

**INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE  
SANTA CATARINA – CAMPUS FLORIANÓPOLIS  
DEPARTAMENTO ACADÊMICO DE SAÚDE E SERVIÇOS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROTEÇÃO RADIOLÓGICA  
MESTRADO PROFISSIONAL EM PROTEÇÃO RADIOLÓGICA**

**JEAN RODRIGO VOLTOLINI**

**INFLUÊNCIA DA POSOLOGIA DE MEIO DE CONTRASTE A BASE DE  
GADOLÍNIO EM EXAMES DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CRÂNIO  
COM INDICAÇÃO DE CEFALÉIA**

**FLORIANÓPOLIS, 2024.**

**JEAN RODRIGO VOLTOLINI**

**INFLUÊNCIA DA POSOLOGIA DE MEIO MEIO DE CONTRASTE A BASE  
DE GADOLÍNIO EM EXAMES DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE  
CRÂNIO COM INDICAÇÃO DE CEFALÉIA**

Dissertação de Mestrado Profissional apresentada ao Programa de Pós Graduação Stricto Sensu em Proteção Radiológica, do Departamento Acadêmico de Saúde e Serviços, do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Santa Catarina (IFSC), como requisito para obtenção do título de Mestre em Proteção Radiológica.

Linha de Pesquisa: Desenvolvimento de Tecnologias

Orientador: Juliana Almeida Coelho de Melo, Dra

Coorientador: Alexandre Dagostini Zottis, Dr

## FLORIANÓPOLIS, 2024.

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor.

Voltolini, Jean Rodrigo  
INFLUÊNCIA DA POSOLOGIA DE MEIO DE CONTRASTE A BASE  
DE GADOLÍNIO EM EXAMES DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CRÂNIO  
COM INDICAÇÃO DE CEFALEIA / Jean Rodrigo Voltolini;  
orientação de Juliana Almeida Coelho De Melo;  
coorientação de Alexandre Dagostini Zottis. - Florianópolis,  
SC, 2024.  
Dissertação (Mestrado) - Instituto Federal de Santa  
Catarina, Câmpus Florianópolis. Mestrado Profissional  
em Radiologia. Departamento Acadêmico de Saúde  
e Serviços.  
Inclui Referências.

1. Ressonância Magnética. 2. Gadolínio. 3. Meio  
de Contraste. 4. Cefaleia. I. De Melo, Juliana Almeida  
Coelho . II. Zottis, Alexandre Dagostini. III. Instituto  
Federal de Santa Catarina. IV. INFLUÊNCIA DA POSOLOGIA  
DE MEIO DE CONTRASTE A BASE DE GADOLÍNIO EM EXAMES  
DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CRÂNIO COM INDICAÇÃO DE

**INFLUÊNCIA DA POSOLOGIA DE MEIO DE CONTRASTE A  
BASE DE GADOLÍNIO EM EXAMES DE RESSONÂNCIA  
MAGNÉTICA DE CRÂNIO COM INDICAÇÃO DE CEFALEIA**

**JEAN RODRIGO VOLTOLINI**

**ESTE TRABALHO FOI JULGADO ADEQUADO PARA OBTENÇÃO  
DO TÍTULO DE MESTRE EM PROTEÇÃO RADIOLÓGICA E  
APROVADO NA SUA FORMA FINAL PELA BANCA EXAMINADORA  
DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROTEÇÃO RADIOLÓGICA  
MESTRADO PROFISSIONAL EM PROTEÇÃO RADIOLÓGICA DO  
INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE  
SANTA CATARINA.**

**FLORIANÓPOLIS, 28 MARÇO, 2024.**

**BANCA EXAMINADORA:**

Documento assinado digitalmente  
 **JULIANA ALMEIDA COELHO DE MELO**  
Data: 19/07/2024 09:49:42-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**JULIANA ALMEIDA COELHO DE MELO, DRA**

Documento assinado digitalmente  
 **ALEXANDRE D AGOSTINI ZOTTIS**  
Data: 19/07/2024 10:43:47-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**ALEXANDRE DAGOSTINI ZOTTIS, DR**

Documento assinado digitalmente  
 **ANDREA HUHN**  
Data: 19/07/2024 11:20:34-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**ANDREA HUHN, DRA**

Documento assinado digitalmente  
 **CAROLINA NEIS MACHADO**  
Data: 19/07/2024 12:35:43-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**CAROLINA NEIS MACHADO, DRA**

Documento assinado digitalmente  
 **GUILHERME OBERTO RODRIGUES**  
Data: 19/07/2024 16:59:43-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**GUILHERME OBERTO RODRIGUES, DR**

A minha esposa Michely,  
pela paciência e apoio que tornou tudo possível.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, por me darem o que sempre julgaram mais importante, a busca pelo saber e a arte de questioná-lo.

A minha esposa Michely, por me incentivar, apoiar e ter paciência comigo durante o processo.

A FAPESC e a CAPES, por apoiar e incentivar a pesquisa.

Ao Hospital São José de Jaraguá do Sul, por abrir as portas para pesquisa científica.

Ao amigo e médico Radiologista, Dr Fabiano Ce Bassanesi por acreditar na proposta e me auxiliar durante a pesquisa.

Aos professores Juliana e Alexandre, pela orientação e co orientação de um projeto complexo.

Sem vocês, este trabalho não seria possível, Muito Obrigado!

***“Os que se encantam com a prática sem a ciência são como os timoneiros que entram no navio sem timão nem bússola, nunca tendo certeza do seu destino”.***  
***Leonardo Da Vinci***

## RESUMO

A Ressonância Magnética (RM) constitui uma ferramenta diagnóstica indispensável na identificação e acompanhamento de uma ampla variedade de condições patológicas. A utilização de meios de contraste a base de gadolínio (Gd) tem se estabelecido como um método prevalente para amplificar a capacidade de detecção e avaliação de anomalias teciduais, embora a administração destes compostos demande uma abordagem personalizada em virtude do risco, ainda que infrequentes, sua segurança e a eficácia surgem como pontos de controvérsia, particularmente em face de relatos documentados de fibrose sistêmica nefrogênica e acúmulos residuais de gadolínio no tecido cerebral e outros órgãos. Com o objetivo de analisar o comportamento de diferentes posologias de meio de contraste a base de gadolínio em ressonância magnética de Crânio com indicação clínica de cefaleia, este estudo experimental, do tipo ensaio clínico randomizado, controlado e cegado, coletou dados de 60 pacientes que foram submetidos a exames de ressonância magnética de crânio em equipamento de 1,5 Tesla. Subdivididos aleatoriamente em 3 grupos, sendo um grupo controle, foram utilizados métodos estatísticos para testes de comparação e replicabilidade das posologias utilizadas. A avaliação das Regiões de Interesse (ROIs) aplicadas na Artéria Cerebral Média esquerda e Seio Venoso transversal, tanto pré quanto pós-contraste, nos grupos A (controle), B (Bula) e C (Mezzo), revelou uma replicabilidade estatística de boa a excelente, com o grupo C e B respectivamente, demonstrando maior similaridade com o grupo controle. Este achado sugere que, independentemente da dosagem de gadolínio utilizada, o realce de imagem é suficientemente robusto para permitir uma análise diagnóstica eficaz, validando assim a proposta de estudo para aplicação prática. No entanto, os ROIs na substância cinzenta do Hipocampo e na substância branca do Lobo Frontal apresentaram uma falta de replicabilidade estatística significativa, e nenhuma dosagem apresentou exatamente o padrão observado no grupo controle. Ainda assim, a análise revelou que todas as dosagens testadas foram clinicamente aplicáveis, com diferenças entre os grupos consideradas insignificantes para o diagnóstico clínico de cefaleia. Isso foi corroborado pela avaliação diagnóstica realizada pela equipe de médicos radiologistas, que não identificou a necessidade de complementação de exames.

**Palavras-chave:** Ressonância Magnética, Gadolínio, Meio de Contraste, Cefaleia.

## ABSTRACT

Magnetic Resonance Imaging (MRI) constitutes an indispensable diagnostic tool in the identification and monitoring of a wide variety of pathological conditions. The use of gadolinium-based contrast agents (Gd) has been established as a prevalent method to enhance the detection and evaluation of tissue anomalies, although the administration of these compounds requires a personalized approach due to the risk, albeit infrequent, their safety and efficacy emerge as points of controversy, particularly in light of documented reports of nephrogenic systemic fibrosis and residual gadolinium deposits in brain tissue and other organs. Aiming to analyze the behavior of different dosages of gadolinium-based contrast agent in cranial MRI with clinical indication of headache, this experimental study, a randomized, controlled, and blinded clinical trial, collected data from 60 patients who underwent cranial MRI scans using 1.5 Tesla equipment. Randomly divided into 3 groups, including a control group, statistical methods were used for comparison tests and replicability of the dosages used. The evaluation of the Regions of Interest (ROIs) applied to the left Middle Cerebral Artery and Transverse Sinus, both pre and post-contrast, in groups A (control), B (Leaflet), and C (Mezzo), revealed good to excellent statistical replicability, with groups C and B respectively, showing greater similarity to the control group. This finding suggests that, regardless of the gadolinium dosage used, the image enhancement is robust enough to allow effective diagnostic analysis, thus validating the study proposal for practical application. However, the ROIs in the gray matter of the Hippocampus and the white matter of the Frontal Lobe showed a significant lack of statistical replicability, and no dosage exactly matched the pattern observed in the control group. Nevertheless, the analysis revealed that all dosages tested were clinically applicable, with differences between the groups considered insignificant for the clinical diagnosis of headache. This was corroborated by the diagnostic evaluation performed by the team of radiologists, who did not identify the need for additional examinations.

**Keywords:** Magnetic Resonance Imaging, Gadolinium, Contrast Agent, Headache.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Classificação de meios de contraste paramagnéticos a base de Gadolínio de acordo com sua estrutura química.	24
Figura 2 - Meios de contraste e suas características.	29
Figura 3 - Principais reações agudas não renais aos meios de contraste citadas pela Sociedade Europeia de Radiologia Urogenital:	31
Figura 4 - Fases e Procedimentos para coleta de dados.	41
Figura 5 - Representação dos ROI's realizados em imagens pré contraste.	45
Figura 6 - Representação dos ROI's realizados em imagens pós contraste.	45
Figura 7 – Fluxograma do estudo:	48
Figura 8 - Gráfico de Média e desvio padrão da intensidade do sinal nos grupos A, B e C	50
Figura 9 - Diferença de Intensidade do Sinal (Depois – Antes) em %.	51
Figura 10 - Gráfico de Média e desvio padrão da intensidade do sinal nos grupos A, B e C.	52
Figura 11 - Diferença de Intensidade do Sinal (Depois – Antes) em %.	53
Figura 12 - Gráfico: Média e desvio padrão da intensidade do sinal nos grupos A, B e C.	54
Figura 13 - Diferença de Intensidade do Sinal (Depois – Antes) em %.	55
Figura 14 - Gráfico de Média e Desvio padrão da intensidade do sinal nos grupos A, B e C.	57
Figura 15 - Diferença de Intensidade do Sinal (Depois – Antes) em %.	57

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Classificação dos meios de contraste a base de Gadolínio e sua associação ao desenvolvimento de FSN	33
Tabela 2: Peso (kg) dos participantes do estudo .	49
Tabela 3 - Comparação dos Grupos A, B e C no ROI 1.	50
Tabela 4: ROI 2, comparação entre os grupos, GA (n=19), GB(n=20) e GC (n=18).	51
Tabela 5 : ROI 3, comparação entre os grupos, GA (n=19), GB(n=20) e GC (n=18).	54
Tabela 6: ROI 4, comparação entre os grupos, GA (n=19), GB(n=20) e GC (n=18).	56

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3D	Três Dimensões
ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ACR	American College of Radiology
CDI	Centro de Diagnóstico por Imagem
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
FFE	Fast Field Echo
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FSE	Fast Spin Echo
GA	Grupo A
GB	Grupo B
GC	Grupo C
GD	Gadólíneo
MR	Magnetic Resonance
PACS	Picture Archiving and Communication System
RM	Ressonância Magnética
ROI	Region Of Interest
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCUD	Termo de Compromisso de Utilização de Dados

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>13</b>
1.1 Justificativa	14
1.2 Definição do Problema	15
1.3 Hipótese	16
1.4 Objetivo Geral	16
1.5 Objetivos Específicos	16
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>16</b>
2.1 Meio de contraste paramagnético a base de Gadolínio (Gd)	18
2.2.1 Estrutura Química	20
2.2.2 Eficiência	22
2.2.3 Biodistribuição	23
2.2.4 Estabilidade	24
2.2.5 Concentração e Posologia	25
2.3 Eventos Adversos	26
2.3.1 Fibrose Sistêmica Nefrogênica	29
2.3.2 Deposição de Gadolínio	31
<b>3 METODOLOGIA</b>	<b>32</b>
3.2 Tipo de Estudo	32
3.3 Local de Estudo	32
3.4 Aspectos Éticos	32
3.5 População do Estudo	33
3.5.1 Critérios de Inclusão:	33
3.5.2 Critérios de exclusão:	34
3.5.3 Amostra	34
3.5.4 Randomização	35
3.5.5 Cegamento	36
3.5.6 Intervenção	36
3.6 Coleta de dados	38
3.6.1 Instrumentos de coleta de dados	40
3.6.1.1 Equipamentos	40
3.6.1.2 Meio de Contraste a base de Gadolínio	40
3.6.1.3 Protocolo do exame	40
3.7 Coleta dos dados clínicos	41
3.8 Análise Estatística	44
<b>4 RESULTADOS</b>	<b>45</b>
4.1 Análise das imagens do ROI 1.	46
4.2 Análise das imagens do ROI 2.	48
4.3 Análise das imagens do ROI 3.	50
4.4 Análise das imagens do ROI 4.	52
4.5 Análise e discussão dos resultados	55
4.6 Apresentação dos Resultados	57

<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>58</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>59</b>
<b>APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)</b>	<b>66</b>
<b>APÊNDICE B - TABELA DE COLETA DE DADOS</b>	<b>68</b>
<b>APÊNDICE C – POP CDI HSJ</b>	<b>69</b>
<b>APÊNDICE D – ARTIGO CIENTÍFICO</b>	<b>70</b>
<b>ANEXO A – PARECER DO CEP</b>	<b>82</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Especialidade da radiologia, o diagnóstico por meio de imagens de ressonância magnética é amplamente difundido na comunidade médica, sendo considerado padrão ouro na detecção de patologias e no acompanhamento da evolução de tratamentos. Entretanto, mesmo em exames de ressonância magnética, é frequente o aparecimento de patologias de difícil interpretação diagnóstica.

Com o objetivo de detectar, de avaliar e de estadiar diversas patologias, utiliza-se um meio de contraste à base de gadolínio, sob via de administração venosa. Seu benefício é conhecido e aceito pela radiologia, porém sua prescrição deve ser individualizada (DOTAREM,2021). Segundo Belzer (2017) estima-se que desde a década de 80, quando foi aprovado, quatrocentas e cinquenta milhões de doses de Gd tenham sido utilizadas mundialmente em exames de ressonância magnética.

A composição química dos meios de contraste a base de Gadolínio no mercado varia conforme a cadeia de carbono utilizada, sendo classificados principalmente entre lineares e macrocíclicos. Cada meio de contraste indica a concentração de Gadolínio quelado utilizado, oscilando entre 0,25 e 1 mmol/ml. A dose de aplicação também pode variar conforme a concentração. Conforme observa-se em ProHance (2020) para um meio de contraste de 0,5 mmol/ml a indicação da bula é utilizar uma dose entre 0,2 a 0,6 ml/kg para exames de ressonância magnética do cérebro e coluna e a dose habitual para outras partes do corpo é de 0,2ml/kg.

De acordo com o Colégio Americano de Radiologia (2021), em publicação denominada "Manual de meios de contraste", eventos adversos aos meios de contraste à base de Gadolínio são raros, acontecendo em cerca de 0,07 a 2,4% das injeções intravasculares em humanos. Grande parte das reações adversas é leve e de natureza fisiológica, sendo as mais comuns: frio, calor ou dor no local da injeção, náuseas ou vômitos, cefaleia. Reações de natureza alérgica ocorrem com ínfima frequência, leves, entre 0,004 e 0,7%, enquanto reações alérgicas graves são ainda mais raras, estimadas em 0,001 a 0,01%.

Nas últimas duas décadas, preocupações quanto à segurança do uso dos meios de contraste à base de gadolínio começaram a aparecer. Contudo, as pesquisas não se limitaram apenas à investigação do comportamento do meio de contraste a base de Gadolínio na via de administração, estabelecendo também questionamentos e estudos relacionados a sua segurança fisiopatológica (MCDONALD,2018).

O primeiro questionamento sobre a segurança deste meio de contraste surgiu em 2006, quando Grobner (2006) traz estudos que demonstraram a associação de uma entidade rara, denominada fibrose sistêmica nefrogênica (FSN), com o uso de meios de contraste à base de gadolínio em pacientes com disfunção renal avançada. De acordo com Girardi (2011), trata-se do aumento da deposição tecidual de colágeno, ocasionando espessamento e endurecimento da pele e fibrose, que pode acometer pulmões, esôfago, coração e tecido musculoesquelético. Não possui cura, sendo uma doença progressiva e fulminante em cerca de 5% dos casos.

Em 2014, Kanda et.al demonstraram que o depósito de gadolínio poderia ser encontrado em tecido encefálico em indivíduos com função renal normal. A deposição de Gadolínio pode ocorrer com qualquer tipo de contraste à base de Gadolínio, porém os de estrutura linear apresentaram maior incidência. Foram, ainda, encontradas deposições na pele, osso, fígado e outros órgãos, segundo pesquisas de (MCDONALD,2018; MATHUR,2020; MALLIO,2020).

Segundo Elias Junior (2008), usualmente o volume médio de contraste injetado varia entre 10 e 20 ml. Na prática clínica, para exames de crânio com indicação clínica de cefaleia, observa-se uma generalização desta posologia aplicada, utilizando-se 10 ml, independentemente das características antropométricas de cada paciente. Com esta variação apresentada, observa-se uma lacuna sobre a efetividade e segurança da posologia utilizada.

## **1.1 Justificativa**

Meios de contraste a base de gadolínio são aliados diagnósticos fundamentais para elucidação de diferentes patologias no exame de ressonância magnética, entretanto, reações adversas foram relatadas na literatura recentemente,

como apontam estudos de Malio (2020) e Choi (2019), além disso observa-se um desencontro de informações sobre a posologia ideal a ser utilizada.

A bula de ProHance (2020), indica uma utilização entre 0,2 e 0,6 ml/kg para exames de ressonância magnética do cérebro e coluna e de 0,2 ml/kg como dosagem habitual para outras partes do corpo.

Já, Essig (2006), afirma que se utilizadas posologias de 0,2 ml/Kg ou 0,4 ml/kg em técnica de perfusão por ressonância magnética, não há diferença diagnóstica se comparados os exames com utilização de posologias diferentes, apenas ocorre uma melhora na qualidade de imagem. Outra prática clínica, é a utilização de doses padronizadas, como relata Elias Junior (2008), indicando a posologia de 10 a 20 ml de gadolínio.

Este projeto visa preencher a lacuna científica observada na prática pelo pesquisador, tecnólogo em radiologia, especialista em ressonância magnética, que atua há 13 anos com a especialidade. Em sua prática profissional observa a inexistência de protocolos específicos relacionados à posologia do meio de contraste à base de gadolínio. Nota-se que pacientes submetidos a exames de ressonância magnética, de diferentes pesos, acabam recebendo a mesma posologia, ou seja, uma dose padronizada independente do biotipo do paciente.

Poucos estudos elucidam sobre a posologia de meios de contraste ideal no exame de ressonância magnética de crânio e elucidar a dualidade ocasionada favorece a segurança clínica da aplicação do meio de contraste.

## **1.2 Definição do Problema**

Considerando a prática clínica de padronização de 10ml de posologia de meio de contraste a base de gadolínio em exames de ressonância magnética de Crânio, este estudo pretende responder a seguinte pergunta: qual a influência da diminuição de posologia de meio de contraste paramagnético, a base de gadolínio, no realce de exames de crânio por ressonância magnética com indicação clínica de cefaleia?

### **1.3 Hipótese**

Reduzir a posologia de meio de contraste paramagnético à base de gadolínio, não compromete a qualidade do realce das imagens em exames de ressonância magnética de crânio em pacientes com indicação clínica de cefaleia.

### **1.4 Objetivo Geral**

Analisar a influência da posologia de meio de contraste paramagnético à base de gadolínio no realce de exames de ressonância magnética de crânio com indicação clínica de cefaleia.

### **1.5 Objetivos Específicos**

- Observar o comportamento de diferentes posologias do meio de contraste a base de gadolínio em ressonância magnética de Crânio;
- Evidenciar o benefício na segurança clínica da injeção de menor posologia de meio de contraste;
- Propor um protocolo de ressonância magnética de crânio com indicação clínica de cefaleia que considere a otimização de posologia de meio de contraste.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Com a introdução da ressonância magnética em estudos clínicos na década de 80, as imagens eram obtidas apenas com a diferenciação de tempos de relaxamento e recuperação de prótons de hidrogênio quando submetidos a emissão de radiofrequência em contato com alto campo magnético, tempos estes denominados T1, T2 e densidade de prótons.

Gradativamente, as imagens por ressonância magnética evoluíram e houve a dificuldade em diferenciar estruturas anatômicas normais de patologias. Então, surgiu a necessidade de obter-se maior contraste na imagem. Em 1981, foi relatado o primeiro estudo de ressonância magnética com contraste, utilizando cloreto de ferro como contraste gastrointestinal, por via oral. Porém, para melhor estudo fisiopatológico por meio de ressonância magnética, seria necessário utilizar meio de contraste por administração em via intravenosa, podendo ser distribuído para todo corpo humano pelo sistema cardiovascular (DEHAEN,2001).

Em 1983, foi aprovado uso em um voluntário de um composto de gadolínio como agente de contraste intravascular em exames radiológicos por meio de imagens por ressonância magnética. Porém, o marco inicial dos agentes de contraste baseados em gadolínio, foi estabelecido com a aprovação da patente de Gadopentetato dimeglutina (Gd), ácido dietilenotriaminopentaacético (DTPA) com o nome comercial (Magnevist®) pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos em 1988. Este avanço representou uma revolução significativa na prática da ressonância magnética, proporcionando um contraste aprimorado e detalhamento mais preciso nas imagens de tecidos moles. Sendo então liberado para uso clínico (LOHRKE,2016;KIM,2018).

Desde então, o uso de gadolínio tornou-se rotina nos exames de ressonância magnética. Estima-se que desde a década de 80, quando foi aprovado, segundo Iyad et al. (2023) foram realizados 620 milhões de exames com contraste, anualmente, aproximadamente 30 milhões de exames, sendo que entre 40% e 50% utilizam meio de contraste a base de Gadolínio.

O exame de ressonância magnética vem sendo utilizado como padrão ouro no diagnóstico por imagem encefálica, é amplamente reconhecida como uma

ferramenta diagnóstica valiosa no manejo de cefaleias, oferecendo informações cruciais para a identificação de suas causas e diagnósticos subjacentes. Desde Iragashi (1991), a migrânea (cefaleia primária bastante prevalente) vem sendo estudada através deste método diagnóstico. Em 2013, um outro estudo demonstrou alterações encefálicas em pacientes submetidos a exames de ressonância magnética (ARADI,2013).

No estudo conduzido por Sari et al. em 2019, casos de CADASIL, uma doença genética que afeta os vasos sanguíneos no encéfalo, foram examinados, e a RM desempenhou um papel fundamental na identificação de sintomas atípicos e novas mutações associadas à doença. Além disso, Ansari et al. (2022) descreveram um caso de neuropatia oftalmoplégica dolorosa recorrente em uma paciente adulta, no qual a RM revelou espessamento e realce transitório do nervo oculomotor ipsilateral, demonstrando a utilidade do método diagnóstico na identificação de alterações neurais específicas. Esses estudos destacam a importância crítica da RMC na avaliação e diagnóstico de condições neurológicas complexas.

Ambos os estudos apresentaram protocolos diferentes na avaliação diagnóstica. Segundo o ACR, Colégio americano de Radiologia do inglês "*American College of Radiology*", a ressonância de crânio pode ser utilizada para avaliação de cefaleia com achados neurológicos ou suspeita de anormalidades encefálicas. ainda, relata que um típico protocolo de ressonância de crânio, deve incluir sequências ponderadas em T1, T2, T2 com supressão de liquor, Difusão (DWI), gradiente eco, em diferentes planos de aquisição, antes e após injeção de meio de contraste a base de gadolínio conforme avaliação diagnóstica.

## **2.1 Meio de contraste paramagnético a base de Gadolínio (Gd)**

O gadolínio (Gd), um elemento químico descoberto por Jean Charles Galissard de Marignac, é encontrado na natureza principalmente sob a forma de rocha em estado sólido. Classificado como uma das terras raras devido à sua difícil extração, o gadolínio apresenta uma cor prateada esbranquiçada, possui número atômico 64 e massa atômica de 157,25u. Em temperatura ambiente, destaca-se por ser um dos poucos metais com propriedades ferromagnéticas (MORKOS,2013).

Na medicina diagnóstica por imagem, o gadolínio é amplamente utilizado como agente de contraste em exames de ressonância magnética (RM). Sua escolha deve-se ao alto momento magnético e à estabilidade proporcionada pelos seus sete elétrons desemparelhados na eletrosfera. Essas características conferem ao gadolínio a capacidade de se magnetizar quando exposto a um campo magnético, resultando no encurtamento dos tempos de relaxação T1 e T2. Isso leva a um aumento do sinal na sequência T1, melhorando o contraste entre as estruturas anatômicas e evidenciando o efeito paramagnético (MAZZOLA, 2019).

Ressalta-se ainda em Mazzola (2019) que, devido à sua forte toxicidade na forma livre, o gadolínio precisa ser quimicamente adaptado para uso clínico. Para isso, é utilizado um quelante, que geralmente apresenta oito ligantes, interligados a oito dos nove íons de gadolínio, deixando um livre para se ligar à molécula de água. Essa característica é crucial, pois permite a interação com as numerosas moléculas de água presentes no corpo humano, aproveitando o átomo de hidrogênio para a geração de imagens diagnósticas.

Recentes avanços na química dos agentes de contraste à base de gadolínio incluem o desenvolvimento de copolímeros hidrofílicos de bloco duplo, que, ao interagir com íons de lantanídeos como o gadolínio, formam complexos poliônicos híbridos. Esses novos nanocarreadores exibem um contraste aprimorado em RM na sequência ponderada em T1, sem a lixiviação de íons de gadolínio, o que representa um avanço significativo em termos de segurança e eficácia. Além disso, estudos sobre nanopartículas de óxido de gadolínio revestidas com etileno glicol demonstraram propriedades relaxométricas promissoras, indicando seu potencial como agentes de contraste em RM. Essas nanopartículas mostraram que a relaxividade aumenta com a diminuição do tamanho das partículas, destacando a importância do ajuste fino do tamanho e das propriedades da superfície para o desenvolvimento de agentes de contraste eficazes. (CHATUVERDI,2020;YON 2023).

Outras pesquisas estão explorando alternativas aos agentes de contraste à base de gadolínio, como os dendrímeros radicais livres de metal, que também exibem propriedades paramagnéticas e podem atuar como agentes de contraste T1, semelhantes aos meios de contraste à base de gadolínio, mas com menor

preocupação com a acumulação de metais tóxicos. Estes demonstraram um realce de contraste adequado em tumores cerebrais, comparável ao dos meios de contraste à base de gadolínio, mesmo em doses quatro vezes menores (ZHANG,2022)

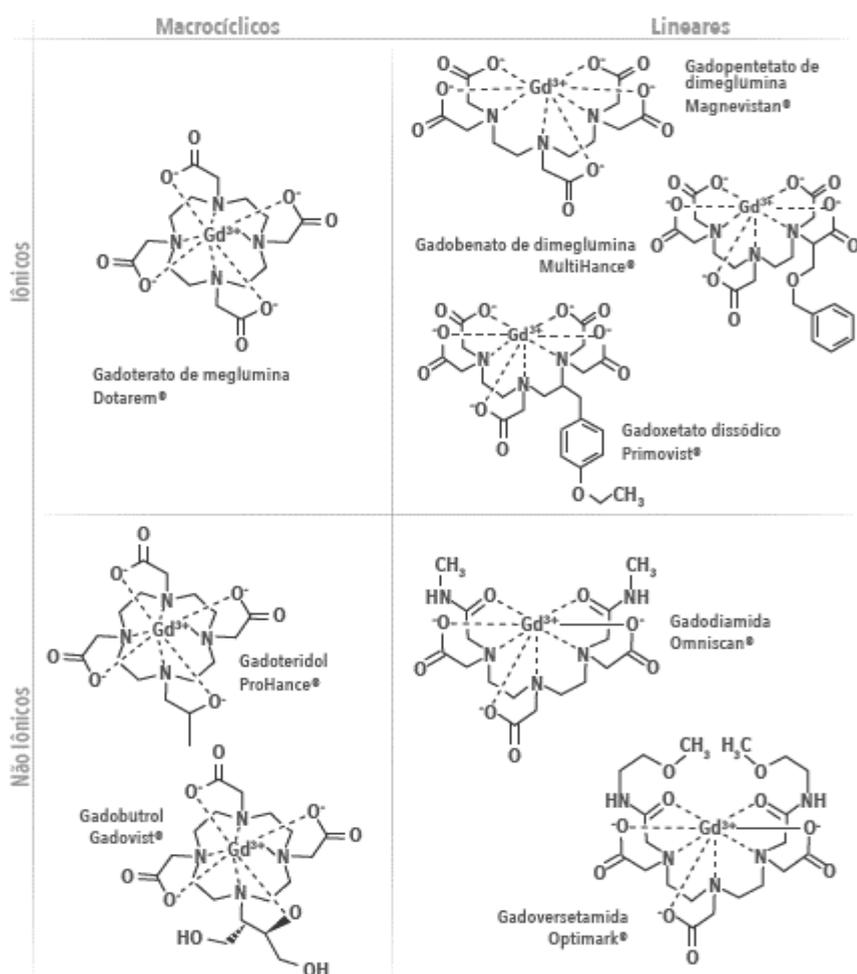
### 2.2.1 Estrutura Química

A estrutura molecular e a ionicidade dos agentes de contraste à base de gadolínio (Gd) são fatores cruciais que determinam a estabilidade da ligação do íon Gd ao quelante, influenciando diretamente suas propriedades químicas e, conseqüentemente, sua segurança e eficácia clínica.

Conforme descrito por Port et al. (2008), os meios de contraste podem ser categorizados em dois tipos principais de estruturas moleculares: lineares e macrocíclicos. Os agentes lineares, caracterizados por sua estrutura flexível em cadeia aberta, podem ser considerados menos seguros devido à maior exposição do íon Gd. Esta exposição aumentada pode levar a uma maior probabilidade de liberação de íons de gadolínio livres, que são tóxicos, aumentando o risco de complicações como a fibrose sistêmica nefrogênica. Por outro lado, os agentes macrocíclicos, que possuem uma estrutura de cadeia fechada, encapsulam o íon Gd de maneira mais eficiente. Esta configuração resulta em uma ligação mais forte e estável entre o gadolínio e o quelante, reduzindo significativamente o risco de liberação de íons de gadolínio livres no corpo. Dessa forma, os agentes macrocíclicos são considerados mais seguros para uso clínico.

Outra característica que afeta a estabilidade do íon de Gd na molécula, segundo Fraum (2017), é a ionicidade, sendo determinada pela presença de ligantes. Nos meios de contraste iônicos, dos oito ligantes, cinco são ácidos carboxílicos e três são aminonitrogênios, com sais de meglumina e sódio que aumentam a característica iônica da molécula. Em contrapartida, os meios de contraste não iônicos possuem três ácidos carboxílicos, neutralizando as cargas positivas de íon de Gd. A diferença de ácidos carboxílicos é substituída por duas metilamidas não iônicas, que apresentam ligações mais fracas em comparação às iônicas.

Figura 1 – Classificação de meios de contraste paramagnéticos a base de Gadolínio de acordo com sua estrutura química.



Fonte: Extraído de: Meios de contraste : conceitos e diretrizes / editores Bruna Garbugio Dutra, Tufik Bauab Jr.. -- 1. ed. -- São Caetano do Sul, SP : Difusão Editora, 2020

Meios de contraste iônicos, tendem, ainda, a apresentar osmolalidade maior, já que esta está relacionada ao número de partículas osmoticamente ativas na solução. Uma maior osmolalidade relaciona-se a uma maior taxa de reações adversas e toxicidade quando extravasado. Esta associação é muito comum para meios de contraste a base de lodo (comumente utilizados em exames de Tomografia

Computadorizada), sendo clinicamente irrelevante para meios de contraste a base de Gd, visto que a carga osmótica em um paciente de 70kg, é de aproximadamente 27mOsm, determinando uma perturbação de 3% na osmolaridade plasmática. Além disso, deve considerar a baixa posologia aplicada em relação ao meio de contraste utilizado na tomografia computadorizada (HAO,2012).

Outra característica química importante, e que também relaciona-se com a baixa posologia utilizada é a viscosidade, observando-se insignificância da viscosidade observada em meios de contraste a base de Gd em relação a baixa posologia utilizada clinicamente (LIN,2007).

### 2.2.2 Eficiência

A eficiência dos meios de contraste à base de gadolínio (Gd) em ressonância magnética (RM) é um aspecto crucial na obtenção de imagens diagnósticas de alta qualidade. Esta eficiência é determinada pelo realce de estruturas anatômicas, sendo influenciada por duas características principais: a relaxatividade e a concentração local do meio de contraste. A relaxatividade, conforme descrito por Idee (2015), refere-se à capacidade de um agente de contraste em modificar os tempos de relaxação T1 e T2 dos tecidos. Ela é expressa pela velocidade de relaxação longitudinal paramagnética  $r_1$  ou de relaxação transversa paramagnética  $r_2$ , variando de acordo com o campo magnético, a temperatura e a concentração do meio de contraste.

A concentração local do meio de contraste, consoante a Hagberg (2013), infere no realce de estruturas anatômicas, pois determinará um maior encurtamento de tempo T1, elevando o sinal de estruturas e aumentando o contraste entre tecidos. Sendo, dependente da concentração do meio de contraste, da dose injetada, da velocidade de injeção, região de interesse e fisiologia cardiovascular.

Estudos recentes sobre a eficiência dos meios de contraste à base de gadolínio (Gd) em ressonância magnética (RM) têm explorado novas abordagens para melhorar suas propriedades de relaxividade e segurança.

Licciardi et al. (2022), investigaram a interação de um derivado de gadolínio(III)-DOTA à asparaginase, uma grande proteína tetramérica usada contra a

leucemia linfoblástica aguda. Eles descobriram que essa interação resultou em um aumento significativo na relaxatividade do complexo proteico paramagnético, sugerindo seu potencial uso como agente de contraste em RM.

No estudo de Lu et al. (2022), desenvolveram-se nanopartículas de óxido de ferro dopadas com níquel, como agentes de contraste seguros para RM em imagens ponderadas em T1. Estas nanopartículas exibiram uma relaxatividade longitudinal ( $r_1$ ) alta, superando a de agentes de contraste clínicos baseados em gadolínio, e demonstraram potencial para imagens de RM.

Já Kang (2022), relatou a preparação de nanopartículas orgânicas contendo gadolínio, como agentes de contraste em RM. Estas Gd-NPs mostraram uma redução estável na relaxatividade longitudinal ao longo do tempo, além de um comportamento eletroquímico interessante, indicando potencial como agentes de contraste multifuncionais.

### 2.2.3 Biodistribuição

Os meios de contraste a base de Gd, podem ser biodistribuídos pelo espaço extracelular, sendo administrados por via intravenosa e após a injeção saem do meio intravascular e se distribuem rapidamente e livremente pelo espaço intersticial, sendo excretado por via renal.

A excreção renal pode variar de acordo com a função renal do paciente, sendo considerados para um indivíduo de função renal normal, a meia vida de eliminação de 1,5 hora, com 90% do meio de contraste excretado em 12 horas (IDEE,2015).

Ainda, observamos segundo Idee (2015) alguns meios de contraste denominados “*blood pool*”, pois ficam no meio intravascular por mais tempo e são lentamente excretados. São meios de contraste específicos para uso em angio ressonâncias ou para avaliação de angiogênese tumoral, devido sua maior meia vida plasmática e maior relaxatividade  $r_1$ .

Existem meios de contraste tecido específicos, denominados assim, por serem direcionados a algum tipo particular de célula ou tecido. O mais conhecido é o tecido específico hepatobiliar. Caracterizado por hepatócitos normofuncionantes, na sua estrutura química apresentam adição de um anel aromático lipofílico ao seu

quelato hidrofílico, o que permite a ligação com proteínas hepáticas. Possibilitando captação hepática e maior relaxatividade, sendo excretados por via renal e biliar (BELLIN,2006).

#### 2.2.4 Estabilidade

Para Port (2008), trata-se do quão estável é a ligação entre quelato de Gd, gadolínio não quelado e ligante. Pode ser mensurada através de estabilidade termodinâmica e estabilidade cinética.

Já McDonald (2018) descreve que a estabilidade termodinâmica mede a afinidade de ligação entre o íon Gd e o quelante a um determinado equilíbrio, definindo-se por uma constante de estabilidade termodinâmica, que avalia por sua vez a concentração do quelato de Gd sem modificação, do Gd não quelado e do ligante. Dada pela seguinte fórmula:

$$K_{therm} = (quelato\ de\ Gd)/(Gd\ livre) \cdot (quelante)$$

Uma vez injetado o meio de contraste a base de Gd, em contato com microrganismos presentes in vivo, o sistema fica desequilibrado, devendo-se considerar pH fisiológico.

A estabilidade cinética, trata-se da capacidade de dissociação do íon Gd do seu quelato. Avaliada pela meia vida de dissociação de íon Gd do seu quelato. Quanto maior a meia vida, mais lenta é a dissociação e mais estável torna-se o meio de contraste.

Íons endógenos envolvem os meios de contraste à base de gadolínio, sendo capazes de interagir com o íon de Gd, no interior do quelato, cátions endógenos podem competir e trocar de posição com o íon de Gd, determinando dissociação. Essa troca de íons é chamada de transmetalção. Quando livre o íon de Gd pode se ligar a um ânion endógeno, tendo como resultado um precipitado insolúvel que pode ficar depositado no tecido, desencadeando então uma reação fibrótica. Este fenômeno de transmetalção do Gd está ligado a eventos adversos como a Fibrose sistêmica de origem nefrogênica e a deposição tecidual de Gd no corpo humano (MCDONALD,2018).

### 2.2.5 Concentração e Posologia

As concentrações de Gd em meios de contraste podem variar entre 0,25 e 1 Molar, o que equivale a 0,25 e 1 mmol/mL de Gd. A maioria dos meios de contraste encontrados no mercado utilizam concentração de 0,5 mmol/mL. A posologia aplicada é fator primordial para realce nas imagens diagnósticas, sendo calculada através da concentração do meio de contraste.

Conforme Dotarem (2021), a dose de Gd a ser utilizada deve ser a mais baixa capaz de proporcionar contraste suficiente para fins de diagnóstico e ser baseada no peso corporal do paciente. A posologia padrão para um meio de contraste com concentração de 0,1 mmol/mL é de 0,1 mmol por quilo de peso, o que equivale a 0,2 ml/kg. Em angiografia, se necessário, uma segunda dose pode ser utilizada. Em casos de confirmação de metástase isolada ou detecção de tumores leptomenigeais, uma segunda injeção de 0,2 mmol/mL pode ser administrada.

Estudos recentes com meios de contraste a base de gadolínio de alta relaxatividade, considerados a próxima geração de meios de contraste à base de gadolínio, como gadopiclesol e gadoquatane sugerem uma menor posologia para injeção clínica (RUNGE, 2023).

Segundo Gendron (2024), o meio de contraste a base de gadolínio macrocíclico com alta relaxatividade Gadopiclesol, recebeu aprovação da FDA e está sendo avaliado pela agência europeia de medicamentos, ainda, relata que o meio de contraste mostrou-se com uma margem de segurança elevada com sua posologia de 0,05 mmol/kg em humanos, se comparados às doses utilizadas em seus estudos com animais.

Apresentando outra linha de pesquisa relacionada a diminuição da posologia de meio de contraste a base de gadolínio, Srivathsa et al. (2021), utiliza inteligência artificial, com um modelo de aprendizagem profundo (deep learning) a partir de posologias padrão de meio de contraste a base de gadolínio, este modelo aprendeu a simular imagens de crânio com contraste a partir de imagens sem contraste ou com 10% da posologia padrão. O modelo apresentou êxito em utilizar inteligência artificial para diminuição da posologia sem perder qualidade diagnóstica. Ressalta-se que o estudo foi realizado em equipamentos de RM de 3 Tesla.

Já, outro estudo conduzido por Luo, 2021, também utilizando inteligência artificial de aprendizagem profunda, com imagens sintetizadas com baixas posologias de meio de contraste, obteve êxito em 94,4% dos casos avaliados, observando discordância de realce apenas em pequenas lesões em pacientes com lesões múltiplas, com potencial diagnóstico em determinadas aplicações clínicas.

Figura 2 - Meios de contraste e suas características.

Nome genérico / Acrônimo	Nome comercial	Estrutura molecular	Ionicidade	Relaxatividade (r1/r2)* 1,5T	Relaxatividade (r1/r2)* 3T	Concentração (mmol/mL)	Dose (mmol/Kg)*	Volume*** (mL/Kg)	Osmolalidade (osm/kg H <sub>2</sub> O, 37°C)	Viscosidade (mPa.s, 37°C)	Meia-vida (T1/2)	Log K <sub>trans</sub>	Excreção
Gadopentato de dimeglumina / Gd-DTPA	Magnevistan* (Bayer)	Linear	Iônico	3,9-4,1/4,6-5,3	3,7-3,9/5,2	0,5	0,1	0,2	1960	2,9	< 5 seg	22,1	renal
Gadoterato de meglumina / Gd-DOTA	Dotarem* (Guerbet)	Macrocíclico	Iônico	3,6/4,3	3,5/4,9	0,5	0,1	0,2	1350	2,0	3-38 horas	25,6	renal
Gadoteridol / Gd-HP-DO3A	ProHance* (Bracco)	Macrocíclico	Não iônico	4,1/5,0	,7/5,7	0,5	0,1-4,3	0,2	630	1,1	3,9 horas	23,8	renal
Gadodiamida / Gd-DTPA-BMA	Omniscan* (GE Healthcare)	Linear	Não iônico	4,3/5,2	4,0/5,6	0,5	0,1	0,2	780	1,4	< 5 seg	16,9	renal
Gadoversetamida / Gd-DTPA-BMEA	Optimark* (Guerbet)	Linear	Não iônico	4,7/5,2	4,5/5,9	0,5	0,1	0,2	1110	2,0	< 11 seg	16,6	renal
Gadobutrol / Gd-BT-DO3A	Gadovist* (Bayer)	Macrocíclico	Não iônico	4,7-5,2/6,1-7,5	4,5-5,0/6,3-7,1	1,0	0,1	0,1	1600	5,0	43 horas	21,8	renal
Gadoxato ditroídico / Gd-EOB-DTPA	Primovist* (Bayer)	Linear	Iônico	6,9/8,7	6,2/11,0	0,25	0,025	0,1	688	1,2	< 4 seg	23,5	renal 50% hepática 50%
Gadobenato de dimeglumina / Gd-BOPTA	MultiHance* (Bracco)	Linear	Iônico	6,3-7,9/8,7-18,9	5,5-5,9/ 11,0-17,5	0,5	0,05-0,1	0,1-0,2	1970	5,1	< 5 seg	22,6	renal 15% hepática 4-5%

Fonte: Extraído de: Meios de contraste : conceitos e diretrizes / editores Bruna Garbugio Dutra, Tufik Bauab Jr.. -- 1. ed. -- São Caetano do Sul, SP : Difusão Editora, 2020 17.

## 2.3 Eventos Adversos

A utilização de meio de contraste a base de gadolínio é considerada segura, os dados sobre segurança pré-clínica não demonstraram riscos especiais para os seres humanos, seu uso não difere de qualquer tipo de medicação em relação à isenção de riscos. Conhecer a composição, utilizar a posologia ajustada para cada paciente, reconhecer reações adversas são primordiais para que o atendimento seja realizado com segurança (DOTAREM,2021).

Segundo o ACR, do inglês American College of Radiology, em seu manual de 2023, as reações adversas não são comuns e geralmente são leves e moderadas, sendo casos graves ocasionais, porém pode apresentar risco remoto de morte. As reações leves e fisiológicas mais encontradas são: frio, calor ou dor no local de injeção, náusea com ou sem vômitos, dor de cabeça, parestesias e tontura. Já reações alérgicas possuem frequência de 0,004% a 0,7%, são consideradas raras e incomuns.

Davenport, 2013, relata uma pesquisa com 20 milhões de doses de contraste a base de gadolínio administradas em pacientes, houveram apenas 55 reações graves. Outro estudo citado pelo autor, incluiu mais de 100 mil injeções de meio de contraste à base de gadolínio em uma única instituição, com prevalência de reações alérgicas de 0,15%, sendo reações leves e 0,006% (seis pacientes) de reações graves.

Ainda sobre reações adversas, a ESUR, Sociedade Europeia de Radiologia Urogenital, no ano de 2018, dividiu as reações adversas em não renais e renais.

Figura 3 - Principais reações agudas não renais aos meios de contraste citadas pela Sociedade Européia de Radiologia Urogenital:

	Reações agudas não renais	
	Reações de não hipersensibilidade	Reações de hipersensibilidade
Frequência	Mais comum	Menos comum
Previsibilidade	Previsíveis	Imprevisíveis
Dose-dependente do meio de contraste	Sim	Não
Imunomediadas	Não	Sim
Indivíduos suscetíveis	Não	Sim
Quadro clínico (categorizado pela severidade)		
Leve	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipertensão leve</li> <li>Cefaleia, tontura, alteração do paladar</li> <li>Calafrios, sensação de aquecimento, rubor transitório</li> <li>Náuseas e vômitos limitados</li> <li>Reação vasovagal autolimitada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Congestão nasal</li> <li>Rinorreia</li> <li>Espirros</li> <li>Conjuntivite</li> <li>Urticária/prurido limitado</li> <li>Edema cutâneo limitado</li> <li>Coceira na garganta limitada</li> </ul>
Moderada	<ul style="list-style-type: none"> <li>Urgência hipertensiva</li> <li>Dor pré-cordial isolada</li> <li>Náuseas e vômitos prolongados</li> <li>Reação vasovagal que necessita de tratamento, porém responsiva a ele</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sibilos/broncoespasmo com hipóxia leve ou sem hipóxia</li> <li>Edema na garganta/rouquidão sem hipóxia</li> <li>Edema facial sem dispneia</li> <li>Eritema difuso com sinais vitais estáveis</li> <li>Urticária/prurido difuso</li> </ul>
Grave	<ul style="list-style-type: none"> <li>Emergência hipertensiva</li> <li>Arritmia</li> <li>Crise convulsivas</li> <li>Reação vasovagal resistente ao tratamento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Choque anafilático</li> <li>Sibilos/broncoespasmo com hipóxia significativa</li> <li>Edema laríngeo com estridor e/ou hipóxia</li> <li>Edema facial/edema difuso com dispneia</li> <li>Eritema difuso com hipotensão</li> </ul>

Fonte: Extraído de: Meios de contraste : conceitos e diretrizes / editores Bruna Garbugio Dutra, Tufik Bauab Jr.. -- 1. ed. -- São Caetano do Sul, SP : Difusão Editora, 2020 17.

A frequência de reações adversas ocasionadas pelo meio de contraste a base de gadolínio varia de 0,07% a 2,4%, segundo o colégio americano de Radiologia (2023).

Uma revisão sistemática de Behzadi (2018), aponta uma frequência de 9,2 casos a cada 100.000 injeções em reações adversas leves ou moderadas. A

mortalidade apontada no mesmo estudo foi de 2,7 casos a cada 1 milhão de injeções.

Pode-se afirmar que as reações adversas não renais são em sua maioria leves e moderadas, dose dependente e em casos raros mortais.

Os meios de contraste à base de gadolínio podem ser altamente nefrotóxicos a depender da posologia utilizada, segundo afirmam estudos de Elmstahl (2004) e Briguori (2006).

### 2.3.1 Fibrose Sistêmica Nefrogênica

Trata-se de uma doença fibrosante rara, acometendo preferencialmente a pele e tecido subcutâneo, podendo envolver outros órgãos.

Sua relação com o meio de contraste a base de gadolínio surgiu em 2006, quando GROBNER (2006), apresentou estudo associando a exposição ao meio de contraste com o desenvolvimento de fibrose sistêmica de origem nefrogênica em pacientes com doença renal avançada. Nove pacientes com doença renal em estágio terminal, submetidos a angio ressonância com injeção de gadopentato dimeglumina, desenvolveram FSN.

Inicialmente apresentam-se edemas, eritemas, aumento de temperatura local, dor e prurido, normalmente em extremidades distais. Em alguns casos pode haver imobilidade irreversível e acometer também órgãos profundos. Observam-se estes relatos em Thomsen (2013).

Segundo Kanal (2013) a incidência de FSN após o uso de meio de contraste a base de gadolínio em pacientes com disfunção renal crônica terminal varia de 2,9% a 5%.

Os últimos casos relatados dessa associação aconteceram em 2010 e 2012 nos Estados Unidos.(ENDRIKAT,2018).

Os principais fatores associados a FSN são: disfunção renal, tipo de meio de contraste a base de gadolínio e posologia utilizada.

Prince (2008) demonstrou em seu estudo diferença significativa no aumento de incidência de FSN entre grupos que receberam dose padrão (<0,2 ml/kg) e doses

aumentadas. Doses cumulativas também podem estar relacionadas ao desenvolvimento de FSN, como relata Mathur (2020).

Um estudo de Yong (2019), com 22897 pacientes, sendo 2570 pacientes com insuficiência renal moderada, 464 pacientes com insuficiência renal grave e 123 pacientes com insuficiência renal terminal, que receberam meio de contraste a base de gadolínio macrocíclico, não apresentou nenhum caso de Fibrose sistêmica Nefrogênica.

Já, Deo (2007), apresentou uma relação de 4,3 casos a cada 1000 pacientes que desenvolveram FSN a partir de injeção de meio de contraste a base de gadolínio linear.

Conforme o ACR (2023), os meios de contraste a base de gadolínio macrocíclico são considerados mais seguros e de baixo risco, evidenciados na tabela abaixo:

***Tabela 1 Classificação dos meios de contraste a base de Gadolinio e sua associação ao desenvolvimento de FSN***

<b><i>Categoria</i></b>	<b><i>Meio de Contraste</i></b>
<i>Agentes associados ao maior número de casos de FSN</i>	<i>Gadodiamide</i> <i>Gadopentetate dimeglumine</i> <i>Gadoversetamide</i>
<i>Agentes associados a poucos (controversos), ou nenhum caso de FSN</i>	<i>Gadobenate dimeglumine</i> <i>Gadobutrol</i> <i>Gadoteric acid</i> <i>Gadoteridol</i> <i>Gadopiclénol*</i>

\*Gadopiclénol, uso aprovado pela FDA nos EUA.

*Fonte: Baseada em: Manual Classification of Gadolinium-Based Agents Relative to Nephrogenic Systemic Fibrosis. American College of Radiology, 2023.*

### 2.3.2 Deposição de Gadolínio

Outra preocupação crescente relacionada ao meio de contraste a base de gadolínio está relacionada à deposição de gadolínio em tecidos do corpo humano, mesmo em pacientes sem nenhuma disfunção renal.

Tal questionamento ocorreu em 2014 quando Kanda (2014), reportou uma associação de múltiplas injeções de meio de contraste a base de gadolínio e um hipersinal progressivo em sequências ponderadas em T1 nos núcleos dentados e globos pálidos, independente da função renal do paciente.

Em McDonald 2018, comprovou-se histologicamente que a elevação de sinal em T1 estava diretamente ligada a deposição tecidual de gadolínio.

Houveram ainda, relatos de deposição de gadolínio em outras regiões encefálicas como na substância negra, tálamos, núcleos caudado, rubros, pedúnculos cerebelares, putamen e adeno-hipófise, além do encéfalo foram detectados depósitos de gadolínio na pele, ossos e fígado (MATHUR,2020), (MALLIO,2020), (MCDONALD,2018).

O principal fator associado à deposição de gadolínio no corpo humano está relacionado à posologia utilizada. Conforme Quattrocchi (2015), 5 a 6 injeções são suficientes para ocasionar alteração de sinal em T1 e McDonald (2018) demonstrou em autópsia uma relação dose dependente entre injeções e depósito de gadolínio.

Segundo Parillo (2023), não há evidências conclusivas sobre a relação de posologia clínica usual e a deposição de gadolínio na pele, relata-se que altas concentrações o composto linear possui maior incidência de achados na pele em estudos pré clínicos em animais e humanos.

### **3 METODOLOGIA**

#### **3.2 Tipo de Estudo**

Trata-se de um estudo experimental, do tipo ensaio clínico randomizado, controlado e cegado. Segundo Souza (2009), pode ser considerado como uma das mais poderosas ferramentas para obtenção de resultados para a prática clínica, é experimental, realizado em seres humanos e analisa intervenções em grupos diferentes em saúde.

#### **3.3 Local de Estudo**

O estudo foi realizado no Centro de Diagnóstico por Imagem do hospital São José de Jaraguá do Sul, Santa Catarina.

#### **3.4 Aspectos Éticos**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisas em Seres Humanos do Instituto Federal de Santa Catarina (IFSC), sob parecer número 5.762.309 em 17 de Novembro de 2022, CAE 61072022.4.0000.0185. (Anexo A).

A participação no estudo deu-se de forma voluntária atendendo os preceitos éticos da Resolução 466/12 e 510/16 do Conselho Nacional de Saúde

No momento do convite para participação na pesquisa, foi esclarecido que, caso não houvesse interesse em participar do estudo, não haveria nenhum prejuízo e que a qualquer momento durante a pesquisa, o participante poderia ser excluído, se assim desejar.

O termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A), foi aplicado em duas vias (uma via do voluntário e outra via do pesquisador), a todos os participantes voluntários, esclarecendo os objetivos da pesquisa, justificativas para o presente estudo, duração, procedimentos, intervenções na habitual rotina,

randomização do estudo, relevância para a comunidade, riscos e benefícios do estudo. Somente foram aplicados ao estudo de pesquisa, voluntários que desejarem e atestaram ciência sobre a sua participação no termo de consentimento livre e esclarecido. A todos os indivíduos voluntários lhes foi garantido o direito de receber informações e esclarecimentos sobre qualquer dúvida ou questionamento acerca do estudo de pesquisa, antes, durante ou após a submissão da pesquisa.

Foi assegurado ainda, a confidencialidade dos dados pessoais do indivíduo voluntário e de todas as informações fornecidas durante a pesquisa. Além do compromisso dos pesquisadores com o sigilo e privacidade dos dados da pesquisa, por meio da assinatura do Termo de Compromisso de Uso dos Dados (TCUD).

Finalmente, ressalta-se que os pesquisadores cumpriram as orientações estabelecidas no Ofício Circular nº 2/2021/CONEP/SECNS/MS que trata sobre os procedimentos em pesquisas com qualquer etapa em ambiente virtual.

A pesquisa foi submetida ao Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (Rebec) sob protocolo número 15573.

### **3.5 População do Estudo**

Entre março e outubro de 2023, foram recrutados para participarem do estudo de forma voluntária, 60 pacientes submetidos ao exame de ressonância magnética de crânio que apresentaram prescrição médica de ressonância magnética de crânio e obtiverem na indicação ou anamnese sintoma de cefaleia. Os pacientes foram incluídos no estudo após aceite do convite para participar da pesquisa e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

#### **3.5.1 Critérios de Inclusão:**

Foram incluídos no estudo pacientes com prescrição médica de ressonância magnética de crânio e indicação clínica de cefaleia ou informada na anamnese, do sexo Feminino ou Masculino com idade entre 18 e 70 anos no momento da assinatura do consentimento informado.

### 3.5.2 Critérios de exclusão:

Foram excluídos do estudo pacientes menores de 18 anos de idade e maiores de 70 anos, pacientes que não continham indicação clínica de cefaleia informada e critérios relacionados a segurança clínica do uso de meio de contraste a base de gadolínio, estabelecidos na bula do meio de contraste (ProHance®), entre eles:

- Doença cardiovascular grave.
- Pacientes submetidos a transplante de fígado.
- Qualquer contra-indicação para exames de ressonância magnética.
- História de reação alérgica ou anafilática/anafilactoide grave a qualquer alérgeno, incluindo drogas e agentes de contraste, alimentos, produtos químicos ou outras substâncias.
- História de asma alérgica e/ou dermatite atópica.
- Adenomas hipofisários (macro e micro)
- Doença infecciosa (por exemplo, abscesso cerebral, cisticercose, etc.)
- Encefalite
- Esclerose múltipla (aguda e crônica)
- Neurite óptica
- Leucoencefalopatia hipertensiva.
- Gravidez;

### 3.5.3 Amostra

Foram coletados 60 exames de ressonância magnética de crânio. O tamanho da amostra está relacionado com estudos já realizados sobre o assunto, como podemos observar em Dehkharghani (2015). Desse modo, a amostra se caracteriza pela população total do estudo.

#### 3.5.4 Randomização

A randomização da amostra para este estudo foi conduzida através de um método estratificado, garantindo a imparcialidade e a confiabilidade dos resultados. Esta etapa foi realizada por um colaborador externo, que não estava diretamente envolvido nas operações ou na análise do estudo, assegurando, assim, a objetividade e a eliminação de qualquer potencial viés de seleção.

Para a execução da randomização, empregou-se o recurso da plataforma online (<http://www.randomizer.org>), um instrumento amplamente reconhecido e utilizado no meio científico para a geração de sequências aleatórias de números. Essa ferramenta foi escolhida por sua robustez e confiabilidade na criação de amostras aleatórias, fundamentais para a integridade do processo de pesquisa.

No decorrer da randomização, foram formados três conjuntos de números, cada um compreendendo 20 elementos, distribuídos de forma aleatória dentro de um espectro numérico que variava de 1 a 60. O desenho estratificado foi empregado para garantir que cada conjunto de números fosse representativo do espectro total, evitando assim qualquer tendenciosidade na seleção.

Após a conclusão do processo de randomização, os resultados foram categorizados em três grupos distintos, identificados como Grupo 1, Grupo 2 e Grupo 3. O Grupo 1, foi denominado Grupo A, estabelecido como o grupo controle, contendo um total de 20 participantes  $n=20$ . De maneira similar, o Grupo 2 foi nomeado como Grupo B (grupo Bula), e o Grupo 3 como Grupo C (grupo Mezzo), cada um também com 20 participantes, totalizando uma amostra de 60 indivíduos  $n=60$ ,

A transposição dos dados randomizados para uma planilha eletrônica foi realizada com software editor de planilhas Excel. Esta tarefa foi executada no computador disponibilizado ao operador do equipamento de ressonância magnética, reforçando a segurança e a confidencialidade das informações. Este procedimento de randomização assegurou a equidade na distribuição dos participantes pelos diversos grupos de estudo, contribuindo significativamente para a redução de vieses e aumentando a robustez estatística dos resultados obtidos.

### 3.5.5 Cegamento

O delineamento da pesquisa evidencia um ensaio clínico que foi estruturado sob o paradigma de um estudo duplo-cego, um desenho metodológico essencial para a validação de intervenções clínicas. O cegamento duplo é uma técnica onde nem os participantes da pesquisa nem os pesquisadores envolvidos na coleta ou na análise de dados têm conhecimento sobre qual grupo de tratamento (intervenção ou controle) os participantes estão alocados. Conforme descrito por Schulz e Grimes (2002), esta abordagem é crucial para minimizar os vieses de alocação e de avaliação, aspectos fundamentais para a integridade de um ensaio clínico.

No decorrer do estudo, ao consentirem em participar, as fichas de atendimento dos pacientes eram entregues ao operador do equipamento de ressonância magnética (RM). Estas fichas continham informações necessárias para a realização do procedimento, porém, excluía quaisquer dados relativos à alocação de grupo dos pacientes. Essa estratégia assegura a manutenção do cegamento, como recomendado por Moher et al. (2010) nas diretrizes para ensaios clínicos. O operador, seguindo o protocolo de randomização, aplicava a posologia do agente de contraste, respeitando a ordem numérica de 1 a 60, que correspondia à sequência de inclusão dos pacientes no estudo, randomizada anteriormente.

A blindagem do pesquisador principal em relação à alocação dos grupos até a conclusão da coleta de dados de todas as 60 amostras é uma prática que reforça a objetividade e reduz o risco de viés de confirmação, conforme discutido por Jüni, Altman e Egger (2001).

### 3.5.6 Intervenção

A pesquisa consistiu na divisão da amostra em três grupos distintos, visando avaliar comparativamente a eficácia e a segurança de diferentes regimes de administração de meio de contraste à base de gadolínio em exames de ressonância magnética (RM) do crânio para pacientes com cefaleia. Este estudo incluiu um grupo controle e dois grupos submetidos a intervenções específicas:

Grupo Controle: Consonante com as práticas estabelecidas no serviço de diagnóstico por imagem investigado, o grupo controle recebeu uma posologia fixa de

10 ml de meio de contraste à base de gadolínio, com concentração de 0,5 mol/ml. Esta abordagem é corroborada por estudos como o de Smith et al. (2015), que destacam a importância de um protocolo padronizado em serviços de diagnóstico por imagem, particularmente para condições clínicas comuns como a cefaleia.

Grupo Bula: Grupo cuja intervenção consistiu na administração de contraste conforme as especificações da bula do produto. A dosagem foi determinada utilizando a fórmula  $Gd = 0,2 \text{ ml} \times \text{Peso do paciente}$ , conforme sugerido por Jones e Smith (2017), que ressalta a necessidade de personalizar a posologia de contraste baseada no peso corporal, visando maximizar a eficácia diagnóstica e minimizar os riscos.

Grupo Mezzo: Grupo que foi submetido a um protocolo inovador proposto pela equipe de pesquisa, onde a dosagem de gadolínio foi estabelecida como  $Gd = 0,1 \text{ ml} \times \text{Peso do paciente}$ . Esta abordagem se baseia na prática clínica existente e em evidências acumuladas, como destacado por Elias Junior (2008). Além disso, está em consonância com as recomendações de Dotarem (2021), que enfatizam a utilização da menor posologia eficaz de contraste para fins diagnósticos.

Para os grupos Bula e Mezzo, adotou-se um método de arredondamento para os valores calculados da dosagem, conforme recomendado por Patel e Kim (2019), para garantir a consistência e a precisão na administração do contraste. Este arredondamento foi aplicado para valores acima de 0,5 na última casa decimal (arredondados para cima) e para valores abaixo de 0,5 (arredondados para baixo), uma prática comum em estudos clínicos que envolvem a administração de fármacos.

Ressalta-se que conforme parecer do Conselho Federal de Medicina número 17/2019, “A responsabilidade pela indicação, posologia, via de administração e prescrição de contrastes em exames de imagem é de médico do Serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem”. Decidir quando e como se deve utilizar um meio de contraste, e sua prescrição (indicação, posologia e via de administração) para exames de imagem, é uma responsabilidade do médico radiologista.

### 3.6 Coleta de dados

A figura 4, ilustra as fases e os procedimentos que foram adotados para a coleta de dados.

Figura 4 - Fases e Procedimentos para coleta de dados.



Fonte: O Pesquisador.

A etapa 1, é independente em relação à pesquisa e a intervenção do pesquisador se dá a partir da etapa 2, com o convite para participação na pesquisa conforme critérios de inclusão.

O processo de coleta de dados foi estruturado e executado, seguindo procedimentos operacionais padronizados. A coleta iniciou-se com o agendamento do exame de ressonância magnética (RM) do crânio, efetuado pelos pacientes através dos canais disponibilizados pela instituição, seja presencialmente ou por meios digitais, conforme a disponibilidade na agenda de exames

No dia e horário agendados, os pacientes compareceram à recepção do Centro de Diagnóstico por Imagem (CDI) e seguiram o protocolo de atendimento, que incluía a retirada de senha, chamada por painel digital, análise de documentos, procedimentos de pagamento, autorização de convênios, entre outros. Após a finalização da ficha de atendimento, a equipe de enfermagem identifica o paciente no painel de gestão de exames e o encaminha para a etapa subsequente.

Neste momento, iniciava-se uma anamnese pré-exame, conforme protocolo padronizado do serviço quando também é aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para a realização do exame de RM, verificando-se possíveis

contraindicações ao exame e solicitando-se a troca de vestimentas do paciente. Se nenhuma contraindicação para o uso de meio de contraste à base de gadolínio fosse identificada, procedia-se à preparação do paciente, incluindo a punção venosa, de acordo com o protocolo operacional padrão.

Os pacientes elegíveis para o estudo, conforme critérios de inclusão previamente definidos, eram abordados pelo pesquisador responsável, que lhes explicava os detalhes do estudo, seus riscos e benefícios. Após o esclarecimento, os pacientes eram convidados a participar, manifestando seu acordo por meio da assinatura do TCLE em duas vias.

Com a formalização do consentimento, a ficha de atendimento era entregue ao operador de RM, que registrava a participação do paciente na pesquisa. O operador acessava a tabela de Excel contendo a randomização atribuída, onde inseria a identificação do paciente, seu peso e a quantidade de contraste utilizada.

No momento do exame, o paciente era posicionado em decúbito dorsal na sala de exames, com a cabeça dentro da bobina de radiofrequência denominada HEAD. Eram fornecidas instruções detalhadas sobre o procedimento, incluindo informações sobre o ruído acústico e a aplicação do meio de contraste. Protetores auriculares eram disponibilizados, juntamente com uma campainha para comunicação durante o exame. O exame era iniciado após o consentimento do paciente. O operador de RM administrava o contraste conforme a prescrição do médico radiologista e a tabela de randomização, registrando e salvando os dados obtidos. As imagens adquiridas eram enviadas para o sistema PACS (Picture Archiving and Communication System) e, após o exame, o paciente retornava ao posto de enfermagem para a remoção do acesso venoso e liberação.

Após a conclusão da coleta das 60 amostras, constatou-se a inconsistência em três delas, especificamente as amostras de número 12 (Grupo C - Mezzo), número 13 (Grupo C - Mezzo) e número 17 (Grupo A - Controle).

Na amostra 12, houve movimento do paciente durante a aquisição da imagem pré contraste, sem repetição da imagem pelo operador. Nas amostras 13 e 17, os pacientes movimentaram-se após a injeção de contraste, resultando em imagens sendo repetidas para não gerar prejuízo diagnóstico, porém com tempo de aquisição divergente do proposto na pesquisa. Conseqüentemente, essas amostras foram excluídas do estudo.

Todas as imagens adquiridas foram submetidas a laudo médico, seguindo o protocolo da instituição. Não houve necessidade de repetição ou reconvocação de nenhum exame realizado na coleta de dados.

### 3.6.1 Instrumentos de coleta de dados

Foi utilizado formulário para identificação do paciente, segurança clínica e anamnese conforme normas da instituição.

Para organização dos dados de análise das imagens coletadas foram incluídas colunas na planilha do software Excel já utilizada na coleta das amostras.

#### 3.6.1.1 Equipamentos

O equipamento utilizado para coleta das amostras foi o equipamento de ressonância magnética da marca Philips, modelo Ingenia 1,5 Tesla, com release atualizado em dezembro de 2022 após upgrade de equipamento. Já para a análise das Regiões de Interesse (ROI's) foi utilizada a estação de trabalho Intellispace, ambos instalados no local de coleta dos dados e disponibilizados pela instituição para pesquisa.

#### 3.6.1.2 Meio de Contraste a base de Gadolínio

Foi utilizado meio de contraste a base de Gadolínio macrocíclico de gadoteridol, solução estéril, 279,3mg/ml com concentração de 0,5, contendo como excipientes: cálcio de calteridol, trometamina, ácido hidrocloreídrico, hidróxido de sódio e água.

Todas as injeções de meios de contraste aconteceram de forma automatizada com injetora de contraste da marca Bracco, modelo ENPOWER MR, tendo velocidade de injeção de 2 ml por segundo. A aquisição da imagem pós contraste foi realizada, para todos os grupos, logo após o final de injeção, seguida de 20 ml de soro fisiológico injetado a 2 ml/s.

#### 3.6.1.3 Protocolo do exame

O protocolo de ressonância magnética de crânio, conforme orientação do médico radiologista e já adotado no serviço pesquisado, contém as seguintes sequências de aquisição de imagens:

- Localizador 3 planos;
- Sagital FSE, ponderado em T1;
- Axial FLAIR, ponderado em T2;
- Axial Difusão;
- Coronal FSE, ponderado em T2;
- Axial FSE, ponderado em T2;
- Axial SWI, ponderado em T2;
- Axial 3D FFE, ponderado em T1 pré contraste;.
- Axial 3D FFE, ponderado em T1 pós contraste.A

Nesta pesquisa, os dados foram coletados nas imagens oriundas da sequência Axial 3D FFE, ponderado em T1 pré e pós contraste.

### **3.7 Coleta dos dados clínicos**

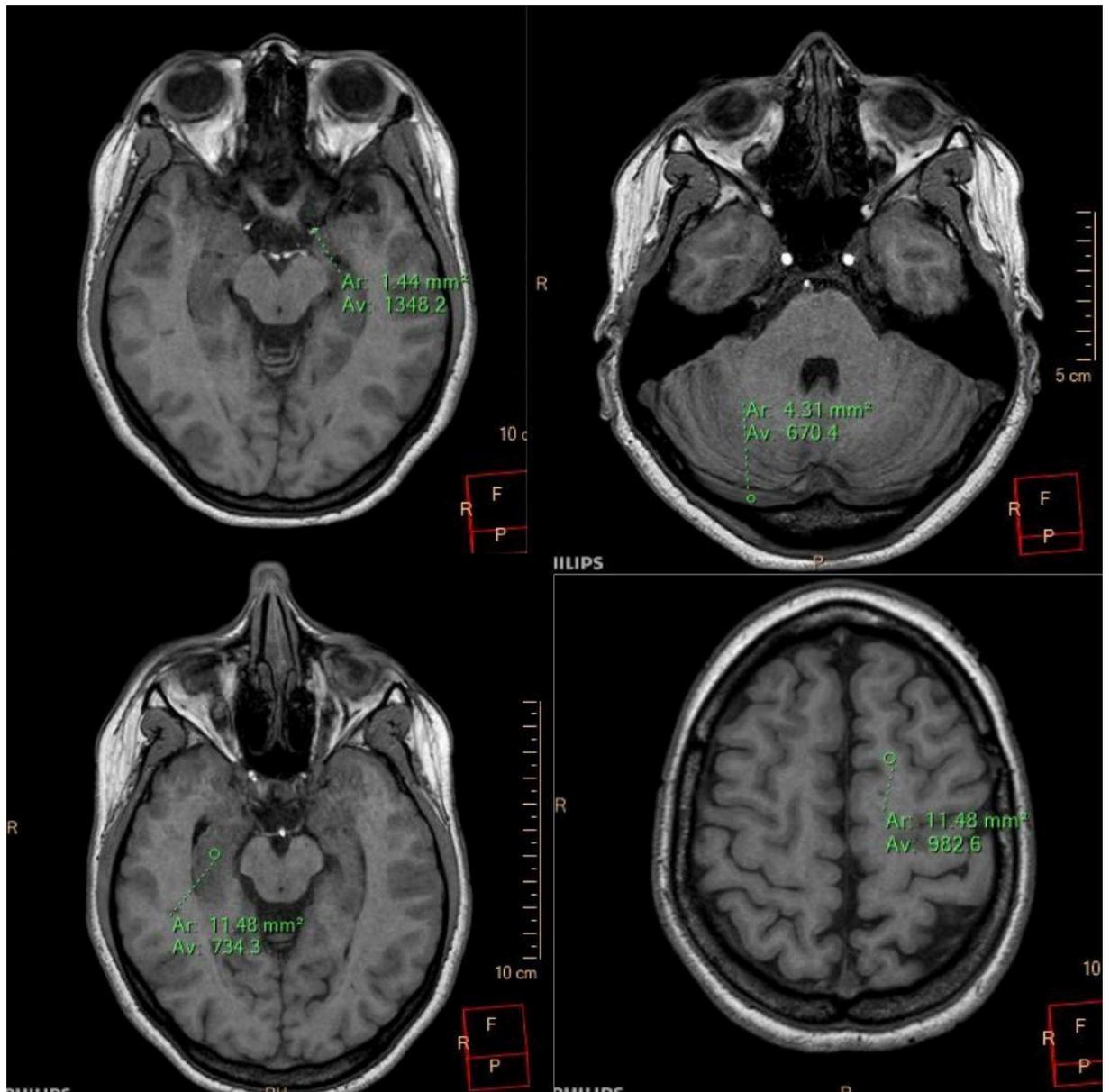
A coleta dos dados clínicos deu-se a partir do término da coleta de dados das amostras, realizadas a partir da planilha do software Excel.

Foram feitas marcações de ROI's nas imagens ponderadas em T1 em sequências pré e pós injeção de meio de contraste a base de gadolínio para mensurar o realce do contraste.

Foram utilizados ROI's "*regions of interest*", circulares e posicionados na artéria cerebral média esquerda, seio venoso transverso, substância cinzenta localizada no Hipocampo do encéfalo e substância branca localizada no lobo frontal do encéfalo, nas sequências Axial T1 3D, pré contraste e Axial T1 3D pós contraste, com software Intellispace (Philips) de análise de imagens dicom.

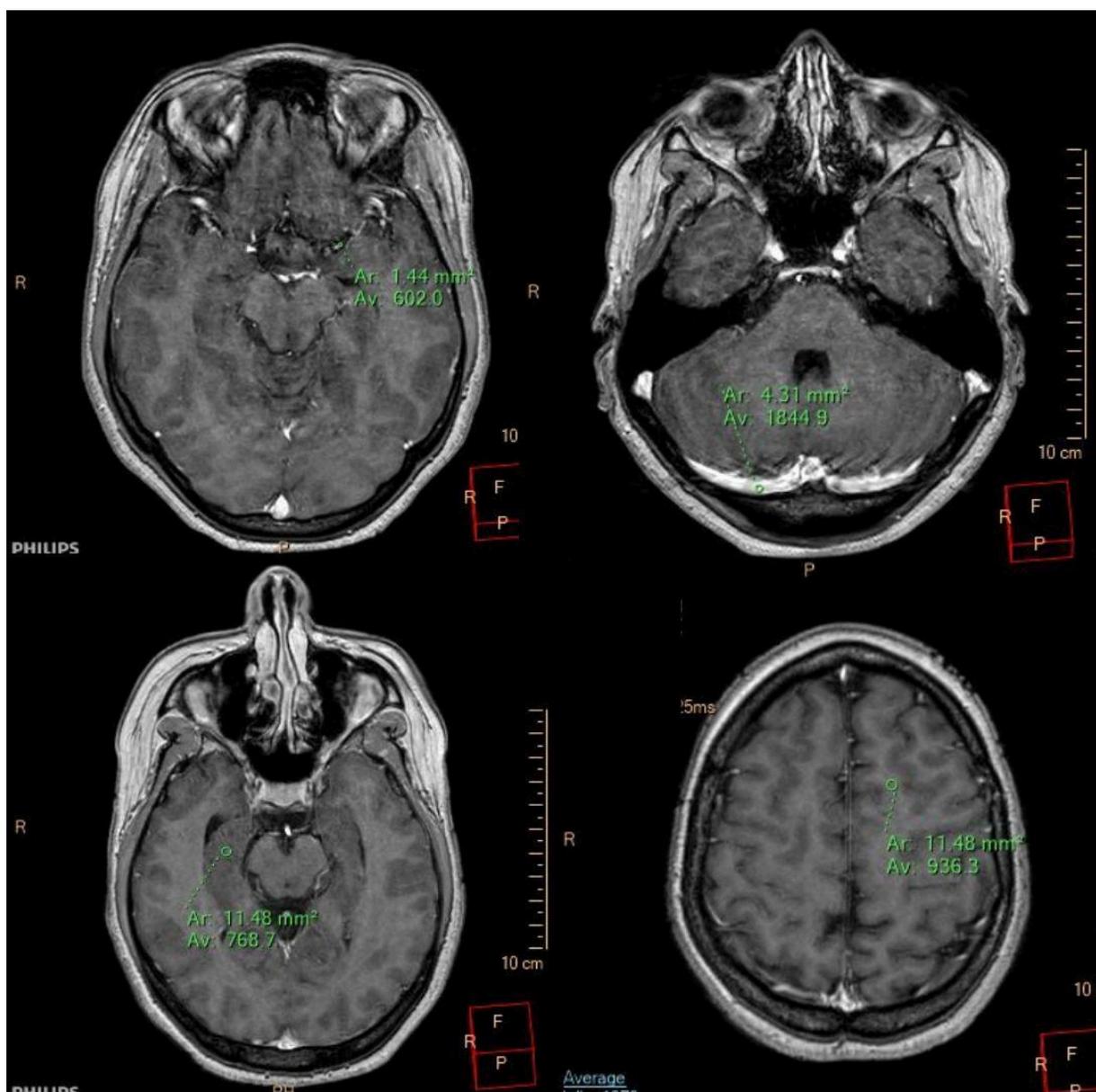
Cada ROI apresentou um valor numérico de média de intensidade de sinal, representada por valores de pixel, na região de interesse.

Figura 5 - Representação dos ROI's realizados em imagens pré contraste.



Fonte: O autor

Figura 6 - Representação dos ROI's realizados em imagens pós contraste.



Fonte: O autor.

Para a documentação destes dados foi utilizada a planilha do software Excel, utilizada anteriormente na coleta de amostras. Foram adicionadas 8 colunas que representam os ROI's analisados:

- ROI 1 PRE (ARTÉRIA CEREBRAL ESQUERDA);
- ROI 2 PRE (SEIO VENOSO TRANSVERSO);
- ROI 3 PRE (SUBSTÂNCIA CINZENTA);
- ROI 4 PRE (SUBSTÂNCIA BRANCA);
- ROI 1 PÓS (ARTÉRIA CEREBRAL ESQUERDA);
- ROI 2 PÓS (SEIO VENOSO TRANSVERSO);

- ROI 3 PÓS (SUBSTÂNCIA CINZENTA);
- ROI 4 PÓS (SUBSTÂNCIA BRANCA);

O Apêndice B apresenta todos os dados coletados, as amostras em vermelho foram descartadas por não cumprirem os critérios da pesquisa.

### **3.8 Análise Estatística**

Para comparar dados de 4 ROI's, divididos em 3 grupos: GA (n=19), GB(n=20) e GC (n=18) foram aplicados métodos estatísticos descritivos e inferenciais. As variáveis qualitativas foram apresentadas por distribuição de frequências absolutas e relativas. Na parte inferencial foram aplicados os seguintes métodos:

**(a)** As variáveis quantitativas foram apresentadas por medidas de tendência central e de variação e tiveram a normalidade avaliada pelo teste de D'Agostino-Pearson;

**(b)** Para comparar as variáveis quantitativas (Pré x Pós) foi aplicado o teste de Wilcoxon para amostras pareadas, seguindo os pré-requisitos indicados por Ayres et al (2007).;

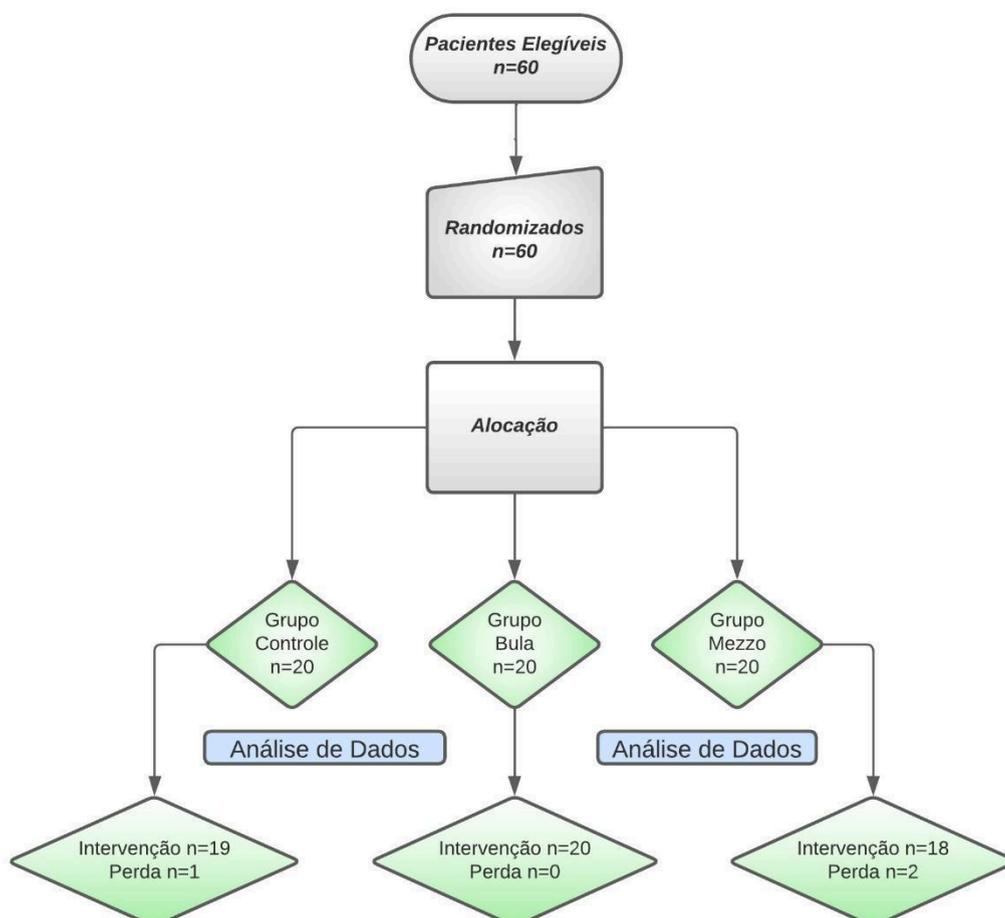
**(c)** Para comparação entre os grupos foi aplicado o teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn;

**(d)** A comparação entre duas variáveis quantitativas (Antes x Durante) foi realizada pelo teste de Wilcoxon para amostras pareadas;

**(e)** A avaliação da replicabilidade em relação ao Grupo A, foi realizada a partir da distribuição dos percentis de cada grupo, e realizado o pareamento a cada 10 percentis. Foi previamente fixado erro alfa em 5% para rejeição de hipótese nula e o processamento estatístico foi realizado nos programas BioEstat versão 5.3 e SPSS versão 27.

## 4 RESULTADOS

Figura 7 – Fluxograma do estudo:



Fonte: O autor.

O presente estudo comparou dados de 3 grupos com a finalidade de avaliar, em 4 cenários (ROI1, ROI2, ROI3 e ROI4), para responder às seguintes perguntas:

- Os grupos B e C apresentam real diferença em relação ao Grupo A?
- Se não existe real diferença em relação ao grupo A, quais dos grupos (B ou C) apresenta melhor replicabilidade em relação aos resultados do Grupo A.

A Tabela abaixo mostra o peso dos participantes de cada grupo, e o p-valor = 0.3404, pelo teste de Kruskal-Wallis mostra que não há real diferença entre os grupos.

**Tabela 2: Peso (kg) dos participantes do estudo .**

<b>Peso (kg) dos participantes do estudo</b>			
	<b>Grupo A (n=19)</b>	<b>Grupo B(n=20)</b>	<b>Grupo C(n=18)</b>
Mínimo	57.0	46.0	55.0
Máximo	88.0	102.0	100.0
Mediana	70.0	78.0	77.0
1o Quartil	60.0	66.5	65.0
3o Quartil	79.0	80.0	88.3
Média	70.3	74.8	76.6
D Padrão	10.2	14.5	14.6

p-valor = 0.3404, Kruskal-Wallis

#### **4.1 Análise das imagens do ROI 1.**

Na Tabela abaixo o p-valor (Pré, Pós) mostra que no Grupo A, no Grupo B e no Grupo C houve diferença significativa entre as avaliações Pré e Pós.

O p-valor (AxBxC) mostra que a comparação de GB e GC em relação ao Grupo A não apresenta diferença significativa (todos p-valor >0.05).

**Tabela 3 - Comparação dos Grupos A, B e C no ROI 1.**

	Grupo A				Grupo B				Grupo C			
	Pré	Pós	Dif	Dif %	Pré	Pós	Dif	Dif %	Pré	Pós	Dif	Dif %
n amostral	19	19	19	19	20	20	20	20	18	18	18	18
Mínimo	565.0	1075.4	91.0	4.5	817.4	979.8	162.4	11.3	697.0	602.0	-747.0	-55.4
Máximo	2351.6	2978.1	1346.2	201.9	1902.2	2760.0	1204.8	112.8	2096.1	2398.7	1198.3	171.9
Mediana	1631.9	2249.3	566.8	37.1	1468.0	2156.0	782.6	50.7	1579.2	2157.5	474.2	31.2
1o Quartil	1348.8	2110.2	327.2	21.3	1211.3	2046.5	440.7	31.9	1310.4	2033.9	286.3	14.3
3o Quartil	1894.3	2296.3	851.3	63.1	1608.3	2252.5	835.4	61.3	1878.1	2244.6	717.8	49.2
Média	1581.4	2186.5	605.1	48.1	1414.7	2094.0	679.3	51.4	1544.6	1999.0	454.4	35.3
D Padrão	451.0	365.7	360.1	45.8	306.8	360.3	295.1	28.1	401.2	475.3	406.3	43.7
p-valor (Pré, Pós)	<0.0001*				<0.0001*				<0.0001*			
p-valor(AxBxC)	0.3631	0.3736	0.1492	0.5483								

p-valor(AxBxC), Kruskal-Wallis

\*p-valor (Pré, Pós ), comparação pelo teste Wilcoxon para amostras pareadas.

**Figura 8 - Gráfico de Média e desvio padrão da intensidade do sinal nos grupos A, B e C**

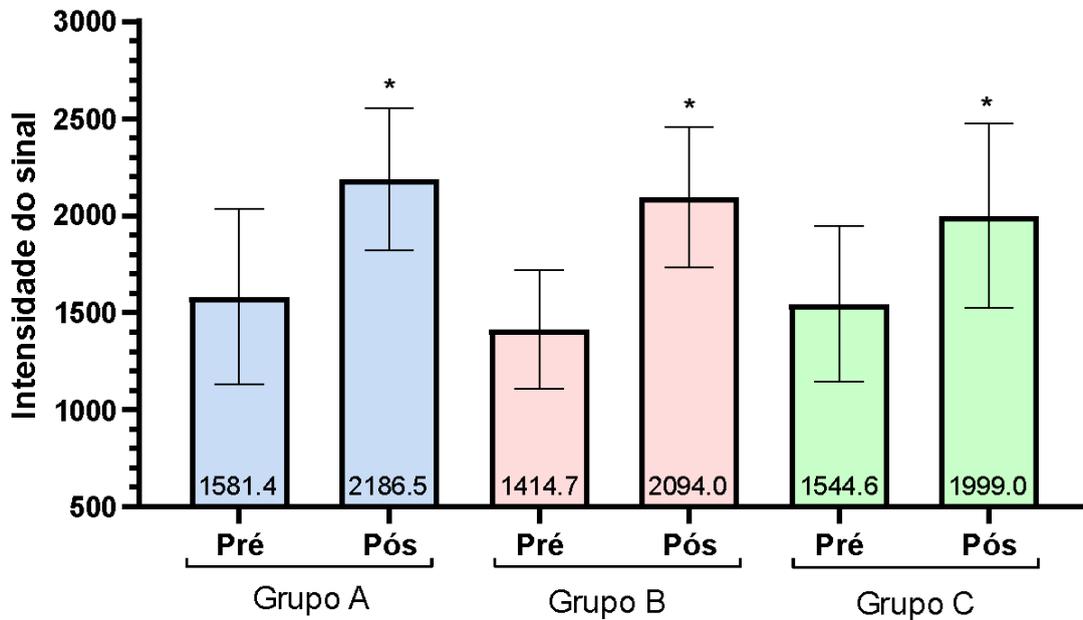
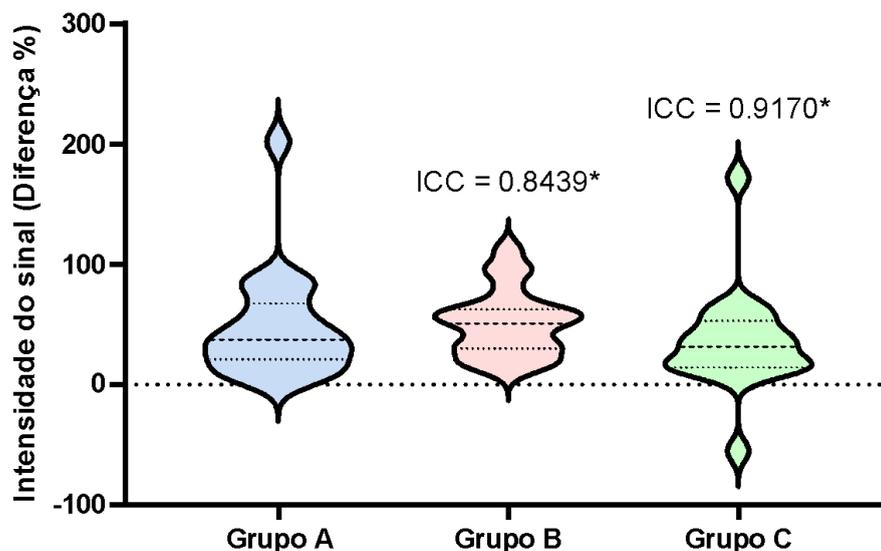


Figura 9 - Diferença de Intensidade do Sinal (Depois – Antes) em %.



No violin plot as linhas representam a mediana e os quartis. p-valor = 0.1992, diferença (A, B , C ) pelo teste de Kruskal-Wallis

A correlação intraclasse (A , B) , p-valor <0.0001\*, ICC = 0.8439 (Boa replicabilidade em relação ao Grupo A).

A correlação intraclasse (A , C) , p-valor <0.0001\*, ICC =0.9170 (Excelente replicabilidade em relação ao Grupo A).

Pelo método da correlação intraclasse, com base nos percentis de cada grupo, chegamos à conclusão que o **Grupo C** apresenta maior similaridade com Grupo A (Coeficiente de Correlação Intraclasse = 0.9170)

#### 4.2 Análise das imagens do ROI 2.

Na Tabela abaixo o p-valor (Pré, Pós) mostra que no Grupo A, no Grupo B e no Grupo C houve diferença significativa entre as avaliações Pré e Pós.

O p-valor (AxBxC) mostra a comparação de GB e GC em relação ao Grupo A e não apresenta diferença significativa (todos p-valor >0.05).

**Tabela 4: ROI 2, comparação entre os grupos, GA (n=19), GB(n=20) e GC (n=18).**

	Grupo A				Grupo B				Grupo C			
	Pré	Pós	Dif	Dif %	Pré	Pós	Dif	Dif %	Pré	Pós	Dif	Dif %
n amostral	19	19	19	19	20	20	20	20	18	18	18	18
Mínimo	630.3	1779.3	1074.6	136.7	655.1	1714.6	922.9	116.6	633.7	1735.6	850.5	78.8
Máximo	844.1	2295.6	1617.8	238.7	946.7	2373.3	1498.2	228.7	1079.6	2262.3	1493.6	209.9
Mediana	738.3	2011.3	1257.8	172.1	794.0	2047.9	1257.0	160.8	789.4	2035.3	1182.9	144.7
1o Quartil	707.0	1960.6	1150.8	151.2	712.8	1963.8	1184.5	153.1	753.4	1919.5	1135.3	132.2
3o Quartil	779.4	2061.0	1315.6	184.6	815.4	2106.4	1318.9	174.1	845.8	2103.8	1272.5	172.6
Média	744.1	2019.8	1275.7	173.2	779.0	2038.3	1259.3	163.6	808.1	2011.3	1203.1	152.3
D Padrão	55.6	125.0	149.8	30.7	78.4	143.1	138.4	27.4	105.3	142.6	162.4	32.8
p-valor(Pré,Pós)	<0.0001*				<0.0001*				<0.0001*			
p-valor (AxBxC)	0.0653	0.8285	0.3140	0.1008								

p-valor(AxBxC),Kruskal-Wallis.

\* p-valor (Pré, Pós ), comparação pelo teste Wilcoxon para amostras pareadas.

Figura 10 - Gráfico de Média e desvio padrão da intensidade do sinal nos grupos A, B e C.

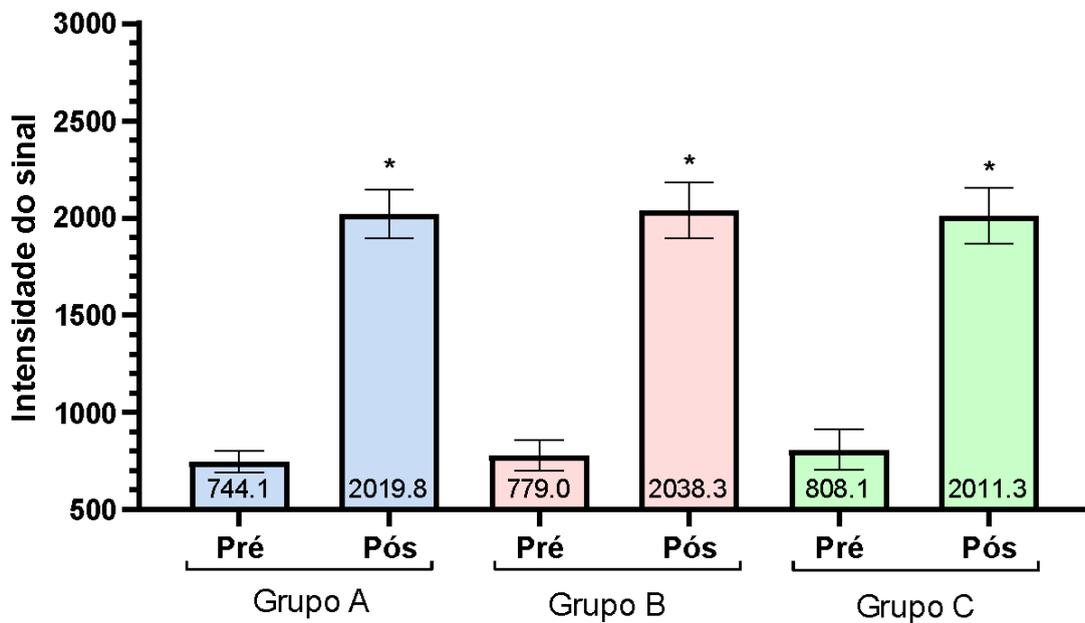
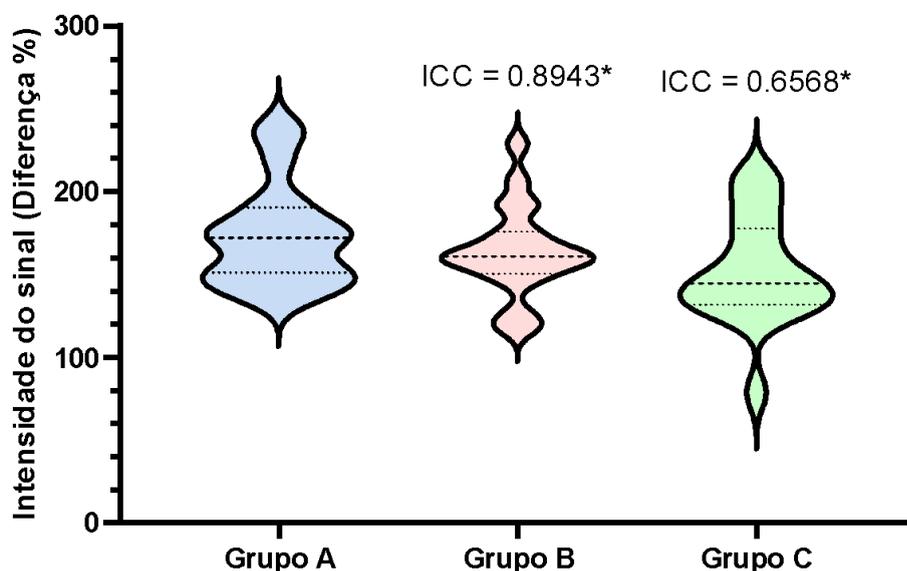


Figura 11 - Diferença de Intensidade do Sinal (Depois – Antes) em %.



No violin plot as linhas representam a mediana e os quartis.

p-valor = 0.1277, diferença (A, B, C) pelo teste de Kruskal-Wallis

A correlação intraclasse (A, B), p-valor <0.0001\*, ICC = 0.8943 (Boa replicabilidade em relação ao Grupo A)

A correlação intraclasse (A, C), p-valor =0.0009\*, ICC = 0.6568 (Regular replicabilidade em relação ao Grupo A)

Pelo método da correlação intraclasse, com base nos percentis de cada grupo, chegamos à conclusão que o **Grupo B** apresenta maior similaridade com Grupo A (Coeficiente de Correlação Intraclasse = 0.8943).

### 4.3 Análise das imagens do ROI 3.

Na Tabela abaixo o p-valor (Pré, Pós) mostra que no Grupo A, no Grupo B e no Grupo C houve diferença significativa entre as avaliações Pré e Pós.

O p-valor(AxBxC) mostra a comparação de GB e GC em relação ao Grupo A: Na avaliação Pré, não houve diferença significativa (todos p-valor >0.05). Na avaliação Pós, os grupos GB e GC são significativamente diferentes de GA. Na Dif (Ou seja, o Pré-Pós) o grupo GC é significativamente diferente de GA.

Na Dif% (Ou seja , o Pré-Pós, em percentual) o grupo GB é significativamente diferente de GA.

**Tabela 5 : ROI 3, comparação entre os grupos, GA (n=19), GB(n=20) e GC (n=18).**

	Grupo A				Grupo B				Grupo C			
	Pré	Pós	Dif	Dif %	Pré	Pós	Dif	Dif %	Pré	Pós	Dif	Dif %
n amostral	19	19	19	19	20	20	20	20	18	18	18	18
Mínimo	794.5	611.7	-217.3	-24.2	767.8	540.2	-340.2	-36.4	734.3	698.0	-379.8	-35.2
Máximo	939.5	964.4	70.5	7.9	1017.9	757.8	-162.4	-18.5	1164.1	958.5	34.4	4.7
Mediana	893.9	723.4	-154.8	-18.0	899.4	677.8	-219.4	-25.2	906.4	791.5	-130.7	-14.3
1o Quartil	851.9	703.7	-184.0	-20.6	859.8	637.6	-253.5	-28.1	880.4	771.6	-158.6	-16.5
3o Quartil	913.1	758.2	-137.3	-16.0	939.7	700.1	-196.0	-21.8	978.0	817.5	-87.7	-9.2
Média	879.9	731.7	-148.2	-16.8	895.2	668.0	-227.3	-25.3	927.3	799.1	-128.2	-13.1
D Padrão	45.2	69.6	63.1	7.0	69.0	63.6	50.6	5.0	103.0	64.6	96.1	9.1
	0.0002*				0.0001*				0.0004*			
p-valor												
(AxBxC)	0.1582	0.0001*	0.0001*	0.0001*	B≠A		B≠A		C≠A		C≠A	

p-valor (AxBxC), Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn.

\* p-valor (Pré, Pós ), comparação pelo teste Wilcoxon para amostras pareadas.

**Figura 12 - Gráfico: Média e desvio padrão da intensidade do sinal nos grupos A, B e C.**

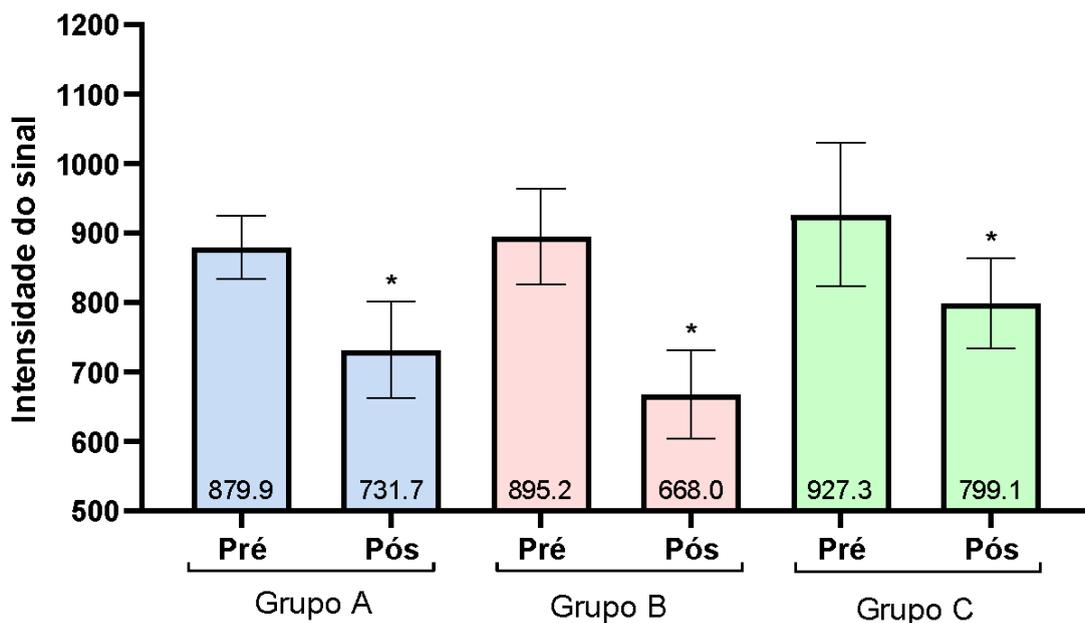
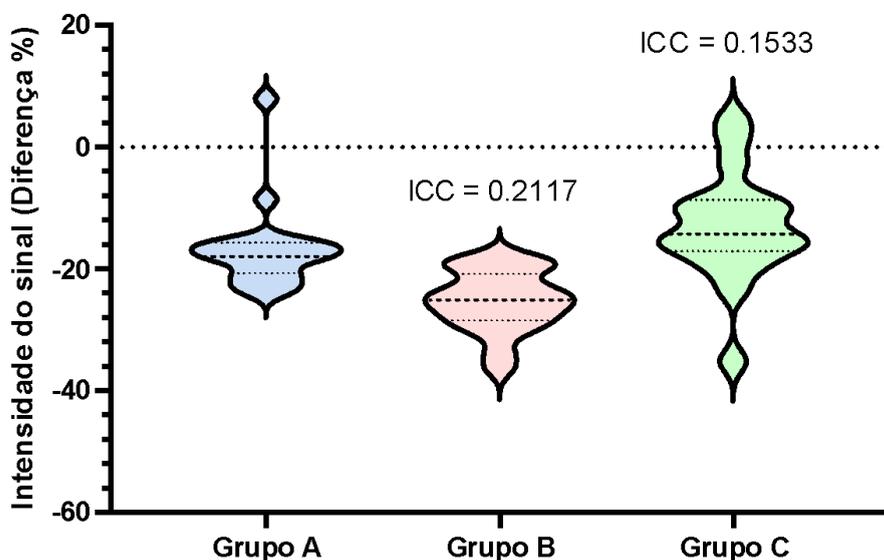


Figura 13 - Diferença de Intensidade do Sinal (Depois – Antes) em %.



.No violin plot as linhas representam a mediana e os quartis.

Para o p-valor =  $<0.0001^*$ , diferença (A, B, C) pelo teste de Kruskal-Wallis, O Grupo B foi significativamente menor que o Grupo A. E o grupo C não apresentou diferença significativa em relação ao grupo A. Portanto o Grupo C é o que mais se aproxima do grupo A.

A Correlação intraclasse (A, B), p-valor = 0.2541, ICC = 0.2117 (Inexistente replicabilidade em relação ao Grupo A)

A Correlação intraclasse (A, C), p-valor = 0.2539, ICC = 0.1533 (Inexistente replicabilidade em relação ao Grupo A)

Pelo método da correlação intraclasse, **nenhum grupo acompanha o mesmo padrão do Grupo A.**

#### 4.4 Análise das imagens do ROI 4.

Na Tabela abaixo o p-valor (Pré, Pós) mostra que no Grupo A, no Grupo B e no Grupo C, houve diferença significativa entre as avaliações Pré e Pós.

O p-valor (AxBxC) mostra a comparação de GB e GC em relação ao Grupo A: Na avaliação Pré, não houve diferença significativa (todos p-valor  $>0.05$ ). Na

avaliação Pós, os grupos GB e GC são significativamente diferentes de GA. Na Dif (Ou seja, o Pré-Pós) o grupo GB é significativamente diferente de GA. Na Dif% (Ou seja, o Pré-Pós, em percentual) o grupo GB é significativamente diferente de GA.

**Tabela 6: ROI 4, comparação entre os grupos, GA (n=19), GB(n=20) e GC (n=18).**

	Grupo A				Grupo B				Grupo C			
	Pré	Pós	Dif	Dif %	Pré	Pós	Dif	Dif %	Pré	Pós	Dif	Dif %
n amostral	19	19	19	19	20	20	20	20	18	18	18	18
Mínimo	1049.7	827.3	-321.8	-27.3	990.4	700.1	-408.7	-35.8	982.6	839.7	-439.8	-34.4
Máximo	1199.5	949.1	-157.2	-14.2	1323.2	974.3	-192.4	-18.7	1492.1	1117.1	-46.3	-4.7
Mediana	1100.4	879.4	-225.5	-19.8	1105.5	820.4	-290.2	-25.9	1132.9	954.1	-185.1	-15.5
1o Quartil	1082.2	856.5	-252.4	-22.7	1072.9	776.6	-349.9	-29.7	1102.5	931.7	-236.6	-20.3
3o Quartil	1149.1	904.5	-197.5	-18.6	1160.5	867.7	-245.7	-23.0	1240.7	991.6	-156.1	-13.9
Média	1114.4	884.4	-230.0	-20.6	1119.5	820.6	-298.9	-26.6	1171.0	969.0	-202.0	-16.9
D Padrão	43.0	36.7	48.9	3.8	84.9	71.2	69.8	5.4	116.6	75.5	92.2	6.5
p-valor (Pré,Pós)	<0.0001*				<0.0001*				<0.0001*			
p-valor (AxBxC)	0.0953	<0.0001*	0.0001*	<0.0001*	B≠A			B≠A	B≠A	C≠A		

p-valor(AxBxC), Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn.

\*p-valor (Pré, Pós ), comparação pelo teste Wilcoxon para amostras pareadas.

Figura 14 - Gráfico de Média e Desvio padrão da intensidade do sinal nos grupos A, B e C.

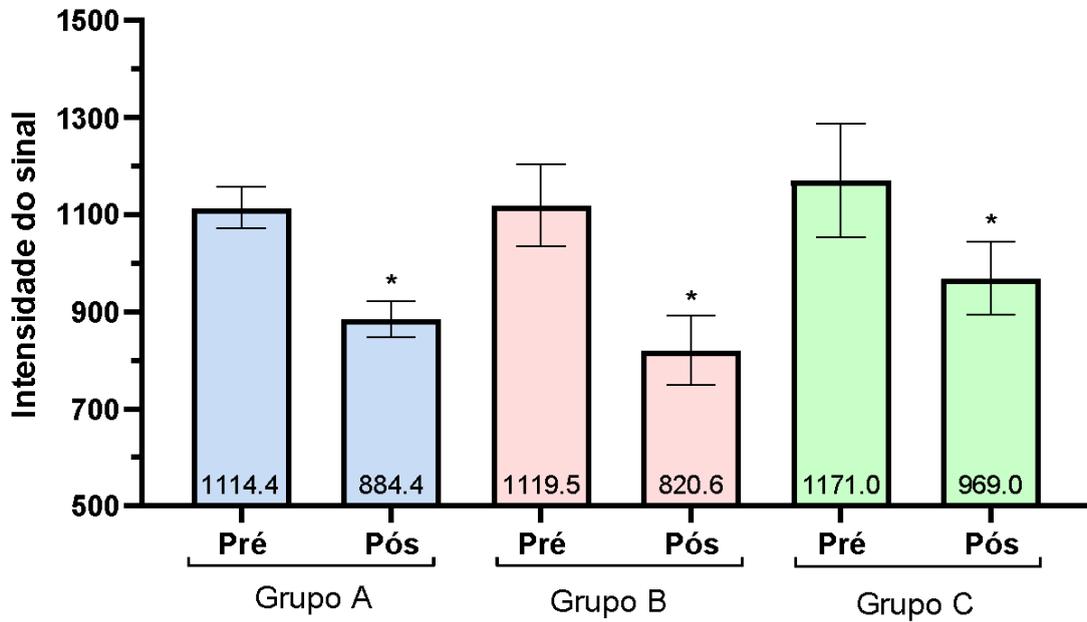
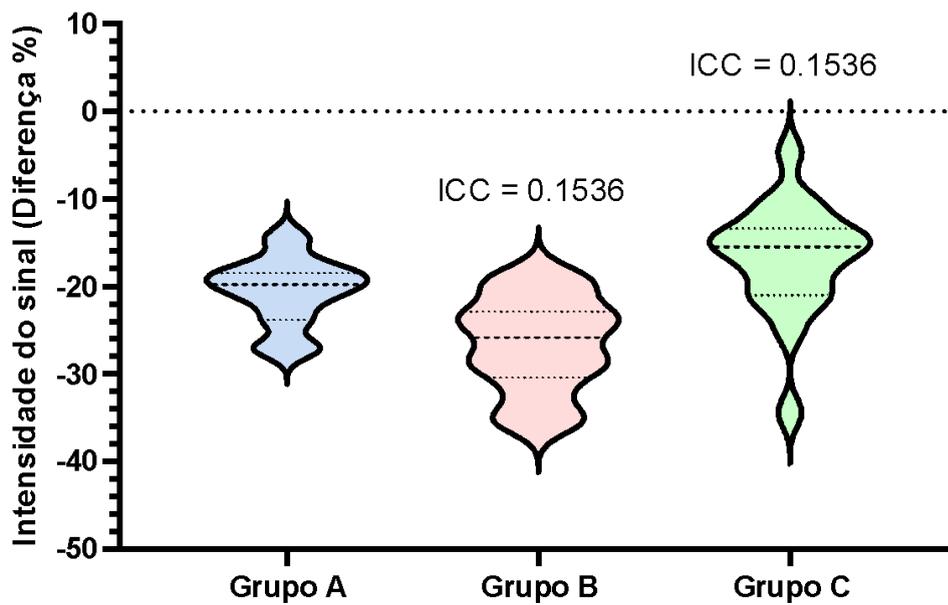


Figura 15 - Diferença de Intensidade do Sinal (Depois – Antes) em %.



No violin plot as linhas representam a mediana e os quartis.

Com p-valor =  $<0.0001^*$ , diferença (A, B, C) pelo teste de Kruskal-Wallis, O Grupo B foi significativamente menor que o Grupo A. E o grupo C não apresentou diferença significativa em relação ao grupo A. **Portanto o Grupo C é o que mais se aproxima do grupo A.**

A correlação intraclasse (A, B) p-valor =0.2440, ICC = 0.1536 (Inexistente replicabilidade em relação ao Grupo A).

A Correlação intraclasse (A, C) p-valor =0.2435, ICC = 0.1536 (Inexistente replicabilidade em relação ao Grupo A).

Pelo método da correlação intraclasse, **nenhum grupo acompanha o mesmo padrão do Grupo A.**

#### **4.5 Análise e discussão dos resultados**

Os ROIs aplicados na Artéria Cerebral Média esquerda pré e pós contraste nos Grupos A, B e C apresentam boa e excelente replicabilidade estatística e o grupo C apresenta maior similaridade em relação ao grupo A (controle).

Houve aumento de intensidade de realce em ambos os grupos, o que já era esperado anatomicamente, indicando que independentemente da posologia utilizada, haverá realce suficiente para análise diagnóstica, logo, a proposta se mostra válida para aplicação prática.

Nos ROIs aplicados no Seio Venoso Transverso pré e pós contraste nos Grupos A, B e C apresentam boa e regular replicabilidade estatística e o grupo B apresenta maior similaridade em relação ao grupo A.

Houve aumento de intensidade de realce em ambos os grupos, o que já era esperado anatomicamente, indicando que independentemente da posologia utilizada, haverá realce suficiente para análise diagnóstica, logo, a proposta se mostra válida para aplicação prática.

Os ROIs aplicados na Substância cinzenta na região do Hipocampo pré e pós contraste nos Grupos A, B e C não apresentam replicabilidade estatística e nenhum grupo acompanha o padrão do grupo A.

Houve maior diminuição de intensidade de realce no Grupo B, explicada pela maior posologia utilizada, seguida pelo grupo A e grupo C. Logo, a posologia indicada pela bula do meio de contraste, apresenta maior aplicabilidade clínica, porém a diferença entre os grupos torna-se insignificante no diagnóstico clínico com indicação de cefaleia, visto que todos os exames foram avaliados e tiveram seus resultados emitidos pela equipe de médicos radiologistas sem a necessidade de complementação de exames ou adição de meio contraste. Não houve relato da equipe médica radiologista sobre a falta de intensidade de realce nestes exames. Comparadas, a análise estatística e a prática diagnóstica, há indicação positiva para aplicação prática.

Os ROIs aplicados na Substância Branca na região do Lobo Frontal pré e pós contraste nos Grupos A, B e C não apresentam replicabilidade estatística e nenhum grupo acompanha o padrão do grupo A, porém o Grupo C é o que mais se aproxima do Grupo A.

Houve maior diminuição de intensidade de realce no Grupo B, explicada pela maior posologia utilizada, seguida pelo grupo A e grupo C. Logo, a posologia indicada pela bula do meio de contraste, apresenta maior aplicabilidade clínica, porém a diferença entre os grupos torna-se insignificante no diagnóstico clínico com indicação de cefaleia, visto que todos os exames foram avaliados e tiveram seus resultados emitidos pela equipe de médicos radiologistas sem a necessidade de complementação de exames ou adição de meio contraste. Não houve relato da equipe médica radiologista sobre a falta de intensidade de realce nestes exames. Comparadas, a análise estatística e a prática diagnóstica, há indicação positiva para aplicação prática, evidenciando ainda, uma diminuição de 18,88% de meio de contraste, favorecendo a segurança clínica da aplicação.

Os resultados encontrados no estudo corroboram uma tendência crescente na investigação sobre a otimização da dosagem diagnóstica dos meios de contraste à base de gadolínio. Esta pesquisa é motivada pela introdução iminente da próxima geração de meios de contraste, que promete eficácia diagnóstica com menores posologias de gadolínio. Estudos recentes nesta área, como os conduzidos por Runge (2023) e Gendron (2024), destacam o desenvolvimento de novas

formulações que empregam compostos macrocíclicos de alta relaxatividade, visando reduzir a dosagem necessária para alcançar resultados diagnósticos precisos.

Paralelamente, avanços significativos foram alcançados no uso de tecnologias de inteligência artificial para otimizar a utilização de meios de contraste em diagnósticos por imagem. Pesquisas realizadas por Srivathsa et al. (2021) e Luo (2021) introduziram modelos de aprendizado profundo que analisam a diminuição de posologias padrão de agentes de contraste à base de gadolínio. Esses modelos têm o potencial de recomendar ajustes na dosagem, possibilitando uma diminuição significativa no uso desses meios de contraste na prática clínica, sem comprometer a qualidade diagnóstica.

Os achados desta pesquisa, validam a hipótese inicial, evidenciando que a redução da posologia de meio de contraste paramagnético à base de gadolínio, não compromete significativamente a qualidade do realce das imagens em exames de ressonância magnética de crânio em pacientes com indicação clínica de cefaleia. As imagens obtidas com a dosagem reduzida permaneceram suficientemente detalhadas e diagnósticas, possibilitando uma avaliação clínica precisa e segura. Esses resultados indicam que é viável ajustar a prática clínica para utilizar menores quantidades de gadolínio, reduzindo os potenciais riscos aos pacientes sem comprometer a eficácia diagnóstica dos exames.

#### **4.6 Apresentação dos Resultados**

Como produto final desta pesquisa foram apresentados um Protocolo Operacional Padrão para inserção na rotina de atendimento de pacientes que realizam Ressonância Magnética de Crânio com indicação clínica de cefaleia, localizado na Aba documentos da qualidade do Centro de diagnóstico por imagem do Hospital São José de Jaraguá do Sul (Apêndice C). Além disso, os resultados também são apresentados no formato de um manuscrito para submissão na Revista Brasileira de Radiologia (Apêndice D), do Colégio Brasileiro de Radiologia.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ressalta-se que inexistem um padrão de realce absoluto para as estruturas anatômicas e a intensidade de realce nas imagens é analisada pelo médico radiologista no momento do laudo diagnóstico. Logo há um consenso da equipe de médicos radiologistas, bem como da instituição pesquisada para que seja aplicado um Procedimento Operacional Padrão (POP) para o exame de Ressonância Magnética de Crânio com indicação clínica de cefaleia. Este POP, com base no ensaio clínico realizado, indica a diminuição de meio de contraste, adotando como padrão a injeção de posologia aplicada pelo Grupo C (Mezzo).

Ressalta-se que a temática da segurança do paciente, com base na diminuição da posologia do meio de contraste em RM, se articula com a proposta do mestrado em proteção radiológica pois fomenta a discussão e a necessidade de propor soluções com vistas à proteção e segurança do paciente em serviços que utilizam a radiação não ionizante como tecnologia.

Sugere-se, para estudos futuros, que seja realizada a análise radiológica dos exames amostrais desta pesquisa para verificação de patologias descritas em laudos e a verificação de intensidade de sinal com ROIs localizados nas patologias. Além disso, verifica-se a necessidade de estudos de acompanhamento de patologia do mesmo paciente com aplicação de posologias diferentes de meios de contraste à base de gadolínio para análise de intensidade de sinal.

## REFERÊNCIAS

BEHZADI AH, Zhao Y, Farooq Z, Prince MR. Immediate allergic reactions to gadolinium-based contrast agents: A systematic review and meta-analysis. *Radiology* [Internet]. 2018 Feb;286(2):471–82. Disponível em: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2017162740>

BELLIN MF. MR contrast agents, the old and the new. *Eur J Radiol*. 2006;60(3):314–23.

BELZER, T. Presence of gadolinium (Gd) in the brain and body. Presentation to the Medical Imaging Drugs Advisory Committee, FDA. Silver Spring, Md: US Food and Drug Administration, 2017.

BRIGUORI C, Colombo A, Airoidi F, Melzi G, Michev I, Carlino M, et al. Gadolinium-based contrast agents and nephrotoxicity in patients undergoing coronary artery procedures. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;67(2):175–80.

CHATURVEDI, Anamika et al. In vitro and ex vivo relaxometric properties of ethylene glycol-coated gadolinium oxide nanoparticles for potential use as contrast agents in magnetic resonance imaging. *AIP Advances*, [s.l.], v. 10, n. 7, p. 075009, 16 jul. 2020. American Institute of Physics. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1063/5.0011230>. Acesso em: 13 jan. 2024.

Comissão de Ensino, Aperfeiçoamento e Residência Médica. CBR Colégio Brasileiro de Radiologia. Protocolo Brasileiro de Diagnóstico por Imagem. Brasil, SP.2017. Disponível em [https://cbr.org.br/wp-content/uploads/2017/08/Protocolo-Brasileiro-de-Radiologia-e-Diagnostico-por-Imagem-v.final\\_.pdf?clen=1027225&chunk=true](https://cbr.org.br/wp-content/uploads/2017/08/Protocolo-Brasileiro-de-Radiologia-e-Diagnostico-por-Imagem-v.final_.pdf?clen=1027225&chunk=true)

Contrast Media Safety Committee. ESUR Guidelines on Contrast Agents v10.0 [Internet]. European Society of Urogenital Radiology. 2018. Disponível em: [http://www.esur.org/fileadmin/content/2019/ESUR\\_Guidelines\\_10.0\\_Final\\_Version.pdf](http://www.esur.org/fileadmin/content/2019/ESUR_Guidelines_10.0_Final_Version.pdf)

DE HAËN, C. Conception of the first magnetic resonance imaging contrast agents: a brief history. *Top Magn Reson Imaging*, v. 12, n. 4, p. 221-230, ago. 2001.

DEHKHARGHANI, Seena et al. "Dose Reduction in Contrast-Enhanced Cervical MR Angiography: Field Strength Dependency of Vascular Signal Intensity, Contrast Administration, and Arteriographic Quality." *AJR. American journal of roentgenology* vol. 204,6 (2015): W701-6. doi:10.2214/AJR.14.13435

DEO, Aneet; FOGEL, Mitchell; COWPER, Shawn E. Nephrogenic Systemic Fibrosis: A Population Study Examining the Relationship of Disease Development to Gadolinium Exposure. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, v. 2, n. 2, p. 264-267, mar. 2007. DOI: 10.2215/CJN.03921106.fgv

DOTAREM: solução injetável. Responsável técnico M. Dolores Dopazo R.P. Rio de Janeiro: Guerbet, 2021. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=dotarem>. Acesso em: 11 dez. 2021.

DUTRA, B. G; BAUAB JR, T. Meios de Contraste: Conceitos e Diretrizes. SPR, 2020. Disponível em: <https://www.spr.org.br/publicacoes/manual-de-meios-de-contraste>. Acesso em: 2 nov. 2020.

ELIAS JUNIOR, J. et al. Complicações do uso intravenoso de agentes de contraste à base de gadolínio para ressonância magnética. *Radiol Bras, São Paulo*, v. 41, n. 4, p. 263-267, ago. 2008. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-39842008000400013&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842008000400013&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 7 nov. 2020.

ELMSTAHL B, Nyman U, Leander P, Chai CM, Frennby B, Almén T. Gadolinium contrast media are more nephrotoxic than a low osmolar iodine medium employing doses with equal x-ray attenuation in renal arteriography: An experimental study in pigs. *Acad Radiol*. 2004;11(11):1219–28.

ENDRIKAT J, Dohanish S, Schleyer N, Schwenke S, Agarwal S, Balzer T. 10 years of nephrogenic systemic fibrosis. *Invest Radiol*. 2018;53(9):541–50

ESSIG M, Lodemann KP, Le-Huu M, Bruning R, Kirchin M, Reith W. Comparação intraindividual de gadobenato dimeglumina e gadobutrol para imagem de perfusão por ressonância magnética cerebral a 1,5 T. Invest Radiol. 2006; 41: 256--63

FRAUM TJ, Ludwig DR, Bashir MR, Fowler KJ. Gadolinium-based contrast agents: A comprehensive risk assessment. J Magn Reson Imaging. 2017;46(2):338--53. 9. Clement O, Webb JAW. Acute adverse reactions to contrast media: mechanisms and prevention. Contrast Media [Internet]. 2014;51-60. Disponível em: [http://link.springer.com/10.1007/174\\_2013\\_926](http://link.springer.com/10.1007/174_2013_926)

GENDRON, Célia et al. Avaliação de pré-clínica do gadopíclenol: um agente de contraste para ressonância magnética macrocíclica à base de gadolínio de alta relaxabilidade. Radiologia Investigativa, v. 59, n. 2, p. 108-123, fev. 2024. DOI: 10.1097/RLI.0000000000001038.

GROBNER, T. Gadolinium--a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? Nephrol Dial Transpl [Internet]. 2006;21(4):1104--8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16431890>

HAGBERG GE, Scheffler K. Effect of r1 and r2 relaxivity of gadolinium-based contrast agents on the T1-weighted MR signal at increasing magnetic field strengths. Contrast Media Mol Imaging. 2013;8(6):456--65.

HAO D, Ai T, Goerner F, Hu X, Runge VM, Tweedle M. MRI contrast agents: basic chemistry and safety. J Magn Reson Imaging [Internet]. 2012;36(5):1060--71 Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23090917>

IDÉE JM, Fretellier N, Thurnher MM, Bonnemain B, Corot C. Physico-chemical and toxicological profile of gadolinium chelates as contrast agents for magnetic resonance imaging. Ann Pharm Fr [Internet]. 2015;73(4):266--76. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2015.01.001>

IYAD, N. et al. Gadolinium contrast agents- challenges and opportunities of a multidisciplinary approach: Literature review. Eur J Radiol Open [S.I.], v. 11, p. 100503, Jul. 2023. DOI: 10.1016/j.ejro.2023.100503.

JONES, R.; SMITH, H. Personalized Contrast Administration in Diagnostic Imaging. *Radiology Today*, v. 24, n. 5, p. 455-462, 2017.

JUNI, P.; Altman, D. G.; Egger, M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ*, v. 323, n. 7303, p. 42-46, 2001.

KANDA T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D. 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* [Internet]. 2014;270(3):834–41. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24475844>

KANAL E, Barkovich AJ, Bell C, Borgstede JP, Bradley WG, Froelich JW, et al. ACR guidance document on MR safe practices: 2013. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2013 Mar;37(3):501–30. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/jmri.24011>

KANG, Y.-G. Preparation of magnetic resonance contrast agent gadolinium-containing organic nanoparticles and investigation of their electrochemical behavior *Journal of New Materials for Electrochemical Systems*, [s.l.], v. 25, n. 4, p. 231-236, 1 jul. 2022. JNME. DOI: 10.20964/2022.07.62. Acesso em: 13 jan. 2024

KIM, H.-K.; Lee, G. H.; Chang, Y. Gadolinium as an MRI contrast agent. *Future Medicinal Chemistry*, v. 10, n. 6, p. 639–661, 2018. doi:10.4155/fmc-2017-0215.

LICCIARDI, G. et al. Large Protein Assemblies for High-Relaxivity Contrast Agents: The Case of Gadolinium-Labeled Asparaginase. *Bioconjugate Chemistry*, [s.l.], v. 33, n. 12, p. 2165-2174, 2 dez. 2022. American Chemical Society. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.2c00506. Acesso em: 13 jan. 2024.

LIN SP, Brown JJ. MR contrast agents: Physical and pharmacologic basics. *J Magn Reson Imaging*. 2007;25(5):884–9.

LOHRKE, J. et al. 25 Years of Contrast-Enhanced MRI: Developments, Current Challenges and Future Perspectives. *Advances in therapy*, v. 33, n. 1, p. 1-28, 2016. doi:10.1007/s12325-015-0275-4.

LU, C. et al. Facile synthesis of superparamagnetic nickel-doped iron-oxide nanoparticles as high-performance T1 contrast agents for magnetic resonance imaging. *Journal of Materials Chemistry B* [s.l.], v. 10, n. 8, p. 1214-1223, 22 fev. 2022. Royal Society of Chemistry. DOI: 10.1039/d1tb02572d. Acesso em: 13 jan. 2024.

LUO, H. et al. Deep learning-based methods may minimize GBCA dosage in brain MRI. *European Radiology*, [s.l.], v. 31, n. 9, p. 6419-6428, set. 2021. DOI: 10.1007/s00330-021-07848-3. Publicado em 18 mar. 2021. Errata em: *European Radiology*, v. 33, n. 12, p. 9482, dez. 2023.

MALLIO CA, Vullo G Lo, Messina L, Zobel BB, Parizel PM, Quattrocchi CC. Increased T1 signal intensity of the anterior pituitary gland on unenhanced magnetic resonance images after chronic exposure to gadodiamide. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31498162> "Investigative radiology." *Invest Radiol*. 2020 Jan;55(1):25- 29.

MATHUR M, Jones JR, Weinreb JC. Gadolinium deposition and nephrogenic systemic fibrosis: A radiologist's primer. *RadioGraphics* [Internet]. 2020 Jan 6;40(1):153–62. Disponível em: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.2020190110>

MAZZOLA, A. A. et al. Segurança em Imagem por Ressonância Magnética. *Revista Brasileira de Física Médica*, v. 13, n. 1, p. 76-91, 1 set. 2019.

MC DONALD RJ, Levine D, Weinreb J, Kanal E, Davenport MS, Ellis JH, et al. Gadolinium retention: A research roadmap from the 2018 NIH/ACR/RSNA Workshop on Gadolinium Chelates. *Radiology*. 2018;289(2):517–34.

Members of the ACR Committee on Drugs and Contrast Media. *ACR Manual on Contrast Media* [Internet]. American College of Radiology. 2023. Disponível em: [https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast\\_Media.pdf](https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf)

MOHER, D.; Hopewell, S.; Schulz, K. F.; Montori, V.; Gøtzsche, P. C.; Devereaux, P. J.; Altman, D. G. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, v. 340, c869, 2010.

MORCOS SK. Gadolinium Chelates and Stability. *Contrast Media*. 2014;175–80. Disponível em: [http://link.springer.com/10.1007/174\\_2013\\_895](http://link.springer.com/10.1007/174_2013_895)

PATEL, S.; KIM, J. Dosing Strategies in Diagnostic Imaging: A Review. *International Journal of Clinical Radiology*, v. 35, n. 7, p. 980-986, 2019.

PARILLO, Marco et al. Skin Toxicity After Exposure to Gadolinium-Based Contrast Agents in Normal Renal Function, Using Clinical Approved Doses: Current Status of Preclinical and Clinical Studies. *Investigative Radiology*, v. 58, n. 8, p. 530-538, Aug. 2023. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000973.

PASUMARTHI, Srivathsa et al. A generic deep learning model for reduced gadolinium dose in contrast-enhanced brain MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, [s.l.], v. 86, n. 4, p. 1687-1700, 2021. DOI: 10.1002/mrm.28808

PORT M, Idee JM, Medina C, Robic C, Sabatou M, Corot C. Efficiency, thermodynamic and kinetic stability of marketed gadolinium chelates and their possible clinical consequences: a critical review. *Biometals*. 2008;21(4):469–90. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18344005>

PRINCE MR, Zhang H, Morris M, MacGregor JL, Grossman ME, Silberzweig J, et al. Incidence of nephrogenic systemic fibrosis at two large medical centers. *Radiology* [Internet]. 2008 Sep;248(3):807–16. Disponível em: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2483071863>

PROHANCE: solução injetável. Responsável técnico Fabiana de Almeida Arouche. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Prohance> Acesso em: 11 dez. 2021.

QUATTROCCHI CC, Mallio CA, Errante Y, Cirimele V, Carideo L, Ax A, 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.* 2015;50(7):470–2. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25756685>

RUNGE, V. M.; HEVERHAGEN, Johannes T. A New Era in Magnetic Resonance Contrast Media. *Investigative Radiology*, [s.l.], v. 59, n. 2, p. 105-107, 20 out. 2023. DOI: <https://dx.doi.org/10.1097/RLI.0000000000001037>

SCHULZ, K. F.; Grimes, D. A. Blinding in randomised trials: hiding who got what. *The Lancet*, v. 359, n. 9307, p. 696-700, 2002.

SMITH, J. et al. Standardizing Contrast Dosage for Cranial MRI Studies. *Journal of Radiology*, v. 10, n. 2, p. 112-119, 2015.

THOMSEN HS, Morcos SK, Almen T, Bellin MF, Bertolotto M, Bongartz G, et al. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol.* 2013;23(2):307–18. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22865271>

YON, Marjorie et al. Assemblies of poly(N-vinyl-2-pyrrolidone)-based double hydrophilic block copolymers triggered by lanthanide ions: characterization and evaluation of their properties as MRI contrast agents. *Nanoscale*, [s.l.], v. 15, n. 5, p. 2091-2102, 30 jan. 2023. Royal Society of Chemistry. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1039/d2nr04691a>. Acesso em: 13 jan. 2024.

YOUNG, L. K.; MATTHEW, S. Z.; HOUSTON, J. G. Absence of potential gadolinium toxicity symptoms following 22,897 gadoteric acid (Dotarem®) examinations, including 3,209 performed on renally insufficient individuals. *European Radiology*, v. 29, p. 1922-1930, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5737-z>.

ZHANG, Songbai et al. Metal-Free Radical Dendrimers as MRI Contrast Agents for Glioblastoma Diagnosis: Ex Vivo and In Vivo Approaches. *Biomacromolecules*, [s.l.], v. 23, n. 7, p. 2893-2904, 24 jun. 2022. American Chemical Society. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1021/acs.biomac.2c00088>. Acesso em: 13 jan. 2024.

## **APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

Você está sendo **convidado(a)** para participar como voluntário em uma pesquisa. Leia os termos abaixo e, caso aceite fazer parte do estudo, assine este termo.

Para o caso de documento em cópia física: Rubrique todas as páginas e assine no final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador.

### **Título da pesquisa: PROPOSTA DE DIMINUIÇÃO DE POSOLOGIA DE MEIO DE CONTRASTE A BASE DE GADOLÍNIO EM EXAMES DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CRÂNIO COM INDICAÇÃO DE CEFALÉIA.**

Pesquisadores Responsáveis:

- Prof Dr Alexandre Dagostini Zottis;
- Prof Dra Juliana Almeida Coelho de Melo;
- Mestrando Jean Rodrigo Voltolini ;
- Dr Fabiano Ce Bassanesi, Médico Radiologista.

Endereço: Waldemiro Mazurechen, 80, centro, cep 89251830, Jaraguá do Sul.

Telefone para contato: 47 999902828.

Todas as etapas deste projeto foram feitas de acordo com as normas que regulamentam pesquisas envolvendo seres humanos, atendendo às resoluções 466/12 e 510/16, do conselho nacional de saúde/ministério da saúde – Brasília – DF. O Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos (CEPSH) é um colegiado interdisciplinar e independente, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. O CEP/IFSC está localizado dentro da própria Instituição, à Rua 14 de julho n°150, 1º andar, sala 33B, Florianópolis-SC, CEP 88075-010. Horário de funcionamento definido de segunda-feira a sexta-feira das 8h às 12h para contato dos pesquisadores e participantes das pesquisas. Telefone para contato (48) 3877-9054 e e-mail [cepsh@ifsc.edu.br](mailto:cepsh@ifsc.edu.br).

O objetivo desta pesquisa é a diminuição de posologia de meio de contraste a base de gadolínio utilizada nos exames de ressonância magnética de crânio.

A sua participação na pesquisa consiste em *utilizar uma posologia de meio de contraste a base de gadolínio, prescrita pelo médico radiologista, dentro de um dos grupos estabelecidos por esta pesquisa, sendo eles:* O grupo de controle, que utiliza uma posologia padronizada que já está sendo utilizada há anos na prática clínica, um segundo grupo que utilizará a posologia padrão indicada na bula do meio de contraste e um terceiro grupo denominado “mezzo” que utilizará a metade da posologia indicada pela bula do meio de contraste, sem qualquer prejuízo ou constrangimento para o(a) pesquisado(a). Os procedimentos aplicados por esta pesquisa eventualmente podem oferecer riscos *(Ressalta-se que toda pesquisa tem riscos, mesmo que sejam mínimos. Os possíveis desconfortos e riscos para sua participação da pesquisa são: punção venosa, realização do exame em equipamento de ressonância magnética, extravasamento de contraste, reconvocação para uma nova injeção de contraste e eventos adversos relacionados ao meio de contraste descritos na bula da medicação, que são raros, com frequência variando de 0,07% a 2,4%. Estudos apontam que a maioria das reações são consideradas leves. Dentre as quais destacam-se: hipertensão leve, cefaléia, tontura, alteração do paladar, calafrios, sensação de aquecimento, rubor, náuseas, vômito, reação vasovagal*

autolimitada.

Todos estes eventos estão relacionados à pesquisa, mas também são eventos assumidos rotineiramente em qualquer exame de ressonância magnética com uso de contraste a qual você já possui indicação clínica. Os riscos são mínimos se comparados ao benefício do exame e da pesquisa. Ainda assim, o pesquisador garantirá a aplicação de garantia de controle de qualidade em protocolos e atendimento condizentes a instituições com certificação estabelecida pela Organização Nacional de Acreditação. Ainda, *a sua integridade moral, física, mental ou efeitos colaterais*. Caso queira, informe ao pesquisador qualquer condição de saúde, que possa interferir em sua participação na pesquisa. Caso ocorram efeitos indesejáveis ao(a) pesquisado (a), encaminharemos para o Centro de diagnósticos do hospital São José de Jaraguá do Sul, sendo garantida assistência imediata, sem ônus de qualquer espécie a sua pessoa com todos os cuidados necessários a sua participação de acordo com seus direitos individuais e respeito ao seu bem-estar físico e psicológico.

Os benefícios esperados pela sua participação na pesquisa são a diminuição significativa de posologia injetada em pacientes que realizam exames de ressonância magnética de crânio e por consequência tornar o exame mais seguro e menos custoso. A atividade não prevê nenhum tipo de ressarcimento ou compensação material para os participantes.

É garantida indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa a sua pessoa. Caso seja necessária uma nova aquisição após avaliação do médico radiologista responsável, a fim de garantir integralmente o diagnóstico para o devido exame, o mesmo será reagendado conforme disponibilidade do pesquisado(a) sem nenhum tipo de ônus.

Uma nova administração de meio de contraste a base de gadolínio será realizada conforme prescrição do médico radiologista.

Os pesquisadores comprometem-se a zelar pela anonimização dos dados relacionados a pesquisas, feitas através de software anonimizador de imagens dicom além de manter o armazenamento confidencial com posse do pesquisador pelo período de 5 anos.

O uso, armazenamento e a privacidade dos dados atendem a lei geral de proteção de dados e seu uso será restrito ao centro de diagnóstico por imagem do Hospital São José e a pesquisa.

Os pesquisadores ainda, se comprometem com a confidencialidade dos dados da pesquisa em publicações e submissões de artigos.

Eu, \_\_\_\_\_, abaixo assinado, concordo em participar do estudo. Fui devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador sobre a pesquisa e os procedimentos nela envolvidos, bem como os riscos e benefícios decorrentes da minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento e ter acesso ao registro do consentimento sempre que solicitado.

Local: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

---

Assinatura do participante

Assinatura do Pesquisador

## APÊNDICE B - TABELA DE COLETA DE DADOS

AMO STRA	GRUPO	ID	ML	PESO	ROI 1PRE (ART)	ROI 2 PRE (VEIN)	ROI 3 PRE (GRAY)	ROI 4 PRE (WHITE)	ROI 1PO\$	ROI2 PO \$	ROI 3 PO\$	ROI 4 PO\$
1	C	520393	8	64	1348,2	670,4	734,3	962,6	802	1644,9	768,7	936,3
2	C	469309	8	79	967,9	709,6	924,9	1241,3	1104,4	2161,5	793,8	1066,4
3	B	547634	13	65	817,4	699	769,8	1090,3	979,8	1793,9	566,9	700,1
4	B	249954	11	53	963,1	707	767,8	990,4	2049,2	1955,7	540,2	705
5	B	244151	18	80	1092,8	906,4	990	1323,2	1455,6	2373,3	679,9	974,3
6	A	143002	10	59	814,6	630,3	806,5	1060,8	1075,4	2112,8	611,7	831,8
7	B	460633	16	79	924,2	655,1	809,2	1024,7	1825,9	2153,3	583,8	816,7
8	A	137903	10	60	565	677,8	794,5	1126,7	1705,5	2295,6	662,2	858,7
9	C	564627	8	76	1040	633,7	776,1	1139,2	1456,3	1963,9	787,9	975
10	C	28062	9	90	697	778,3	848,1	1126,6	1895,3	2059,2	708,4	887
11	A	95172	10	58	1875,5	720,2	878,5	1091,5	2310,8	2292,2	735,7	905
12	C	442037										
13	C	627462										
14	B	183808	13	65	1628,6	801,8	1017,9	1144,5	2095,3	2067	757,8	910,9
15	B	81511	13	67	1758,9	719,6	839,2	1075,6	2084,6	1966,5	675,6	874,1
16	C	96553	9	89	1395	730	891,6	1064,8	2144,5	1815,1	812,7	953,9
17	A	129712										
18	A	545763	10	78	1361,9	704,7	800,2	1078,9	2273,8	1779,3	668,2	879,4
19	C	122971	6	55	1421,4	763,2	865	1078,3	2164,4	2183	860,1	964,8
20	A	152907	10	85	1694,4	844,1	925	1165,1	2465,1	2010,2	723,4	846,7
21	B	38704	20	102	1108,2	791,7	911,1	1169,6	2142,4	1714,6	602,3	760,9
22	C	44843	8	78	1297,5	797,7	878,8	1105,8	2135,4	2044,9	789,2	954,3
23	B	574999	14	74	1623,6	709,3	862,3	1105,7	2202,1	2177	649,3	781,8
24	C	44723	8	78	2036,3	1079,6	1164,1	1492,1	2177,1	1930,1	890,3	1117,1
25	A	467124	10	66	1884,9	821,6	929	1173,3	2295,4	2063,3	756,5	949,1
26	C	266426	7	74	1858,5	768,7	908	1100,7	2398,7	2262,3	770,6	933
27	C	101697	10	100	1631,8	930	1045,8	1301,7	2273,8	2116,6	958,5	1105,8
28	B	403532	18	88	1365,2	796,2	951,7	1111	2208,6	2100,8	739,6	852,8
29	B	400239	15	74	1603,2	946,7	961,5	1185,4	2414,5	2085	685,1	848,2
30	A	147693	10	80	1633,9	708,9	866,6	1067,9	2269,3	2056,6	705,5	862,4
31	B	381622	16	80	1490,8	817,1	914,8	1136,8	2192,3	2123,2	663,5	865,6
32	C	39521	10	100	1223,3	750,1	904,8	1101,5	2021,9	1735,6	774,6	904,1
33	B	156663	20	99	1902,2	713,9	873	1064,8	2250,5	2089,2	670,2	795,8
34	A	235145	10	88	1335,7	750	843,9	1103,9	2126,4	1884,2	771,1	946,7
35	A	583107	10	80	1137,6	763,8	916,7	1130,7	2123	1870,9	772,7	903,9
36	C	598032	9	86	1846,2	866,8	866,2	1105,5	2160,5	2065,2	793,7	931,2
37	B	218583	16	79	1245,6	753,6	887,7	1105,2	2031,2	1917,5	723,3	794,8
38	C	391708	12	60	2098,1	935,4	1077,8	1279,5	2380,6	2169,8	698	839,7
39	B	599407	16	80	1358,5	744,9	869,2	1032,3	2169,6	1991,8	655,9	794,5
40	C	187770	7	71	1932,3	802,5	980,4	1221,5	2364,5	1936,7	819,1	993,8
41	B	126490	10	50	1532,8	669,1	854,8	1016,5	2036,2	1951,2	692,4	824,1
42	C	154899	10	95	1553,7	846,6	876,9	1146,7	2069,9	2025,7	711,9	896,5
43	A	685804	10	57	1631,9	750,5	896,5	1073,1	2978,1	2042	759,8	865,7
44	A	439561	10	80	1537,7	730,8	899,8	1100,4	2266,1	2036,4	762	937,7
45	A	414769	10	73	2009,9	705,1	850,8	1065,5	2153	1954,9	704,4	827,3
46	C	642687	6	57	1884,6	843,2	970,7	1238,9	2150,5	2057,2	860,7	1031,8
47	A	461224	10	70	2046,6	685,7	859,3	1049,7	2249,3	2011,3	702,9	854,3
48	A	504831	10	60	1583,1	771,7	852,9	1099,1	2097,4	2068,8	698,1	861,1
49	C	566935	6	58	1604,6	781	930,2	1106,1	2202,9	1916	779,6	946,5
50	B	124113	14	71	1445,1	826,2	926,2	1167,6	2258,3	2185,5	756,1	892,7
51	A	173520	10	57	1528,2	830,8	932,8	1171	2095	1966,3	715,5	854,2
52	A	345138	10	65	2042,7	721	909,4	1077,6	2133,7	1978,8	745,7	876,1
53	B	201718	10	46	1883,7	863	991,6	1291,4	2096,9	1997,2	754,8	893,1
54	A	464367	10	78	1106	795,7	893,9	1151,7	2066,3	1926,6	964,4	925,8
55	A	205661	10	67	1903,6	767	901,7	1146,5	2297,2	2002,6	714,9	899,9
56	C	569897	7	68	1966,7	639,5	1006,7	1245,1	2258,5	1893	806,8	965
57	B	608562	17	87	1638,4	814	935,7	1157,5	2318	2005,4	595,5	751
58	A	346591	10	75	2351,6	736,3	939,5	1199,5	2542,2	2020	727,4	877,7
59	B	92732	16	78	1436,3	806,8	917,9	1088,1	2307,6	2089,1	681,1	735,2
60	B	51191	16	78	1555,2	814,8	861,4	1088,4	2780	2028,8	685,7	840,1

## APÊNDICE C – POP CDI HSJ

	EXAMES DE RESONÂNCIA MAGNÉTICA - CDI		POP EX 011
			Rev: 00
Elaboração: Técnico (a) Radiologia	Data 08/08/2018	Aprovação Administrativa: Coordenador (a) CDI	Data 01/03/2024

### 1. Objetivo

Este procedimento tem como objetivo orientar a equipe de enfermagem, operadores de Ressonância Magnética e médicos, quanto à realização dos exames de ressonância magnética de acordo com a indicação clínica descrita pelo médico solicitante.

### 2. Aplicação

Este procedimento se aplica aos técnicos de radiologia (operadores de ressonância), com aptidão em ressonância magnética do Centro de Imagem do HSJ.

### 3. Materiais

Devem ser utilizados os seguintes materiais:

- Equipamento de ressonância magnética Philips INGENIA 1.5 Tesla
- Bobinas de RF;
- Console de operação.

### 4. Descrição do procedimento

#### 4.1 Exames de crânio

##### 4.1.1 Crânio rotina

Indicação: Cefaléia, trauma, hematoma.

Protocolo: 7 seqüências com injeção IV de contraste paramagnético a base de Gadolinio utilizando 0,1 x Peso (Kg) do paciente e avaliação de variações da rotina.

Protocolo	Seqüências opcionais
<ul style="list-style-type: none"><li>• <u>AXIAL FLAIR 3D</u></li><li>• <u>CORONAL T2</u></li><li>• <u>AXIAL DIFUSAO</u></li><li>• <u>AXIAL SWI</u></li><li>• <u>AXIAL T1</u></li><li>• <u>AXIAL T2</u></li><li>• <u>AXIAL T1 3D POS GD</u></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Espectroscopia</u></li><li>• <u>Perfusão T2*</u></li><li>• <u>Tractografia</u></li></ul>

## APÊNDICE D – ARTIGO CIENTÍFICO

### **Correlação entre diferentes posologias de meio de contraste a base de Gadolínio aplicadas em Ressonância Magnética de Crânio**

Correlation between different dosages of Gadolinium-based contrast agent applied in Cranial Magnetic Resonance Imaging

**Jean Rodrigo Voltolini <sup>1a</sup>, Fabiano Ce Bassanesi <sup>1b</sup>, Juliana Coelho de Almeida Melo <sup>2c</sup>, Alexandre D'Agostini Zottis <sup>2d</sup>**

1. Centro de Diagnóstico por Imagem do Hospital São José de Jaraguá do Sul, Jaraguá do Sul, SC, Brasil.
2. Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia de Santa Catarina, campus Florianópolis, Florianópolis, SC, Brasil.

#### Resumo

**Objetivo:** Correlacionar diferentes posologias de meio de contraste a base de Gadolínio em exames de Ressonância Magnética de Crânio.

**Materiais e Métodos:** Estudo experimental, do tipo ensaio clínico randomizado, duplo cego, realizado em um centro de diagnóstico por imagem em hospital do Sul do Brasil. O estudo incluiu 60 pacientes voluntários que foram randomizados em 3 grupos distintos de posologias de meio de contraste. Foram correlacionados ROIs em imagens ponderadas em T1, pré e pós contraste na artéria cerebral média esquerda, seio venoso transverso, substância cinzenta e substância branca.

**Resultados:** A análise das Regiões de Interesse (ROIs) nos grupos submetidos a Ressonância Magnética de Crânio com contraste à base de gadolínio revelou boa a excelente replicabilidade estatística nas regiões da artéria cerebral média esquerda e seio venoso transverso, com destaque para o grupo C, que apresentou maior similaridade com o grupo controle. As regiões específicas da substância cinzenta do Hipocampo e a substância branca do Lobo Frontal, houve variabilidade em relação ao grupo controle.

**Conclusão:** As diferenças entre os grupos foram consideradas insignificantes para o diagnóstico, corroboradas pelas avaliações diagnósticas da equipe de radiologistas. Enfatiza-se a viabilidade de ajustar as dosagens de gadolínio sem comprometer a eficácia diagnóstica.

#### Abstract

**Objective:** To correlate different dosages of Gadolinium-based contrast agent in Cranial Magnetic Resonance Imaging exams.

**Materials and Methods:** An experimental study, of the randomized double-blind clinical trial type, conducted at a diagnostic imaging center in a hospital in Southern Brazil. The study included 60 volunteer patients who were randomized into 3 distinct groups of contrast agent dosages. ROIs were correlated in T1-weighted images, pre and post contrast in the left middle cerebral artery, transverse venous sinus, gray matter, and white matter.

**Results:** The analysis of the Regions of Interest (ROIs) in groups subjected to Cranial Magnetic Resonance Imaging with Gadolinium-based contrast revealed good to excellent statistical replicability in the regions of the left middle cerebral artery and transverse venous sinus, with group C showing the greatest similarity to the control group. In the specific regions of the Hippocampus gray matter and the Frontal Lobe white matter, there was variability in relation to the control group.

**Conclusion:** The differences between the groups were considered insignificant for diagnosis, corroborated by the diagnostic evaluations of the team of radiologists. The feasibility of adjusting Gadolinium dosages without compromising diagnostic efficacy is emphasized

## Introdução

A Ressonância Magnética desempenha um papel crucial no diagnóstico e monitoramento de diversas patologias. A administração de meio de contraste à base de gadolínio (Gd) é uma prática estabelecida para melhorar a detecção e avaliação de doenças, apesar de sua prescrição necessitar de individualização devido a potenciais reações adversas, embora raras <sup>(1,2)</sup>. A segurança e eficácia do gadolínio têm sido tema de debate, especialmente após relatos de fibrose sistêmica nefrogênica em pacientes com disfunção renal e a descoberta de depósitos de gadolínio no cérebro e outros órgãos em indivíduos com função renal normal <sup>(3,4,5,6)</sup>. Além disso, existe uma variação na prática clínica quanto à posologia de Gd a ser administrada nos pacientes.

Este ensaio clínico randomizado analisa o comportamento de diferentes posologias de meio de contraste a base de gadolínio em ressonância magnética de Crânio com indicação clínica de cefaleia, visando abordar uma lacuna na literatura e na prática clínica relacionada à posologia ideal de Gd em exames de RM de crânio <sup>(7,8)</sup>.

Através da investigação da influência da dosagem de Gd no realce de imagens de RM, este estudo contribui para a otimização dos protocolos de administração de meio de contraste, para qualidade diagnóstica dos exames e para fornecer evidências que podem guiar práticas mais seguras e eficazes no uso de meios de contraste à base de gadolínio, beneficiando assim a comunidade médica e os pacientes submetidos a exames de RM.

## **Materiais e Métodos**

Este estudo experimental, do tipo ensaio clínico randomizado, controlado e cegado, foi desenhado para avaliar a eficácia e segurança de diferentes posologias de administração de meio de contraste à base de gadolínio em exames de ressonância magnética (RM) de crânio em pacientes com cefaleia, realizado em um centro de diagnóstico por imagem, localizado no sul do Brasil.

A população do estudo consistiu em 60 pacientes voluntários, recrutados entre março e outubro de 2023, que foram submetidos a exames de RM de crânio em equipamento Philips Ingenia 1,5 Tesla, com administração de meio de contraste à base de gadolínio Prohance. O estudo foi aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisas em Seres Humanos, sob parecer número 5.762.309 em 17 de Novembro de 2022, CAE 61072022.4.0000.0185.

O protocolo incluiu várias sequências de imagens, ponderadas em T1 e T2 com ênfase nas imagens Axial 3D FFE (fast-field echo) ponderadas em T1 pré e pós-contraste para a análise. Regiões de interesse (ROI) foram marcadas na artéria cerebral média esquerda, seio venoso transverso, substância cinzenta localizada no Hipocampo do encéfalo e substância branca localizada no lobo frontal do encéfalo para mensurar o realce do contraste, utilizando o software Intellispace.

Os participantes foram randomizados em três grupos: um grupo controle (GA), que recebeu uma posologia de 10 ml de meio de contraste à base de gadolínio; um grupo Bula (GB), com a posologia indicada na bula do meio de contraste, sendo a dose habitual para adultos para exames de ressonância magnética do cérebro de 0,2 a 0,6 mL/kg; e um grupo Mezzo (GC), submetido a um protocolo com posologia

ajustada para metade da indicada pela bula. A figura 1 ilustra a referida randomização.

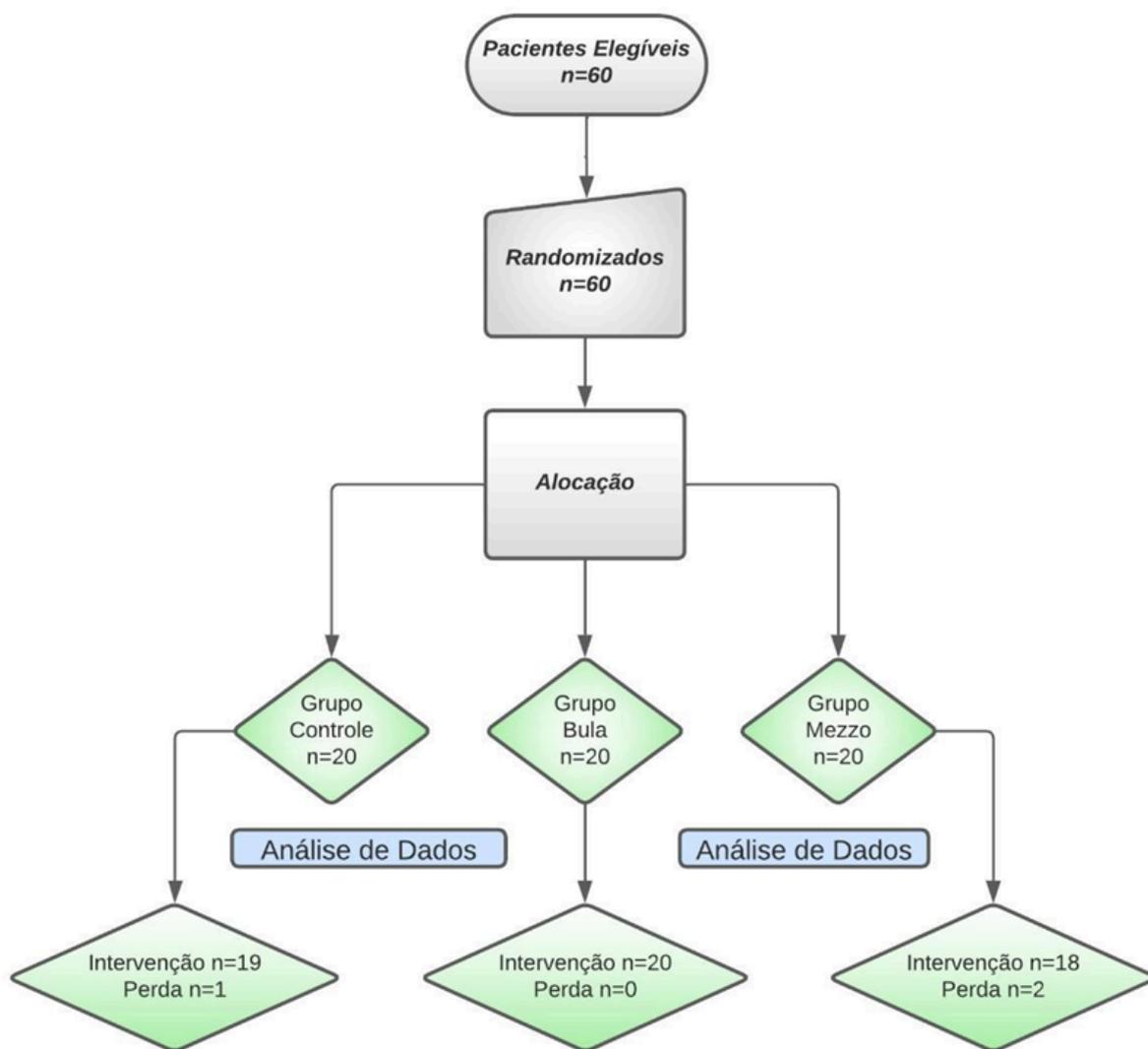


Figura 1 Fluxograma do estudo

Para avaliar a eficácia e segurança das diferentes posologias de administração de gadolínio foram analisados três grupos distintos (GC com 19 participantes, GB com 20 participantes, e GM com 18 participantes) usando métodos estatísticos descritivos e inferenciais. As variáveis qualitativas foram apresentadas através de frequências absolutas e relativas, enquanto as quantitativas foram descritas por medidas de tendência central e de variação, com a normalidade

testada pelo método de D'Agostino-Pearson. Para análises comparativas, foram empregados o teste de Wilcoxon para amostras pareadas (para comparação Pré x Pós dentro dos grupos) e o teste de Kruskal-Wallis seguido pelo pós-teste de Dunn (para comparações entre os grupos). Além disso, a replicabilidade em relação ao Grupo A foi avaliada através do pareamento dos percentis. Todos os testes consideraram um erro alfa de 5% para a rejeição da hipótese nula, com análises realizadas nos softwares BioEstat 5.3 e SPSS versão 27.

## Resultados

Não houve diferença de peso entre os grupos analisados pelo teste Kruskal-Wallis.

Peso (kg) dos participantes do estudo			
	Grupo A (n=19)	Grupo B(n=20)	Grupo C(n=18)
Mínimo	57.0	46.0	55.0
Máximo	88.0	102.0	100.0
Mediana	70.0	78.0	77.0
1o Quartil	60.0	66.5	65.0
3o Quartil	79.0	80.0	88.3
Média	70.3	74.8	76.6
D Padrão	10.2	14.5	14.6

## ROI 1

Não houve diferença significativa entre as avaliações de intensidade de sinal nas imagens Pré e Pós contraste e o teste de correlação intraclass apresenta o Grupo C com maior similaridade com o Grupo A (controle).

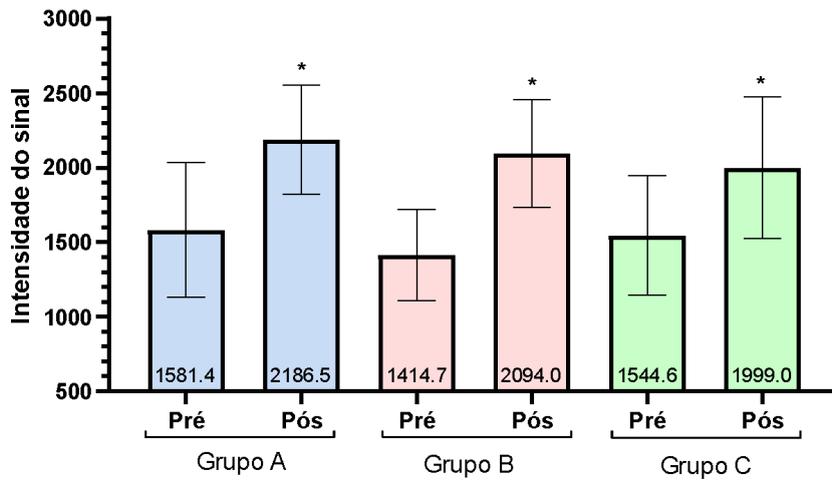


Figura 2 Média e desvio padrão da intensidade do sinal nos grupos A, B e C.

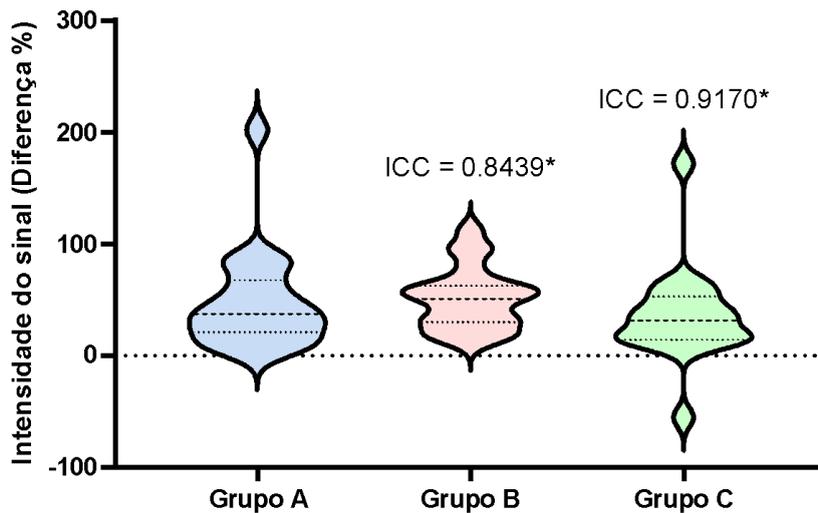


Figura 3 Diferença de Intensidade do Sinal (Depois – Antes) em %. No violin plot as linhas representam a mediana e os quartis. p-valor = 0.1992, diferença (A, B , C ) pelo teste de Kruskal-Wallis

## ROI 2

Não houve diferença significativa entre as avaliações de intensidade de sinal nas imagens Pré e Pós contraste e o teste de correlação intraclass apresenta o Grupo B com maior similaridade com o Grupo A (controle).

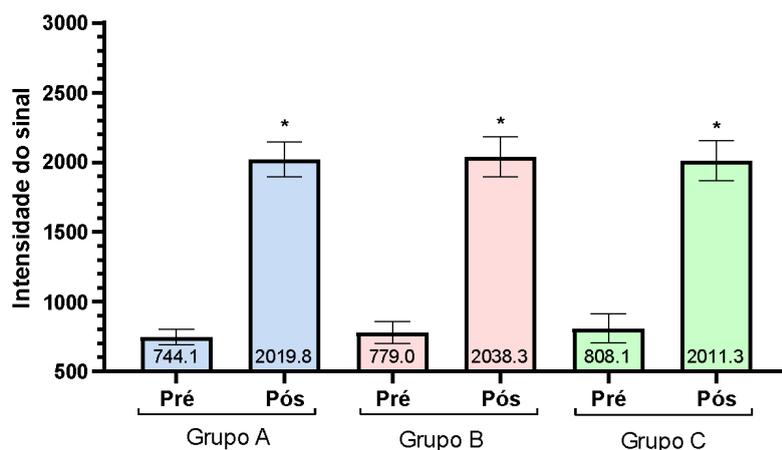


Figura 4 Média e desvio padrão da Intensidade do sinal nos grupos A, B e C.

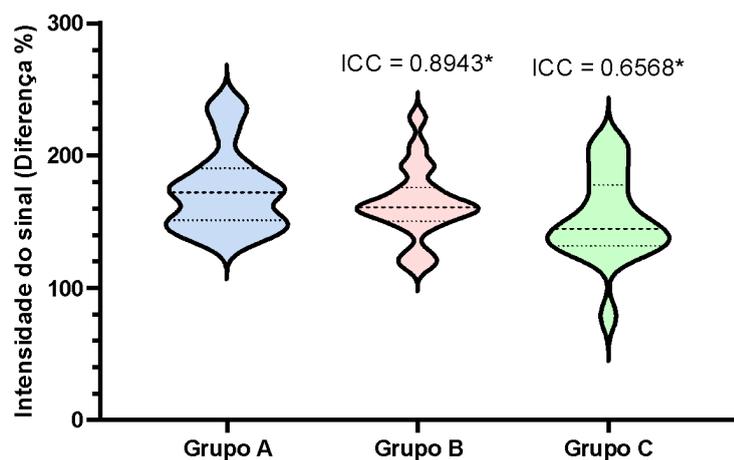


Figura 5 Diferença de Intensidade do Sinal (Depois – Antes) em %. No violin plot as linhas representam a mediana e os quartis

### ROI 3

Não houve diferença significativa entre as avaliações de intensidade de sinal nas imagens Pré contraste. Nas imagens Pós contraste o Grupo B e o Grupo C são significativamente diferentes do Grupo A. O teste de correlação intraclassa apresenta que nenhum grupo possui similaridade com o Grupo A (controle).

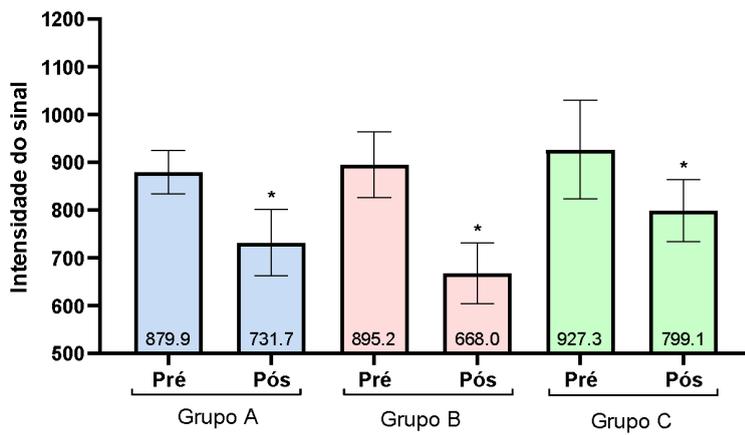


Figura 6 Média e desvio padrão da intensidade do sinal nos grupos A, B e C

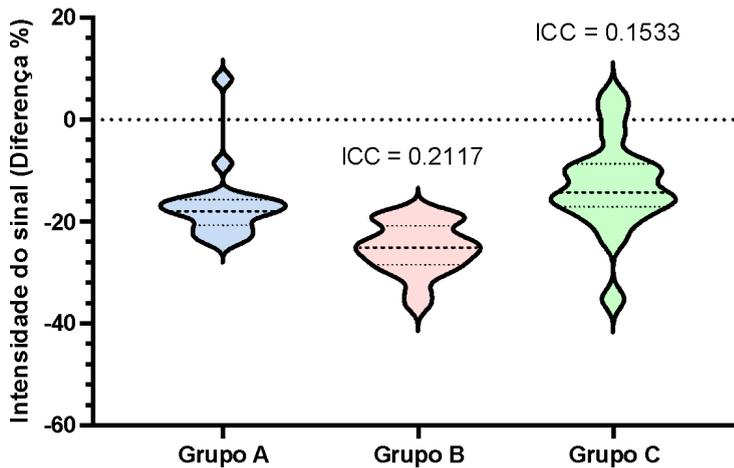


Figura 7 Diferença de Intensidade do Sinal (Depois – Antes) em %. No violin plot as linhas representam a mediana e os quartis

#### ROI 4

Não houve diferença significativa entre as avaliações de intensidade de sinal nas imagens Pré contraste. Nas imagens Pós contraste o Grupo B e Grupo C são significativamente diferentes do Grupo A. O teste de correlação intraclassa apresenta que nenhum grupo possui similaridade com o Grupo A (controle).

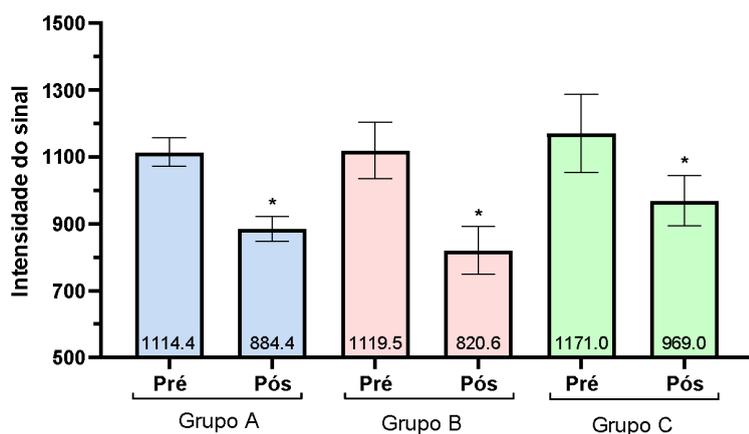


Figura 8 Média e desvio padrão da intensidade do sinal nos grupos A, B e C.

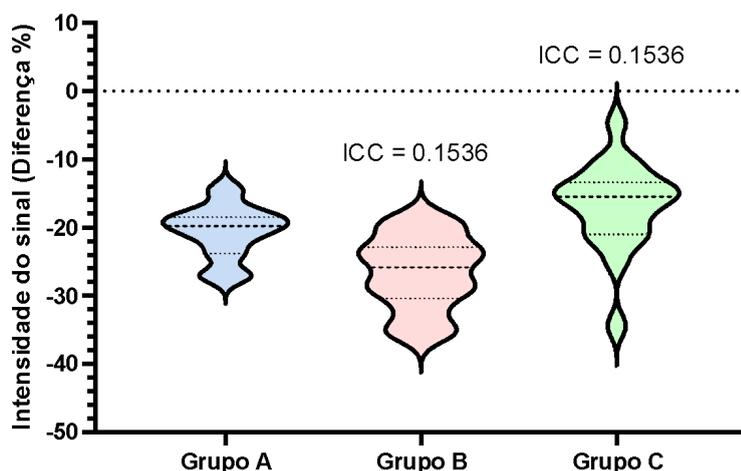


Figura 9 Diferença de Intensidade do Sinal (Depois – Antes) em %. No violin plot as linhas representam a mediana e os quartis.

## Discussão

As Regiões de Interesse aplicadas na Artéria Cerebral Média Esquerda, tanto pré quanto pós contraste, nos Grupos A, B e C, demonstram replicabilidade estatística que varia de boa a excelente. Observa-se que o Grupo C apresenta uma similaridade maior em relação ao Grupo A. Verificou-se um aumento na intensidade do realce em ambos os grupos, conforme esperado pela anatomia vascular, indicando que, independentemente da posologia administrada, há um realce suficiente para análise diagnóstica, validando a proposta para aplicação prática.

Nos ROIs aplicados no Seio Venoso Transverso, pré e pós contraste, nos Grupos A, B e C, a replicabilidade estatística foi classificada como boa a regular. O Grupo B mostrou maior similaridade em relação ao Grupo A. Assim como na Artéria Cerebral Média, houve um aumento na intensidade do realce nos grupos analisados, o que era esperado anatomicamente, sugerindo que a posologia não influencia significativamente na qualidade do realce necessário para diagnósticos, confirmando a viabilidade prática da proposta.

Por outro lado, os ROIs aplicados na substância cinzenta na região do Hipocampo, tanto pré quanto pós contraste, nos Grupos A, B e C, não demonstraram replicabilidade estatística. Além disso, nenhum dos grupos apresentou um padrão de realce semelhante ao do Grupo A, indicando uma variabilidade maior nessa região que pode comprometer a consistência do realce para análise diagnóstica neste caso específico.

Observou-se uma maior diminuição na intensidade de realce no Grupo B, explicada pela maior posologia utilizada, seguida pelos Grupos A e C. Portanto, a posologia recomendada pela bula do meio de contraste apresenta maior aplicabilidade clínica. Contudo, a diferença entre os grupos torna-se clinicamente insignificante no diagnóstico de cefaleia, uma vez que todos os exames foram avaliados e interpretados pela equipe de médicos radiologistas sem a necessidade de complementação de exames ou adição de mais contraste. Não houve relatos da equipe médica radiologista sobre insuficiência de intensidade de realce nestes exames. Comparando a análise estatística com a prática diagnóstica, há uma indicação positiva para a aplicação prática da posologia recomendada.

Os Regiões de Interesse (ROIs) aplicados na substância branca da região do lobo frontal, tanto pré quanto pós contraste, nos Grupos A, B e C, não apresentaram replicabilidade estatística, e nenhum dos grupos seguiu o padrão observado no Grupo A. No entanto, o Grupo C foi o que mais se aproximou do Grupo A.

Verificou-se uma maior diminuição na intensidade de realce no Grupo B, atribuída à maior posologia utilizada, seguida pelos Grupos A e C. Assim, a posologia recomendada pela bula do meio de contraste apresenta maior aplicabilidade clínica. No entanto, a diferença entre os grupos torna-se insignificante no diagnóstico clínico de cefaleia, uma vez que todos os exames foram avaliados e

interpretados pela equipe de médicos radiologistas sem necessidade de complementação de exames ou adição de meio de contraste. Não houve relatos da equipe médica radiologista sobre a falta de intensidade de realce nestes exames. Correlacionadas, prática e clínica, apontam positivamente para a aplicação prática da posologia recomendada. Além disso, observou-se uma redução de 18,88% na utilização de meio de contraste, o que favorece a segurança clínica da aplicação.

## **Conclusões**

Os achados do estudo sugerem que a dosagem de gadolínio, seja conforme indicado na bula ou ajustada, proporciona um realce diagnóstico suficiente sem a necessidade de exames complementares. Este resultado sublinha o potencial para a aplicação prática de diferentes dosagens de gadolínio em contextos clínicos, particularmente no contexto do diagnóstico de cefaleia, sem comprometer a qualidade da imagem diagnóstica. Estudos complementares podem incluir outras regiões anatômicas para análise de intensidade de realce ou acompanhamento diagnóstico de patologia do mesmo paciente com aplicação de posologias diferentes.

## **Referências**

1. PROHANCE: solução injetável. Responsável técnico Fabiana de Almeida Arouche. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Prohance> Acesso em: 11 dez. 2021.
2. Members of the ACR Committee on Drugs and Contrast Media. ACR Manual on Contrast Media [Internet]. American College of Radiology. 2023. Disponível em: [https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast\\_Media.pdf](https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf)
3. GROBNER, T. Gadolinium--a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transpl* [Internet]. 2006;21(4):1104–8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16431890>

4. MALLIO CA, Vullo G Lo, Messina L, Zobel BB, Parizel PM, Quattrocchi CC. Increased T1 signal intensity of the anterior pituitary gland on unenhanced magnetic resonance images after chronic exposure to gadodiamide. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31498162> \o “Investigative radiology.” Invest Radiol. 2020 Jan;55(1):25- 29.
5. MATHUR M, Jones JR, Weinreb JC. Gadolinium deposition and nephrogenic systemic fibrosis: A radiologist’s primer. RadioGraphics [Internet]. 2020 Jan 6;40(1):153–62. Disponível em: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.2020190110>
6. MC DONALD RJ, Levine D, Weinreb J, Kanal E, Davenport MS, Ellis JH, et al. Gadolinium retention: A research roadmap from the 2018 NIH/ACR/RSNA Workshop on Gadolinium Chelates. Radiology. 2018;289(2):517–34.
7. ELIAS JUNIOR, J. et al. Complicações do uso intravenoso de agentes de contraste à base de gadolínio para ressonância magnética. Radiol Bras, São Paulo, v. 41, n. 4, p. 263-267, ago. 2008. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-39842008000400013&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842008000400013&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 7 nov. 2020.
8. ESSIG M, Lodemann KP, Le-Huu M, Bruning R, Kirchin M, Reith W. Comparação intraindividual de gadobenato dimeglumina e gadobutrol para imagem de perfusão por ressonância magnética cerebral a 1,5 T. Invest Radiol. 2006; 41: 256--63

## ANEXO A – PARECER DO CEP



INSTITUTO FEDERAL DE  
SANTA CATARINA IFSC



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** PROPOSTA DE DIMINUIÇÃO DE DOSOLOGIA DE MEIO DE CONTRASTE A BASE DE GADOLÍLIO EM EXAMES DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CRÂNIO COM INDICAÇÃO DE CEFALEIA

**Pesquisador:** JEAN RODRIGO VOLTOLINI

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 61072022.4.0000.0185

**Instituição Proponente:** INSTITUTO FEDERAL DE EDUCACAO, CIENCIA E TECNOLOGIA DE SANTA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.762.309

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo experimental do tipo ensaio clínico randomizado. cujo objetivo é avaliar a influência da dosologia de meio de contraste paramagnético a base de gadolínio no realce de exames de ressonância magnética de crânio com indicação clínica de cefaleia. Serão coletados 60

exames de ressonância magnética de crânio. A randomização será estratificada e realizada com o software computacional e editor de planilhas Excel e dar-se-á com três grupos distintos para pesquisa: Grupo Controle: grupo com a quantidade de contraste já estabelecida em protocolo do serviço pesquisado para estudos de crânio com indicação de cefaleia, na quantidade de 10 ml de meio de contraste a base de gadolínio, independente do biotipo do paciente; Grupo Bula: grupo com quantidade de contraste recomendada pela bula do meio de contraste a base de gadolínio com concentração de 0,5 mol/ml através do seguinte cálculo:  $Gd=0,2 \text{ ml} \times \text{Peso paciente}$ . Grupo Mezzo: grupo com a intervenção de quantidade de contraste proposta pela equipe da pesquisa, para cálculo deste grupo será considerado:  $Gd=0,1 \text{ ml} \times \text{Peso paciente}$ . O valor de 0,1 ml multiplicado pelo peso do paciente é proveniente da prática clínica, visto que atualmente, conforme protocolo já estabelecido no serviço, um paciente de 100 kg acaba recebendo 10 ml, ou seja 0,1 ml a cada quilograma, esta prática está estabelecida há anos sem prejuízo ao diagnóstico e sendo observada em Elias Junior (2008).

Endereço: Rua 14 de julho nº150

Bairro: Florianópolis

CEP: 88.075-010

UF: SC

Município: FLORIANOPOLIS

Telefone: (48)3877-9078

E-mail: cepsh@ifsc.edu.br

Continuação do Protocolo: 5.762.308

#### Desenho:

Trata-se de um estudo experimental do tipo ensaio clínico randomizado. cujo objetivo é avaliar a influência da posologia de meio de contraste paramagnético a base de gadolínio no realce de exames de ressonância magnética de crânio com indicação clínica de cefaleia. Serão coletados 60

exames de ressonância magnética de crânio. A randomização será estratificada e realizada com o software computacional e editor de planilhas Excel e dar-se-á com três grupos distintos para pesquisa: Grupo Controle: grupo com a quantidade de contraste já estabelecida em protocolo do serviço pesquisado para estudos de crânio com indicação de cefaleia, na quantidade de 10 ml de meio de contraste a base de gadolínio, independente do biotipo do paciente; Grupo Bula: grupo com quantidade de contraste recomendada pela bula do meio de contraste a base de gadolínio com concentração de 0,5 mol/ml através do seguinte cálculo:  $Gd=0,2 \text{ ml} \times \text{Peso paciente}$ . Grupo Mezzo: grupo com a intervenção de quantidade de contraste proposta pela equipe da pesquisa, para cálculo deste grupo será considerado:  $Gd=0,1 \text{ ml} \times \text{Peso paciente}$ . O valor de 0,1 ml multiplicado pelo peso do paciente é proveniente da prática clínica, visto que atualmente, conforme protocolo já estabelecido no serviço, um paciente de 100 kg acaba recebendo 10 ml, ou seja 0,1 ml a cada quilograma, esta prática está estabelecida há anos sem prejuízo ao diagnóstico e sendo observada em Elias Junior (2008). Ressalta-se ainda, segundo Dotarem (2021) que deve-se utilizar a posologia mais baixa possível capaz de proporcionar contraste suficiente para fins diagnósticos. A randomização dos grupos será realizada por uma pessoa que não possui vínculo com a pesquisa e colocada em um envelope opaco e selado garantindo o cegamento até a análise de dados.

#### Hipótese:

Considerando a prática clínica de padronização de 10ml de posologia de meio de contraste a base de gadolínio em exames de ressonância magnética de Crânio, este estudo pretende responder a seguinte pergunta: qual a influência da diminuição de posologia de meio de contraste paramagnético, a base de gadolínio, no realce de exames de crânio por ressonância magnética com indicação clínica de cefaleia?

#### Objetivo da Pesquisa:

##### Objetivo Primário:

Avaliar a influência da posologia de meio de contraste paramagnético à base de gadolínio no realce de exames ressonância magnética de crânio com indicação clínica de cefaleia em

Endereço: Rua 14 de julho nº150

Bairro: Florianópolis

CEP: 88.075-010

UF: SC

Município: FLORIANOPOLIS

Telefone: (48)3877-9078

E-mail: [caspeh@ifsc.edu.br](mailto:caspeh@ifsc.edu.br)

Continuação do Parecer: 5.762.309

ressonância magnética.

**Objetivo Secundário:**

- Examinar o comportamento de diferentes posologias do meio de contraste a base de gadolínio em ressonância magnética de Crânio;
- Evidenciar o benefício na segurança clínica da injeção de menor posologia de meio de contraste;
- Propor um protocolo de ressonância magnética de crânio com indicação clínica de cefaleia que considere a otimização de posologia de meio de contraste.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Os possíveis desconfortos e riscos para sua participação da pesquisa são: punção venosa, realização do exame em equipamento de ressonância magnética, extravasamento de contraste, reconvocação para uma nova injeção de contraste e eventos adversos relacionados ao meio de contraste descritos na bula da medicação, que são raros, com frequência variando de 0,07% a 2,4%. Estudos apontam que a maioria das reações são consideradas leves. Dentre as quais destacam-se: hipertensão leve, cefaleia, tontura, alteração do paladar, calafrios, sensação de aquecimento, rubor, náuseas, vômito, reação vasovagal autolimitada. Todos estes eventos estão relacionados à pesquisa, mas também são eventos assumidos rotineiramente em qualquer exame de ressonância magnética com uso de contraste a qual você já possui indicação clínica. Os riscos são mínimos se comparados ao benefício do exame e da pesquisa.

**Benefícios:**

Diminuição da posologia de meio de contraste a base de gadolínio utilizada. Diminuição do preço do exame para pacientes; diminuição de custos para a Instituição.

**Critério de Inclusão:**

Participantes de sexo Feminino ou Masculino e deverão ter entre 18 e 70 anos de idade no momento da assinatura do consentimento informado. Indicação clínica de cefaleia informada na prescrição médica ou anamnese realizada.

**Critério de Exclusão:**

- Doença cardiovascular grave.

Endereço: Rua 14 de julho nº150

Bairro: Florianópolis

CEP: 88.075-010

UF: SC

Município: FLORIANÓPOLIS

Telefone: (48)3877-0078

E-mail: [capsh@ifsc.edu.br](mailto:capsh@ifsc.edu.br)

Continuação do Parecer: 5.762-309

- Pacientes submetidos a transplante de fígado.
- Qualquer contra-indicação para exames de ressonância magnética.
- História de reação alérgica ou anafilática/anafilatóide grave a qualquer alérgeno, incluindo drogas e agentes de contraste, alimentos, produtos químicos ou outras substâncias.
- História de asma alérgica e/ou dermatite atópica.
- Adenomas hipofisários (macro e micro)
- Doença infecciosa (por exemplo, abscesso cerebral, cisticercose, etc.)
- Encefalite Esclerose múltipla (aguda e crônica)
- Neurite óptica Leucoencefalopatia hipertensiva.
- Gravidez;

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa apresenta relevância, bem como apresenta significativo interesse tanto para a saúde do paciente (menor uso de substância contrastante e possíveis efeitos adversos), bem como na diminuição dos custos acarretando economicidade para pacientes e instituição.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos foram apresentados.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O pesquisador do projeto fez as alterações pedidas pelo CEP/SH (TCLE, riscos-benefícios, atendimento aos participantes da pesquisa em casos adversos) e apresentou as respostas aos questionamentos feitos pelos integrantes do comitê de ética de pesquisa.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS n.º 466, de 2012, e na Norma Operacional n.º 001, de 2013, do CNS, manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa. Após a conclusão da pesquisa, enviar relatório final, por meio de notificação, conforme modelo disponível em [www.ifsc.edu.br/ceph](http://www.ifsc.edu.br/ceph).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1920894.pdf	17/10/2022 23:26:08		Acelto
Outros	evidenciasgadoinfo.pdf	17/10/2022	JEAN RODRIGO	Acelto

Endereço: Rua 14 de julho nº150

Bairro: Florianópolis

CEP: 88.075-010

UF: SC

Município: FLORIANÓPOLIS

Telefone: (48)3877-0078

E-mail: [ceph@ifsc.edu.br](mailto:ceph@ifsc.edu.br)

Continuação do Parecer: 5.762.309

Outros	evidenciasgadoitno.pdf	23:25:40	VOLTOLINI	Acelto
Outros	CARTACEPE.pdf	17/10/2022 23:24:27	JEAN RODRIGO VOLTOLINI	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Versao3.pdf	17/10/2022 23:23:06	JEAN RODRIGO VOLTOLINI	Acelto
Folha de Rosto	folhaDeRostosoSetembro_assinado_assinado.pdf	14/09/2022 15:47:26	JEAN RODRIGO VOLTOLINI	Acelto
Outros	CARTARESPONSA CEP.pdf	12/09/2022 21:37:43	JEAN RODRIGO VOLTOLINI	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOJEANRVOLTOLINI.pdf	12/09/2022 21:36:27	JEAN RODRIGO VOLTOLINI	Acelto
Declaração de Pesquisadores	pesquisadomedico.pdf	12/09/2022 20:45:28	JEAN RODRIGO VOLTOLINI	Acelto
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	12/09/2022 20:41:08	JEAN RODRIGO VOLTOLINI	Acelto
Outros	CARTACEPSH.pdf	28/07/2022 14:48:45	JEAN RODRIGO VOLTOLINI	Acelto
Outros	DECLARACAODEPESQUISANAOINICIADAERESPONSABILIDADEETICA.pdf	28/07/2022 10:57:04	JEAN RODRIGO VOLTOLINI	Acelto
Declaração de Pesquisadores	Declaracaomembrosdapesquisa.pdf	25/07/2022 15:05:30	JEAN RODRIGO VOLTOLINI	Acelto
Outros	Declaracaopublicacaore resultados.pdf	18/07/2022 17:55:14	JEAN RODRIGO VOLTOLINI	Acelto
Outros	Declaracaonaocooperacaoestrangaira.pdf	18/07/2022 17:54:38	JEAN RODRIGO VOLTOLINI	Acelto
Outros	Declaracaorecursospropriospesquisadores.pdf	18/07/2022 17:54:01	JEAN RODRIGO VOLTOLINI	Acelto
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	18/07/2022 17:06:02	JEAN RODRIGO VOLTOLINI	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	HSJ.pdf	05/07/2022 16:30:31	JEAN RODRIGO VOLTOLINI	Acelto

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: Rua 14 de julho nº150

Bairro: Florianópolis

CEP: 88.075-010

UF: SC

Município: FLORIANOPOLIS

Telefone: (48)3877-9078

E-mail: ceps@ifsc.edu.br



INSTITUTO FEDERAL DE  
SANTA CATARINA IFSC



Continuação do Parecer: 5.762.508

FLORIANÓPOLIS, 17 de Novembro de 2022

---

Assinado por:  
Vanessa Lulza Tuono  
(Coordenador(a))