

INSTITUTO PRINCIPIA
ESCOLA DE TALENTOS

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**Imagem por Tensor de Difusão em Doenças
Neurodegenerativas**

AUTOR: LORENZO CECCONI CAMPOLONGO

ORIENTADORA: RENATA FERRANTI LEONI

SÃO PAULO, SP

JULHO DE 2024

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer aos meus pais por sempre me oferecerem acesso à educação, possibilitando que eu alcançasse novos objetivos e, conseqüentemente, chegar neste ponto. Sendo assim, tenho o desejo de compartilhar essa conquista com eles, minhas inspirações de persistência ao longo de toda vida.

Ao Instituto Principia e o projeto de iniciação científica da Escola de Talentos, pois esses abriram um enorme horizonte de oportunidades que ultrapassaram a experiência de produzir um artigo científico e o contato acadêmico. Além disso, me auxiliaram no processo de amadurecimento pessoal, uma vez que pude conhecer pessoas de praticamente todo o país e com as mais diversas vivências. Não somente, agradeço ao Rafael Stark, patrocinador desse projeto e dos encontros anuais da Escola de Talentos, permitindo a participação de todos os alunos.

À equipe de professores que me acompanharam no primeiro ano do projeto, permitindo o aprendizado de novos conhecimentos em geral. Em especial, à professora Renata Leoni, por se dedicar na explicação de conceitos envolvidos nesse trabalho, bem como, pela correção do mesmo, durante um período de quase dois anos.

Por último, mas não menos importante, tenho gratidão a todos aqueles que estiveram presentes nesse meu processo de evolução, sejam amigos, familiares e até mesmo às escolas que frequentei ao longo do ensino médio.

RESUMO

O comportamento da água em tecidos humanos leva em consideração um padrão aleatório de movimento em diferentes compartimentos, livre e isotrópico em cavidades, ou restrito por células ou fibras como as nervosas e musculares. Em especial no cérebro humano, a água apresenta uma difusão isotrópica nos ventrículos, cavidade onde há o líquido cefalorraquidiano. Já na substância cinzenta, a difusão é mais restrita. E na substância branca, ela é mais direcional devido às fibras nervosas, ou seja, é anisotrópica. Entretanto, doenças neurodegenerativas, assim como Parkinson e Alzheimer, têm como principal propriedade a morte celular e degradação de partes do cérebro humano, alterando a direção da difusão de moléculas de água. Nesse sentido, a imagem por ressonância magnética pode ser utilizada para a avaliação dessas doenças, uma vez que seu recurso básico são os átomos de hidrogênio, abundantes em tecidos biológicos humanos. Sendo assim, nesse trabalho abordaremos os conceitos envolvidos em Imagens por Tensor de difusão, uma das maneiras de obter imagens por meio da difusão da água. Porém, o procedimento requer um maior número de pesquisas voltadas para o processamento e interpretação dos dados fornecidos, uma vez que são recentes suas aplicações clínicas. Apesar disso, tal interesse é evidente ao considerar a possibilidade de analisar a microestrutura cerebral *in vivo* e como essas doenças afetam estruturalmente o indivíduo acometido. Inclusive, quando comparado aos modos que utilizam radiação ionizante ou substâncias de contraste, efeitos nocivos a longo prazo são nulos, permitindo que haja acompanhamento constante das patologias e melhor compreensão das mesmas.

Palavras-chave: difusão da água; tecido biológico; doença neurodegenerativa; imagem por ressonância magnética; imagem por tensor de difusão.

ABSTRACT

The behavior of water in human tissues takes into account a random pattern of movement in different compartments, free and isotropic in cavities, or restricted by cells or fibers such as nerves and muscles. Especially in the human brain, water presents an isotropic diffusion in the ventricles, the cavity where the cerebrospinal fluid is located. In the gray matter, diffusion is more restricted. And in the white matter, it is more directional due to the nerve fibers, that is, it is anisotropic. However, neurodegenerative diseases, such as Parkinson's and Alzheimer's, have as their main properties cell death and degradation of human brain tracts, altering the direction of diffusion of water molecules. In this sense, magnetic resonance imaging can be used to evaluate these diseases, since its basic resource is hydrogen atoms, which are abundant in human biological tissues. Therefore, in this work, we will address the concepts involved in Diffusion Tensor Imaging, one of the ways to obtain images through water diffusion. Though, the procedure requires research aimed at processing and interpreting the data provided, since its clinical applications are recent. Despite this, such interest is evident when considering the possibility of analyzing the brain microstructure *in vivo* and how these diseases structurally affect the affected individual. In fact, when compared to methods that use ionizing radiation or contrast substances, long-term harmful effects are null, allowing constant monitoring of pathologies and better understanding of them.

Keywords: water diffusion; biological tissue; neurodegenerative disease; magnetic resonance imaging; diffusion tensor imaging.

1. INTRODUÇÃO

Para compreendermos a formação de Imagens por Tensor de difusão e suas aplicações em doenças neurodegenerativas, é necessária uma análise do fenômeno que caracteriza esse processo, dando maior ênfase para o caso da água, principal líquido envolvido.

Não somente isso, entender a estrutura anatômica do corpo humano referente às terminações nervosas, uma vez que essa permite reconhecer as sequelas geradas pelas doenças que iremos estudar. Bem como, correspondente ao padrão de deslocamento de líquidos nesse meio, o qual também têm interferências na presença de patologias que degradam os neurônios.

2. DIFUSÃO

A difusão é o processo de deslocamento de partículas submetidas a uma diferença de concentração de seu meio [1]. Consideramos, para melhor compreensão, um sistema formado por um soluto e solvente que não reagem quimicamente, ou seja, se mantém em equilíbrio durante todo o processo. Nesse caso, ao alterarmos as concentrações de seu solvente, o soluto terá uma relação entre a taxa de deslocamento em função dessa diferença de concentração imposta, a qual chamaremos de fluxo.

Formalmente, esse fenômeno de movimentação do soluto é expresso por meio da **Primeira Lei de Fick** que segue a equação:

$$j(x, t) = -D \cdot \partial C(x, t) / \partial x \quad (1)$$

Na qual j representa o fluxo do soluto, tomando como base uma única direção, em função de seu coeficiente de difusão (D), a diferença de concentração ∂C e seu deslocamento ∂x . Por meio dela, compreendemos como o coeficiente de difusão e viscosidade estão fortemente relacionados, considerando as constantes colisões entre as partículas, assim como, seu sinal negativo uma vez que o processo ocorre ao contrário de seu gradiente de concentração.

2.1. DIFUSÃO E VISCOSIDADE

Na Difusão Simples, íons e moléculas são transportadas por meio de um movimento cinético aleatório das partículas, não precisando de proteínas para atravessar a membrana. Além disso, depende do gradiente de concentração, tendendo a ir do meio mais concentrado para o meio menos concentrado.

Diferentemente da difusão simples, na difusão facilitada, são necessárias proteínas de canal ou de transporte, tendo como função selecionar as moléculas alvo e acelerar o processo de passagem das mesmas. A principal diferença entre elas é o fato de as proteínas de transporte terem sua forma alterada em função das moléculas presentes no processo e sendo assim, tendem à demorar mais para realizar as passagens. Na figura 1, podemos exemplificar uma proteína de canal.

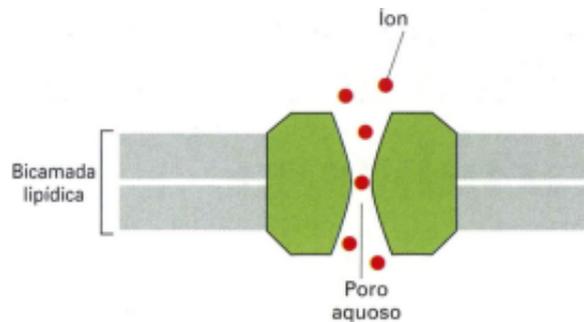


Figura 1: Representação de uma membrana celular constituída por uma camada fosfolipídica. Na mesma, observa-se a abertura para a passagem de um íon.[2]

Em ambos os casos de difusão retratados anteriormente, a membrana celular atua como um tipo de limitação entre o meio interno e externo, caracterizada por ser semipermeável. Tal fator de permeabilidade seletiva é garantido pela estrutura da membrana plasmática, constituída por uma camada fosfolipídica e que possui caráter hidrofóbico e hidrofílico, tal que moléculas que possuem cargas tendem a ter dificuldades ao atravessar a membrana celular.

A difusão também depende da viscosidade do meio. A viscosidade é uma propriedade inerente dos fluidos diretamente proporcional à resistência dos mesmos para seu deslocamento/fluxo e inversamente à temperatura do fluido, de forma geral. Dessa forma, a viscosidade de um líquido está intrinsecamente relacionada à difusão neste meio, definida pela expressão:

$$D = \frac{k.T}{6\Pi.r.\eta} \quad (2)$$

Em que D é o coeficiente de difusão, k é a constante de Boltzmann, T é a temperatura, η é a

viscosidade do meio, e a é o raio da molécula (levando em consideração um formato semelhante a de uma esfera).

2.2. DIFUSÃO DA ÁGUA

A água tem sua difusão controlada principalmente pela pressão osmótica entre as membranas do meio em que se encontra e o grau de agitação térmica. Quando analisamos seu movimento em estruturas definidas, como os tratos do cérebro, a difusão tende a seguir uma direção preferencial ao longo dos tratos. Em cavidades e tecidos, a difusão é isotrópica, sendo mais ou menos restrita, dependendo da constituição do meio. Além disso, é caracterizado como um transporte passivo, não gastando energia.

3. SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O sistema nervoso central (SNC) é constituído por encéfalo e medula espinhal (figura 2) [3]. Sendo o encéfalo, dentro da cavidade craniana, composto por cérebro, diencefalo, tronco encefálico e cerebelo, cujas funções serão detalhadas a seguir.

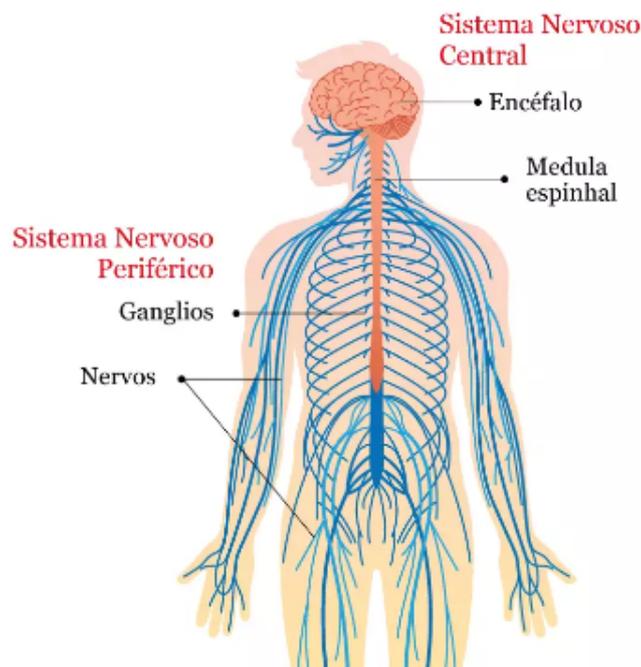


Figura 2: Indicação das estruturas neurais e distribuição de nervos pelo corpo humano.

Crânio: Responsável por absorver impactos tanto na porção encefálica e espinhal. Formada

por meio da compactação de camadas ósseas na porção externa e a junção de tecidos conjuntivos, denominadas meninges, localizadas internamente e divididas em três subcamadas: Dura-máter, aracnóide e pia-máter, na qual a primeira se destaca por maior vascularização e resistência, quando comparada às outras.

Cérebro: Processamento geral de informações, estímulos e responsável por ações voluntárias. Constituído por ventrículos que contém líquido encefálico, sendo praticamente uma solução salina pura, cuja função é a proteção de substâncias nocivas e danos físicos em geral. Sua composição celular pode ser dividida em duas porções:

Substância Branca: Composta por axônios mielinizados e células da glia, responsáveis por conduzir informações e fornecer apoio aos neurônios, respectivamente. Sendo suas fibras capazes de transferir impulsos nervosos em um mesmo ou oposto hemisfério do cérebro e para as outras estruturas do corpo humano.

Substância Cinzenta: Pode ser definida, de modo geral, como a porção exterior do cérebro, principalmente o córtex, em que se encontram os corpos celulares dos neurônios. Sendo assim, funções cognitivas são normalmente associadas à essa região. Há substância cinzenta subcortical, por exemplo, formando os núcleos da base.

Diencefalo: Formado por tálamo, hipotálamo, epitálamo e subtálamo, no qual damos maior ênfase ao tálamo cuja função é a retransmissão dos impulsos nervosos e o hipotálamo responsável pelo equilíbrio hormonal e hídrico.

Tronco encefálico: Composto por mesencéfalo, ponte e bulbo os quais são responsáveis pelo estado de alerta, passagem do sono e o controle da respiração, respectivamente.

Metencéfalo: Também reconhecido como cerebelo, essa parte localizada abaixo dos hemisférios cerebrais e por trás do bulbo e ponte, exerce a coordenação motora, controle da força e manutenção do equilíbrio.

Além disso, a vascularização cerebral é atribuída às ramificações das artérias cervicais e ao círculo de Willis. Essa estrutura, em caso de oclusão das artérias, é capaz de compensar o fluxo sanguíneo, apesar de a mesma gerar o rompimento das artérias, uma vez que é finamente espessa.

Tanto o fluxo sanguíneo quanto a composição de substâncias no cérebro são fatores cruciais para a compreensão do comportamento de doenças neurodegenerativas, as quais serão

apresentadas a diante.

Por sua vez, a medula espinhal é constituída por 31 pares de nervos com funções motoras, sensoriais e viscerais espalhados na porção superior e inferior do corpo humano. Além disso, tem como principal atuação na condução de impulsos nervosos e os atos reflexos que são respostas involuntárias aos mais variados estímulos.

4. DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

As doenças neurodegenerativas se diferem das cerebrovasculares pois não ocorre, necessariamente, a obstrução dos vasos sanguíneos e têm uma relação muito mais direta com aspectos genéticos e condições proporcionadas pelo ambiente em que o indivíduo está inserido. Com o avanço de seus sintomas, ocorre a perda de neurônios por apoptose, principalmente a substância cinzenta do cérebro, responsável por funções cognitivas. Sendo assim, a diferença entre dano e regeneração se torna desequilibrada, não possuindo tratamento definitivo [4].

Entre as doenças desse grupo temos:

Doença de Alzheimer: O indivíduo tem uma perda progressiva da função cognitiva em decorrência da transmissão de acetilcolina afetada e a formação de emaranhados no tecido com o acúmulo de placas senis (proteína beta-amilóide agrupada). Assim como esses fatores, ocorre a alteração dos cromossomos 19, 21, 14 e 1, sendo esses 3 últimos casos associados à heranças gênicas autossômicas dominantes. Além disso, ocorre um fenômeno denominado angiopatia amiloide, no qual por meio de mais de 20 tipos de amiloide, artérias e veias se tornam espessas, acarretando a oclusão e eventualmente, a hemorragia cerebrovascular.

Dessa forma, nota-se ser uma doença com elevada taxa de mortalidade (cerca de 10 a 20 anos de vida após o diagnóstico), perda de memória, dificuldade motora, padrões de comportamento alterados e que sua relação com a proteína beta-amilóide é variável, conseqüente de diversos fatores. Quando comparada às outras doenças neurodegenerativas, é possível observar (Figura 3) que seu diagnóstico por imagem é majoritariamente sutil e a degradação de neurônios lenta. Dessa forma, favorecendo os casos de mortalidade [5].

Doença de Parkinson: Caracterizada por grande perda motora, demência e depressão em cenários mais graves, conseqüências de danos à substância negra, iniciando na região do

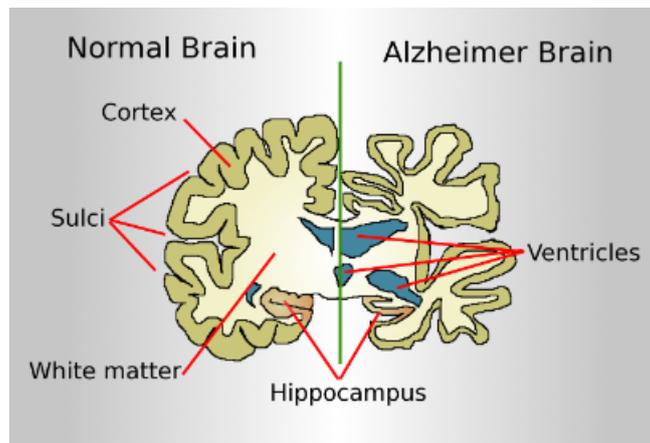


Figura 3: Observa-se por meio das setas indicadas na região do "Cortex" como a oclusão do fluxo sanguíneo na região resulta na sua atrofia. Da mesma forma, o aumento do espaçamento dos ventrículos (Ventricles) é ocasionado pela redução da substância branca (white matter) e do hipocampo (hippocampus), antes responsáveis por seu preenchimento. Adaptada de: <https://www.emf.ethz.ch/en/knowledge/topics/health/neurodegenerative-diseases>

colinérgico e chegando ao dopaminérgico. Nota-se que na região citada, ocorre a produção de dopamina, responsável pela sincronização e propagação de estímulos neurais (assim como indicado em na Figura 4), tornando os movimentos mais lentos e de maior duração (reconhecido por meio da "tremedeira"). Da mesma forma, a probabilidade de movimentos involuntários seja superior aos voluntários [7].

Ademais, seu surgimento não está fortemente relacionado às heranças genéticas, conforme citado no caso da doença de Alzheimer, uma vez que apenas 2 a cada 100 dos diagnósticos possuem antecessores. Seu diagnóstico definitivo é reconhecido por meio de aspectos externos, como a debilitação motora. Clinicamente, ocorre o acúmulo dos chamados Corpos de Lewy nos neurônios até o estágio de sua perda. Sendo essa semelhança entre os quadros clínicos de Parkinson e Corpos de Lewy um indicativo de que sejam variações de uma mesma doença [9].

Entre outras doenças neurodegenerativas, temos um subgrupo classificado como encefalopatias espongiformes transmissíveis (EET), cuja causa de infecção são os prions, ou seja, proteínas (pr) e infecção (íon). Sua natureza é relativamente desconhecida, sendo que ao que indicam os estudos, é proveniente de uma mutação causada pelo cromossomo 20 e dessa forma, a proteína formada se torna resistente aos processos de sua degradação. Por meio desses conceitos, analisaremos as seguintes EETs:

Creutzfeldt-jakob: Sua ocorrência é a mais comum das infecções de príons, sendo majoritariamente esporádica e fontes infecciosas desconhecidas, em cerca de 85 a cada 100 casos.

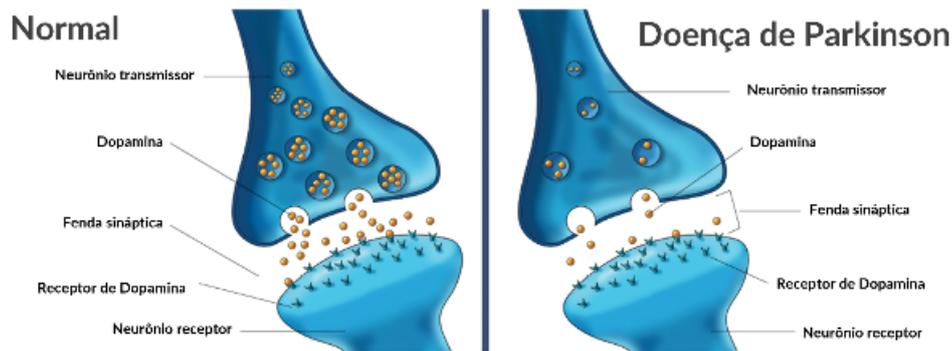


Figura 4: Nessa figura, observa-se no intermédio da fenda sináptica dos neurônios a liberação e transmissão de dopamina. Entretanto, quando comparado a indivíduos saudáveis, os afetados apresentam grande baixa da substância, reduzindo a intensidade dos impulsos neurais. Fonte: <https://museudouniversodafarmacia.com.br/acervo/linha-do-tempo/dopamina/>

Popularmente, possui uma variante chamada de "vaca louca" ou encefalopatia espongiforme bovina, sendo sua origem de contágio o consumo de carnes bovinas previamente infectadas.

Basicamente, seu quadro consiste em uma atrofia cerebral, formação de vacúolos na região cerebral e sem evidências de inflamação dos tratos. Sendo assim, seu diagnóstico tende a ser tardio, por volta dos 60 anos, consequentes da perda neural difusa e discreta. Diante dos fatores listados, o afetado apresenta perda motora e demência, que somadas às características dos diagnósticos, torna-se fatal e de rápida progressão. A figura 5 mostra imagens de ressonância magnética de um paciente [11].

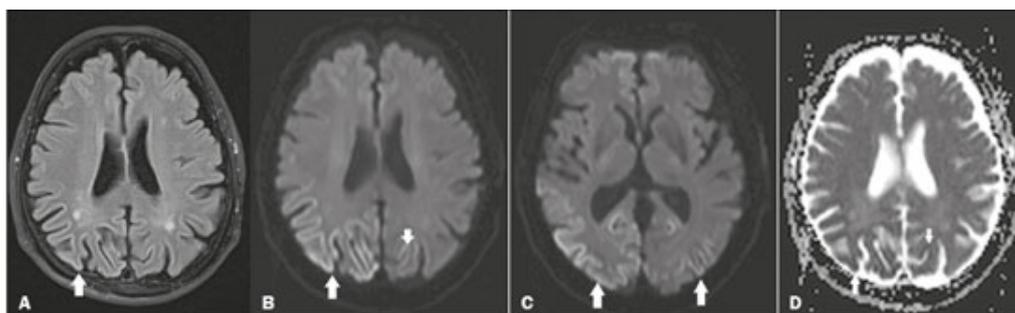


Figura 5: Observe que nas imagens há foco degenerativo na região posterior periférica do cérebro, conforme indicam as setas. Em **A** temos uma sequência FLAIR e **B** a aplicação de DWI, ambas no mesmo eixo, novamente indicando degeneração na parte posterior do cérebro. Em **C** foi aplicada uma DWI em um eixo diferente das anteriores, correspondendo à porção dos gânglios basais, indicando que não houve alterações na mesma. Em **D** o mapeamento foi realizado por ADC na mesma seção de corte de **A** e **B**, evidenciando nas regiões indicadas anteriormente, um aumento da difusão.[12]

Insônia fatal e esporádica: Ambas as doenças possuem perda neural difusa, problemas de insônia constantes e gliose, pequenos fenômenos de angiogênese. Seus sintomas apesar de serem evidentes, não possuem diagnóstico preciso, pois o acúmulo de príons é muito baixo.

Entretanto, sua diferença é marcada pelo fato de no caso familiar, haver um quadro autossômico e facilmente variável, tornando praticamente determinada na escala hereditária.

5. IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

5.1. TEORIA DA APLICAÇÃO DA IRM

Para compreendermos a formação de imagens em ressonância magnética (IRM), abordaremos conceitos teóricos distintos e que quando relacionados, permitem a análise proporcionada por esse método [13]. Sendo amplamente utilizado em múltiplas áreas de medicina e setores que fomentam o desenvolvimento de novas tecnologias para a formação de imagens.

Primeiramente, as teorias envolvidas no processo foram fundamentadas por meio do modelo atômico de Linus Pauling o qual preconizava a capacidade de excitar átomos em diferentes camadas ao fornecer energia para os mesmos.

Após a aplicação dessas teorias, em 1946, Felix Bloch e Edward Mills Purcell fundamentaram outra característica crucial para a IRM: a capacidade de núcleos atômicos absorverem a energia de pulsos de radiofrequência durante a presença de um campo magnético intenso (Consequências das Leis de Faraday) [15]. Ademais, em 1971, Damadian publicou e patenteou a ideia de usar a ressonância magnética nuclear para a distinção entre tecido sadio e cancerígeno, através da diferenciação dos tempos de relaxação.

Então, a partir dos preceitos citados anteriormente, iremos estabelecer um campo magnético intenso, da ordem de Tesla (T) e considerando a equação de Larmor:

$$\omega = B_0 \cdot \gamma \quad (3)$$

Na qual ω corresponde ao valor da frequência de precessão de um próton no núcleo de um átomo na presença de um campo magnético intenso B_0 . γ é a razão giromagnética desse núcleo, ou seja, o quanto ele interage com B_0 .

Vale ressaltar que para a realização da IRM clínica temos como base os átomos de hidrogênio, pois são encontrados em abundância no corpo humano e têm o maior momento magnético possível quando comparado ao flúor, carbono e fósforo. Também podemos verificar as demais

propriedades de elementos na tabela (Figura 6).

Núcleo	Prótons desemp.	Nêutrons desemp.	Spin	γ (MHz/T)	Abundância no corpo humano
^1H	1	0	1/2	42.58	88 M
^{14}N	1	1	1	3.08	1.5 M
^{13}C	0	1	1/2	10.71	1.3 M
^{23}Na	1	2	3/2	11.27	80 mM
^{31}P	1	0	1/2	17.25	75 mM
^2H	1	1	1	6.54	4 mM
^{19}F	1	0	1/2	40.08	4 μM

Figura 6: Observe, por meio dessa lista, que o elemento com maior proximidade do hidrogênio é o flúor, no que diz respeito às características atômicas. Entretanto, sua disponibilidade é praticamente irrisória no corpo humano, descartando sua aplicação na RM.

Como citado anteriormente, a IRM tem como base a interação de núcleos de spins diferentes de zero com campos magnéticos. Na presença de um campo magnético intenso, os spins se alinham a esse campo e precessionam ao redor de sua direção (similar ao movimento de um peão). A frequência de precessão (ou velocidade angular) é dada pela equação de Larmor (eq. 3).

Assim, para excitar os spins, aplica-se um campo eletromagnético em um tempo muito curto (pulso). Esse campo eletromagnético, denominado B1, deve ter a mesma frequência de Larmor (de precessão dos spins) para que haja o fenômeno de ressonância e, então, o spin absorva a energia do campo. Como para o átomo de hidrogênio e campo da ordem de tesla, a frequência de precessão é da ordem de MHz, o campo eletromagnético deve ser na faixa da radiofrequência (RF).

Ao desligar o pulso de RF, os spins que são interagentes com o meio tendem a voltar para o estado inicial. Esse processo é denominado relaxação. Assim, os spins vão precessionando e retornando à direção de B0.

Enquanto o processo de relaxação ocorre, uma bobina é ligada para receber o sinal proveniente dos spins dos tecidos. Devido à precessão, há variação da direção do vetor magnetização

no espaço ao longo do tempo. Isso leva à variação de fluxo magnético dentro da bobina de recepção. Segundo a Lei de Faraday, essa variação de fluxo magnético gera uma força eletromotriz (FEM) na bobina, que pode ser medida.

Assim, para detectarmos os sinais gerados usamos bobinas posicionadas em cada parte do corpo, projetadas para possuírem um rendimento ideal na equação de Larmor e com um conversor analógico-digital a fim de converter o sinal analógico em digital.

5.2. RELAXAÇÃO DOS SPINS

Sabendo que a alteração do campo magnético gera uma força eletromotriz (FEM), os spins dos átomos de hidrogênio serão alterados, precessionando com determinado valor de ω e retornarão ao seu respectivo eixo após o encerramento do pulso aplicado, em um processo denominado relaxação, ou seja, realinhando com β_0 . Esse processo está diretamente relacionado com a troca de energia entre os spins e sua rede.

Considerando que os spins analisados têm a capacidade de precessão e relaxação tridimensional, analisaremos os diferentes tempos para seus processos:

T1: Referente ao processo de relaxação no eixo longitudinal quando ocorrem interações dos spins com a rede. Sendo T1 o tempo de relaxação longitudinal, sua equação é definida por:

$$M_z = M_0 \cdot (1 - e^{-t/T1}) \quad (4)$$

T2: processo de relaxação no eixo transversal em função das interações de spins entre si. Tendo por equação:

$$M_{xy} = M_0 \cdot e^{-t/T2} \quad (5)$$

Para ambos os casos, essa variação do processo de relaxação tem um padrão exponencial (Figura 7), afetado pelo tipo de átomo, quantidade de íons disponíveis e a intensidade do campo gerado, uma vez que é resultado da interação geral dos spins.

Como a bobina de recepção está posicionada no plano transversal (xy), mede-se o decaimento do sinal devido à relaxação T2. Em uma sequência de pulsos denominada eco de spins (Figura 8), após o pulso de 90° , aplicamos um pulso refocalizador de 180° . Com isso, há a formação de

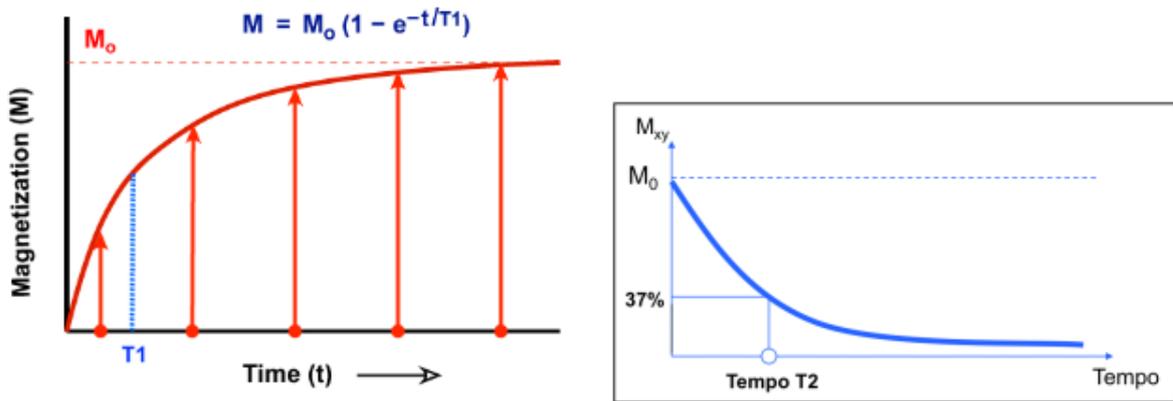


Figura 7: Como é possível ver nesse gráfico, a relaxação em T_1 segue um padrão de estabilização da magnetização dos spins. No tempo igual a T_1 , cerca de 67% do seu valor inicial é atingido. Enquanto em T_2 ocorre o decaimento da magnetização no plano transversal.

um eco. Tal ocorrência é naturalmente provocada pela alternância dos momentos magnéticos após o segundo pulso, quando parte do sinal é recuperado. Esse eco é o sinal medido pela bobina.

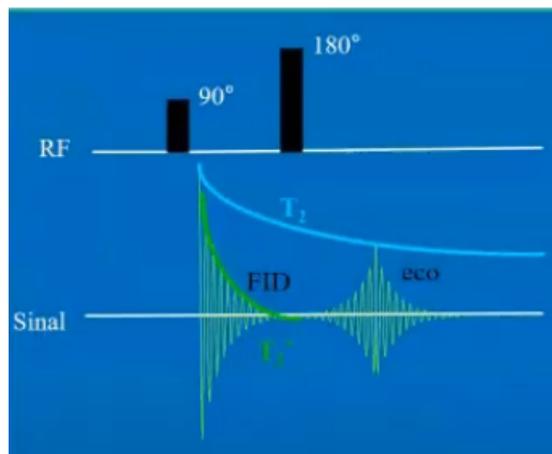


Figura 8: Sequência de pulsos eco de spins. O eco é o sinal medido pela bobina. A diferença de amplitude entre o FID e o eco é devido à relaxação T_2 .

Os pulsos aplicados podem ter diferentes intervalos em relação ao primeiro, preferencialmente utilizados os mais próximos para gerar valores distintos de sinais. A função que descreve a amplitude do eco em relação a T_2 é:

$$S = S_0 \cdot e^{-t/(T_2)} \quad (6)$$

5.3. GRADIENTE DE CAMPO: CODIFICAÇÃO DO ESPAÇO E FORMAÇÃO DA IMAGEM

A codificação dos sinais depende de um gradiente de campo variável em espaço e tempo, sendo ele de menor intensidade quando comparado ao campo emitido pela bobina principal (B_0), fazendo com que os átomos de hidrogênio se comportem de formas variadas ao longo do processo. Ou seja, eles terão frequência de precessão ligeiramente diferentes dependendo da região em que é aplicado um pulso magnético.

Sendo assim, iremos estabelecer um determinado gradiente do campo magnético para três etapas: seleção de corte, codificação de fase e codificação de frequência. Para cada etapa, o gradiente é aplicado em uma direção diferente (x, y ou z).

Com o gradiente de seleção de corte, aplicamos os pulsos de radiofrequência, selecionando a fatia de interesse. Os outros gradientes são aplicados para a codificação do espaço nas outras direções. Os dados obtidos serão transcritos no Espaço K, uma matriz com fundamentação meramente abstrata e que tem relação direta com frequência, amplitude e posição no tempo do sinal.

Após obter todos os dados para preencher o espaço K, aplica-se uma transformada de Fourier para obter a imagem. De certa forma, esses dados obtidos irão representar voxels (unidades elementares da formação de imagens) que serão dispostos em um quadro.

5.4. IMAGEM PONDERADA EM DIFUSÃO

Quando fazemos referência à obtenção de imagens ponderadas em difusão, precisamos entender o comportamento da água em tecidos biológicos e no caso de nosso estudo, no cérebro [17]. Sendo esse processo considerado isotrópico (mesma intensidade e possibilidade de difusão em múltiplos eixos) nos ventrículos (cavidades) e substância cinzenta (com maior restrição por causa das células), e anisotrópico na substância branca, onde a difusão tem como direção preferencial o sentido das fibras axonais. Isso ocorre para indivíduos saudáveis. No caso de patologias, alterações microestruturais dos tecidos podem influenciar o processo de difusão.

Para adquirir as imagens ponderadas em difusão, gradientes de campo podem ser aplicados em uma direção (Figura 9). O quanto a imagem será ponderada em difusão que ocorre naquela direção dependerá do valor de aquisição b . Quanto maior b , torna-se mais nítida a influência da difusão na imagem.

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3) \quad (7)$$

Como se pode observar, b está relacionado com a amplitude (G), duração (δ) e intervalo entre os gradientes aplicados (Δ). No caso de $b = 0$, os gradientes não são aplicados e a imagem será ponderada apenas em T_2 . Assim, podemos calcular o coeficiente aparente de difusão da água (**ADC**) para cada voxel da imagem pela equação a seguir.

$$ADC = -1/(b - b_0) \cdot \ln(S/S_0) \quad (8)$$

Nela, o ADC é definido por meio da razão entre as intensidades dos sinais obtidos S ($b \neq 0$) e S_0 ($b = 0$) e a diferença entre os valores de b .

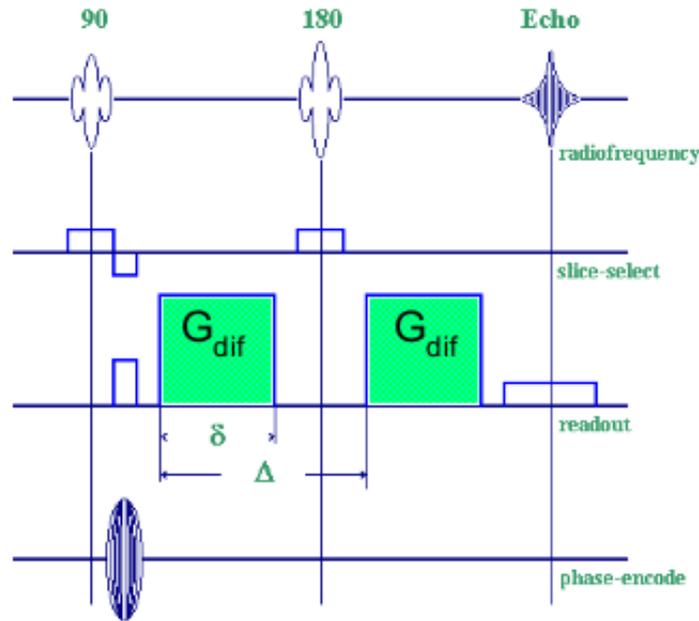


Figura 9: Observa-se os dois gradientes de difusão (em verde) sendo aplicados em uma sequência eco de spins

O ADC é uma medida da intensidade da difusão da água na direção que o gradiente de difusão for aplicado. Porém, se a difusão estiver em outra direção, a informação é perdida.

Entretanto, a direção da difusão também é importante. Em casos de doenças neurodegenerativas em que há perda de neurônios ou destruição da bainha de mielina, como fazer para ter a informação de intensidade e direção da difusão?

A resposta para isso seria a criação de um tensor de difusão, o qual possui essa capacidade de analisar múltiplas direções de difusão para uma única imagem, que chamaremos de **DTI**,

do inglês, *diffusion tensor imaging*. Sua obtenção consiste em aplicar gradientes de campo em, no mínimo, 6 direções (x, y, z, xy, xz, yz) e determinar sua intensidade para a representação de cada voxel. O método será repetido, no mínimo, até serem obtidas 6 direções de difusão (considerando a qualidade de resolução da máquina responsável pela leitura), que por sua vez terão seus valores inseridos em uma matriz da seguinte ordem:

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yy} & D_{yx} & D_{yz} \\ D_{zz} & D_{zx} & D_{zy} \end{pmatrix} \quad (9)$$

Assim, uma imagem S será adquirida para cada direção. Portanto, utilizamos D na equação e não mais ADC.

$$S = S_0.e(-b.ADC) \neq S = S_0.e\left(-\sum_{i,j} b_{i,j}.D_{i,j}\right) \quad (10)$$

A partir do tensor de difusão, pode-se fazer a representação da difusão em cada voxel da imagem através de um elipsóide (10). Assim, podemos definir os autovalores e autovetores.

Autovalores: λ_1 , λ_2 e λ_3 . Representam a variância dos dados, refletindo no formato e tamanho da elipse.

Autovetores: Simbolizam o valor do operador linear, indicados por cada voxel do sistema.

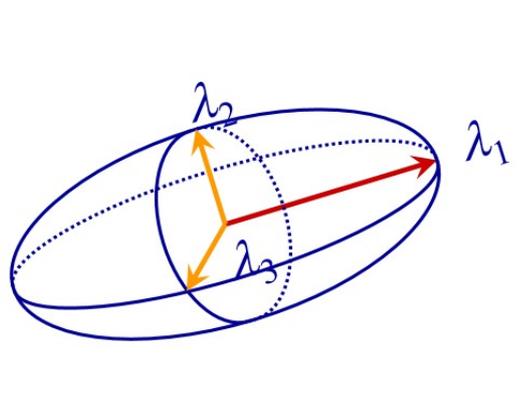


Figura 10: Representação de como um voxel é configurado em função de seus autovalores

Em nossa análise, focaremos basicamente em como esses dois componentes se relacionam, uma vez que indicam a anisotropia do sistema, ou seja, como um determinado conjunto de

moléculas de água se difundem nos tecidos.

A anisotropia da difusão em um determinado voxel indica o quanto essa difusão tem uma direção preferencial. Podendo ser calculada pela equação 11.

$$FA = \sqrt{3}/\sqrt{2} \cdot \sqrt{\sum(\lambda_n - \lambda_m)} / \sqrt{\sum(\lambda_n)} \quad (11)$$

Em que λ_n é a média dos três autovalores e $n = 1, 2$ e 3 . FA representa a fração anisotrópica em função da diferença das intensidades de difusão em cada molécula, tendo comportamento de um desvio padrão e sua tendência a zero representa uma maior isotropia. Como já citado anteriormente, pode representar patologias, uma vez a degeneração dos tecidos diminui a anisotropia, ou seja, a difusão tem um decréscimo de sua direcionalidade.

Na Figura 11, há a representação dos elipsóides para cada voxel que consiste uma fatia coronal do cérebro.



Figura 11: Representação dos elipsóides para cada voxel da imagem. A cor indica a direção preferencial da difusão. As setas indicam tratos axonais estimados por essa representação. Figura adaptada de: Hagmann P et al. Radiographics 2006;26:S205-S223.

5.5. TRACTOGRAFIA

Consiste no método de delimitar e reconhecer as fibras axonais por meio de imagens por tensor de difusão. Sendo um método *in vivo* e não invasivo, dependendo somente do campo gerado e da conversão de dados. Ainda assim, apresenta algumas distorções em função da diferença de campos aplicados e requer conhecimento para a análise de resultados [19].

Como citado, a aplicação de um tensor de difusão ou a análise separada de cada voxel permite estabelecer a direcionalidade da difusão. O intuito é estimar os tratos computacionalmente, por meio dos dados referentes a cada voxel (Figura 11), fazendo "ligações" entre suas unidades. Sendo esse procedimento realizado de duas maneiras:

Na primeira, usamos algoritmos que seguem o fluxo de dados fornecidos no sistema, tendo como referência uma região de interesse e a orientação da difusão (autovetor). Apesar disso, a sua representação dos tratos não é precisa, ao considerarmos as múltiplas ramificações dos mesmos. Sendo seu melhor aproveitamento por meio da interpolação de vetores gerados, ou seja, não se baseando somente na orientação do algoritmo principal, mas também em determinadas coordenadas que linhas secundárias são derivadas a partir do mesmo.

No segundo método, a ligação dos voxels tem como parâmetro a menor quantidade de energia envolvida no procedimento, sem que haja violação da mesma. Nesse caso, a origem das conexões é o centro de cada voxel, no qual a propagação continua até a zona de interesse, excluindo os tratos que não estão incluídos nesse caminho.

Em ambos os casos, correspondentes à análise determinística e probabilística, respectivamente, temos a formação de diversos fios que representam os tratos do cérebro, tomando como base a menor anisotropia do sistema (12). Entretanto, a maior dificuldade desse processo, principalmente no uso de vetores (determinístico), é a configuração de um algoritmo de leitura constante, mesmo quando há uma nova ramificação gerada por um voxel.

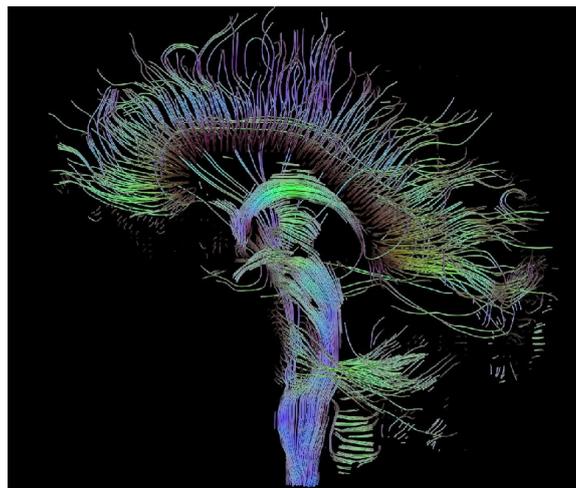


Figura 12: Exemplo de obtenção de estimativas de fibras axoniais por meio da tractografia. Fonte: <https://en.wikipedia.org/wiki/Tractography>

5.6. APLICAÇÕES CLÍNICAS

A partir dos conceitos citados e abordados sobre o processo de aquisição de imagens e conhecimentos utilizados, podemos citar as seguintes aplicações proporcionadas pela ressonância magnética, mais especificamente as imagens ponderadas em difusão e tensor de difusão [22] [23].

Estudo geral do comportamento da difusão em tecidos variados, como no caso do sistema nervoso ou cardiorrespiratório, possibilitando sua análise mesmo que ocorram movimentos involuntários. Partindo desse princípio, melhores comparações podem ser feitas entre tecidos afetados ou não por doenças, permitindo a prevenção das mesmas antes que seja atingido o ápice de seus danos e, conseqüentemente, menores casos de óbitos.

Além disso, ao que se refere doenças como Parkinson e Alzheimer, o uso de imagens ponderadas em difusão permitem correlacionar problemas motores e de raciocínio ao aumento da difusão nos tratos de substância branca do cérebro. Assim como, no caso de Parkinson, a diminuição da fração anisotrópica na substância negra cerebral é um fator de diferenciação entre pacientes afetados ou não pela doença.

A imagem ponderada em difusão pode ser utilizada para analisar as condições dos tratos de substância branca, indicando a severidade da doença de Alzheimer, uma vez que sua tendência é a lenta degradação celular e de tal maneira, comparativos desde seu diagnóstico permitem reconhecer o grau de seu avanço.

Em ambos os casos, deve-se reconhecer o potencial do uso de técnicas de ressonância magnética e imagens ponderadas em difusão, pois permitem o melhor acompanhamento de biomarcadores no avanço da doença e seu diagnóstico precoce. A diferenciação entre seus comportamentos também permite uma melhor escolha e qualidade de tratamento.

6. VANTAGENS E DESVANTAGENS DA IRM

Assim, como vantagens da IRM, temos que as opções de tecidos que podem ser analisados é enorme, sendo esse procedimento realizado sem qualquer corte ou abertura de tecidos, garantindo a integridade do paciente. Além disso, assim como muitos procedimentos de obtenção de imagens disponíveis, suas divisões em diferentes seções do corpo humano permitem melhores

diagnósticos de problemas, apesar de não precisar mudar a posição do indivíduo, o qual se mantém estático durante o procedimento. Sendo seu diferencial o fato de não gerar quaisquer danos de longo prazo ao paciente, uma vez que dependem da interação de moléculas de água nos tecidos com os campos eletromagnéticos gerados pelas máquinas, quando comparada à radiação ionizante do Raio-X ou até mesmo o uso de substâncias de contraste, como no caso de iodo ou bário.

Obviamente, a IRM também possui alguns pontos negativos, apesar de serem pequenos, como é o caso do início de sua aplicação relativamente recente (primeira aplicação em humanos em 1980) e no Brasil, sua baixa disponibilidade em decorrência da infraestrutura necessária para sua instalação e desenvolvimento tecnológico de alto nível, necessitando de um elevado investimento nacional (cerca de 10 milhões de reais por máquina da atual geração). Outro fator seria o conforto do paciente, uma vez que o mesmo precisa se posicionar estaticamente no espaço limitado da máquina e em caso de claustrofobia, o exame provavelmente iria necessitar de anestesia. Por fim, como um campo eletromagnético de alta potência (acima de 1T) é aplicado, pacientes que possuem pinos ou próteses internas não poderiam passar por tal procedimento, pois determinados materiais estariam sujeitos a danos provocados por atração da máquina.

7. CONCLUSÃO

Em suma, podemos inferir por meio das reflexões apresentadas, que a aplicação e fomentação da ressonância magnética tem elevado potencial, uma vez que é capaz de promover diferentes tipos de imagem em poucas sessões realizadas, em comparação a outros métodos de obtenção de imagens. Além disso, o número de diagnósticos não-tardios de doenças neurodegenerativas também têm perspectiva de aumento com sua aplicação, uma vez que permite a análise dos tratos cerebrais e compreender se houve alteração na difusão da região, ou seja, degradações celulares.

No caso do Brasil, denota-se a grande discrepância entre o acesso à tecnologia da ressonância magnética nos setores público e privado, uma vez que praticamente 65 por cento dos equipamentos correspondem à iniciativa privada e há distribuição não equitativa daquelas disponíveis em rede pública, concentradas no Sul e Sudeste do país [29]. Concomitantemente, os principais estímulos para sua distribuição nacional seriam os gastos governamentais de aproximadamente

65 milhões de reais em serviços hospitalares e mais de 50 mil casos de doenças neurodegenerativas confirmadas no período de 2010-2020, segundo o Ministério da Saúde.

REFERÊNCIAS

- [1] CREMASCO, Marco Aurélio. Difusão mássica. Editora Blucher, 2019.
- [2] <http://www2.ibb.unesp.br/>
- [3] MARTIN, John H. Neuroanatomia-: Texto e Atlas. AMGH Editora, 2014.
- [4] World Health Organization. Dementia. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
- [5] XIMENES, Maria Amelia; RICO, Bianca Lourdes Duarte; PEDREIRA, Raíza Quaresma. Doença de Alzheimer: a dependência e o cuidado. Revista Kairós-Gerontologia, v. 17, n. 2, p. 121-140, 2014.
- [6] www.emf.ethz.ch/en/knowledge/topics/health/neurodegenerative-diseases. Acessado em: 4/07/2024
- [7] DOS SANTOS STEIDL, Eduardo Matias; ZIEGLER, Juliana Ramos; FERREIRA, Fernanda Vargas. Doença de Parkinson: revisão bibliográfica. Disciplinarum Scientia— Saúde, v. 8, n. 1, p. 115-129, 2007.
- [8] UCHIDA, Carina Gonçalves Pedroso; BAKEROLOV, Rodrigo Mendes; SCORZA, Carla Alessandra. Doença de Parkinson: uma perspectiva neurofisiológica. Revista Neurociências, v. 29, p. 1-17, 2021.
- [9] MOREIRA, Camilla Silveira et al. Doença de Parkinson: como diagnosticar e tratar. Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos, v. 2, n. 2, p. 19-29, 2007.
- [10] <https://museudouniversodafarmacia.com.br/acervo/linha-do-tempo/dopamina/>. Acessado em: 4/07/2024
- [11] TORRES HERRÁN, Germaine Eleanor et al. Case series of Creutzfeldt-Jakob disease in a third-level hospital in Quito. BMC neurology, v. 18, p. 1-9, 2018.
- [12] MUNIZ, Bernardo Carvalho et al. The Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease. Radiologia Brasileira, v. 52, n. 3, p. 199-200, 2019.
- [13] MAZZOLA, Alessandro A. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. Revista Brasileira de Física Médica, v. 3, n. 1, p. 117-129,

2009.

[14] DONOSO, José Pedro. Datas e personagens na História da Espectroscopia. Universidade de São Paulo, Instituto de Física de São Carlos.

[15] <https://www3.unicentro.br/petfisica/2017/11/17/premio-nobel-em-fisica-1952-2>. Acessado em: 4/07/2024

[16] OLIVEIRA, Sumaia Celle de. Revisão bibliográfica acerca dos princípios de ressonância magnética nuclear. 2008.

[17] MELHEM, Elias R. et al. Diffusion tensor MR imaging of the brain and white matter tractography. American Journal of Roentgenology, v. 178, n. 1, p. 3-16, 2002.

[18] Hagmann P et al. Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. Radiographics 2006;26:S205-S223.

[19] MANZO, Rafael Reggiani. Um método de tractografia global usando imagens de ressonância magnética ponderadas por difusão. 2017. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

[20] <https://en.wikipedia.org/wiki/Tractography>. Acessado em: 27/06/2024

[21] GUIMARAES, Marcos Duarte et al. Ressonância magnética funcional na oncologia: estado da arte. Radiologia Brasileira, v. 47, p. 101-111, 2014.

[22] CASTELLANO, Gabriela; SALMON, Carlos Ernesto Garrido. Técnicas quantitativas de imagens por ressonância magnética. Revista Brasileira de Física Médica, v. 13, n. 1, p. 57-65, 2019.

[23] TAE, Woo-Suk et al. Current clinical applications of diffusion-tensor imaging in neurological disorders. Journal of Clinical Neurology, v. 14, n. 2, p. 129-140, 2018.

[24] DRAKE-PÉREZ, Marta et al. Clinical applications of diffusion weighted imaging in neuroradiology. Insights into imaging, v. 9, p. 535-547, 2018.

[25] ZHOU, Yu et al. Characterization of diffusion magnetic resonance imaging revealing relationships between white matter disconnection and behavioral disturbances in mild cognitive impairment: a systematic review. Frontiers in Neuroscience, v. 17, p. 1209378, 2023.

[26] PADHANI, Anwar R.; KOH, Dow-Mu. Diffusion MR imaging for monitoring of treatment response. Magnetic Resonance Imaging Clinics, v. 19, n. 1, p. 181-209, 2011.

[27] <https://oglobo.globo.com/politica/no-sus-na-rede-privada-desigualdade-no-acesso-aparelhos->

de-diagnostico-12121995. Acessado em: 4/07/2024

[28] <https://bvsmms.saude.gov.br/o-avanco-dos-casos-de-demencia-no-brasil-e-destaque-da-revista-pesquisa-fapesp-de-julho/>. Acessado em: 4/07/2024

[29] DA SILVA MARTINUCI, Oseias; GUIMARÃES, Raul Borges. O meio técnico-científico-informacional, os equipamentos de imagem-diagnóstico e a desigualdade em saúde no Brasil. GEOUSP Espaço E Tempo (Online), v. 22, n. 1, p. 076-095, 2018.