



APLICAÇÕES DE AGENTES DE CONTRASTE NÃO CONVENCIONAIS PARA IMAGEAMENTO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Pedro Diniz Rocha Guimarães¹; Paulo César de Moraes²

¹Medicina – Universidade Católica de Brasília;

²Programa de Pós-Graduação em Ciências Genômicas e Biotecnologia – Universidade Católica de Brasília.

E-mail: pedro.diniz@a.ucb.br; paulo.cmoraes@p.ucb.br

RESUMO

Os agentes de contraste (AC) para imagem por ressonância magnética (IRM) auxiliam na acurácia diagnóstica do exame ao reduzirem os tempos de relaxação longitudinal (T1) e transversal (T2) dos prótons da água e gordura local. Este trabalho apresenta dois compostos que atuam como AC; o acetato de cobre e o nitrato de cobre. Para investigar seus tempos de relaxação T1 e T2, bem como suas relaxividades longitudinal (1/T1) e transversal (1/T2), foi utilizado o sistema BRUCKER MQ60 TD-NMR. As amostras foram preparadas em 5 concentrações aquosas diferentes: 1, 2, 3, 4 e 5 milimolar (mM). Cada amostra também foi analisada em 3 diferentes temperaturas: 16,5 °C, 37 °C e 45 °C. Os resultados demonstraram, para ambas as amostras, um aumento em T1 e T2 ao aumentar a temperatura e uma redução dos tempos de relaxação ao aumentar a concentração das soluções.

Palavras-chave: Imageamento por Ressonância Magnética. Agente de Contraste. Imageamento para Diagnóstico.

INTRODUÇÃO

A ressonância magnética nuclear (RMN) é a base para um exame de imagem amplamente realizado na prática médica; a imagem por ressonância magnética (IRM). Essa técnica de imagem caracteriza-se pela capacidade de distinção entre diferentes tecidos, bem como por ser não invasiva, não ionizante e por proporcionar uma alta resolução em suas imagens. Dessa forma, ainda que a IRM seja uma boa ferramenta complementar, sua sensibilidade diagnóstica pode ser ampliada com o uso concomitante dos agentes de contraste (AC) (Rezaei et al., 2026). Atualmente, estima-se que os AC sejam utilizados em 25% de todos os exames de IRM (Alvares et al., 2017).

Para que os AC possam melhorar a qualidade da imagem captada pela IRM é necessário que eles reduzam os tempos de relaxação longitudinal (T1) e transversal (T2) dos prótons de água e gordura locais (Xiao et al., 2016). Entende-se por T1, também chamado de “tempo de relaxação spin-rede”, como sendo o tempo necessário para que a magnetização longitudinal (ao longo do eixo z) do sistema de prótons tenha uma recuperação de cerca de 63% da sua magnetização de equilíbrio. Ou seja, o tempo necessário para que o próton, em seu estado de alta energia (após estímulo externo produzido por um pulso de radiação eletromagnética), possa retornar ao seu estado de equilíbrio após transferir a energia recebida da radiação eletromagnética para a “rede” molecular ao seu redor. Por outro lado, entende-se por T2, também chamado de “tempo de relaxação spin-spin”, como o tempo necessário para que a magnetização transversal (ao longo do plano xy) do sistema de prótons tenha um decaimento de cerca de 63% da sua magnetização de equilíbrio (McMahon et al., 2011).

Entende-se por agentes de contraste T1, também chamados de agentes de contraste positivos, como aqueles que produzem imagens com um maior brilho e acentuado contraste. Esse efeito decorre dos sinais hiperintensos produzidos pela RMN, os quais estão vinculados à redução do tempo de relaxação longitudinal dos prótons adjacentes à estrutura analisada. Por outro lado, os agentes de contraste T2, também chamados de agentes de contrastes negativos, produzem sinais hipointensos,



levando à formação de imagens com um aspecto escuro. Esse mecanismo de ação está relacionado à redução do tempo de relaxação transversal dos prótons localizados em torno da região de interesse (Alzola-Aldamizetxebarria et al., 2022).

Atualmente, os agentes de contraste mais comumente usados são baseados no íon de gadolínio trivalente (Gd^{3+}), a exemplo do gadolínio DTPA e do Gadobutrol (Wang et al., 2024). Considera-se que os agentes de contraste à base de gadolínio (ACBG) estejam presentes em 40 milhões de aplicações clínicas e no consumo de 50 toneladas de Gd^{3+} anualmente, resultando em uma indústria de alto porte financeiro, que movimenta em torno de 1 bilhão de dólares por ano (Wahsner et al., 2019). Por outro lado, existem pontos preocupantes relacionados ao uso dos ACBG. Em trabalhos anatomopatológicos, realizados em pacientes falecidos por fibrose sistêmica nefrogênica, identificou-se a presença remanescente de Gd^{3+} nos rins, coração e vasos sanguíneos. Essa situação levantou o questionamento sobre os malefícios, a longo prazo, dos ACBG retidos no organismo (Coimbra et al., 2024).

Desse modo, devido aos potenciais perigos associados aos ACBG, tem-se pesquisado mais sobre o desenvolvimento de agentes de contraste não convencionais, a exemplo dos AC baseados em pontos quânticos poliméricos decorados com íons de metais de transição (Hu et al., 2017).

OBJETIVO

Entender as aplicações clínicas dos AC não convencionais para o exame da IRM, realizar treinamento com o relaxômetro (BRUCKER MQ60 TD-NMR) e compreender as propriedades das soluções aquosas dos compostos acetato de cobre e nitrato de cobre quando avaliados como agentes de contraste.

MÉTODO

Foram realizados as seguintes atividades, a fim de se estudar e melhor entender os AC não convencionais: (1) Estudo e aprofundamento sobre o tema utilizando a base de dados Web of Science, além de reuniões periódicas com o orientador Paulo César de Moraes (UCB), para debater e sanar dúvidas a respeito do tema; (2) Encontro com os professores Marcelo Henrique de Sousa (UnB) e Paulo César de Moraes (UCB) para a produção de novos agentes de contraste baseados em nanoestruturas poliméricas decoradas com íons de metais de transição (Cu^{2+} , Fe^{3+} , Ni^{2+} , Mn^{2+} , etc); (3) medidas do tempo de relaxação T1 e T2, bem como as relaxividades longitudinal ($1/T1$) e transversal ($1/T2$) de soluções aquosas de ambas as amostras (nitrato de cobre e acetato de cobre) nas concentrações de 1, 2, 3, 4 e 5 mM e nas temperaturas de 16,5 °C, 37 °C e 45°C utilizando o sistema BRUCKER MQ60 TD-NMR; (4) Análise dos dados coletados utilizando modelos padrões existentes na literatura.

RESULTADOS

Após submeter as soluções das amostras escolhidas (acetato de cobre e nitrato de cobre) ao sistema BRUCKER MQ60 TD-NMR, analisaram-se os tempos de relaxação longitudinal (T1) e transversal (T2), bem como as relaxividades longitudinal ($1/T1$) e transversal ($1/T2$) nas concentrações de 1, 2, 3, 4 e 5 mM, nas temperaturas de 16,5 °C, 37 °C e 45°C. Os resultados estão dispostos na Tabela 1.



Tabela 1

Parâmetros de relaxação e relaxividade das amostras em diferentes concentrações e temperaturas

Tipo	Concentração [mM]	Temperatura [°C]	T1 ± Erro [s]	T2 ± Erro [s]	1/T1 ± Erro [s]	1/T2 ± Erro [s]
Acetato de cobre	1	16.5	1.01 ± 0.08	0.6780 ± 0.0003	0.99 ± 0.07	1.4749 ± 0.0006
		37	1.6 ± 0.1	0.953 ± 0.001	0.64 ± 0.04	1.049 ± 0.001
		45	1.9 ± 0.1	1.090 ± 0.002	0.53 ± 0.04	0.917 ± 0.002
	2	16.5	0.58 ± 0.03	0.4130 ± 0.0002	1.7 ± 0.1	2.421 ± 0.001
		37	0.92 ± 0.04	0.6190 ± 0.0005	1.08 ± 0.05	1.616 ± 0.001
		45	1.1 ± 0.1	0.7110 ± 0.0008	0.93 ± 0.08	1.406 ± 0.002
	3	16.5	0.40 ± 0.01	0.3040 ± 0.0001	2.52 ± 0.07	3.289 ± 0.001
		37	0.66 ± 0.03	0.4720 ± 0.0002	1.52 ± 0.06	2.1186 ± 0.0009
		45	0.79 ± 0.09	0.5370 ± 0.0004	1.3 ± 0.1	1.862 ± 0.001
	4	16.5	0.304 ± 0.006	0.2380 ± 0.0001	3.29 ± 0.07	4.202 ± 0.002
		37	0.50 ± 0.01	0.3750 ± 0.0002	2.02 ± 0.06	2.667 ± 0.001
		45	0.61 ± 0.06	0.4250 ± 0.0003	1.6 ± 0.2	2.353 ± 0.001
	5	16.5	0.254 ± 0.004	0.2000 ± 0.0001	3.94 ± 0.07	5.000 ± 0.002
		37	0.42 ± 0.01	0.3160 ± 0.0001	2.36 ± 0.08	3.165 ± 0.001
		45	0.52 ± 0.06	0.3650 ± 0.0002	1.9 ± 0.2	2.740 ± 0.002
Nitrato de cobre	1	16.5	1.1 ± 0.1	0.4100 ± 0.0003	0.9 ± 0.1	2.439 ± 0.002
		37	1.57 ± 0.08	0.987 ± 0.002	0.64 ± 0.03	1.013 ± 0.002
		45	1.8 ± 0.2	1.100 ± 0.002	0.54 ± 0.05	0.909 ± 0.002
	2	16.5	0.60 ± 0.05	0.4100 ± 0.0003	1.7 ± 0.1	2.439 ± 0.002
		37	0.89 ± 0.04	0.6170 ± 0.0008	1.12 ± 0.05	1.621 ± 0.002
		45	1.0 ± 0.1	0.7020 ± 0.0009	1.0 ± 0.1	1.425 ± 0.002
	3	16.5	0.39 ± 0.02	0.2970 ± 0.0001	2.6 ± 0.1	3.367 ± 0.002
		37	0.61 ± 0.02	0.4450 ± 0.0005	1.65 ± 0.06	2.247 ± 0.003
		45	0.73 ± 0.08	0.5050 ± 0.0007	1.4 ± 0.1	1.980 ± 0.003
	4	16.5	0.35 ± 0.04	0.2310 ± 0.0001	2.8 ± 0.3	4.329 ± 0.002
		37	0.47 ± 0.02	0.3490 ± 0.0005	2.15 ± 0.07	2.865 ± 0.004
		45	0.56 ± 0.07	0.3970 ± 0.0006	1.8 ± 0.2	2.519 ± 0.004
	5	16.5	0.26 ± 0.02	0.1900 ± 0.0001	3.9 ± 0.3	5.263 ± 0.003
		37	0.18 ± 0.06	0.2910 ± 0.0004	6 ± 2	3.436 ± 0.005
		45	0.47 ± 0.06	0.3310 ± 0.0005	2.1 ± 0.3	3.021 ± 0.005

Nota. Resultados dos tempos de relaxação longitudinal (T1) e transversal (T2), bem como da relaxividade longitudinal (1/T1) e transversal (1/T2) para as soluções de amostras de acetato de cobre e nitrato de cobre nas concentrações de 1, 2, 3, 4, 5 mM e nas temperaturas 16,5°C, 37°C e 45°C. Valores obtidos pelo sistema BRUCKER MQ60 TD-NMR.

Fonte: Autoria própria.

CONCLUSÃO

Tanto a solução aquosa do acetato de cobre quanto a do nitrato de cobre mostraram-se como bons modelos de investigação para agentes de contraste para IRM devido o comportamento linear da relaxividade dos prótons locais. Observou-se que com o aumento da concentração das soluções houve uma redução dos tempos de relaxação T1 e T2 e que um aumento na temperatura gerou o efeito oposto. Desse modo, ambas as amostras se apresentam como alternativas promissoras para prospectar futuros AC não convencionais à base de pontos quânticos poliméricos com decoração por íons de Cu²⁺.

REFERÊNCIAS



- Alvares, R. D. A., Szulc, D. A., & Cheng, H.-L. M. (2017). A scale to measure MRI contrast agent sensitivity. *Scientific Reports*, 7(1), 15493. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15732-8>
- Alzola-Aldamizetxebarria, S., Fernández-Méndez, L., Padro, D., Ruíz-Cabello, J., & Ramos-Cabrer, P. (2022). A comprehensive introduction to magnetic resonance imaging relaxometry and contrast agents. *ACS Omega*, 7(42), 36905–36917. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c03549>
- Coimbra, S., Rocha, S., Sousa, N. R., Catarino, C., Belo, L., Bronze-da-Rocha, E., Valente, M. J., & Santos-Silva, A. (2024). Toxicity mechanisms of gadolinium and gadolinium-based contrast agents—A review. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(7), 4071. <https://doi.org/10.3390/ijms25074071>
- Hu, M., Chen, J., Wang, J., Zhang, Y., Liu, L., Morais, P. C., & Bi, H. (2017). Cu²⁺-Complex of hydrophilic nitrogen-rich polymer dots applied as a new MRI contrast agent. *Biomater. Sci.*, 5(11), 2319–2327. <https://doi.org/10.1039/C7BM00731K>
- McMahon, K. L., Cowin, G., & Galloway, G. (2011). Magnetic resonance imaging: The underlying principles. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 41(11), 806–819. <https://doi.org/10.2519/jospt.2011.3576>
- Rezaei, B., Mostufa, S., Mercedes Paz González, K., Azizi, E., Li, C., Gómez-Pastora, J., He, R., & Wu, K. (2026). Magnetic nanoparticle contrast agents for MRI: Structure-property relationships, in vivo applications, and future theranostic directions. *Nanotechnology*, 37(11), 112001. <https://doi.org/10.1088/1361-6528/ae4e33>
- Wahsner, J., Gale, E. M., Rodríguez-Rodríguez, A., & Caravan, P. (2019). Chemistry of mri contrast agents: Current challenges and new frontiers. *Chemical Reviews*, 119(2), 957–1057. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00363>
- Wang, W., Shang, S., Wang, Y., & Xu, B. (2024). Utilization of nanomaterials in MRI contrast agents and their role in therapy guided by imaging. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 12, 1484577. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2024.1484577>
- Xiao, Y.-D., Paudel, R., Liu, J., Ma, C., Zhang, Z.-S., & Zhou, S.-K. (2016). MRI contrast agents: Classification and application (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, 38(5), 1319–1326. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2744>

Financiamento:

Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).