

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
**INSTITUTO DE FÍSICA**

Jeane Menezes do Carmo

**Uso de contraste em imagens via ressonância magnética**

**Uberlândia**  
**2024**

Jeane Menezes do Carmo

## **Uso de contraste em imagens via ressonância magnética**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao  
Instituto de Física da Universidade Federal de  
Uberlândia, para a obtenção do título de Bacharel  
em Física Médica sob a orientação do Prof. Dr.  
José Roberto Tozoni.

**Uberlândia  
2024**

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus, por sempre ter me dado força para perseverar. Teu amor e graça têm me sustentado.

Aos meus pais, José Adelino do Carmo e Silvia Vasconcelos Menezes, por serem minha base, por sempre estarem presentes e serem meus exemplos de vida, por me motivarem todos os dias e fazerem de tudo para que eu conseguisse estudar com tranquilidade. Vocês são o maior presente da minha vida; faltariam linhas para descrever meu amor e gratidão.

Aos meus sobrinhos, Heitor e Maria Cecília, por me ensinarem o amor mais puro do mundo e por serem minha maior motivação. É tudo por vocês!

À minha irmã, Alana Vasconcelos, por acreditar em mim e me incentivar.

Ao meu orientador, José Roberto Tozoni, pela paciência e por todo apoio dedicado ao desenvolvimento do meu trabalho.

A todos os professores, em especial a Prof.<sup>a</sup> Dra. Ana Perini, Prof. Dr. Lúcio Neves e à servidora Dilza Cortes, que sempre estiveram de prontidão para me ajudar.

Aos “Quinzenais”, por tornarem tudo mais leve com cada risada, apoio, incentivo e piadas. Nem se eu agradecesse 77 vezes seria suficiente. Obrigada por tudo, Beatriz, Ágatha, Caio, Rafaela, Hemilly e Júlia.

E a todos os outros amigos que a UFU me proporcionou, em especial César, Luís Eduardo, Alyne, Kalinda, Andressa, Douglas e Murilo, por contribuírem em minha formação, além de todos os momentos compartilhados.

À A.A.A. Exatas, foi uma honra ter sido atleta de vocês.

As minhas amigas, Ana Júlia Rocha e Isadora Augustin, por acreditarem em mim quando eu mesma não estava acreditando, por cuidarem de mim e serem meu suporte familiar mesmo longe de casa.

Aos meus amigos, colegas e familiares, por todo carinho e por sempre torcerem por mim.

À Universidade Federal de Uberlândia, por todo suporte dado durante esses anos, em especial à unidade PROAE, pela assistência financeira, psicológica e pedagógica.

*“Eu não tenho ideia porque a gente fica adiando as coisas, mas se eu tivesse que chutar, diria que tem muito a ver com o medo. Medo do fracasso. Medo da dor. Medo da rejeição. Às vezes, o medo é de apenas tomar uma decisão, por que e se você estiver errado? E se você fizer um erro que não dá para desfazer? Seja lá do que a gente tem medo, uma coisa é sempre verdade: com o tempo, a dor de não ter tomado uma atitude fica pior do que o medo de agir.*

*[...]*

*“Deus ajuda a quem cedo madruga”; “é melhor prevenir do que remediar”. “Bobeou, dançou”.*

*Não podemos fingir que nunca escutamos essas. Todos nós já ouvimos os provérbios, os filósofos, os nossos avós nos falando para não perdermos tempo, aqueles poetas chatos clamando para gente “aproveitar o dia”. Ainda assim, às vezes a gente tem que pagar para ver. Temos que cometer nossos próprios erros. Temos que aprender nossas próprias lições. Temos que varrer as possibilidades do hoje para baixo do tapete do amanhã até não podermos mais. Que o saber é melhor que o ponderar, que o despertar é melhor que o sonhar. E que mesmo a maior falha, mesmo o pior erro possível, é melhor do que nunca tentar nada.”*

*- Meredith Grey*

## RESUMO

Nos últimos anos, o uso da ressonância magnética tem crescido significativamente, principalmente devido à eficácia no diagnóstico de diversas patologias. Este exame utiliza um campo magnético intenso e pulsos de radiofrequência para gerar imagens de alta resolução. Em um computador especializado, o sinal elétrico captado por bobinas é convertido em um sinal digital, produzindo as imagens exibidas no monitor. Trata-se de um método não invasivo que dispensa o uso de radiação ionizante.

A introdução de uma nova classe de compostos metalofármacos, conhecidos como agentes de contraste, trouxe um impacto significativo na qualidade das imagens e no desenvolvimento da técnica de ressonância magnética. Considerando o elevado número de procedimentos realizados e a importância de compreender o funcionamento desses agentes, este trabalho de conclusão de curso apresenta uma revisão bibliográfica sobre o tema.

O contraste em cada imagem depende de diversas variáveis, tornando essencial o entendimento dos mecanismos que influenciam esse contraste. A fim de compreender os agentes de contraste nos tempos de relaxação  $T_1$  e  $T_2$ , é importante analisar dois tipos de parâmetros: os contrastes intrínsecos, que são características próprias dos tecidos orgânicos e permanecem inalteráveis, e os parâmetros de contraste extrínsecos, que podem ser ajustados.

Com ênfase no contraste de gadolínio, suas propriedades paramagnéticas intensificam o sinal das imagens, permitindo destacar áreas com maior vascularização, como tumores e inflamações. Geralmente administrado por via intravenosa, o gadolínio altera o tempo de relaxamento das moléculas de água próximas, resultando em imagens mais detalhadas e com maior contraste.

Portanto, pode-se concluir que os agentes de contraste são fundamentais na técnica de ressonância magnética, pois fornecem um sinal forte em diversos tecidos, melhorando assim o contraste das imagens.

**Palavras-chave:** Ressonância Magnética; Agentes de Contrastes; Gadolínio.

## ABSTRACT

In recent years, the use of magnetic resonance imaging (MRI) has grown significantly, primarily due to its effectiveness in diagnosing various pathologies. This examination employs a strong magnetic field and radiofrequency pulses to generate high-resolution images. In a specialized computer, the electrical signal captured by coils is converted into a digital signal, producing the images displayed on the monitor. It is a non-invasive method that does not require the use of ionizing radiation.

The introduction of a new class of metallopharmaceutical compounds, known as contrast agents, has significantly impacted image quality and the development of MRI techniques. Considering the high number of procedures performed and the importance of understanding how these agents work, this thesis presents a bibliographic review on the subject.

The contrast in each image depends on several variables, making it essential to understand the mechanisms influencing this contrast. To comprehend the role of contrast agents in  $T_1$  and  $T_2$  relaxation times, it is important to analyze two types of parameters: intrinsic contrasts, which are inherent characteristics of organic tissues and remain unchanged, and extrinsic contrast parameters, which can be adjusted.

With a focus on gadolinium-based contrast, its paramagnetic properties enhance the signal in images, allowing for the highlighting of areas with greater vascularization, such as tumors and inflammations. Typically administered intravenously, gadolinium alters the relaxation time of nearby water molecules, resulting in more detailed images with higher contrast.

Therefore, it can be concluded that contrast agents are fundamental in MRI techniques, as they provide a strong signal in various tissues, thereby improving image contrast.

**Keywords:** Magnetic Resonance Imaging; Contrast Agents; Gadolinium.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 - Os prótons de hidrogênio se dividem em dois níveis de energia, quando expostos ao campo magnético externo.....	14
Figura 2.2 - Fundamentos da Ressonância Magnética.....	14
Figura 2.3 - Alinhamento dos núcleos e campo magnético resultante.....	15
Figura 2.4 - Movimento de precessão.....	16
Figura 2.5 - Sequência de Pulso <i>Spin Eco</i> . Pulso de 90° e aplicação no tempo de eco (TE/2) do pulso de RF de 180.....	18
Figura 2.6 - Trem de ecos.....	19
Figura 2.7 - As ponderações na imagem $T_1$ e $T_2$ .....	20
Figura 2.8 - Retorno da magnetização longitudinal.....	22
Figura 2.9 - Decaimento da magnetização transversal.....	23
Figura 2.10 - Gradiente de campo magnético.....	25
Figura 2.11 - Eixo anatômico, coronal, horizontal e sagital.....	26
Figura 2.12 - RM do crânio com e sem contraste.....	27
Figura 2.13 - Dispersão de relaxamento magnético nuclear.....	28
Figura 2.14 - Contraste entre dois tecidos em função do TR (esquerda) e contraste entre dois tecidos em função do TE (direita).....	29
Figura 2.15 - Componentes $M_z$ e $M_{xy}$ por tempo.....	29
Figura 2.16 - Corte Axial com ponderação $T_1$ , $T_2$ e DP.....	30
Figura 2.17 - Ligantes mais comuns utilizados nos complexos de $Gd^{3+}$ .....	31
Figura 2.18 - Meios de contraste à base de gadolínio disponíveis no mercado.....	32
Figura 2.19 - Imagem de antes e depois da aplicação de gadolínio.....	32
Figura 4.1 - Avaliação qualitativa do nível de realce no CEM (níveis de realce fraco, médio e forte de lesões mamárias suspeitas.....	36

Figura 4.2 - Achados inespecíficos de imagens de RM de um tumor de partes moles. O sarcoma no adutor longo mostra uma intensidade de sinal na imagem ponderada em  $T_1$  (esquerda) e intensidade de sinal irregularmente alta na imagem ponderada em  $T_2$  (direita).....37



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RM	Ressonância Magnética
ACs	Agentes de Contraste
GBCas	Agentes de Contraste à Base de Gadolínio
Gd-DTPA	Ácido Dietilenotriaminopentacético
Gd-DOTA	Ácido Tetraazaciclododecano-Tetraacético
RF	Radiofrequência
EPI	<i>Echo Planar Imaging</i>
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
SIL	Sinal de Indução Livre
VM	Vetor de Magnetização
DP	Densidade de Prótons
RSR	Razão Sinal-Ruído
RCR	Razão Contraste-Ruído
SE	<i>Spin-Eco</i>
FSE	<i>Fast Spin Echo</i>
TR	Tempo de Repetição
TE	Tempo de Eco
ML	Momento Magnético Longitudinal
FSN	Fibrose Sistêmica Nefrogênica
CEM	Mamografia com Contraste

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
1.1	Objetivos.....	13
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTOS TEÓRICOS .....</b>	<b>13</b>
<b>2.1</b>	<b>Princípios da ressonância magnética .....</b>	<b>13</b>
2.1.1	Alinhamento .....	14
2.1.2	Precessão.....	15
2.1.3	Equação de Larmor.....	17
<b>2.2</b>	<b>O sinal de RM.....</b>	<b>17</b>
2.2.1	Relaxação.....	18
2.2.2	$T_1$ .....	21
2.2.3	$T_2$ .....	22
2.2.4	Formação de imagem.....	23
<b>2.3</b>	<b>Contraste .....</b>	<b>26</b>
2.3.1	Mecanismo de ação dos agentes de contraste.....	27
2.3.2	Gadolínio .....	30
2.3.3	Contraindicações e reações adversas .....	33
2.3.4	Vias de administração.....	34
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>35</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES.....</b>	<b>35</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>39</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>40</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A aquisição de imagens por ressonância magnética (RM) tornou-se um método de diagnóstico estabelecido na prática clínica e está em contínuo desenvolvimento (MAZZOLA, 2009). Os primeiros experimentos biológicos em RM são creditados à Universidade de Stanford, onde o físico Felix Bloch obteve um sinal forte de RM ao colocar o dedo na bobina de radiofrequência de seu espectrômetro. Essa descoberta levou à realização de diversos experimentos, resultando em avanços significativos nas análises moleculares físicas e químicas. Contudo, foi apenas em 1970 que o médico Raymond Damadian observou uma diferença notável na resposta magnética entre tecidos normais e lesões em ratos submetidos a um pulso de RF ressonante, incentivando os cientistas a explorar a RM como uma ferramenta relevante para a detecção de doenças. Durante esse processo, foram detectados dois tipos de sinais à medida que os momentos de dipolo magnéticos dos tecidos relaxavam para o equilíbrio (WESTBROOK *et al.*, 2013). Em 1975, Richard Ernst propôs o uso da codificação de fase e frequência, juntamente com a transformação de Fourier, para realizar exames de RM. Essa abordagem se tornou a base da técnica moderna. Pouco depois, em 1977, Raymond Damadian apresentou a Ressonância Nuclear Magnética com campo focado. Ainda nesse ano, Peter Mansfield desenvolveu a técnica de ecoplanar (EPI), que mais tarde possibilitaria a criação de imagens em vídeo com alta velocidade. equilíbrio (WESTBROOK *et al.*, 2013).

Os princípios da RM se baseiam no movimento giratório dos núcleos em tecidos biológicos, que é originado pelos *spins* individuais de prótons e nêutrons no núcleo. Esses pares de partículas subatômicas giram em sentidos opostos, mas na mesma velocidade. Uma imagem de ressonância magnética apresenta contraste ao exibir regiões de alto e baixo sinal, além de áreas que podem mostrar um sinal intermediário. O vetor de magnetização (VM) pode ser decomposto em vetores individuais dos tecidos presentes no corpo do paciente, como gordura, líquido cefalorraquidiano (LCR) e músculos (ANDRE *et al.*, 2007). Por meio de uma fonte de radiofrequência, o vetor longitudinal é excitado e transferido para o plano transversal, onde o sinal resultante é captado por uma antena receptora de radiofrequência, visto que o sinal de RM provém dos núcleos dos átomos de uma região específica do corpo do paciente, devido à ação de um campo magnético homogêneo e uniforme (WESTBROOK *et al.*, 2013).

Por outro lado, um tecido retorna um sinal de baixa intensidade se o componente de magnetização coerente transversal em T for pequeno. Os elementos que afetam o contraste em estudos de diagnóstico por imagem são tipicamente classificados em duas categorias distintas: os parâmetros de contraste intrínsecos, que são características inerentes aos tecidos orgânicos e não podem ser alterados, e os parâmetros de contraste extrínsecos, que são passíveis de modificação (LANDINI *et al.*, 2005).

Os agentes de contraste são substâncias utilizadas durante os exames de ressonância magnética para realçar estruturas anatômicas. Um dos agentes de contraste mais utilizados é o gadolínio, um metal raro com baixa incidência de reações adversas.

Durante o exame de RM, ondas de rádio e campos magnéticos são emitidos por meio de tecnologia que, através de interpretação computacional, possibilita a produção de imagens altamente detalhadas em diferentes planos de corte (axial, coronal e oblíquo) (HAGE *et al.*, 2009). Entretanto, existem situações em que as imagens obtidas em um exame tradicional não são suficientemente nítidas para detectar anomalias com precisão. Isso ocorre porque a RM convencional gera imagens escuras, dificultando a diferenciação entre órgãos e vasos sanguíneos. Quando se aplica um agente de contraste, sua substância altera o campo magnético das áreas examinadas, resultando na diferenciação de sinais entre áreas saudáveis e aquelas afetadas por patologias (KANG Y *et al.*, 2022).

A intensidade do sinal de RM desses núcleos varia conforme a densidade de hidrogênio presente nos tecidos normais e anormais, além dos tempos de relaxação longitudinal ( $T_1$ ) e transversal ( $T_2$ ) (MAZZOLA, 2009). E dessa maneira, portanto, é necessário utilizar agentes de contraste (ACs), compostos paramagnéticos ou ferromagnéticos que reduzem os tempos de relaxação  $T_1$  e  $T_2$  dos núcleos de hidrogênio na água dos tecidos (DANCE *et al.*, 2014).

Devido à sua abundância natural no corpo humano e ao elevado momento magnético do próton do hidrogênio, os núcleos de hidrogênio são particularmente sensíveis à Ressonância Magnética (MAZZOLA, 2009).

Os agentes de contraste (ACs), não são absorvidos sistemicamente, logo, são considerados seguros para o organismo. Os ACs são formados por soluções de quelatos de metais paramagnéticos, como o gadolínio ( $Gd^{3+}$ ), e o manganês ( $Mn^{3+}$ ) e por partículas superparamagnéticas e ferromagnéticas. (DANCE *et al.*, 2014). A classificação dos agentes de contraste baseia-se em como eles influenciam a geração das imagens e na maneira como se distribuem no organismo. Atualmente, os agentes de contraste à base de gadolínio são categorizados em duas principais classes conforme sua biodistribuição, os intracelulares específicos - são incorporados pelas células e eliminados através das vias renal e hepática – e os extracelulares inespecíficos – que não são retidos pelas células e são excretados predominantemente pelos rins (ELIAS *et al.*, 2008). E há também os agentes de contraste mistos que combinam as características.

O gadolínio (Gd), elemento químico da série dos lantanídeos, é amplamente utilizado como base para agentes de contraste em exames de ressonância magnética, devido ao seu elevado paramagnetismo. Complexos de gadolínio, como o Ácido Dietilenotriaminopentacético (Gd-DTPA) e o Ácido Tetraazaciclododecano-Tetraacético (Gd-DOTA), destacam-se por suas aplicações clínicas, influenciando os tempos de relaxação dos núcleos próximos, o que melhora a qualidade das imagens.

O Gd-DTPA pioneiro entre os agentes de contraste baseados em gadolínio, foi inicialmente utilizado como AC oral negativo, especialmente em exames do sistema digestivo, embora eficaz, apresenta menor estabilidade em comparação a outros compostos mais recentes, já o Gd-DOTA é atualmente o complexo mais utilizado, devido à sua excelente estabilidade térmica e cinética, ou seja, reduz principalmente o tempo de relaxação  $T_1$ , além de influenciar  $T_2$  e  $T_2^*$  em menor grau. É especialmente indicado para a detecção de lesões cerebrais com vascularização anômala ou alterações na barreira hematoencefálica (ELIAS *et al.*, 2008).

## **1.1 Objetivos**

O objetivo deste trabalho é investigar as propriedades essenciais dos agentes de contraste utilizados na ressonância magnética, com ênfase em sua estabilidade, solubilidade, toxicidade, distribuição no organismo, eliminação pós-exame e capacidade de direcionamento a áreas específicas, analisando sua eficácia e segurança nos procedimentos de imagem. Além disso, serão explorados os princípios físicos da formação de imagem por ressonância magnética, incluindo o comportamento dos núcleos de hidrogênio sob influência de campos magnéticos e ondas de rádio, e como os agentes de contraste afetam o relaxamento dos prótons, melhorando a diferenciação de tecidos e a detecção de anomalias..

## **2 FUNDAMENTOS TEÓRICOS**

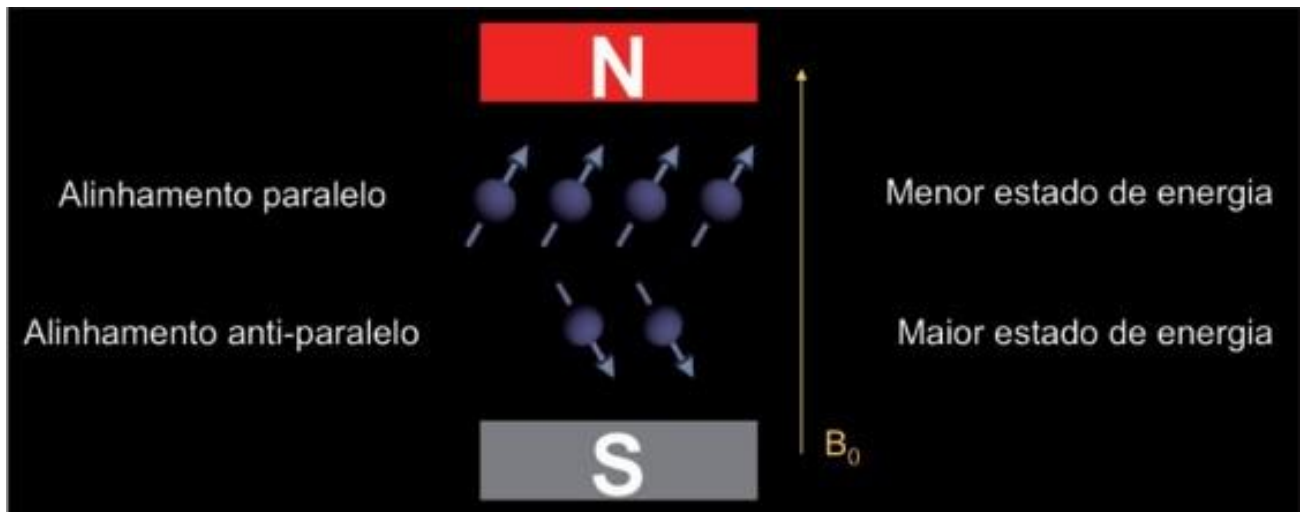
### **2.1 PRINCÍPIOS DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

A ressonância magnética (RM) é um método de imagem médica que utiliza um campo magnético intenso e pulsos de radiofrequência para gerar imagens detalhadas do corpo humano.

É uma técnica não invasiva que não utiliza radiação ionizante, sendo altamente eficaz no diagnóstico de diversas patologias. Por meio de computadores especializados, os sinais captados por bobinas são convertidos em imagens de alta resolução.

A maioria dos núcleos se alinha na mesma direção que o campo magnético (paralela), enquanto uma pequena parte se alinha na direção oposta (antiparalela) (LANDINI *et al.*, 2005). A formação de imagens de RM ocorre através do alinhamento dos núcleos, que é resultado da excitação dos prótons por radiofrequência, juntamente com a codificação espacial e a formação das imagens.

Figura 2.1. Prótons de hidrogênio expostos a um campo magnético externo, se dividem em dois níveis de energia.

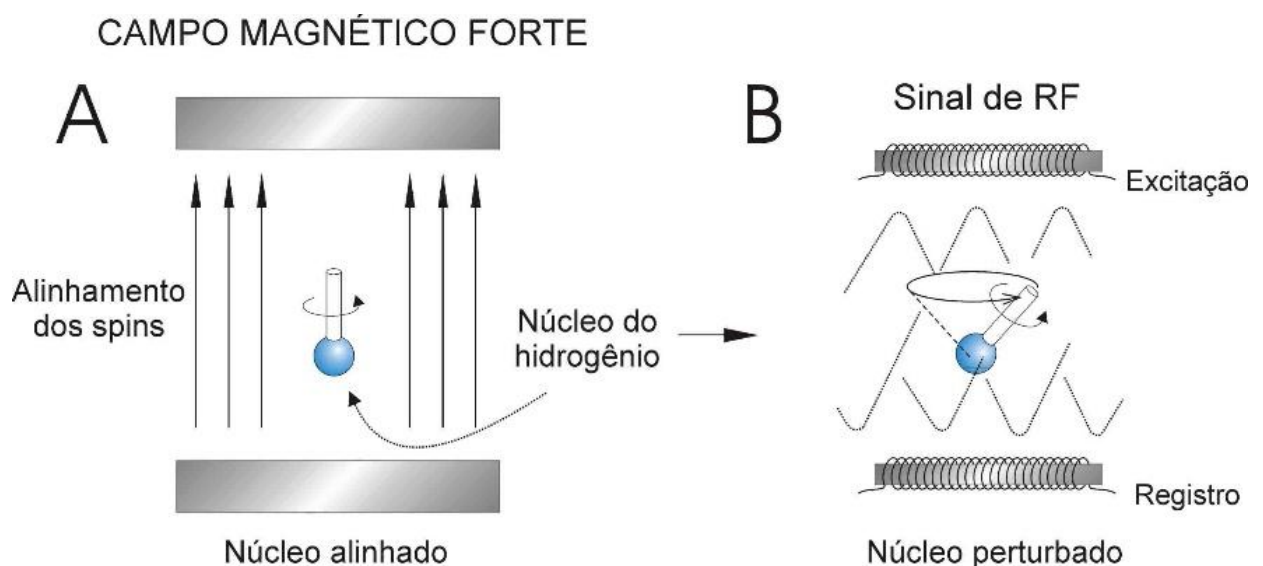


Fonte: Figura retirada integralmente de Mazzola p. 2 (MAZZOLA, 2009).

### 2.1.1 ALINHAMENTO

Quando um campo magnético externo é aplicado, ele interage com o "ímã" presente em nossos átomos, resultando em dois fenômenos distintos. Primeiramente, há o alinhamento dos átomos na direção do campo magnético externo. Antes da aplicação desse campo, a orientação desses átomos está dispersa de forma aleatória no material, já que o campo magnético terrestre é muito fraco para organizá-los. No entanto, quando o campo externo  $B_0$  é aplicado, uma força é exercida sobre eles, induzindo seu alinhamento com o campo magnético aplicado (WESTBROOK *et al.*, 2013). Associado ao seu *spin*, o próton de hidrogênio exibe outra característica conhecida como momento magnético, o que resulta em seu comportamento semelhante ao de um pequeno ímã.

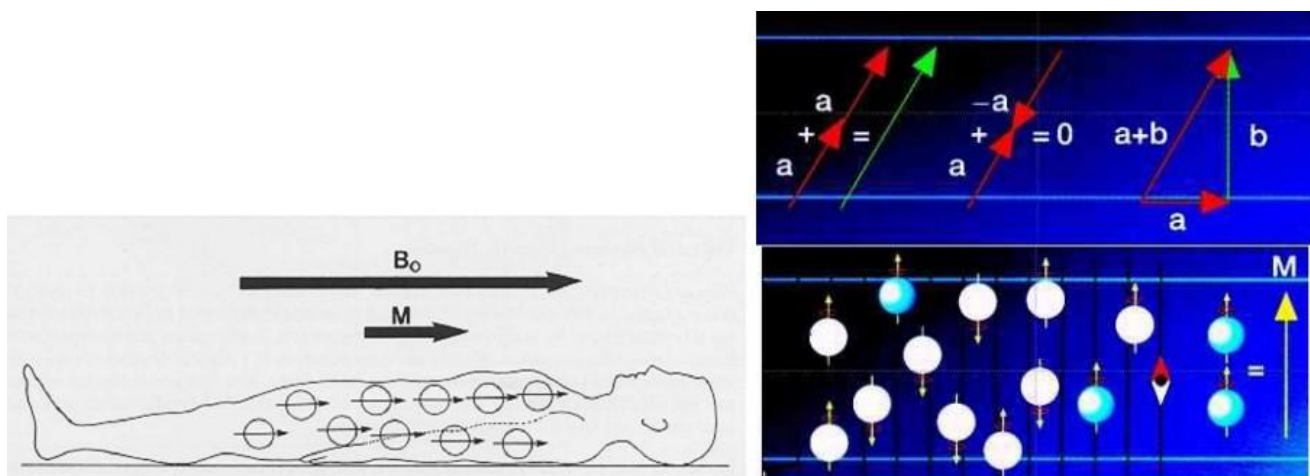
Figura 2.2. Fundamentos físicos da Ressonância Magnética



Fonte: Figura retirada integralmente de Gattass (GATTASS).

Após inserir um paciente no campo magnético do equipamento, os núcleos se alinham e produzem um campo magnético resultante. Portanto, é possível interagir com esse campo resultante e medir o efeito da troca de energia com ele.

Figura 2.3. Alinhamento dos núcleos e campo magnético resultante.



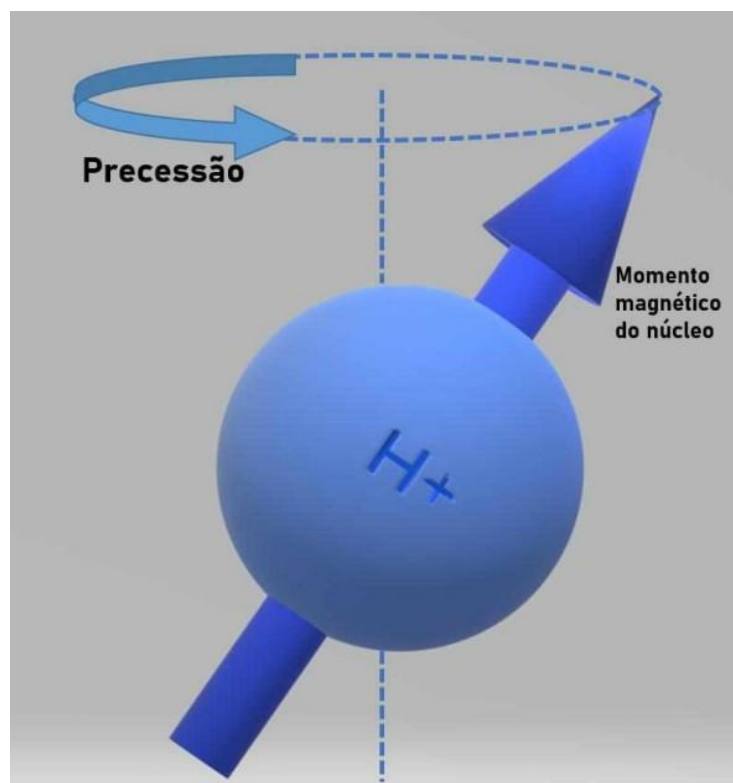
Fonte: Figura retirada integralmente de Santos (SANTOS, p.5).

### 2.1.2 PRECESSÃO

Quando expostos ao campo magnético, os núcleos não se alinham completamente paralelos, mas sim com uma certa inclinação, como foi possível observar na imagem acima (figura 2.3). Logo, isso resulta em um segundo movimento circular do eixo do núcleo em relação ao campo magnético principal, o qual é denominado de precessão. (HAGE *et al.*, 2009). É possível visualizar o próton como uma esfera pequena carregada positivamente, girando em torno de seu próprio eixo (*spin*) (MAZZOLA, 2009).

Embora seja comum visualizar o próton como uma pequena esfera carregada positivamente girando em torno de seu próprio eixo, é importante ressaltar que essa descrição é apenas uma analogia. Uma vez que, o *spin* não representa uma rotação física do próton. O *spin* é uma propriedade intrínseca das partículas subatômicas, que se manifesta como um momento angular e magnético, mas não corresponde a um movimento de rotação literal. Essa forma de falar é usada para facilitar a compreensão, mas o conceito de *spin* está enraizado na física quântica e não possui um equivalente exato no mundo macroscópico.

Figura 2.4. Movimento de precessão.



Fonte: Figura retirada integralmente de Souza (SOUZA p.14)

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. (WESTBROOK *et al.*, 2013). O núcleo de hidrogênio não apenas possui propriedades magnéticas ideais para a ressonância magnética (RM), devido ao seu maior momento magnético, mas também é abundantemente encontrado no corpo humano. Isso se deve ao fato de que os átomos de hidrogênio estão presentes nas moléculas de água, as quais constituem aproximadamente 70% a 75% do peso corporal (HAGE *et al.*, 2009).

E assim, é exemplificado a razão pela qual o hidrogênio é o elemento escolhido, uma vez que, possui um valor alto para a constante giromagnética, ou seja, maior sensibilidade à ação de campos magnéticos.

E dessa maneira, a compreensão mais completa do processo da formação da imagem, é essencial considerar o segundo movimento dos núcleos de hidrogênio quando expostos a campos magnéticos intensos: a precessão.

O movimento de rotação do núcleo, conhecido como *spin* total, resulta da soma vetorial dos movimentos de prótons e nêutrons.



Na ressonância magnética, o *spin* total relevante é aquele exibido por núcleos de elementos que possuem números diferentes de prótons e nêutrons. Núcleos com uma quantidade de prótons diferente da de nêutrons são classificados como núcleos ativos e são de interesse na Ressonância Magnética. Esses núcleos, devido à diferença no número de prótons e nêutrons, possuem um *spin* efetivo ou momento angular (HAGE *et al.*, 2009).

Como os núcleos ativos apresentam carga positiva e movimento (*spin*), eles geram um campo magnético por indução, conforme descrito pela lei da indução eletromagnética de Faraday.

Dessa forma, esses núcleos adquirem um momento magnético, fundamental para sua interação na RM.

### 2.1.3 EQUAÇÃO DE LARMOR

A precessão ocorre em uma frequência específica, conhecida como frequência de Larmor. Esta frequência depende da frequência giromagnética da partícula em questão e do valor absoluto da intensidade do campo magnético externo aplicado (WESTBROOK *et al.*, 2010). É descrito pela equação da relação de Larmor:

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (1)$$

Onde  $\omega_0$  é a frequência de precessão,  $\gamma$  é a constante giromagnética própria do núcleo e  $B_0$  a potência do campo magnético. Assim, a variação da precessão é diretamente proporcional ao campo, já que, o hidrogênio precessiona em uma frequência diferente do flúor e do carbono, que também são núcleos ativos na RM. A frequência precessional do hidrogênio varia de acordo com a potência do campo magnético aplicado, ou seja, quando em um campo magnético de 1,5 teslas (T), a frequência precessional do hidrogênio é de 63,86 megahertz (MHz) e quando for um campo de 1,0 tesla (T), a frequência precessional do hidrogênio é de 42,57 megahertz (MHz). Como a razão giromagnética é uma constante de proporção, a frequência de Larmor é proporcional a essa constante. Portanto, se a constante giromagnética aumentar, a frequência de Larmor também aumentará, e vice-versa. (WESTBROOK *et al.*, 2010).

## 2.2 SINAL DE RM

Na ressonância magnética, não é apenas um único próton que está envolvido, mas sim um grande número deles. Cada próton contribui com seu dipolo para gerar um vetor de magnetização resultante, conhecido como  $M$  que representa o comportamento médio de todos os prótons em uma determinada região do corpo. Esse vetor de magnetização é fundamental para a geração da imagem, pois quando ele absorve a energia proveniente da onda eletromagnética emitida pela bobina, a imagem é formada.

O sinal de ressonância magnética é gerado da seguinte forma, quando elementos como o hidrogênio, são expostos a um campo magnético estático, forte e uniforme, os núcleos atômicos se comportam como pequenos ímãs e seus *spins* se alinham na direção do campo aplicado. Esse alinhamento dos *spins* pode ser perturbado por um pulso curto de ondas de rádio (RF), que serve para desviar os *spins* do núcleo de sua orientação paralela ao campo magnético e fornecer a energia necessária para movimentos semelhantes a giros dos *spins* dos núcleos, conhecidos como precessão.

Quando o pulso RF é desligado, os núcleos tendem a retornar à sua orientação original e, ao fazer isso, liberam energia na forma de ondas de rádio (GATTASS). A frequência dessas ondas de rádio é diferente para diferentes tipos de átomos, assim como para um determinado átomo em diferentes ambientes químicos ou físicos. Portanto, os núcleos ressonantes se tornam transmissores de ondas de rádio com frequências características, revelando sua presença no tecido por meio de seus sinais de RF. Núcleos diferentes absorvem energia de ondas de rádio de frequência diferente. (KANG Y *et al.*, 2022).

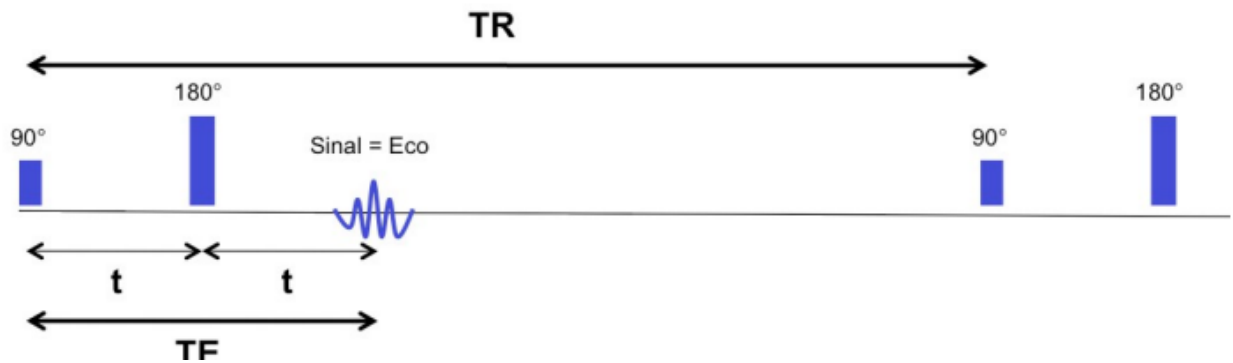
A capacidade do núcleo atômico de absorver energia de ondas de rádio é denominada ressonância magnética nuclear. Depois de absorver energia pelas ondas de rádio aplicadas externamente, o núcleo atômico libera essa energia como um sinal ao retornar ao seu estado de menor energia (GATTASS). A taxa na qual um núcleo retorna ao seu estado de energia mais baixa é chamada de relaxação e é inicialmente descrita por sua constante de tempo  $T$ . Existem dois tipos importantes de relaxação na RM: relaxação *spin-lattice* (longitudinal)  $T_1$  e relaxação *spin-spin* (transversal)  $T_2$ .

### 2.2.1 RELAXAÇÃO

A relaxação dos *spins* que gera o Sinal de Indução Livre (SIL) é causada pelas trocas de energia entre *spins* e entre *spins* e sua vizinhança (MAZZOLA, 2009). Assim que o pulso de radiofrequência é desativado, os prótons começam a voltar para uma disposição mais aleatória em um processo conhecido como relaxamento. Como o termo sugere, os prótons buscam um estado de menor energia, um estado mais relaxado. Conforme as partículas relaxam, o sinal de ressonância enviado pelos prótons em precessão diminui.

Ainda de acordo com o Mazzola, foram introduzidas duas constantes de tempo para descrever esses processos:  $T_1$  e  $T_2$ . A constante  $T_1$  está associada ao tempo que a magnetização leva para retornar ao eixo longitudinal e é afetada pela interação dos *spins* com a rede. Por outro lado, a constante  $T_2$  refere-se à diminuição da magnetização no plano transversal e é influenciada pela interação *spin-spin* (dipolo-dipolo).

Figura 2.5. Sequência de Pulso *Spin Echo*. Pulso de 90° e aplicação no tempo de eco (TE/2) do pulso de RF de 180.



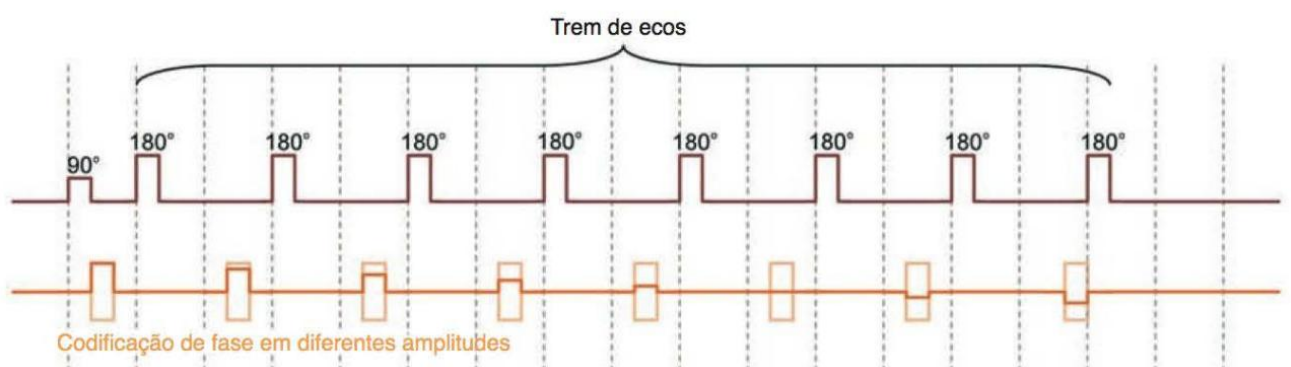
Fonte: Figura retirada integralmente de Mazzola p.6 (MAZZOLA, 2009).

Normalmente, um único eco é utilizado para a ponderação em  $T_1$ , enquanto dois ecos são empregues para a densidade de prótons (DP) e a ponderação em  $T_2$ . Essas técnicas são preferidas devido à melhoria nas respostas de Razão Sinal-Ruído (RSR) e Razão Contraste-Ruído (RCR), isso foi destacado por (HAGE *et al.*, 2009). As imagens ponderadas em  $T_1$  são produzidas usando TR curto e TE curto também. De modo simples, esta modalidade mede a rapidez com que o tecido se torna magnetizado. As imagens ponderadas em  $T_2$  são produzidas usando-se TR e TE mais longos, e o contraste e o brilho da imagem dependem das propriedades  $T_2$  do tecido. Então, basicamente, essa modalidade mede a rapidez com que o tecido perde sua magnetização, pelo que, quando comparado às imagens ponderadas em  $T_1$ .

A sequência *Fast Spin Echo* (FSE) é uma variação aprimorada da sequência *Spin Echo* tradicional, na qual múltiplos pulsos consecutivos de 180° são aplicados dentro de um único Tempo de Repetição (TR). Isso permite que cada eco recolhido preencha uma linha do Espaço K, reduzindo significativamente o tempo de aquisição.

O número de linhas preenchidas em cada TR é denominado, fator turbo ou comprimento do trem de ecos. Um fator turbo mais elevado resulta em um tempo de varredura menor, pois mais etapas de codificação de fase são concluídas durante cada TR.

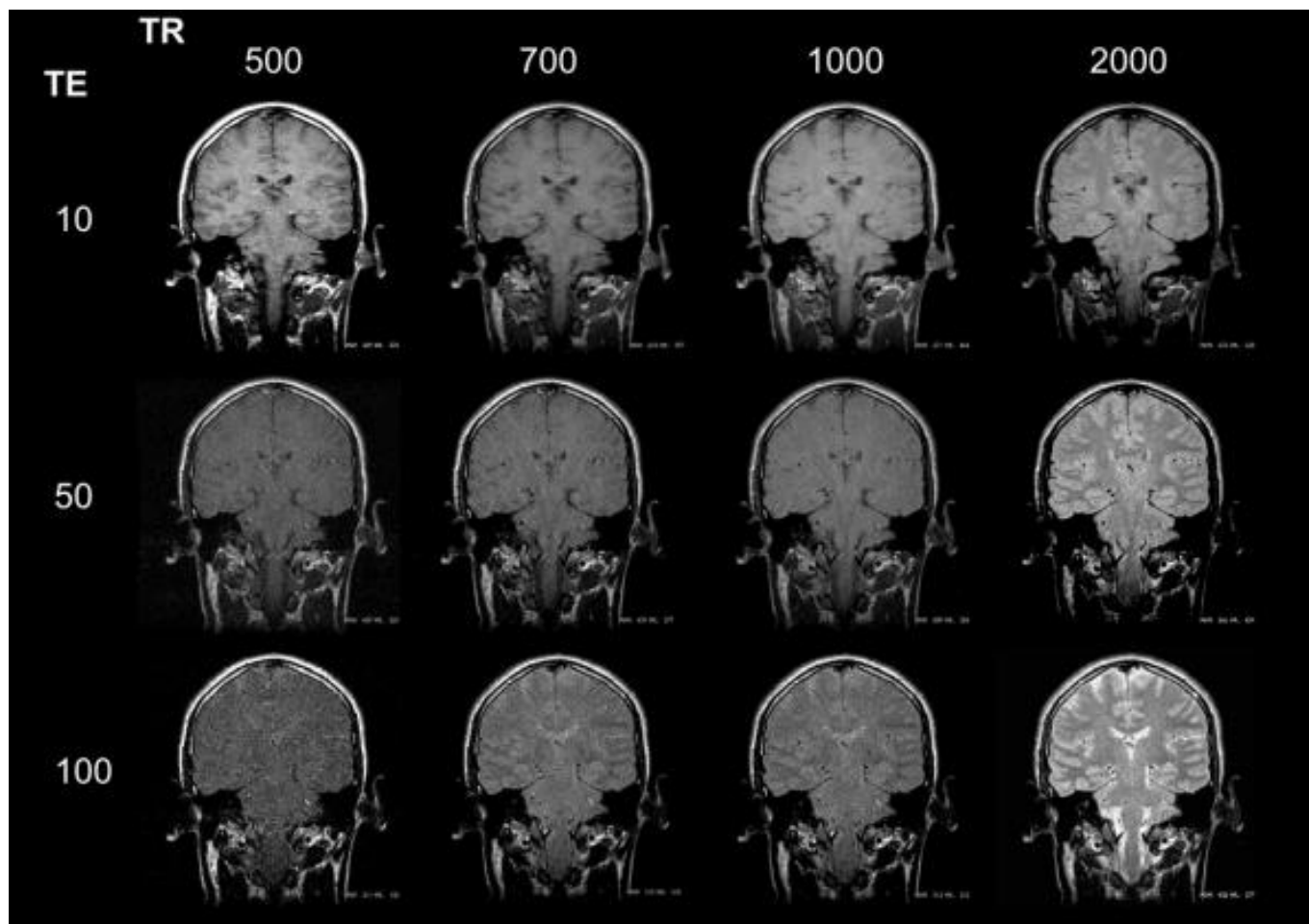
Figura 2.6. Trem de ecos.



Fonte: Figura retirada integralmente de Westbrook p.120 (WESTBROOK *et al.*, 2013).

Essa sequência é caracterizada por sua duração prolongada, pois cada TR preenche apenas uma linha no Espaço K, um espaço virtual onde os dados são armazenados. Nas sequências SE, tanto o TR quanto o Tempo de Eco (TE) influenciam diretamente a ponderação das imagens, ou seja, o contraste que será atribuído às estruturas anatômicas e possíveis patologias (WESTBROOK *et al.*, 2013).

Figura 2.7. As ponderações na imagem em  $T_1$  e  $T_2$ .



Fonte: Figura retirada integralmente de Mazzola p.7 (MAZZOLA, 2020).

Quando combinadas com agentes de contraste, as sequências SE podem destacar patologias com maior precisão. Imagens ponderadas em  $T_2$  são particularmente úteis na identificação de alterações patológicas, já que tecidos afetados frequentemente apresentam maior edema e/ou vascularização do que os normais. Com um teor mais elevado de água, esses tecidos geram sinais mais intensos em imagens ponderadas em  $T_2$ , facilitando sua detecção.

### 2.2.2 $T_1$

A densidade de prótons é um dos elementos determinantes para o contraste e a luminosidade da imagem final. Quanto maior for a quantidade de prótons em um tecido específico, mais clara será a imagem resultante, enquanto tecidos com menor quantidade de prótons aparecerão mais escuros.

Essa distinção é fundamental para a criação do contraste na resolução da imagem final, permitindo a diferenciação entre diferentes tecidos com base na quantidade de prótons que possuem. (WESTBROOK *et al.*, 2013).

O tempo  $T_1$  é o intervalo necessário para que o Momento Magnético Longitudinal (ML), após a aplicação de um pulso de  $90^\circ$ , recupere 63% do seu valor de equilíbrio (MAZZOLA, 2009). Esse tempo varia de acordo com cada tecido específico. Os sinais em imagens ponderadas em  $T_1$  são determinados pelas propriedades do tecido  $T_1$ , o que define suas principais características clínicas:

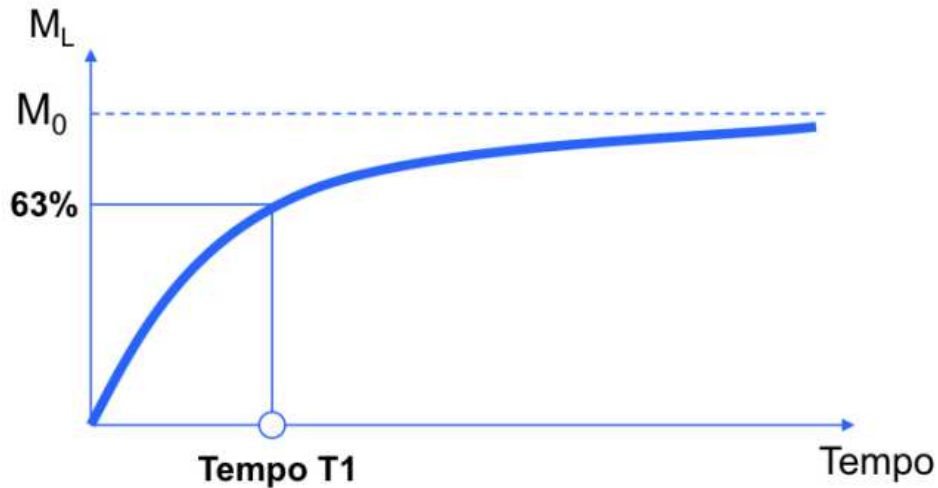
- O sinal é elevado para tecidos gordurosos.
- Sinais são elevados para substâncias paramagnéticas, como agentes de contraste de ressonância magnética. Um exemplo comum é o gadolínio.
- O sinal é reduzido para conteúdos predominantemente constituídos por água, como edemas, tumores ou hemorragias.

O TR é o intervalo entre pulsos de radiofrequência (RF) sucessivos. Controlar o TR permite influenciar a quantidade de magnetização que retorna ao estado de equilíbrio (longitudinal) antes do próximo pulso de  $90^\circ$ . Isso é crucial para obter diferentes contrastes de imagem, pois diferentes tecidos têm tempos de relaxamento diferentes. (MAZZOLA, 2020).

O TR determina quanto tempo a magnetização longitudinal tem para se recuperar antes do próximo pulso de RF. Dependendo do valor escolhido:

- TR curto: Os tecidos não têm tempo suficiente para recuperar totalmente a magnetização longitudinal. Isso destaca diferenças no tempo de relaxamento  $T_1$  entre os tecidos, criando uma imagem com contraste  $T_1$ .
- TR longo: Permite maior recuperação da magnetização longitudinal, reduzindo o efeito do  $T_1$  no contraste. Isso é útil para contrastes dependentes de outros parâmetros, como  $T_2$ .

Figura 2.8. Retorno da magnetização longitudinal.



Fonte: Figura retirada integralmente de Mazzola p.5 (MAZZOLA, 2020).

$$M_z(t) = M_0 \left( 1 - e^{-\frac{t}{T_1}} \right) \quad (2)$$

Onde  $M_0$  é magnetização no equilíbrio,  $M_z$  é a magnetização na direção do eixo Z em um instante  $t$ ,  $T_1$  é a constante de tempo de relaxação longitudinal e  $t$  o tempo corrido.

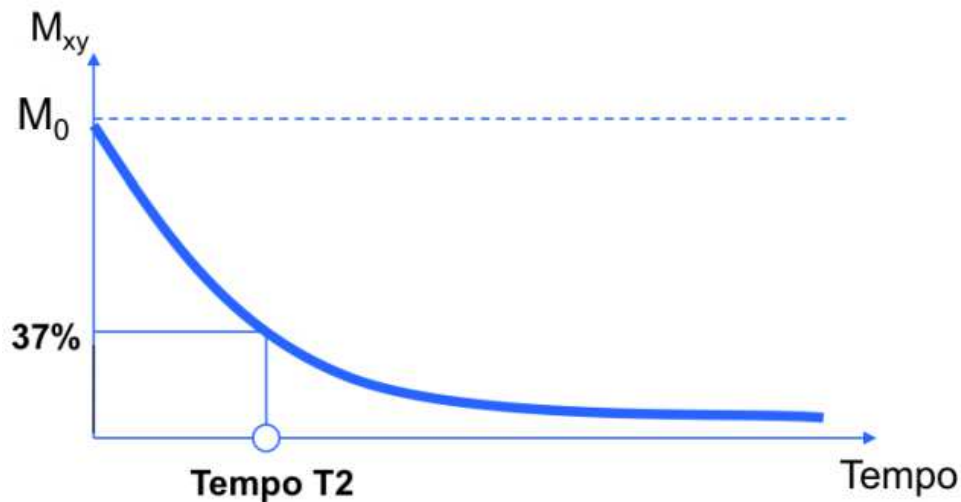
Quando  $t = T_1$ , a magnetização longitudinal recuperada é  $M_z(t) = 0,63M_0$  indicando que 63% da magnetização foi restaurada.

Esse processo ocorre de maneira exponencial e é governado pela constante de tempo  $T_1$ , que representa a taxa de acoplamento dipolar entre os momentos magnéticos dos prótons e o ambiente.

### 2.2.3 $T_2$

O tempo de relaxamento  $T_2$  é a duração necessária para que 37% dos prótons deixem de girar de forma sincronizada após a desativação da onda de rádio. Assim como o  $T_1$ , o  $T_2$  também é específico para cada tipo de tecido. Quando aplicado um pulso de  $180^\circ$ , a direção da magnetização é invertida no plano transversal. A partir desse ponto, os *spins* começam a se realinhar com o campo magnético externo, resultando em um processo de relaxação transversal ( $T_2$ ), onde a magnetização no plano transversal diminui gradualmente.

Figura 2.9. Decaimento da magnetização transversal.



Fonte: Figura retirada integralmente de Mazzola p.5 (MAZZOLA, 2020).

$$M_{xy}(t) = M_0 \left( e^{\frac{-t}{T_2}} \right) \quad (3)$$

Onde  $M_0$  é magnetização no equilíbrio,  $M_{xy}$  é a magnetização na direção dos eixos XY em um instante  $t$ ,  $T_2$  é o coeficiente de decaimento exponencial e  $t$  o tempo corrido. Quando  $t = T_2$ ,  $M_{xy}(t) = 0,37\%M_0$ .

Ao ajustar o tempo de eco (TE) após o pulso de  $180^\circ$ , é possível controlar a quantidade de relaxação  $T_2$  que ocorre antes de medir o sinal. Se o TE for longo, é mais tempo para que a relaxação  $T_2$  ocorra, resultando em um sinal mais fraco dos tecidos com tempos de relaxamento  $T_2$  mais curtos. Por outro lado, se o TE for curto, o sinal é medido antes que ocorra uma relaxação significativa, resultando em um sinal mais forte dos tecidos com tempos de relaxamento  $T_2$  mais curtos. (MAZZOLA, 2020).

Na sequência ponderada em  $T_2$ , as características clínicas são opostas às da sequência ponderada em  $T_1$ :

- O sinal é elevado para conteúdos com maior teor de água, tornando possível a visualização de edemas, tumores, infartos, infecções e inflamações.
- O sinal é reduzido para tecidos gordurosos.
- O sinal é reduzido para substâncias paramagnéticas, como agentes de contraste para ressonância magnética.

#### 2.2.4. FORMAÇÃO DE IMAGEM

Os tempos de relaxamento  $T_1$  e  $T_2$  variam de acordo com as propriedades dos tecidos e a intensidade do campo magnético utilizado na ressonância magnética.

Quando o meio consiste em um líquido puro, como a água, a transferência de energia torna-se mais difícil devido à alta velocidade de movimento das pequenas moléculas de água. Nesse cenário, os prótons necessitam de um período maior para transferir sua energia ao ambiente e retornar ao estado de equilíbrio. Como resultado, a magnetização longitudinal leva mais tempo para se recuperar ao valor inicial, indicando que líquidos puros e a água apresentam tempos de relaxação longitudinal  $T_1$  prolongados (SOUZA).

O tempo de relaxação  $T_1$  será mais curto em tecidos corporais compostos por líquidos contendo moléculas de diferentes tamanhos. Nesses ambientes, a transferência de energia térmica ocorre de forma mais eficiente, pois as moléculas se movem com frequências magnéticas próximas à dos prótons excitados. Essa proximidade de frequências cria uma condição ressonante essencial para facilitar a transferência de energia. Em líquidos compostos por grandes moléculas, ocorre uma variação significativa na intensidade dos campos magnéticos locais. Devido à movimentação mais lenta dessas moléculas, seus campos magnéticos não se cancelam de maneira tão eficiente. Isso resulta em uma maior variação nos campos magnéticos locais, o que, por sua vez, causa diferenças mais acentuadas nas frequências de precessão. Consequentemente, mais prótons perdem a coerência de fase, reduzindo o tempo de relaxação transversal ( $T_2$ ).

A frequência de Larmor do hidrogênio na água é maior do que na gordura. O hidrogênio na gordura recupera-se mais rapidamente ao longo do eixo longitudinal em comparação com o da água e também perde a magnetização transversal de forma mais acelerada. Essas diferenças geram contrastes distintos entre água e gordura nas imagens de ressonância magnética. A gordura e a água representam os dois extremos de contraste nessa técnica.

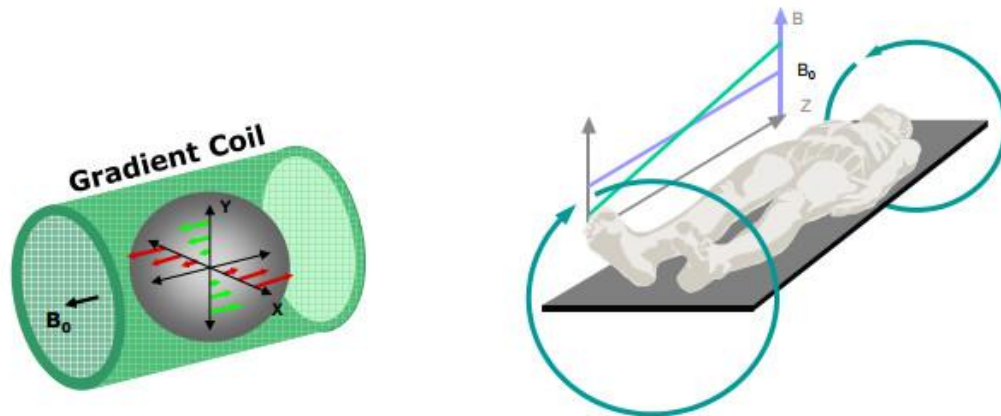
Um pulso de radiofrequência é emitido com uma frequência exata correspondente à precessão dos prótons de hidrogênio presentes nos tecidos. Isso resulta na excitação de todos os prótons de hidrogênio no volume em questão. Os prótons de hidrogênio absorvem energia do pulso de radiofrequência e emitem um sinal de volta para a bobina receptora. Esse sinal contém informações de todo o tecido, mas não permite distinguir de qual parte do corpo ele vem. (CAMPOS *et al.*, 2017).

Para criar uma imagem bidimensional, é necessário selecionar um plano de corte no corpo e, dentro desse plano, organizar uma matriz de pontos em linhas e colunas. Em cada elemento dessa matriz (pixel), o valor de intensidade do sinal é medido. Esses valores são então usados para gerar uma imagem final, que pode ser visualizada em tons de cinza ou em cores, dependendo da escala escolhida.



Os gradientes de campo magnético são introduzidos para variar linearmente a intensidade do campo magnético em uma direção específica. Essa variação permite codificar informações espaciais na imagem, facilitando a distinção entre diferentes regiões anatômicas.]

Figura 2.10. Gradiente de campo magnético.



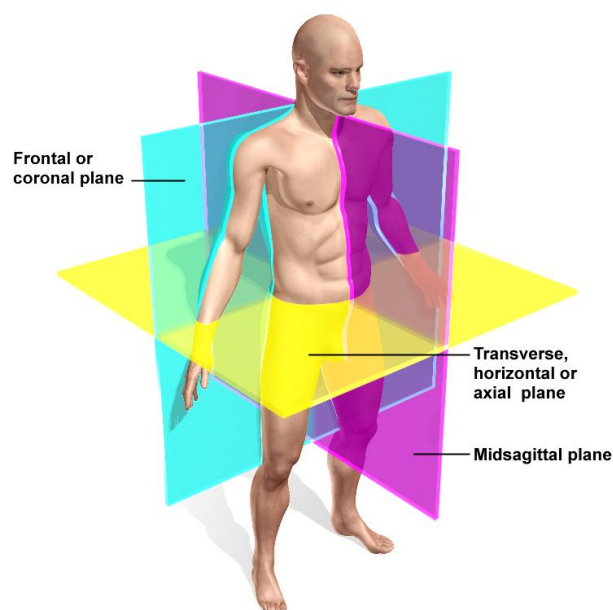
Fonte: Figura retirada integralmente de Campos p.3 (CAMPOS, 2017).

Quando os núcleos são submetidos a um campo magnético mais intenso devido à ação de um gradiente, eles aceleram, ou seja, sua frequência de precessão aumenta. Por outro lado, núcleos que experimentam um campo magnético menos intenso, também devido ao gradiente, desaceleram, resultando em uma diminuição na frequência de precessão. Dessa forma, a localização do núcleo ao longo do gradiente pode ser determinada com base na sua frequência de precessão.

Para obter uma imagem de ressonância magnética, três etapas são necessárias para codificar o sinal. Estas são a seleção de corte, a codificação de fase e a codificação de frequência. Cada etapa envolve a aplicação de gradientes em direções específicas. Por exemplo, ao aplicar um gradiente de seleção de corte na direção z, diferentes posições ao longo do eixo da mesa terão valores de frequência de precessão distintos.

Ao manter esse gradiente ativo, podemos enviar um pulso de radiofrequência com uma frequência central igual à precessão da região que desejamos excitar, assim dividindo o paciente em cortes axiais. Os outros dois gradientes (codificação de fase e frequência) são então aplicados nos eixos restantes (x e y ou y e x). Essas etapas de codificação são essenciais para formar uma imagem nítida e precisa. (CAMPOS, 2017).

Figura 2.11. Eixo anatômico, coronal, horizontal e sagital.



Fonte: (PICKWELL).

Tradução da imagem: Plano frontal ou coronal; transversal, horizontal ou plano axial; Plano sagital mediano.

Tabela 1. Etapas para codificar o sinal

Plano	Seleção de corte	Codificação de fase	Codificação de frequência
Sagital	X	Y	Z
Axial (corpo)	Z	Y	X
Axial (cabeça)	Z	X	Y
Coronal	Y	X	Z

Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

O gradiente Z modifica a potência do campo magnético ao longo do eixo Z (longitudinal) do magneto, já o gradiente Y modifica a potência do campo magnético ao longo do eixo Y (vertical) do magneto e o gradiente X modifica a potência do campo magnético ao longo do eixo X (horizontal) do magneto. (WESTBROOK *et al.*, 2013).

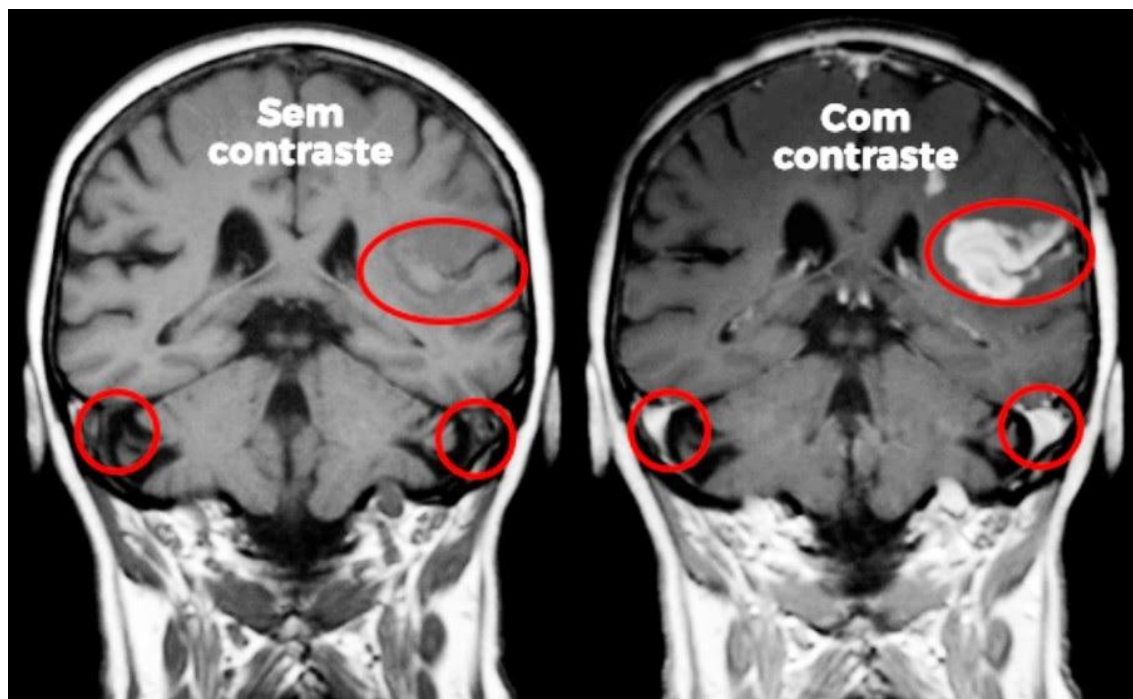
## 2.3 CONTRASTE

O contraste é uma substância usada durante exames de ressonância magnética para realçar estruturas anatômicas. Essas substâncias, como o gadolínio, são frequentemente empregues para destacar áreas específicas de interesse, como lesões, vasos sanguíneos ou outras regiões do corpo que podem precisar de maior destaque durante o exame de imagem. (IYAD *et al.*, 2023).

Atualmente, são realizados aproximadamente 30 milhões desses procedimentos anualmente em todo o mundo, com o consumo de mais de 8 milhões de litros de agentes de contraste. De acordo com estudos prévios, entre 40% e 50% dos exames de ressonância magnética empregam agentes de contraste para suas avaliações. (IYAD *et al.*, 2023).

Esses agentes são empregados na técnica de ressonância magnética para proporcionar um sinal mais robusto em diversos tecidos, aprimorando assim o contraste das imagens. Alguns compostos de contraste são particularmente úteis para orientar a administração de medicamentos e para a detecção precoce de tumores. Os agentes de contraste contribuem para aumentar o contraste das imagens, reduzindo o tempo de relaxamento devido às suas propriedades distintas, o que resulta na apresentação de tecidos patológicos com sinais diferenciados em relação aos tecidos normais.

Figura 2.12. RM do crânio com e sem contraste.



Fonte: (Google acadêmico)

### 2.3.1 MECANISMO DE AÇÃO DOS AGENTES DE CONTRASTE

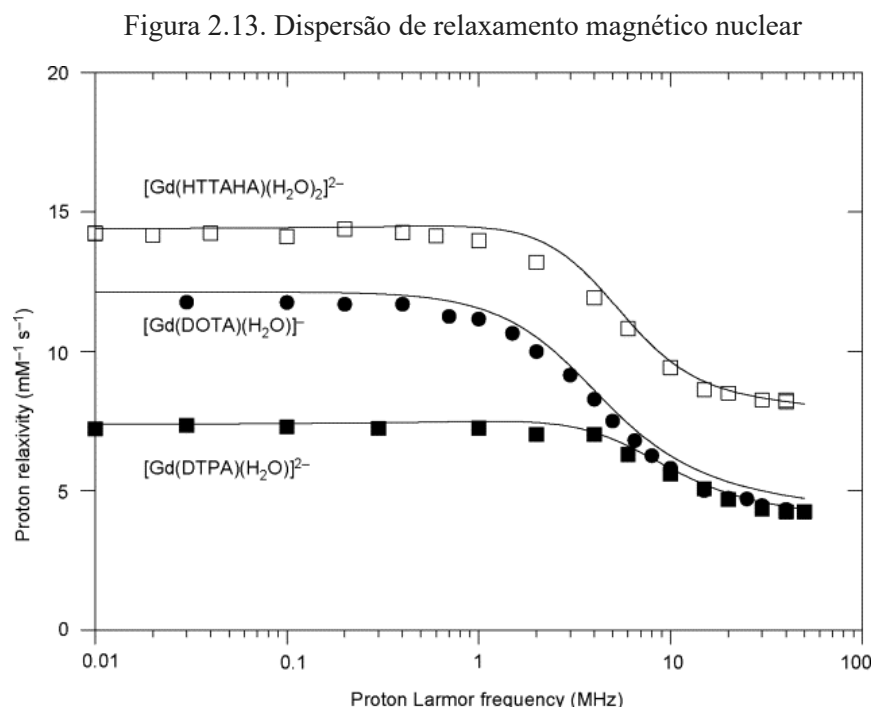
Na prática, o contraste tem um efeito direto no campo magnético da região anatômica que está sendo examinada. Nas áreas saudáveis, as moléculas de hidrogênio reagem de uma maneira específica ao estímulo do campo magnético do aparelho de ressonância magnética. Por outro lado, as áreas afetadas por alguma patologia reagem de maneira diferente, proporcionando informações adicionais e permitindo a detecção de alterações ou lesões com maior precisão. (IYAD *et al.*, 2023).

As propriedades dos agentes de contraste para ressonância magnética devem incluir alta estabilidade, capacidade de solubilidade em água, ausência de toxicidade, e uma circulação eficaz para uma entrega rápida ao local desejado. Além disso, é essencial que possam ser eliminados rapidamente do organismo e tenham a capacidade de alcançar um alvo específico. O contraste das imagens de ressonância magnética depende de diversos fatores, como a densidade de *spin* do próton ( $N$ ), o tempo de relaxamento longitudinal ( $T_1$ ), o tempo de relaxamento transversal ( $T_2$ ), o tempo de repetição ( $TR$ ) e o tempo de eco ( $TE$ ). Esses fatores podem ser calculados usando a seguinte equação:

$$SI \propto N = \left(1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}\right) \cdot e^{-\frac{TE}{T_2}} \quad (2)$$

Onde  $N$  é a densidade de *spin* do próton,  $T_1$  é o tempo de relaxação longitudinal,  $T_2$  é o tempo de relaxação transversal,  $TR$  é o tempo de repetição e  $TE$  é o tempo de eco.

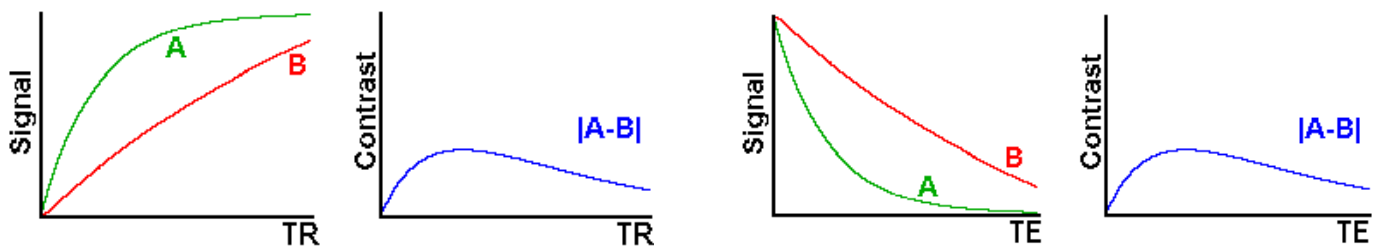
Os agentes de contraste  $T_1$  e  $T_2$  são duas categorias distintas de agentes de contraste utilizados em aplicações clínicas de ressonância magnética. Os agentes de contraste positivos, conhecidos como agentes  $T_1$ , aumentam as intensidades de sinal ( $SI$ ) entre os tecidos. Por outro lado, os agentes de contraste negativos, também chamados de agentes  $T_2$ , quando comparados às imagens de agentes de contraste  $T_2$ , as imagens de agentes de contraste  $T_1$  exibem uma resolução espacial mais alta. Os agentes de contraste usados em ressonância magnética são comumente definidos por suas relaxividades de prótons de água, que são avaliadas em relação à frequência de Larmor ou ao campo magnético em uma escala logarítmica.



Fonte: Figura retirada integralmente de Tóth (TÓTH *et al.*, 2015).

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 e uma curva de contraste para os tecidos A e B em função do TE.

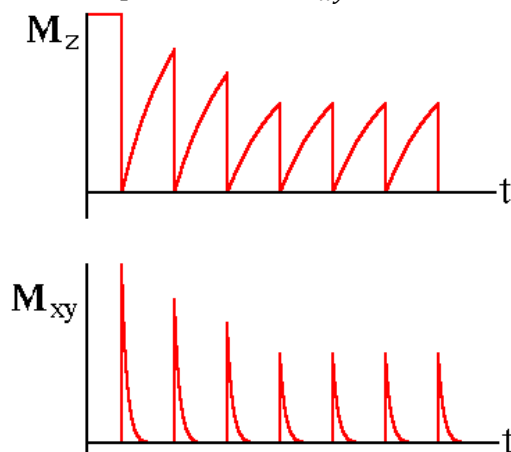
Figura 2.14. Contraste entre dois tecidos em função do TR (esquerda) e contraste entre dois tecidos em função do TE (direita).



Fonte: Figura retirada integralmente de Hornark (HORNARK,1996).

Para garantir que os sinais de todas as etapas de codificação de fase apresentem propriedades consistentes, são adicionados alguns ciclos de equilíbrio ao início de cada aquisição de imagem. Essa necessidade pode ser evidenciada ao observar os componentes  $M_z$  e  $M_{xy}$  ao longo do tempo em uma sequência do tipo 90-FID.

Figura 2.15. Componentes  $M_z$  e  $M_{xy}$  em função do tempo.



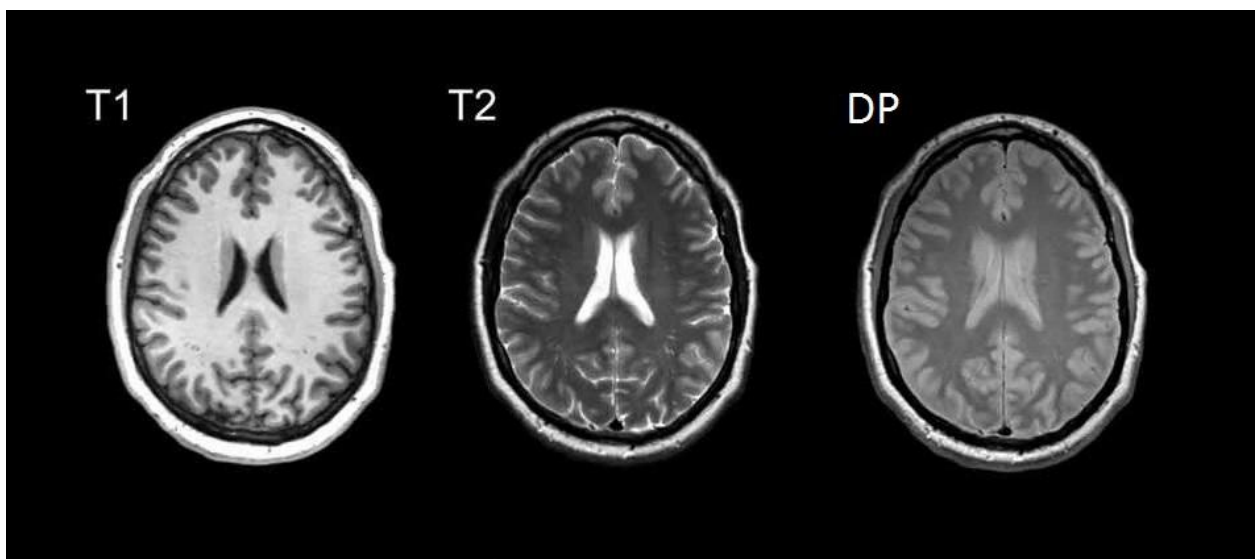
Fonte: Figura retirada integralmente de Hornark (HORNARK,1996).

É possível notar que a magnetização transversal gerada por um pulso de  $90^\circ$  atinge um estado de equilíbrio após alguns ciclos de TR. Essa abordagem, no entanto, aumenta o tempo de aquisição da imagem em alguns períodos de TR.

Na área de ressonância magnética, foi adotada uma nomenclatura para descrever o principal mecanismo de contraste em uma imagem. Quando o contraste é predominantemente influenciado por diferenças no  $T_1$  dos tecidos, a imagem é chamada de ponderada em  $T_1$ .

De forma análoga, para  $T_2$  e DP, as imagens são conhecidas como ponderadas em  $T_2$  e em densidade de *spins*, respectivamente.

Figura 2.16. Corte Axial com ponderação  $T_1$ ,  $T_2$  e DP.



Fonte: Figura retirada integralmente de Lopes (LOPES *et al.*, 2017).

Na ponderação  $T_1$ , o contraste entre os tecidos é maximizado utilizando tempos de eco (TE) e de repetição (TR) curtos. Nessas condições, a gordura aparece hiperintensa, enquanto a água e outros líquidos apresentam sinal reduzido (hipotensos).

Na ponderação  $T_2$ , ocorre o oposto: o contraste entre os tecidos é maior com TR e TE longos. Nessa configuração, a água e os líquidos exibem sinal alto (hipersinal), enquanto a gordura apresenta sinal baixo (hipossinal). Já na ponderação por densidade protônica, o sinal reflete a quantidade de prótons presente nos tecidos. Para essa ponderação, utiliza-se um TE curto para minimizar a influência de  $T_2$  e um TR longo para reduzir a contribuição de  $T_1$ .

### 2.3.2 GADOLÍNIO

O gadolínio (Gd), pertencente à família dos lantanídeos, é amplamente utilizado como agente de contraste (AC) em exames de ressonância magnética (RM) devido às suas propriedades únicas.

Sua configuração eletrônica com sete elétrons desemparelhados confere alta capacidade magnética, permitindo interagir com os prótons da água nos tecidos, o que acelera os tempos de relaxação  $T_1$  e  $T_2$  (MAZZOLA, 2013).

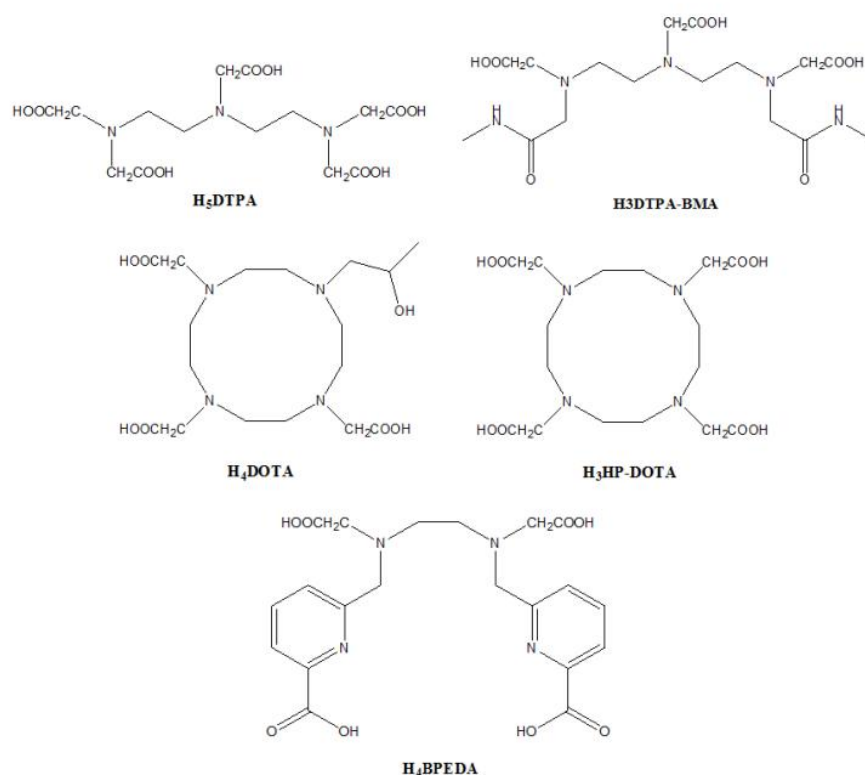
A principal eficácia do gadolínio está no encurtamento do tempo de relaxação  $T_1$ , o que resulta em maior brilho nas imagens ponderadas em  $T_1$ . Isso ocorre porque o gadolínio, em sua forma quelada (ligado a uma molécula estável), modifica o ambiente magnético das moléculas de água próximas, facilitando o retorno dos prótons ao estado fundamental após a excitação.

Desde a década de 1980, os compostos à base de gadolínio têm sido utilizados para destacar estruturas específicas em imagens médicas, auxiliando no diagnóstico de condições como tumores e inflamações. No entanto, o uso do gadolínio requer cuidados, especialmente em pessoas com insuficiência renal, devido ao risco de fibrose sistêmica nefrogênica. Por isso, ele é administrado em formas químicas estáveis, reduzindo sua toxicidade.

O contraste é injetado diretamente na corrente sanguínea dos pacientes e então se dispersa pelo corpo. Os agentes de contraste que contêm gadolínio (GBCAs) foram introduzidos na ressonância magnética em 1988 e são administrados mais de 500 milhões de vezes por ano. (IYAD *et al.*, 2023). Atualmente são oito meios de contraste à base de gadolínio disponíveis para uso clínico. A maioria dos agentes de contraste utilizados para exames de RM é à base de quelatos do íon paramagnético gadolínio. (WESTBROOK *et al.*, 2013).

O gadolínio apresenta apenas um estado de oxidação biologicamente acessível, o  $Gd^{3+}$ . Quando livre na circulação, o íon  $Gd^{3+}$  é altamente tóxico e possui uma meia-vida biológica de algumas semanas. Para reduzir sua toxicidade, o  $Gd^{3+}$  é combinado com ligantes quelantes, o que diminui sua meia-vida no organismo para cerca de 1,5 hora. Quando complexado a uma molécula, o  $Gd^{3+}$  apresenta uma farmacocinética modificada, resultando em uma depuração mais rápida e, consequentemente, em uma redução significativa de sua toxicidade relativa.

Figura 2.17. Ligantes mais comuns utilizados nos complexos de  $Gd^{3+}$



Fonte: Figura retirada integralmente de Gonçalves (GONÇALVES *et al.*, 2017)

A melhoria na qualidade visual ocorre devido à resposta dos elétrons desemparelhados dos íons aos campos externos. Um íon amplamente utilizado em ressonâncias magnéticas para esse fim é o gadolínio ( $Gd^{3+}$ ), um íon paramagnético que proporciona o maior realce nas imagens de ressonância magnética.

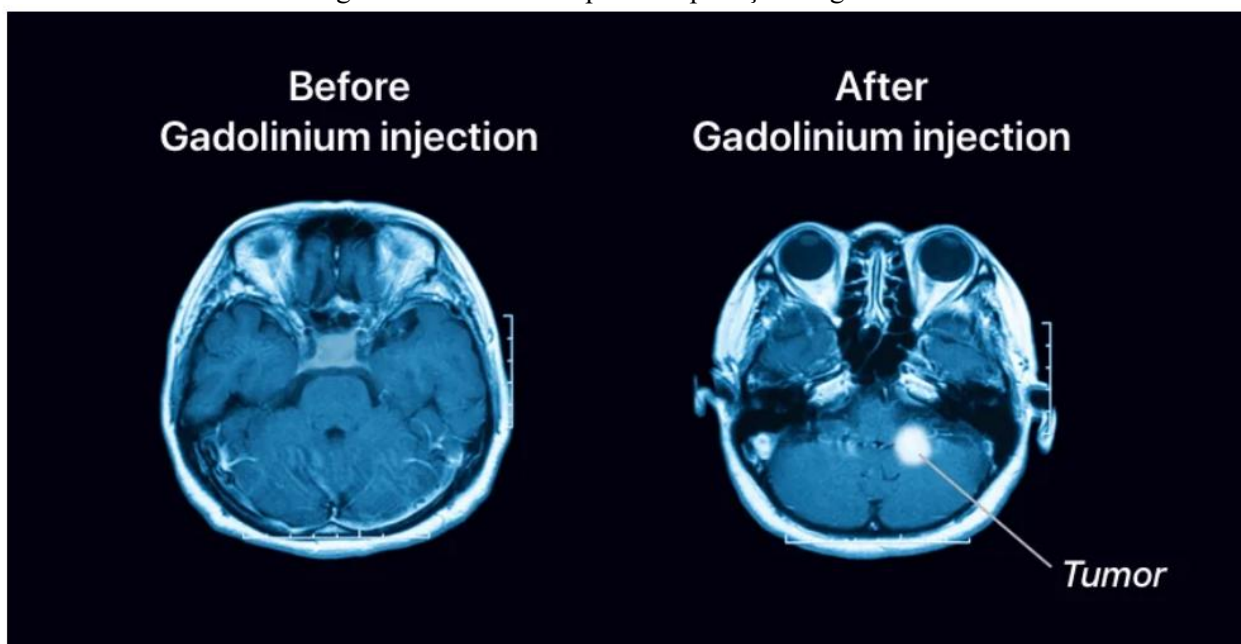
Figura 2.18. Meios de contraste à base de gadolínio disponíveis no mercado

Nome genérico / Acrônimo	Nome comercial (fabricante)
Gadopentetato de dimeglumina / Gd-DTPA	Magnevistan® (Bayer)
Gadoterato de meglumina / Gd-DOTA	Dotarem® (Guerbet)
Gadoteridol / Gd-HP-DO3A	ProHance® (Bracco)
Gadodiamida / Gd-DTPA-BMA	Omniscan® (GE Healthcare)
Gadoversetamida / Gd-DTPA-BMEA	Optimark® (Guerbet)
Gadobutrol / Gd-BT-DO3A	Gadovist® (Bayer)
Gadoxetato dissódico / Gd-EOB-DTPA	Primovist® (Bayer)
Gadobenato de dimeglumina / Gd-BOPTA	MultiHance® (Bracco)

Fonte: Figura retirada integralmente de Westbrook (WESTBROOK *et al.*, 2013).



Figura 2.19. Antes e depois da aplicação de gadolínio



Fonte: Figura retirada integralmente de Soundarya, (SOUNDARYA *et al.*, 2021).

Tradução da imagem: Antes da injeção de gadolínio (esquerda), depois da injeção de gadolínio (direita).

### 2.3.3 CONTRAINDICAÇÕES E REAÇÕES ADVERSAS

O gadolínio, o contraste mais usado em ressonância magnética, normalmente não causa efeitos adversos importantes, o que explica sua ampla utilização. Contudo, estudos médicos apontam que pode desencadear reações negativas em cerca de 2% a 4% dos pacientes (ELIAS *et al.*, 2008). As reações estão relacionadas ao desenvolvimento de Fibrose Sistêmica Nefrogênica (FSN) em pacientes com disfunção renal, embora o mecanismo exato entre as diferentes formulações e a FSN ainda não seja totalmente esclarecido, há hipóteses sobre essa relação. Devido a essa conexão, órgãos de saúde pública emitiram orientações e recomendações de boas práticas para o uso desses agentes. Como consequência, tanto a frequência de casos relatados de FSN quanto o uso documentado de ressonância magnética com contraste GBCA em pacientes com insuficiência renal têm diminuído. (COSTELLOE *et al.*, 2019). Na maioria dos casos, além dos pacientes com problemas renais, os sintomas mais comuns são dores de cabeça, sensação de calor excessivo, náuseas e vômitos. É importante ressaltar que esses efeitos geralmente são breves e desaparecem durante o exame. Após a aplicação do gadolínio, o corpo do paciente o elimina através da urina, geralmente dentro de até 24 horas. Essa rápida eliminação contribui para a segurança e tolerância do gadolínio durante os exames de ressonância magnética.

#### 2.3.4 VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Com exceção dos agentes de contraste utilizados para imagens do sistema digestivo, a maioria é administrada por via intravenosa. Após a administração, o contraste é distribuído pelo organismo através do sistema circulatório. A partir daí, os agentes de contraste seguem diferentes trajetórias conforme a função desejada, podendo ser classificados como intravasculares, extracelulares ou intracelulares (COSTELLOE *et al.*, 2019).

Os agentes de contraste aceleram o relaxamento da água extracelular, e os prótons difusíveis atravessam rapidamente a membrana celular, relaxando também a água intracelular. Tumores, por serem mais vascularizados que tecidos saudáveis, acumulam mais AC, aumentando o contraste em  $T_1$  proporcionalmente à vascularização (HORNAK, 1996).

Agentes intracelulares, mais eficazes que os extracelulares, podem penetrar nas células e se concentrar em tecidos específicos, utilizando componentes como transferrina, proteínas, anticorpos ou fragmentos de DNA, associados a gadolínio ou partículas magnéticas. Alguns ACs extracelulares ativam-se fisiologicamente, alterando sua configuração em resposta a estímulos como pH ou substâncias específicas, o que modifica os valores de  $r_1$ , e  $r_2$  e a interação do Gd com moléculas de água, possibilitando detecção sensível, como a de íons de cálcio.

O contraste à base de gadolínio deve ser administrado por meio de uma injeção endovenosa periférica em bolus, o que significa que o medicamento é injetado na veia em um período menor ou igual a 1 minuto. A dose recomendada é de 0,2 ml/kg (0,1 mol/kg), e a velocidade de administração deve ser de 1-2 ml/segundo quando feita manualmente ou por meio de uma bomba de contraste. O volume médio de contraste administrado por via endovenosa em exames de ressonância magnética varia geralmente entre 10 e 20 ml (ELIAS *et al.*, 2008). Devido ao seu baixo peso molecular, os agentes de contraste convencionais à base de gadolínio são extracelulares e não específicos, o que resulta em um rápido extravasamento do espaço vascular. Após a injeção endovenosa, esses agentes extravasam rapidamente do sangue para o espaço intersticial, com uma meia-vida de distribuição de cerca de 5 minutos. Eles são eliminados principalmente pelos rins, com um tempo de meia vida de cerca de 80 minutos (SANTOS).

### 3 METODOLOGIA

Este trabalho consiste em uma revisão bibliográfica de caráter exploratório, baseada em artigos científicos e obras especializadas, com o objetivo de investigar os princípios fundamentais da técnica de imageamento por ressonância magnética (RM) e os efeitos físicos dos agentes de contraste sobre as imagens obtidas. A metodologia utilizada inclui a coleta, análise e integração de informações relacionadas à RM, abordando aspectos técnicos, físicos e clínicos associados ao uso de agentes de contraste.

As referências foram selecionadas por meio de busca em bases reconhecidas por sua relevância científica, como *Google Scholar*, *PubMed*, *ScienceDirect*, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS-Bireme) e Scientific Electronic Library Online (SciELO-Brasil) garantindo a inclusão de estudos atualizados e de alta qualidade. Além disso, a obra "*The Essential Physics of Medical Imaging*" (4th Edition) serviu como referência primordial, juntamente com "*Manual de técnicas de ressonância magnética*", Westbrook, C. Fornecendo embasamento teórico sólido para os conceitos explorados.

A escolha dessa abordagem metodológica permite um entendimento aprofundado e crítico sobre a aplicação de agentes de contraste na RM, considerando tanto os fundamentos físicos quanto os aspectos técnicos que influenciam diretamente a qualidade das imagens e a segurança dos pacientes. Com essa revisão, busca-se consolidar informações relevantes que contribuam para o avanço do conhecimento nessa área e fomentem futuras pesquisas e melhorias nos procedimentos de diagnóstico por imagem.

### 4. RESULTADO E DISCUSSÕES

Embora o contraste de gadolínio ofereça grandes vantagens diagnósticas, seu uso apresenta algumas limitações. Ele tem um custo elevado e exige a inserção de um cateter intravenoso para sua administração. Além disso, o processo de obtenção de imagens após a aplicação do contraste consome tempo adicional, diminuindo a eficiência dos scanners de ressonância magnética. No entanto, em diversas situações, realizar ressonâncias magnéticas sem o uso de gadolínio pode comprometer a precisão diagnóstica, reduzindo a sensibilidade e especificidade ou ampliando a margem de incerteza nos resultados. (TSUI *et al.*, 2023).

Em pacientes com insuficiência renal crônica avançada, lesão renal aguda ou em terapia de substituição renal, o uso de contraste à base de gadolínio apresenta um risco conhecido de fibrose sistêmica nefrogênica (FSN). A FSN inicialmente se manifesta por eritema e edema cutâneo, podendo progredir para o desenvolvimento de placas endurecidas. Além disso, pode haver manifestações sistêmicas, afetando órgãos como pulmão, pleura, coração, dura-máter e músculos esqueléticos.

Os agentes de contraste à base de gadolínio revolucionaram a ressonância magnética, permitindo que os médicos obtenham informações médicas que salvam vidas, que muitas vezes não podem ser obtidas com ressonância magnética sem contraste ou outras modalidades de imagem. Desde a aprovação regulatória em 1988, mais de 450 milhões de doses intravenosas de GBCA foram administradas em todo o mundo. (MCDONALD JS *et al.*, 2020).

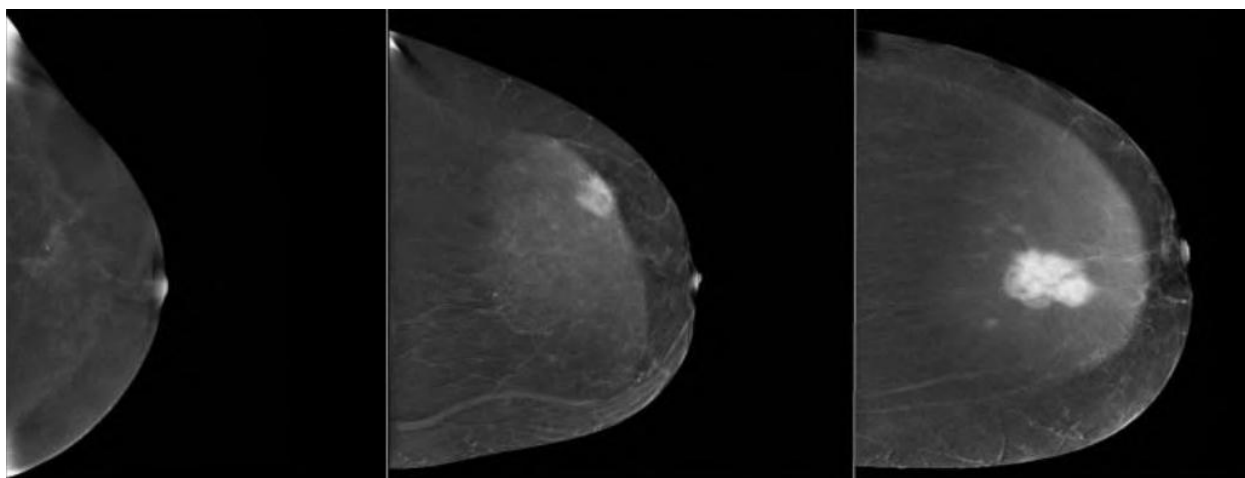
O câncer de mama é o tipo de câncer que mais afeta as mulheres no mundo (BEZERRA *et al.*, 2018). No Brasil, a mamografia é recomendada a cada dois anos para mulheres de 50 a 69 anos, conforme orientação da OMS e do Ministério da Saúde (BEZERRA *et al.*, 2018). Já em diretrizes americanas e europeias, a ressonância magnética (RM) das mamas é sugerida anualmente, em conjunto com a mamografia, por ser o método mais sensível para detectar câncer de mama, com sensibilidade de 90% em pacientes de alto risco, em comparação aos 25% a 59% da mamografia. A RM é especialmente eficaz no rastreamento de câncer em casos de metástases linfonodais axilares sem lesões mamárias evidentes em outros exames, permitindo a detecção precoce de tumores metastáticos (FERREIRA *et al.*, 2023). Estudos prospectivos indicam que a RM melhora a identificação de adenocarcinomas mamários relevantes, contribuindo para evitar o sobrediagnóstico ao captar tumores de potencial metastático intermediário ou alto. Contudo, sua aplicação enfrenta desafios devido ao alto custo e à limitada disponibilidade nos sistemas de saúde (BEZERRA *et al.*, 2018).

As principais indicações da RM incluem o estadiamento pré-operatório e o planejamento terapêutico em pacientes com câncer de mama, já que o exame oferece alta sensibilidade para determinar a extensão tumoral e identificar lesões adicionais. A RM utiliza ondas de radiofrequência e campos magnéticos para gerar imagens detalhadas, proporcionando maior nitidez em comparação com outros métodos de imagem.

A técnica da RM é baseada em três etapas: alinhamento, que orienta os prótons paralelamente ao campo magnético; excitação, que emite ondas eletromagnéticas na frequência dos prótons, desencadeando o fenômeno da ressonância; e detecção de radiofrequência, que registra o retorno dos núcleos ao estado inicial, permitindo formar imagens de alta precisão e detalhamento.

A mamografia com contraste (CEM) é frequentemente utilizada como alternativa à ressonância magnética quando esta não está disponível ou apresenta contraindicações. Esse método envolve a administração de um meio de contraste que auxilia na avaliação da neoangiogênese tumoral, oferecendo informações valiosas sobre o comportamento vascular do tumor. Por essa razão, a CEM pode ser uma ferramenta eficaz para monitorar a resposta ao tratamento e auxiliar no planejamento cirúrgico. (Luczynska, *et al.* 2022).

Figura 4.1. Avaliação qualitativa do nível de realce no CEM (níveis de realce fraco, médio e forte de lesões mamárias suspeitas).



Fonte: Luczynska, *et al.* (2022).

Efeito do contraste na caracterização inicial de tumores de tecidos moles e musculoesqueléticos

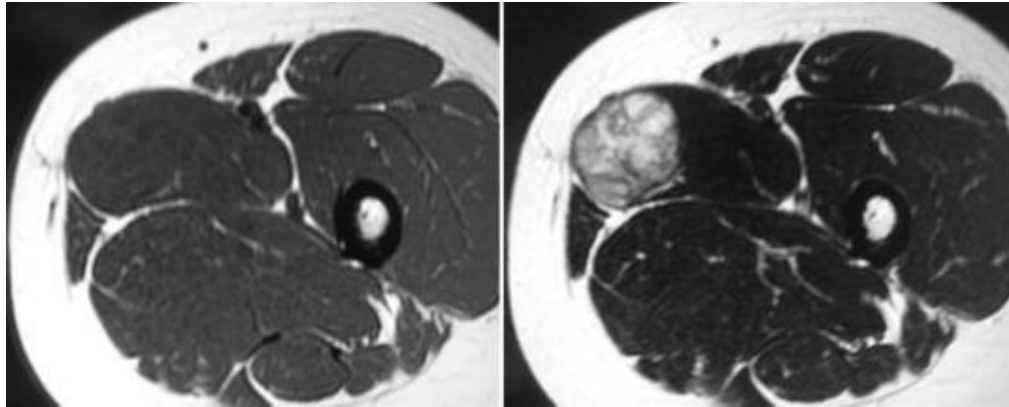
Para verificar se os agentes de contraste à base de gadolínio aumentam a sensibilidade, especificidade ou confiança do leitor na detecção de potencial malignidade em tumores de tecidos moles musculoesqueléticos, é necessário realizar estudos comparativos. Esses estudos podem envolver a avaliação de imagens de ressonância magnética (RM) com e sem contraste em pacientes com tumores musculoesqueléticos conhecidos. (OKADA *et al.*, 2016).

Os sarcomas de tecidos moles são uma forma incomum e variada de câncer originado do tecido mesenquimal, compreendendo menos de 1% das malignidades em adultos. Embora sejam raros, com uma incidência de aproximadamente 3 em 100.000, a chance de metástases em pacientes com tumores de grau intermediário a alto é significativa, chegando a 40%. Portanto, é crucial realizar um diagnóstico precoce e preciso para esses pacientes. (OKADA *et al.*, 2016).

#### Pacientes e aquisição de imagens

A acumulação de gadolínio nos núcleos cerebrais profundos parece estar relacionada à quantidade administrada, e as consequências a longo prazo ainda não são compreendidas. Os casos individuais de tumores moles do sistema músculo-esquelético foram selecionados sequencialmente ao longo de um período de 6 anos. Os critérios de inclusão compreenderam: a presença de pelo menos três sequências de RM ( $T_1$  multiplanar,  $T_2$  com supressão de gordura e  $T_1$  pós-contraste), confirmação patológica para todos os casos malignos e pelo menos um ano de acompanhamento para os casos benignos (para minimizar possíveis vieses de trabalho).

Figura 4.2. Achados inespecíficos de imagens de RM de um tumor de partes moles. O sarcoma no adutor longo mostra uma intensidade de sinal na imagem ponderada em  $T_1$  (esquerda) e intensidade de sinal irregularmente alta na imagem ponderada em  $T_2$  (direita)



Fonte: (OKADA, 2016)

## 5. CONCLUSÃO

Em conclusão, a ressonância magnética (RM) é uma das tecnologias de imagem mais avançadas e essenciais na medicina moderna, destacando-se pela sua capacidade de gerar imagens de alta resolução dos tecidos moles, sem a utilização de radiação ionizante. Isso a torna uma ferramenta indispensável para o diagnóstico de uma ampla gama de condições médicas, desde doenças neurológicas até cardiovasculares, ortopédicas e oncológicas. Sua precisão na visualização de estruturas internas do corpo humano, como músculos, órgãos e vasos sanguíneos, é incomparável, permitindo aos médicos realizarem diagnósticos mais assertivos e menos invasivos.

O papel dos agentes de contraste, especialmente à base de gadolínio, tem sido fundamental para maximizar a qualidade das imagens obtidas por RM. Esses contrastes, administrados por via intravenosa, têm a capacidade de modificar os tempos de relaxamento  $T_1$  e  $T_2$  das moléculas de água nos tecidos, o que melhora significativamente o contraste das imagens. Isso é particularmente importante em áreas com alta vascularização, como tumores, inflamações e lesões cerebrais, onde os fluidos biológicos naturalmente apresentam baixa intensidade de sinal em sequências  $T_1$ , dificultando a visualização clara dessas anomalias.

A introdução de gadolínio como contraste paramagnético representou um avanço significativo na evolução da RM, uma vez que permite uma definição mais precisa das imagens, destacando detalhes que, sem o contraste, poderiam ser difíceis de identificar. Uma das grandes vantagens do gadolínio é sua baixa toxicidade, com raros efeitos adversos limitados a reações locais como ardor ou irritação no local da aplicação. Além disso, ele é rapidamente eliminado do organismo de um paciente saudável, o que garante uma margem de segurança no uso dessa substância.

Portanto, a RM, aliada ao uso de contrastes como o gadolínio, oferece uma abordagem não invasiva, segura e eficaz para o diagnóstico e acompanhamento de diversas condições médicas. A contínua pesquisa sobre os mecanismos que influenciam o contraste nas imagens e o aprimoramento dos agentes de contraste são essenciais para o avanço dessa tecnologia. Isso permitirá um diagnóstico cada vez mais preciso e personalizado, com o objetivo de melhorar o tratamento e a qualidade de vida dos pacientes. A compreensão detalhada desses processos, tanto os fatores intrínsecos aos tecidos quanto os extrínsecos, como a aplicação do gadolínio, é imprescindível para otimizar o uso da RM e garantir resultados diagnósticos mais confiáveis e eficientes.

## REFERÊNCIAS

MAZZOLA, A. A. et al. Segurança em Imagem por Ressonância Magnética. *Revista Brasileira de Física Médica*, v. 13, n. 1, p. 76, 2019.

MAZZOLA, A. A. Ressonância Magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. *Revista Brasileira de Física Médica*, n. 3, p. 117–129, 2009.

GATTASS, R.; MOLL, J.; ANDREIUOLO, P. A.; FARIAS, M. F.; FEITOSA, P. H. Fundamentos da Ressonância Magnética Funcional. Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho /UFRJ; LABS Exames Complementares em Medicina. Disponível em: <<https://cerebromente.org.br/n13/tecnologia/ressonancia.htm>>. Acesso em: 2 nov. 2024

SANTOS, Antonio Carlos dos. Noções sobre a produção da imagem em ressonância magnética. [s.l.]: [s.n.], [s.d.]. Disponível em: <[https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4836508/mod\\_resource/content/1/Produ%C3%A7%C3%A3o%20da%20Imagem%20em%20Resson%C3%A2ncia%20Magn%C3%A9tica.pdf](https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4836508/mod_resource/content/1/Produ%C3%A7%C3%A3o%20da%20Imagem%20em%20Resson%C3%A2ncia%20Magn%C3%A9tica.pdf)>. Acesso em: 21 out. 2024.

CAMPOS, Lucas. *Ressonância Magnética – Princípios, Composição, Segurança e Instalação*. Ensino e Pesquisa Albert Einstein, 2017. Disponível em: <<https://www.linkedin.com/pulse/resson%C3%A2ncia-magn%C3%A9tica-princ%C3%ADpios-composi%C3%A7%C3%A3o-seguran%C3%A7a-lucas-campos/>>. Acesso em: 04 jun. 2024.

COSTELLOE, Colleen M.; AMINI, Behrang; MADEWELL, John E. *Riscos e benefícios da ressonância magnética com contraste à base de gadolínio*. 2019. Disponível em: PubMed.

SOUZA, Gabriel Bisson de. Plataforma virtual didática para ensino de conceitos físicos de imagem por ressonância magnética. *Universidade Federal de Uberlândia*, 2020. Disponível:<<https://repositorio.ufu.br/bitstream//30037/4/PlataformaVirtualPara.pdf>> Acesso em: 24 nov. 2024.



ELIAS JUNIOR, Jorge; SANTOS, Antonio Carlos dos; KOENIGKAM-SANTOS, Marcel; NOGUEIRA-BARBOSA, Marcello Henrique; MUGLIA, Valdair Francisco. *Complicações do uso intravenoso de agentes de contraste à base de gadolínio para ressonância magnética*. Complications from the use of intravenous gadolinium-based contrast agents for magnetic resonance imaging, 2008.

PICKWELL, Francesca. *Introdução à Anatomia*. Editado por Sara Al-izzi. [S. l.: s. n.], [s. d.]. Disponível em: <<https://slideplayer.com/slide/13795032/>>. Acesso em: 22 ago. 2024.

BUSHBERG, J. T. et al. *The essential physics of medical imaging*. Medical Physics, v. 30, n. 7, p. 1936–1936, 2003.

SOUNDARYA, S.; SRUTHI, M. S.; SATHYA BAMA, S.; KIRUTHIKA, S.; DHIYANESWARAN, J. Detecção precoce da doença de Alzheimer usando material de gadolínio. *Materiais. Hoje: Proceedings*, v. 45, p. 1094-1101, 2021.

HORNAK, Joseph. *The basics of MRI*. Interactive Learning Software, Henrietta, NY, 1996. Disponível em: <http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/>. Acessado em: 04 de out. 2023.

LOPES, Nuno; COSTA, Tatiana. *Ponderações em RM*. Ampola Digital, 26 jan. 2017. Disponível em: < <https://ampoladigital.wordpress.com/2017/01/26/ponderacoes-em-rm/> >. Acesso em: 06 de nov. 2024.

WESTBROOK, C. *\*Manual de técnicas de ressonância magnética\**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

WESTBROOK, Catherine; TALBOT, John. *Ressonância magnética: aplicações práticas*. Tradução de Maria Regina T. L. Guimarães. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

Chester F. Carlson Center for Imaging Science. Disponível em: <<https://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/inside.htm>>. Acesso em: 28 mar. 2024.

SPRAWLS, P. \*Magnetic resonance imaging, Principles, Methods, and Techniques\*. Madison, Wisconsin: Medical Physics Publishing, 2000.

HAACKER, E. \*Ressonância magnética: princípios físicos e desenho de sequência\*. Nova York: J. Wiley, 1999.

MENDONÇA, R. \*Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design\*. New York: Apostila, 1996.

TÓTH, E.; LEME, L.; MERBACH, A. E. *Complexos metálicos como agentes de realce de contraste em ressonância magnética*. In: Módulo de Referência em Química, Ciências Moleculares e Engenharia Química. [S. l.: s. n.], 2015.

THOMSON, C. E. \*Magnetic resonance imaging - a general overview of principles and examples in veterinary neurodiagnosis\*. Veterinary Radiology & Ultrasound, v. 34.

Hipermidia. Disponível: <<http://rle.dainf.ct.utfpr.edu.br/hipermidia/index.php/>>. Acesso em: 18 fev. 2024.

HOQUE, K. E.; COLLETTI, P. M. \*Magnetic resonance imaging of cardiovascular diseases in pregnancy\*. In: \*MRI of Fetal and Maternal Diseases in Pregnancy\*. Cham: Springer International Publishing, 2016. p. 341–361.

GARCIA-BOURNISSEN, F.; SHRIM, A.; KOREN, G. \*Segurança do gadolínio durante a gravidez\*. Médico de Família Canadense, v. 52, p. 309–310, 2006.

KANAL, E. et al. \*ACR Blue Ribbon Panel on MR Safety. ACR guidance document for safe MR practices\*. American Journal of Roentgenology, v. 188, p. 1447–1474, 2007.

PERAZELLA, M. A.; RODBY, R. A. \*Gadolinium use in patients with kidney disease\*. 2008.

MARCHIORI, E.; SANTOS, M. L.; Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. \*Revista Brasileira de Física Médica\*, v. 3, n. 1, p. 117–129, 2009.

CAMPOS, P. R.; BEZERRA, A.; SOARES, A. Angiografia por RM: aspectos técnicos de um método de estudo vascular não invasivo. *Radiologia Brasileira*, n. 1, p. 41–50, 2017.

WIEGERS, C. B. et al. *Evaluation of two new gadolinium chelates as contrast agents for MRI. Magnetic Resonance Imaging*, v. 10, n. 6, p. 903–911, 1992.

ELLIS, J. H. *American College of Radiology Committee on Drugs and Contrast Media. Manual on Contrast Media*. Reston: American College of Radiology, s.d.

SHELLOCK, F. G. *Magnetic resonance: Safety, bioeffects, and patient monitoring\**. In: *\*Open Field Magnetic Resonance Imaging*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2000. p. 127–145.

HUANG, J. et al. *Data and physics driven deep learning models for fast MRI reconstruction: Fundamentals and methodologies*. 2024. Disponível em: <<http://arxiv.org/abs/2401.16564>>.

LAM, T. et al. *Superparamagnetic iron oxide-based nanoprobe for imaging and theranostics. Advances in Colloid and Interface Science*, v. 199–200, p. 95–113, 2013.

LI, A. et al. *Acute adverse reactions to magnetic resonance contrast media – gadolinium chelates*. *Brazilian Journal of Radiology*, v. 79, p. 368–371, 2006.

JÚNIOR, A.; YAMASHITA, H. Aspectos básicos de tomografia computadorizada e ressonância magnética. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 23, p. 2–3, 2001.

NACIF, M.; SOUTO, F. G. M. *Manual de técnicas em ressonância magnética*. Editora Rubio, 2011.

HAGE, M. C. F. N. S.; IWASAKI, M. Imagem por ressonância magnética: princípios básicos. *Ciência Rural*, v. 39, n. 4, p. 1275–1283, 2009.

IYAD, N. et al. *Gadolinium contrast agents – challenges and opportunities of a multidisciplinary approach: Literature review*. *European Journal of Radiology Open*.

KANG, Y. et al. *Preparation of magnetic resonance contrast agent gadolinium-containing organic nanoparticles and their electrochemical behavior investigation*. *International Journal of Electrochemical Science*, 2022.

OGLAT, A. A. et al. *Chemical items used for preparing tissue-mimicking material of wall-less flow phantom for Doppler ultrasound imagin*. *Journal of Medical Ultrasound*, v. 26, n. 3, p. 123–127, 2018.

GONÇALVES, M. A.; RAMALHO, C. T. *Agentes de contraste para imagem por ressonância magnética: uma revisão*. *Revista Virtual de Química*, v. 9, n. 4, p. 1511-1524, 2017.

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*, v. 139, p. 104115, 2013.

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

ROBERTS, D. R.; HOLDEN, K. R. *Progressive increase of T1 signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images in the pediatric brain exposed to multiple doses of gadolinium contrast*. *Brain & Development*, v. 38, n. 3, p. 331–336, 2016.

OKADA, A. R. *Non-Invasive Magnetic Resonance Imaging on Assessment of HCC Stages: MRI Findings and Pathological Diagnosis*

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.

SLICHTER, CP *Princípios de ressonância magnética: séries de Springer em ciências do estado sólido*. Berlim: Springer-Verlag Berlin, 1989. v. 1. 666 p.

SMITH, H.; RANALLO, FN *Uma abordagem não matemática para ressonância magnética básica*. Wisconsin: Medical Physics, 1989. 203 p.

BLOCH, F. et al. O experimento de indução nuclear. *Physical Review*, Nova York, v. 7-8, pág. 474-485, 1946.

HEBEL, LC; SLICHTER, CP Relaxamento do *spin* nuclear em alumínio normal e supercondutor. *Physical Review*, Nova York, v. 113, n. 6, p. 1504-1519, 1959.

LAUTERBUR, PC Formação de imagens por interações locais induzidas: exemplos empregando ressonância magnética nuclear. *Nature*, v. 242, n. 16, p. 190-191, 1973. Disponível em: <http://www.nature.com/nature/journal/v242/n5394/abs/242190a0.html>.

MANSFIELD, P.; GRANNELL, PK "Difração" de RMN em sólidos? *Journal of Physics Chemistry: Solid State Physics*, Boston, v. 6, n. 22, p. L422-L426, 1973.

PYKETT, IL et al. Princípios de imagem por ressonância magnética nuclear. *Radiology*, Illinois, v. 143, p. 157-168, 1982.

THOMSON, CE et al. Imagem por ressonância magnética - uma visão geral dos princípios e exemplos em neurodiagnóstico veterinário. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, Raleigh, v. 34, n. 1, p. 2-17, 1993.

TUCKER, RL; GAVIN, PR Imagem cerebral. *Veterinary Clinics of North America*:

*Small Animal Practice*, Filadélfia, v. 26, n. 4, p. 735-758, 1996.

VILLAFANA, T. Física fundamental da ressonância magnética. *Radiologic Clinics of North America*, Filadélfia, v. 26, n. 4, p. 701-715, 1988.

ÁVILA, LF *Física em ressonância magnética Parte A*. São Paulo: Videoteca da Sociedade Brasileira de Radiologia, 2001. [Fita de vídeo].

MENDONÇA, R. et al. *Fundamentos da ressonância magnética*. 1996. Apostila.

PURCELL, EM et al. Absorção de ressonância por momentos magnéticos nucleares em um sólido. *Physical Review*.

TSUI, Brian; CALABRESE, Evan; ZAHARCHUK, Greg; RAUSCHECKER, Andreas M. *Reduzindo o contraste de gadolínio com Inteligência Comercial*. 2023.

McDonald JS, McDonald RJ. MR Imaging Safety Considerations of Gadolinium-Based Contrast Agents: Gadolinium Retention and Nephrogenic Systemic Fibrosis. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2020

SILVA, Stella Bertolim Vieira; FERREIRA, Felipe dos Reis Chaves; GUIMARÃES, Giovanna Mirela Melo; AZEVEDO, Leticia Hermont; MENDES, Luísa Franco; COSTA, Maria Fernanda de Oliveira; ASSIS, Miguel Graciano; REQUEIJO, Márcio José Rosa. *O papel da ressonância magnética no diagnóstico e rastreamento do câncer de mama no Brasil*. Faculdade de Minas, 2023.

Luczynska E., et.al, (2022). Contrast-Enhanced Mammography (CEM) Capability to Distinguish Molecular Breast Cancer Subtypes. *Biomedicines*.

Bezerra, H. S., et al. (2018), Avaliação do acesso à mamografia no Brasil e indicadores socioeconômicos: um estudo espacial., *Rev Gaúcha Enferm*.