

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 28/11/2024.



Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Instituto de Biociências de Botucatu - IBB
Campus Botucatu

Marcelo Dante Tacconi Alvarez

**Obtenção de Imagens Quantitativas Através da Aplicação do
Problema Inverso Utilizando um Sistema Híbrido de
Magnetorresistores Anisotrópicos e BAC**

BOTUCATU – SP

2023



Marcelo Dante Tacconi Alvarez

**Obtenção de Imagens Quantitativas Através da Aplicação do
Problema Inverso Utilizando um Sistema Híbrido de
Magnetorresistores Anisotrópicos e BAC**

Dissertação apresentada ao
Instituto de Biociências, Câmpus
de Botucatu, UNESP, para a
obtenção do título de Mestre no
Programa de Pós-Graduação em
Ciência Biomoleculares e
Farmacológicas.

Orientador: Prof. Titular Dr.
José Ricardo de Arruda Miranda

Co-orientador: Dr. Guilherme
Augusto Soares

BOTUCATU – SP

2023

A473o	Alvarez, Marcelo Dante Tacconi Obtenção de imagens quantitativas através da aplicação do problema inverso utilizando um sistema híbrido de magnetorresistores anisotrópicos e BAC / Marcelo Dante Tacconi Alvarez. -- Botucatu, 2023 65 p. : il., tabs., fotos Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Biociências, Botucatu Orientador: José Ricardo de Arruda Miranda Coorientador: Guilherme Augusto Soares 1. Biosusceptometria de Corrente Alteranda. 2. Magnetorresistores Anisotrópicos. 3. Problema Inverso. 4. Imagens Quantitativas. 5. Nanopartículas Magnéticas. I. Título.
-------	--

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Biociências, Botucatu. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE MARCELO DANTE TACCONI ALVAREZ, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA E BIOTECNOLOGIA, DO INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 28 dias do mês de novembro do ano de 2023, às 14:00 horas, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de MARCELO DANTE TACCONI ALVAREZ, intitulada **Obtenção de Imagens Quantitativas Através Da Aplicação Do Problema Inverso Utilizando um Sistema Híbrido de Magnetorresistores Anisotrópicos e BAC**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. JOSÉ RICARDO DE ARRUDA MIRANDA (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Departamento de Biofísica e Farmacologia / Instituto de Biociências de Botucatu UNESP, Prof. Dr. OSWALDO BAFFA FILHO (Participação Virtual) do(a) Departamento de Física (DF) / Universidade de São Paulo - USP, Prof. Dr. JOEL MESA HORMAZA (Participação Virtual) do(a) Departamento de Física e Biofísica / Instituto de Biociências de Botucatu - UNESP. Após a exposição pelo mestrando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: Aprovado. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. JOSÉ RICARDO DE ARRUDA MIRANDA

Documento assinado digitalmente
gov.br JOSE RICARDO DE ARRUDA MIRANDA
Data: 28/11/2023 16:04:12-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dedico esse trabalho a três pessoas fundamentais em minha vida: minha mãe, Rita, meu pai, Marcelo e minha noiva, Vitória. Sem o apoio deles, nada disso seria possível. Em especial, dedico à memória de meu pai, cuja boas lembranças me mantiveram de pé para continuar.

Agradecimentos

É necessário agradecer primeiramente a Deus, à vida e a todas as oportunidades que tive. O simples fato de termos uma cama para descansar e não nos preocuparmos com a próxima refeição é motivo de gratidão.

Agradeço profundamente aos meus pais, Rita de Cássia Tacconi e Marcelo Romão Alvarez, que nunca mediram esforços para me apoiar em qualquer sonho ou necessidade. Sempre me aparando e se preocupando, sempre ajudando em qualquer necessidade e estando do meu lado em qualquer situação. Exemplos de pai e mãe. Dedico esse agradecimento em especial ao meu pai, que não se encontra mais em corpo entre nós, mas que sempre foi um exemplo de bom pai. Batalhador, honesto e amoroso. Suas lembranças o manterão sempre vivo em nossos corações.

Agradeço à minha companheira e noiva, Vitória Maria Borbolato Martins, que em 9 anos de caminhada me mostrou que não importa a distância que nos separa, sempre vai estar comigo a cada passo. Que compartilhou sua vida comigo e me mostrou que a vida pode ser mais bonita quando se tem alguém tão especial para compartilhar também.

Agradeço a toda a minha família: tias, tios e avós, que sempre me apoiaram nessa jornada, me ajudando com o que precisasse. Agradeço e dedico em especial à minha tia Ana Tacconi, que sempre trouxe alegria e leveza à vida e hoje não pode prestigiar esse momento em vida.

Agradeço aos meus amigos de Botucatu. Aos que me acompanham desde a graduação e fizeram parte dessa conquista: Guilherme (Boa Impressão), Laís e Ana. Vocês foram fundamentais em cada apoio e risada. Aos amigos que fiz na República Põe na Mão de Deus, que me acolheram como uma família e fizeram de todos os momentos motivos para rir e se divertir juntos. Agradeço em especial: Ivan, Mais, Rola, Boa, Tico e nossa eterna Dona Ivete. Ao meu grande irmão Henrique, por sempre me ouvir e aconselhar.

Agradeço ao meu orientador Dr. José Ricardo de Arruda Miranda, que me proporcionou a oportunidade desse mestrado. Agradeço todos os ensinamentos e preocupações, estando presente em cada etapa desse processo. Agradeço também aos Drs. Fabiano Carlos Paixão, Guilherme Augusto Soares e Gabriel Gustavo de Albuquerque

Biasotti, por toda paciência e conhecimentos transmitidos durante esse trajeto. Agradeço também ao Dr. André Gonçalves Próspero, pelos conhecimentos transmitidos durante todos esses anos de laboratório.

Agradeço a todos os integrantes dos laboratórios Biomag e Lafar, dos quais as conversas sérias ou descontraídas deixaram o ambiente de trabalho mais leve e prazeroso.

Agradeço também ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (processo nº 133898/2021-0) e toda coordenação/secretaria e corpo docente e discente do programa de Pós-Graduação em Ciências Biomoleculares e Farmacológicas.

Resumo

Os avanços crescentes em técnicas biomagnéticas de imagem tornam cada vez mais viável o estudo de diversos parâmetros fisiológicos e anatômicos de forma não invasiva. Essas técnicas utilizam campos eletromagnéticos gerados por tecidos biológicos ou através de traçadores magnéticos (TM), que podem ser micro ou nanoparticulados. Dentro dessa última categoria, a técnica de Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC) se destaca por sua versatilidade, portabilidade e custo reduzido em comparação com técnicas de alto padrão. No seu desenvolvimento, a BAC foi principalmente empregada em medidas de parâmetros do trato gastrointestinal, como esvaziamento e atividade de contração gástrica. Ela também foi utilizada para mensuração de outros parâmetros fisiológicos, como perfil e tempo de circulação de nanopartículas magnéticas (NPMs) em animais com lesões renais, cerebrais e hepáticas induzidas, bem como em estudos de internalização celular e captação tecidual de NPM. Recentemente, estudos relacionados à solução e aplicação do problema inverso associado à técnica possibilitaram novas abordagens e investigações a partir da obtenção de imagens quantitativas de TMs. Isso torna necessário realizar atualizações quantitativas sobre estudos anteriores, explorando inclusive diferentes instrumentações e suas características no contexto da técnica BAC. Assim, o objetivo deste estudo foi resolver e aplicar o problema inverso associado ao sistema BAC-AMR Vetorial, que emprega sensores de magnetorresistência anisotrópicos (AMR - do inglês *Anisotropic Magnetoresistance*) para a detecção de campos magnéticos em três direções ortogonais. Devido às propriedades desse sistema, como o tamanho do sensor AMR e sua capacidade de detecção vetorial, foi possível obter imagens quantitativas de TM micro particulados (ferrita em pó) com melhor resolução espacial quando comparadas com o sistema BAC Convencional (sensor Mono canal). Além de proporcionar imagens quantitativas para fins de caracterização do método, esse sensor também demonstrou ser capaz de obter imagens quantitativas *in vivo* em modelo de ratos Wistar após ingestão de ração marcada. Dessa forma, este trabalho destaca a importância do desenvolvimento de novas instrumentações biomédicas versáteis e de baixo custo. Esses avanços abrem portas e têm um impacto significativo em estudos quantitativos tanto na pesquisa quanto na pré-clínica médica.

Palavras-Chave: Nanopartículas Magnéticas; Instrumentação Médica; Imagens Quantitativas; Biosusceptometria AC; Magnetorresistores Anisotrópicos; Problema Inverso.

Abstract

The increasing advancements in biomagnetic imaging techniques make it increasingly feasible to study various physiological and anatomical parameters non-invasively. These techniques utilize electromagnetic fields generated by biological tissues or through magnetic tracers (MT), which can be micro or nanoparticles. Within this latter category, the technique of Alternating Current Biosusceptometry (ACB) stands out for its versatility, portability, and reduced cost compared to high-standard techniques. In its development, ACB was mainly employed in measurements of parameters of the gastrointestinal tract, such as emptying and gastric contraction activity. It has also been used for measuring other physiological parameters, such as profile and circulation time of magnetic nanoparticles (MNPs) in animals with induced renal, cerebral, and hepatic lesions, as well as in studies of cellular internalization and tissue uptake of MNPs. Recently, studies related to the solution and application of the inverse problem associated with the technique have enabled new approaches and investigations through the acquisition of quantitative images of MTs. This makes it necessary to perform quantitative updates on previous studies, including exploring different instrumentations and their characteristics in the context of the ACB technique. Thus, the objective of this study was to solve and apply the inverse problem associated with the BAC-Vector AMR system, which employs anisotropic magnetoresistance (AMR) sensors for the detection of magnetic fields in three orthogonal directions. Due to the properties of this system, such as the size of the AMR sensor and its vector detection capability, it was possible to obtain quantitative images of micro-particulate MTs (powdered ferrite) with excellent spatial resolution when compared to the Conventional BAC system (Single-Channel sensor). In addition to providing quantitative images for method characterization purposes, this sensor also demonstrated the ability to obtain *in vivo* quantitative images of Wistar rats that ingested marked feed. Thus, this work highlights the importance of developing low-cost and versatile biomedical instrumentation. These advancements open doors and have a significant impact on quantitative studies in both research and medical pre-clinics.

Keywords: Magnetic Nanoparticles; Medical Instrumentation; Quantitative Imaging; AC Biosusceptometry; Anisotropic Magnetoresistors; Inverse Problem.

Sumário

Resumo	6
Abstract.....	7
Lista de Abreviações	10
Lista de Figuras	11
Lista de Tabelas	13
1 Introdução.....	14
1.1 Motivação	17
2 Objetivos	18
3 Metodologia	19
3.1 BAC Mono canal	19
3.2 BAC-AMR Vetorial.....	20
3.3 Caracterização.....	23
3.4 Modelagem Matemática do Problema Direto e Problema Inverso.....	23
3.4.1 Modelo Direto	24
3.4.2 Modelo Inverso.....	26
3.5 Construção de Fantomas	27
3.6 Aquisição de Imagens Qualitativas através do PI.....	29
3.6.1 Aquisição da Matriz de Sensibilidade Experimental.....	29
3.6.2 Caracterização do Método de Reconstrução de Imagens	29
3.6.3 Reconstruções de Distribuições Não Triviais.....	30
3.6.4 Experimentação animal	31
3.7 Simulações computacionais	31
4 Resultados e Discussão	32
4.1 Caracterização do Sensor BAC-AMR Vetorial	32
4.1.1 Sensibilidade do Sensor em Função da Massa	32
4.1.2 Sensibilidade Axial.....	34

4.1.3	Sensibilidade Tangencial.....	35
4.1.4	Resolução Espacial.....	37
4.2	Caracterização das Imagens Quantitativas	39
4.2.1	Sensibilidade das Imagens Quantitativas	39
4.2.2	Teste de Aproximação	42
4.2.3	Geometrias Cúbicas.....	44
4.3	Imagens não triviais	46
4.4	Prova de Conceito.....	52
4.5	Simulações Computacionais	56
5	Conclusões	61
6	Referências Bibliográficas	63

Lista de Abreviações

TM – Traçador Magnético

BAC – Biossusceptometria de Corrente Alternada

NPM – Nanopartícula Magnética

MR – Magnetorresistor

AMR – Magnetorresistor Anisotrópico (*Anisotropic Magnetoresistor*)

FOV – Campo de Visão (*Field of View*)

PI – Problema Inverso

NNLS – Mínimos Quadrados Não-Negativos (*Non-Negative Least Squares*)

CC – Coeficiente de Correlação de Pearson

X_{diff} – Diferença Percentual de Massa

FWHM – Meia Largura da Banda (*Full Width at Half Maximum*)

PSF – Função de Espalhamento Pontual (*Point Spread Function*)

R – Resolução Espacial

MRI – Imagem de Ressonância Magnética (*Magnetic Resonance Imaging*)

MEG – Magnetoencefalografia

SQUID – Supercondutores de Interferência Quântica (*Superconducting Quantum Interference Devices*)

MPI – Imagem de Partícula Magnética (*Magnetic Particle Imaging*)

MRX – Magnetorrelaxometria

MPS – Espectroscopia de Partícula Magnética (*Magnetic Particle Spectroscopy*)

TGI – Trato Gastrointestinal

Lista de Figuras

Figura 1 – Fluxograma de funcionamento e aquisição de dados do sistema BAC.	20
Figura 2 - Estrutura funcional (tira de Permalloy e 2 faixas condutoras) na ausência (A) e na presença (B) de um campo magnético externo H.	21
Figura 3 – Conjunto real BAC-AMR com o pré-amplificador (módulo maior) e conversor True-RMS-to-DC (módulo menor).	22
Figura 4 – Diagrama funcional e instrumentação do sistema BAC-AMR.....	22
Figura 5 – Pontos $p1, i$ e $p2, i$ ligando, respectivamente, o início e o fim de um segmento retilíneo da bobina excitadora a um voxel.....	25
Figura 6 – Todos os fantasmas utilizados em medidas, sendo: A) Fantoma cúbico (representando as demais fontes nessa geometria); B) Fantoma estomacal e C) Fantasmas finos em moldes de letras.	28
Figura 7 – Sensibilidade em função da massa de ferrita de manganês para os sistemas: BAC Convencional (quadrados pretos – escala da esquerda) e BAC-AMR Vetorial (círculos cinzas – escala da direita).	32
Figura 8 – Sensibilidade Axial para os sistemas: BAC Convencional (linha preta – escala da esquerda) e BAC-AMR Vetorial (linha vermelha – escala da direita).	35
Figura 9 – PSF obtida ao tangenciar a fonte sobre a face dos sistemas: (A) BAC-AMR Vetorial e (B) BAC Convencional.	36
Figura 10 – Representação da sensibilidade dos eixos do sensor BAC-AMR Vetorial nos quadrantes X e Y.	36
Figura 11 – PSFs obtidas para os sistemas BAC Convencional (linha preta – escala a esquerda) e BAC-AMR Vetorial (linha vermelha – escala a direita) utilizando: (A) o fantoma cúbico A1 e (B) uma fonte pontual de 20 mg de ferrita de manganês.	38
Figura 12 – Teste de sensibilidade em função da massa de TM realizado para os fantoma 1, 2, 3, 4 e 5. As quantificações são apresentadas individualmente para: as imagens de distribuição nominal (primeira fileira) e as reconstruções quantitativas com os sistemas BAC-AMR Vetorial (segunda fileira) e BAC Convencional (terceira fileira).....	39
Figura 13 – Teste de aproximação para os fantasmas A (esquerda) e B (direita). As aproximações são mostradas sequencialmente para: as imagens de distribuição nominal (primeira fileira) e as reconstruções quantitativas com os sistemas BAC-AMR Vetorial (segunda fileira) e BAC Convencional (terceira fileira).	42

Figura 14 – Distribuição nominal e reconstrução quantitativa pelos sistemas BAC-AMR Vetorial e BAC Convencional das letras formadas pelos fantoma cúbicos. As quantificações são apresentadas para: as imagens de distribuição nominal (primeira fileira) e as reconstruções quantitativas com os sistemas BAC-AMR Vetorial (segunda fileira) e BAC Convencional (terceira fileira).	44
Figura 15 – Sinais brutos (sem processamento) e reconstruções quantitativas obtidos com o sistema BAC-AMR Vetorial.	46
Figura 16 – Sinais brutos (sem processamento) e reconstruções quantitativas obtidos com o sistema BAC Convencional.....	47
Figura 17 – Mapa de voltagem construído com o sinal bruto (sem processamento) do sensor BAC-AMR Vetorial e sua respectiva imagem quantitativa.	50
Figura 18 – Mapa de voltagem construído com o sinal bruto (sem processamento) do sensor BAC Convencional e sua respectiva imagem quantitativa.	50
Figura 19 – Mapa de voltagem construído com o sinal bruto dos sensores BAC-AMR Vetorial (primeira linha) e BAC Convencional (segunda linha) e suas respectivas imagens quantitativas para o Rato 1.	52
Figura 20 – Mapa de voltagem construído com o sinal bruto dos sensores BAC-AMR Vetorial (primeira linha) e BAC Convencional (segunda linha) e suas respectivas imagens quantitativas para o Rato 2.	53
Figura 21 – Mapa de voltagem construído com o sinal bruto dos sistemas BAC-AMR Vetorial (primeira linha) e BAC Convencional (segunda linha) e suas respectivas imagens quantitativas para o Rato 3.	53
Figura 22 - Imagens quantitativas obtidas para o fantoma simulado para os sensores BAC-AMR Vetorial (primeira linha) e BAC Convencional (segunda linha).	57
Figura 23 - Imagens quantitativas com FOV de 9x9cm do rato 3 para os sistemas BAC-AMR Vetorial (esquerda) e BAC Convencional (direita).	60

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Quantidade nominal de ferrita presente nos fantasmas cúbicos.	28
Tabela 2 – Quantidade nominal de ferrita presente nos fantasmas não homogêneos.....	28
Tabela 3 – Quantidade nominal de ferrita presente nos moldes para o teste de sensibilidade em função da massa.	33
Tabela 4 – Valores de FWHM e Resolução Espacial (R) obtidos com os sistemas BAC-AMR Vetorial e BAC Convencional para um fantoma cúbico e uma fonte pontual.	38
Tabela 5 – Valores de Correlação Geométrica (CC) e <i>Xdiff</i> calculados para o teste de sensibilidade do método de quantificação.	40
Tabela 6 – Valores de Correlação Geométrica (CC) e <i>Xdiff</i> calculados para o teste de aproximação do método de quantificação.	42
Tabela 7 – Valores de Correlação Geométrica (CC) e <i>Xdiff</i> (%) calculados para o teste com geometrias cúbicas e a massa nominal total presente no FOV.....	44
Tabela 8 – Valores de <i>Xdiff</i> (%) para os fantasmas finos de letras obtido para os sistemas BAC-AMR Vetorial e BAC Convencional.	47
Tabela 9 – Valores de <i>Xdiff</i> (%) para o fantoma de estômago obtido para os sistemas BAC-AMR Vetorial e BAC Convencional.	50
Tabela 10 – Valores de quantificação e seus respectivos <i>Xdiff</i> (%) para as medidas in vivo obtidas para os sistemas BAC-AMR Vetorial e BAC Convencional.....	54

1 Introdução

Com os progressivos avanços tecnológicos, principalmente na área da medicina moderna, as preocupações com a saúde se elevaram a níveis cada vez mais minuciosos, promovendo a popularização de tratamentos menos invasivos e mais eficazes. Uma das formas de se alcançar isso é por meio de técnicas de imagem, que permitem desde diagnósticos mais precisos até a detecção precoce de doenças e o monitoramento de tratamentos de maneira mais assertiva e menos invasiva. Atualmente, existem diversas técnicas de imagem, cada uma com suas características e aplicações específicas. Algumas das técnicas mais comuns no meio clínico incluem a Tomografia Computadorizada, a Imagem de Ressonância Magnética, a Radiografia e a Ultrassonografia, todas utilizadas em diferentes contextos médicos e diagnósticos.

Buscando diminuir ainda mais os riscos à saúde, algumas dessas técnicas de imagem oferecem excelente performance sem o uso de radiação ionizante, sendo particularmente atraente para uso em crianças e gestantes, visando reduzir ou até zerar o dano causado às células em desenvolvimento [1]. Dentre as técnicas de melhor desempenho podemos citar as que utilizam campos magnéticos externos ou proveniente de tecidos biológico para a formação de imagens [2, 3]. Alguns exemplos de técnicas biomagnéticas bem estabelecidas na área médica são a Imagem Por Ressonância Magnética (MRI - do inglês *Magnetic Resonance Imaging*) e a Magnetoencefalografia (MEG). A MRI utiliza fortes campos magnéticos e ondas de radiofrequência para alinhar e perturbar os spins nucleares de átomos de hidrogênio, medindo assim o contraste através de seus diferentes tempos de relaxação nos tecidos biológicos. Já nas imagens geradas pela MEG, o campo magnético proveniente da atividade elétrica neural do paciente é mensurado por sensores de alta sensibilidade posicionados em sua cabeça, como os Supercondutores de Interferência Quântica (SQUIDs – do inglês *Superconducting Quantum Interference Devices*) [4].

Além de técnicas magnéticas bem estabelecidas na área médica, existem outras abordagens semelhantes que tem mostrado potencial promissor para uso pré-clínico. São exemplos dessas técnicas a Imagem de Partícula Magnética (MPI – do inglês *Magnetic Particle Imaging*) e a Magnetorrelaxometria (MRX). Diferente das técnicas citadas anteriormente, a MRX e o MPI podem gerar imagens com base na propriedade responsiva

de traçadores magnéticos (TMs) à campos magnéticos aplicados [5-7]. Para a MRX, a geração e imagens consiste em duas fases: i) magnetização dos TMs com um campo magnético homogêneo e conhecido e ii) medição do decaimento dos momentos magnéticos dos TMs na ausência do campo magnetizante [8]. O MPI, por sua vez, envolve a geração de imagens por meio da criação de harmônicos. Esses harmônicos surgem quando as nanopartículas magnéticas superparamagnéticas (usadas como TMs) são submetidas a um campo magnético oscilante no tempo, de forma a explorar a relação não-linear desses materiais com o campo magnetizante [9]. Com isso é possível obter informações fisiológicas e anatômicas ligadas à absorção e biodistribuição desses traçadores *in vivo*. Além disso, os TMs são frequentemente associados a outras técnicas magnéticas, como a Espectroscopia de Partícula Magnética (MPS – do inglês *Magnetic Particle Spectroscopy*), capazes de obter informações sobre as propriedades físico-químicas desse material em diferentes meios biológicos, extraindo informações valiosas para estudos e aplicações *in vivo* [10]. Isso permite explorar as inúmeras características dos TMs e suas interações com muitos sistemas biológicos, uma vez que esse material possui tamanho variado (de micrometros a nanômetros) e diversas possibilidades de revestimento, incluindo fármacos e moléculas orgânicas e inorgânicas [11-13]. Apesar das técnicas de MRI e MEG não necessitarem de nenhum tipo de traçador magnético para a realização da imagem, outras técnicas como a MRX e o MPI, já citadas, são baseadas no uso de contraste nas aplicações laboratoriais e pré-clínicas [14, 15].

Apesar dos bons resultados quanto à sensibilidade e resolução espacial, as técnicas de alto desempenho e sensibilidade citados possuem algumas limitações, como o alto custo instrumental e operacional, além da necessidade de ambiente magneticamente blindado. Esses fatores tornam as técnicas menos acessíveis, reduzem suas portabilidades e limitam o campo de visão (FOV – do inglês *Field of View*). De maneira alternativa, a Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC) é proposta como uma técnica biomagnética simples, com baixo custo, alta portabilidade e que dispensa o uso de salas blindadas [16]. Esse sistema possui um amplo histórico de aplicações em estudos farmacológicos e fisiológicos, se consolidando principalmente na área da gastroenterologia, onde são empregadas micropartículas (ferrita de manganês) como traçador magnético [17-20]. Esse material é inerte e não é absorvido pelo organismo, possuindo tamanho variado de 50 a 175 μm [21]. Além disso, a BAC foi empregada com sucesso na detecção de nanopartículas magnéticas (NPMs) *in vivo*, *in vitro* e *ex vivo* por

métodos de aquisição de sinais em tempo real. Mais especificamente, a técnica apresentou resultados satisfatórios para avaliar a perfusão renal, retenção hepática, circulação sanguínea, biodistribuição e internalização celular de NPMs [22-26].

Um estudo recente envolvendo colaboração estrangeira também demonstrou a capacidade do sistema BAC em reconstruir distribuições quantitativas 2D de NPMs. Esse trabalho possibilitou ainda desenvolver técnicas experimentais e computacionais que ampliam a resolução espacial do sensor para obtenção de imagens com melhor precisão e com a possibilidade de sua realização em um FOV ilimitado [27]. Essa melhora e capacidade de quantificação foi realizada através da aplicação da solução do problema inverso (PI) atrelado ao sistema. O PI é um tipo de problema matemático em que a solução desejada é uma função ou um conjunto de parâmetros que, dado um conjunto de observações, descrevem um sistema. O PI pode ser simples ou complexo, dependendo da função ou dos parâmetros que descrevem o sistema, além da quantidade e qualidade dos dados disponíveis [28].

Buscando novas abordagens para sensores magnéticos, em 2012 foi apresentado por Paixão et al. um sistema híbrido composto com Biosusceptometria AC e magnetorresistores anisotrópicos (AMR - do inglês *Anisotropic Magnetoresistor*) [29]. A princípio, esse novo sistema foi utilizado para medidas do trato gastrointestinal (TGI), como amplitude e frequência de contração e outros parâmetros relacionados a motilidade gástrica. Nessa aplicação, os sensores de magnetorresistência ou magnetorresistores (MR) ganham destaque na detecção de campos magnéticos devido à sua alta sensibilidade, baixo custo, tamanho reduzido e ampla versatilidade [30-34]. A detecção em si é baseada na variação de resistência, ΔR , causada por um campo magnético externo, em relação à resistência natural do material, R , quando não há campo externo aplicado ($H=0$), ou seja, $\Delta R/R$. Por esse motivo, esses sensores podem medir campos magnéticos DC e AC de forma direta.

Uma variação dos sensores MR são os sensores de magnetorresistência anisotrópicos. Esses dispositivos são compostos por um material chamado *Permalloy* (80% níquel e 20% ferro) depositado em um substrato de silício e apresenta menos de 4% de magnetorresistência [35]. Os sensores AMR são uma classe de sensores magnetorresistivos que dependem do eixo de magnetização preferencial do material (formado por um campo magnético aplicado durante a deposição do filme de *Permalloy*

no processo de fabricação do sensor) e da direção em que o campo externo é aplicado. Uma das vantagens na utilização desses sensores para detecção de campos magnéticos alternados é a sua independência com a frequência do campo utilizado, onde a resposta varia apenas com a intensidade desse campo.

Neste estudo, foram explorados e aplicados os principais atributos dos sensores AMR e da Biossusceptometria AC, combinados no sistema BAC-AMR Vetorial, visando obter imagens quantitativas de traçadores magnéticos com aprimorada resolução espacial. Fantomas de diversas geometrias foram escaneados utilizando o sensor BAC-AMR Vetorial, e suas respectivas imagens foram analisadas quanto à diferença percentual de massa e à correlação geométrica com os dados nominais. Diante dos estudos recentes sobre resolução e aplicação do problema inverso relacionado ao sistema BAC, torna-se imperativo desenvolver novas metodologias e abordagens para uma melhor compreensão e aproveitamento dessa capacidade de obtenção de imagens quantitativas.

5 Conclusões

Conclui-se, então, que o sistema BAC-AMR Vetorial foi capaz de detectar e reconstruir imagens quantitativas de traçadores magnéticos microparticulados, tanto em fantasmas quanto em medidas *in vivo* com pequenos animais. Comparativamente, observou-se que esse sistema apresentou cerca de duas vezes mais resolução espacial do que o sistema BAC Convencional (sensor Mono canal) conforme evidenciado pelos valores de FWHM das funções de espalhamento pontual. Essa melhoria na resolução espacial é diretamente atribuída ao tamanho do sensor AMR e sua capacidade de detecção de campos magnéticos em várias direções, resultando em imagens mais detalhadas.

No entanto, é importante mencionar que a proximidade entre o sinal detectado pelo sensor AMR e o ruído de fundo, seja de origem experimental ou instrumental, levou a uma baixa sensibilidade do sistema. Esse aspecto comprometeu a capacidade do sistema BAC-AMR de detectar quantidades reduzidas de material magnético, em contraste com o sistema Convencional, que demonstrou maior sensibilidade. No entanto, para quantidades de material acima de 200 mg, o efeito do ruído foi minimizado pelo processamento inverso, resultando em reconstruções quantitativas mais próximas das distribuições nominais dos fantasmas cúbicos. Para massas de TM acima dessa quantidade, todas as reconstruções mantiveram um coeficiente de correlação de Pearson superior a 0,99, mantendo sua estabilidade.

Uma limitação adicional do sistema BAC-AMR Vetorial foi a necessidade de utilizar correntes de excitação baixas, a fim de evitar a saturação do sensor AMR. Contudo, essa escolha resultou em uma sensibilidade axial reduzida, contribuindo para problemas de profundidade relacionadas ao eixo Z, algo que também impacta o sistema Convencional. Isso levou a perdas de sensibilidade devido a pequenas flutuações na distância entre o campo de visão (FOV) e o sensor. Essa questão de profundidade também afetou os eixos X e Y, dificultando a obtenção de imagens de fantasmas que não seguissem uma distribuição uniforme em relação ao plano do FOV. Esse desafio também amplificou as dificuldades associadas à distribuição não uniforme de material em profundidade nos *voxel*, especialmente em medidas *in vivo*, afetando mais o sistema BAC-AMR em comparação ao sistema BAC Convencional.

Apesar da limitação na sensibilidade, o sistema BAC-AMR Vetorial demonstrou competência na geração de imagens com resolução espacial superior ao sistema

Convencional. Esse estudo abre portas para novas investigações visando mitigar as limitações relacionadas à sensibilidade. Uma proposta seria desenvolver um sensor que unisse a sensibilidade das bobinas de detecção do sistema Convencional com a resolução espacial característica dos sensores AMR de tamanho reduzido. Tais desenvolvimentos podem contribuir significativamente para pesquisas em curso, melhorando a qualidade das imagens em estudos *in vivo* ou no avanço de metodologias de imagem.

6 Referências Bibliográficas

1. Kasban, H., M. El-Bendary, and D. Salama, *A comparative study of medical imaging techniques*. International Journal of Information Science and Intelligent System, 2015. **4**(2): p. 37-58.
2. Körber, R., et al., *SQUIDS in biomagnetism: a roadmap towards improved healthcare*. Superconductor Science and Technology, 2016. **29**(11): p. 113001.
3. Tirotta, I., et al., *19F magnetic resonance imaging (MRI): from design of materials to clinical applications*. Chemical reviews, 2015. **115**(2): p. 1106-1129.
4. Baillet, S., *Magnetoencephalography for brain electrophysiology and imaging*. Nature neuroscience, 2017. **20**(3): p. 327-339.
5. Jaufenthaler, A., et al., *Quantitative 2D magnetorelaxometry imaging of magnetic nanoparticles using optically pumped magnetometers*. Sensors, 2020. **20**(3): p. 753.
6. Weizenecker, J., et al., *Three-dimensional real-time in vivo magnetic particle imaging*. Physics in Medicine & Biology, 2009. **54**(5): p. L1.
7. Shin, T.-H., et al., *Recent advances in magnetic nanoparticle-based multi-modal imaging*. Chemical Society Reviews, 2015. **44**(14): p. 4501-4516.
8. Liebl, M., et al., *Magnetorelaxometry procedures for quantitative imaging and characterization of magnetic nanoparticles in biomedical applications*. Biomedical Engineering/Biomedizinische Technik, 2015. **60**(5): p. 427-443.
9. Borgert, J., et al., *Fundamentals and applications of magnetic particle imaging*. Journal of cardiovascular computed tomography, 2012. **6**(3): p. 149-153.
10. Löwa, N., et al., *Magnetic nanoparticles in different biological environments analyzed by magnetic particle spectroscopy*. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2017. **427**: p. 133-138.
11. Li, Q., et al., *Correlation between particle size/domain structure and magnetic properties of highly crystalline Fe₃O₄ nanoparticles*. Scientific reports, 2017. **7**(1): p. 9894.
12. Wahby, M.H., et al., *Hydrophobic and superhydrophobic bio-based nano-magnetic epoxy composites as organic coating of steel*. Coatings, 2020. **10**(12): p. 1201.
13. Biehl, P., et al., *Synthesis, characterization, and applications of magnetic nanoparticles featuring polyzwitterionic coatings*. Polymers, 2018. **10**(1): p. 91.
14. Jeon, M., et al., *Iron oxide nanoparticles as T1 contrast agents for magnetic resonance imaging: fundamentals, challenges, applications, and perspectives*. Advanced materials, 2021. **33**(23): p. 1906539.
15. Chieh, J.-J., et al., *Dual-imaging model of SQUID biosusceptometry for locating tumors targeted using magnetic nanoparticles*. Journal of Nanobiotechnology, 2015. **13**(1): p. 1-11.
16. Miranda, J.R., et al., *An AC biosusceptometer to study gastric emptying*. Medical physics, 1992. **19**(2): p. 445-448.
17. Andreis, U., et al., *Gastric motility evaluated by electrogastrography and alternating current biosusceptometry in dogs*. Physiological measurement, 2008. **29**(9): p. 1023.
18. Quini, C.C., et al., *Employment of a noninvasive magnetic method for evaluation of gastrointestinal transit in rats*. Journal of biological engineering, 2012. **6**(1): p. 1-6.
19. Corá, L.A., et al., *Influence of compression forces on tablets disintegration by AC Biosusceptometry*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2008. **69**(1): p. 372-379.

20. Corá, L.A., et al., *Pharmaceutical applications of AC Biosusceptometry*. European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics, 2010. **74**(1): p. 67-77.
21. Corá, L., et al., *Magnetic images of the disintegration process of tablets in the human stomach by ac biosusceptometry*. Physics in Medicine & Biology, 2005. **50**(23): p. 5523.
22. Quini, C.C., et al., *Renal perfusion evaluation by alternating current biosusceptometry of magnetic nanoparticles*. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2015. **380**: p. 2-6.
23. Quini, C.C., et al., *Real-time liver uptake and biodistribution of magnetic nanoparticles determined by AC biosusceptometry*. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 2017. **13**(4): p. 1519-1529.
24. Próspero, A.G., et al., *Real-time in vivo monitoring of magnetic nanoparticles in the bloodstream by AC biosusceptometry*. Journal of nanobiotechnology, 2017. **15**(1): p. 22.
25. Soares, G.A., et al., *Multichannel AC biosusceptometry system to map biodistribution and assess the pharmacokinetic profile of magnetic nanoparticles by imaging*. IEEE transactions on nanobioscience, 2019. **18**(3): p. 456-462.
26. Quini, C.C., et al., *Development of a protocol to assess cell internalization and tissue uptake of magnetic nanoparticles by AC Biosusceptometry*. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2019. **473**: p. 527-533.
27. Biasotti, G.G.d.A., et al., *2D Quantitative Imaging of Magnetic Nanoparticles by an AC Biosusceptometry Based Scanning Approach and Inverse Problem*. Sensors, 2021. **21**(21): p. 7063.
28. Neelamani, R., *Inverse problems in image processing*. 2004: Rice University.
29. Paixao, F.C., et al., *Development of an AMR-ACB array for gastrointestinal motility studies*. IEEE transactions on biomedical engineering, 2012. **59**(10): p. 2737-2743.
30. Dieny, B., L. Giacomoni, and A. Vedyayev, *Magnetoresistor with tunnel effect and magnetic sensor using same*. 2002, Google Patents.
31. Biglarbegan, M., et al. *Layout study of contactless magnetoresistor current sensor for high frequency converters*. in *2016 IEEE Energy Conversion Congress and Exposition (ECCE)*. 2016. IEEE.
32. Lenz, J. and S. Edelstein, *Magnetic sensors and their applications*. IEEE Sensors journal, 2006. **6**(3): p. 631-649.
33. Miller, M., et al., *Detection of a micron-sized magnetic sphere using a ring-shaped anisotropic magnetoresistance-based sensor: A model for a magnetoresistance-based biosensor*. Applied Physics Letters, 2002. **81**(12): p. 2211-2213.
34. Nibir, S.J., et al., *A technique to enhance the frequency bandwidth of contactless magnetoresistive current sensors*. IEEE Transactions on Industrial Electronics, 2016. **63**(9): p. 5682-5686.
35. Quynh, L., et al., *Design optimization of an anisotropic magnetoresistance sensor for detection of magnetic nanoparticles*. Journal of Electronic Materials, 2019. **48**(2): p. 997-1004.
36. Tu, L., et al., *Measurement of Brownian and Néel relaxation of magnetic nanoparticles by a mixing-frequency method*. IEEE transactions on magnetics, 2012. **49**(1): p. 227-230.
37. Deissler, R.J., et al. *Brownian and Néel relaxation times in magnetic particle dynamics*. in *2013 International Workshop on Magnetic Particle Imaging (IWMPPI)*. 2013. IEEE.
38. Paixão, F.C., *Utilização de magnetorresistores no desenvolvimento de novas técnicas para aplicações em gastroenterologia*. 2009.
39. Wiekhorst, F., et al., *Magnetorelaxometry assisting biomedical applications of magnetic nanoparticles*. Pharmaceutical research, 2012. **29**(5): p. 1189-1202.

40. Hanson, J.D. and S.P. Hirshman, *Compact expressions for the Biot–Savart fields of a filamentary segment*. Physics of Plasmas, 2002. **9**(10): p. 4410-4412.
41. Liebl, M., et al., *Quantitative reconstruction of a magnetic nanoparticle distribution using a non-negativity constraint*. BIOMEDICAL ENGINEERING-BIOMEDIZINISCHE TECHNIK, 2013. **58**(suppl. 1).
42. Schier, P., et al., *Optimizing excitation coil currents for advanced magnetorelaxometry imaging*. Journal of Mathematical Imaging and Vision, 2020. **62**(2): p. 238-252.
43. Liebl, M., et al., *Quantitative imaging of magnetic nanoparticles by magnetorelaxometry with multiple excitation coils*. Physics in Medicine & Biology, 2014. **59**(21): p. 6607.
44. Okamura, N., T. Sasayama, and T. Yoshida, *Inverse problem analysis in magnetic nanoparticle tomography using minimum variance spatial filter*. IEEE Transactions on Magnetics, 2021. **58**(2): p. 1-5.
45. Chu, Z. and Y. Yang, *Comparison of deconvolution methods for the visualization of acoustic sources based on cross-spectral imaging function beamforming*. Mechanical Systems and Signal Processing, 2014. **48**(1-2): p. 404-422.
46. Canales-Rodríguez, E.J., et al., *Revisiting the T2 spectrum imaging inverse problem: Bayesian regularized non-negative least squares*. NeuroImage, 2021. **244**: p. 118582.
47. Starovoytov, V., E. Eldarova, and K.T. Iskakov, *Comparative analysis of the SSIM index and the pearson coefficient as a criterion for image similarity*. Eurasian Journal of Mathematical and Computer Applications, 2020. **8**(1): p. 76-90.