

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)  
autor(a), o texto completo desta tese  
será disponibilizado somente a partir  
de 18/11/2023.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
CAMPUS DE BOTUCATU – INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS**

**BIOSUSCEPTOMETRIA DE  
CORRENTE ALTERNADA APLICADA  
AO TRATO GASTRINTESTINAL:  
GASTRECTOMIA VERTICAL,  
IMAGENS E PROBLEMA INVERSO**

**LEONARDO ANTONIO PINTO**

**Botucatu  
2021**

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
CAMPUS DE BOTUCATU – INSTITUTO DE BIOCIEÊNCIAS

BIOSUSCEPTOMETRIA DE  
CORRENTE ALTERNADA APLICADA  
AO TRATO GASTRINTESTINAL:  
GASTRECTOMIA VERTICAL,  
IMAGENS E PROBLEMA INVERSO

LEONARDO ANTONIO PINTO

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

**Coorientador:** Dr. André Gonçalves Próspero

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

Botucatu  
2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Pinto, Leonardo Antonio.

Biosusceptometria de corrente alternada aplicada ao trato gastrointestinal : gastrectomia vertical, imagens e problema inverso / Leonardo Antonio Pinto. - Botucatu, 2021

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu  
Orientador: José Ricardo de Arruda Miranda  
Coorientador: André Gonçalves Próspero  
Capes: 20903006

1. Biosusceptometria de corrente alternada. 2. Sistema gastrointestinal - Motilidade. 3. Nanopartículas. 4. Trânsito gastrointestinal.

Palavras-chave: Motilidade gastrointestinal; Nanopartículas magnéticas; Técnicas magnéticas; Trânsito intestinal.

# AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar aos meus pais, Luiz Antonio Pinto e Ana Lúcia Gaiotto Pinto, por sempre terem apoiado minhas decisões, e por todos os valores transmitidos com amor e carinho. Sem o apoio e a ajuda de vocês eu nada seria, e é o amor de vocês que me motiva a sempre querer chegar mais longe. Agradeço também à toda minha família, por me dar forças e servir de exemplo para seguir em frente, mesmo em momentos difíceis.

À minha companheira Gabriela Nogueira Bittencourt, que me acompanha há quase quatro anos em todos os momentos da minha vida, por ser meu porto seguro em momentos difíceis e um exemplo de pessoa com valores incríveis. Agradeço também à sua família, em especial à Edna Ramos Nogueira Bittencourt e Elson Bittencourt, que me acolheram como parte de sua família.

Ao professor José Ricardo de Arruda Miranda, meu orientador, que através do seu conhecimento e dedicação sempre me mostrou as melhores oportunidades e caminhos a serem tomados, além de todos os valores transmitidos durante todo meu período como seu aluno. Agradeço por me fazer acreditar ser capaz de realizar sonhos, e me proporcionar uma série de oportunidades na carreira acadêmica, como meu período de doutorado sanduíche no exterior, o qual sem sua ajuda não teria sido possível. Além de um pesquisador e professor brilhante, seu modo de trabalhar com pessoas é inspirador.

À todos os integrantes do Laboratório de Biomagnetismo por todo o crescimento profissional e pessoal que me proporcionaram. Agradeço especialmente ao Dr. André Gonçalves Próspero e ao Dr. Marcos Felipe Calabresi, os quais levo como mentores tanto na vida acadêmica quanto profissional.

Agradeço à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, ao Instituto de Biociências, ao Departamento de Biofísica e Farmacologia e todos os professores, pela infraestrutura, formação e todas as oportunidades.

Aos pesquisadores do Physikalisch-Technische Bundesanstalt e grandes amigos, em especial Dr. Frank Wiekhorst, Dr. Maik Liebl e Patricia Radon, que me receberam de braços abertos na Alemanha e me proporcionaram meses de um incrível crescimento profissional e pessoal.

Aos meus amigos, Guilherme Augusto Soares, Lucas Faconi, João Victor Carneiro Faria, Gustavo Serafim Rodrigues, Davi Santos Souza, Roberto Galante, Erick Stoppa, Gabriel Serafim e Thamara Coelho e Gustavo Morlin Moretto pela convivência, grande amizade e todos os momentos compartilhados. Cada qual com seu momento de maior proximidade, mas todos grandes amigos que irei levar para o resto da vida.

Agradeço a todos da república Bagudos, a qual tive o prazer de morar durante meus oito anos em Botucatu. Devo à Bagudos muitos ensinamentos e momentos que me fizeram ser quem eu sou. Serei eternamente grato por ter sido moldado pelos valores da república, além de poder transmitir valores íntegros para os ingressantes. Agradeço em especial aos membros que me acolheram quando cheguei em Botucatu: Nilo Martin, Marcos Felipe Calabresi, André Gonçalves Próspero, Guilherme Martelini, Gustavo Morlin Moretto, Bruno Brenga, Fernando Bacchim, Guilherme Giacomini e Fábio Perez.

Além disso, agradeço a todos os membros da república Jagdcorps Masovia zu Berlin, que apesar do choque cultural de início, me acolheram de braços abertos. Tenho orgulho de fazer parte da história centenária da república e da amizade de vocês. Em especial, agradeço à Ingo Grebe, Philipp Dehn, Carl Hagemeyer, Hendrik Heimbruch, Ferdinand Gopfert, Dan Trölitzs, Lucas Wiehofs, Maximilian Brosche, Thibaut Mohr, Caro Westphal e Bennet Westphal.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

# RESUMO

A proposta deste trabalho consiste na aplicação da técnica de Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC) associada ao trato gastrintestinal, com o intuito de estabelecer uma nova metodologia que possibilite estudos do efeito de doenças e alterações fisiológicas na motilidade gastrintestinal. Foram realizados experimentos com ratos para a avaliação dos efeitos da cirurgia de gastrectomia vertical na motilidade gastrintestinal, e, de forma inédita, analisar o trânsito gastrintestinal regional através de imagens obtidas com o sistema BAC. Além disso, este trabalho apresenta a implementação de modelos matemáticos e computacionais para a resolução do problema inverso dos sistemas BAC mono e multi canal para reconstruções quantitativas de distribuições 2D de nanopartículas magnéticas (MNPs). No estudo da gastrectomia vertical, avaliamos os efeitos do procedimento cirúrgico na motilidade gastrintestinal (esvaziamento gástrico, trânsito orocecal e contratilidade gástrica), parâmetros nutricionais, morfometria e histopatologia do estômago, perfil lipídico e percentual de gordura. O trabalho acerca do trânsito gastrintestinal regional através de imagens é uma aplicação inédita da técnica BAC para a avaliação de parâmetros gastrintestinais em ratos através do escaneamento de amostras, fato que permite a análise da distribuição intrasegmentar de traçadores magnéticos. A metodologia proposta foi validada com a técnica de vermelho de fenol, considerada padrão ouro em ratos. Por fim, a resolução do problema inverso para sistemas BAC contendo uma e múltiplas bobinas detectoras é aplicada para reconstruir imagens quantitativas de fantasmas contendo MNPs. As imagens quantitativas apresentam os pixels na unidade de massa de nanopartículas, possibilitando o uso da técnica BAC em diversas aplicações biomédicas envolvendo o uso de MNPs e também para o estudo do trato gastrintestinal. Os resultados desse trabalho demonstram a aplicação da técnica BAC para o estudo do trato gastrintestinal através de distintas metodologias, o que proporcionará o desenvolvimento de trabalhos inovadores nas áreas de motilidade gastrintestinal, engenharia biomédica e nanopartículas magnéticas.

# ABSTRACT

This work consists in the application of the Alternate Current Biosusceptometry (ACB) technique associated with the gastrointestinal tract, aiming to establish a new tool to study the effects of diseases and physiological alterations in gastrointestinal motility. We performed studies to evaluate the effects of sleeve gastrectomy in gastrointestinal motility and a novel ACB application to assess the regional gastrointestinal transit through images. Also, this study presents the implementation of mathematical and computational models to solve the inverse problems of the single and multi-channel ACB systems to reconstruct quantitative images of 2D distributions of magnetic nanoparticles (MNPs). In the sleeve gastrectomy study, we assessed the effects of the surgical procedure in gastrointestinal motility (gastric emptying, orocecal transit, and gastric contractility), nutritional parameters, gastric morphology and histopathology, lipid profile, and adiposity index. The study regarding regional gastrointestinal transit through images is a novel application of the ACB system to evaluate gastrointestinal parameters in rats through the scanning of samples, which enables an intrasegmental analysis of magnetic tracers. The proposed methodology was validated with phenol red, considered the gold standard technique to assess gastrointestinal transit in rats. We also solved the inverse problem for ACB systems containing one and multiple detection coils to reconstruct quantitative images of phantoms containing MNPs. The quantitative images result in pixels intensity in MNPs mass, which enables the application of the ACB technique for several biomedical applications, and also for the study of the gastrointestinal tract. Our results show the application of ACB to study gastrointestinal transit through distinct methodologies, which will enable the development of future studies in the area of gastrointestinal motility, biomedical engineering, and MNPs.



# Sumário

<b>1</b>	<b>Introdução geral</b>	<b>10</b>
	Revisão de Literatura . . . . .	11
	Referências . . . . .	19
<b>2</b>	<b>Sleeve gastrectomy elicits alterations in gastric motility and morphometry in obese rats</b>	<b>27</b>
	Prefácio . . . . .	28
	Abstract . . . . .	31
	Introduction . . . . .	32
	Materials and Methods . . . . .	33
	Results . . . . .	38
	Discussion and Conclusion . . . . .	45
	References . . . . .	48
<b>3</b>	<b>An easy and low-cost biomagnetic methodology to study regional gastrointestinal transit in rats</b>	<b>57</b>
	Prefácio . . . . .	58
	Abstract . . . . .	59
	Introduction . . . . .	59
	Materials and Methods . . . . .	60
	Results . . . . .	62
	Discussion . . . . .	63
	References . . . . .	64

<b>4</b>	<b>Single-channel and multi-channel AC Biosusceptometry systems to reconstruct quantitative images of magnetic nanoparticles</b>	<b>67</b>
	Prefácio . . . . .	68
	Abstract . . . . .	70
	Introduction . . . . .	71
	Material and Methods . . . . .	72
	Results and Discussion . . . . .	76
	Conclusions . . . . .	81
	References . . . . .	81
<b>5</b>	<b>Conclusão geral</b>	<b>85</b>
<b>A</b>	<b>Pharmacomagnetography to evaluate the performance of magnetic enteric-coated tablets in the human gastrointestinal tract</b>	<b>88</b>
	Prefácio . . . . .	89
	Abstract . . . . .	90
	Introduction . . . . .	90
	Materials and Methods . . . . .	91
	Results and Discussion . . . . .	92
	References . . . . .	95

# Capítulo 1

## Introdução geral

---

## Revisão de Literatura

A motilidade gástrica é essencial para que o processamento e o esvaziamento de refeições ingeridas ocorram adequadamente. Em humanos, a região anatômica do fundo e do corpo proximal do estômago atuam como reservatório, proporcionando o processo de acomodação gástrica. Enquanto que as regiões de corpo distal e do antro proximal são responsáveis pelas contrações fásicas, misturando os alimentos ingeridos, o antro distal e o esfíncter pilórico possuem a função de triturar e filtrar os alimentos [1, 2].

A acomodação gástrica consiste em um reflexo pós-prandial que controla o tônus do estômago, de maneira que o aumento do volume gástrico proveniente da ingestão de alimentos não resulta em um aumento da pressão intragástrica [3]. O reflexo da acomodação possui dois componentes: a relaxação receptiva e a relaxação adaptativa. A relaxação receptiva ocorre alguns segundos após a ingestão do alimento, e é provocada pela estimulação orofaríngea e gástrica, tendo como resultado, a relaxação do esfíncter esofágico inferior e do estômago proximal. A relaxação adaptativa é um processo mais lento, o qual é iniciado pela distensão gástrica e duodenal, além de ser modulada por macronutrientes, volume ingerido e densidade calórica [4, 5]. O reflexo da acomodação é mediado pelo nervo vago [6] e pela ativação de mecanorreceptores e quimiorreceptores localizados no estômago e no duodeno [7].

O esvaziamento gástrico reflete uma coordenação motora entre o fundo, corpo, antro, piloro e o duodeno [8, 9]. Tal coordenação é regulada pela atividade elétrica do trato gastrointestinal (GI) através das células intersticiais de Cajal (ICCs) e do sistema nervoso entérico [2]. As ICCs são células marcapasso localizadas em maior densidade na grande curvatura do estômago, gerar as ondas lentas (do inglês *slow waves*) [10]. Os picos de atividade das ondas lentas dão início as contrações mecânicas do estômago, de maneira que a frequência de contração mecânica é modulada pela frequência das ondas lentas. Contrações gástricas iniciadas no antro (fásicas), de aproximadamente 3 ciclos por minutos em humanos, são responsáveis por triturar os alimentos ingeridos em partículas menores (entre 2 e 3 mm), para que atinjam um tamanho apropriado para serem esvaziadas através do piloro e digeridas no intestino [11]. Enquanto os líquidos são esvaziados do estômago em um perfil mono exponencial, pelo fato de depender apenas do gradiente de pressão entre estômago e duodeno, as partículas

---

sólidas necessitam atingir um tamanho específico para que sejam esvaziadas [8]. O tempo entre a ingestão do alimento até o início do esvaziamento gástrico de sólidos é definido como lag-phase, o qual inclui o tempo de acomodação e o início da trituração dos alimentos [12]. A regulação da taxa de esvaziamento gástrico é determinante para a digestão e absorção de nutrientes, a qual é alcançada através do intestino por uma variedade de hormônios. Enquanto que um esvaziamento gástrico retardado pode resultar em hipoglicemia, uma condição de hiperglicemia pode ser alcançada por um esvaziamento gástrico acelerado [1].

De maneira geral, distúrbios não apenas no funcionamento do estômago, mas da motilidade GI em si, como gastroparesia, dispepsia, síndrome do intestino irritável e constipação, afetam um grande número da população mundial, resultando em impactos na qualidade de vida e em um custo considerável para os sistemas de saúde [13]. Como resultado, a avaliação da motilidade GI é de extrema importância tanto na clínica quanto em laboratórios de pesquisa. Atualmente existem inúmeras metodologias que possibilitam o estudo de processos como o esvaziamento e a contratilidade gástrica [14], as quais são baseadas em princípios físicos distintos para a obtenção de seus resultados, apresentando vantagens e desvantagens de acordo com a aplicação proposta.

A cintilografia é a técnica considerada padrão ouro para a análise da motilidade gástrica em humanos, possuindo protocolos bem estabelecidos para a realização de medidas de esvaziamento gástrico [15]. Essa técnica consiste na ingestão de uma refeição teste contendo um radiofármaco, sendo o mais comumente utilizado o  $^{99m}\text{Tc}$  [16]. De acordo com a instrumentação utilizada na cintilografia, uma ou mais gama câmaras podem ser utilizadas para detectar a radiação proveniente do radiofármaco, de forma que a variação na quantidade de refeição teste no estômago possa ser analisada. Além de humanos, a cintilografia também é aplicada para a avaliação do esvaziamento gástrico em ratos [17]. Em uma medida padrão, imagens são obtidas imediatamente após a ingestão, e 1, 2, e 4 horas após a ingestão [18]. A avaliação do esvaziamento gástrico é realizada através da seleção de regiões de interesse nas imagens para segmentar o estômago, obtendo-se a porcentagem de radiofármaco presente no estômago em cada um dos tempos determinados, após a ingestão do alimento [14]. Uma vantagem das imagens de cintilografia é a possibilidade de dividir o estômago de acordo com sua anatomia ou funções fisiológicas, de modo que a distribuição intragástrica de alimentos,

---

a acomodação fúndica e a contratilidade gástrica possam ser avaliadas de forma simultânea. Como resultado, é possível relacionar sintomas clínicos com distúrbios no funcionamento do estômago [19]. Entretanto, o baixo índice de adesão aos protocolos estabelecidos para medidas de cintilografia, principalmente em relação a composição da refeição teste, posicionamento de pacientes, tempo de aquisição das imagens e ausência de valores de referência, contribuem para a dificuldade na padronização dos resultados em diferentes centros de medicina nuclear. Além disso, o uso de radiação ionizante e o alto custo na implementação e manutenção dos equipamentos limitam a aplicação da técnica, principalmente para fins de pesquisa.

Portanto, a utilização de técnicas não invasivas para a avaliação da motilidade gástrica mostra-se relevante. Nesse contexto, a imagem por ressonância magnética (MRI, do inglês *magnetic resonance imaging*) permite a análise do esvaziamento gástrico, do volume gástrico e da contratilidade mecânica do estômago sem o uso de radiação ionizante [20–22]. De maneira análoga a cintilografia, a medida é realizada através da administração de uma refeição teste contendo material para contraste (não radioativo), geralmente à base de gadolínio, seguido por imagens repetidas em um intervalo pré-definido. O esvaziamento gástrico é quantificado através de regiões de interesse nas imagens [23]. Para a avaliação da contratilidade gástrica, as dobras no estômago provenientes das ondas de contração são analisadas visualmente para a determinação da frequência de contração [24]. Apesar da alta qualidade das imagens de MRI em comparação a cintilografia, ainda existem poucos estudos comparativos na literatura, entretanto, a MRI possui um alto potencial para se tornar a principal técnica para estudos envolvendo a motilidade gástrica. Atualmente, a limitação da técnica é o alto custo para aquisição das imagens e manutenção dos equipamentos, além da necessidade de ambiente blindado [14].

Através de características intrínsecas que proporcionam a redução de custos e complexidade técnica em relação a cintilografia e a MRI, o teste respiratório com isótopos estáveis do carbono permite a análise do esvaziamento gástrico sem o uso de radiação ionizante em humanos a ratos [25, 26]. Testes respiratório utilizando isótopos do  $^{13}\text{C}$  misturado em refeições sólidas ou líquidas foram validados com a cintilografia para medir o esvaziamento gástrico [27, 28]. Após a ingestão e esvaziamento gástrico da refeição teste, o isótopo estável (*e.g.*,

---

$^{13}\text{C}$ -ácido octanoico), é absorvido no intestino e metabolizado, formando  $^{13}\text{CO}_2$ , o qual é expelido pelo pulmão durante a respiração. A diferença entre razão dos isótopos  $^{13}\text{CO}_2$  e  $^{14}\text{CO}_2$  detectado são utilizados para estimar a taxa de esvaziamento gástrico [29]. As principais vantagens da técnica consistem na ausência de radiação ionizante, não dependência de operadores experientes para realização das medidas, além de sua versatilidade, uma vez que amostras podem ser transportadas para análises em outros laboratórios. Entretanto, as medidas de esvaziamento gástrico podem apresentar baixa acurácia em pacientes com doenças envolvendo o trato GI, pâncreas, fígado e o sistema respiratório, uma vez que os resultados dependem da metabolização do isótopo estável [14], e portanto, resultam em uma medida indireta do processo de esvaziamento gástrico.

Outra vertente para estudos envolvendo a motilidade GI é o uso de cápsulas de motilidade wireless, uma cápsula indigestível capaz de medir o pH, pressão e temperatura através de um sensor wireless, na medida que a cápsula é transportada ao longo do trato GI [30]. Nessa técnica, o tempo de esvaziamento gástrico é detectado através da variação abrupta de pH entre o estômago e duodeno. Além disso, os perfis de pressão permitem avaliar a motilidade do estômago, intestino delgado e cólon [31]. Estudos de validação demonstraram uma correlação satisfatória com medidas de cintilografia para o esvaziamento gástrico [32]. Uma vez que, a cápsula age como um alimento indigestível, não é possível analisar a dinâmica do esvaziamento gástrico, impossibilitando a realização de estudos envolvendo doenças que alteram a distribuição intragástrica de alimentos [15].

Com exceção do teste respiratório com isótopos estáveis do carbono, as técnicas citadas possuem limitações em relação a aplicação para experimentação animal, como o alto custo e necessidade de ambientes específicos para realização das medidas. No caso de estudos pré-clínicos, envolvendo ratos e camundongos, marcadores não absorvíveis, como o vermelho de fenol e o carvão ativado são as técnicas mais indicadas. Para tal, os marcadores são misturados em uma refeição teste, e após um tempo pré-determinado, os animais são eutanasiados para a quantificação do marcador em diversos segmentos do trato GI. Na técnica do vermelho de fenol, considerada padrão ouro para estudos envolvendo o trânsito GI em animais, o trato GI é dividido em vários segmentos distintos, os quais são processados e a quantidade do marcador em cada segmento é quantificada através da espectroscopia ultravioleta [33, 34].

---

A técnica do carvão ativado é amplamente utilizada para análise do esvaziamento gástrico e trânsito intestinal. A medida consiste em administrar uma refeição líquida contendo o marcador, seguido pela eutanásia do animal, de modo que a distância percorrida pelo marcador no intestino é analisada visualmente [35, 36]. Entretanto, ambas as técnicas apresentam alto índice de invasividade, resultando no aumento do número de animais necessários para os estudos, além de inviabilizar medidas repetidas.

Embora técnicas como a cintilografia, MRI e cápsula de motilidade permitirem a avaliação da contratilidade gástrica, denominadas contrações fásicas, a análise do perfil de contração elétrica (ondas lentas) é essencial para se obter uma avaliação completa da motilidade gástrica. A eletrogastrografia cutânea (EGG) é a técnica padrão para tal análise, e consiste na fixação de eletrodos na região do estômago para a aquisição do sinal elétrico proveniente das ondas lentas em humanos e animais [37, 38]. O EGG permite a quantificação da frequência dominante e do perfil elétrico contrátil do estômago de maneira indireta, detectando possíveis arritmias e irregularidades do perfil elétrico [8]. Utilizando-se o EGG, disritmias da contração gástrica e alterações na amplitude de contração foram detectadas em pacientes com diabetes e diversos sintomas GI, como vômito, enjoo e náusea [16]. De maneira geral, anormalidades no perfil de sinal do EGG estão presentes em até 75% de pacientes com gastroparesia [37]. Avanços na instrumentação do EGG resultaram no desenvolvimento da técnica de mapeamento elétrico de alta resolução (do inglês *high-resolution electrical mapping*). A técnica consiste no uso simultâneo de diferentes canais para detecção, podendo conter até 192 eletrodos distintos para mapear o sinal elétrico em uma área de até 12 cm<sup>2</sup> [39]. Tal técnica já foi aplicada para o estudo de pacientes com gastroparesia e submetidos a cirurgias bariátricas [40, 41]. Entretanto, a técnica de mapeamento elétrico de alta resolução é utilizada somente na sala de cirurgia, uma vez que os eletrodos são posicionados diretamente sob o órgão, fato que limita sua utilização [39]. A técnica do EGG pode ser considerada como complementar a avaliação do esvaziamento gástrico em pacientes com sintomas no trato GI, entretanto, sua utilização é limitada devido a uma baixa relação sinal ruído, presença de artefatos de movimento e dificuldades na interpretação dos dados [14].

Neste contexto, a biosusceptometria de corrente alternada (BAC) apresenta-se como uma técnica alternativa para a avaliação da motilidade GI. Os princípios físicos de funciona-

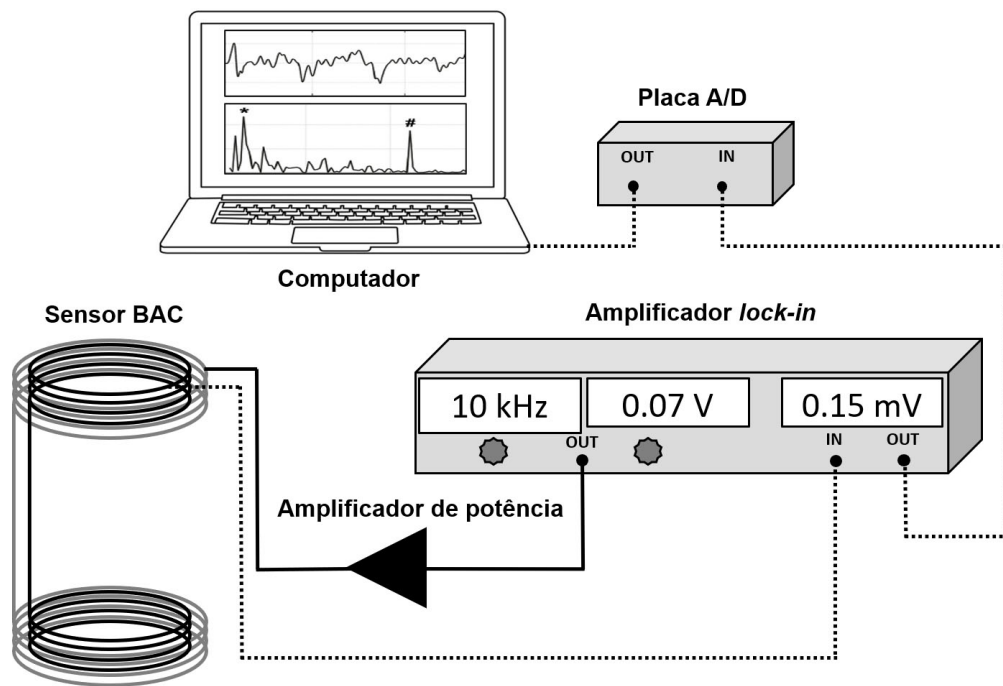


---

mento são descritos pela lei de indução de Faraday, e em relação as técnicas citadas, a BAC possui vantagens como a ausência de radiação ionizante, portabilidade, baixo custo e não-invasividade. O sensor BAC é composto por dois pares de bobinas coaxiais separados por uma distância fixa (linha de base), de modo que cada par consiste em uma bobina de indução (externas) e outra de detecção (internas). O par de bobinas mais próximo da amostra é atua como sistema de medida, enquanto que o par mais distante atua como sistema de referência. Amplificadores *lock-in* e de potência são utilizados para gerar uma tensão alternada com fase e frequência específica, a qual é aplicada nas bobinas de indução para gerar um campo magnético alternado, que é detectado em tempo real pelas bobinas de detecção. No sensor BAC, as bobinas de detecção são conectadas em configuração gradiométrica de primeira ordem, ou seja, o sinal detectado no sistema de referência é subtraído do sinal registrado no sistema de medida, de modo que o ruído ambiental seja reduzido. A presença de materiais com uma alta susceptibilidade magnética próximo ao sistema de medida resulta em um desbalanceamento no fluxo magnético total do sistema, gerando um sinal elétrico nas bobinas de detecção que é registrado pelo amplificador *lock-in*. O sinal analógico é convertido em sinal digital através de uma placa A/D, e os sinais são armazenados em computador para processamento e análise. A figura 1 demonstra os componentes que constituem o sistema BAC.

No sistema BAC, a intensidade de sinal obtida é proporcional à quantidade de material magnético e inversamente proporcional à distância entre o sensor e o material magnético. A proporcionalidade entre a quantidade de material magnético e a intensidade de sinal permite a determinação do trânsito de traçadores magnéticos em diversos segmentos do trato GI, como estômago, intestino e ceco. Além disso, a atividade contrátil dos segmentos GI é rítmica, com ciclos de contração e relaxamento ao longo do tempo, de modo que movimentos da parede de determinados segmentos (*e.g.*, estômago e cólon), gerados por contrações musculares, alteram a distância entre o sensor e o material magnético, promovendo modulações no sinal registrado pelo sistema BAC. Tais características do sistema viabilizam medidas do trânsito GI e da contratilidade de órgãos do trato GI in vivo em humanos e animais.

Diversos estudos utilizaram a técnica BAC para a avaliação de parâmetros envolvendo o



**Figura 1.** Componentes do sistema BAC. O amplificador *lock-in* e de potência aplicam uma tensão alternada nas bobinas de excitação (preto). A presença de materiais magnéticos gera um sinal elétrico, o qual é detectado pelas bobinas de detecção (cinza). O sinal é convertido através de uma placa A/D e armazenado em computador.

trato GI em humanos e animais, como o esvaziamento gástrico e trânsito intestinal [42–44], contratilidade gástrica e colônica [45–47], além de efeitos causados por patologias ou intervenções cirúrgicas em tais parâmetros [48, 49]. Além de aplicações envolvendo a motilidade GI, a BAC é amplamente utilizada para estudos farmacotécnicos [50, 51], apresentando-se como uma metodologia alternativa para a análise de farmacomagnetografia [52]. Em estudos envolvendo a motilidade GI e farmacotécnica, micropartículas de ferrita de manganês ( $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  - 50 a 100  $\mu\text{m}$ ) não absorvíveis e inertes em qualquer pH são utilizadas como marcadores ou traçadores magnéticos. Entretanto, Quini et al. [43] propôs a utilização de nanopartículas magnéticas (MNPs, do inglês *magnetic nanoparticles*) para estudar a motilidade GI de refeições líquidas. Como resultado, a técnica BAC vem sendo atualmente utilizada em estudos envolvendo a detecção de MNPs *in vivo* [53–56]. Recentemente, a técnica BAC foi aplicada de forma inédita para mapear a biodistribuição de MNPs em ratos através de imagens [57], possibilitando uma nova abordagem para estudos em animais.

Embora diversas aplicações da técnica BAC envolvam a aquisição de imagens para estudos de farmacotécnica em humanos [46, 51, 52], ainda não há relatos da utilização de imagens BAC para a avaliação da motilidade GI em animais. Até o momento, as imagens obtidas consistiam em projeções bidimensionais da intensidade do sinal adquirido, ou seja, as imagens apresentam intensidade de *pixels* correspondentes a valores de tensão, o que não possibilita a quantificação, de modo que os *pixels* da imagem possuam unidade de massa de do material magnético utilizado. Para tanto, é necessário o desenvolvimento de modelos matemáticos para aprimorar a BAC, viabilizando a reconstrução quantitativa de materiais magnéticos.

Desta forma, a presente tese de doutorado engloba a aplicação da BAC para a avaliação de parâmetros da motilidade GI em ratos, além da implementação de modelos matemáticos e computacionais para a obtenção de imagens quantitativas visando aplicações futuras na área de gastroenterologia. Primeiramente será apresentada a utilização da BAC no estudo dos efeitos causados pela cirurgia bariátrica chamada gastrectomia vertical na motilidade GI de ratos como um todo. A gastrectomia vertical é atualmente a cirurgia bariátrica mais realizada no mundo, e seus impactos na motilidade GI possuem relevância, uma vez que a anatomia do estômago é alterada de forma significativa. Além disso, estudamos de maneira inédita o trânsito GI regional *ex vivo* em ratos através de imagens (não quantitativas) obtidas com a técnica BAC. Os dados foram comparados com a técnica padrão ouro, o vermelho de fenol, demonstrando resultados satisfatórios e apresentando diversas vantagens, como a possibilidade de visualizar a distribuição de alimentos dentro de um segmento. Por último, o terceiro capítulo apresenta a obtenção de imagens quantitativas BAC utilizando MNPs como material magnético, além de comparar dois sistemas BAC distintos. Os resultados apresentados aqui demonstram o atual estado da arte da BAC para estudos envolvendo a gastroenterologia em ratos, o qual contempla novas aplicações para metodologias já utilizadas em nosso laboratório, além de propor a implementação de novas metodologias e desenvolvê-las para aplicações futuras.

---

## Referências

- [1] R. K. Goyal, Y. Guo, and H. Mashimo, “Advances in the physiology of gastric emptying,” *Neurogastroenterology & Motility*, vol. 31, p. e13546, Feb. 2019.
- [2] L. Johnson, *Encyclopedia of Gastroenterology*. Academic Press, 2004.
- [3] W. B. Cannon and C. W. Lieb, “The receptive relaxation of the stomach,” *American Journal of Physiology-Legacy Content*, vol. 29, pp. 267–273, Dec. 1911.
- [4] N. Villanova, F. Azpiroz, and J. R. Malagelada, “Gastrogastric reflexes regulating gastric tone and their relationship to perception,” *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 273, pp. G464–G469, Aug. 1997.
- [5] T. Jahnberg, J. Martinson, L. Hultén, and S. Fasth, “Dynamic gastric response to expansion before and after vagotomy,” *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol. 10, pp. 593–598, Sept. 1975.
- [6] S. Kindt and J. Tack, “Impaired gastric accommodation and its role in dyspepsia,” *Gut*, vol. 55, pp. 1685–1691, Dec. 2006.
- [7] C. Feinle, D. Grundy, and M. Fried, “Modulation of gastric distension-induced sensations by small intestinal receptors,” *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 280, pp. G51–G57, Jan. 2001.
- [8] M. Camilleri, W. L. Hasler, H. P. Parkman, E. M. Quigley, and E. Soffer, “Measurement of gastrointestinal motility in the GI laboratory,” *Gastroenterology*, vol. 115, pp. 747–762, Sept. 1998.
- [9] H. Parkman, A. Harris, B. Krevsky, J. Urbain, A. Maurer, and R. Fisher, “Gastroduodenal motility and dysmotility: an update on techniques available for evaluation,” *The American journal of gastroenterology*, vol. 90, p. 869–892, June 1995.
- [10] P. Janssen, P. V. Berghe, S. Verschuere, A. Lehmann, I. Depoortere, and J. Tack, “Review article: the role of gastric motility in the control of food intake,” *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 33, pp. 880–894, Feb. 2011.

- 
- [11] N. Q. Nguyen, R. J. Fraser, L. K. Bryant, and R. H. Holloway, "Functional association between proximal and distal gastric motility during fasting and duodenal nutrient stimulation in humans," *Neurogastroenterology & Motility*, vol. 19, pp. 638–645, Aug. 2007.
- [12] J. A. Siegel, B. Krevsky, A. H. Maurer, N. D. Charkes, R. S. Fisher, and L. S. Malmud, "Scintigraphic evaluation of gastric emptying: Are radiolabeled solids necessary?," *Clinical Nuclear Medicine*, vol. 14, pp. 40–46, Jan. 1989.
- [13] V. Stanghellini, F. K. Chan, W. L. Hasler, J. R. Malagelada, H. Suzuki, J. Tack, and N. J. Talley, "Gastroduodenal disorders," *Gastroenterology*, vol. 150, pp. 1380–1392, May 2016.
- [14] L. A. Szarka and M. Camilleri, "Methods for measurement of gastric motility," *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 296, pp. G461–G475, Mar. 2009.
- [15] T. L. Abell, M. Camilleri, K. Donohoe, W. L. Hasler, H. C. Lin, A. H. Maurer, R. W. McCallum, T. Nowak, M. L. Nusynowitz, H. P. Parkman, P. Shreve, L. A. Szarka, W. J. Snape, and H. A. Ziessman, "Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: A joint report of the american neurogastroenterology and motility society and the society of nuclear medicine," *Journal of Nuclear Medicine Technology*, vol. 36, pp. 44–54, Mar. 2008.
- [16] H. P. Parkman, W. L. Hasler, J. L. Barnett, and E. Y. Eaker, "Electrogastrography: a document prepared by the gastric section of the american motility society clinical GI motility testing task force," *Neurogastroenterology and Motility*, vol. 15, pp. 89–102, Apr. 2003.
- [17] R. J. Bennink, W. J. de Jonge, E. L. Symonds, R. M. van den Wijngaard, A. L. Spijkerboer, M. A. Benninga, and G. E. Boeckxstaens, "Validation of gastric-emptying scintigraphy of solids and liquids in mice using dedicated animal pinhole scintigraphy," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 44, no. 7, pp. 1099–1104, 2003.

- 
- [18] G. Tougas, E. Y. Eaker, T. L. Abell, H. Abrahamsson, M. Boivin, J. Chen, M. P. Hocking, E. M. Quigley, K. L. Koch, A. Z. Tokayer, V. Stanghellini, Y. Chen, J. D. Huizinga, J. Ryden, I. Bourgeois, and R. W. McCallum, “Assessment of gastric emptying using a low fat meal: establishment of international control values,” *The American Journal of Gastroenterology*, vol. 95, pp. 1456–1462, June 2000.
- [19] S. Gonlachanvit, A. H. Maurer, R. S. Fisher, and H. P. Parkman, “Regional gastric emptying abnormalities in functional dyspepsia and gastro-oesophageal reflux disease,” *Neurogastroenterology and Motility*, vol. 18, pp. 894–904, Oct. 2006.
- [20] P. Kunz, G. R. Crelier, W. Schwizer, J. Borovicka, C. Kreiss, M. Fried, and P. Boesiger, “Gastric emptying and motility: assessment with MR imaging—preliminary observations,” *Radiology*, vol. 207, pp. 33–40, Apr. 1998.
- [21] P. Kunz, C. Feinle-Bisset, H. Faas, P. Boesiger, M. Fried, A. Steingötter, and W. Schwizer, “Effect of ingestion order of the fat component of a solid meal on intragastric fat distribution and gastric emptying assessed by MRI,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 21, pp. 383–390, Mar. 2005.
- [22] H. Faas, G. S. Hebbard, C. Feinle, P. Kunz, J. G. Brasseur, K. Indireskumar, J. Dent, P. Boesiger, M. Thumshirn, M. Fried, and W. Schwizer, “Pressure-geometry relationship in the antroduodenal region in humans,” *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 281, pp. G1214–G1220, Nov. 2001.
- [23] W. Schwizer, R. Fraser, J. Borovicka, G. Crelier, P. Boesiger, and M. Fried, “Measurement of gastric emptying and gastric motility by magnetic resonance imaging (MRI),” *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 39, pp. 101S–103S, Dec. 1994.
- [24] T. Baumann, S. Kuesters, J. Grueneberger, G. Marjanovic, L. Zimmermann, A.-O. Schaefer, U. T. Hopt, M. Langer, and W. K. Karcz, “Time-resolved MRI after ingestion of liquids reveals motility changes after laparoscopic sleeve gastrectomy—preliminary results,” *Obesity Surgery*, vol. 21, pp. 95–101, Nov. 2010.

- 
- [25] R. Schoonjans, B. V. Vlem, N. V. Heddeghem, W. Vandamme, R. Vanholder, N. Lameire, R. Lefebvre, and M. D. Vos, “The 13c-octanoic acid breath test: validation of a new noninvasive method of measuring gastric emptying in rats,” *Neurogastroenterology and Motility*, vol. 14, pp. 287–293, June 2002.
- [26] S. T. Odunsi, M. Camilleri, L. A. Szarka, and A. R. Zinsmeister, “Optimizing analysis of stable isotope breath tests to estimate gastric emptying of solids,” *Neurogastroenterology & Motility*, vol. 21, pp. 706–e38, July 2009.
- [27] Y. F. Ghos, B. D. Maes, B. J. Geypens, G. Mys, M. I. Hiele, P. J. Rutgeerts, and G. Vantrappen, “Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test,” *Gastroenterology*, vol. 104, pp. 1640–1647, June 1993.
- [28] M.-G. Choi, M. Camilleri, D. D. Burton, A. R. Zinsmeister, L. A. Forstrom, and S. K. Nair, “Reproducibility and simplification of 13c-octanoic acid breath test for gastric emptying of solids,” *American Journal of Gastroenterology*, vol. 93, pp. 92–98, Jan. 1998.
- [29] M. Q. Bromer, S. B. Kantor, D. A. Wagner, L. C. Knight, A. H. Maurer, and H. P. Parkman *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 47, no. 7, pp. 1657–1663, 2002.
- [30] A. D. Farmer, S. M. Scott, and A. R. Hobson, “Gastrointestinal motility revisited: The wireless motility capsule,” *United European Gastroenterology Journal*, vol. 1, pp. 413–421, Dec. 2013.
- [31] M. Camilleri, A. E. Bharucha, C. di Lorenzo, W. L. Hasler, C. M. Prather, S. S. Rao, and A. Wald, “American neurogastroenterology and motility society consensus statement on intraluminal measurement of gastrointestinal and colonic motility in clinical practice,” *Neurogastroenterology & Motility*, vol. 20, pp. 1269–1282, Dec. 2008.
- [32] B. Kuo, R. W. McCallum, K. L. Koch, M. D. Sitrin, J. M. Wo, W. D. Chey, W. L. Hasler, J. M. Lackner, L. A. Katz, J. R. Semler, G. E. Wilding, and H. P. Parkman, “Comparison of gastric emptying of a nondigestible capsule to a radio-labelled meal in

- 
- healthy and gastroparetic subjects,” *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 27, pp. 186–196, Oct. 2007.
- [33] F. de A.A. Gondim, J. da Graça, G. de Oliveira, M. Rêgo, R. Gondim, and F. Rola, “Decreased gastric emptying and gastrointestinal and intestinal transits of liquid after complete spinal cord transection in awake rats,” *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, vol. 31, pp. 1605–1610, Dec. 1998.
- [34] P. Padmanabhan, J. Grosse, A. B. M. A. Asad, G. K. Radda, and X. Golay, “Gastrointestinal transit measurements in mice with 99mTc-DTPA-labeled activated charcoal using NanoSPECT-CT,” *EJNMMI Research*, vol. 3, no. 1, p. 60, 2013.
- [35] J. Y. Eor, P. L. Tan, S. M. Lim, D. H. Choi, S. M. Yoon, S. Y. Yang, and S. H. Kim, “Laxative effect of probiotic chocolate on loperamide-induced constipation in rats,” *Food Research International*, vol. 116, pp. 1173–1182, Feb. 2019.
- [36] Z. Zhou, L. Wang, M. Xu, L. Yin, F. Yang, S. Hui, Y. Yi, P. Feng, J. Wang, Y. Lin, J. Peng, and D. Chen, “Fruit bromelain ameliorates rat constipation induced by loperamide,” *RSC Advances*, vol. 7, no. 72, pp. 45252–45259, 2017.
- [37] J. D. Chen and R. W. McCallum, “Clinical applications of electrogastrography,” *Am J Gastroenterol*, vol. 88, no. 9, pp. 1324–36.
- [38] C. Tümer, H. D. Oflazoğlu, B. D. Obay, M. Kelle, and E. Taşdemir, “Effect of ghrelin on gastric myoelectric activity and gastric emptying in rats,” *Regulatory Peptides*, vol. 146, pp. 26–32, Feb. 2008.
- [39] G. O’Grady, T. R. Angeli, P. Du, C. Lahr, W. J. Lammers, J. A. Windsor, T. L. Abell, G. Farrugia, A. J. Pullan, and L. K. Cheng, “Abnormal initiation and conduction of slow-wave activity in gastroparesis, defined by high-resolution electrical mapping,” *Gastroenterology*, vol. 143, pp. 589–598.e3, Sept. 2012.
- [40] H. P. Simonian, K. Panganamamula, J. Z. Chen, R. S. Fisher, and H. P. Parkman, “Multichannel electrogastrography (EGG) in symptomatic patients: A single center study,” *American Journal of Gastroenterology*, vol. 99, pp. 478–485, Mar. 2004.



- 
- [41] R. Berry, L. K. Cheng, P. Du, N. Paskaranandavadivel, T. R. Angeli, T. Mayne, G. Beban, and G. O'Grady, "Patterns of abnormal gastric pacemaking after sleeve gastrectomy defined by laparoscopic high-resolution electrical mapping," *Obesity Surgery*, vol. 27, pp. 1929–1937, Feb. 2017.
- [42] J. R. Miranda, O. Baffa, R. B. de Oliveira, and N. M. Matsuda, "An AC biosusceptometer to study gastric emptying," *Medical Physics*, vol. 19, pp. 445–448, Mar. 1992.
- [43] C. C. Quini, M. F. Américo, L. A. Corá, M. F. Calabresi, M. Alvarez, R. B. Oliveira, and J. A. Miranda, "Employment of a noninvasive magnetic method for evaluation of gastrointestinal transit in rats," *Journal of Biological Engineering*, vol. 6, Dec. 2012.
- [44] O. Baffa, R. B. Oliveira, J. R. A. Miranda, and L. E. A. Troncon, "Analysis and development of AC biosusceptometer for oro-caecal transit time measurements," *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 33, pp. 353–357, May 1995.
- [45] M. F. Américo, R. G. Marques, E. A. Zandoná, U. Andreis, M. Stelzer, L. A. Corá, R. B. Oliveira, and J. R. A. Miranda, "Validation of ACB in vitro and in vivo as a biomagnetic method for measuring stomach contraction," *Neurogastroenterology & Motility*, vol. 22, pp. 1340–e374, Sept. 2010.
- [46] L. A. Corá, F. G. Romeiro, F. C. Paixão, M. F. Américo, R. B. Oliveira, O. Baffa, and J. R. A. Miranda, "Enteric coated magnetic HPMC capsules evaluated in human gastrointestinal tract by AC biosusceptometry," *Pharmaceutical Research*, vol. 23, pp. 1809–1816, July 2006.
- [47] M. F. Calabresi, A. Tanimoto, A. G. Próspero, F. P. Mello, G. Soares, L. C. D. Stasi, and J. R. Miranda, "Changes in colonic contractility in response to inflammatory bowel disease: Long-term assessment in a model of TNBS-induced inflammation in rats," *Life Sciences*, vol. 236, p. 116833, Nov. 2019.
- [48] M. F. F. Calabresi, C. C. Quini, J. F. Matos, G. M. Moretto, M. F. Américo, J. R. V. Graça, A. A. Santos, R. B. Oliveira, D. R. Pina, and J. R. A. Miranda, "Alternate current biosusceptometry for the assessment of gastric motility after proximal gastrectomy

- 
- in rats: a feasibility study,” *Neurogastroenterology & Motility*, vol. 27, pp. 1613–1620, Aug. 2015.
- [49] R. G. Marques, M. F. Americo, C. T. Spadella, L. A. Corá, R. B. Oliveira, and J. R. A. Miranda, “Different patterns between mechanical and electrical activities: an approach to investigate gastric motility in a model of long-term diabetic rats,” *Physiological Measurement*, vol. 35, pp. 69–81, Dec. 2013.
- [50] L. A. Corá, M. F. Américo, R. B. Oliveira, C. H. R. Serra, O. Baffa, R. C. Evangelista, G. F. Oliveira, and J. R. A. Miranda, “Biomagnetic methods: Technologies applied to pharmaceutical research,” *Pharmaceutical Research*, vol. 28, pp. 438–455, Oct. 2010.
- [51] L. A. Corá, U. Andreis, F. G. Romeiro, M. F. Américo, R. B. Oliveira, O. Baffa, and J. R. A. Miranda, “Magnetic images of the disintegration process of tablets in the human stomach by ac biosusceptometry,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 50, pp. 5523–5534, Nov. 2005.
- [52] L. A. Pinto, L. A. Corá, G. S. Rodrigues, A. G. Prospero, G. A. Soares, U. de Andreis, and J. R. de Arruda Miranda, “Pharmacomagnetography to evaluate the performance of magnetic enteric-coated tablets in the human gastrointestinal tract,” *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 161, pp. 50–55, Apr. 2021.
- [53] C. C. Quini, A. G. Próspero, M. F. Calabresi, G. M. Moretto, N. Zufelato, S. Krishnan, D. R. Pina, R. B. Oliveira, O. Baffa, A. F. Bakuzis, and J. R. Miranda, “Real-time liver uptake and biodistribution of magnetic nanoparticles determined by AC biosusceptometry,” *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, vol. 13, pp. 1519–1529, May 2017.
- [54] A. G. Prospero, P. F. de Oliveira, G. A. Soares, M. F. Miranda, L. A. Pinto, D. C. dos Santos, V. dos S Silva, N. Zufelato, A. F. Bakuzis, and J. R. Miranda, “AC biosusceptometry and magnetic nanoparticles to assess doxorubicin-induced kidney injury in rats,” *Nanomedicine*, vol. 15, pp. 511–525, Feb. 2020.

- [55] A. G. Próspero, C. C. Quini, A. F. Bakuzis, P. F. de Oliveira, G. M. Moretto, F. P. F. Mello, M. F. F. Calabresi, R. V. R. Matos, E. A. Zandoná, N. Zufelato, R. B. Oliveira, and J. R. A. Miranda, “Real-time in vivo monitoring of magnetic nanoparticles in the bloodstream by AC biosusceptometry,” *Journal of Nanobiotechnology*, vol. 15, Mar. 2017.
- [56] A. G. Próspero, G. A. Soares, G. M. Moretto, C. C. Quini, A. F. Bakuzis, and J. R. de Arruda Miranda, “Dynamic cerebral perfusion parameters and magnetic nanoparticle accumulation assessed by AC biosusceptometry,” *Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik*, vol. 65, pp. 343–351, May 2020.
- [57] G. A. Soares, A. G. Prospero, M. F. Calabresi, D. S. Rodrigues, L. G. Simoes, C. C. Quini, R. R. Matos, L. A. Pinto, A. A. Sousa-Junior, A. F. Bakuzis, P. A. Mancera, and J. R. A. Miranda, “Multichannel AC biosusceptometry system to map biodistribution and assess the pharmacokinetic profile of magnetic nanoparticles by imaging,” *IEEE Transactions on NanoBioscience*, vol. 18, pp. 456–462, July 2019.