

RELAXIVIDADE INDUZIDA POR NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE FERRO COM DIFERENTES RECOBRIMENTOS EM IMAGENS DE PHANTOMS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Elisa M. N. Oliveira¹, Maximiliano S. Rocha² e Ricardo M. Papaléo³

¹Pós-Graduação em Engenharia e Tecnologia de Materiais, ²Centro Interdisciplinar de Nanociências e Micro-Nanotecnologia, ³Escola de Ciências, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

Resumo: neste trabalho, as propriedades de síntese, caracterização e contraste de nanopartículas de óxido de ferro (NPs) revestidas com dextrana, quitosana, polietilenoglicol e sílica foram investigadas e caracterizadas. O tamanho das nanopartículas com revestimentos variou entre 13 a 30 nm, estrutura cristalina coerente com o espinélio de ferrita e propriedades superparamagnéticas. A relação entre as relaxividades (r_2/r_1) em soluções aquosas variaram de 4 a 17, valor próximo dos agentes de contrastes negativos comercialmente disponíveis.

Palavras-chave: imagens por MRI, relaxividade, nanopartículas magnética.

Abstract: *In this work, the synthesis, characterization and contrast properties of iron oxide nanoparticles (NPs) coated with dextran, chitosan, polyethylene glycol and silica were investigated and characterized. The size of the coated nanoparticles ranged from 13 to 30 nm, crystalline structure consistent with ferrite spinel and superparamagnetic properties. The relaxivities ratio (r_2/r_1) in aqueous solutions ranged from 4 to 17, a value close to the commercially available negative contrast agents.*

Keywords: MRI, relaxivity, magnetic nanoparticles.

Introdução: NPs compostas por óxido de ferro, principalmente a magnetita e maguemitita, possuem uma estrutura compostas por um núcleo magnético e sua superfície pode ser modificada pela adição de materiais biocompatíveis passíveis de modificação superficial que atua na proteção das SPIONs frente ao ambiente circundante, minimizando a agregação e fornece sítios para adição de grupos químicos ou moléculas inteiras capazes de provar múltiplas funcionalidades ao sistema. Diversas aplicações biotecnológicas e na área biomédica tanto *in vitro*, separação e rotulagem de biomoléculas, como *in vivo*, atuando como carreadores de drogas, indutores de hipertermia no tratamento de câncer ou como agentes de contraste para o diagnóstico em imagens por ressonância magnética (MRI). Essas NPs podem alterar o tempo de relaxação nuclear, aumentando a velocidade de relaxação transversa dos prótons presentes em órgãos ou tecidos, diminuindo o tempo de relaxação T2 e a intensidade do sinal [1,2].

Método: Os NPs revestidas com dextrana, quitosana, polietilenoglicol e sílica foram sintetizadas com diferentes rotas e caracterizados de acordo com seu tamanho, estabilidade em solução e propriedades magnéticas. As curvas de magnetização foram obtidas por um magnetômetro de amostra vibrante e as medidas do diâmetro hidrodinâmico das NPs em dispersão em um equipamento de espalhamento dinâmico de luz (DLS). Para investigar a eficiência das NPs como agentes de contraste, as relaxividades r_1 e r_2 (taxas de relaxação $R_2=1/T_2$ e $R_1=1/T_1$ por concentração de Fe em dispersões aquosas com as NPs em diferentes concentrações) foram medidas em campos magnéticos de 0,47 e 1,47 T (equivalentes a frequências de ressonância de 20 e 60 MHz), usando um relaxômetro. As medições de relaxação magnética nuclear das NPs também foram realizadas num equipamento de MRI clínico de 1,5 T (equivalente a frequência de 61,22 MHz). Um conjunto de imagens utilizando sequências de fast spin eco, com bobinas receptoras de cabeça, foram realizadas para a obtenção dos mapas de T1 e de T2 das regiões de interesse. Um tempo de eco efetivo (TE) variável foi usado para obter curvas de relaxação T2 e de imagens de recuperação de inversão rápida com diferentes valores de tempo para inversão (TI) para obter os valores de T1.

Resultados: O tamanho das NPs variou entre 13 a 30 nm, e estrutura cristalina coerente com o espinélio de ferrita e comportamento superparamagnético, independente do revestimento. A partir de uma imagem típica de MRI de uma fatia com seringas com suspensões em cinco concentrações diferentes de ferro, observou-se diferença no contraste pelo nível de cinza, sendo que com o aumento

de concentração de NPs a intensidade de sinal decai mais rapidamente. As curvas de intensidade de sinal em função de TE (T1) e TI (T2) para as diferentes NPs foram extraídas ajustando a equação do sinal em função de TE e TI. Os resultados dos ajustes são apresentados em função da concentração na forma das taxas de relaxação correspondentes $R1=1/T1$ e $R2=1/T2$. A declividade das retas representa a relaxividade r_1 ou r_2 , as quais são resumidas na Tabela 1. Os resultados dos ajustes são apresentados em função da concentração na forma das taxas de relaxação correspondentes $R1=1/T1$ e $R2=1/T2$. A declividade das retas nos gráficos das representa a relaxividade r_1 ou r_2 .

Tabela 5.7. Valores de relaxividade das soluções aquosas das NPOFe em 20, 60 MHz e 61,22 MHz.

NPs com diferentes revestimentos	20 MHz - 0,47 T			60 MHz - 1,47 T			61,22 MHz - 1,5 T- MRI Clínico		
	r_1	r_2	r_2/r_1	r_1	r_2	r_2/r_1	r_1	r_2	r_2/r_1
Dextrana	33,4	63,6	1,9	16,3	68,4	4,18	11,4	60,2	5,3
Quitosana	48	242,1	5,04	17,51	254,6	14,5	19,8	343,3	17,3
Polissilano	38,08	77,7	2,04	18,39	76,6	4,18	19,94	80,4	4,03
polietilenoglicol	27,2	60,2	2,21	12,6	64,3	5,09	12,10	67,1	5,54
sílica	6,33	69,8	11,0	2,07	70,5	34,1	1,16	65,3	56,3

As diferentes NPs com diferentes revestimentos apresentaram valores de relaxividades em geral menores do que as NPs sem revestimentos. Porém, observou-se nas NPs revestidas com quitosana um grande aumento nas relaxividades, possivelmente também devido a efeitos de agregação. As NPs revestidas com dextrana, polissilano e polietilenoglicol não apresentaram diferenças significativas nos valores de relaxividade e os valores de r_2 variaram de ~ 64 - $76 \text{ mM}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ e os valores de r_1 foram semelhantes (~ 12 a $18 \text{ mM}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$), possivelmente devido características físico-química similares (tamanho do núcleo magnético, diâmetro hidrodinâmico). As NPs revestidas com sílica apresentaram valores de relaxividade r_2 similares às demais NPs com revestimento, porém valores de relaxividade r_1 diferentes ($2,1 \text{ mM}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$). Isso ocorre provavelmente devido ao revestimento de sílica ser mais denso, o que leva a um menor acesso dos prótons das moléculas de água ao núcleo magnético. Os resultados das relaxividades analisados por dois métodos diferentes, com campos magnéticos similares (relaxômetro de 1,47 T e MRI clínico de 1,5 T), apresentaram valores próximos.

Discussão e Conclusões: a eficiência de um agente de contraste para MRI é avaliado de acordo com suas relaxividades r_1 e r_2 . A razão entre r_2/r_1 é um parâmetro de definição que indica se o material pode ser utilizado como um agente de contraste positivo ou negativo. Os agentes de contraste denominados positivos possuem relaxividade r_2/r_1 com valores baixos (~ 1). Os agentes de contraste denominados negativos, tem $r_2/r_1 > 1$. A relação entre as relaxividades r_2/r_1 encontradas para as NPs com os diferentes revestimentos, medidos em frequências diferentes, são descritas na Tab. 1. Os valores de relaxividade r_2 para todas as NPs foram predominantemente maiores do que r_1 , característico de agentes de contraste tipo T2 ou negativo. A razão das relaxividades r_2/r_1 obtidas para as NPs revestidas com dextrana, polissilano e polietilenoglicol foram menores que 10, dentro do intervalo típico de agentes de contraste de óxido de ferro ultra-pequenos (USPIONS), com exceção das NPs com revestimentos de quitosana e sílica devido, respectivamente, a sua instabilidade e ao pouco sinal magnético apresentado. Os valores de relaxividades das NPs sintetizadas estão próximas aos encontrados para agentes de contraste de óxido de ferro comercialmente disponíveis.

Agradecimentos: CAPES e CNPq.

Referências:

- LAURENT, S.; FORGE, D.; PORT, M.; ROCH, A.; ROBIC, C.; ELST, L. V.; MULLER, R. N. Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Vectorization, Physicochemical Characterizations, and Biological Applications. ACS, 2008, 108, 2064-2110.
- LEE, N. YOO, D.; LING, D.; CHO, M. H.; HYEON, T.; CHEON, J. Iron Oxide Based Nanoparticles for Multimodal Imaging and Magneto-responsive Therapy. Chem Rev, 2-15, 115, 10637-10689.