

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE FÍSICA

ELISÂNGELA DE JESUS FERREIRA

USO DE AGENTES DE CONTRASTE A BASE DE GADOLÍNIO EM IMAGENS VIA
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

UBERLÂNDIA – MG

2024

ELISÂNGELA DE JESUS FERREIRA

**USO DE AGENTES DE CONTRASTE A BASE DE GADOLÍNIO EM IMAGENS VIA
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado na
Universidade Federal de Uberlândia como parte
dos requisitos necessários para a obtenção do
Grau de Bacharelado em Física Médica.

Orientador: Prof. Dr. José Roberto Tozoni

UBERLANDIA - MG

2024

ELISÂNGELA DE JESUS FERREIRA

**USO DE AGENTES DE CONTRASTE A BASE DE GADOLÍNIO EM IMAGENS VIA
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado na
Universidade Federal de Uberlândia como parte
dos requisitos necessários para a obtenção do
Grau de Bacharelado em Física Médica.

Aprovado em __/__/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. José Roberto Tozoni

Membro

Prof^a. Dr^a. Liliana Sanz de la Torre

Membro

Ma. Tainara Gabrieli Zandoná

Membro

Uberlândia – MG, 2024

Dedico este trabalho aos meus familiares e amigos, pelo incentivo constante e pelo amor incondicional

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. José Roberto Tozoni pelo enorme apoio, incentivo, dedicação e paciência ao meu trabalho.

A todos os professores do curso, que foram tão importantes na minha vida acadêmica e no desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus queridos amigos Cristiano, Jessica e Thalita, que foram essenciais para minha sanidade.

Sou grata aos meus colegas de trabalho pelo incentivo e pelo apoio constantes.

RESUMO

Neste trabalho de conclusão de curso foi realizada uma revisão bibliográfica sobre o uso de agentes de contraste em imagens via ressonância magnética (IRM). Além de tratar dos princípios físicos envolvidos na técnica de IRM, este estudo se concentrou também na identificação dos principais agentes de contraste frequentemente empregados na IRM, visando à compreensão dos efeitos desses agentes de contraste sobre os tempos de relaxação T_1 e T_2 e sobre as imagens via RM. Assim como é comum em outros métodos de imagem aplicados na medicina, agentes de contraste também foram desenvolvidos especificamente para IRM, com destaque para aqueles que utilizam o íon gadolínio. Os agentes de contraste comumente utilizados na IRM tendem a afetar seletivamente os tempos de relaxação T_1 dos diferentes tecidos, embora também possam influenciar os tempos de relaxação T_2 . Esses agentes de contraste foram concebidos para realçar apenas os sinais de RM provenientes dos tecidos lesionados, preservando o sinal dos tecidos normais. A utilização de agentes de contraste não só possibilita a localização precisa dos tecidos afetados, mas também permite um diagnóstico mais diferenciado e preciso.

Palavras-Chave: Ressonância magnética. Agente de contraste. Relaxação. Gadolínio.

ABSTRACT

In this end-of-course study, a literature review was carried out on the use of contrast agents in magnetic resonance imaging (MRI). In addition to dealing with the physical principles involved in the MRI technique, this study also focused on identifying the main contrast agents frequently used in MRI, with a view to understanding the effects of these contrast agents on T1 and T2 relaxation times and on MRI images. As is common in other imaging methods applied in medicine, contrast agents have also been developed specifically for MRI, especially those using the gadolinium ion. The contrast agents commonly used in MRI tend to selectively affect the T1 relaxation times of the different tissues, although they can also influence T2 relaxation times. These contrast agents are designed to enhance only the MRI signals from injured tissues, preserving the signal from normal tissues. The use of contrast agents not only enables the precise localization of affected tissues, but also allows for a more differentiated and accurate diagnosis.

Keywords: Magnetic resonance imaging. Contrast agent. Relaxation. Gadolinium.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Agente de contraste
DIL	Decaimento de indução livre
DTPA	ácido dietilenotriaminopentacético
EC	Extracelular
ETR	Elementos terras-raras
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FSN	Fibrose sistêmica nefrogênica
Gd-BOPTA	Gadobenato de dimeglumina
IC	Intracelular
IRM	Imagens via Ressonância Magnética
IRMN	Imagens via Ressonância Magnética Nuclear
IV	Intravascular
ML	Momento magnético longitudinal
MT	Momento magnético transversal
NPOFe	Nanopartículas de óxido de ferro
RM	Ressonância Magnética
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SE	Spin Eco
SPIOs	<i>Superparamagnetic iron oxide nanoparticles</i>
T ₁	Tempo de relaxação longitudinal
T ₂	Tempo de relaxação transversal
TE	Tempo ao Eco
TI	Tempo de inversão
TR	Tempo de Repetição
USPIOs	<i>Ultra-small superparamagnetic iron oxide nanoparticles</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Representação gráfica do modelo atômico e dos movimentos dos elétrons	15
Figura 2- Representação gráfica do núcleo atômico e dos movimentos dos prótons e nêutrons	16
Figura 3 - Ilustração do movimento da precessão do spin em torno de um campo externo aplicado B_0 e a magnetização total do meio M_0	17
Figura 4 - Codificação especial em spin eco convencional	18
Figura 5 - Cortes axiais de RM Cerebral – Comparação entre T_2 convencional (à esquerda) e T_2^* (à direita)	18
Figura 6 - Fator turbo	19
Figura 7 - Gráfico da recuperação da magnetização longitudinal em função do tempo	20
Figura 8 - Gráfico decaimento da magnetização transversal em função do tempo	21
Figura 9 - Contraste entre dois tecidos em função do TR	23
Figura 10 - Contraste entre dois tecidos em função do TE	23
Figura 11 - Magnitude da magnetização transversa em função da amplitude do sinal	24
Figura 12 - Recuperação T_1 na gordura	25
Figura 13 - Recuperação T_1 na água	25
Figura 14 - Decaimento T_2 na gordura	26
Figura 15 - Decaimento T_2 na água	26
Figura 16 - Geração do contraste T_1	27
Figura 17 - Geração de contraste T_2	28
Figura 18 - As diferenças T_1 entre gordura e água	29
Figura 19 - Diferenças T_2 entre gordura e água	30
Figura 20 - Cortes axiais de RM Cerebral – Visão comparativa entre ponderações	31
Figura 21 - Vários tipos de contraste usados na MR	31
Figura 22 - Heterogeneidades de campo e decaimento T_2^*	33
Figura 4 -Imagens axiais do cérebro, ponderadas em T_1 , em paciente com metástase	41
Figura 24 - Agentes de contraste clinicamente utilizados	46
Figura 25 - Esquema do DOPTA-Gd na presença e ausência de Ca^{2+}	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Valores de T_1 , T_2 e ρ em $1,5T$	22
Tabela 2 – Agentes <u>de contraste em uso atualmente</u>	39

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
1.1 Objetivos gerais.....	13
1.2 Objetivos específicos.....	13
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	14
2.1 Ressonância Magnética Nuclear.....	14
2.1.1 Princípios Físicos da Ressonância Magnética Nuclear.....	15
2.1.2 Sequências de Spin Eco.....	17
2.1.3 Tempo de Relaxamento Longitudinal ou spin-rede T_1.....	19
2.1.4 Tempo de relaxamento transversal ou spin-spin T_2.....	20
2.1.5 Relaxamento em diferentes tecidos orgânicos (gordura e água).....	23
2.1.6 Ponderação.....	28
2.1.7 Decaimento T_2^*.....	32
2.1.8 Princípios Físicos de Ação dos Agentes de Contraste à Base de Quelatos de Gadolínio 33	
2.2 Agentes de Contraste.....	36
2.2.1 Materiais Utilizados como Agentes de Contraste.....	38
2.2.2 Agentes de Contraste à Base de Quelatos de Gadolínio.....	44
2.2.3 Funcionalidade dos Agentes de Contraste.....	48
3. MATERIAL E MÉTODOS	49
4. CONCLUSÕES	50
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51

1 INTRODUÇÃO

Hoje em dia existem diversas técnicas de diagnóstico por imagem, cada uma com características específicas, vantagens e desvantagens. Podemos dividir os métodos de obtenção de imagem médicas em dois grupos: os que utilizam radiação ionizante e aqueles que não utilizam radiação ionizante, como as técnicas de Imagens via Ressonância Magnética (IRM) e Ultrassom.

Tanto a IRM como a Espectroscopia de RMN, começaram a partir das investigações fundamentais sobre o comportamento de átomos e moléculas na presença de campos magnéticos, realizadas nas décadas de 1920-30 por Stern e Gerlach (Stern, 1921; Gerlach, *et al.* 1924).

Em 1924 W. Pauli (Pauli, 1924) sugeriu a existência de núcleos magnéticos. O fenômeno de RMN foi observado pela primeira vez em 1939 pelo físico I. Rabi (Rabi, *et al.* 1939). As detecções do fenômeno de RMN em amostras líquidas e sólidas foram realizadas nos anos de 1945-46, por Felix Bloch (Bloch, *et al.* 1946) e Edward Purcell (Purcell, *et al.* 1946). Entre o período de 1950 e 1970, a técnica de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) sofreu enormes avanços passando a ser utilizada em análises químicas, físicas e moleculares (Nobel Media, 2019).

O uso da RM tem auxiliado no crescimento de diversos campos do conhecimento como: química, física, ciência dos materiais, bioquímica, biologia, engenharia, controle de qualidade industrial e medicina. Alguns núcleos que podem ser estudados por meio da ressonância magnética nuclear são: hidrogênio, carbono, potássio, oxigênio, sódio e flúor (Rochitte, *et al.* 2006).

Na década de 1970, devido aos trabalhos dos pesquisadores Sir Peter Mansfield e Paul Lauterbur a RMN passou a ser utilizada para a obtenção de imagens do interior do corpo humano (Nobel Media, 2019). No fim da década 70, a técnica de Imagens via Ressonância Magnética Nuclear (IRMN), teve seu nome alterado para Imagens via Ressonância Magnética (IRM). Essa alteração foi devido a aspectos negativos relacionados à palavra nuclear. A IRM começou como uma técnica de imagem tomográfica, produzindo uma imagem do sinal de RMN em uma fatia fina através do corpo humano. Posteriormente, a RM avançou de uma técnica de imagem tomográfica para uma técnica de imagem volumétrica (Hornak, 1996).

A IRM é uma técnica baseada no uso da radiofrequência em tecidos submetidos a campos magnéticos. A IRM é uma técnica de diagnóstico por imagens que possui um

excelente contraste (D. R. Dance, *et al.* 2014). Devido a sua grande abundância natural no corpo humano e pelo fato de o próton do hidrogênio possuir um momento magnético alto, os núcleos de hidrogênio são mais suscetíveis a RMN e por isso são os mais utilizados para se obter as imagens via RM (Mazzola, 2009). Geralmente, a intensidade do sinal de RMN dos núcleos de hidrogênio varia em função: da densidade de hidrogênio presente no tecido normal e no tecido anormal, do Tempo de relaxação longitudinal ou spin-rede (T_1), e do Tempo de relaxação transversal ou spin-spin (T_2) (Mazzola, 2009). Em alguns casos o contraste gerado nas imagens via RM apenas em função da densidade de prótons ou dos tempos de relaxação T_1 e T_2 não são suficientes para se obter imagens nítidas dos tecidos. Assim, para se obter imagens mais nítidas é necessário o uso de materiais denominados de Agentes de Contraste (ACs), que são compostos paramagnéticos ou ferromagnéticos capazes de diminuir os tempos de relaxação T_1 e T_2 dos núcleos de hidrogênio contidos na água presente nos tecidos (D. R. Dance, *et al.* 2014). Os ACs são substâncias inofensivas (na maioria das vezes) ao organismo, pois não são absorvidas. A classificação destes agentes de contraste depende do modo como estes interferem na produção das imagens e no modo como são biodistribuídos no corpo humano. Os tipos de ACs mais comuns presentes no mercado são constituídos quimicamente por partículas superparamagnéticas ou ferromagnéticas e soluções de quelatos de metais paramagnéticos como o manganês (Mn^{3+}) e o gadolínio (Gd^{+3}), os complexos de níquel é um dos agentes de contraste menos convencional (De Haen, 2001; Gonçalves, *et al.* 2017).

No mercado atual existem duas classes específicas de agentes de contraste a base de gadolínio em relação à forma como são biodistribuídos nos organismos:

-Extracelular inespecífica: são aqueles em que as células não absorvem os agentes de contraste e sua eliminação é via renal.

-Intracelular específico: o agente de contraste é absorvido pelas células, e sua eliminação do organismo é via renal hepática (Elias, *et al.* 2008).

Ademais dos agentes intra e extracelulares ainda existe uma mescla entre estes dois tipos de agentes de contraste que são conhecidos como agentes de contraste mistos.

Para realização da maioria dos exames de RM com AC, é utilizado um contraste endovenoso baseado nos íons de gadolínio. O gadolínio (Gd^{+3}) é um íon metálico paramagnético que reduz o tempo de relaxação T_1 (spin-rede). Em razão da sua toxicidade biológica quando apresentado em sua forma iônica, em geral ele é complexado com um quelato, e a solução final é bastante estável e a porcentagem de efeitos colaterais são atípicos. Os orbitais livres presentes no íon Gd^{3+} , e os pares de elétrons livres presentes nos quelatos

que são constituídos por átomos de N e O, possibilitam um excelente ambiente para que ocorra a complexação entre as duas espécies químicas. Favorecendo a distribuição, circulação, excreção, e evitando que o mesmo fique depositado por tempo demais nos tecidos humanos (Caldana, *et al.* 2004).

O gadolínio é um metal de transição interna pertencente à família dos lantanídeos e, é um dos poucos metais que apresenta propriedades ferromagnéticas, que vem sendo utilizado desde o final da década de 1980 (Lasoroski, *et al.* 2013). O gadolínio natural é uma mistura de sete isótopos, mas são conhecidos cerca de outros 20 isótopos. Foi descoberto pelo químico suíço Jean-Charles Galissard de Marignac em 1880, mas foi o químico francês Paul-Emile Lecoq de Boisbaudran quem o isolou primeiro em 1886, também quem o batizou de gadolínio (com o consentimento de Marignac). Seu nome deriva do mineral gadolinita, no qual foi encontrado, e que recebeu esse nome em homenagem ao químico finlandês Johan Gadolin. O Gd é obtido a partir do mineral gadolinita. Também é encontrado em vários outros minerais, principalmente monazita e bastnasita, e em produtos da fissão nuclear. Comercialmente, pode ser obtido a partir desses minerais por troca iônica e extração com solvente ou através da redução do fluoreto de gadolínio anidro com cálcio metálico (Emsley, 2011).

Usando o gadolínio, como agente de contraste em RM, espera-se como efeito a diminuição do tempo de relaxamento T_1 (spin-rede), devido ao seu efeito paramagnético sobre os tecidos a sua volta. A incidência total de reações adversas aos meios de contraste em RM varia, aproximadamente, entre 2% e 4% (Elias, *et al.* 2008).

1.1 Objetivos gerais

O objetivo geral desse trabalho de conclusão de curso foi o estudo do uso de agentes de contraste em IRM.

1.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos deste trabalho de conclusão de curso são:

- Entender os princípios físicos envolvidos na técnica de IRM;
- Verificar quais são os tipos de agentes de contrastes utilizados em IRM descrevendo as suas vantagens e desvantagens;
- Aprofundar os conhecimentos sobre o AC a base de gadolínio;

- Compreender os efeitos dos tempos de relaxação T_1 e T_2 em imagens via RM.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Ressonância Magnética Nuclear

Comumente conhecida por sua aplicação na medicina, a ressonância magnética nuclear se apresenta como um dos mais assertivos, seguros, e não invasivos, métodos de obtenção de imagens clínicas para auxiliar no diagnóstico de patologias anatômicas e fisiológicas. Como destaca Mazzola, “Dada a alta capacidade de diferenciar tecidos, o espectro de aplicações se estende a todas as partes do corpo humano e explora aspectos anatômicos e funcionais” (Mazzola, 2009, p. 117).

A denominação “ressonância magnética nuclear” se dá em virtude da interação dos núcleos de alguns elementos com o campo magnético. No entanto como esclarece Madureira et al. (2010), algumas pessoas ainda utilizam o nome “ressonância magnética nuclear”, porém convencionou-se que o termo “nuclear” não deve mais ser utilizado, uma vez que ele remete à ideia de risco radioativo e, na imagem por ressonância magnética, não há radiação ionizante.

Os princípios da ressonância magnética nuclear constituem-se na interação entre o movimento giratório de um núcleo de um átomo em um campo magnético externo, isto é, a interação de determinados núcleos com um campo magnético de altíssima intensidade.

Os elementos químicos: hidrogênio; oxigênio; carbono; fósforo; cálcio; flúor; sódio; potássio e nitrogênio, são os principais elementos que compõem o corpo humano, e apresentam núcleo atômico que apresenta momento angular na presença de campo magnético. Por esta razão a ressonância magnética é interessante para a imagiologia diagnóstica.

Mazzola (2009) classifica o hidrogênio como o elemento escolhido para a ressonância magnética, em detrimento dos demais elementos, por ser o mais abundante no tecido humano, as características de ressonância magnética nuclear se diferem entre o hidrogênio presente no tecido sadio e no tecido com alguma patologia e o próton do hidrogênio possui o maior momento magnético e conseqüentemente maior sensibilidade a ressonância.

Os princípios físicos envolvidos na ressonância magnética nuclear, até à obtenção das imagens, são complexos uma vez que compreendem conceitos como eletromagnetismo e processamento de sinais. Posto isto, buscando tornar a compreensão do processo de formação de imagem da RMN com a utilização de agentes de contraste mais inteligível para todos que

consultem este trabalho, nos tópicos a seguir a física da imagem por ressonância magnética será revisitada de forma inicial, sucinta e simplificada.

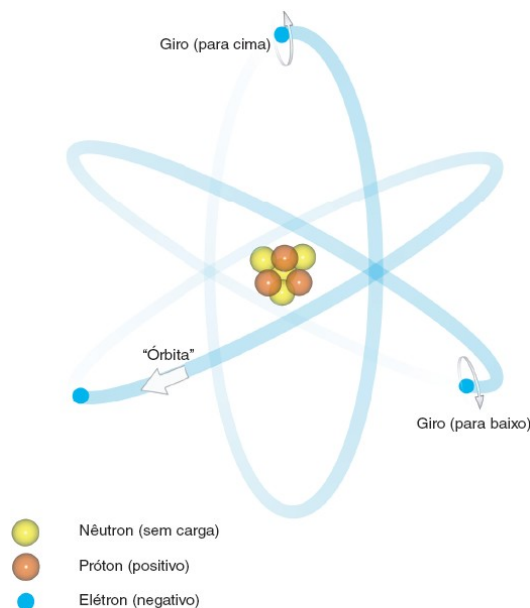
2.1.1 Princípios Físicos da Ressonância Magnética Nuclear

Para melhor compreensão dos princípios físicos da ressonância magnética nuclear é necessário revisarmos alguns conceitos básicos da física. Um desses conceitos já consolidado, é que os átomos são estruturas minúsculas, que por sua vez são compostos por partículas menores ainda. Isto é, os átomos, em sua maioria, possuem em sua estrutura nêutrons, prótons e elétrons. O isótopo de hidrogênio, no entanto, possui apenas um elétron e um próton em sua estrutura. Os prótons e nêutrons compõem o núcleo dos átomos e os elétrons se movimentam em volta do núcleo em uma espécie de nuvem.

Convencionou-se que os prótons possuem carga elétrica positiva, os nêutrons carga elétrica nula e os elétrons carga elétrica negativa. Portanto, considera-se estável eletricamente o átomo que possui a quantidade de elétrons exatamente igual à quantidade de prótons.

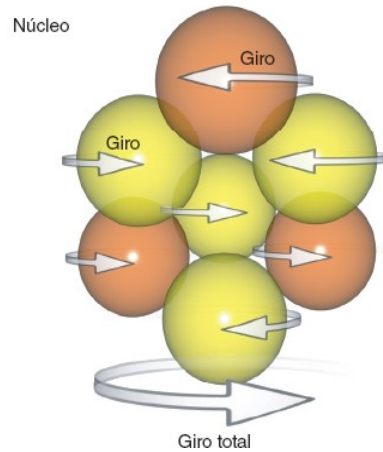
Estas partículas possuem movimentos giratórios os quais são definidos como spin. Conforme Westbrook, Roth e Tabolt (2013) existem três tipos de movimentos possíveis em um átomo, os elétrons giram em seu próprio eixo e orbitam (Figura 1) o núcleo, e o núcleo gira sobre o próprio eixo (Figura 2).

Figura 5- Representação gráfica do modelo atômico e dos movimentos dos eletros.



Fonte: Westbrook *et al.*, (2021, p. 3)

Figura 6 - Representação gráfica do núcleo atômico e dos movimentos dos prótons e nêutrons.



Fonte: Westbrook *et al.*, (2021, p. 3)

O movimento giratório do núcleo é definido como spin total e é dado pela soma vetorial dos movimentos dos prótons e nêutrons. O spin total de interesse na ressonância magnética nuclear é o apresentado por elementos com núcleos que apresentam quantidade de prótons e nêutrons diferentes.

“(…) núcleos com quantidades ímpares de prótons e nêutrons possuem spin resultante inteiro e núcleos com quantidades pares de prótons e nêutrons possuem spin resultante nulo. Aqueles que possuem quantidades diferentes, por exemplo, quantidade de prótons par e nêutrons ímpar, são ditos que possuem spin resultante semi-inteiro e são os que interessam em RMN” (Rosini, 2014. P.19)

Como, também, relata Paula (2011, p.3)

Na ressonância magnética nuclear (RMN) os núcleos que possuem número quântico do spin (I) diferente de zero são ativos, por exemplo, o hidrogênio tem $I = \frac{1}{2}$ e o seu spin pode ter apenas duas orientações, o ^{12}C e ^{16}O têm spin nuclear nulo e, portanto, momento magnético nulo e são invisíveis na RMN. Ao passo que ^{13}C e ^{17}O são visíveis na RMN. Assim focalizaremos esta discussão em núcleos que possuem momentos magnéticos nucleares iguais a $\frac{1}{2}$ como o hidrogênio (abundante nos tecidos biológicos).

Neste sentido os núcleos com quantidade de prótons diferentes de nêutrons são considerados núcleos ativos, de interesse na ressonância Magnética Nuclear. Isto é, os núcleos nos quais o número de prótons é maior ou menor que o número de nêutrons, apresentará spin efetivo ou momento angular.

Considerando que os núcleos ativos em RM possuem carga positiva e possuem movimento (spin), surge a indução de um campo magnético, conforme a lei da indução eletromagnética proposta por Faraday. Assim, o núcleo ativo a RM adquire um momento magnético.

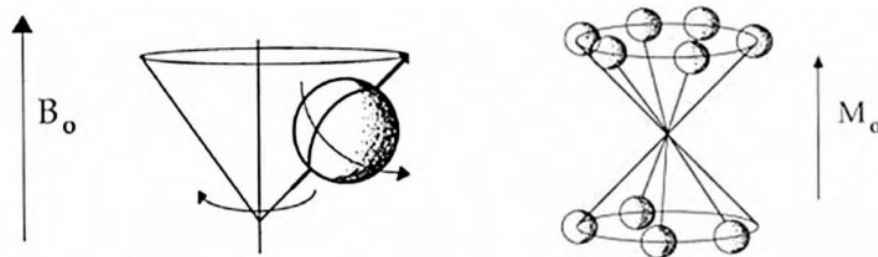
A leis sobre eletromagnetismo afirmam que um campo magnético é criado quando uma partícula com carga elétrica se movimenta. O núcleo de hidrogênio tem um próton com carga elétrica positiva e em rotação, ou seja, com movimento. Portanto, o núcleo de hidrogênio tem um campo magnético induzido em torno dele e atua como um pequeno magneto. (Westbrook *et al.*, 2013 p.3)

Assim, os núcleos com momentos magnéticos, na presença de um campo magnético externo, se alinham a este campo. No entanto, cada núcleo continua a girar em torno de seu próprio eixo.

Sob a ação deste campo magnético externo surge uma rotação adicional dos momentos magnéticos do núcleo em torno do campo. Este novo movimento é definido como precessão, fazendo com que os momentos magnéticos se movimentem em uma trajetória circular em torno do campo magnético externo.

Sob a influência do campo magnético externo os spins passam a realizar o movimento de precessão em torno do eixo paralelo ao campo, como mostra a Figura 3. Os estados de menor energia é quando a precessão ocorre a favor do campo aplicado e de maior energia quando a precessão é no sentido oposto.

Figura 7 - Ilustração do movimento da precessão do spin em torno de um campo externo aplicado B_0 e a magnetização total do meio M_0 .



Fonte: Paula (2011, p. 3)

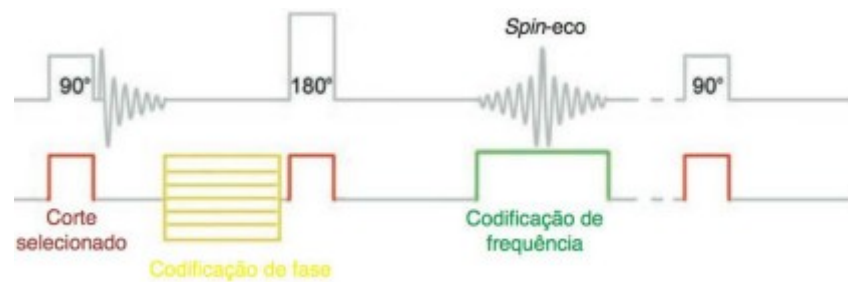
Westbrook, Roth e Tabolt, (2013 p.6) definem “a trajetória entorno do campo magnético (B_0) como trajetória precessional, e que a velocidade na qual oscilam em torno de B_0 é chamada de frequência precessional.”

2.1.2 Sequências de Spin Eco

As sequências de Eco de Spin (SE) representam uma técnica fundamental em Ressonância Magnética (RM). Essas sequências são definidas pela emissão de um pulso de radiofrequência inicial de 90° , seguido por um pulso subsequente de 180° , após o qual é

detectado um eco de sinal. Se apenas um eco é gerado, uma imagem ponderada em T_1 pode ser obtida empregando-se um TE curto e um TR curto. Para imagens ponderadas por densidade protônica e T_2 , são aplicados dois pulsos de RF de refasagem, gerando dois spin-eco. O primeiro eco tem TE curto e TR longo para conseguir a ponderação por densidade protônica, e o segundo tem TE longo e TR longo para alcançar a ponderação em T_2 , como pode-se observar na Figura 4.

Figura 4 - Codificação especial em spin eco convencional

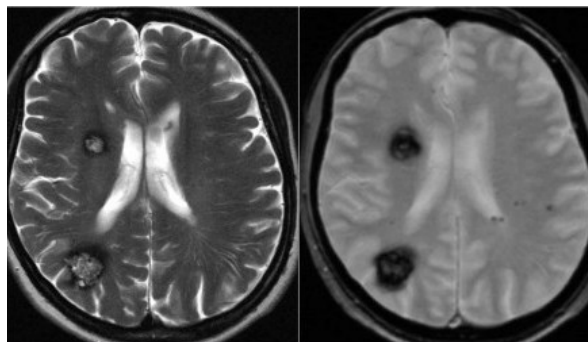


Fonte: Westbrook, *et al.* (2013, p. 119)

Esta sequência é reconhecida por sua duração prolongada, já que cada Tempo de Repetição (TR) preenche somente uma linha no Espaço K (um espaço virtual onde os dados são armazenados). Nos casos das sequências SE, tanto o TR quanto o Tempo de Eco (TE) determinam a ponderação das imagens, ou seja, o contraste que será atribuído às estruturas anatômicas e à patologia (Westbrook, *et al.* 2013).

O SE junto com agentes de contraste, tornam-se capazes de evidenciar patologias. As imagens ponderadas em T_2 também revelam a presença de patologias. Tecidos afetados costumam apresentar maior edema e/ou vascularização do que os tecidos normais. Eles possuem um teor elevado de água e, conseqüentemente, exibem um sinal alto nas imagens ponderadas em T_2 , o que facilita sua identificação, como pode-se observar na figura abaixo:

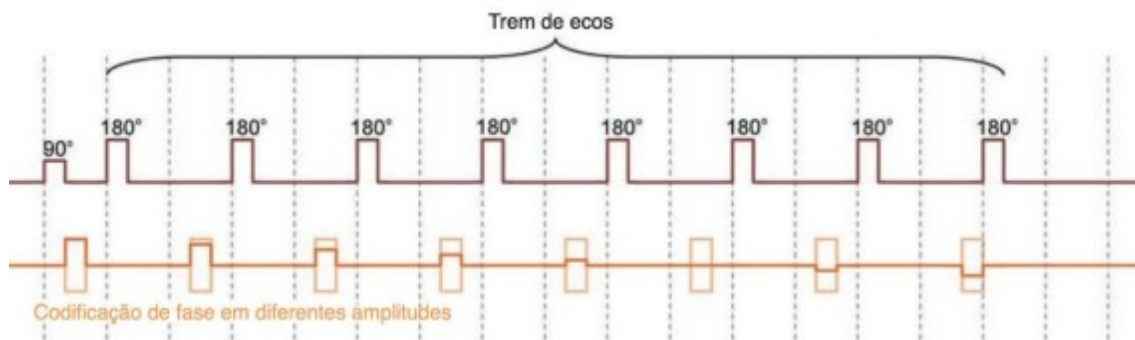
Figura 5 - Cortes axiais de RM Cerebral – Comparação entre T_2 convencional (à esquerda) e T_2^* (à direita)



Fonte: **Epilepsy - role of MRI**. Disponível em: <<https://radiologyassistant.nl/neuroradiology/epilepsy/role-of-mri>>. Acesso em: 7 abr. 2024.

A sequência Fast Spin Eco (FSE) é baseada na Spin Eco tradicional, mas aqui são aplicados múltiplos pulsos consecutivos de 180° em um único Tempo de Repetição (TR), o que possibilita o preenchimento de uma linha do Espaço K a cada eco recolhido, resultando em uma redução significativa no tempo de aquisição, o número de linhas é chamado de fator turbo ou comprimento do trem de ecos (Figura 6). Quanto mais alto o fator turbo, menor é o tempo de varredura da imagem, já que mais etapas de codificação de fase são realizadas por TR.

Figura 6 - Fator turbo



Fonte: Westbrook, *et al.* (2013, p. 120)

2.1.3 Tempo de Relaxação Longitudinal ou spin-rede T_1

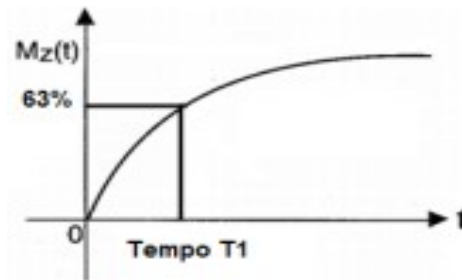
A aplicação de pulsos de radiofrequência (RF) fornece energia ao sistema, levando os prótons a um estado de maior energia. A relaxação nuclear é o processo no qual os spins excitados retornam ao estado de equilíbrio, liberando energia para o ambiente. O efeito da relaxação dos spins ocorre devido às trocas de energia entre spins (spin-spin) e entre os spins e suas vizinhanças (spin-rede), resultando no realinhamento do vetor de magnetização paralelamente ao campo B_0 (equilíbrio). Essa transferência de energia pode ser desencadeada pela presença de algum movimento molecular de vibração ou rotação na proximidade do próton, com uma frequência ω_1 equivalente à frequência ressonante ω_0 . Quanto mais próxima for a frequência ω_1 do valor de ω_0 , mais eficaz é a transferência de energia para a rede, facilitando o retorno dos prótons ao equilíbrio. Esses dois processos são conhecidos como relaxação transversal (T_2) e relaxação longitudinal (T_1), o tempo T_1 corresponde ao intervalo de tempo, após a interrupção de um pulso de 90° , durante o qual o momento magnético longitudinal (ML) demora para atingir 63% do seu valor de equilíbrio (Bushberg, *et al.*, 2012). A recuperação ocorre de forma exponencial, com uma constante de tempo (T_1) que

representa a velocidade do acoplamento dipolar dos momentos dos prótons com o ambiente. Essa dinâmica é descrita na equação (1).

$$M_z(t) = M_0 \left(1 - e^{-\frac{t}{T_1}} \right) \quad (1)$$

Onde M_z é a componente de magnetização na direção do eixo Z, M_0 é o módulo da magnetização inicial, T_1 é uma constante e t é o tempo. Quando $T_1 = t$, $M_z(t) = 0,63M_0$, indicando que 63% da magnetização já foi restaurada como é demonstrado na Figura 7.

Figura 7 - Gráfico da recuperação da magnetização longitudinal em função do tempo



Fonte: Hashemi, (1997, p. 307)

2.1.4 Tempo de relaxação transversal ou spin-spin T_2

Cada próton possui seu próprio campo magnético, que começa a desorganizar-se e a influenciar os prótons vizinhos em uma reação simultânea após cada pulso de RF, transferindo energia entre eles e perdendo a fase. Essa relação é denominada tempo de relaxação T_2 , também conhecido como relaxação transversal ou relaxação spin-spin. Este é o período após a interrupção de um pulso de 90° no qual o momento magnético transversal (MT) leva para decair para 37% do seu valor inicial. Nos tecidos biológicos, os valores numéricos de T_2 geralmente são menores do que os de T_1 , sendo o tempo T_2 maior em amostras mais fluidas.

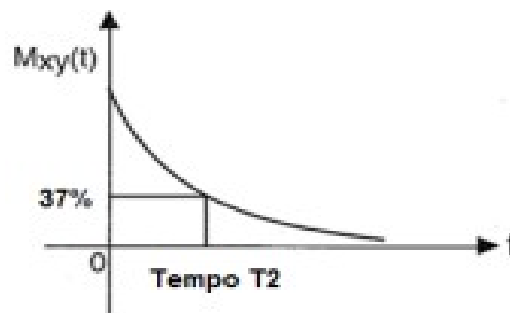
Após o pulso de 90° , os momentos magnéticos individuais dos spins mantêm coerência de fase. Com o tempo, essa coerência de fase desaparece devido às interações magnéticas com outros prótons nos tecidos, e o valor da magnetização no plano xy diminui até atingir zero. Portanto, a relaxação spin-spin refere-se à transferência de energia de um próton excitado para outro próton próximo, e a energia absorvida permanece como excitação de spin, em vez de ser transferida para o ambiente, como no processo de relaxação T_1 (Bushberg, *et al.*, 2012).

A relaxação no plano xy é mais rápida em comparação com a relaxação no plano z, a dinâmica da relaxação T_2 é definida como:

$$M_{xy}(t) = M_0 e^{\frac{-t}{T_2}} \quad (2)$$

Dado que T_2 é definido como sendo o coeficiente de decaimento exponencial da função que rege o sinal de magnetização, assim, quando $t = T_2$, $M_{xy}(t) = 0,37\%M_0$, como pode-se observar na Figura 8.

Figura 8 - Gráfico decaimento da magnetização transversal em função do tempo.



Fonte: Hashemi, (1997, p. 307)

Duas principais razões contribuem para a perda de coerência de fase no plano xy. A primeira é atribuída às flutuações no campo magnético dos próprios spins adjacentes, resultado de vibrações ou rotações moleculares (interação spin-spin). A segunda causa é a não homogeneidade do campo magnético local, intensificando ainda mais a relaxação no plano xy e acelerando a diminuição do sinal. Em função desse segundo processo, foi estabelecida uma outra constante de tempo, denominada T_2^i , que representa um período de relaxação mais curto, conforme expresso na equação (3):

$$\frac{1}{T_2^i} = \frac{1}{T_2} + \gamma \Delta B_0 \quad (3)$$

Onde o $\gamma \Delta B_0$ representa a taxa de declínio do sinal devido às não uniformidades do campo. Para compensar o declínio do sinal causado pela não uniformidade do campo magnético, pode ser utilizada uma sequência de pulsos de eco de spin. Para a sequência de eco de spin a intensidade do sinal obtido por MRI depende dos parâmetros descritos pela Equação (4):

$$SI = k\rho_H \left(1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}\right) e^{-\frac{TE}{T_2}} \quad (4)$$

Temos que k é a constante de proporcionalidade dependente do fluxo, perfusão e difusão, ρ_H é a densidade de spins da amostra (densidade de prótons), TR é o tempo de repetição (intervalo de tempo entre as repetições da sequência) e TE é o tempo entre o pulso de 90° e o máximo de amplitude no eco, e T_1 e T_2 são os tempos de relaxação longitudinal e transversal.

Os tempos de relaxação podem ser empregados para reajustar o contraste nas imagens de MRI, por meio de uma sequência de pulso específica e a configuração de seus tempos (parâmetros extrínsecos). As imagens ponderadas em T_1 e T_2 foram concebidas para gerar diferentes tipos de contraste nos tecidos (Hashemi, 1997).

A tabela a seguir lista a faixa de valores de T_1 , T_2 e ρ em 1,5T para tecidos encontrados em uma imagem de ressonância magnética da cabeça humana.

Tabela 1- Valores de T_1 , T_2 e ρ em 1,5T

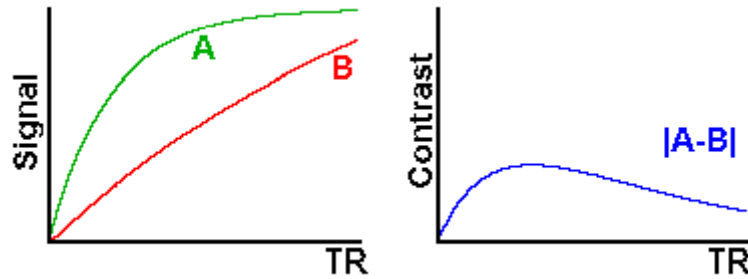
Fonte:	Tecido	T_1 (s)	T_2 (ms)	ρ^i	
(1996).	LCR	0,8 - 20	110 - 2000	70-230	Hornak,
$\rho^i = 111$	Branco	0,76 - 1,08	61-100	70-90	Onde
aquoso 12	Cinza	1,09 - 2,15	61 - 109	85 - 125	para NiCl_2
(cloreto	Meninges	0,5 - 2,2	50 - 165	5 - 44	mM
níquel).	Músculo	0,95 - 1,82	20 - 67	45 - 90	de
O	Adiposo	0,2 - 0,75	53 - 94	50 - 100	contraste,
C, entre					dois

tecidos A e B será igual à diferença entre o sinal do tecido A (S_A) e o do tecido B (S_B).

$$C = S_A - S_B \quad (5)$$

S_A e S_B são determinados pelas equações de sinal fornecidas na Equação (5). Para quaisquer dois tecidos haverá um conjunto de parâmetros instrumentais que produzem um contraste máximo. Por exemplo, numa sequência spin-eco, o contraste entre dois tecidos em função do TR é apresentado graficamente na curva abaixo representado pela Figura 9:

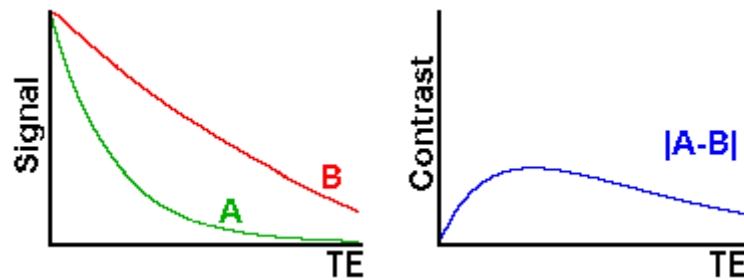
Figura 9 - Contraste entre dois tecidos em função do TR



Fonte: Hornak, (1996).

Uma curva de contraste para os tecidos A e B em função do TE é apresentada na curva representada pela Figura:

Figura 10 - Contraste entre dois tecidos em função do TE



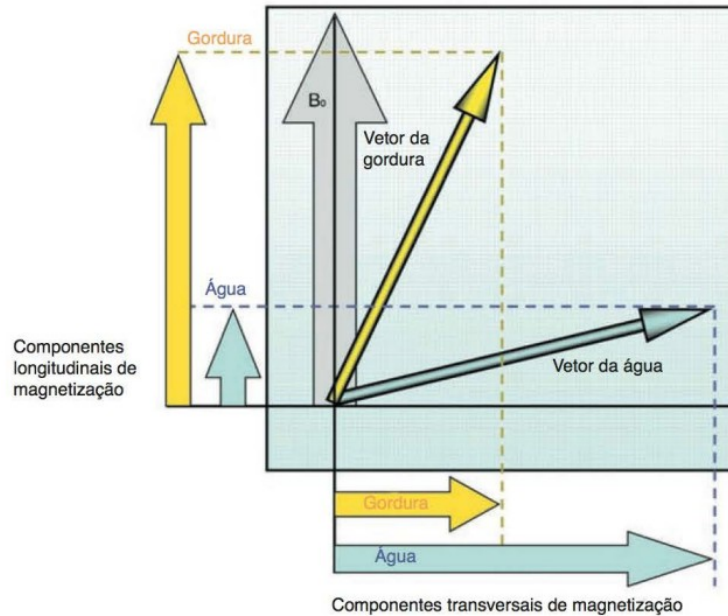
Fonte: Hornak, (1996).

2.1.5 Relaxação em diferentes tecidos orgânicos (gordura e água)

De acordo com Westbrook, Roth e Tabolt (2013), as moléculas de gordura são compostas por átomos de hidrogênio ligados a átomos de carbono e oxigênio, formando grandes moléculas conhecidas como lipídios, dispostas em arranjos próximos e com uma taxa de rotação molecular relativamente lenta. Por outro lado, as moléculas de água consistem em dois átomos de hidrogênio e um de oxigênio (H_2O), e suas moléculas estão dispersas, com uma taxa de rotação molecular relativamente rápida. O oxigênio presente na água tem uma

tendência a atrair elétrons que orbitam os núcleos de hidrogênio, o que torna a água mais suscetível aos efeitos do campo magnético principal.

Figura 11- Magnitude da magnetização transversal em função da amplitude do sinal.



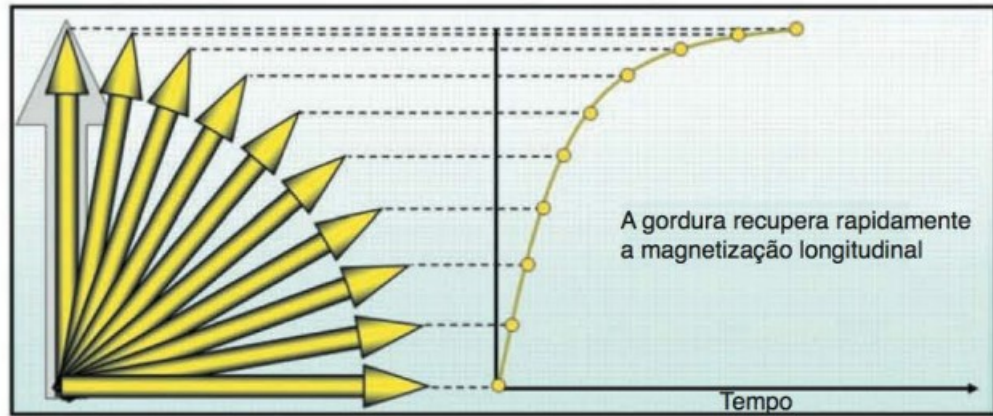
Fonte: Westbrook, *et al.* (2013, p. 19)

Nas moléculas de gordura, o carbono não atrai elétrons que orbitam o núcleo de hidrogênio, mantendo-os na nuvem de elétrons e protegendo assim o núcleo dos efeitos do campo magnético principal. A frequência de Larmor do hidrogênio na água é mais alta do que na gordura. O hidrogênio presente na gordura se recupera mais rapidamente ao longo do eixo longitudinal do que na água e perde a magnetização transversal de maneira mais rápida do que na água. Isso resulta em uma aparência diferente de água e gordura nas imagens de RM. Os dois extremos de contraste em RM são a gordura e a água como demonstra a Figura 11. Onde os vetores que representam a gordura são desenhados em amarelo e os vetores da água, em azul.

A recuperação T_1 ocorre quando os núcleos liberam energia para o ambiente que o contorna. Devido à sua baixa energia inerente, a gordura é capaz de absorver facilmente a energia dos núcleos de hidrogênio em sua estrutura molecular. A rotação molecular lenta na gordura permite que o processo de recuperação seja relativamente rápido, pois a taxa de rotação molecular se iguala à frequência de Larmor, facilitando uma eficiente troca de energia entre os núcleos de hidrogênio e a estrutura molecular circundante. Isso significa que os momentos magnéticos dos núcleos de gordura podem relaxar e recuperar rapidamente sua

magnetização longitudinal (Westbrook *et al.*, 2013). Assim, a gordura realinha-se rapidamente com B_0 , resultando em um curto tempo de recuperação T_1 como pode-se observar na Figura 12.

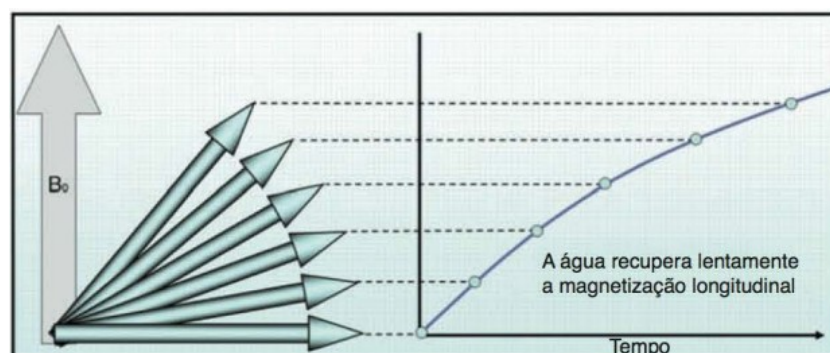
Figura 12 - Recuperação T_1 na gordura



Fonte: Westbrook, *et al.* (2013, p. 20)

A recuperação T_1 ocorre quando os núcleos cedem a energia adquirida do pulso de excitação de RF ao ambiente circundante. Devido à sua alta energia inerente, a água não consegue absorver facilmente energia em seu arranjo molecular a partir dos núcleos de hidrogênio. Na água, a mobilidade molecular é elevada, o que resulta em uma recuperação T_1 menos eficiente, pois a taxa de rotação molecular não se equipara à frequência de Larmor, impedindo uma troca eficiente de energia entre os núcleos de hidrogênio e a estrutura molecular circundante. Os momentos magnéticos da água levam mais tempo para relaxar e recuperar sua magnetização longitudinal. Assim, o realinhamento do vetor de magnetização efetivo (VME) da água com o campo magnético B_0 demora mais, resultando em um tempo T_1 prolongado para a água de acordo com a Figura 13 (Westbrook *et al.*, 2013).

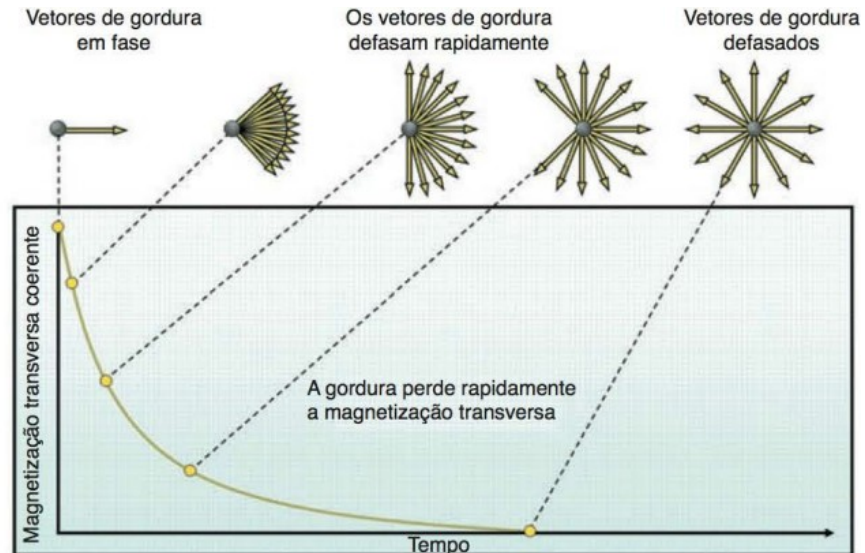
Figura 13 - Recuperação T_1 na água.



Fonte: Westbrook, *et al.* (2013, p. 20)

O decaimento T_2 é causado pela interação entre os campos magnéticos dos núcleos. Esse processo é eficiente para o hidrogênio na gordura devido à proximidade das moléculas, o que aumenta a probabilidade de ocorrerem interações spin-spin. Como resultado, os spins se desfasam rapidamente e a perda de magnetização transversal também ocorre de maneira rápida. Conseqüentemente, o tempo T_2 na gordura é curto, ilustrado na Figura 14.

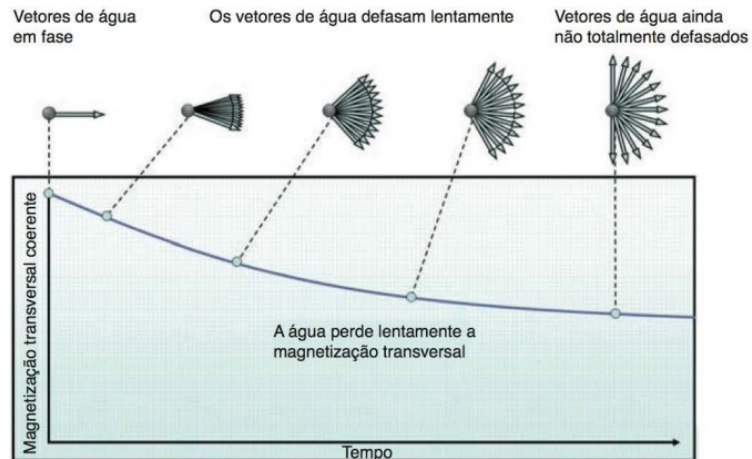
Figura 14 - Decaimento T_2 na gordura.



Fonte: Westbrook, *et al.* (2013, p. 21)

O decaimento T_2 na água é menos eficaz do que na gordura devido ao espaçamento entre as moléculas, o que diminui a probabilidade de ocorrência de interações spin-spin. Como resultado, os spins defasam lentamente e a perda de magnetização transversal ocorre de forma gradual. Portanto, o tempo T_2 da água é longo, como pode-se observar na Figura 15.

Figura 15 - Decaimento T_2 na água.

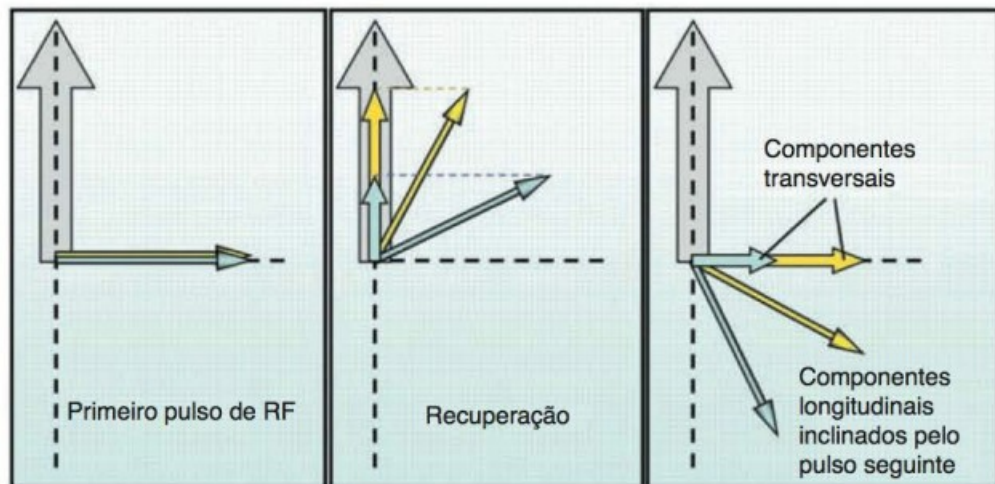


Fonte: Westbrook, *et al.* (2013, p. 22)

Devido ao tempo T_1 da gordura ser menor que o da água, o realinhamento do vetor da gordura com o B_0 ocorre mais rapidamente do que o da água. Assim, o componente longitudinal de magnetização da gordura é maior do que o da água. Após um determinado TR, mais curto que os tempos totais de relaxamento dos tecidos, é aplicado o próximo pulso de excitação de RF. Esse pulso inclina os componentes longitudinais de magnetização tanto da gordura quanto da água na direção do plano transversal, como mostra-se na Figura 16.

Devido à maior magnetização longitudinal na gordura antes do pulso de RF, há uma maior magnetização transversal na gordura após o pulso de RF, resultando em um alto sinal e uma aparência brilhante em uma imagem com contraste em T_1 . Por outro lado, devido à menor magnetização longitudinal na água antes do pulso de RF, há uma menor magnetização transversal na água após o pulso de RF, resultando em um baixo sinal e uma aparência escura em uma imagem com contraste em T_1 . Essas imagens são conhecidas como imagens ponderadas em T_1 (Westbrook *et al.*, 2013).

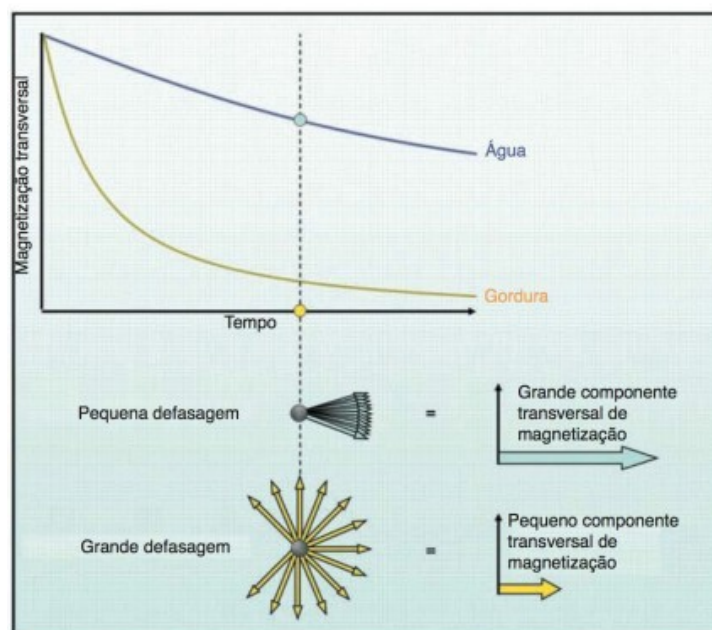
Figura 16 - Geração do contraste T_1 .



Fonte: Westbrook, *et al.* (2013, p. 22)

Como o tempo T_2 da gordura é menor do que o da água, o componente transversal de magnetização da gordura decai mais rapidamente. A magnitude da magnetização transversal na água é substancial, resultando em um alto sinal e uma aparência brilhante em uma imagem com contraste em T_2 . Por outro lado, a magnitude da magnetização transversal na gordura é reduzida. Portanto, a gordura exibe um sinal mais fraco e uma aparência escura em uma imagem com contraste em T_2 , de acordo com a Figura 17. Essas imagens são conhecidas como imagens ponderadas em T_2 .

Figura 17 - Geração de contraste T_2 .



Fonte: Westbrook, *et al.* (2013, p. 23)

O contraste por densidade protônica está ligado às discrepâncias na intensidade do sinal entre os tecidos, resultantes do número relativo de prótons de hidrogênio livres por unidade de volume. Para gerar contraste com base na densidade protônica entre os tecidos, o componente transversal da magnetização precisa refletir essas diferenças. Tecidos com alta densidade protônica, como o tecido cerebral, exibem um grande componente de magnetização transversal, portanto, um sinal alto, aparecendo brilhantes em uma imagem com contraste por densidade protônica. Por outro lado, tecidos com baixa densidade protônica, como o osso cortical, apresentam um componente de magnetização transversal pequeno, conseqüentemente, um sinal baixo, aparecendo escuros em uma imagem com contraste por densidade protônica. O contraste por densidade protônica é uma característica sempre presente na imagem e varia de acordo com as características individuais do paciente e da área examinada. Ele representa o contraste fundamental na RM, conhecido como ponderação por densidade protônica (Westbrook *et al.*, 2013).

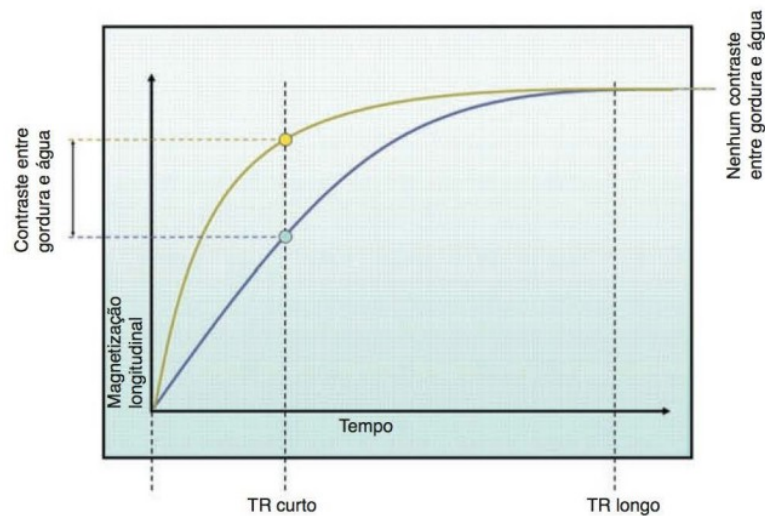
2.1.6 Ponderação

Todos os parâmetros intrínsecos de contraste mencionados anteriormente afetam simultaneamente o contraste da imagem, resultando em imagens com contrastes mistos. Isso implica que a leitura da imagem se torna desafiadora, deixando difícil determinar a contribuição relativa de cada parâmetro para o contraste observado na imagem. Portanto, é crucial ajustar o contraste da imagem para um dos parâmetros, isolando-o dos outros. Isso é realizado com base na compreensão de como os parâmetros extrínsecos de contraste influenciam a contribuição relativa de cada parâmetro intrínseco de contraste. O fluxo sanguíneo e o ADC, são controlados de forma especializada. Os outros mecanismos de ponderação, como T_1 , T_2 e densidade protônica. Para demonstrar o contraste ponderado em T_1 , densidade protônica ou T_2 , valores específicos de TR e TE são selecionados para uma sequência de pulsos específica. É essencial escolher adequadamente o TR e o TE (ponderação) para uma imagem, de modo que um mecanismo predomine sobre os outros dois (Westbrook *et al.*, 2013).

Em uma imagem ponderada em T_1 , o contraste é principalmente influenciado pelas diferenças nos tempos de relaxação T_1 entre a gordura e a água (bem como outros tecidos com sinais intermediários). O TR controla como cada vetor de gordura se recupera antes de ser excitado pelo pulso de RF subsequente. Para obter a ponderação em T_1 , o TR deve ser

suficientemente curto para evitar que tanto a gordura quanto a água tenham tempo suficiente para retornar completamente ao estado de equilíbrio. Se o TR for muito longo, tanto a gordura quanto a água retornam ao estado de equilíbrio e recuperam completamente sua magnetização longitudinal, resultando na perda do contraste entre seus tempos T_1 , de acordo com a Figura 18, onde TR controla o grau de ponderação em T_1 . Para a ponderação em T_1 , o TR tem de ser curto (Westbrook *et al.*, 2013).

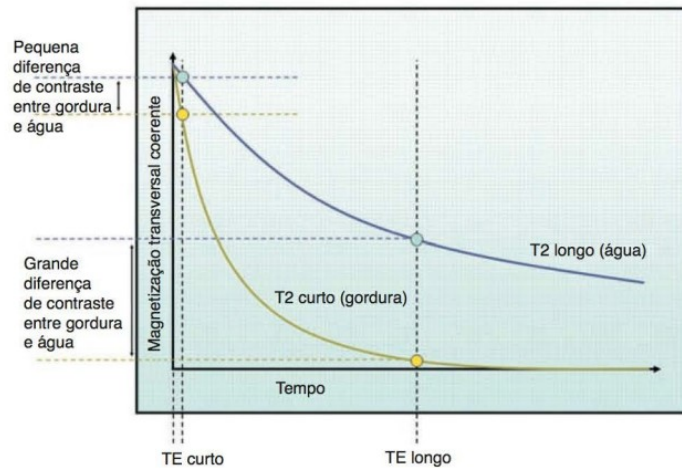
Figura 18 - As diferenças T_1 entre gordura e água.



Fonte: Westbrook, *et al.* (2013, p. 25)

Em uma imagem ponderada em T_2 , o contraste é principalmente determinado pelas diferenças nos tempos de relaxação T_2 entre a gordura e a água (bem como outros tecidos com sinais intermediários). O TE controla o decaimento T_2 que pode ocorrer antes da recepção do sinal. Para obter a ponderação em T_2 , o TE deve ser suficientemente longo para permitir que tanto a gordura quanto a água tenham tempo suficiente para decair. Se o TE for muito curto, nem a gordura nem a água terão tempo suficiente para decair, resultando na ausência de diferenças entre seus tempos T_2 , Figura 19, onde TE controla a ponderação em T_2 . Para a ponderação em T_2 , o TE tem de ser longo (Westbrook *et al.*, 2013).

Figura 19 - Diferenças T_2 entre gordura e água.

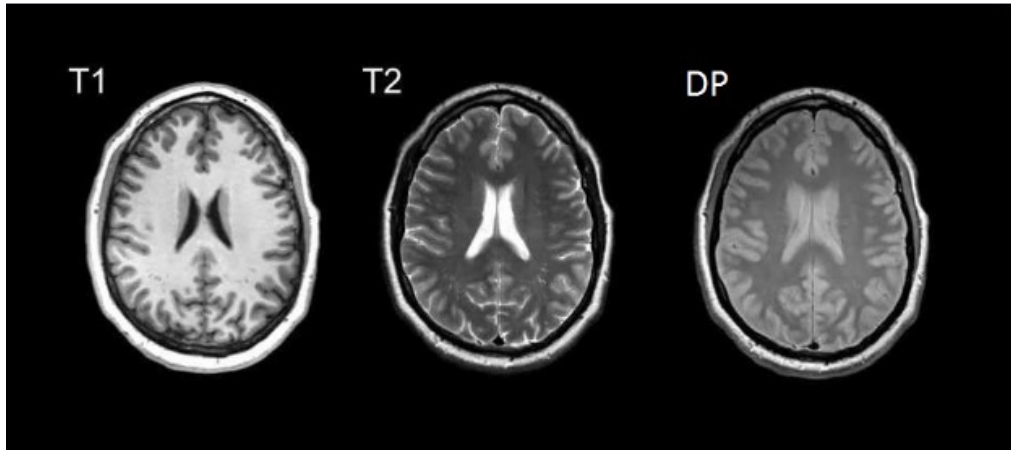


Fonte: Westbrook, *et al.* (2013, p. 25)

Em uma imagem ponderada pela densidade protônica, a diferença entre o número de prótons livres de hidrogênio por unidade de volume no paciente específico é o principal fator que determina o contraste. Sempre há algum grau de ponderação pela densidade protônica presente. Para alcançar essa ponderação, os efeitos de contraste em T_1 e T_2 precisam ser reduzidos para que a ponderação pela densidade protônica prevaleça. Um TR longo permite que tanto a gordura quanto a água recuperem completamente sua magnetização longitudinal, resultando em uma diminuição da ponderação em T_1 . Um TE curto não oferece tempo suficiente para que nem a gordura nem a água decoam, resultando em uma redução da ponderação em T_2 (Westbrook *et al.*, 2013).

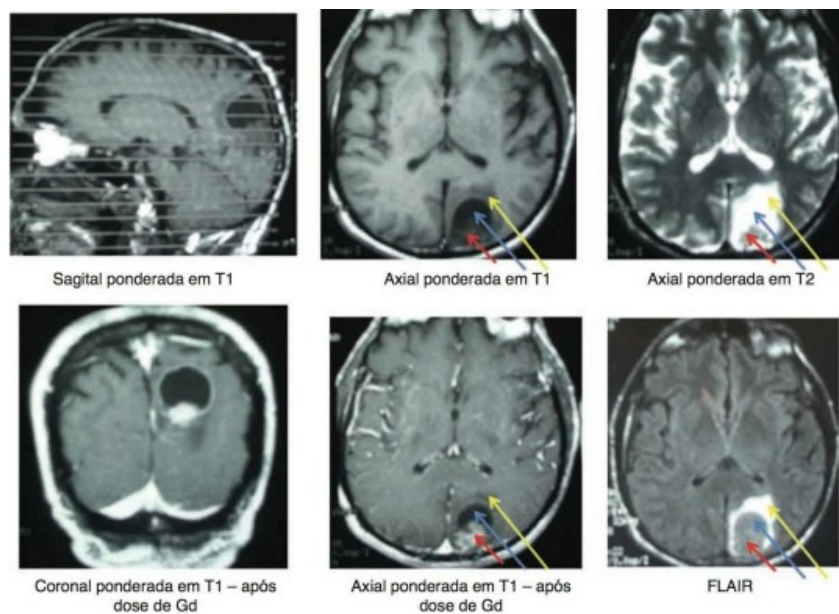
Em todas as imagens, o contraste resultante da densidade protônica intrínseca ocorre de forma concomitante aos mecanismos T_1 e T_2 , contribuindo para a formação do contraste. Para enfatizar um desses processos na imagem, é necessário reduzir a influência dos outros processos. Na Figura 20, pode-se observar imagens cerebrais dos três tipos de ponderação citados.

Figura 20 - Cortes axiais de RM Cerebral – Visão comparativa entre ponderações.



Disponível em: <<https://i.ytimg.com/vi/sz0qd5q6FDU/maxresdefault.jpg>>. Acesso em: 7 abr. 2024.

Figura 21 - Vários tipos de contraste usados na MR



Fonte: Westbrook, *et al.* (2013, p. 316)

A Figura 21 apresenta os tipos de contraste utilizados em RM, nota-se que a lesão na região posterior do cérebro exibe múltiplos componentes, como tumor, cisto e edema. Na imagem ponderada em T₁, a lesão aparece completamente escura, enquanto na imagem ponderada em T₂, ela se apresenta brilhante. As três setas destacam esses componentes específicos da lesão: a seta vermelha indica o tumor (com realce de gadolínio), a seta azul aponta para o componente cístico e a seta amarela indica o edema ao redor do componente cístico. É notável que a obtenção de imagens com diferentes contrastes, combinada com o uso de agentes de contraste, proporciona uma variedade de informações sobre essa lesão complexa. Além disso, é importante observar que o realce da lesão na imagem axial

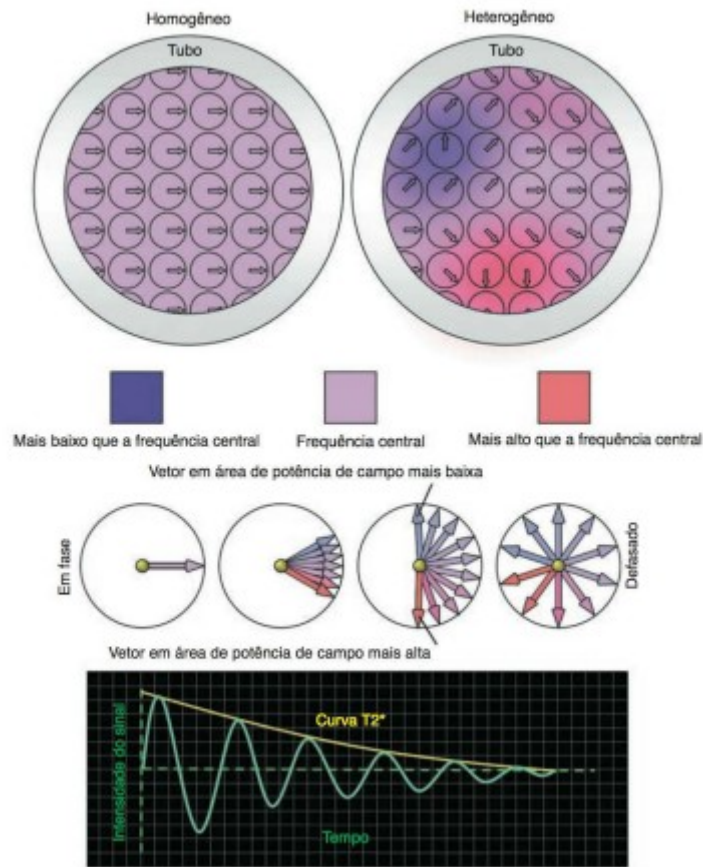
ponderada em T_1 após a administração de gadolínio difere do realce na imagem coronal ponderada em T_1 após a administração do mesmo contraste. A imagem axial foi capturada imediatamente após a injeção, enquanto a imagem coronal foi obtida posteriormente. O aumento de contraste na imagem coronal provavelmente ocorre devido a um atraso relativo após a administração do agente de contraste. Portanto, é recomendável realizar duas aquisições em planos diferentes após a administração de gadolínio, especialmente no caso de lesões no sistema nervoso central. Essas duas aquisições são essenciais para avaliar a arquitetura e a hemodinâmica da lesão: a arquitetura, visualizada em planos ortogonais, oferece informações sobre a forma da lesão, enquanto a hemodinâmica fornece dados sobre as características do realce de contraste e o fluxo sanguíneo em direção à lesão.

2.1.7 Decaimento T_2^*

Após a remoção de um pulso de excitação de RF, os processos de relaxação e o decaimento começam imediatamente. O decaimento T_2^* refere-se à diminuição da intensidade do sinal após a excitação pelo pulso de RF. Esse declínio é mais rápido que o decaimento T_2 , pois resulta da combinação de dois efeitos: o decaimento do próprio T_2 e heterogeneidades devido à defasagem do campo magnético.

Heterogeneidades são regiões dentro do campo magnético que não possuem a mesma intensidade do campo magnético externo. Algumas dessas regiões têm uma intensidade de campo magnético ligeiramente menor que a do campo magnético principal, enquanto outras têm uma intensidade ligeiramente maior (Westbrook *et al.*, 2013).

De acordo com a equação de Larmor, a frequência Larmor de um núcleo é proporcional à intensidade do campo magnético a que está exposto. Se o núcleo estiver localizado em uma área de heterogeneidade onde a intensidade do campo magnético é maior, a frequência de precessão do núcleo aumenta, resultando em uma aceleração. Por outro lado, se o núcleo estiver em uma área de heterogeneidade onde a intensidade do campo é menor, a frequência de precessão do núcleo diminui, levando a uma desaceleração, evento representado pela figura 22. Essa aceleração e desaceleração relativa, devido à heterogeneidade do campo magnético e às diferenças na frequência de precessão de certos tecidos, causam uma defasagem imediata dos spins e produzem um DIL, resultando em uma perda de sinal de decaimento T_2^* (Westbrook *et al.*, 2013). Essa defasagem é responsável pelo decaimento T_2^* e ocorre de maneira exponencial como pode-se observar na Figura 22.

Figura 22 - Heterogeneidades de campo e decaimento T_2^* 

Fonte: Westbrook, *et al.* (2013, p. 31)

2.1.8 Princípios Físicos de Ação dos Agentes de Contraste à Base de Quelatos de Gadolínio

Os meios de contraste que contêm gadolínio causam um aumento de sinal nas imagens ponderadas em T_1 . Para alcançar mudanças significativas na relaxação dos núcleos de hidrogênio, essenciais para obter um contraste eficaz em T_1 , é necessário que o íon paramagnético de gadolínio, esteja em contato direto com esses núcleos. Isso ocorre porque essas moléculas induzem o momento magnético dos núcleos de hidrogênio, levando a uma redução no tempo de relaxação longitudinal. Consequentemente, observa-se um aumento na intensidade do sinal nos tecidos, resultando em uma melhoria notável no contraste da imagem (Elias, *et al.*2008).

A presença de complexos gadolínio eleva tanto as taxas de relaxação longitudinal ($1/T_1$), quanto as taxas de relaxação transversal ($1/T_2$) nos núcleos dos solventes. Tanto as

taxas de relaxação diamagnéticas quanto as paramagnéticas são cumulativas e podem ser formuladas em uma única expressão (4), de acordo com Yazyev, *et al.* (2008).

$$\frac{1}{(T_i)_{obs}} = \frac{1}{(T_i)_d} + \frac{1}{(T_i)_p} \quad i=1 \text{ ou } 2 \quad (6)$$

Onde $(T_i)_{obs}$ é a taxa de relaxação observada no solvente, d é a taxas de relaxação diamagnética e p a taxas de relaxação paramagnética. A contribuição paramagnética é dependente da concentração de espécies paramagnéticas.

Na falta de interações entre soluto-soluto, a taxa de relaxação dos solventes é linearmente dependente da concentração das espécies paramagnéticas $[M]$, a relaxividade R_i , é definida como o coeficiente angular da equação (5).

$$\frac{1}{(T_1)_{obs}} = \frac{1}{(T_1)} + R_i[M] \quad (7)$$

Quando agentes de contraste são empregados na ressonância magnética, é medido o efeito que ele provoca. Na ressonância magnética é a interação do agente com os tecidos que determina o realce na imagem. O impacto de uma substância na taxa de relaxação é chamado de relaxividade. As moléculas de água têm uma rotação mais rápida do que a frequência de Larmor, resultando em uma relaxação ineficiente e permanência da coerência de fase. Os tempos T_1 e T_2 são diretamente influenciados pelos campos magnéticos locais, e qualquer substância que afete T_1 também afeta T_2 . Considerando que um tempo de relaxação T_1 curto e um tempo de relaxação T_2 longo aumentam a intensidade do sinal, e esses efeitos são opostos entre si, era de se esperar que fosse desafiador encontrar uma substância capaz de simultaneamente encurtar o tempo T_1 e prolongar o tempo T_2 .

Assim, a existência de substâncias paramagnéticas em uma solução modifica o tempo de relaxação dos núcleos de hidrogênio, provocando uma variação local na intensidade do sinal nas imagens de ressonância magnética. Dois fatores exercem influência nessa alteração nos tempos de relaxação da solução: a presença de substâncias paramagnéticas e seu nível de mobilidade (Yazyev, *et al.* 2008). A eficácia do efeito paramagnético requer a aproximação dos núcleos de hidrogênio aos núcleos dos íons paramagnéticos em torno de 5 Å. Dessa forma, cada interação química específica pode induzir relaxações com eficiências distintas, influenciadas pelas distâncias e pelo tempo de interação com o composto paramagnético.

A relaxação total de um agente paramagnético é dada, portanto pela equação (6).

$$\left(\frac{1}{T_1}\right)_p = \left(\frac{1}{T_1}\right)_{esfera\ interna} + \left(\frac{1}{T_1}\right)_{esfera\ externa} \quad (8)$$

A participação na relaxação longitudinal (ou relaxação spin-rede), em relação à esfera interna, provém do mecanismo químico envolvendo a troca de moléculas de água entre a esfera de coordenação interna do núcleo do íon paramagnético ou de algum sítio de hidratação próximo ao metal. Esse processo envolve a interação das moléculas de água ligadas ao íon com aquelas dispersas no solvente, dado pela equação:

$$\left[\frac{1}{T_1} \right]_{\text{esfera interna}} = \frac{P_M q}{T_{1M} + \tau_M} \quad (9)$$

Tendo que P_M é a fração molar do íon paramagnético, q é o número de moléculas ligadas por íon paramagnético, T_{1M} é o tempo de relaxação dos prótons das águas ligadas ao metal e τ_M é o tempo de permanência da água ligada ao íon metálico (Lauffer, 1987).

O tempo de relaxação T_{1M} é um parâmetro que mede a rapidez com que os spins de prótons de hidrogênio retornam ao estado de equilíbrio. Ele é determinado pela equação de Solomon-Bloembergen, que considera a interação entre os spins de prótons de hidrogênio. Essa interação pode ser causada pela proximidade dos spins, ou pela ligação entre eles. A soma das contribuições dessas interações é igual ao tempo de relaxação T_{1M} (Yazyev, 2008).

$$\frac{1}{T_{1M}} = \frac{2}{15} \frac{\gamma_1^2 g^2 S(S+1) \beta^2}{r^6} \left[\frac{7\tau_c}{(1+\omega_s^2 \tau_c^2)} + \frac{3\tau_c}{(1+\omega_1^2 \tau_c^2)} \right] + \frac{3}{2} S(S+1) \left(\frac{A}{\hbar} \right)^2 \left[\frac{\tau_e}{1+\omega_s \tau_c^2} \right] \quad (10)$$

Na equação (8), γ_1 é a razão giromagnética, g^2 é o fator eletrônico, S é o spin eletrônico total do íon metálico, β é o magnéton de Bohr, r é a distância entre o próton e o íon metálico, ω_s e ω_1 são as frequências de precessão de Larmor eletrônica e protônica, e $\frac{A}{\hbar}$ é a constante de acoplamento hiperfina elétron-núcleo.

Os mecanismos de relaxação dipolar e escalar são modulados pelos tempos de correlação τ_c e τ_e , que são definidos matematicamente pelas seguintes equações:

$$\frac{1}{T_C} = \frac{1}{T_{1e}} + \frac{1}{\tau_M} + \frac{1}{\tau_R} \quad (11)$$

$$\frac{1}{T_e} = \frac{1}{T_{1e}} + \frac{1}{\tau_M} \quad (12)$$

Onde T_{1e} é o tempo de relaxação longitudinal spin elétron, τ_M é o tempo de permanência da água ligada ao íon metálico, e τ_R é o tempo rotacional do complexo metal-água. Assim, a capacidade dos complexos de gadolínio em influenciar as taxas de relaxação dos prótons da água decorre do eficiente acoplamento dipolar magnético entre os elétrons desemparelhados do íon Gd^{+3} e os spins nucleares. Esse processo pode ocorrer por meio de dois mecanismos distintos: a difusão das moléculas de água próximas ao complexo paramagnético, devido a contribuição da esfera externa e a troca das moléculas de água do sítio de coordenação para o solvente circundante, contribuição da esfera interna.

2.2 Agentes de Contraste

Todos os estudos clínicos por imagem devem evidenciar contraste entre as características anatômicas normais e entre a anatomia e uma patologia. Sem diferença de contraste torna-se impossível detectar anormalidades no organismo. Uma das principais vantagens da ressonância magnética (RM) em comparação com outras modalidades de imagem é sua excelente capacidade de discriminação dos tecidos moles. As características de contraste de cada imagem dependem de várias variáveis, e compreender os mecanismos que interferem no contraste da imagem em RM é crucial.

Para que a patologia ou qualquer tecido seja visível em uma imagem de ressonância magnética, deve haver contraste ou diferença na intensidade do sinal entre ela e o tecido adjacente. A intensidade do sinal, S , é determinada pela equação do sinal para a sequência de pulso específica usada. Os fatores que afetam o contraste em estudos diagnósticos por imagem são comumente categorizados em duas classes distintas. Os parâmetros de contraste intrínsecos são determinados por características inerentes aos tecidos orgânicos e não podem ser alterados. Por outro lado, os parâmetros de contraste extrínsecos são passíveis de modificação, permitindo ajustes para otimizar a qualidade da imagem e melhorar a precisão do diagnóstico.

Os parâmetros de contraste intrínsecos são:

- tempo de recuperação T_1 ;
- tempo de decaimento T_2 ;
- densidade protônica;

- fluxo;
- T_2^* ;
- coeficiente de difusão aparente (ADC, *apparent diffusion coefficient*).

Todos esses fatores são intrínsecos aos tecidos orgânicos e não estão sujeitos a alterações. Já os parâmetros de contraste extrínsecos são fatores selecionados pelo operador no console. Os parâmetros que são selecionados dependem da sequência de pulso que será empregada (Hornak, 1996), a seguir contém exemplos de fatores extrínsecos:

- TR (tempo de repetição);
- TE (tempo de eco);
- ângulo de inclinação;
- TI (tempo de inversão);
- T_2^* ;
- fator turbo/comprimento do trem de ecos;
- Valor de B_0 .

Onde T_2^* cai em ambas as listas porque contém uma componente dependente da homogeneidade do campo magnético e dos movimentos moleculares.

Uma imagem de RM exhibe contraste quando apresenta áreas de alto sinal (brancas na imagem) e áreas de baixo sinal (escuras na imagem), enquanto algumas áreas podem mostrar um sinal intermediário (em uma escala de cinza entre o branco e o preto). O vetor de magnetização efetivo (VME) pode ser decomposto em vetores individuais dos tecidos presentes no organismo do paciente, como gordura, líquido cefalorraquidiano (LCR) e músculos. Um tecido exibirá um sinal de alta intensidade se possuir um grande componente de magnetização coerente transversal em TE. Nesse caso, a amplitude do sinal recebido pela bobina será alta, resultando em uma área brilhante na imagem. Por outro lado, um tecido mostrará um sinal de baixa intensidade se tiver um pequeno componente de magnetização coerente transversal em TE, levando a uma amplitude de sinal recebido pela bobina reduzida e, conseqüentemente, a uma área escura na imagem.

O contraste nas imagens é predominantemente obtido através de mecanismos de recuperação em T_1 , decaimento em T_2 e densidade protônica ou de spin. A densidade protônica de um tecido refere-se ao número de prótons de hidrogênio livres por unidade de volume do tecido. Quanto maior a densidade protônica de um tecido, maior será a

disponibilidade de sinal deste tecido. A relaxação em T_1 e T_2 depende de três fatores, que são descritos por:

- Energia inerente ao tecido: Quando a energia inerente é baixa, o arranjo molecular tem uma maior capacidade de absorver a energia dos núcleos de hidrogênio. Tecidos com baixa energia inerente atuam como esponjas, absorvendo facilmente a energia dos núcleos de hidrogênio durante o processo de relaxação. Por outro lado, tecidos com alta energia inerente têm dificuldade em absorver essa energia, funcionando mais como toalhas de papel e sendo menos eficazes na absorção de energia durante o processo de relaxação. Esse fenômeno é particularmente evidente no processo de relaxação em T_1 , que envolve a troca de energia entre os núcleos de hidrogênio e o arranjo molecular (rotação-quadratura ou spin lattice);

- Proximidade entre as moléculas: Em tecidos onde as moléculas estão muito próximas umas das outras, há uma interação mais eficaz entre os campos magnéticos dos núcleos de hidrogênio circundantes. Por outro lado, quando as moléculas estão dispersas, essa interação é menos eficaz. Isso é especialmente relevante no processo de decaimento em T_2 , que depende da eficiência das interações entre os campos magnéticos dos núcleos de hidrogênio circundantes (spin-spin).

- Equivalência entre a taxa de rotação molecular (*molecular tumbling rate*) e a frequência de Larmor do hidrogênio: Quando há uma boa equivalência entre esses dois parâmetros, a troca de energia entre os núcleos de hidrogênio e o arranjo molecular é eficiente. Isso é semelhante ao conceito de ressonância, onde a troca de energia é mais eficaz quando aplicada na mesma frequência que a frequência de Larmor do hidrogênio. Por outro lado, quando a equivalência é baixa, a troca de energia não é tão eficiente.

2.2.1 Materiais Utilizados como Agentes de Contraste

Uma imagem de RM tem contraste se houver áreas de alto sinal (brancas na imagem) e áreas de baixo sinal (escuras na imagem). Algumas áreas apresentam sinal intermediário (escala de cinza entre o branco e o preto). Uma das formas de melhorar o contraste nos exames de ressonância magnética nuclear por imagem é a introdução de um agente de contraste. Os agentes de contraste pertencem a uma única classe de fármacos que melhoram o contraste da imagem entre um tecido normal e um doente, permitindo-se investigar a função deste órgão ou tecido e o fluxo sanguíneo no mesmo, isto acontece, pois após a administração

do agente de contraste, ele acumula no órgão ou tecido a ser investigado e altera a taxa de relaxação dos prótons da água presente neste órgão ou tecido.

Substâncias paramagnéticas, materiais ferromagnéticos e superparamagnéticos são utilizados como agentes de contraste em exames de MRI. As substâncias paramagnéticas possuem uma susceptibilidade positiva ao campo aplicado favorecendo a relaxação dos prótons assim como as substâncias ferromagnéticas e superparamagnéticas que aumentam consideravelmente a taxa de relaxação dos prótons da água.

Atualmente no mercado existem duas grandes classes de agentes, conhecidos como agentes ponderados em T_1 e agentes ponderados em T_2 . Os agentes ponderados em T_1 aumentam a taxa de relaxação longitudinal ($1/T_1$) dos prótons da água no tecido em relação à taxa de relaxação transversal ($1/T_2$), estes são os agentes positivos, pois aumentam a intensidade do sinal encurtando T_1 , formando imagens mais claras. O parâmetro T_1 representa o tempo de relaxação spin-rede, que é a constante de tempo para o restabelecimento da magnetização longitudinal (Rohrer, *et al.*2005). São predominantes em complexos de compostos com propriedades paramagnéticas, principalmente de metais de transição, como gadolínio (Gd^{+3}), manganês (Mn^{+2} , Mn^{+3}), ferro (Fe^{+2} , Fe^{+3}), lantanídeo (La^{+3}) e disprósio (Dy^{+3}). Os agentes ponderados em T_2 aumentam a taxa de relaxação transversal ($1/T_2$) dos prótons da água no tecido seletivamente, diminuindo a intensidade do sinal (agente negativo) formando imagens mais escuras, o parâmetro T_2 representa o tempo de relaxamento spin-spin, que é a constante de tempo para a defasagem da magnetização transversal. São predominantes em compostos que possuem propriedades ferromagnéticas e superparamagnéticas (Caravan, *et al.*1999). Várias proteínas que possuem ferro, como a ferritina e a hemoglobina produzem contraste endógeno de T_2 . Na tabela 2 encontram-se os agentes de contraste que estão atualmente disponíveis no mercado.

Tabela 2 - Agentes de contraste em uso atualmente

Agente	Estrutura química	Classe	Alvo	Industria
Magnevist	Gd-DTPA	Agente T_1	Agente extracelular	Schering AG, Alemanha
Omniscan	Gd-DTPA-BMA	Agente T_1	Agente extracelular	Amersham-Nycomed, Noruega
Agente	Estrutura	Classe	Alvo	Industria

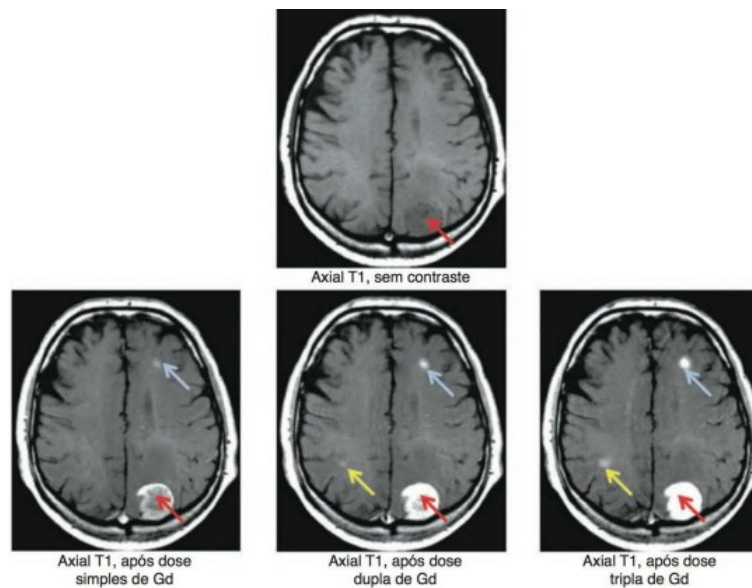
química				
ProHance	Gd-DO3A-HP	Agente T ₁	Agente extracelular	Bracco Imaging, Italia
Dotarem	Gd-DTOA	Agente T ₁	Agente extracelular	Guerbet SA, França
OptiMARK	Gd-DTPA-BMEA	Agente T ₁	Agente extracelular	Mallinckrodt, Inc, EUA
Gadovist	Gd-DO3A-Butriol	Agente T ₁	Agente extracelular	Schering AG, Alemanha
Multihance	Gd-BOPTA, Gadobenato	Agente T ₁	Agente específico (fígado)	Bracco Imaging, Italia
Eovist	Gd-EOB-DTPA, Gadoxetato	Agente T ₁	Agente específico (fígado)	Schering AG, Alemanha
Teslascan	Mn-DPDP, Mangafodipir	Agente T ₁	Agente específico (fígado)	Amersham Imaging, Grã-Bretanha
Feridex	Partículas de óxido de ferro, Ferumoxida	Agente T ₂	Agente específico (fígado)	Berlex, EUA
Endorem	Partículas de óxido de ferro	Agente T ₂	Agente específico (fígado)	Guerbet, França
Resovist	Nanopartículas de óxido de ferro revestidas com carboxidextrana (60 nm)	Agente T ₂	Agente específico (fígado)	Schering AG, Alemanha

Fonte: Yan *et al.* (2007, e6)

Na Figura 23, a imagem na parte superior não foi realçada, enquanto a imagem no canto inferior esquerdo foi aprimorada com uma única dose de gadolínio. A lesão metastática

maior, identificada pela seta vermelha e localizada na região posterior esquerda do cérebro do paciente, é relativamente evidente mesmo sem contraste. No entanto, as lesões metastáticas menores, destacadas pela seta azul no lobo frontal esquerdo do cérebro do paciente e pela seta amarela no lobo parietal direito do paciente, são praticamente invisíveis na imagem sem contraste. Para tornar visíveis as lesões metastáticas menores, é necessário duplicar a dose (imagem central inferior). Para uma melhoria adicional na visualização, pode ser necessário triplicar a dose (imagem inferior à direita).

Figura 8 -Imagens axiais do cérebro, ponderadas em T1, em paciente com metástase.



Fonte: Westbrook, *et al.* (2013, p. 319)

Os agentes não protônicos, como os perfluorocarbonos, que não afetam as taxas de relaxação dos prótons da água, mas produzem baixa intensidade do sinal em virtude da ausência de prótons na sua estrutura, representam a terceira classe de agentes de contraste (Yan, *et al.*2007).

Os principais compostos utilizados como agente de contraste superparamagnéticos são constituídos de partículas de óxido de ferro revestidas com materiais macromoleculares: dextrana, carboxidextrana, outros polissacarídeos, quitosana, amido, heparina, albumina e poliestireno (Yan, *et al.*2007). O elemento ferro, presente nos óxidos de ferro, são de grande interesse científico quando comparados com outros metais de transição, por ser um metal pesado biocompatível, com importância nutricional na produção de hemácias do sangue e no transporte de oxigênio para as células do corpo (Chandra, *et al.*2011).

As partículas de óxido de ferro são classificadas em três classes de acordo com o diâmetro de suas partículas. Diâmetros menores que 50 nm, são classificadas como ultrapequenas (*ultra-small superparamagnetic iron oxide nanoparticles* - USPIOs), com diâmetros maiores que 50 nm são conhecidas como partículas de ferro superparamagnéticas (*superparamagnetic iron oxide nanoparticles*- SPIOs) e com diâmetro de partículas acima de 200 nm são conhecidas como grandes partículas superparamagnéticas (Yan, *et al.*2007). As nanopartículas de óxido de ferro (NPOFe), com núcleos menores que 10 a 30 nm, exibem comportamento superparamagnético à temperatura ambiente. Os agentes de contraste ferromagnéticos alteram o contraste distorcendo o campo magnético B_0 em torno do material ferromagnético no agente de contraste. Isto altera o T_2^* das moléculas de água ao redor do agente de contraste ferromagnético (Teja, *et al.*2009).

A magnetita (Fe_3O_4) e a maghemita ($\gamma-Fe_2O_3$) pertencem a classe de materiais de óxidos metálicos magnéticos denominados de ferritas cúbicas e são classificadas como estruturas cristalinas de espinélio, são os principais óxidos de ferro que constituem as nanopartículas superparamagnéticas.

A magnetita é um mineral primário, é o mineral ferrimagnético mais importante da natureza e está presente em rochas magmáticas, rochas ígneas, sedimentares e metamórficas. Durante o processo de intemperismo, observa-se uma propensão à acumulação da magnetita nas frações mais grosseiras de sedimentos e solos (Allan *et al.*, 1988; Resende *et al.*, 1988; Costa *et al.*, 1999). No decorrer do processo de pedogênese, influenciado por intemperismo físico e oxidação, ocorre a transformação da magnetita em maghemita. Este fenômeno é frequentemente observado na fração argila dos solos (Resende *et al.*, 1988; Fontes & Weed, 1991), é frequentemente identificada em solos formados a partir de rochas básicas, podendo representar uma participação de até 40% nos conteúdos de óxidos de ferro (Costa *et al.*, 1999). Este mineral possui uma estrutura cristalina que se assemelha à da magnetita, sendo considerado um polimorfo da hematita.

A maghemita ($\gamma-Fe_2O_3$) representa a forma oxidada da magnetita, sendo designada pela letra γ para distingui-la da hematita, que compartilha a mesma fórmula química. Similar à magnetita, a maghemita exibe uma estrutura espinélio inversa, constituindo uma rede cúbica de face centrada. No processo de oxidação, um íon Fe^{2+} se desloca do sítio B, criando uma vacância na estrutura cristalina, enquanto outro íon Fe^{2+} se converte em Fe^{3+} . Se considerarmos que o momento magnético de um íon Fe^{3+} no sítio A é oposto ao de outro íon Fe^{3+} no sítio B, isso implica que, para cada 8/3 de íons Fe^{3+} (o total de íons Fe^{3+}), permanecem

2/3 de íons Fe^{3+} cujos momentos magnéticos contribuem para o ferrimagnetismo da maghemita (Resende *et al.*, 1988; Fontes & Weed, 1991)

Partículas pequenas ($< 1 \mu\text{m}$) exibem um único domínio magnético e são classificadas como partículas ferrimagnéticas superparamagnéticas, um exemplo é maghemita existente na fração argila dos solos (Costa *et al.*, 1999). Por outro lado, partículas maiores, como a magnetita, têm a capacidade de exibir diversas zonas de magnetização, ou seja, são caracterizadas por possuir múltiplos domínios magnéticos (Dearing, 1999), sendo denominadas partículas ferrimagnéticas de multidomínios.

A maioria dos agentes de contraste SPIONs apresenta um núcleo com dimensões variando entre 5 e 20 nm, revestido por um material biocompatível e inerte, conferindo-lhes solubilidade em ambientes aquosos. Os núcleos exibem propriedades superparamagnéticas, resultando em uma relaxividade maior em comparação com substâncias paramagnéticas, devido aos seus momentos magnéticos serem maiores quando submetidos a um campo magnético (Jasanoff, 2008; Rudin, 2005; NA, *et al.* 2009).

Na forma de ferrofluidos, as SPIONs formam suspensões magnéticas finamente divididas em um meio líquido (Frey, *et al.* 2009). Tendo como característica importante a possibilidade de manipulação e controle mediante um campo magnético externo, sendo capaz de penetrar em células e tecidos humanos, alcançando-se um determinado alvo quando injetadas no organismo. A superfície das SPIONs pode ser passível de ser funcionalizada com diferentes ligantes, que favorecem a interação com o meio biológico (Figuerola, *et al.* 2010; Schladt, *et al.* 2011).

Essas partículas são eliminadas eficientemente pelas células do retículo endotelial, elas estão sendo avaliadas como agentes de contraste para o fígado, baço, linfonodos (uso oral); além de serem empregadas também em exames do cérebro e rins (Yan, *et al.* 2007). Os agentes paramagnéticos mais conhecidos são os complexos de metais de transição com elétrons desemparelhados (Fe^{+2} , Fe^{+3} , Mn^{+2} , Mn^{+3}) e terras raras (Gd^{+3} , Dy^{+3}) (Caravan, *et al.* 1999; Debroye, *et al.* 2014; Yan, *et al.* 2007). Sendo o mais utilizado o íon gadolínio complexado a um agente quelante, pois em sua forma iônica apresenta alta toxicidade e biodistribuição indesejável, o gadolínio contém uma alta aceitação devido à presença de sete elétrons não emparelhados, alta relaxividade e um número de coordenação total igual a nove. Mais comuns que os contrastes à base de nanopartículas ferromagnéticas, os contrastes contendo íons de gadolínio ainda são os mais utilizados no Brasil (Estelrich, *et al.* 2015). No mercado tem-se também disponível um agente de contraste que possui o íon Mn^{2+} como

principal agente relaxante. Estes agentes de contraste são diferenciados por suas características físico-químicas, sendo as mais importantes, a estabilidade, viscosidade e osmolaridade.

Antigamente havia um agente chamado perfluorcarbono (Perflubron®) que tornava o intestino escuro nas imagens ponderadas em T_2 . O perfluorcarbono é uma substância que retém oxigênio. Durante algum período, esse agente foi aprovado pela FDA como meio de contraste para RM. No entanto, como raramente era utilizado, não há mais disponibilidade comercial para uso como agente de contraste. Atualmente, algumas instituições usam sucos, como os de mirtilo ou de manga como agentes de realce, para tornar o intestino escuro nas imagens ponderadas em T_2 . Também é utilizado gadolínio diluído para realçar o intestino. Além disso, soluções diluídas de bário podem ser empregadas para fazer com que o conteúdo intestinal apareça escuro. O ar também é utilizado como efetivo agente de contraste negativo no reto (Westbrook *et al.*, 2013).

2.2.2 Agentes de Contraste à Base de Quelatos de Gadolínio

O gadolínio, um metal pertencente à família dos lantanídeos, exibe propriedades ferromagnéticas. Naturalmente, ocorre em conjunto com outros 16 elementos, coletivamente denominados elementos terras-raras (ETR). Esses elementos são encontrados em diferentes formas, como óxidos, carbonatos, silicatos e fosfatos, distribuindo-se por toda a crosta terrestre em minerais como monazita, bastnasita e apatita. No mineral, o óxido de gadolínio representa uma parcela que varia de 0,7% a 4,0% das terras-raras, contribuindo para uma concentração total de ETR nos minerais em torno de 4% (McGill; Mathey, 1993). A extração do gadolínio do mineral é um processo desafiador, e este elemento, apresentando-se como um cristal branco prateado, encontra aplicações em componentes eletrônicos. Além disso, na área médica, é utilizado na forma de quelatos em soluções compostas para aprimorar a qualidade de exames de imagem (Elias, *et al.* 2008).

O íon Gd^{3+} exibe o máximo de elétrons desemparelhados possível, caracterizado por uma configuração eletrônica de valência 4f, conferindo-lhe a máxima paramagneticidade entre os íons estáveis dos metais. Além disso, a lenta relaxação do spin eletrônico do Gd^{3+} é um fator adicional vantajoso, juntamente com a notável estabilidade termodinâmica e cinética apresentada por esses compostos. Essas características favorecem uma dissociação reduzida

entre o ligante e o metal no interior do organismo (Yang *et al.*, 2008; Hermann *et al.*, 2008; Mazzola, 2009).

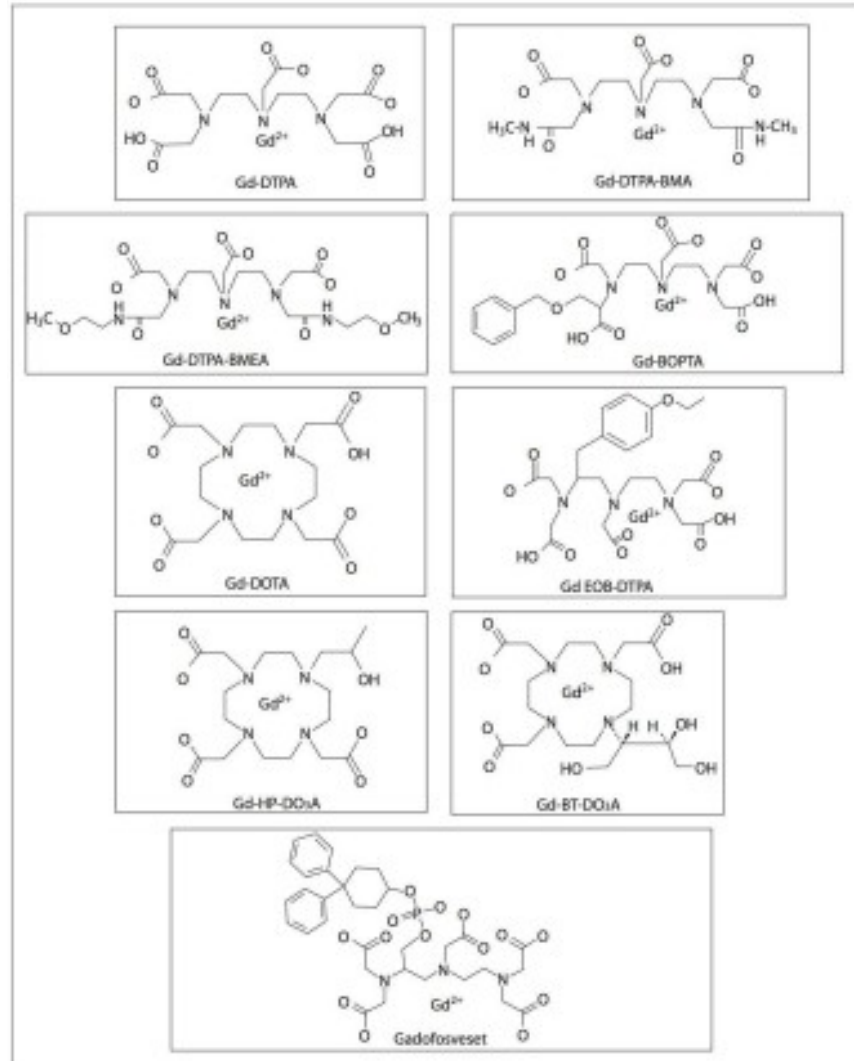
O Gd deve estar na forma iônica (Gd^{3+}) para dissolver-se em água e atuar como agente de contraste. No entanto, é importante destacar que o Gd^{3+} livre é altamente tóxico e tem o potencial de precipitar em diversos tecidos (Perazella *et al.*, 2007). Portanto, todos os agentes de contraste contendo gadolínio incorporam quelantes em sua composição, os quais se dividem em duas categorias estruturais: os macrocíclicos, nos quais o Gd^{3+} está confinado no interior da molécula, dificultando sua liberação e proporcionando uma camada adicional de proteção; e os lineares, que são mais propensos à instabilidade. No que diz respeito à carga, esses agentes de contraste podem ser iônicos ou não iônicos (Runge, 2001).

Os íons de gadolínio são altamente tóxicos, mas podem ser usados como agentes de contraste em RM se estiverem ligados a uma substância chamada quelato. O quelato é uma molécula que tem vários sítios de ligação, que se ligam aos íons de gadolínio. O primeiro quelato usado como agente de contraste em ressonância magnética foi o DTPA (ácido dietilenotriaminopentacético). O DTPA se liga a oito de cada nove sítios de ligação do íon de gadolínio, deixando o nono livre para que as moléculas de água se aproximem do material paramagnético. A ligação do íon de gadolínio ao quelato reduz drasticamente sua toxicidade, o que permite que ele seja excretado pelo organismo de forma mais rápida e segura (Westbrook *et al.*, 2013)

Além do DTPA, outro quelato de gadolínio utilizado é o gadobenato de dimeglumina, também conhecido como Gd-BOPTA. Sendo um agente de alta relaxividade, maior que a dos agentes à base de gadolínio convencionais. Ele é usado na Europa há vários anos e recentemente foi aprovado no Brasil. E será comercializado com a marca Multihance®. Disponível na forma injetável, na concentração de 529 mg/mL. O medicamento é indicado como AC para uso diagnóstico em ressonância magnética do fígado, da mama, do cérebro e da medula espinhal, e em angiografia por ressonância magnética. Devido sua alta relaxividade, o Gd-BOPTA administrado em dose padrão (0,1 mmol/kg), fornece o mesmo realce que uma dose dupla (0,2 mmol/kg) dos agentes convencionais. O fármaco é fabricado pela empresa Patheon Itália S.p.A, localizada na Itália, e a dona do registro do medicamento no Brasil é a empresa Bracco Imaging do Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda, localizada em São Paulo-SP (Anvisa, 2022). O gadobenato de dimeglumina tem se mostrado promissor para a aquisição de imagens do fígado, pois é excretado pelos rins, mas também, em menor grau, pelo sistema hepatobiliar (Westbrook *et al.*, 2013)

Os nove complexos de Gd predominantemente utilizados como agentes de contraste são mostrados na Figura 24. Somente as partes contendo Gd são exibidas em vez de uma fórmula química completa, moléculas de água coordenadas (1 em todos os casos) foram omitidas para maior clareza (Hermann *et al.*, 2008)

Figura 24- Agentes de contraste clinicamente utilizados.



Fonte: Westbrook, *et al.* (2013, p. 323)

Os agentes de contraste que possuem quelatos do íon Gadolínio como princípio ativo apresentam altos níveis de tolerância quando administrados aos pacientes (injetados). Reações adversas são escassas quando comparada com os agentes de contraste iodados, que são utilizados para os exames de tomografia computadorizada (Elias, *et al.* 2008). A associação entre a fibrose sistêmica nefrogênica (FSN) e contrastes a base de quelatos de Gd levou a *Food and Drug Administration* (FDA) a recomendar aos fabricantes destes contrastes, a

adição de um aviso sobre a FSN na bula dos produtos. Os aspectos clínicos salientados são a presença de insuficiência renal crônica e o uso de altas doses de Gd (FDA, 2006).

O óxido de gadolínio (Gd_2O_3) desempenha um papel crucial na produção de agentes de contraste, sendo derivado de minerais pertencentes ao grupo das terras-raras. Dentre os minerais de terras-raras de interesse econômico, destacam-se a monazita, bastnaesita e xenotímio. A monazita é, predominantemente, um ortofosfato de lantanídeos $Ln(PO_4)$, com uma predominância de elementos leves, como La, Ce, Nd, Pr e Sm. Já a bastnaesita é um fluorcarbonato $LnCO_3F$, contendo elementos leves como La, Ce, Nd e Pr, enquanto o xenotímio se configura como um fosfato de γ - YPO_4 , com uma predominância de elementos pesados, incluindo Er, Dy, Gd e Yb (Vieira; Lins, 1997).

As substâncias paramagnéticas são atraídas por campos magnéticos e, por isso, são utilizadas como agentes de contraste em ressonância magnética (RM). O gadolínio é o elemento químico ideal para essa função, pois possui sete elétrons não pareados, o que lhe confere uma alta suscetibilidade magnética. Esses elétrons não pareados têm um momento magnético muito maior que o dos prótons de hidrogênio, os átomos mais comuns no corpo humano. Esse momento magnético é responsável por criar flutuações nos campos magnéticos locais, o que pode ser detectado pelo aparelho de RM (Westbrook *et al.*, 2013).

A água no interior do organismo tem rotação muito mais rápida que a da frequência de Larmor, que resulta em uma relaxação ineficiente, com tempos de relaxação T_1 e T_2 mais longos. O gadolínio é um agente de contraste que aumenta a intensidade do sinal da água em imagens ponderadas em T_1 . Isso ocorre porque o gadolínio interage com o campo magnético do aparelho de RM, criando flutuações no campo magnético local. Essas flutuações têm uma frequência próxima à frequência de Larmor, que é a frequência de ressonância magnética da água. As flutuações no campo magnético local reduzem o tempo de relaxação T_1 dos spins da água nas adjacências. Isso significa que os spins da água voltam ao estado de equilíbrio mais rapidamente, o que resulta no aumento da intensidade do sinal da água. Portanto, o gadolínio é um agente de realce em T_1 , pois aumenta a intensidade do sinal da água em imagens ponderadas em T_1 (Westbrook *et al.*, 2013).

O gadolínio é um agente de contraste usado para aumentar a intensidade do sinal em imagens ponderadas em T_1 . No entanto, ele também pode ser usado para encurtar os tempos de relaxamento T_2 e T_2^* (principalmente em T_2^*), o que pode resultar em um aumento do sinal em imagens ponderadas em T_2 e T_2^* , sendo assim, utilizado como agente de realce em T_2 . Essa propriedade do gadolínio pode ser usada para avaliar a perfusão, que é o fluxo

sanguíneo para um volume de tecido. A perfusão pode ser avaliada rastreando-se a captação do gadolínio pelo tecido ao longo do tempo (Westbrook *et al.*, 2013).

2.2.3 Funcionalidade dos Agentes de Contraste

Com exceção dos agentes de contraste destinados à obtenção de imagens do sistema digestivo, os demais são administrados por via intravenosa. Após a administração do agente de contraste, este é distribuído por todo o corpo pelo sistema circulatório. Nesse ponto, os agentes de contraste seguem trajetórias distintas, dependendo da funcionalidade pretendida: intravascular (IV), extracelular (EC) ou intracelular (IC) (Hornak, 1996).

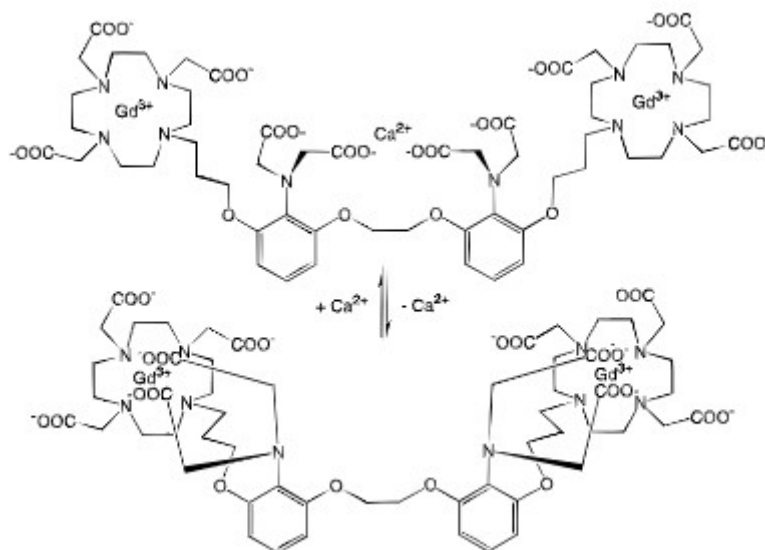
Um agente de contraste intravascular projetado permanece na circulação sanguínea até ser eliminado pelos rins. Esses agentes de contraste são empregados em angiografia por ressonância magnética com aprimoramento de contraste. Os agentes de contraste extracelulares percorrem o sistema circulatório e migram para o fluido extracelular, porém não penetram nas células. Esses agentes de contraste induzem um processo de relaxação rápido da água extracelular, e os prótons intercambiáveis se difundem tão prontamente através da membrana celular que até mesmo a água contida nas células atinge um estado relaxado. Os tumores apresentam uma vascularização mais intensa em comparação com os tecidos saudáveis, resultando em uma maior absorção de AC pelos tumores em comparação com os tecidos sadios. Portanto, quanto mais pronunciada for a vascularização, maior será a modificação em T_1 e, conseqüentemente, maior será o contraste observado (Hornak, 1996).

Os agentes de contraste intracelulares ultrapassam os agentes de contraste extracelulares, pois têm a capacidade de penetrar nas células. Os agentes de contraste direcionados concentram-se em um tecido específico devido à composição do mesmo.

Esses agentes de contraste apresentam um componente, o qual pode consistir em transferrina, outras proteínas, anticorpos, fragmentos de DNA ou oligonucleotídeos. Esse componente está associado a um Gd protegido, a algum outro íon paramagnético ou a uma partícula ferromagnética. Determinados ACs extracelulares passam por ativação fisiológica, resultando em uma alteração estrutural na presença de um ativador.

A alteração na configuração provoca uma modificação no alcance do Gd pelas moléculas de água, influenciando assim os valores de r_1 e r_2 . O estimulante pode ser o pH ou a concentração de outra substância. O agente de contraste subsequente é sensível aos íons de cálcio.

Figura 25 - Esquema do DOPTA-Gd na presença e ausência de Ca^{2+}



Fonte: Hornak, (1996).

Como mostra na Figura 25, os grupos COO^- demonstram uma seletividade maior para Ca^{2+} em comparação com Gd^{3+} . Conforme a concentração de íons cálcio aumenta, os grupos COO^- tendem a se ligar preferencialmente ao Ca^{2+} , expondo assim mais moléculas de água ao Gd^{3+} e aos seus campos magnéticos flutuantes.

3. MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho seguiu uma abordagem de revisão bibliográfica de artigos científicos, ou seja, uma revisão exploratória. Foram considerados artigos que abordavam os princípios básicos da ressonância magnética e do contraste à base de gadolínio, nos idiomas inglês, espanhol e português, publicados em qualquer ano. Foram selecionados também os artigos que tratavam de contrastes ferromagnéticos, já que o trabalho faz um levantamento dos tipos de contrastes comumente utilizados. Entretanto, os trabalhos e artigos, publicados pela comunidade científica, foram pesquisados nas bases de dados eletrônicas: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Repositório da Universidade Federal de Uberlândia, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline), o livro *Técnicas em Ressonância Magnética Nuclear*. Os termos utilizados nas buscas bibliográficas foram: ressonância magnética, *magnetic resonance imaging*, *contrast agent in resonance based in gadolinium*, sequência T_1 e *T_1 weighted image*. Foram encontrados 31.893 artigos nas buscas online. Além disso, foi realizada uma pré-seleção dos trabalhos através da análise do título e do resumo. E quando estes dois não forneciam informações suficientes, foi realizada a leitura completa do artigo para definir por sua inclusão ou não neste estudo.

4. CONCLUSÕES

Neste estudo, realizou-se uma revisão bibliográfica abordando a Ressonância Magnética Nuclear, onde foram discutidos os princípios teóricos e examinados os principais agentes de contraste utilizados. Os resultados destacam a importância das imagens via ressonância magnética (IRM), que oferecem uma imagem médica de alta resolução espacial de maneira não invasiva. Além disso, observou-se avanços significativos nessa técnica, que têm contribuído para melhorias nos tratamentos e diagnósticos de doenças. A capacidade de preservar integralmente as estruturas do corpo humano é crucial para a integridade e qualidade de vida dos pacientes, destacando assim a relevância das Imagens via Ressonância Magnética Nuclear como uma técnica essencial.

O contraste à base de gadolínio é comumente administrado por via endovenosa e tem como função melhorar a intensidade do sinal da imagem em sequências T_1 , onde os fluidos biológicos aparecem hipointensos na ausência de contraste. Uma vantagem significativa do uso do gadolínio é que os riscos associados ao paciente são mínimos, geralmente limitados a reações locais como ardor e irritação. Além disso, nota-se que o gadolínio é facilmente eliminado pelo organismo de pacientes saudáveis, desde que não apresentem condições graves de saúde, como insuficiência renal ou hepática.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLAN, J.E.M.; COEY, J.M.D.; RESENDE, M. & FABRIS, J.D. Magnetic Properties of iron-rich soils. **Phys. Chem Miner**, 13:470-475, 1988.

BRASIL. Novo medicamento para exame de contraste ganha registro. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)**, jul. 2022. Seção Assunto, Notícias. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/novo-medicamento-para-exame-de-contraste-ganha-registro>. Publicado em: 04 de Jul. 2022 Acessado em: 22 de Ago. 2023.

BUSHBERG, J. T; et al. The Essential Physics of Medical Imaging, 3^aed. Philadelphia; London: Lippincott Williams & Wilkins, 2012, p. 402 - 474.

CALDANA, R.P; D'ipollito; Angiografia por ressonância magnética: aspectos técnicos de um método de estudo vascular não invasivo, **Radiologia Brasileira**, 37(1), 41-50, 2004.

CARAVAN, P.; ELLISON, J. J.; McMURRY, T. J.; LAUFFER, R. B. Gadolinium (III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications. **Chem Rev.**, v. 99, n. 9, p. 2293–2352, 1999.

CHANDRA, S.; BARICK, K. C.; BAHADUR, D. Oxide and hybrid nanostructures for therapeutic applications. **Ad Drug Deliv Rev**, v. 63, p. 1267–1281, 2011.

COSTA, A.C.S.; BIGHAM, J.M.; RHOTON, F.E. & TRAINA, S.J. Quantification And Characterization Of Maghemite in soils derived from volcanic rocks in southern Brazil. **Clays Clay Miner**, 47:466-473, 1999.

DANCE, D. R.; CHRISTOFIDES S.; MAIDMENT A. D. A.; MCLEAN I. D.; K. H. Ng. **Diagnostic radiology physics: a handbook for teachers and students**. Vienna: International Atomic Energy Agency, p.333-344, 2014.

De HAEN, C. Conception of the first magnetic resonance imaging contrast agents: a brief history. **Top Magn Reson Imaging**. 12:221–30, 2001.

DEARING, J. Environmental magnetic susceptibility: Using the Bartington MS2 System. 2.ed. Kenilworth, **Chi Publishing**, p.54, 1999.

DEBROYE, E.; PARAC-VOGT, N. P. N. Towards Polymetallic Lanthanide complexes as dual contrast agents for magnetic resonance optical imaging. **Chem Soc. Rev.**, v. 43, p. 8178, 2014.

ELIAS, Jr J.; SANTOS, A.C., KOENIDKAM-SANTOS, M., NOGUEIRA-BARBOSA, M.H., MUGLIA, V.F. Complicações do uso intravenoso de agentes de contraste à base de gadolínio para ressonância magnética. **Revista Radiologia Brasileira**. 41(4): 263–267, 2008.

EMSLEY, J. **Nature's Building Blocks: An AZ Guide to the Elements**. Nova York: Oxford University Press, 2011.

ESTELRICH, J.; SÁNCHEZ-MARTÍN, M.J.; BUSQUETS, M.A. 2015. Nanoparticles in magnetic resonance imaging: from simple to dual contrast agents. **Int. J. Nanomedicine**. 10:1727–41.

F. BLOCH, W.W. HANSEN E M.E. PACKARD, **Phys. Rev**, 69, p.127, 1946.

FDA. **Public Health Advisory - Gadolinium-containing Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging (MRI)**. Disponível em: <<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm053112.htm>>. Publicada em: 06 ago. 2006. Acesso em: 17 ago. 2023.

FIGUEROLA, A.; CORATO, R. D.; MANNA, L.; PELLEGRINO, T. From iron oxide nanoparticles to wards advanced iron- based inorganic materials designed for biomedical applications. **Pharmacol Res**, v. 62, p. 126-143, 2010.

FONTES, M.P.F. & WEED, S.B. Iron oxides in Brazilian Oxisols: I. Mineralogy. **SoilSci. Soc. Am.**, v. 55, p.1143-1149,1991.

FREY, N. A.; PENG, S.; CHENG, K.; SUN, S. Magnetic nanoparticles: synthesis, functionalization, and applications in bioimaging and magnetic energy storage. **Royal Chem Soc**, v. 38, p. 2532-2542, 2009.

GERLACH W.; O. STERN, **ANN. Phys. Leipzig**, 74. 673 (1924).

GONÇALVES, M. A; RAMALHO, C. T. Agentes de Contraste para Imagem por Ressonância Magnética: Uma Revisão. **Revista Virtual Química**. v.9(4), p. 1511-1524, 2017.

HASHEMI, R. H.; BRADLEY, W. G. **MRI: The Basics**. 1ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins, p. 307, 1997.

HERMANN, P. et al, Gadolinium (III) complexes as MRI contrast agents: ligand design and properties of the complexes. **Dalton Trans**, n. 23, p. 3027–3047, 2008.

HORNAK, Joseph. **The basics of MRI**. Interactive Learning Software, Henrietta, NY, 1996. Disponível em: <http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/>. Acessado em: 30 de Out. 2019.

JASANOFF, A. **Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging: An Overview. In: Cancer Imaging: Lung and Breast Carcinomas**. Ed. San Diego, v. 1, p.63-77, 2008.

KNAPP, Ulrich. Separação de isótopos de urânio conforme o processo Nozzle: curso introdutório, 5-30 de set. de 1977. 26 f. Notas de Aula. Mimeografado.

LASOROSKI, A.; VUILLEUMIER, R.; POLLET, R. Hyperfine interactions in a gadolinium-based MRI contrast agent: high-frequency modulations from ab initio simulations. **The Journal of Chemical Physics**. 139, 104115, 2013.

LAUFFER, R. B., Paramagnetic Metal Complexes as Water Proton Relaxation Agents for NMR Imaging: Theory and Design, **Chemical Reviews**, vol. 87, p. 901-927, 1987.

MAZZOLA, A. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. **Revista Brasileira de Física Médica**. 3(1): 117-29, 2009.

MCGILL I, MATHEY J. **Rareear the lements. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry**. Wiley-VCH, v. 31, p. 607-649, 1993.

MEADE T.J., LI W.-h., FRASER S.E., A Calcium-Sensitive Magnetic Resonance Imaging Contrast Agent. *J. Am. Chem. Soc.* 121: 1413 (1999).

NA, H. B.; SONG, I. C.; HYEON, T. Inorganic Nanoparticles for MRI Contrast Agents. **Adv. Mater**, v. 21, p. 2133–2148, 2009.

NOBEL MEDIA. **The Nobel Prize in Physics 1952**. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1952/summary/>. Acesso em: 31 Out 2019.

PAULA, A. **Pesquisa e desenvolvimento de novos materiais microporosos e mesoporosos para uso em ressonância magnética nuclear por imagem como agentes de contraste**. Tese (Mestrado em Biofísica Molecular) - Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, Universidade Estadual Paulista. São José do Rio Preto: [s.n.], p.140. 2011.

PAULI, W. **Naturwiss.**, 12, 741 (1924).

PERAZELLA, M.A.; RODBY R. A. Gadolinium use in patients with kidney disease:a cause for concern. **Sem Dialysis**, v.20, n.3, p. 179-185, 2007.

PURCELL, E.M.; TORREY, H.C.; POUND, R.V. Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. **Physics Review**, v.69, p.37-38, 1946.

RABI I.I., MILLMAN S., KUSCH P., ZACHARIAS J.R., **Phys. Rev.**, 55, 526 (1939).

RESENDE, M.; SANTANA, D.P. & REZENDE, S.B. Susceptibilidade magnética em Latossolos do Sudeste e do Sul do Brasil. In: REUNIÃO DE CLASSIFICAÇÃO, CORRELAÇÃO DE SOLOS E INTERPRETAÇÃO DE APTIDÃO AGRÍCOLA, 3., Rio de Janeiro, 1988. Anais. Rio de Janeiro, **Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária-SNLCS/SBCS**, 1988. p.233-258.

ROCHITTE, E. C. (Ed.). *n/a et al.* **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 87, n. 3, Setembro 2006.

ROHRER, M.; BAUER, H.; MINTOROVITCH, J.; REQUARDT, M.; WEINMANN, H.J. Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions a different magnetic field strengths. **Investive Radiol.** 40, p.715–724, 2005.

RUDIN, M. **Molecular Imaging: Principles and Application in Biomedical Research**. 2nd ed, p. 148-174, 2005.

RUNGE, V. M. Safety of magnetic resonance contrast media. **Top Magn Reson Imaging**, v. 12, p. 309-314, 2001.

SCHLADT, T.; SCHNEIDER, K.; SCHILD, H.; TREMEL, W. Synthesis Adbio-functionalization of magnetic nanoparticles for medical diagnosis and treatment. **Dalton T**, v. 40, p. 6315-6343, 2011.

STERN O., **Z. Phys.**, 7, 249 (1921).

TEJA A. S.; KOH, P. Y. Synthesis, properties, and applications of magnetic iron oxide nanoparticles. **Prog Cryst Growth Charact Mat.**, v. 55, p. 22-45, 2009.

VIEIRA, E. V.; LINS, F. F. **Concentração de minérios de terras raras: uma revisão**. CETEM/CNPQ, Rio de Janeiro, p 53, 1997.

WESTBROOK, Catherine; ROUTH, Carolyn; TALBOT, John. **Ressonância Magnética - Aplicações Práticas**. Rio de Janeiro, Grupo GEN, 2021. E-book. ISBN 9788527737937. Disponível em: <<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527737937/>>. Acesso em: 25 nov. 2023.

WESTBROOK, Catherine; ROUTH, Carolyn; TALBOT, John. **Ressonância Magnética - Aplicações Práticas**. Rio de Janeiro, Grupo GEN, 2013. E-book. ISBN ISBN 978-85-277-2255-1. Disponível em: <<https://doceru.com/doc/ecs0cx1>>. Acesso em: 25 jul. 2023.

YAN, G. P.; ROBINSON, L.; HOGG, P. Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents: Overview and perspectives. **Radiography**, v. 13, p. e5-e19, 2007.

YANG, J. J. et al. Rational design of protein-based MRI contrast agents. **J. Am. Chem. Soc**, v.130, p. 9260, June 2008.

YAZYEV, O. V., HELM, L.; Nuclear Spin Relaxation Parameters of MRI Contrast Agents – Insight from Quantum Mechanical Calculations; **European Journal Inorganic Chemistry**, p. 201–211, 2008.