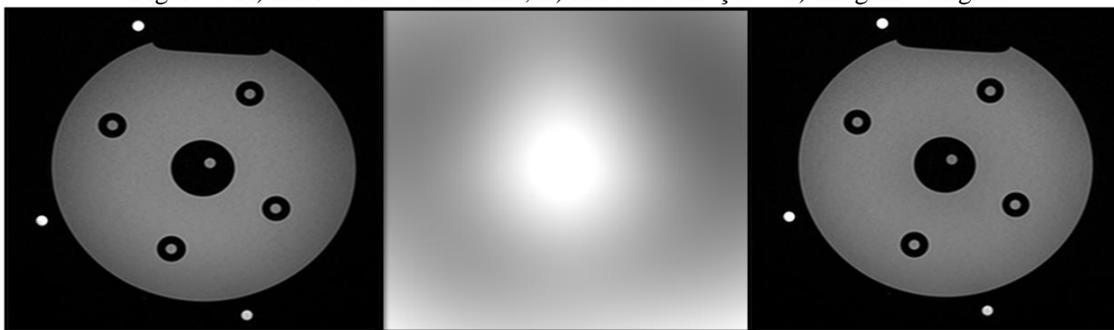
Figura 3: A) Representação do equipamento de ressonância magnética. B) Posicionamento do fantoma no equipamento para realização do exame.



Após a obtenção das IRMs, para garantir a mesma homogeneidade e alinhamento espacial de sinal nas imagens (mesma padronização e normalização), fez-se um pré-processamento com o auxílio dos Softwares ImageJ e 3D Slicer. Para correção da homogeneidade foi utilizado o operador morfológico N4ITK, responsável por realizar a

correção de bias e para corrigir o alinhamento espacial, fez-se uso do operador Resample Image (BRAINS) (JOHNSON; HARRIS; WILLIAMS, 2007; TUSTISON et al., 2010). Um exemplo dessa correção, pode ser observada na figura 4 para uma IRM original da sequênica FLAIR do exame E2 com seu respectivo filtro de correção de hogeneidade e sua imagem corrigida.

Figura 4: A) IRM obtida do fantoma, B) filtro de correção e C) imagem corrigida.



2.4 CURVA DE CALIBRAÇÃO

A fim de projetar uma curva de calibração para estimar a interferência das concentrações das diferentes soluções de ZnO postas no fantoma em relação a intensidade de sinal, foi realizado um sexto exame (E6) com diferentes tempos de inversão (TI). Neste último exame foram utilizadas concentrações de 18, 60, 300, 500, 700 e 1000 μ l, respetivamente nos orifícios numerados de 1 a 8, e o nono tubo com 0,05g de gadolínio. Os parâmetros de aquisição do protocolo do exame de RM, seguiu os procedimentos listados na Tabela 3, tendo como base estudos que relacionam a quantificação de metais e seus respectivos tempos de relaxação (AMORIM, 2013; BANDEIRA et al., 2016).

Tabela 3 – Protocolo de RM e seus respectivos parâmetros de aquisição

Parâmetro	Sequência TSE Inversão Recuperação
TR (ms)	2660
TE (ms)	16
TI (ms)	37, 100, 250, 500
Espessura de corte	5.0
Espaçamento entre os cortes	5.5
Flip angle	150°
Fator Turbo (ETL)	5
Matriz (pixels)	320 x 320
FOV (mm)	220 x 220
Tamanho do pixel (mm)	0.6875 x 0.6875
Tempo de aquisição	5 min e 37 s

Após a obtenção das imagens e suas respectivas correções de homogeneidades, estimou-se o valor do tempo de relaxação longitudinal, descrito pela expressão (AMORIM, 2013; TOFTS, 2009).

$$I = A - B e^{-\left(\frac{TI}{T1}\right)}$$

onde A e B são constantes, I é intensidade do pixel, e TI e T1 são os tempos de inversão e de relaxação longitudinal, respectivamente.

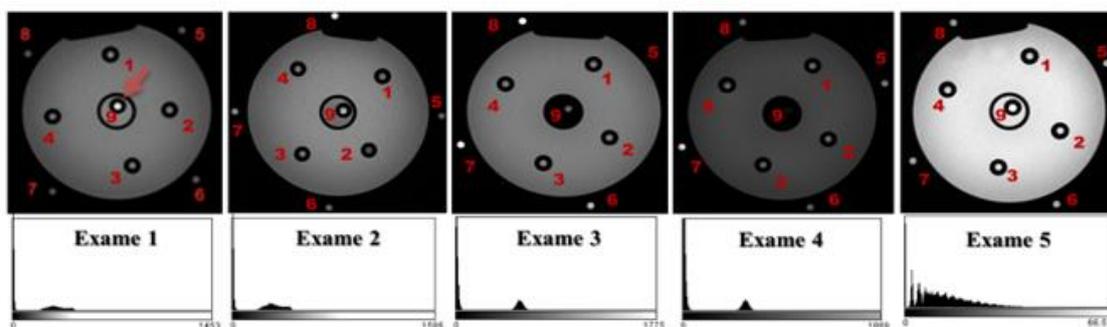
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Realizou-se uma análise quantitativa e visual da intensidade de sinal para os seis exames, podendo-se obter histogramas referentes a cada sequência analisada.

A Figura 5 ilustra as imagens obtidas das sequências axiais FLAIR para os exames E1, E2, E3, E4 e E5, e seus respectivos histogramas.

Inicialmente optou-se por realizar o exame de RM utilizando as NPs-ZnO sintetizadas, em solução aquosa, porém este não apresentou diferença significativa entre as intensidades de sinais obtidas. No E2, com concentrações maiores de NPs-Zn em solução aquosa, também foi observado que a intensidade do pixels não foi significativa, com excessão do orifício com NPs-ZnO em HNO₃. Assim, com a realização dos exames E3 e E4 utilizando-se o ácido nítrico com as NPs, foi possível mostrar que a o sinal observado não era proveniente do ácido, uma vez que o mesmo foi testado em um orifício a parte. Posteriormente foram realizados os exames E4 e E5 com uma solução padrão de Zn variando a concentração dessa solução de 6,00 a 333,34 g/l.

Figura 5: Imagem de RM obtidas da sequência axial FLAIR dos cinco experimentos realizados. A seta vermelha indica o gadolínio como substância padrão de controle e os orifícios do fantoma numerados de 1 a 9.



4 AVALIAÇÃO DA INTENSIDADE DE SINAL NA PRESENÇA DE NPS-ZNO

Todos os exames seguiram o protocolo de rotina, possibilitando a realização de 40 cortes para cada eixo e em cada Para sequência utilizada. promover uma análise padronizada, todos os dados recolhidos das imagens da Figura 5, foram referentes ao corte 18 das IRMs.

Utilizando o software ImageJ, foi possível quantificar a intensidade do pixel em cada orifício do fantoma correlacionando-os com suas respectivas concentrações tanto para as NPs-ZnO como para a solução padrão de Zn. A fim de obter uma normalização dos resultados, foi realizada uma normalização pela intensidade do sinal da água encontrada em cada exame. Os valores normalizados de cada orifício para os cinco exames estão registrado na tabela 3.

Tabela 3 – Valor do pixel para cada orifício nos cinco exames normalizados pela intensidade de sinal da água

Orifícios	E1	E2	E3	E4	E5
1	1,08	1,09	1,09	1,59	1,63
2	1,10	0,77	1,16	1,64	1,63
3	1,20	1,07	1,16	1,51	1,67
4	1,28	1,11	1,06	1,52	1,74
5	0,79	1,35	0,00	1,77	1,09
6	0,80	0,86	1,85	1,36	1,13
7	0,76	0,96	2,77	3,55	1,18
8	0,81	3,11	3,02	1,56	1,25
9	1,83	2,17	1,01	0,18	3,54
Água	415	344	752	695	609

A partir dos valores obtidos na Tabela 3, as análises das imagens ilustradas na Figura 5 e os valores das concentrações das diferentes soluções registradas na Tabela 1, foi possível relacionar os dados iniciais com os obtidos através do exame de RM.

Com relação ao exame E1 todos os orifícios do objeto simulador onde estavam alocadas as partículas de Zn, não apresentaram mudanças visuais de intensidade de sinal. Já, no exame E2 foi possível perceber alterações nos orifícios 5 e 8, apresentando concentração de Zn de 10,00 g/l e 15 g/l respectivamente, com um adicional de ácido nítrico (HNO₃) no tubo 8. Para os dois primeiros exames apenas foi observado o sinal significativo da amostra de controle (gadolínio), e o orifício que continha ácido.

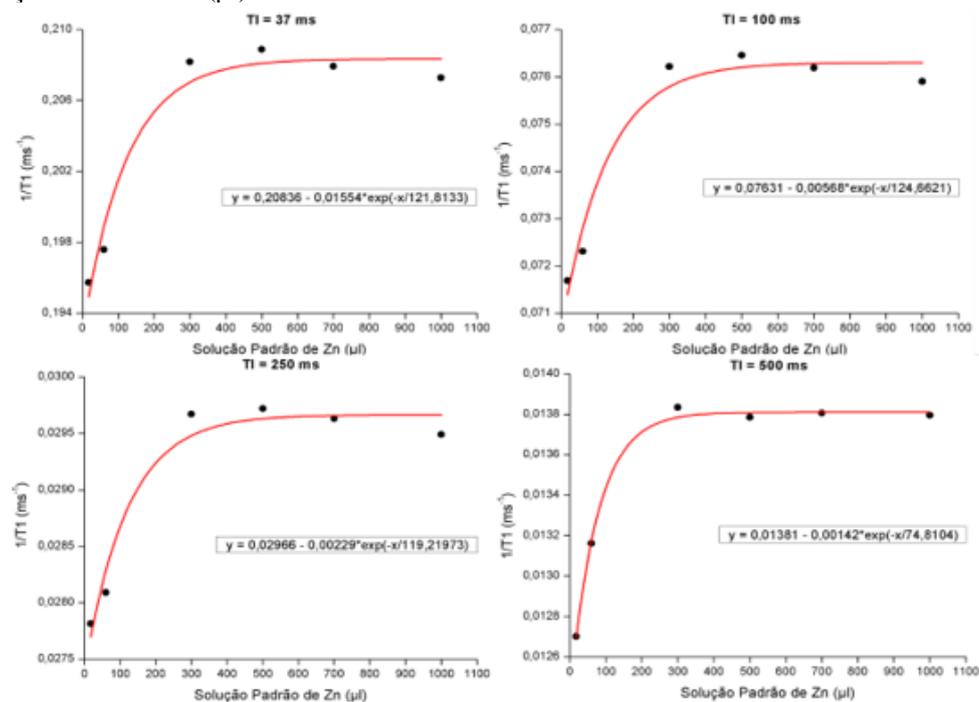
Para os exames E3 e E4, pode-se notar que para as concentrações na faixa de 3 a 30 g/l de Zn, identificou-se visualmente uma diferença de intensidade de sinal, decorrentes da mudança de concentração das nanopartículas. Tal mudança não teve

recorrência da interferência do HNO_3 , uma vez que no E3, mediu-se a intensidade do ácido separadamente. Já nas soluções padrões de Zn, apenas na faixa de 66,7 a 166,7 g/l pode-se observar mudança de sinal significativo para ambas as sequências T1 e FLAIR.

O quinto exame, E5, utilizou-se novamente a solução padrão de Zn, tendo como base concentrações de zinco variando entre 1,0 e 50 $\mu\text{g/g}$ e entre 5,0 e 100 $\mu\text{g/g}$ de soluções baseadas em estudos das concentrações de metais em amostras cerebrais utilizando técnicas analíticas (DE OLIVEIRA et al., 2020; GROCHOWSKI et al., 2019) Os valores das soluções foram devidamente convertidos e fez-se o E5 variando a quantidade na faixa de 6 a 333,4 g/l. De acordo com a análise do E5, pode-se perceber que conforme a concentração da solução padrão de Zn aumentava, maior era a intensidade de pixels registrada, sendo que para a solução de 6 g/l a intensidade de pixels, normalizados pela intensidade de sinal da água, foi de 1,09 e para a solução de 333,4 g/l o valor registrado foi de 1,74. Apesar dos valores de intensidade dos pixels das soluções não terem se aproximado do valor medido do gadolínio de 3,54, pode-se perceber um aumento de sinal conforme se aumentava o valor da concentração da solução padrão.

Por fim, no sexto exame, foi possível obter quatro curvas de calibração relacionando a concentração da solução padrão de Zn com seus respectivos valores de taxa de relaxação em T1 (ms). Os gráficos das curvas obtidas estão mostrados na Figura 6.

Figura 6: Curvas de calibração relacionando a taxa de relaxação $1/T1$ (ms^{-1}) com o aumento da concentração da Solução Padrão de Zn (μl).



Os quatro gráficos da Figura 6 foram obtidos para Tempos de Inversão (TI) com valores de 37, 100, 250 e 500 ms. A plotagem do gráfico foi realizada no programa OriginLab® versão 8E. A partir de um ajuste obteve-se uma função exponencial para cada TI, como visualizado na Figura 6. Em cada curva, foi possível observar que a concentração da solução padrão de Zn interferiu no tempo de relaxamento. Além disso, pode-se também observar que para valores de TI maiores com a mesma concentração da solução de Zn o valor da intensidade de cada pixel dos orifícios do fantoma diminui.

A homeostase do Zn é essencial para várias vias biológicas e sua interrupção pode impactar diversos processos do sistema nervoso, incluindo na patologia de algumas doenças neurodegenerativas (STRONG et al., 2020). Pierre et al. (2018) analisaram o papel do transportador de Zn em fenótipos de imagem por RM, e demonstraram que a intensidade de sinal do encéfalo pode ser alterada pela homeostase do Zn. Outro estudo também demonstrou que o Zn pode atingir concentrações que se encontram dentro de um gama de sensibilidade dos agentes de contraste, podendo ser mapeado por RM (STRONG et al., 2020).

Assim, o comportamento gráfico obtido neste trabalho, pode ser associado a possível relação entre o Zn e sua alteração da intensidade de sinal em função de sua concentração, sendo observado uma redução exponencial seguida por valores constantes de T1 com o aumento da concentração de Zn para todos os diferentes valores de TI.

5 CONCLUSÃO

A pesquisa teve como objetivo principal simular lesões cerebrais causadas por Esclerose Múltipla através de nanopartículas metálicas de zinco em um objeto simulador de encéfalo em imagens de ressonância magnética nuclear. Os resultados obtidos, utilizando o objeto simulador, apresentaram uma variação da intensidade de sinal para diferentes concentrações de nanopartículas de óxido de zinco, comprovando que tal elemento pode alterar o tempo de relaxamento longitudinal. Com base nos resultados apresentados, foi possível mostrar o potencial em utilizar as NPs-Zn no objeto simulador como simuladoras de lesões escleróticas no encéfalo e determinar um limiar de detecção de partículas metálicas de zinco presentes no fantoma.

REFERÊNCIAS

- AMORIM, D. A. F. DE. Desenvolvimento de um fantoma cerebral para ressonância magnética. 2013.
- BANDEIRA, B. et al. Comparação entre diferentes métodos de obtenção da razão sinal-ruído em imagens por ressonância magnética. *Revista Brasileira de Física Médica*, v. 10, n. 2, p. 25–28, 31 dez. 2016.
- BELBASIS, L. et al. Environmental risk factors and multiple sclerosis: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *The Lancet Neurology*, v. 14, n. 3, p. 263–273, mar. 2015.
- BREDHOLT, M.; FREDERIKSEN, J. L. Zinc in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *ASN Neuro*, v. 8, n. 3, p. 1–9, 2016.
- CHOI, B. Y.; JUNG, J. W.; SUH, S. W. The emerging role of zinc in the pathogenesis of multiple sclerosis. *International journal of molecular sciences*, v. 18, n. 10, p. 2070, 2017.
- DE OLIVEIRA, M. et al. A preliminary study of the concentration of metallic elements in the blood of patients with multiple sclerosis as measured by ICP-MS. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, p. 13112, 4 ago. 2020.
- DL, G. [Myelination, demyelination and re-myelination in the central nervous system]. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, v. 46, n. 3, set. 1988.
- FILIPPI, M. et al. Multiple sclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 4, n. 1, p. 1–27, 8 nov. 2018.
- GROCHOWSKI, C. et al. Analysis of trace elements in human brain: its aim, methods, and concentration levels. *Frontiers in chemistry*, v. 7, p. 115, 2019.
- JOHNSON, H.; HARRIS, G.; WILLIAMS, K. BRAINSFIT: Mutual information registrations of whole-brain 3D Images, using the insight toolkit. 1 jan. 2007.
- KEENAN, K. E. et al. Quantitative magnetic resonance imaging phantoms: a review and the need for a system phantom. *Magnetic resonance in medicine*, v. 79, n. 1, p. 48–61, 2018.
- LA, P. et al. Effects of ZnO/TiO₂ nanoparticle and TiO₂ nanotube additions to dense polycrystalline hydroxyapatite bioceramic from bovine bones. *Dental Materials : Official Publication of the Academy of Dental Materials*, v. 36, n. 2, p. e38–e46, 2 dez. 2019.
- LAUBACH, H. J. et al. A phantom for diffusion-weighted imaging of acute stroke. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, v. 8, n. 6, p. 1349–1354, 1998.
- MELO, M. C. D. A. USO DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR NO DIAGNÓSTICO E ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES COM DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS: UMA REVISÃO. 2016.

ORABY, M. I. et al. The emerging role of serum zinc in motor disability and radiological findings in patients with multiple sclerosis. *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, v. 55, n. 1, dez. 2019.

PIERRE, V. C.; HARRIS, S. M.; PAILLOUX, S. L. Comparing Strategies in the Design of Responsive Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging: A Case Study with Copper and Zinc. *Accounts of Chemical Research*, v. 51, n. 2, p. 342–351, 20 fev. 2018.

SIMON, J. H. et al. Standardized MR imaging protocol for multiple sclerosis: Consortium of MS Centers consensus guidelines. *American Journal of Neuroradiology*, v. 27, n. 2, p. 455–461, 2006.

SOUSA, S. V. G. DE et al. Administração de metilprednisolona na esclerose múltipla: revisão sistemática de literatura / Administration of methylprednisolone in multiple sclerosis: systematic literature review. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 3, p. 21889–21904, 4 mar. 2021.

STRONG, M. D. et al. Role of zinc transporter ZIP12 in susceptibility-weighted brain magnetic resonance imaging (MRI) phenotypes and mitochondrial function. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, v. 34, n. 9, p. 10702–12725, set. 2020.

THOMPSON, A. J. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*, v. 17, n. 2, p. 162–173, 2018.

TOFTS, P. S. Methods for quantitative relaxation parameter mapping: measuring T1 and T2. . In: *PROC INT SOC MAGN RESON MED*. 2009.

TUSTISON, N. J. et al. N4ITK: improved N3 bias correction. *IEEE transactions on medical imaging*, v. 29, n. 6, p. 1310–1320, jun. 2010.

VISCONTI, A. et al. Concentration of elements in serum of patients affected by multiple sclerosis with first demyelinating episode: a six-month longitudinal follow-up study. *Annali Dell'istituto Superiore di Sanita*, v. 41, n. 2, p. 217–222, 1 jan. 2005.

YOSHIMURA, K. et al. Development of a tissue-equivalent MRI phantom using carrageenan gel. *Magnetic Resonance in Medicine*, v. 50, n. 5, p. 1011–1017, nov. 2003.