



TÍTULO	
APLICAÇÃO DE NANOTUBOS DE CARBONO (CTNs) NO RADIOGNÓSTICO	
AUTORES	
Yasmin Pelegrino Soares de Oliveira [ypso_yasmin@hotmail.com] Discente do Curso de Tecnologia em Radiologia das Faculdades Cescage – PR M.Sc. Sabrina Passoni Maravieski [passonisabrina.uepg@gmail.com] Docente do Curso de Tecnologia em Radiologia das Faculdades Cescage – PR	
RESUMO	ABSTRACT
<p>Este trabalho consiste de uma pesquisa bibliográfica exploratória, a qual teve como objetivo apresentar as aplicações do Nanotubos de Carbono (CTNs) na área de Radiodiagnóstico bem como suas vantagens e desvantagens. Os CTNs consistem de uma estrutura longa e oca formada por uma folha espessa de um átomo de grafite (grafeno) enrolado em forma cilíndrica com diâmetro da ordem de nanômetros com propriedades diferenciadas, e por isso, seu uso é promissor na área de radiodiagnóstico. Existem dois tipos, nanotubos de parede simples (SWCNTs) e nanotubos de parede múltipla (MWCNT). Segundo os autores consultados, os SWCNTs mostraram-se tóxicos em sua forma pura, mas quando funcionalizado tornam-se biocompatíveis. As características físicas, químicas e mecânicas dos SWCNTs tornam este um bom encapsulador de agentes de contraste e também como meio de contraste composto para as técnicas de: Tomografia Computadorizada (TC), Ressonância Magnética (RM) e Medicina Nuclear (MN).</p> <p>Palavras-chave Ressonância magnética, medicina nuclear, agente de contraste.</p>	<p>This work consists of an exploratory bibliographical research, whose objective was to present the applications of Carbon Nanotubes (CTNs) in the area of Radiodiagnosis as well as its advantages and disadvantages. The CTNs consist of a long hollow structure formed by a thick sheet of graphite atom (graphene) coiled in cylindrical form with a diameter of the order of nanometers with different properties, and therefore, its use is promising in the area of radiodiagnosis. There are two types, single wall nanotubes (SWCNTs) and multiple wall nanotubes (MWCNTs). According to the authors consulted, the SWCNTs were toxic in their pure form, but when functionalized they become biocompatible. The physical, chemical and mechanical characteristics of the SWCNTs make it a good encapsulator of contrast agents and also as a composite contrast medium for the techniques of: CT, MRI and Nuclear Medicine (MN).</p> <p>Keywords <i>Magnetic resonance, nuclear medicine, contrast agent.</i></p>

INTRODUÇÃO

O estudo sobre a nanotecnologia teve início em uma palestra no Instituto de Tecnologia da Califórnia, ministrada pelo físico Richard Feynman em 1959, o qual propôs a manipulação de átomos e que, como consequência, teria a produção de novos materiais (CARDIOLI, 2011).

Em 1964, Mildred Dresselhaus apelidada como “A Rainha do Carbono” pesquisava as propriedades elétricas e eletrônicas do carbono, escreveu o livro *The Physics of Fullerene-Based and Fullerene-Related Materials* (A Física dos Materiais Relacionados com Fulereno) e suas pesquisas foram de grande ajuda para a era da nanotecnologia, as quais lhe renderam diversos prêmios.

Embora já existissem estudos nesta área da ciência, a palavra “nanotecnologia” ainda não existia. Em 1974, o professor Norio Taniguchi, da Universidade de Ciência de Tóquio criou a palavra, designando-a como o conjunto de estudos e aplicações referentes aos objetos e processos na escala de nanômetro. A palavra 'nanotecnologia' é derivada a partir de uma palavra grega 'nano' significa 'anão', que, se refere a materiais de tamanhos extremamente pequenos (0,1-100 nm) (SAHOO et.al, 2003).

Em 1986, Eric Drexler, foi o primeiro cientista a doutorar-se em nanotecnologia, e vem a popularizar o conceito de nanotecnologia, através de seu livro *Engines of Creation* (Motores de Criação). A nanotecnologia que Drexler, propõe é a nanotecnologia molecular, que pressupõe a construção de átomo a átomo.

O elemento Carbono é utilizado em diversas áreas. No entanto, na área de biomedicina, as diversas aplicações existem em virtude de ser um elemento com propriedades diferenciadas, como, a biofuncionalidade (MARSH et. al, 1997).

Finalmente em 1991, o professor Sumio Iijama, em Tsukuba no Japão descobre os nanotubos de carbono e assim começam as pesquisas sobre suas aplicabilidades, com maior destaque para a biomedicina.

Os nanotubos de carbono (CTNs) consistem de uma estrutura longa e oca formada por uma folha espessa de um átomo de grafite (grafeno) enrolado em forma cilíndrica com um diâmetro de ordem de 1nm (BRAZETE, 2014).

Segundo Vauthier et. al., (2006) alguns exemplos da aplicação dos CTNs no diagnóstico, são: nos radiomarcadores na medicina nuclear e contrastes utilizados na tomografia computadorizada e na ressonância magnética.

No entanto, para os profissionais da área de radiodiagnóstico pouco se conhece sobre as aplicações dos CTNs e os estudos que se têm ainda são relatos de testes in vitro, como os descritos em Pramanik et.al, (2009) e in vivo realizados por Cisneros et.al, (2014); o que remete um tema ainda pouco conhecido, mas muito promissor, pois os resultados foram positivos em virtude de suas características únicas.

Sendo assim, observa-se a importância em tornar as propriedades e aplicações dos CTNs conhecidas no meio acadêmico da área de radiodiagnóstico, pois a falta de conhecimento pode afetar os avanços em pesquisas, bem como a entrada dos CTNs no mercado para seu uso efetivo nos exames de diagnóstico por imagem.

Os objetivos deste trabalho foram: i) Aplicações dos CTNs no radiodiagnóstico, ii) Vantagens e desvantagens desses: se os CTNs substituem técnicas tradicionais no radiodiagnóstico ou apenas aprimoram as já existentes.

METODOLOGIA

Esse trabalho consistiu de uma pesquisa bibliográfica exploratória sobre o tema proposto.

Segundo Cervo et al, (2007) este tipo se restringe por definir objetivos e buscar mais informações sobre determinado assunto de estudo. A pesquisa exploratória é recomendada quando há pouco conhecimento sobre o problema a ser estudado, como é o caso dos CTNs para a área de Radiodiagnóstico. Para tal, serão pesquisados materiais como: teses, notícias, dissertações e artigos científicos sem período temporal definido.

O resultado do estudo bibliográfico exploratório foi organizado da seguinte forma:

1- Aplicações dos CTNs no radiodiagnóstico

2- Vantagens e Desvantagens dos CTNs no radiodiagnóstico, comparada as demais técnicas convencionais já existentes.

RESULTADOS

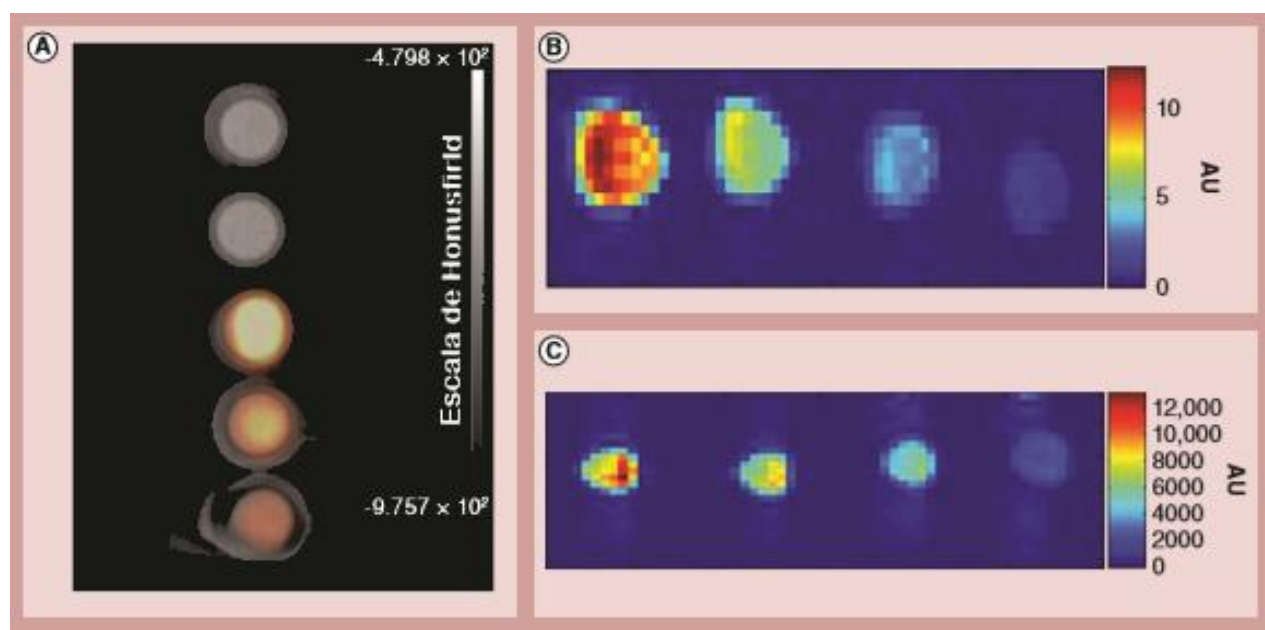
Nos últimos anos tem-se pesquisado as aplicabilidades dos CTNs em RD, e de acordo com a literatura foram encontrados os seguintes experimentos: em Ressonância Magnética (RM), Tomografia Computadorizada por Emissão de Póstron (PET-TC) e na, Medicina Nuclear (MN), os quais serão apresentados a seguir.

SWCTNs como sonda para PET-TC/RM simultâneos na obtenção de imagens bimodais:

Com o desenvolvimento de um novo equipamento para obtenção simultânea de imagens em PET-TC e RM, recentemente comercializado na Europa, Cisneros (2014) realizou experimentos para testar a capacidade dos SWCTNs como sonda encapsuladora do agente de contraste composto $\text{Cu}64^{2+}$ (cobre 64) e Gd^{3+} (gadolínio 3) em PET-TC/ RM.

Segundo o autor, primeiro foi realizada a PET-TC (figura 1) simultaneamente com a RM (figura 1 b e c), em *phantom* para analisar se os SWCTNs contendo em seu interior $\text{Cu}64^{2+}$ e Gd^{3+} apresentariam vazamento.

Figura 1- Imagens *phantom* de SWCTNs purificados preenchidos com 64Cu^{2+} e Gd^{3+} obtidos por Tomografia por Emissão de Póstrons: (a) Imagem de PET-TC de SWCNTs purificados preenchidos com 64Cu^{2+} e Gd^{3+} em concentrações variadas; (b) Imagem de RM de SWCNTs purificados preenchidos com 64Cu^{2+} e Gd^{3+} em concentrações variadas para uma força de campo de 1,5 T e (c) Imagens de RM de SWCTNs purificados preenchidos com 64Cu^{2+} e Gd^{3+} em concentrações variadas para uma força de campo 3,0 T.



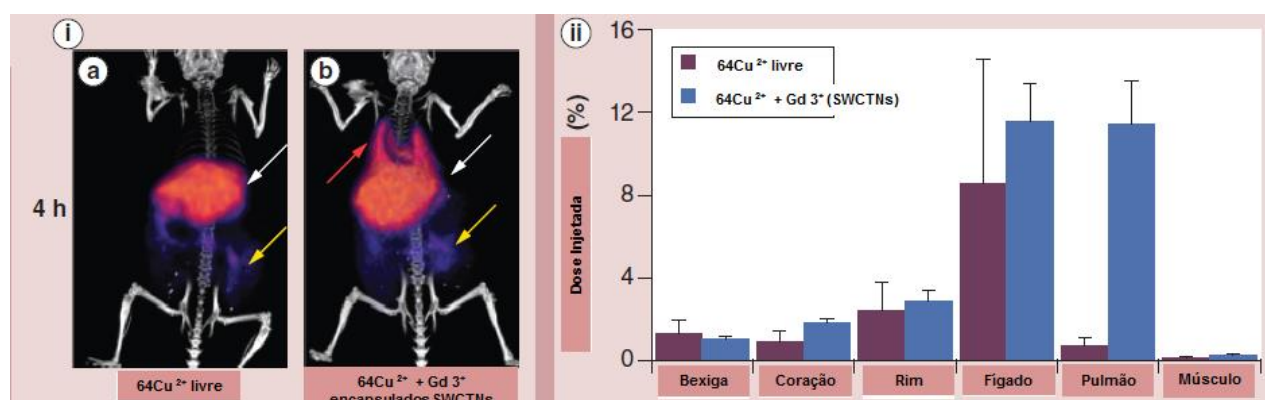
Fonte: Adaptado Cisneros (2014)

Para o autor os testes foram bem sucedidos, pois não houve vazamento significativo.

Posteriormente foram realizados três exames (4 horas, 24 horas e 48 horas após a administração dos agentes) de PET-TC/ RM em camundongos com o agente de contraste livre ($^{64}\text{Cu}^{2+}$) e encapsulado ($^{64}\text{Cu}^{2+}$ e Gd^{3+}) por sonda de SWCNTs (figuras 2, 3 e 4). Isso foi realizado com a finalidade de analisar como o contraste livre se acumularia e se os SWCNTs apresentariam vazamento no organismo dos camundongos quando com o agente de contraste $^{64}\text{Cu}^{2+}$ e Gd^{3+} encapsulado.

Na figura 2 (ii) os resultados demonstraram que o agente $^{64}\text{Cu}^{2+}$ livre se depositou em maior quantidade no fígado e intestino. Já nos camundongos em que foram injetados os agentes de contraste ($^{64}\text{Cu}^{2+}$ e Gd^{3+}) encapsulados com a sonda de SWCNTs, os agentes se depositaram em maior quantidade no fígado e pulmões, mas em menor quantidade de captação nos rins e no trato gastrointestinal. No coração não houve captação significativa entre os dois grupos. Não foram observadas diferenças notáveis na captação renal e muscular entre os grupos.

Figura 2- Após 4 horas da administração dos agentes de contraste em ia) e ib) Exame de PET-TC: as imagens obtidas mostraram como o agente de contraste composto ($^{64}\text{Cu}^{2+}$ e Gd^{3+}) encapsulado por SWCNTs e o agente de contraste $^{64}\text{Cu}^{2+}$ livre interagiram com o organismo da cobaia e se depositaram em cada órgão. As setas apontam para a deposição de contraste nos órgãos da cobaia, sendo a seta branca apontada para o fígado, a seta amarela para o intestino e a seta vermelha para o pulmão. Em ii) É demonstrado graficamente a deposição do contraste em cada órgão.

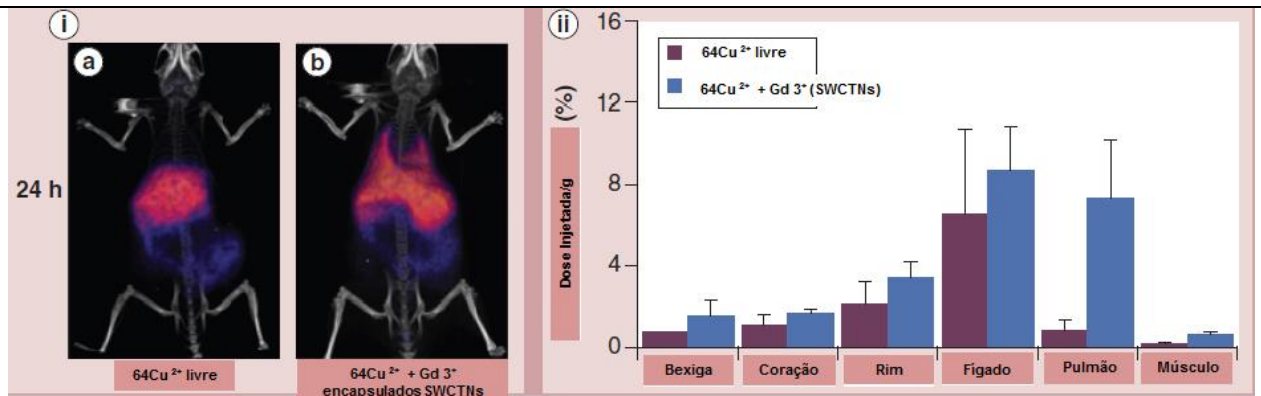


Fonte: Adaptado de Cisneros (2014)

Após 24 horas, os dois grupos continuaram apresentando sinal hepático alto (figura 3 ii).

Ainda na figura 13ii, os camundongos nos quais foi injetado o agente de contraste ($^{64}\text{Cu}^{2+}$ e Gd^{3+}) encapsulado com sonda SWCNTs, mostraram captação pulmonar persistente que foi significativamente maior do que nos camundongos controle

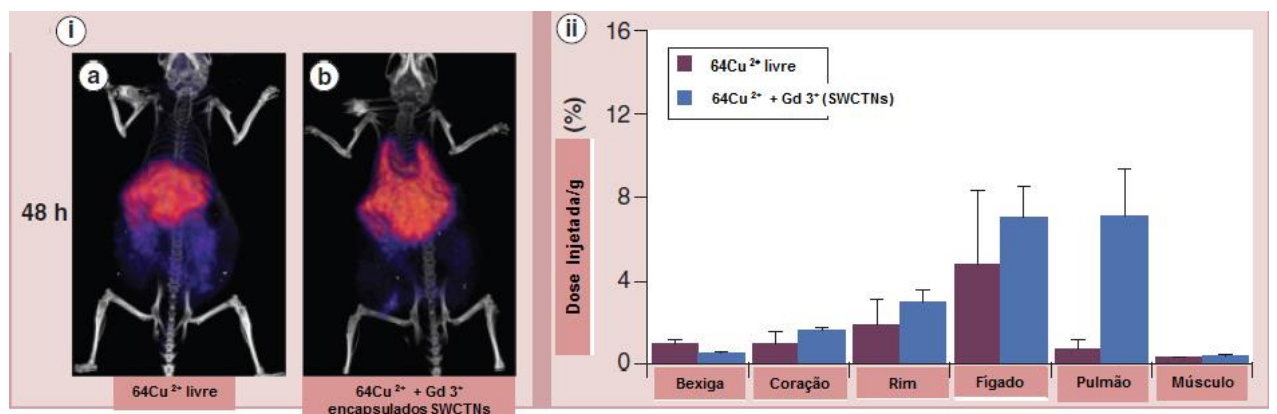
Figura 3- Após 24 horas da administração dos agentes de contraste em ia) e ib) Exame de PET-TC: as imagens obtidas mostram como o agente de contraste composto ($^{64}\text{Cu}^{2+}$ e Gd^{3+}) encapsulado por SWCNTs e o agente de contraste $^{64}\text{Cu}^{2+}$ livre interagem com organismo da cobaia. Em ii) É demonstrado graficamente a deposição do contraste em cada órgão.



Fonte: Adaptado Cisneros (2014)

Imagens adicionais em 48 horas (figura 4ii) não manifestaram alterações significativas na distribuição dos tecidos. A eliminação de ambos os agentes foram por vias hepatobiliares e renais.

Figura 4- Após 48 horas em ia) e ib) Exame de PET-TC: as imagens obtidas mostram como o agente de contraste composto (64Cu^{2+} e Gd^{3+}) encapsulado por SWCNTs e o agente de contraste $\text{Cu}^{64^{2+}}$ livre interagem com o organismo da cobaia. Em ii) É demonstrado graficamente a deposição do contraste em cada órgão.



Fonte: Adaptado Cisneros (2014)

Do ponto de vista resposta magnética em RM, com o estudo de Cisneros (2014) e colaboradores pode-se afirmar que os SWCNTs, funcionam quando carregados internamente com soluções aquosas de Gd^{3+} . O material resultante, Gd US-tubes ou GNTs, tem uma relaxividade ponderada em T1 alta, podendo ser até 40 vezes maior do que os parâmetros baseados em Gd^{3+} clinicamente disponíveis sob campos magnéticos de 1,5 T. Sendo assim, este estudo pode ser utilizado como ponto de partida para o desenvolvimento da sonda bimodal para PET-TC/RM.

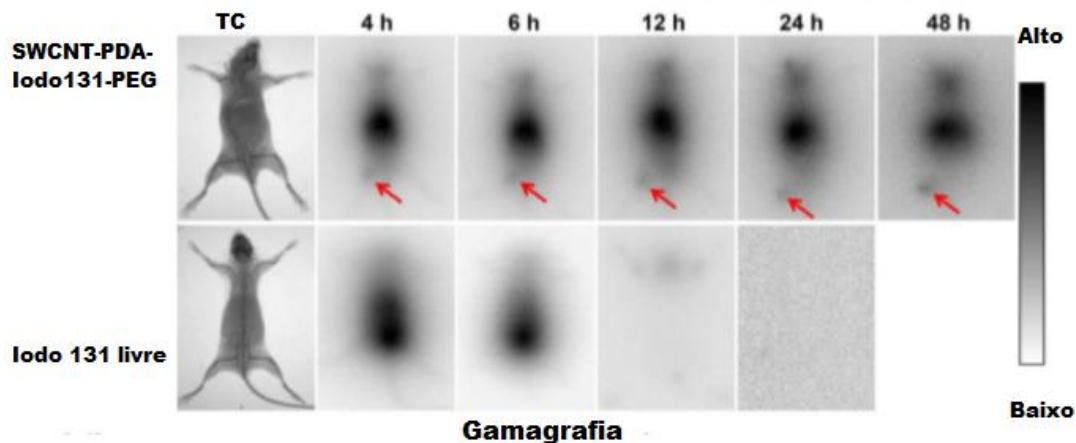
Como tal, a produção de novas sondas PET-TC/ RM bimodais onde a sensibilidade maximizada (PET-TC) e a resolução (IRM) na imagiologia médica são alcançadas simultaneamente é atualmente de especial interesse (CISNEROS, 2014).

SWCNTs aplicados na Medicina Nuclear (MN) para diagnóstico de tumor:

He Zhao (2016), realizou um estudo para observar a eficiência dos SWCNTs no diagnóstico de tumores em camundongos.

Para o diagnóstico o autor usou duas técnicas: Gamagrafia (MN) e Ressonância Magnética (RM). Como meio de contraste na Gamagrafia, foi injetado no camundongo os SWCNTs associado ao agente composto Dopamina + Polietileno Glicol + Iodo 131 (SWCTNS PDA-131I-PEG) e somente Iodo 131 (Figura 5). No exame de RM foi injetado os SWCNTs associado ao agente composto dopamina + polietileno glicol + iodo 131 (SWCTNS PDA-131I-PEG) e obtidas imagens de antes e depois da introdução deste (figura 6).

Figura 5 Exame TC e Gamagrafia (da esquerda para a direita): Imagens de TC obtidas logo após a administração dos agentes contrastantes (SWCNT-PDA-Iodo131-PEG e Iodo 131 livre) e Imagens de Gamagrafia obtidas em 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas após a administração do contraste SWCNT-PDA-Iodo131-PEG (acima) e administração de apenas de iodo131 (abaixo). As setas em vermelho indicam a localização do tumor.



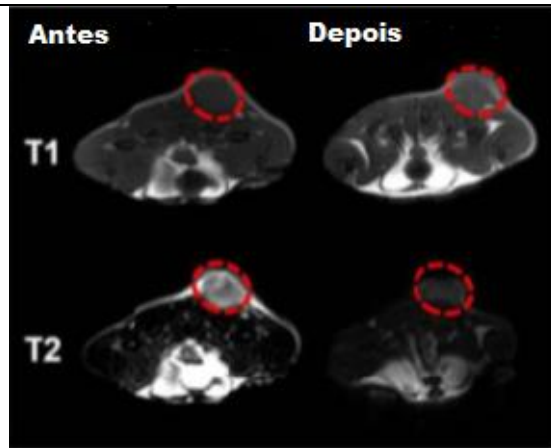
Fonte: Adaptado de He Zhao (2016)

Observa-se (figura 5) que as imagens obtidas a partir do composto (SWCTNS PDA-131I-PEG), mostraram a localização do tumor, enquanto, as que foram obtidas com o iodo 131 livre não fornecem uma localização exata do tumor, portanto, não são suficientes para diagnóstico de tumores.

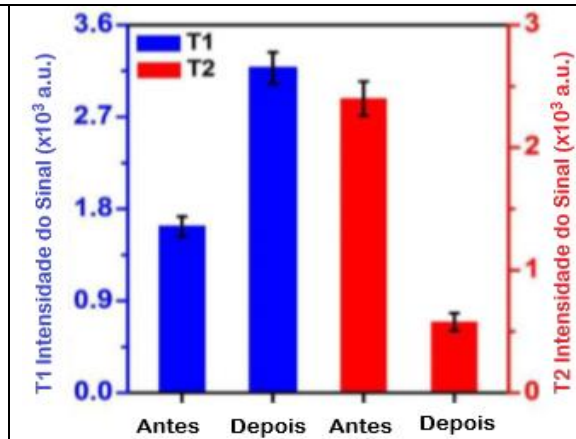
Na imagem de RM (figura 6) nota-se o aumento de sinal em T1 após a administração do contraste composto (SWCTNS PDA-131I-PEG), percebe-se também o acúmulo deste contraste na massa tumoral. Segue o gráfico (figura 7) para mostrar mais claramente este aumento.

Figura 6 - Exame de Ressonância Magnética: Imagens obtidas e reconstruídas no plano axial, ponderadas em T1 e T2 antes e depois da administração do contraste composto SWCTNS PDA-131I-PEG. A marcação pontilha na cor vermelha, indica a massa tumoral.

Figura 7 - Gráfico da intensidade de sinal em T1 e T2 antes e depois da administração do contraste composto SWCTNS PDA-131I-PEG.



Fonte: Adaptado de He Zhao (2016)



Fonte: Adaptado de He Zhao (2016)

Nanotubos de carbono de parede única (SWCNTs) como agente de contraste em tomografia termoacústica (TAT) e fotoacústica (PAT)

A técnica híbrida de Tomografia Termoacústica e Fotoacústica (TAT/PAT), também é uma técnica não invasiva e os autores Pramanik et al., 2009, mostraram ser eficiente na detecção precoce de tumores malignos. Segundo o autor, a TAT/ PAT é capaz de revelar a concentração de água ou íons por volume de sangue, bem como a oxigenação de hemoglobina. E, uma vez que estes parâmetros podem mudar durante os primeiros estágios do câncer, a técnica oferece oportunidades para a detecção precoce. No entanto, mesmo que exista um sinal de radiofrequência (RF) elevado e um bom contraste entre tecido tumoral maligno e o tecido normal da mama humana, o contraste durante as fases muito precoces de câncer pode ser insuficiente, quando se diz respeito aos meios de contrastes já utilizados clinicamente. Isso só é possível porque as alterações nas concentrações de íons e de água levam a alterações na absorção de RF.

Do ponto de vista físico, a tomografia fotoacústica converte a luz absorvida (emitida por um laser) pelas moléculas abaixo da superfície da pele, criando uma pressão termicamente induzida, a qual emite ondas sonoras de volta e se dispersam mil vezes menos do que a luz. Por este motivo os dois fenômenos, acústico e térmico, estão interligados.

No estudo, foi utilizado tecido adiposo juntamente com carne de suíno e injetado em seu interior água desionizada em uma amostra; e em outra os SWCNTs. As imagens foram coletadas com excitação de radiofrequências de microondas (TAT) e depois com excitação laser próximo ao infravermelho (PAT).

Os autores, observaram que os nanotubos fornecem mais do que duas vezes o aumento do sinal em TAT a 3 GHz e mais do que seis vezes o aumento do sinal em PAT em 1064 nm. Os resultados indicaram que usando nanotubos de carbono como agentes de contraste, a informação funcional a partir de TAT e PAT em conjunto com outras modalidades de imagem estruturais será vantajoso para o diagnóstico precoce do câncer.

DISCUSSÃO

Após a análise dos estudos descritos acima, pode-se afirmar que a aplicação dos CTNs aprimora as técnicas já existentes, no radiodiagnóstico. Pois nesta área os CTNs podem ser uma opção de melhoramento de imagens. No entanto, não substitui de imediato às técnicas atuais.

A) Vantagens dos CTNs como sonda:

Através do uso CTNs existe a possibilidade de produzir uma família de sondas produtoras de imagens multimodais direcionadas, que sejam compatíveis com as diversas modalidades de imagem de corpo inteiro utilizadas clinicamente. (Cisneros, 2014)

B) Vantagens dos CTNs como meio de contraste composto em RM e MN:

Observou-se um acúmulo significativo na massa tumoral, o que facilita a localização na imagem como demonstrado nas imagens de RM em T1/T2 e Gamagrafia (MN). E também posteriormente no tratamento que é realizado com o mesmo contraste composto, através da irradiação de laser infra vermelho. (He Zhao, 2016)

C) Vantagens dos CTNs como contraste em TAT e PAT:

Na TAT os SWCNTs forneceram um aumento de mais que duas vezes o sinal em 3 GHz e mais do que seis vezes do sinal em PAT em 1064 nm. Possibilitando assim um diagnóstico precoce de tumores.

D) Vantagens do CTNs no geral:

OS CTNs apresentou vantagens notáveis como meio de contraste para RM e MN aumentando a emissão de sinal e contraste das imagens. Outra grande vantagem é a sua funcionalidade que o torna bicompatível com determinadas áreas do organismo. Suas características de flexibilidade e resistência faz dele um elemento forte e maleável.

Desvantagens dos CTNs no geral:

O uso dos CTNs em sua forma pura ou seja sem nenhum agente junto se mostrou toxica, se acumulando no pulmão. Como observado também no estudo do autor Cisneros (2014).

REFERÊNCIAS

- CARDIOLI, P. **Nanotecnologia: um estudo sobre seu histórico, definição e principais aplicações desta inovadora tecnologia.** 2011
- CERVO, A. L.; BERVIAN, P. A.; SILVA, R. **Metodologia científica.** 6. ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2007.
- CISNEROS, B. **Stable confinement of positron emission tomography and magnetic resonance agents within carbon nanotubes for bimodal imaging.** Nanomedicine, 2013.
- BRAZETE, S. **Nanotubos de Carbono para Aplicações Biomédicas.** 2014
- MARSH, H; HEINTZ, E.A.; REINOSO.F. **Introduction to Carbon Technologies.** Alicante: Publicaciones de la Universidad de Alicante, 1997.
- PRAMANIK, M.; SWIERCZEWSKA, M. **Singles-walled carbono nanotubes as a multimodal-thermoacoustic and photoacoustic-contrast.** J Biomed, 2009.
- SAHOO. SK; LABHASETWAR V. **Nanotech approaches to drug delivery and imaging.** *Drug Discov Today*, 2003.
- HE, ZHAO. **Polydopamine Coated Single-Walled Carbon Nanotubes as a Versatile Platform with Radionuclide Labeling for Multimodal Tumor Imaging and Therapy.** 2016.

