

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
RESIDÊNCIA MÉDICA EM RADIOLOGIA E DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

EDUARDO DE JESUS AGAPITO VALADARES

**MEIOS DE CONTRASTE À BASE DE GADOLÍNIO E SUA DEPOSIÇÃO EM  
TECIDOS CEREBRAIS DE PACIENTES ADULTOS: UMA REVISÃO DE  
LITERATURA**

VITÓRIA  
2019

EDUARDO DE JESUS AGAPITO VALADARES

**Meios de contraste à base de gadolínio e sua deposição em tecidos cerebrais de pacientes adultos: uma revisão de literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Radiologia e Diagnóstico por Imagem.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Rosa Júnior.

VITÓRIA  
2019

EDUARDO DE JESUS AGAPITO VALADARES

**Meios de contraste à base de gadolínio e sua deposição em tecidos cerebrais de pacientes adultos: uma revisão de literatura**

**Orientador:**

Prof. Marcos Rosa Júnior.

Professor Adjunto de Radiologia da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES.

**BANCA EXAMINADORA**

**Avaliadores:**

Dr. Fernando Santos Emerich Gomes

Médico Radiologista do Serviço de Diagnóstico por Imagem do Hospital Cassiano Antônio de Moraes – HUCAM / UFES.

Dra. Marina Lopes Pereira Becalli

Médica Radiologista e Professora de Radiologia e Diagnóstico por Imagem da Universidade Federal do Sul da Bahia – UFSB.

Aos meus pais, Elton e Maria, por me ensinarem que os sonhos e o amor são capazes de nos levar a lugares inimagináveis e por estarem sempre ao meu lado. Aos meus familiares e amigos que sempre acreditaram em mim e me deram força em minha formação acadêmica.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por ter conquistado essa vitória em minha vida, por ter me dado a força para superar os obstáculos que encontrei até aqui. Agradeço aos meus pais, Elton e Maria, e aos meus irmãos, Emanuel e Daniella, por me darem amor e apoio em todos os momentos de minha vida.

Agradeço ao Dr. Marcos Rosa Junior por sua orientação não só nesse trabalho, mas como em vários outros e por ser um entusiasta do ensino e pesquisa, certamente um exemplo de profissional que irei levar para a minha vida. Agradeço também aos meus outros preceptores durante o curso, por todo o ensinamento que será usado em benefício do próximo através do exercício da medicina.

Por fim, agradeço aos meus colegas da residência e demais funcionários do setor de radiologia e diagnóstico por imagem pelos momentos compartilhados juntos nesses três anos de residência.

## RESUMO

Nos últimos anos, os agentes de contraste à base de gadolínio foram considerados seguros, quando usados em doses recomendadas nos pacientes sem insuficiência renal grave. Estudos científicos recentes, entretanto, têm demonstrado que o gadolínio pode se depositar no cérebro de pacientes com função renal normal e barreira hematoencefálica intacta. Este trabalho apresenta uma revisão da literatura sobre o tema.

A alteração de sinal à ressonância magnética (RM) ponderada em T1 de estruturas cerebrais como o núcleo denteado e o globo pálido chama atenção da comunidade médica científica desde 2014, quando essa alteração foi primeiramente relacionada a múltiplas administrações endovenosas de gadolínio. A deposição do gadolínio em tecidos cerebrais humanos foi, posteriormente, confirmada em estudos *post mortem*. Permanecem muitas questões não esclarecidas sobre esse tema, especialmente sobre os potenciais malefícios e repercussões clínicas da impregnação do cérebro humano por gadolínio. Enquanto não elucidadas essas questões, deverá prevalecer a prudência na indicação dos meios de contraste nos exames de RM.

**Palavras-chave:** *gadolínio, cérebro, ressonância nuclear magnética, segurança do paciente.*

## ABSTRACT

Gadolinium-based contrast agents have been considered safe for use in recommended doses among patients without renal impairment. Recent scientific work, however, have shown that gadolinium may deposit itself in the brain of patients with normal renal function and with intact blood-brain barrier. These papers present a simple review of the literature about this topic.

Signal alterations at T1 sequences at magnetic resonance imaging (MRI) of cerebral structures such as dentate nucleus and globus pallidus have raised concern among the medical scientific community since 2014, when these alterations were for the first time linked to multiple venous injections of gadolinium-based contrast agents. Deposition of gadolinium in human cerebral tissues was, later, confirmed by *post mortem* studies.

Many non-elucidated matters about this topic remain, especially when it comes to potential harms and clinical repercussions of the human brain impregnation by gadolinium. While these issues are still not clear, caution should be taken in indication of the use of these kinds of contrast media in MRI scans.

**Keywords:** *gadolinium, brain, magnetic nuclear imaging, patient safety.*

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Meios de contraste à base de gadolínio aprovados para uso clínico.

**Tabela 2.** Características dos estudos *post mortem* demonstrando deposição de gadolínio em estruturas cerebrais.

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1.** Exemplificação da estrutura química de um contraste linear (gadopentetato dimeglumina) e de um macrocíclico (gadoterato meglumina).

## **LISTA DE SIGLAS**

**RM** – ressonância magnética

**MRI** – magnetic resonance imaging

**FNS** – fibrose nefrogênica sistêmica

**FDA** – Food and Drug Administration

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO
2. MÉTODOS
3. REVISÃO DE LITERATURA
  - 3.1. Meios de contraste à base de gadolínio, seu metabolismo pelo corpo humano e sua toxicidade
  - 3.2. Evidências à RM de depósito de gadolínio nos tecidos cerebrais
  - 3.3. Repercussões clínicas da deposição de gadolínio em tecidos cerebrais e segurança do uso de gadolínio
4. CONCLUSÃO
5. REFERÊNCIAS

## 1. INTRODUÇÃO

Os agentes de contraste à base de gadolínio têm sido amplamente usados nos estudos clínicos de imagem por RM desde sua liberação pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 1988 (HAO et al, 2012). Atualmente, nove tipos de gadolínio estão disponíveis para uso clínico no mundo, sendo considerados seguros para administração de doses relativamente baixas (0,1 - 0,3 mmol/kg) em pacientes com função renal normal, sendo muito infrequente a ocorrência de efeitos adversos (KANAL e TWEEDLE, 2015).

Os agentes de contraste à base de gadolínio tiveram uma boa reputação sobre sua segurança no período de 1988 até 2006. Neste ano, houve a associação do desenvolvimento de fibrose nefrogênica sistêmica (FNS) em pacientes com insuficiência renal após o uso de gadolínio (GROBNER, 2006; MARCKMANN et al, 2006). O uso de agentes mais estáveis e a limitação de sua aplicação em pacientes com insuficiência renal reduziu o número de casos de FNS, recuperando a credibilidade acerca da segurança da administração desses meios de contraste. Contudo, nos últimos quatro anos, vários artigos científicos vêm alertando sobre a deposição do gadolínio nos tecidos cerebrais em pacientes com função renal normal (RAMALHO et al, 2016).

Os estudos inicialmente levantaram a possibilidade de deposição do gadolínio devido ao aumento da intensidade de sinal nas sequências T1 sem contraste na região dos núcleos denteados e dos globos pálidos em pacientes submetidos a múltiplos exames com esse contraste (KANDA et al, 2014). Posteriormente, estudos com cadáveres de pacientes submetidos a exames de RM com gadolínio confirmaram por meio de avaliação histopatológica o depósito do contraste no cérebro (KANDA et al, 2015; MCDONALD et al, 2015; MURATA et al, 2016). O mecanismo de deposição do gadolínio nos tecidos cerebrais ainda é desconhecido, e muitas questões relacionadas a esse fato permanecem também sem respostas (RAMALHO et al, 2017). Contudo, o potencial tóxico da deposição de gadolínio no cérebro não deve ser ignorado.

Foi realizada uma busca na literatura que revelou um considerável número de estudos científicos relacionados à deposição de gadolínio no cérebro. Este trabalho se propõe a uma revisão sobre os meios de contraste à base de

gadolínio e sobre a deposição desse tipo de contraste em tecidos cerebrais de pacientes adultos.

## 2. MÉTODOS

Os artigos que fundamentam este trabalho foram obtidos por meio das bases de dados *PubMed* e *Scopus*, usando os *Mesh terms* para “*gadolinium*”, “*brain*” e “*magnetic resonance imaging*” com seus respectivos *entry terms*, sem restrição de língua. Também foi realizada busca manual por referências pertinentes na base de dados *Google Scholar*. O levantamento de literatura foi conduzido entre janeiro de 2018 e janeiro de 2019.

Dos artigos levantados nessa pesquisa bibliográfica, foram excluídos os estudos que não se relacionavam ao tema proposto eventualmente encontrados, bem como aqueles que tratavam de pesquisas em animais ou exclusivamente em crianças. Devido ao ainda grande número de publicações encontradas, foram selecionadas aquelas julgadas mais pertinentes ao tema deste trabalho.

## 3. REVISÃO DE LITERATURA

### 3.1. Meios de contraste à base de gadolínio, seu metabolismo pelo corpo humano e sua toxicidade

A formação da imagem em RM depende primordialmente da diferença da intensidade de sinal observada entre os tecidos corporais. A intensidade do sinal, por sua vez, é ditada pelo tempo de relaxação T1 (longitudinal) e T2 (transversal) intrínseco aos diferentes tecidos, entre outros parâmetros, como a densidade de *spins* (de prótons de água), a suscetibilidade magnética, a presença natural de íons paramagnéticos e a difusão ou perfusão das moléculas de água durante o exame. Os meios de contraste utilizados em RM são capazes de provocar a redução dos tempos de relaxamento T1 e T2 dos prótons da água nos tecidos em que esses contrastes se acumulam, propriedade denominada “relaxividade”, resultando em realce negativo ou positivo das estruturas captadoras desses agentes nas sequências de imagem adquiridas. Desta forma, facilitam-se o reconhecimento e a delimitação de anormalidades e reduz-se o tempo de execução do exame (PÉREZ-

MAYORAL et al, 2008; HAO et al, 2012; BELLIN e VAN DER MOLEN, 2008; ROGOSNITZKI e BRANCH, 2016).

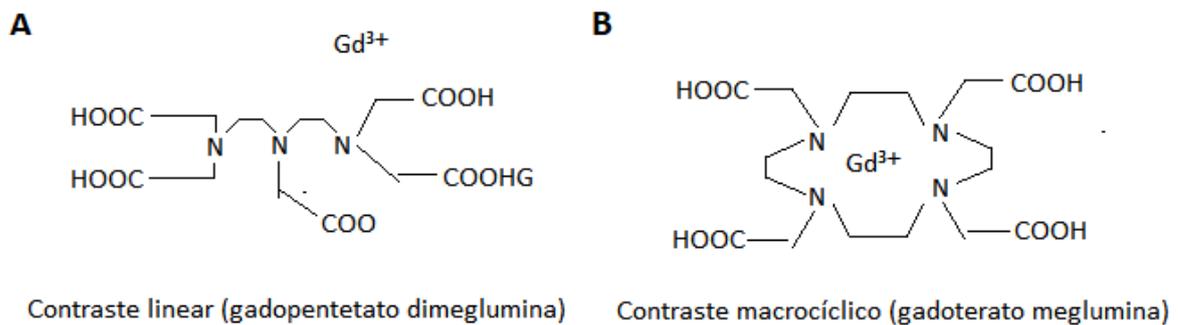
O gadolínio (Gd) é um metal terra-rara da família dos lantanídeos de número atômico 64. Meios de contraste à base de gadolínio consistem em íons ( $Gd^{3+}$ ) desse raro metal, que possui a maior quantidade de elétrons não-pareados (sete) possível entre os íons estáveis, o que resulta em um alto momento magnético efetivo para modificar o relaxamento de prótons de hidrogênio ( $H^+$ ) (RAMALHO et al, 2016; LOHRKE et al, 2016).

Para a composição dos agentes de contraste à base de gadolínio, os íons  $Gd^{3+}$  são presos a moléculas orgânicas que funcionam como agentes quelantes, formando complexos estáveis. A ligação a quelantes impede a captação do gadolínio iônico pelas células e aumenta a sua hidrossolubilidade, evitando-se a toxicidade inerente a esse íon metálico (HAO et al, 2012; BELLIN e VAN DER MOLEN, 2008; ROGOSNITZKI e BRANCH, 2016; CHOI e MOON, 2019). Conforme a estrutura química do ligante orgânico e a sua carga, esses contrastes se classificam em macrocíclicos e lineares, e se subdividem em iônicos e não iônicos. Os meios de contraste macrocíclicos apresentam-se estruturalmente em cadeia fechada, retendo o  $Gd^{3+}$  no interior dessa estrutura, o que os torna complexos mais estáveis que os meios de contraste lineares – que não se organizam em cadeia fechada (figura 1) (BELLIN; VAN DER MOLEN, 2008; RAMALHO et al, 2016). Já entre os contrastes lineares, os agentes não iônicos foram associados à maior liberação de  $Gd^{3+}$  no plasma de pacientes em relação aos agentes iônicos (FRENZEL *et al*, 2008). Atualmente, nove tipos de gadolínio estão disponíveis para uso clínico, listados e classificados na Tabela 1 (RAMALHO et al, 2016).

**Tabela 1. Meios de contraste à base de gadolínio aprovados para uso clínico**

<b>Macrocíclicos iônicos</b>	<b>Macrocíclicos não iônicos</b>	<b>Lineares iônicos</b>	<b>Lineares não iônicos</b>
Gadoterato meglumina	Gadoteridol  Gadobutrol	Gadopentetato dimeglumina Gadobenato dimeglumina Ácido gadoxético dissódico Gadofosveset trissódico	Gadodiamida  Gadoversetamida

Adaptado de Ramalho e colaboradores, 2016.



**Figura 1.** Exemplificação da estrutura química de (A) um contraste linear (gadopentetato dimeglumina) e (B) de um macrocíclico (gadoterato meglumina). Fonte: Valadares, 2019.

Por terem baixo peso molecular (em torno de 500 Da), os agentes de contraste a base de gadolínio conseguem sair rapidamente da corrente sanguínea e difundir-se rapidamente e de forma não específica pelo espaço extracelular, exceto onde há obstáculo à sua livre distribuição – por exemplo, a barreira hematoencefálica. Esses meios de contraste podem ser eliminados do organismo humano por via hepatobiliar ou, de forma mais importante, por via renal. A captação do gadolínio pelos hepatócitos e a consequente eliminação por via hepatobiliar é observada em apenas alguns desses agentes de contraste, em especial no ácido gadoxético, que é considerado um meio de contraste “hepatoespecífico” e tem 50% de sua dose excretada por via biliar. Já a eliminação renal é observada em todos os agentes de gadolínio e se dá por filtração glomerular passiva, sendo esses agentes

excretados de forma intacta na urina. Cerca de 98% dos agentes de gadolínio são excretados em 24 horas em pacientes com função renal preservada, apresentando uma meia-vida de até duas horas (HAO et al, 2012; RAMALHO et al, 2016; BELLIN; VAN DER MOLEN, 2008).

Enquanto ainda dentro do organismo humano, o quelante orgânico deve idealmente permanecer ligado ao íon  $Gd^{3+}$ . Entretanto, os agentes de gadolínio estão sujeitos aos processos de “dequelação” e “transmetalção”. O primeiro consiste na separação do íon  $Gd^{3+}$  e do quelante orgânico e depende da estabilidade cinética e termodinâmica dos agentes de contraste; o último resulta da competição de tanto o gadolínio iônico quanto o quelante orgânico com outros cátions ( $Fe^{3+}$ ,  $Ca^{2+}$  e  $Mg^{2+}$ , por exemplo) e ânions (fosfato, carbonato, entre outros) endógenos, desestabilizando o complexo do meio de contraste (RAMALHO et al, 2016; HAO et al, 2012; RAMALHO et al, 2017; CHOI e MOON, 2019; COSTA et al, 2018).

Acredita-se que a toxicidade do gadolínio seja resultado da liberação de  $Gd^{3+}$  no organismo humano. Esse cátion é insolúvel no pH fisiológico, reduzindo a sua excreção renal, bem como é capaz de competir biologicamente pelos sítios de ligação do  $Ca^{2+}$  e do  $Mg^{2+}$ , podendo interferir nos processos fisiológicos corporais relacionados a esses dois últimos íons, tais quais a condução do impulso nervoso, a contração muscular e a coagulação sanguínea. O  $Gd^{3+}$  pode também interferir na atividade enzimática e provocar a liberação de radicais livres por meio da interferência com os sistemas óxido-redutores do organismo, causando danos teciduais. Além disso, os agentes de gadolínio podem induzir à liberação de citocinas inflamatórias estimular a proliferação de fibroblastos CD34+ nos tecidos humanos, propriedade que explica, em parte, o desenvolvimento de FNS em pacientes cuja função renal está prejudicada (RAMALHO et al, 2016; ROGOSNITZKI e BRANCH, 2016).

### *3.2. Evidências à RM de depósito de gadolínio nos tecidos cerebrais*

A primeira publicação sobre possível ocorrência de deposição de gadolínio no cérebro humano foi realizada por Kanda e colaboradores (2014), correlacionando o aumento do sinal do núcleo denteado e do globo pálido nos exames de RM ponderados em T1 sem contraste de pacientes previamente

submetidos a múltiplas administrações desses agentes – gadodiamida ou gadopentetato dimeglumina. Comparando-se o primeiro e o último exame de cada paciente desse estudo retrospectivo, observou-se um aumento da razão entre os sinais do núcleo denteado sobre a ponte (*nucleus-to-pons ratio*) e do globo pálido sobre o tálamo (*pallidus-to-thalamus ratio*) no cérebro de pacientes já submetidos a ao menos seis exames de RM com injeção de gadolínio em relação aos pacientes submetidos à quantidade de exames semelhante sem o uso do contraste paramagnético. Estabeleceu-se, também, correlação estatisticamente significativa entre o aumento da *nucleus-to-pons ratio* e o número de administrações prévias de gadolínio ( $P < 0,001$ ; IC95% = 0.009-0.011). Ademais, embora tenha-se demonstrado que o aumento da *pallidus-to-thalamus ratio* se relaciona de forma estatisticamente significativa com o número de administrações prévias do gadolínio ( $P < 0,001$ ; IC95% = 0,002-0,006), foi verificada relação estatisticamente significativa desse índice com alterações da função hepática e história de radioterapia prévia. Além disso, todos os pacientes incluídos nos grupos do estudo apresentavam taxa de filtração glomerular estimada em ao menos superior a 30ml/kg/min. A partir dessa publicação, novos estudos foram elaborados, questionando novamente a segurança do gadolínio para pacientes, desta vez do ponto de vista neurológico.

O estudo retrospectivo de Errante e colaboradores (2014) avaliou a alteração do sinal do núcleo denteado e do globo pálido de pacientes submetidos a múltiplas injeções de gadodiamida divididos em dois grupos: os portadores de esclerose múltipla e os portadores de metástases cerebrais. Nesse estudo, verificou-se aumento estatisticamente significativo da *nucleus-to-pons ratio* à RM ponderada em T1 sem contraste entre os pacientes de ambos os grupos que se submeteram previamente a ao menos seis exames de RM com injeção de gadodiamida. No entanto, não houve diferença entre os pacientes submetidos a uma quantidade menor de exames. Todos os pacientes incluídos no estudo apresentavam taxa de filtração glomerular estimada em ao menos 45 ml/kg/min. Ademais, o aumento de sinal do núcleo denteado não poderia ser atribuído ao curso natural de nenhuma dessas patologias devido ao rigor dos critérios de inclusão e exclusão adotados, reduzindo o viés do estudo.

Conclusão semelhante à de Errante e colaboradores (2014) foi obtida no estudo retrospectivo de Quattrocchi e colaboradores (2015), aplicando a mesma análise da *nucleus-to-pons ratio* com pacientes portadores de meningioma com

função renal preservada. O aumento da intensidade do sinal do núcleo denteado não foi estatisticamente significativo entre os pacientes submetidos a até cinco exames de RM com injeção de gadodiamida ( $P = 0,74$ ), mas foi estatisticamente significativo entre os pacientes submetidos a mais exames ( $P < 0,01$ ). Os autores demonstraram, ainda, o aumento progressivo da *nucleus-to-pons ratio* conforme as novas administrações do contraste.

Após a constatação da alteração do sinal de estruturas cerebrais em pacientes submetidos a repetidas injeções de, especialmente, gadodiamida, passou-se a questionar se essa ocorrência seria exclusiva dos agentes de contraste à base de gadolínio lineares não iônicos ou se poderia ser verificada também com as demais classes de agentes. O estudo de Ramalho e colaboradores (2015) comparou a razão de intensidade de sinal núcleo denteado/pedúnculo cerebral médio e a globo pálido/tálamo entre os pacientes usuários de gadodiamida (linear não iônico) e de gadobenato dimeglumina (linear iônico). Os autores observaram que múltiplas administrações de gadodiamida estão relacionadas estatisticamente às elevações das razões de intensidade de sinal supracitadas, mas o mesmo não foi observado com o uso de gadobenato dimeglumina. Outro estudo realizado por Cao e colaboradores (2016) demonstrou que a alteração de sinal do núcleo denteado em relação à ponte e ao pedúnculo cerebral não era estatisticamente significativa entre pacientes que receberam apenas administrações de gadobutrol quando comparados aos que receberam apenas gadopentetato dimeglumina. Radbruch e colaboradores (2015), por sua vez, compararam pacientes usuários de contraste macrocíclico (gadoterato meglumina) em relação aos usuários de agente linear (gadopentetato dimeglumina), verificando alteração estatisticamente significativa da *nucleus-to-pons ratio* e da *pallidus-to-thalamus ratio* à RM ponderada em T1 apenas entre os pacientes submetidos aos agentes lineares. Ainda em favor dos agentes macrocíclicos, outro estudo demonstrou que não houve aumento do sinal do núcleo denteado em T1 entre pacientes submetidos a mais de 20 injeções de gadobutrol ou gadoterato meglumina (RADBRUCH et al, 2017). Esses trabalhos publicados levaram à ideia de que os contrastes macrocíclicos seriam superiores aos lineares em relação à segurança do paciente e prevenção do risco de neurotoxicidade.

Paralelamente, a deposição de gadolínio foi confirmada em estudos *post mortem* de indivíduos que receberam injeções de gadolínio em exames de RM comparados com indivíduos que ou não se submeteram à RM ou que se

submeteram apenas ao método sem uso de contraste (KANDA *et al*, 2015; MCDONALD *et al*, 2015; MURATA *et al*, 2016). Inicialmente, hipotetizou-se que a deposição ocorreria apenas com os agentes lineares, em especial com a gadodiamida, mas o estudo de Murata e colaboradores (2016) demonstrou a deposição de gadolínio em pacientes que receberam macrocíclicos, com destaque para o gadoteridol. Além disso, as autópsias identificaram que outras estruturas cerebrais além do núcleo denteado e do globo pálido apresentavam níveis detectáveis de gadolínio, como a ponte, o núcleo caudado, o putâmen e a substância branca (MCDONALD *et al*, 2015; MURATA *et al*, 2016). A suposição de maior segurança dos agentes macrocíclicos em relação aos lineares foi, então, colocada em xeque. Esses estudos estão resumidos na tabela 2.

**Tabela 2. Características dos estudos *post mortem* demonstrando deposição de gadolínio em estruturas cerebrais**

Estudos	Composição dos grupos	Gadolínios empregados	Resultados observados
McDonald <i>et al</i> , 2015	Contraste = 13 Controle = 10	Gadodiamida	Todos os pacientes expostos a múltiplas doses de gadolínio apresentaram aumento de sinal no núcleo denteado, no tálamo, no globo pálido e na ponte, sendo o maior aumento observado no núcleo denteado.
Kanda <i>et al</i> , 2015	Contraste = 5 Controle = 5	Gadodiamida Gadoteridol	A concentração de gadolínio foi

		Gadopentetato dimeglumina	significativamente mais alta entre os que receberam o meio de contraste
Murata <i>et al</i> , 2016	Contraste = 9 Controle = 9	Gadoteridol Gadobutrol Ácido gadoxético Gadobenato	A deposição óssea e cerebral de gadolínio ocorreu com o uso de agentes macrocíclicos em pacientes com função renal preservada.

Adaptado de Olchowy et al, 2017.

Ainda não está claro o mecanismo por meio do qual o gadolínio poderia impregnar estruturas cerebrais de pacientes com barreira hematoencefálica intacta. É possível que o processo de dequelação dos agentes de gadolínio e os espaços perivasculares de Virchow-Robin estejam relacionados à passagem do contraste para o cérebro. Mudanças na interpretação científica sobre a dinâmica dos fluidos intersticial e cérebro-espinhal apontam para a existência de um sistema “glinfático” que permita a difusão passiva de pequenas moléculas entre o líquido cefalorraquidiano e o compartimento intersticial, viabilizando a passagem do gadolínio (RAMALHO e RAMALHO, 2017). Outras teorias envolvem a ocorrência de transmetalção com os íons  $Fe^{3+}$  e  $Mg^{2+}$  ou a acumulação mediada por transportadores de metal não específicos (CHOI e MOON, 2019).

Outra questão também não elucidada é a forma em que o gadolínio se deposita nos tecidos cerebrais: se iônico, intacto ou, ainda, ligado a outras moléculas orgânicas cerebrais. Os métodos empregados nos estudos que comprovaram a deposição de gadolínio nesses tecidos limitam-se ao reconhecimento e à quantificação desse metal, não fornecendo informações sobre o estado em que o gadolínio foi encontrado (KANAL e TWEEDLE, 2015; MCDONALD et al, 2015; KANDA et al, 2015). Logicamente, a preocupação com potencial

neurotoxicidade seria menor caso o gadolínio se deposite nos tecidos cerebrais em sua forma não ionizada.

Por último, é importante ressaltar que hipersinal tanto do núcleo denteado quanto do globo pálido à RM ponderada em T1 são descritos na literatura associados a outras causas, não sendo exclusivos da administração repetida de gadolínio. Hipersinal no núcleo denteado pode ser observado em contextos clínicos como radioterapia cerebral, por exemplo. Já o globo pálido tem seu sinal afetado em uma miscelânea de condições, entre as quais se encontram insuficiência hepática, hemodiálise, nutrição parenteral, síndrome de Rendu-Oslo-Weber e neurofibromatose tipo 1. Portanto, a deposição de gadolínio nessas estruturas é apenas mais uma possibilidade diagnóstica a se considerar na presença de alteração do sinal dessas estruturas (KANDA et al, 2015).

### *3.3. Repercussões clínicas da deposição de gadolínio em tecidos cerebrais e segurança do uso de gadolínio*

Embora muitos trabalhos tenham abordado a presença de gadolínio em tecidos cerebrais primeiramente suspeitada à imagem, posteriormente confirmada em autópsias, até o momento não foram publicados estudos que comprovem que a impregnação de estruturas cerebrais pelos agentes de gadolínio tenha resultado em alterações clínicas para os pacientes. (GULANI et al, 2017)

Diversas entidades mundiais relacionadas à saúde têm se posicionado sobre o uso de gadolínio frente aos potenciais malefícios da deposição de gadolínio. Na Europa, foi determinada a suspensão do uso de agentes lineares, permanecendo apenas os lineares iônicos ácido gadoxético e o gadobenato para uso exclusivo em imagens hepáticas e o gadopentetato para injeção intra-articular em pequenas doses. De forma generalista, as demais entidades como o *American College of Radiology*, a *International Society for Magnetic Resonance in Medicine* e o FDA apenas reforçam a necessidade de cautela para a injeção de contraste mesmo em pacientes sem disfunção renal ou hepática e verificação da real necessidade do uso desses agentes nos exames realizados (COSTA et al, 2018; GULANI et al, 2017)

Por outro lado, havendo clara indicação do uso de gadolínio, não se deve evitar a sua administração. O tipo de contraste a ser utilizado deve ser escolhido pesando-se as circunstâncias clínicas do paciente, como a presença de

comorbidades e o histórico de reação anafilática prévia, por exemplo, ainda não havendo evidência de superioridade dos macrocíclicos, uma vez que foi demonstrado que a deposição em tecidos cerebrais não é exclusiva dos agentes lineares. Ademais, o tipo e a dose dos agentes de contraste à base de gadolínio utilizados deverão ser registrados no prontuário do paciente para eventual conferência (GULANI et al, 2017).

#### **4. CONCLUSÃO**

Os agentes de contraste à base de gadolínio estão presentes há cerca de 30 anos nos exames de RM, facilitando a execução de exames e auxiliando na definição do diagnóstico do paciente, com milhões de pacientes já submetidos à injeção desses meios de contraste e beneficiados por esta. Em 2006, foi estabelecida a relação entre uma doença grave e incurável – a FNS – com o gadolínio, motivando a modificação dos protocolos de segurança para o uso de gadolínio, o que conseguiu reduzir o número de casos dessa doença. Desde 2014, a segurança desses agentes tem sido novamente questionada, levantando questionamento sobre a necessidade de novas medidas para proteger os pacientes de potencial neurotoxicidade.

Embora a ocorrência da deposição desse metal no cérebro humano seja um recente objeto de estudo e traga preocupações para a comunidade médica, existem muitas questões não completamente elucidadas sobre o mecanismo dessa deposição cerebral, bem como sobre os possíveis malefícios para a saúde humana. Além disso, é necessário também considerar os efeitos da deposição do gadolínio em outros órgãos e sistemas do organismo humano, nos quais a presença do gadolínio também foi verificada, para correta ponderação do risco sobre o benefício no emprego clínico desse agente.

As muitas lacunas que ainda persistem sobre o tema precisam ser preenchidas com a realização de mais estudos, a fim de garantir-se, em primeiro lugar, a segurança do paciente. Enquanto não se chega à conclusão sobre as repercussões da deposição de gadolínio no organismo humano, a prudência na injeção desse agente de contraste deverá ser reforçada, priorizando a sua administração aos pacientes que apresentem adequada indicação do seu uso. Essa

prudência é, enfim, o exercício do *primum non nocere*, princípio fundamental norteador da prática médica.

## 5. REFERÊNCIAS

BELLIN, M. F.; VAN DER MOLEN, A. J. Extracellular gadolinium-based contrast media: an overview. **Eur J Radiol**, [s.l.], v. 66, n. 2, p. 160-167, 2008.

CAO, Y. et al. Signal change in the dentate nucleus on T1-weighted MR images after multiple administrations of gadopentetate dimeglumine versus gadobutrol. **American Journal of Radiology**, v. 206, n. 2, p. 414-419, 2016.

CHOI, J. W.; MOON, W. J. Gadolinium deposition in the brain: current updates. **Korean J Radiol**, v. 20, n. 1, p. 134-147, 2019.

COSTA, A. F. et al. Gadolinium deposition in the brain: a systematic review of existing guidelines and policy statement issued by the Canadian Association of Radiologists. **Canadian Association of Radiologists Journal**, v. 69, n. 4, p. 373-382, 2018.

ERRANTE, Y. et al. Progressive increase of T1 signal intensity of the dentate nucleus on unenhanced magnetic resonance images is associated with cumulative doses of intravenously administered gadodiamide in patients with normal renal function, suggesting dechelation. **Invest Radiol**, v. 49, n. 10, p. 685-690, 2014.

FRENZEL, T. et al. Stability of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents in human serum at 37°C. **Invest Radiol**, v. 43, n. 12, p. 817-828, 2008.

GROBNER, T. Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? **Nephrol Dial Transplant**,

v. 21, n. 4, 2006.

GULANI, V. et al. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. **Lancet Neurol**, v. 16, n. 7, p. 564-570, 2017.

HAO, D. et al. MRI contrast agents: Basic chemistry and safety. **J Magn Reson Imaging**, v.36, n. 5, p. 1060-1071, 2012.

LOHRKE, J. et al. 25 years of contrast-enhanced MRI: developments, current challenges and future perspectives. **Adv Ther**, v. 33, n. 1, p. 1-28, 2016.

KANAL, E.; TWEEDLE, M. F. Residual or retained gadolinium: practical implications for radiologists and our patients. **Radiology**, v. 275, n. 3, p. 630-634, 2015.

KANDA, T. et al. Gadolinium-based contrast agent accumulates in the brain even in subjects without severe renal dysfunction: evaluation of autopsy brain specimens with inductively coupled plasma mass spectroscopy. **Radiology**, v. 276, n. 1, p. 228-232, 2015.

KANDA, T. et al. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. **Radiology**, v. 270, n. 3, p. 834-841, 2014.

MARCKMANN, P et al. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. **J Am Soc Nephrol**, v. 17, n. 9, p. 2359-2362, 2006.

MCDONALD, R. J. et al. Intracranial gadolinium deposition after contrast-enhanced MR imaging. **Radiology**, v. 275, n. 3, p. 772-782, 2015.

MURATA, N. et al. Macrocyclic and other non-group 1 gadolinium contrast agents deposit low levels of gadolinium in brain and bone tissue: preliminary results from 9 patients with normal renal function. **Invest Radiol**, v. 00, n. 00, p. 1-7, 2016.

OLCHOWY, C. et al. The presence of the gadolinium-based contrast agent depositions in the brain and symptoms of gadolinium neurotoxicity – a systematic review. **PLoS One**, v. 12, n. 2, p. e0171704, 2017.

PÉREZ-MAYORAL, E. et al. Chemistry of paramagnetic and diamagnetic contrast agents for Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy pH responsive contrast agents. **Eur J Radiol**, v. 67, n. 3, p. 453-458, 2008.

QUATTROCCHI, C. C. et al. Gadodiamide and dentate nucleus T1 hyperintensity in patients with meningioma evaluated by multiple follow-up contrast-enhanced magnetic resonance examinations with no systemic interval therapy. **Invest Radiol**, v. 50, n. 7, p. 470-472, 2015.

RADBRUCH, A. et al. Gadolinium retention in the dentate nucleus and globus pallidus is dependent on the class of contrast agent. **Radiology**, v. 275, n. 3, p.783-791, 2015.

RADBRUCH, A. et al. No signal intensity increase in the dentate nucleus on unenhanced T1-weighted MR images after more than 20 serial injections of macrocyclic gadolinium-based contrast agents. **Radiology**, v. 282, n. 3, p. 699-707, 2017.

RAMALHO, J et al. Gadolinium-Based Contrast Agent Accumulation and Toxicity: An Update. **Am J Neuroradiol**, v. 37, n. 7, p. 1192-1198, 2016.

RAMALHO, J. et al. High signal intensity in globus pallidus and dentate nucleus on unenhanced T1-weighted MR images: evaluation of two linear gadolinium-based contrast agents. **Radiology**, v. 276, n. 3, p. 836-844, 2015.

RAMALHO, J.; RAMALHO, M. Gadolinium deposition and chronic toxicity. **Magn Reson Imaging Clin N Am**, v. 25, n. 4, p. 765-778, 2017.

ROGOSNITZKI, M; BRANCH, S. Gadolinium-based contrast agent toxicity: a review of known and proposed mechanisms. **Biometals**, v. 29, n. 3, p. 365-76, 2016