

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 20/08/2027.

**Avanços em Reconstruções Quantitativas por Biosusceptometria AC:
Comparações de Regularizações do Problema Inverso e Novas
Abordagens para Reconstruções 3D**

GABRIEL GUSTAVO DE ALBUQUERQUE BIASOTTI

Tese de Doutorado apresentada ao Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, para a obtenção do título de Doutor em Farmacologia e Biotecnologia

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

Botucatu

2025

Avanços em Reconstruções Quantitativas por Biosusceptometria AC: Comparações de Regularizações do Problema Inverso e Novas Abordagens para Reconstruções 3D

GABRIEL GUSTAVO DE ALBUQUERQUE BIASOTTI

Tese de Doutorado apresentada ao Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, para a obtenção do título de Doutor em Farmacologia e Biotecnologia

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

Botucatu

2025

Ficha Catalográfica

B579a

Biasotti, Gabriel Gustavo de Albuquerque

Avanços em reconstruções quantitativas por biosusceptometria AC: comparações de regularizações do problema inverso e novas abordagens para reconstruções 3D / Gabriel Gustavo de Albuquerque Biasotti. -- Botucatu, 2025

176 p.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Botucatu

Orientador: José Ricardo de Arruda Miranda

1. Biosusceptometria AC. 2. Biomagnetismo. 3. Traçadores Magnéticos. 4. Problema Inverso. 5. Reconstrução 3D. I. Título.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: Avanços em Reconstruções Quantitativas por Biosusceptometria AC: Comparações de Regularizações do Problema Inverso e Novas Abordagens para Reconstruções 3D

AUTOR: GABRIEL GUSTAVO DE ALBUQUERQUE BIASOTTI

ORIENTADOR: JOSÉ RICARDO DE ARRUDA MIRANDA


Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em Ciências, pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. JOSÉ RICARDO DE ARRUDA MIRANDA (Participação Virtual)
Departamento de Biofísica e Farmacologia / Instituto de Biociências de Botucatu Unesp

Prof. Dr. JOEL MESA HORMAZA (Participação Virtual)
Departamento de Biofísica e Farmacologia / Instituto de Biociências de Botucatu - Unesp

Prof. Dr. ANTONIO ADILTON OLIVEIRA CARNEIRO (Participação Virtual)
Departamento de Física / Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto - USP

Botucatu, 20 de agosto de 2025

Documento assinado digitalmente
 IOLANDA MARIA BONATELLI JERONIMO
Data: 21/08/2025 14:41:28-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Iolanda Maria Bonatelli Jeronimo
Assistente Administrativo II
Seção Técnica de Pós-Graduação - IBB
UNESP

*O futuro é um espelho
estilhaçado em mundos
paralelos, já escrito em todos,
mas real apenas na face que
ousa tocar. Que seja então
moldado pela mão que escolhe,
não pela que espera.*

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus por se revelar de maneira tão singular em minha vida, uma presença que transcende qualquer compreensão lógica.

À minha noiva, Amanda Martins Borges, que ao longo de quase onze anos de caminhada conjunta, nunca deixou de ser o fragmento desta existência que mais me fascina. Sou grato por não ter havido um único dia em que me faltasse a certeza do que é ser amado incondicionalmente. Agradeço imensamente por toda a sua disposição e pelos sacrifícios feitos ao compartilhar a vida com alguém imerso na jornada acadêmica.

Aos meus pais, Adriana de Albuquerque Biasotti e Marcelo Biasotti, por todo o incentivo e apoio incondicional que tornaram possível eu estar aqui, escrevendo estas palavras. Nem em cem vidas eu conseguiria retribuir a gratidão que sinto por tê-los em minha vida.

Ao meu irmão, Daniel Augusto de Albuquerque Biasotti Correa, e sua esposa, Ana Carolina Correa Biasotti, por sempre me inspirarem a ser a melhor versão de mim. Agradeço por serem exemplos de pessoas que não medem esforços para proporcionar momentos de qualidade a todos ao seu redor. Vocês são a prova de que ainda existe luz em meio à escuridão que por vezes nos cerca.

A toda a minha família, que ao longo da vida me fez sentir o privilégio do ambiente de afeto e suporte em que fui criado.

Ao meu orientador, Professor Dr. José Ricardo de Arruda Miranda, por todas as oportunidades oferecidas ao longo dos oito anos em que trilhei minha carreira acadêmica sob sua supervisão. Agradeço por ter sido meu maior referencial acadêmico e pela paciência e disposição em me manter em seu grupo, mesmo quando hesitei diante das portas que o senhor abriu para mim. Sou imensamente grato pela liberdade que me foi concedida e pelo apoio inabalável em cada decisão que tomei.

Ao Dr. Andre Gonçalves Próspero, pela colaboração ativa em meu projeto de mestrado e por ter sido uma peça fundamental no alicerce sobre o qual construí meu doutorado. Sua amizade, conselhos e sugestões tornaram a jornada acadêmica mais leve e valiosa.

Agradeço a todos os membros do BIOMAG com quem compartilhei momentos e experiências. Em especial, a Ana Vitória Ferreira Deleigo, Lais Pereira Buranello, Marcelo Dante Tacconi Alvarez e Michael José Abilio Almeida. A oportunidade de vivenciar, ainda que de maneira breve e sutil, o papel de orientação ao lado de vocês foi um privilégio. Embora sempre tenham demonstrado gratidão por minhas contribuições, saibam que o aprendizado foi mútuo e imensamente valioso para minha formação. Agradeço a confiança e desejo que tenham oportunidades para mostrar ao mundo o imenso potencial que cada um de vocês possui.

Ao Professor Dr. Paulo Fernando de Arruda Mancera, pela primeira oportunidade de atuar como docente em editais de Professor Bolsista junto aos departamentos do IBB.

Aos Professores Dr. Joel Mesa Hormaza e Dr. Roberto Morato Fernandez, minha profunda gratidão pela confiança em meu trabalho, que se traduziu na incrível oportunidade de experienciar o que é ser um docente em uma instituição como a UNESP. Essas experiências foram fundamentais para confirmar minha paixão pelo ensino e solidificar minha decisão de seguir esta carreira. Agradeço também ao Professor Joel pelas participações em momentos cruciais da minha trajetória e pela generosidade em compartilhar os aparatos experimentais sob seus cuidados.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo indispensável apoio financeiro ao longo dos quatro anos do meu doutorado.

Por fim, a todos que, de alguma forma, contribuíram para esta jornada, o meu muito obrigado.

RESUMO

A Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC) é uma técnica biomagnética não invasiva, de baixo custo e com alta sensibilidade para a detecção de traçadores magnéticos micro particulados ou nano particulados. Contudo, apesar de sua ampla utilização, a BAC permaneceu historicamente como uma ferramenta de análise qualitativa, com sua evolução para uma modalidade de imagem quantitativa em 2D apenas recentemente. Diante desta lacuna, esta tese investiga duas hipóteses centrais para avançar o estado da arte da técnica.

O primeiro capítulo apresenta uma avaliação rigorosa do desempenho de métodos clássicos de regularização aplicados a reconstruções 2D. A performance de cinco algoritmos é comparada por simulações computacionais, e os resultados revelam que, especialmente em cenários instáveis, a incorporação de restrições físicas no modelo — como a não-negatividade imposta pelo método dos mínimos quadrados não-negativos (NNLS) — é essencial para garantir a fidelidade das reconstruções.

O segundo capítulo confronta a principal limitação histórica da técnica: sua bidimensionalidade. Para isso, foi proposta uma inovação instrumental e metodológica, integrando um novo sistema BAC de varredura dupla (2SC-BAC) que opera com diferentes combinações de suas bobinas magnetizantes. Esta abordagem transforma a aquisição em um processo ativo, no qual os campos magnéticos são controlados para gerar diferentes padrões de sensibilidade, melhorando drasticamente o condicionamento do problema inverso 3D. A tese demonstra, pela primeira vez, a viabilidade de reconstruções quantitativas tridimensionais de distribuições de nanopartículas magnéticas (MNPs) utilizando BAC.

Em síntese, esta tese apresenta uma contribuição dupla e complementar: por um lado, estabelece importantes perspectivas matemáticas sobre o problema; por outro, propõe e valida uma nova abordagem de aquisição que rompe com os limites tradicionais da técnica, viabilizando o imageamento 3D. Ao ampliar o escopo e a aplicabilidade da BAC, os resultados aqui obtidos oferecem novas ferramentas analíticas e perspectivas promissoras para a consolidação da técnica como um método robusto de diagnóstico por imagens biomagnéticas.

Palavras-chave: Biosusceptometria AC, Problema Inverso, Métodos de Regularização, Reconstrução Tridimensional, Nanopartículas Magnéticas.

ABSTRACT

Alternating Current Biosusceptometry (BAC) is a non-invasive, low-cost, and highly sensitive biomagnetic technique for detecting magnetic tracers micro and nano particulates. However, despite its widespread use, BAC has historically remained a qualitative analysis tool, with its evolution into a quantitative 2D imaging modality emerging only recently. Addressing this gap, the present thesis investigates two central hypotheses to advance the state of the art in the field.

The first chapter presents a rigorous evaluation of the performance of classical regularization methods applied to 2D reconstructions. The performance of five algorithms is compared through computational simulations, and the results reveal that, especially in ill-posed scenarios, incorporating physical constraints into the model — such as the non-negativity enforced by the non-negative least squares (NNLS) method — is essential to ensure the fidelity of the reconstructions.

The second chapter tackles the technique's main historical limitation: its bidimensionality. To overcome this, an instrumental and methodological innovation is proposed, integrating a new dual-scan BAC system (2SC-BAC) that operates with different combinations of its magnetizing coils. This approach transforms acquisition into an active process in which the magnetic fields are controlled to generate varying sensitivity patterns, dramatically improving the conditioning of the 3D inverse problem. For the first time, the thesis demonstrates the feasibility of quantitative three-dimensional reconstructions of magnetic nanoparticles (MNPs) distributions using BAC.

In summary, this thesis presents a dual and complementary contribution: on one hand, it establishes important mathematical insights into the inverse problem; on the other, it proposes and validates a novel acquisition strategy that breaks the traditional boundaries of the technique, enabling 3D imaging. By expanding the scope and applicability of BAC, the results presented here offer new analytical tools and promising perspectives for establishing the technique as a robust method of biomagnetic imaging diagnostics.

Keywords: AC Biosusceptometry, Inverse Problem, Regularization Methods, Three-Dimensional Reconstruction, Magnetic Nanoparticles.

Sumário

INTRODUÇÃO GERAL	12
CAPÍTULO I	23
<i>Prefácio</i>	24
Resumo.....	28
Abstract.....	29
1. Introdução	30
2. Metodologia	36
2.1. Biosusceptometria AC	36
2.2. Problema inverso da Biosusceptometria AC	41
2.3. Métodos de Regularização do Problema Inverso	43
2.4. O Método da Validação Cruzada Generalizada (GCV)	46
2.5. Nanopartículas Magnéticas e o Modelo de Objetos simuladores	48
2.6. Ensaio BAC	49
3. Resultados e Discussão	58
3.1. Testes de Sensibilidade	58
3.2. Teste de Contraste	74
3.3. Teste de Resolução Espacial	80
3.4. Teste de distribuições intrincadas	91
4. Conclusão	100
Apêndice A.....	103
Apêndice B.....	106
B1. Mínimos Quadrados (LS)	106
B2. Mínimos Quadrados Totais Truncados (TTLS)	107
B3. Decomposição em Valores Singulares Truncada (TSVD)	109
B4. Regularização de Tikhonov	110
B5. Mínimos Quadrados Não-Negativos (NNLS)	111
Referências.....	113
CAPÍTULO II	121
<i>Prefácio</i>	122
RESUMO.....	125
ABSTRACT.....	126
1. Introdução	127
2. Metodologia	133
2.1. Biosusceptometria AC	133

2.2. Problema Inverso	135
2.3. Modelos de Aquisição de Sinais	137
2.4. Testes de Sensibilidade, Resolução Espacial e Distribuição Intrincada.....	139
2.5. Prova de Conceito: viabilidade para ensaios 3D <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	140
3. Resultados	142
3.1. Condicionamento das Matrizes de Sensibilidade	142
3.2. Teste de Sensibilidade	143
3.3. Teste de Resolução Espacial	145
3.4. Teste de Distribuição Intrincada	146
3.5. Prova de Conceito	149
4. Discussão	151
5. Conclusão	156
Apêndice A.....	158
Referências.....	160
CONCLUSÃO GERAL	166
Referências Introdução e Conclusão Geral	169

INTRODUÇÃO GERAL

Os traçadores magnéticos têm se destacado como ferramentas versáteis no monitoramento e diagnóstico de processos biológicos, oferecendo a vantagem de manipulação remota e detecção não invasiva [1, 2]. Seu uso em aplicações biomédicas abrange desde estudos de fisiologia até o acompanhamento de terapias, permitindo a obtenção de informações em tempo real sobre sistemas complexos [3]. A possibilidade de integrar resposta magnética mensurável com alta especificidade funcional torna esses traçadores essenciais para o avanço de técnicas diagnósticas e terapêuticas emergentes [4].

Em aplicações biomédicas, os traçadores magnéticos são classificados não apenas por seu tamanho, mas também pelo regime magnético que este tamanho impõe, o que determina sua interação com o organismo [5]. Conforme ilustra a Figura 1.1A, os traçadores microparticulados, com dimensões micrométricas, são tipicamente ferromagnéticos ou ferrimagnéticos, possuindo uma estrutura magnética multidomínio [5, 6]. Isso lhes confere magnetização remanente e histerese (Figura 1.1B), fazendo com que se comportem como pequenos ímãs permanentes. Aliada à sua inércia biológica, essa característica os torna excelentes para o monitoramento de processos de trânsito em massa, como na avaliação da motilidade gastrointestinal [7].

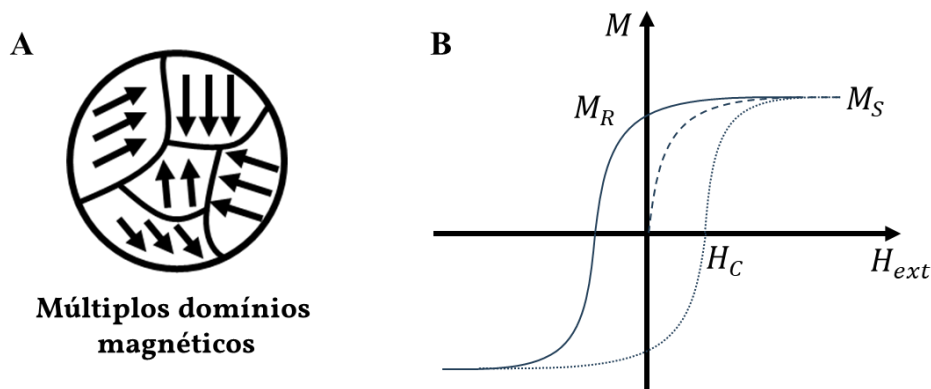


Figura 1.1 – Figuras esquemáticas que representam as características do ferromagnetismo. Em A) é ilustrada o conceito da existência de múltiplos domínios magnéticos em materiais ferromagnéticos com dimensões superiores ao tamanho crítico do superparamagnetismo. Em B) é apresentada o perfil geral de histerese magnética, observada ao expor materiais ferromagnéticos a campos magnetizantes externos de maneira controlada.

Essas partículas são amplamente exploradas em técnicas de imagem e monitoramento, atuando em processos como rastreamento gastrointestinal, avaliação de dinâmica de fluidos corporais e direcionamento de fármacos [1, 6, 7]. Seu uso em métodos não invasivos permite investigar parâmetros fisiológicos com mínima interferência nos sistemas estudados, o que tem impulsionado sua incorporação em protocolos clínicos experimentais e pesquisas pré-clínicas.

A possibilidade de associar essas partículas a agentes terapêuticos ou marcadores específicos amplia ainda mais seu potencial de aplicação [8].

Em nítido contraste, os traçadores nanoparticulados apresentam vantagens por sua dimensão nanométrica, que é compatível com a escala de componentes e processos em tecidos biológicos [9]. Essa característica permite que sejam projetados para interagir com o ambiente biológico em um nível celular e molecular. A diversidade de materiais empregados é vasta, incluindo estruturas capazes de mimetizar ou interagir com macromoléculas, como micelas lipídicas, nanotubos de carbono, grafeno, polímeros, nanodiamantes e nanopartículas de núcleos metálicos, entre outros [10, 11].

Mais especificamente, as nanopartículas magnéticas (MNPs, do inglês *magnetic nanoparticles*) se destacam por suas propriedades físicas singulares, sendo o superparamagnetismo o fenômeno central para a maioria de suas aplicações. Conforme descreve o modelo de Langevin, a resposta de uma MNP a um campo magnético externo é caracterizada por uma curva de magnetização sem histerese [12], como apresentado em 1.2B. Inicialmente, a magnetização aumenta de forma linear com o campo, à medida que os momentos magnéticos das partículas se alinham, até atingir um platô de saturação [13]. Contudo, a característica mais importante ocorre quando o campo é removido: a agitação térmica é suficiente para randomizar rapidamente a orientação dos momentos magnéticos, resultando em uma magnetização remanente nula [14]. Este comportamento contrasta fundamentalmente com o dos materiais ferromagnéticos, que retêm magnetização, e é vantajoso em aplicações biomédicas por prevenir a agregação das partículas.

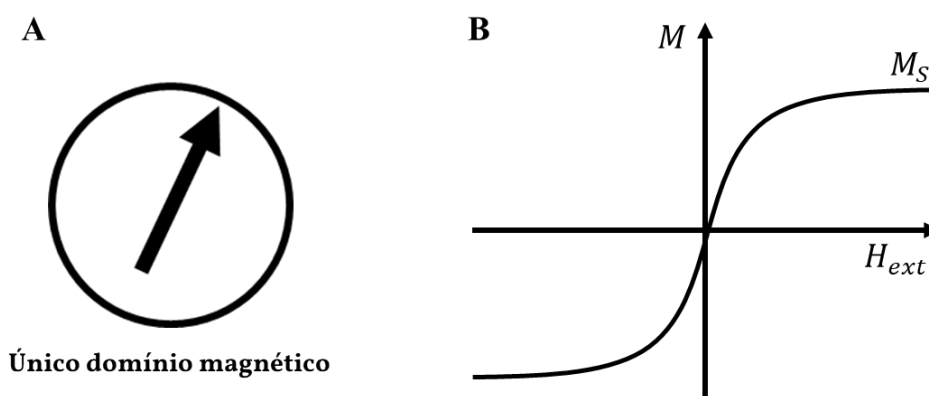


Figura 1.2 – Figuras esquemáticas que representam as características do superparamagnetismo. Em A) é ilustrada o conceito da existência de um único domínio magnético em materiais superparamagnéticos, com dimensões inferiores ao tamanho crítico do superparamagnetismo. Em B) é apresentada o perfil geral da curva de magnetização desses materiais, que pode ser matematicamente descrita pela Função de Langevin.

No diagnóstico por imagem, as MNPs são amplamente utilizadas como agentes de contraste para a imagem por ressonância magnética (MRI, do inglês *magnetic resonance imaging*) [15, 16]. Uma vez no tecido biológico, a magnetização das partículas, induzida pelo campo do equipamento, altera a precessão dos prótons de água adjacentes, o que gera o contraste na imagem [16]. A principal vantagem das MNPs neste contexto é sua capacidade de serem funcionalizadas com ligantes, permitindo o imageamento direcionado de tecidos com alta especificidade [17].

Além de seu papel diagnóstico, as MNPs são promissoras em aplicações terapêuticas. Elas podem ser projetadas como nanocarreadores para a entrega controlada de fármacos em alvos específicos, como tecidos tumorais [18]. Adicionalmente, na terapia por hipertermia magnética, as MNPs, sob a influência de um campo alternado, dissipam energia na forma de calor, permitindo a ablação térmica localizada de células doentes [19, 20].

O planejamento de qualquer aplicação biomédica de envolvendo traçadores magnéticos requer a consideração de dois aspectos fundamentais. É necessário garantir que as partículas atinjam o tecido-alvo com alta especificidade e em concentrações terapeuticamente relevantes [21], o que exige um controle rigoroso de suas propriedades físico-químicas para assegurar estabilidade, biodisponibilidade e baixa toxicidade [22]. Em segundo lugar, é vital compreender a passagem, o acúmulo e a retenção desses materiais nos tecidos após sua administração. Por exemplo, a biodistribuição das MNPS é governada por uma complexa interação entre suas propriedades, como tamanho e tipo de revestimento, e as características do meio biológico [23, 24]. Portanto, a caracterização prévia e detalhada da biodistribuição de cada formulação é um pré-requisito imprescindível para sua aplicação segura e eficaz.

Outro aspecto relevante no cenário são as pesquisas em constante evolução sobre as propriedades magnéticas dos traçadores. Com o surgimento de novas formulações e técnicas de síntese, a compreensão do comportamento das partículas magnéticas e de seu potencial translacional também se expande continuamente. Neste contexto, técnicas avançadas de caracterização são essenciais.

Se tratando de traçadores micro particulados, dentre as técnicas voltadas à detecção e caracterização, destacam-se os métodos baseados em ressonância magnética nuclear (RMN) [6, 25]. Esses métodos exploram a capacidade das partículas de atuarem como potentes agentes de

contraste [26]. Ao gerar fortes gradientes magnéticos locais, os micros traçadores alteram drasticamente o tempo de relaxamento transversal dos prótons de água no tecido circundante. Esta alteração é visível em MRI como uma acentuada perda de sinal, cuja magnitude pode ser correlacionada com as propriedades magnéticas e concentração do material, permitindo assim sua caracterização, localização e quantificação de forma não invasiva[27].

Para a avaliação de MNPs, além da RMN, a magnetorelaxometria (MRX) e a imagem de partículas magnéticas (MPI, do inglês *magnetic particle imaging*) são técnicas com boa eficácia para a avaliação direta da biodistribuição e do comportamento dinâmico das MNPs em meios biológicos, contribuindo para o desenvolvimento de novas aplicações.

A MRX, especificamente, explora as características temporais da relaxação magnética das partículas após a aplicação de um campo magnetizante pulsado. O método se baseia no registro da decadência do campo magnético das partículas à medida que elas retornam ao seu estado de equilíbrio térmico. Esta resposta pode ser registrada por sensores de altíssima sensibilidade, como os SQUIDs (dispositivos supercondutores de interferência quântica) [28] ou, mais recentemente, por magnetômetros de bombeamento óptico (OPMs, do inglês *optically pumped magnetometers*) [29]. As curvas de relaxação resultantes oferecem informações valiosas sobre as propriedades das nanopartículas, como seu tamanho hidrodinâmico e a natureza de sua imobilização, sendo particularmente úteis para analisar a interação entre as MNPs e os tecidos biológicos [30].

A literatura demonstra a validação da MRX através da forte correlação de seus resultados com ensaios histológicos para a quantificação de MNPs em tecidos tumorais ex vivo de modelos animais [31]. A técnica foi subsequentemente estendida para ensaios in vivo, com protocolos para a análise do acúmulo de MNPs em carcinomas por espectroscopia e imagem [28], e sua viabilidade também é explorada na caracterização das propriedades físicas de diferentes tipos de MNPs [32-34]. Adicionalmente, a vitalidade do campo é evidenciada por diversos estudos recentes focados no aprimoramento instrumental e teórico da MRX. Estes avanços incluem a otimização de arranjos de bobinas magnetizantes [35-38], a aplicação de restrições em métodos de reconstrução por problema inverso [39, 40], o desenvolvimento de protocolos para diferenciar múltiplos tipos de MNPs [41] e a proposta de novos sensores magnéticos [29, 42].

Diferentemente da MRX, que foca na caracterização de amostras, a MPI é uma técnica projetada especificamente para a reconstrução de imagens rápidas da distribuição de MNPs com

alta sensibilidade e resolução espacial [8, 43]. O princípio da técnica baseia-se na saturação magnética de todas as MNPs no campo de visão, exceto aquelas localizadas em uma pequena região de campo nulo, conhecida como ponto livre de campo (FFP, do inglês *field free point*) [3]. Quando um campo de excitação alternado é sobreposto, apenas as partículas no FFP, por não estarem saturadas, respondem de forma não linear, induzindo um sinal nas bobinas de captação. A análise das frequências harmônicas superiores deste sinal permite a quantificação específica das MNPs. A imagem é então formada pela varredura do FFP através de todo o volume de interesse, um processo controlado pela modulação dos campos magnéticos de gradiente, o que permite mapear a concentração das partículas com alta resolução espacial [3, 44, 45].

A literatura recente demonstra a ampla aplicabilidade da MPI na nanomedicina para diagnósticos por imagem em contextos *in vitro*, *in vivo* e *ex vivo* [46]. Na área de rastreamento celular e biodistribuição, por exemplo, a técnica tem sido utilizada para mapear com sucesso a distribuição de MNPs no cérebro [47], fígado, rins [48] e em células tumorais [49] de ratos. Sua capacidade de imageamento dinâmico foi notavelmente demonstrada por Weizenecker e colaboradores (2009), que realizaram imagens 3D em tempo real do fluxo sanguíneo no coração de um rato [45].

O escopo de suas aplicações pré-clínicas continua a se expandir, com estudos que propõem a MPI para o diagnóstico de isquemia cerebral [50] e traumatismo craniano [51], o rastreamento de aerossóis no sistema respiratório [52], o monitoramento da absorção de MNPs durante a hipertermia magnética [53] e, mais recentemente, para exames funcionais do cérebro [54, 55]. Assim como na MRX, a MPI é uma área de intenso desenvolvimento, com pesquisas focadas em aprimorar sua versatilidade e eficácia através de métodos para imagens rápidas em 3D [45], análises simultâneas de diferentes tipos de MNPs [56] e o desenvolvimento de instrumentação viável para estudos em humanos [57, 58].

Embora a MRI, MRX, MPI sejam técnicas proeminentes para a caracterização e aplicação dos traçadores magnéticos, o desenvolvimento de métodos alternativos, como a biosusceptometria de corrente alternada (BAC), oferece novas abordagens para a área. A BAC é um método biomagnético que mensura materiais magnéticos com base em sua susceptibilidade [59-61], utilizando um sensor que, em sua forma mais básica, consiste em um gradiômetro de primeira ordem configurado como um transformador duplo de fluxo com núcleo de ar [62]. Sua principal distinção e vantagem em relação à maioria dos protocolos de MRI,

MRX e MPI é a capacidade de operar eficazmente fora de ambientes com blindagem eletromagnética [63]. Esta característica confere à técnica notável portabilidade e versatilidade, viabilizando sua aplicação em uma ampla gama de espécies, desde pequenos roedores até animais de grande porte como cães, suínos, equinos e em humanos, conforme ilustra a Figura 1.3.

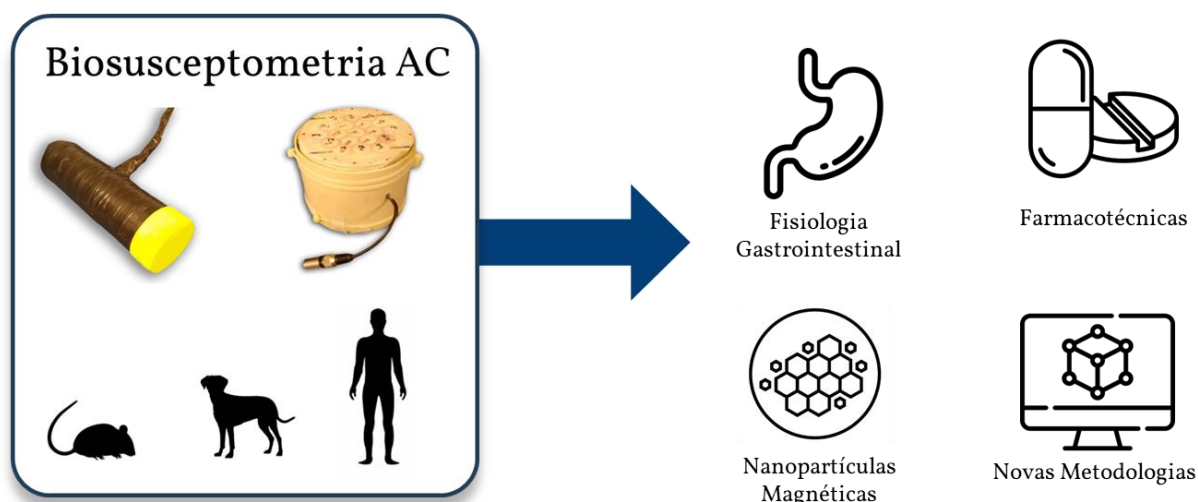


Figura 1.3 – Representação das principais áreas de concentração das aplicações da técnica Biosusceptometria AC.

Apesar das diferenças nas propriedades magnéticas em relação aos traçadores micro e nano particulados, a técnica BAC possui viabilidade para aplicações com ambos os tipos. Em estudos de fisiologia gastrointestinal com traçadores micro particulados, a técnica foi inicialmente proposta para avaliar parâmetros como o tempo de esvaziamento gástrico [60], o trânsito esofágico [64] e a contração gástrica antral [65]. Subsequentemente, seu uso foi expandido para a análise da atividade motora do trato gastrointestinal (TGI) em diversos cenários, incluindo estudos em humanos saudáveis [60, 66] e pós-transplante renal [67], além de modelos animais como cães [68-70] e ratos — investigados em condições saudáveis [71, 72], durante a prenhez [73] e após gastrectomia proximal [74]. Um ponto comum a todos esses estudos é a validação da BAC como uma ferramenta não invasiva e livre de radiação ionizante para a avaliação funcional de diferentes regiões do TGI.

Na farmacologia, os traçadores micro particulados, que são inertes no TGI, foram amplamente explorados juntos a BAC em ensaios farmacotécnicos [75]. A literatura demonstra a viabilidade da técnica para avaliar o perfil de trânsito e desintegração de comprimidos no TGI humano, seja por análises espectrais [76, 77] ou por imagem [78, 79]. Além disso, a BAC permite investigar o impacto de parâmetros de fabricação, como a força de compressão [80] e

o tipo de revestimento, incluindo cápsulas de hipromelose [81] e polímeros pH-dependentes [82, 83]. Estudos mais recentes unem a BAC à cromatografia de alta performance na magnetofarmacografia [84], um método que correlaciona o processo físico de desintegração do comprimido no TGI com a concentração sérica de fármacos como o metronidazol [82], o omeprazol [85] e diclofenaco [86].

Ainda na área da farmacologia, Quini e colegas (2015) [61] apresentaram os primeiros resultados de ensaios BAC com o uso de MNPs. Esses protocolos iniciais foram desenvolvidos para estudos de farmacocinética e biodistribuição, gerando resultados como a avaliação do trânsito gastrointestinal [87], da circulação sanguínea [88] e da perfusão renal [61] e cerebral [89] de MNPs [59, 90]. No campo diagnóstico, a BAC foi sensível para detecção de lesões renais [91] e hepáticas em condições cirróticas [92] por variações no perfil de perfusão e retenção das MNPs. A BAC também se mostra uma ferramenta valiosa na ciência das formulações, permitindo, por exemplo, diferenciar o comportamento de trânsito de MNPs com diferentes revestimentos [87], avaliar a liberação a longo prazo de partículas injetadas [93] e investigar o impacto do efeito de corona proteica em MNPs [94].

Todos esses avanços das aplicações da BAC foi naturalmente acompanhado pelo desenvolvimento de novas metodologias instrumentais e operacionais. Os modelos iniciais, conhecidos como BAC de canal único (SC-BAC), consistiam em um gradiômetro manipulável que podia ser posicionado próximo a sistemas biológicos para detectar o acúmulo de traçadores [60]. Para gerar imagens, este sistema foi posteriormente adaptado para realizar varreduras ponto a ponto, um método que proporciona boa resolução espacial, mas ao custo de uma baixa resolução temporal [95].

A baixa resolução temporal do SC-BAC em modo de varredura o torna inadequado para o imageamento de processos dinâmicos, como a desintegração de comprimidos ou a biodistribuição de MNPs. Para superar essa limitação, foram propostos os sistemas BAC multicanais (MC-BAC), projetados para capturar sinais de múltiplos pontos do espaço simultaneamente [78]. Estes sistemas são compostos por um par de bobinas magnetizantes e um arranjo de bobinas de detecção em seu interior. Embora sejam menos portáteis e permaneçam fixos durante a aquisição, os sistemas MC-BAC viabilizam o imageamento em tempo real [90]. Contudo, esta abordagem introduz uma nova perspectiva de balanceamento: a resolução espacial torna-se limitada pelo número de canais de detecção, sendo

consideravelmente menor que a obtida por varreduras de alta densidade com o SC-BAC [62, 63].

Uma limitação histórica fundamental das aplicações convencionais da BAC é a dificuldade na quantificação precisa da massa de traçadores magnéticos. Embora os sensores SC-BAC e MC-BAC sejam posicionados próximos à região de interesse [69, 79], a estimativa da massa é inerentemente um problema ambíguo. Isso ocorre porque o sinal BAC depende de quatro fatores principais: i) as características do sensor, ii) a susceptibilidade do material, iii) a localização do material e iv) a massa do material [60]. Destes, apenas os dois primeiros podem ser pré-caracterizados. A massa e a localização são duas incógnitas que influenciam simultaneamente a amplitude do sinal, criando uma instabilidade na solução. Este "problema de profundidade" impede, portanto, a determinação simultânea da massa e da localização tridimensional do traçador.

Para ilustrar este desafio, considere um comprimido se desintegrando no estômago humano. Se o sinal da BAC diminui ao longo do tempo, a causa é incerta: o comprimido se moveu para uma região mais profunda, afastando-se do sensor, ou sua massa está de fato diminuindo devido à desintegração e ao trânsito gastrointestinal? Sem informações adicionais, é impossível distinguir uma mudança de posição de uma mudança de massa, ou ainda uma combinação de ambas. Esta ambiguidade fundamental ilustra o mal condicionamento do problema inverso da BAC para a reconstrução em um espaço tridimensional.

A crescente aplicação da BAC na avaliação de MNPs tornou crucial o desenvolvimento de métodos quantitativos. O "problema de profundidade" mencionado anteriormente foi parcialmente solucionado com a introdução dos sensores BAC em cavidade (cACB) [92]. Estes sistemas mantêm o arranjo gradiométrico do SC-BAC, mas com uma adaptação geométrica crucial: o chassi do sensor é modificado para permitir que a amostra seja sempre posicionada na região central de um dos transformadores do gradiômetro, onde o campo magnetizante é mais intenso e homogêneo [89].

Ao fixar a localização da amostra, este parâmetro deixa de ser uma incógnita, permitindo que a massa seja determinada de forma precisa por meio de quantificações indiretas com curvas de calibração. Adicionalmente, a exposição da amostra a um campo mais intenso resulta em uma sensibilidade consideravelmente superior à dos métodos BAC convencionais [89]. Contudo, esta abordagem resolveu apenas parcialmente o desafio da quantificação. A necessidade de inserir a amostra fisicamente dentro do sensor restringe a aplicação da técnica

ACB a análises *ex vivo* e *in vitro* [59, 61, 89, 90, 93, 94], impedindo seu uso em ensaios *in vivo* e em imagens.

Estudos recentes introduziram métodos matemáticos para resolver o problema inverso e permitir a reconstrução de imagens 2D via BAC. O ponto de partida para esta abordagem é a definição do problema direto, que consiste em encontrar o modelo que descreve a relação entre o sinal da BAC e a distribuição das partículas. Este modelo é então utilizado para construir uma matriz de sensibilidade L , que mapeia a resposta do sensor para uma fonte de massa em cada *voxel* do campo de visão (FOV, do inglês *field of view*). Finalmente, o problema inverso é resolvido aplicando-se a pseudoinversa L^+ desta matriz aos sinais adquiridos para estimar a localização e a massa dos materiais magnéticos. A viabilidade desta metodologia de imageamento quantitativo já foi demonstrada na literatura para sistemas SC-BAC [62], MC-BAC [63] e para uma nova abordagem de BAC tomográfica (tBAC) [96]. Além disso, é notável que, apesar dos métodos serem desenvolvidos em estudos de MNPs, toda a metodologia de problema inverso apresentada até o atual estado da arte pode ser facilmente adaptada para a avaliação de traçadores micro particulados.

Em comparação com os modelos de imagem anteriores, que eram limitados a plotagem de mapas de voltagem interpolados [69, 79], os principais avanços da abordagem por problema inverso são o aumento da resolução espacial e a natureza diretamente quantitativa das imagens [62]. A eficácia desta metodologia foi demonstrada em experimentos *in vivo*, onde foi possível analisar a circulação e a retenção hepática de MNPs em ratos, e até mesmo identificar diferenças entre animais saudáveis e com cirrose hepática [92]. Neste estudo, o "problema de profundidade" foi contornado de forma engenhosa pela construção de múltiplas matrizes de sensibilidade, cada uma ajustada para a profundidade de um órgão de interesse (como fígado e coração), permitindo uma quantificação otimizada por região. Apesar destes avanços promissores, a reconstrução de distribuições de MNPs com alto grau de sobreposição e irregularidade permanece um desafio para a técnica BAC.

A aplicação do problema inverso na BAC impulsionou não apenas a qualidade das aplicações, mas também o desenvolvimento de ferramentas para experimentações *in silico* [97]. Estes softwares permitem a criação de bobinas virtuais, o cálculo de campos magnéticos com base na aproximação de correntes filamentosas, proposta por Hanson e Hirshmann (2002) [98], e a determinação do sinal induzido por uma dada distribuição de partículas. Esta capacidade de prototipagem virtual acelera a avaliação e o desenvolvimento de novos métodos BAC com

custo reduzido, como demonstrado por Deleigo (2023) ao avaliar como diferentes sequências de ativação de bobinas impactam a qualidade das reconstruções [99]. Além disso, novos conceitos podem ser implementados no modelo computacional para torna-lo ainda mais robusto, como a inclusão de métodos para a simulação realista de ruídos intrínsecos a técnica [100].

Além dos benefícios práticos no contexto geral da BAC, a introdução da metodologia de problema inverso também possui uma enorme riqueza acadêmica, criando diversas ramificações do problema que podem e devem ser exploradas. Como exemplo, considere a árvore de ramificações associadas a natureza matemática do problema. A simples implementação de um método de reconstrução não garante uma solução ótima. A maioria dos problemas inversos em biomedicina, incluindo o da BAC, são inerentemente mal postos, o que significa que são altamente sensíveis a ruídos e podem admitir múltiplas soluções [101]. Para contornar esta instabilidade, é indispensável o uso de métodos de regularização, que introduzem informações ou restrições adicionais para guiar o algoritmo a uma solução estável e fisicamente plausível [102]. A literatura oferece um arsenal de diferentes abordagens de regularização, cada uma com suas próprias premissas e vieses matemáticos. Dado que a aplicação do problema inverso à BAC é uma fronteira de pesquisa recente, ainda não existe um consenso sobre qual método de regularização é mais adequado para as características únicas desta técnica.

Um segundo aspecto pouco explorado na literatura da BAC é a relação entre a geometria do FOV e a viabilidade da reconstrução com um determinado método de aquisição de sinais. Embora em simulações computacionais seja trivial definir qualquer geometria para o FOV, incluindo arranjos tridimensionais de voxels [28], a obtenção de uma boa reconstrução depende criticamente do bom condicionamento matemático do problema. Este condicionamento, por sua vez, é intrinsecamente ligado tanto à geometria do FOV quanto à qualidade da informação contida nos sinais adquiridos. Como exemplo, e conforme discutido anteriormente, embora seja possível formular matematicamente um problema inverso com um FOV tridimensional para os protocolos SC-BAC e MC-BAC, o severo mal condicionamento associado ao "problema de profundidade" torna a obtenção de reconstruções acuradas inviável com a informação que estes sistemas de aquisição fornecem.

Diante deste novo cenário, as lacunas de conhecimento na aplicação do problema inverso à BAC deram origem às duas investigações centrais que compõem esta tese. O Capítulo I dedica-se a explorar e comparar sistematicamente a performance de cinco modelos clássicos

de regularização para a reconstrução quantitativa 2D de distribuições de nanopartículas magnéticas. Para isso, as metodologias foram aplicadas a dois modelos de aquisição de sinais distintos, baseados nos sistemas SC-BAC e MC-BAC, representando cenários matemáticos bem e mal condicionados, respectivamente.

O Capítulo II, por sua vez, documenta uma exploração metodológica em busca de um modelo de aquisição capaz de viabilizar a reconstrução de um FOV tridimensional. Tomando como ponto de partida o modelo convencional de varredura do SC-BAC para reconstruções em 2D, foram propostos novas abordagens operacionais que permitem o sequenciamento das bobinas magnetizantes durante a aquisição de sinais, com o objetivo explícito de melhorar o condicionamento matemático do problema até que a reconstrução 3D se tornasse viável e acurada.

Referências

1. Tarantola, A., *Inverse problem theory and methods for model parameter estimation*. 2005: SIAM.
2. Engl, H.W., M. Hanke, and A. Neubauer, *Regularization of inverse problems*. Vol. 375. 1996: Springer Science & Business Media.
3. Kaipio, J. and E. Somersalo, *Statistical and computational inverse problems*. Vol. 160. 2006: Springer Science & Business Media.
4. Hansen, P.C., *Discrete inverse problems: insight and algorithms*. 2010: SIAM.
5. Holder, D.S., *Electrical impedance tomography: methods, history and applications*. 2004: CRC press.
6. Cheney, M., D. Isaacson, and J.C. Newell, *Electrical impedance tomography*. SIAM review, 1999. 41(1): p. 85-101.
7. Borcea, L., *Electrical impedance tomography*. Inverse problems, 2002. 18(6): p. R99.
8. Adler, A. and W.R. Lionheart, *Uses and abuses of EIDORS: an extensible software base for EIT*. Physiological measurement, 2006. 27(5): p. S25.
9. Zou, Y. and Z. Guo, *A review of electrical impedance techniques for breast cancer detection*. Medical engineering & physics, 2003. 25(2): p. 79-90.
10. Zhdanov, M.S., *Geophysical inverse theory and regularization problems*. Vol. 36. 2002: Elsevier.
11. Phelps, M.E., *PET: the merging of biology and imaging into molecular imaging*. Journal of Nuclear Medicine, 2000. 41(4): p. 661-681.
12. Bailey, D.L., et al., *Positron emission tomography*. Vol. 2. 2005: Springer.
13. Qi, J. and R.M. Leahy, *Iterative reconstruction techniques in emission computed tomography*. Physics in Medicine & Biology, 2006. 51(15): p. R541.
14. Rahmim, A. and H. Zaidi, *PET versus SPECT: strengths, limitations and challenges*. Nuclear medicine communications, 2008. 29(3): p. 193-207.
15. Huang, S.-C., *Anatomy of SUV*. Nuclear medicine and biology, 2000. 27(7): p. 643-646.
16. Haacke, E.M., *Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design*. (No Title), 1999.
17. Imhof, H., et al., *Basics of MRI technique and MRI image interpretation*. Der Orthopade, 1994. 23(5): p. 300-305.
18. Brown, R.W., et al., *Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design*. 2014: John Wiley & Sons.

19. Rooney, W., *MRI: from picture to proton*. 2003, LWW.
20. Weizenecker, J., et al., *Three-dimensional real-time in vivo magnetic particle imaging*. *Physics in Medicine & Biology*, 2009. 54(5): p. L1.
21. Krishnan, K.M., *Biomedical nanomagnetism: a spin through possibilities in imaging, diagnostics, and therapy*. *IEEE transactions on magnetics*, 2010. 46(7): p. 2523-2558.
22. 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.
23. Arsalani, S., et al., *Temperature dependent magnetorelaxometry of magnetic nanoparticle ensembles*. *Physics in Medicine & Biology*, 2023. 68(17): p. 175017.
24. Coene, A., et al., *Multi-color magnetic nanoparticle imaging using magnetorelaxometry*. *Physics in Medicine & Biology*, 2017. 62(8): p. 3139.
25. Gleich, B. and J. Weizenecker, *Tomographic imaging using the nonlinear response of magnetic particles*. *Nature*, 2005. 435(7046): p. 1214-1217.
26. Lévy, M., et al., *Magnetically induced hyperthermia: size-dependent heating power of Fe_2O_3 nanoparticles*. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 2008. 20(20): p. 204133.
27. Pankhurst, Q.A., et al., *Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine*. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 2003. 36(13): p. R167.
28. Willoughby, R.A., *Solutions of ill-posed problems (AN Tikhonov and VY Arsenin)*. *Siam Review*, 1979. 21(2): p. 266.
29. Hadamard, J., *Sur les problèmes aux dérivées partielles et leur signification physique*. *Princeton university bulletin*, 1902: p. 49-52.
30. Vogel, C.R., *Computational methods for inverse problems*. 2002: SIAM.
31. Aster, R.C., B. Borchers, and C.H. Thurber, *Parameter estimation and inverse problems*. 2018: Elsevier.
32. Hansen, P.C., *The truncated SVD as a method for regularization*. *BIT Numerical Mathematics*, 1987. 27: p. 534-553.
33. Golub, G.H. and C.F. Van Loan, *Matrix computations*. 2013: JHU press.
34. Hansen, P.C., *The discrete Picard condition for discrete ill-posed problems*. *BIT Numerical Mathematics*, 1990. 30(4): p. 658-672.
35. Menke, W., *Geophysical data analysis: Discrete inverse theory*. 2018: Academic press.
36. Campisi, P. and K. Egiazarian, *Blind image deconvolution: theory and applications*. 2017: CRC press.

37. Andrews, H. and B. Hunt, *Digital Image Restoration Prentice Hall. INC.*, Englewood Press, New Jersey, 1977.
38. Hansen, P.C., *Rank-deficient and discrete ill-posed problems: numerical aspects of linear inversion*. 1998: SIAM.
39. Lawson, C.L. and R.J. Hanson, *Solving least squares problems*. 1995: SIAM.
40. Fierro, R.D., *The total least squares problem: Computational aspects and analysis (S. Van Huffel and J. Vandewalle)*. SIAM Review, 1993. 35(4): p. 660-662.
41. Slawski, M. and M. Hein, *Non-negative least squares for high-dimensional linear models: Consistency and sparse recovery without regularization*. 2013.
42. 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.
43. Soares, G., et al., *Quantitative imaging of magnetic nanoparticles in an unshielded environment using a large AC susceptibility array*. Journal of Biological Engineering, 2022. 16(1): p. 25.
44. Miranda, J.R., et al., *An AC biosusceptometer to study gastric emptying*. Medical Physics, 1992. 19(2): p. 445-448.
45. Buranello, L.P., et al., *Development and implementation of a tomographic system for the quantitative reconstruction of magnetic microparticles based on AC biosusceptometry sensors*. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2023. 579: p. 170835.
46. Cora, L.A., 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. 5523-34.
47. Prospero, A.G., et al., *Corona protein impacts on alternating current biosusceptometry signal and circulation times of differently coated MnFe₂O₄ nanoparticles*. Nanomedicine, 2021(0).
48. Moreira, M., L. Murta Jr, and O. Baffa, *Imaging ferromagnetic tracers with an AC biosusceptometer*. Review of Scientific Instruments, 2000. 71(6): p. 2532-2538.
49. Corá, L.A., et al., *AC biosusceptometry in the study of drug delivery*. Advanced Drug Delivery Reviews, 2005. 57(8): p. 1223-41.
50. Americo, M.F., et al., *Scintigraphic validation of AC Biosusceptometry to study the gastric motor activity and the intragastric distribution of food in humans*. Neurogastroenterology & Motility, 2007. 19(10): p. 804-11.
51. Miranda, J.R.A., et al., *A novel biomagnetic method to study gastric antral contractions*. Physics in Medicine & Biology, 1997. 42(9): p. 1791-1799.
52. 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. 6.

53. Moraes, R., et al., *Measurement of gastric contraction activity in dogs by means of AC biosusceptometry*. *Physiological Measurement*, 2003. 24(2): p. 337.
54. Andreis, U., et al., *Gastric motility evaluated by electrogastrography and alternating current biosusceptometry in dogs*. *Physiological Measurement*, 2008. 29(9): p. 1023.
55. Calabresi, M., et al., *Alternate current biosusceptometry for the assessment of gastric motility after proximal gastrectomy in rats: a feasibility study*. *Neurogastroenterology & Motility*, 2015. 27(11): p. 1613-1620.
56. Matos, J.F., et al., *Role of sex hormones in gastrointestinal motility in pregnant and non-pregnant rats*. *World Journal of Gastroenterology*, 2016. 22(25): p. 5761.
57. Calabresi, M.F., et al., *Changes in colonic contractility in response to inflammatory bowel disease: Long-term assessment in a model of TNBS-induced inflammation in rats*. *Life Sciences*, 2019. 236: p. 116833.
58. Corá, L.A., et al., *Biomagnetic methods: technologies applied to pharmaceutical research*. *Pharmaceutical Research*, 2011. 28(3): p. 438-455.
59. Corá, L.A., et al., *Enteric coated magnetic HPMC capsules evaluated in human gastrointestinal tract by AC biosusceptometry*. *Pharmaceutical Research*, 2006. 23(8): p. 1809-1816.
60. Corá, L.A., et al., *Magnetic multiparticulate colonic delivery systems evaluated by AC Biosusceptometry*. *International Congress Series*, 2007. 1300: p. 303-306.
61. Miranda, J.R.A., et al., *AC biosusceptometry technique to evaluate the gastrointestinal transit of pellets under influence of prandial state*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2010. 99(1): p. 317-324.
62. Oliveira, G., et al. *AC biosusceptometry as a tool for monitoring the gastrointestinal transit of multiparticulate drug delivery system*. in *17th International Conference on Biomagnetism Advances in Biomagnetism–Biomag2010*. 2010. Springer.
63. Soares, G.A., et al., *The influence of omeprazole on the dissolution processes of pH-dependent magnetic tablets assessed by pharmacomagnetography*. *Pharmaceutics*, 2021. 13(8): p. 1274.
64. Cora, L.A., et al., *Influence of compression forces on tablets disintegration by AC Biosusceptometry*. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2008. 69(1): p. 372-9.
65. Corá, L.A., et al., *Disintegration of magnetic tablets in human stomach evaluated by alternate current Biosusceptometry*. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2003. 56(3): p. 413-420.
66. Cora, L.A., et al., *Gastrointestinal transit and disintegration of enteric coated magnetic tablets assessed by ac biosusceptometry*. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2006. 27(1): p. 1-8.

67. Pinto, L.A., et al., *Pharmacomagnetography to evaluate the performance of magnetic enteric-coated tablets in the human gastrointestinal tract*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2021. 161: p. 50-55.
68. Soares, G.A., et al., *Pharmacomagnetography assessment of the prokinetic effect on metronidazole absorption*. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2023. 75(12): p. 1560-1568.
69. 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.
70. 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.
71. Próspero, A., et al., *Dynamic cerebral perfusion parameters and magnetic nanoparticle accumulation assessed by AC biosusceptometry*. Biomedical Engineering/Biomedizinische Technik, 2020. 65(3): p. 343-351.
72. 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.
73. Soares, G.A., et al., *Long-term clearance and biodistribution of magnetic nanoparticles assessed by AC biosusceptometry*. Materials, 2022. 15(6): p. 2121.
74. Liu, Z., et al., *Nanoparticle transport in cellular blood flow*. Computers & Fluids, 2018. 172: p. 609-620.
75. Prospero, A.G., et al., *AC biosusceptometry and magnetic nanoparticles to assess doxorubicin-induced kidney injury in rats*. Nanomedicine, 2020. 15(5): p. 511-525.
76. Ishii, T., et al., *Nanoparticles accumulate in ischemic core and penumbra region even when cerebral perfusion is reduced*. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2013. 430(4): p. 1201-1205.
77. D'Agata, F., et al., *Magnetic nanoparticles in the central nervous system: targeting principles, applications and safety issues*. Molecules, 2018. 23(1): p. 9.
78. Billings, C., et al., *Magnetic particle imaging: current and future applications, magnetic nanoparticle synthesis methods and safety measures*. International Journal of Molecular Sciences, 2021. 22(14): p. 7651.
79. Verde, E.L., et al., *Magnetic hyperthermia investigation of cobalt ferrite nanoparticles: Comparison between experiment, linear response theory, and dynamic hysteresis simulations*. Journal of Applied Physics, 2012. 111(12): p. 123902.
80. Arruebo, M., et al., *Magnetic nanoparticles for drug delivery*. Nano today, 2007. 2(3): p. 22-32.
81. Baffa, O., et al., *Analysis and development of AC biosusceptometer for oro-caecal transit time measurements*. Medical and Biological Engineering and Computing, 1995. 33(3): p. 353-7.

82. Corá, L.A., et al., *Pharmaceutical applications of AC Biosusceptometry*. European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics, 2010. 74(1): p. 67-77.
83. Pinto, L., et al., *An easy and low-cost biomagnetic methodology to study regional gastrointestinal transit in rats*. Biomedical Engineering/Biomedizinische Technik, 2021.
84. Soares, G., et al., *Multichannel AC Biosusceptometry system to map biodistribution and assess the pharmacokinetic profile of magnetic nanoparticles by imaging*. IEEE Transactions on NanoBioscience, 2019.
85. Willmann, R., et al., *Evaluation and imaging of biodistribution of magnetic nanoparticles in a model of hepatic cirrhosis via alternating current biosusceptometry*. Biomedical Physics & Engineering Express, 2024. 10(6): p. 065024.
86. Soares, G.A., et al., *Biodistribution Profile of Magnetic Nanoparticles in Cirrhosis-Associated Hepatocarcinogenesis in Rats by AC Biosusceptometry*. Pharmaceutics, 2022. 14(9): p. 1907.
87. de Almeida, M.J.A., et al., *Development and application of a new computational model of realistic noise related to AC Biosusceptometry*. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2024: p. 171962.
88. Liebl, M., *Bildgebung von magnetischen Nanopartikelverteilungen mit einem zylindrischen magnetisch geschirmten squid-system*, I.U.o. Technology, Editor. 2011.
89. 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.
90. Coene, A., et al., *Uncertainty of reconstructions of spatially distributed magnetic nanoparticles under realistic noise conditions*. Journal of Applied Physics, 2014. 115(17): p. 17B509.
91. Hill, R., *Evaluation of susceptibility functions*. physica status solidi (b), 1981. 103(1): p. 319-328.
92. García-Palacios, J.L. and F.J. Lázaro, *Langevin-dynamics study of the dynamical properties of small magnetic particles*. Physical Review B, 1998. 58(22): p. 14937.
93. MacAusland, R., *The moore-penrose inverse and least squares*. Math 420: Advanced Topics in Linear Algebra, 2014: p. 1-10.
94. Mukaka, M.M., *A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research*. Malawi Medical Journal, 2012. 24(3): p. 69-71.
95. Morozov, V.A., *Methods for solving incorrectly posed problems*. 2012: Springer Science & Business Media.
96. Wahba, G., *Spline models for observational data*. 1990: SIAM.
97. Golub, G.H., M. Heath, and G. Wahba, *Generalized cross-validation as a method for choosing a good ridge parameter*. Technometrics, 1979. 21(2): p. 215-223.

98. Próspero, A.G., et al., *Aplicação de Métodos Matemáticos para Análise de Resolução Espacial em Sensores BAC*. Revista Brasileira de Física Médica, 2019. 13(2): p. 43-46.
99. Wu, L.C., et al., . American Journal of Neuroradiology, 2019. 40(2): p. 206-212.
100. Tang, Z., et al., *The determination of the regularization parameter based on signal-to-noise ratio in load identification*. Journal of Vibration and Control, 2023. 29(19-20): p. 4479-4491.
101. Garrett, M.W., *Calculation of fields, forces, and mutual inductances of current systems by elliptic integrals*. Journal of applied physics, 1963. 34(9): p. 2567-2573.
102. Zhou, X.Y., et al., *Magnetic particle imaging for radiation-free, sensitive and high-contrast vascular imaging and cell tracking*. Current opinion in chemical biology, 2018. 45: p. 131-138.
103. Bulte, J.W. and D.L. Kraitchman, *Iron oxide MR contrast agents for molecular and cellular imaging*. NMR in Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance In Vivo, 2004. 17(7): p. 484-499.
104. Chandrasekharan, P., et al., *Magnetic particle imaging in vascular imaging, immunotherapy, cell tracking, and noninvasive diagnosis*. Molecular Imaging, 2023. 2023: p. 4131117.
105. Meng, Y.Q., et al., *Recent trends in preparation and biomedical applications of iron oxide nanoparticles*. Journal of Nanobiotechnology, 2024. 22(1): p. 24.
106. Wilhelm, S., et al., *Analysis of nanoparticle delivery to tumours*. Nature reviews materials, 2016. 1(5): p. 1-12.
107. Schier, P., et al., *Evaluating selection criteria for optimized excitation coils in magnetorelaxometry imaging*. Physics in Medicine & Biology, 2021. 66(23): p. 235001.
108. Mulder, W.J., et al., *Molecular imaging of macrophages in atherosclerotic plaques using bimodal PEG-micelles*. Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2007. 58(6): p. 1164-1170.
109. Kircher, M.F., et al., *A brain tumor molecular imaging strategy using a new triple-modality MRI-photoacoustic-Raman nanoparticle*. Nature medicine, 2012. 18(5): p. 829-834.
110. Cabral, H., et al., *Accumulation of sub-100 nm polymeric micelles in poorly permeable tumours depends on size*. Nature nanotechnology, 2011. 6(12): p. 815-823.
111. Nahrendorf, M., et al., *Nanoparticle PET-CT imaging of macrophages in inflammatory atherosclerosis*. Circulation, 2008. 117(3): p. 379-387.
112. Rainio, O., et al., *Methods for estimating full width at half maximum*. Signal, Image and Video Processing, 2025. 19(4): p. 289.
113. Bloomfield, P., et al., *Three-dimensional performance of a small-diameter positron emission tomograph*. Physics in Medicine & Biology, 1997. 42(2): p. 389.

114. Anam, C., et al., *An algorithm for automated modulation transfer function measurement using an edge of a PMMA phantom: Impact of field of view on spatial resolution of CT images*. Journal of applied clinical medical physics, 2018. 19(6): p. 244-252.
115. Gobbo, O.L., et al., *Magnetic nanoparticles in cancer theranostics*. Theranostics, 2015. 5(11): p. 1249.
116. Caro, C., et al., *Smart Design of ZnFe and ZnFe@ Fe Nanoparticles for MRI-Tracked Magnetic Hyperthermia Therapy: Challenging Classical Theories of Nanoparticles Growth and Nanomagnetism*. Advanced Healthcare Materials, 2024. 13(12): p. 2304044.
117. Segal, M.R., *Machine learning benchmarks and random forest regression*. 2004.
118. Du, G., et al., *Medical image segmentation based on U-net: A review*. Journal of Imaging Science & Technology, 2020. 64(2).