

## Toxicidade do gadolínio por meio de contraste em exames de imagem

Toxicity of gadolinium by contrast in imaging tests

Toxicidad del gadolinio por contraste en exámenes de imagen

Recebido: 02/11/2022 | Revisado: 09/11/2022 | Aceitado: 10/11/2022 | Publicado: 19/11/2022

**Gabriella Rodrigues da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3884-6266>

Instituto Taubaté de Ensino Superior, Brasil

E-mail: [gabriella\\_rsilva@icloud.com](mailto:gabriella_rsilva@icloud.com)

**Juliana Maria Fazenda**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1650-4054>

Instituto Taubaté de Ensino Superior, Brasil

E-mail: [ju.fazenda77@gmail.com](mailto:ju.fazenda77@gmail.com)

### Resumo

*Objetivo:* a finalidade deste artigo é descrever as propriedades e utilidades do Gadolínio (Gd), dando ênfase a sua toxicidade como meio de contraste em exames de Ressonância Magnética Nuclear (RMN). Essa pesquisa tem como base descrever as principais reações adversas, indicações, contraindicações e toxicidade pelo uso de GBCAs, um fármaco comumente usado como contraste não ionizante. *Metodologia:* foi realizada uma revisão de literatura, onde foram adquiridas informações em artigos científicos de sites renomados como Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e US national Library of Medicine (PubMed). Resultados: o Gd é um metal utilizado de várias formas para diversas finalidades, e uma delas é em exames de RMN como meio de contraste. Entretanto, pode fornecer riscos à saúde de pacientes que apresentem doenças prévias, como renais crônicos, ou aqueles que sejam portadores de sensibilidades ou alergias, podendo causar reações agudas maiores ou menores, que vão de urticárias, cefaleias e vômitos, até choque anafilático e laringoespasm. Todavia, uma das complicações que vêm sendo estudada com amplitude é a patologia denominada como Fibrose Sistêmica Nefrogênica (FSN). Há recentemente estudos nos quais foram relatados riscos até mesmo em pacientes com funções renais dentro da normalidade. *Conclusão* do estudo: esclarecimento das orientações e informações importantes para o paciente que realiza o exame de RMN contrastado, e também, deixar como alerta aos profissionais de saúde sobre um tema não muito abordado, porém de alta periculosidade.

**Palavras-chave:** Gadolínio; Meios de contraste; Ressonância magnética nuclear; Fibrose sistêmica nefrogênica.

### Abstract

*Objective:* the purpose of this article is to describe the properties and utilities of Gadolinium (Gd), emphasizing its toxicity as a means of contrast in Nuclear Magnetic Resonance (NMR) exams. This research is based on describing the main adverse reactions, indications, contraindications and toxicity by the use of GBCAs, a drug commonly used as a non-ionizing contrast. *Methodology:* a literature review was carried out, where information was acquired in scientific articles from renowned sites such as Scientific Eletronic Library Online (SciELO) and US national Library of Medicine (PubMed). *Results:* Gd is a metal used in various ways for various purposes, and one of them is in NMR exams as a means of contrast. However, it can provide health risks for patients who have previous diseases, such as chronic kidneys, or those who have sensitivities or allergies, and can cause major or minor acute reactions, ranging from hives, headaches and vomiting, to anaphylactic shock and laryngospasm. However, one of the complications that have been studied with amplitude is the pathology called Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF). There are recently studies in which risks have been reported even in patients with renal functions within normality. *Conclusion* of the study: clarification of the guidelines and important information for the patient who performs the contrasted NMR exam, and also, leave as a warning to health professionals on a topic not much addressed, but of high dangerousness.

**Keywords:** Gadolinium; Contrast media; Nuclear magnetic resonance; Nephrogenic systemic fibrosis.

### Resumen

*Objetivo:* el propósito de este artículo es describir las propiedades y utilidades de Gadolinium (Gd), enfatizando su toxicidad como un medio de contraste en los exámenes de resonancia magnética nuclear (RMN). Esta investigación se basa en la descripción de las principales reacciones adversas, indicaciones, contraindicaciones y toxicidad mediante el uso de GBCAs, una droga comúnmente utilizada como un contraste no-ionizante. *Metodología:* se llevó a cabo una revisión de la literatura, donde se adquirió información en artículos científicos de sitios de renombre como Scientific Eletronic Library Online (SciELO) y US national Library of Medicine (PubMed). Resultados: Gd es un metal utilizado de varias maneras para varios propósitos, y uno de ellos está en los exámenes RMN como un medio de

contraste. Sin embargo, puede proporcionar riesgos de salud para los pacientes que tienen enfermedades anteriores, como riñones crónicos, o aquellos que tienen sensibilidades o alergias, y puede causar reacciones agudas mayores o menores, que van desde el VIH, dolores de cabeza y vómitos, hasta shock anafiláctico y laringospasmo. Sin embargo, una de las complicaciones que se han estudiado con amplitud es la patología llamada Fibrosis Sistémica Nefrogénica (FSN). Hay estudios recientes en los que se han reportado riesgos incluso en pacientes con funciones renales dentro de la normalidad. *Conclusión* del estudio: aclaración de las directrices e información importante para el paciente que realiza el examen RMN contrastado, y también, dejar como una advertencia a los profesionales de la salud sobre un tema no muy abordado, pero de alta peligrosidad.

**Palabras clave:** Gadolinio; Medios de contraste; Resonancia magnética nuclear; Fibrosis sistémica nefrogénica.

## 1. Introdução

O íon gadolínio ( $Gd^{3+}$ ) é um metal da família dos lantanídeos. Em sua forma livre, é considerado altamente tóxico, podendo levar à necrose lobular central hepática, degeneração esplênica, inibição enzimática, bloqueio dos canais de cálcio e uma variedade de anormalidades hematológicas associadas. (Santos, 2013)

O gadolínio é o meio de contraste mais comumente utilizado nos exames de RMN para aprimorar diferenças entre os tecidos avaliados, melhorando a qualidade final da imagem. Eles aumentam a sensibilidade e a especificidade de detectar e avaliar várias patologias, sendo muito relevante para discriminar células cancerígenas. (Lattanzio, 2021). Para que possa ser utilizado como meio de contraste para uso clínico, o  $Gd^{3+}$  necessita estar fortemente ligado a um quelante, para que se evitem os efeitos tóxicos relacionados à sua forma livre. (Poralla et al., 2020). Quando localizado achados suspeitos na imagem, é possível que seja necessária a aplicação intravenosa de um contraste, que realça a visualização de determinadas estruturas anatômicas. (Maireles et al., 2012)

Por ser um metal, deve estar na forma iônica para dissolver na água e funcionar como meio de contraste. Entretanto, o  $Gd^{3+}$  é muito tóxico e pode precipitar em vários tecidos como fígado, nódulos linfáticos e ossos, interferir com enzimas intracelulares em membrana celular por um processo de transmetalção, e também bloquear o transporte de cálcio nas células musculares e nervosas diminuindo a transmissão neuromuscular. Por isso, o  $Gd^{3+}$  é administrado em associação com moléculas orgânicas maiores, formando complexo mais estável, evitando os efeitos tóxicos do  $Gd^{3+}$  e dificultando a transmetalção. (Mundim et al., 2009)

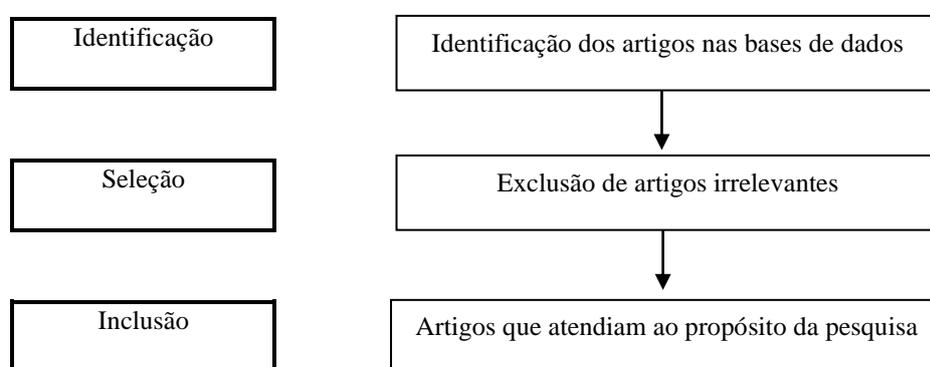
Nos últimos anos, os GBCAs têm sido associados a diferentes tipos de toxicidade. Em particular, a fibrose sistêmica nefrogênica, uma doença sistêmica esclerosante progressiva de etiologia desconhecida, está relacionada à administração de contraste à base de gadolínio em pacientes com disfunção renal. Mais recentemente, evidências de alterações na intensidade do sinal de ressonância magnética em imagens ponderadas em T1 pré-contraste após múltiplas administrações de contraste à base de gadolínio resultaram na hipótese de acúmulo cerebral de gadolínio em pacientes com função renal normal, posteriormente confirmada em amostras patológicas. (Souza et al., 2012)

De fato, a dose de gadolínio é uma das variáveis mais polêmicas em exames de RMN e motivo de diversas pesquisas recentes. Inicialmente os trabalhos realizados com injeção de contraste utilizavam doses duplas de 0,2 mmol/kg. Posteriormente, foi demonstrado que pode ser utilizado doses triplas com segurança e até mesmo doses simples de contraste tornaram-se viáveis para a visualização devido ao desenvolvimento de recursos técnicos e consequente ganho na resolução temporal e espacial das sequências de exame. (Caldana et al., 2006). Assim, o Gd é amplamente utilizado em exames de RMN para melhor resolução da imagem e visualização de características patológicas teciduais. Contudo, estudos demonstram a preocupação da utilização do Gd devido aos efeitos colaterais ou agravamento de doenças pré-existentes. (Brecci et al., 2019)

## 2. Metodologia

Nesta pesquisa foi realizada uma revisão sistemática de literatura, onde foram adquiridas informações em artigos científicos de sites renomados como Scientific Electronic Library Online (SciELO) e US national Library of Medicine (PubMed), dentro de um período de publicação que não exceda mais que 20 anos atrás. O modo de elaboração foi inicialmente pela pesquisa de palavras chaves, como: gadolínio, toxicidade por GBCAs e Ressonância Magnética Nuclear, usando junções como “e” para encontrar artigos correlacionados. Essa pesquisa também foi baseada em livros e jornais que foram especificamente selecionados entre os anos de 2005 a 2021 para adquirir dados pouco mais antigos e os mais recentes possíveis sobre a toxicidade dos GBCAs, necessariamente em português e inglês, e sendo usado como critério de exclusão, artigos repetidos ou que não se encaixavam no tema, objetivo ou assunto citado, conforme fluxograma abaixo.

**Figura 1** - Fluxograma de seleção do estudo.



Fonte: Autores.

## 3. Resultados e Discussão

### 3.1 O que é o gadolínio?

O Gd (nomeado em homenagem ao químico Johan Gadolin) é um elemento químico de número atômico 64 (64 prótons e 64 elétrons), com massa atômica igual a 157,25u e característica metálica, de forma sólida em temperatura ambiente, de cor branca prateada, maleável e dúctil. Esse metal não é encontrado livre na natureza, mas está presente a partir de minerais como monazita e bastnasita, que são óxidos. É extraído através de técnicas como extração de solvente e troca iônica, ou por redução de seu fluoreto anidro com cálcio metálico. Na tabela periódica se encontra no período 6, entre o európio e o térbio e é um membro da série dos lantanídeos.

Ao contrário dos demais elementos de “terras raras”, esse metal é relativamente estável no ar seco, porém, quando em contato com ar úmido, perde seu brilho rapidamente e surge o aparecimento de manchas relacionadas à formação de uma camada de óxido que se adere em sua parte externa. Caso seja retirada essa camada superficial, expõe-se novamente à oxidação adicional. À temperatura ambiente, o Gd se cristaliza para produzir sua forma alfa, estrutura compacta e hexagonal. Entretanto, quando aquecido a 1508 K (1234,85 Celsius), ele se transforma em sua forma beta, que é uma estrutura cristalina cúbica de corpo centrado. Torna-se supercondutor quando está abaixo da temperatura crítica de 1,083 K (-272,067 Celsius). É extremamente magnético quando em temperatura ambiente pelo fato de ser o único metal a apresentar propriedades ferromagnéticas, com exceção dos metais de transição do 4º período da tabela periódica. Outra característica do Gd é que reage de forma lenta com a água e é solúvel em ácido diluído. (Greenwood et al., 2005)

O Gd possui uma ampla diversidade para seu uso, como: cristais de gadolínio e ítrio têm aplicações nas frequências de *microondas*; compostos de gadolínio são usados para a produção de fósforo, que é utilizado como ativador de cor em tubos de TVs; o gadolínio pode ser usado na fabricação de memórias de computador e CDs; como componente de materiais para fabricação de telescópios a laser; por possuir propriedades metalúrgicas incomuns, em quantidades pequenas, adicionado a ligas de cromo, ferro ou outras, melhora a facilidade de trabalho com estas ligas e aumenta a resistência a altas temperaturas e a corrosão; por fim, soluções de compostos de gadolínio são usadas como contrastes intravenosos, a fim de melhorar as imagens obtidas a partir de exames de RMN. (Junior et al., 2008)

Entretanto, relata-se que é um estimulante do metabolismo. Como os demais lantanídeos, os compostos do gadolínio apresentam toxicidade de baixa a alta periculosidade, embora sua toxicidade não seja investigada com detalhes. Em animais aquáticos provoca danos nas membranas celulares. (Lattanzio, 2021)

Hoje no mercado existem diversos agentes de contraste para serem utilizados na RMN, que são: Gadopentetato de dimeglumina (Gd-DTPA), Gadoterato de meglumina (Gd-DOTA), Gadoteridol (Gd-HP-DO3A), Gadodiamida (Gd-DTPA-BMA), Gadoversetamida (Gd-DTPA-BMEA), Gadobutrol (Gd-BT-DO3A), Gadoxetato dissódico (Gd-EOB-DTPA) e Gadobenato de dimeglumina (Gd-BOPTA).

### 3.2 Uso do contraste na RMN

Os GBCAs (Gadolinium-Based Contrast Agents/agentes de contraste à base de gadolínio) foram desenvolvidos para fornecer informações adicionais nas imagens sobre o tecido patológico: eles aumentam a sensibilidade e a especificidade diagnóstica para detectar e avaliar várias patologias, de relevância significativa, por exemplo, para discriminar células cancerígenas. (León et al., 2015)

A indicação de uso de GBCAs é definida com base na suspeita clínica existente naquele caso. Para alguns exames, no protocolo é sempre indicado o uso de contraste, como na maioria das angioressonâncias, RMN de mama, RMN de abdômen, entre outros. Na RMN de mama, por exemplo, se for negado pelo paciente o uso dos GBCAs, o exame não pode ser realizado. (Meloni et al., 2017)

Vários estudos descrevem um comportamento farmacocinético complexo após a administração intravenosa de GBCAs. Mesmo em pacientes com função renal normal, a exposição clínica in vivo aos quelatos de gadolínio resulta na incorporação de gadolínio nos tecidos do corpo, como matriz óssea ou tecidos cerebrais. Já em 1991, Rocklage et al afirmaram que “quantidades mínimas de metais quelados ou não quelados provavelmente permanecerão no corpo por um período prolongado e podem resultar em um efeito tóxico”. (Darrah et al, 2009; Pereira, 2012).

Gibby e Cols utilizaram a espectroscopia de emissão atômica com plasma acoplado por indutividade para quantificar a deposição de gadolínio nos ossos de pacientes submetidos à artroplastia total do quadril após injeção de 0,1 mmol/kg de gadodiamida ou gadoteridol por no mínimo 3 dias e não mais de 8 dias antes da operação. Os autores White e Cols descobriram que o gadodiamida resultou em 2,5 vezes a quantidade de deposição de gadolínio que o gadoteridol. Em um estudo de acompanhamento, confirmaram esses achados usando um método analítico mais sensível e relataram que o gadodiamida depositou 4 vezes mais do que o gadoteridol. Posteriormente, Darrah e Cols, também analisaram o tecido ósseo. Os autores confirmaram que o gadolínio se incorpora ao osso e é retido por mais de 8 anos. No entanto, não foram observadas diferenças na concentração de gadolínio ósseo entre os pacientes tratados com gadodiamida e gadoteridol. (Ramalho et al., 2016)

A principal contraindicação do uso dos GBCAs é para pacientes com insuficiência renal, pois quando o órgão sofre com disfunções, há a possibilidade de que ocorra um quadro chamado de fibrose sistêmica nefrogênica, devido à deficiência que os rins terão para a eliminação do contraste, que é expelido pela urina. Nesses casos, podem ocorrer lesões nas

articulações, no fígado, na pele, no coração, no pulmão, além de fibrose nos músculos por conta da deposição desse contraste. (Hoffmann et al., 2020).

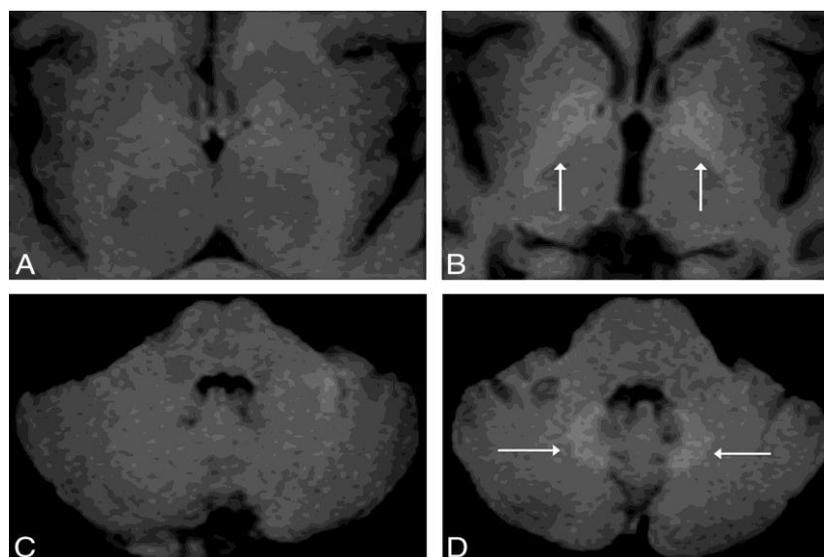
### 3.3 Achados patológicos pós uso de GBCAs

Em 2006, foram relatados possíveis desenvolvimentos de FSN após administração de GBCAs em pacientes com insuficiência renal. A FSN é uma doença debilitante e potencialmente fatal, que é caracterizada pela presença de fibrose tecidual progressiva generalizada que resulta da deposição de fibroblastos e colágeno. Envolve predominantemente a pele, mas também pode afetar outros órgãos. (Grobner, 2006; Mundim et al., 2009). O tempo entre a exposição ao gadolínio e a apresentação inicial da FSN é tipicamente de semanas a meses, mas foi documentado como sendo de 3 anos e meio. Já houve relatos sobre um caso de desenvolvimento de FSN 10 anos após a exposição ao gadolínio. (Larson et al., 2015)

A partir do ano de 2009, nenhum novo caso de FSN foi relatado. Por esse motivo, de 2009 a 2014, a confiança do uso dos GBCAs foi amplamente restaurada. No entanto, nos últimos 2 anos, foram publicados diversos estudos sobre a deposição de gadolínio em tecidos neurais em pacientes sem disfunção renal.

Essa deposição foi achada pela primeira vez através de estudos de imagem de RMN nos quais houve um aumento da intensidade do sinal nos glóbulos pálidos e/ou núcleos denteados (núcleo do cerebelo) em imagens ponderadas de T1 sem contraste em pacientes com função renal normal, nas quais foram relacionadas com as múltiplas administrações de GBCAs. (Ramalho et al., 2016; Kanda et al., 2013)

**Figura 2** - Imagens axiais de RMN do crânio de uma mulher de 51 anos com Parkinson ponderadas em T1 ainda sem o contraste (A e C), da primeira vez que realizou o exame, e, ao lado, da quinta vez 3 anos depois após múltiplas aplicações de contraste (B e D).



Fonte: <http://www.ajnr.org/content/37/7/1192>.

Em um estudo realizado e publicado em 2015, expuseram 23 pacientes (19 mulheres), com média de 5,0 doses  $\pm$  2,4 (desvio padrão) (variação, 3–11 doses) ao uso de gadodiamida. Já em outro grupo, submetido ao gadobenato dimeglumina, foi composto por 46 pacientes (24 mulheres), com uma média de 4,6 doses  $\pm$  2,2 (desvio padrão) (variação, 3-11 doses) administradas. O intervalo entre o primeiro e o último exame foi de 1.500,1 dias  $\pm$  780,2 (intervalo, 98-3.097 dias) para o

grupo 1 e 1.086,2 dias  $\pm$  582,9 (intervalo, 94-2633) para o grupo 2. Todos os pacientes tinham função renal e hepática normais. A gadodiamida mostrou um aumento significativo em núcleo denteado:pedúnculo cerebelar médio e globo pálido:globo pálido-tálamo. No grupo 2, não houve aumento significativo em núcleo denteado:pedúnculo cerebelar médio ou globo pálido:globo pálido-tálamo ao longo do tempo ou na variação percentual relativa para globo pálido:globo pálido-tálamo, mas houve uma tendência significativa para um aumento na variação percentual relativa para núcleo denteado:pedúnculo cerebelar médio ( $P = 0,013$ ). A concordância interobservador foi quase perfeita (0,99; intervalo de confiança de 95%) para todas as estruturas avaliadas. A concordância intraobservador foi substancial a quase perfeita para ambos os leitores. (Ramalho et al., 2015)

O aumento significativo na razão de intensidade de sinal globo pálido-tálamo e a razão de intensidade de sinal núcleo denteado-pedúnculo cerebelar médio está associado a vários estudos com gadodiamida, mas não ao gadobenato dimeglumina, provavelmente refletindo diferenças na estabilidade e eliminação de ambos os agentes de contraste.

Portanto, diante desses dados, novas questões de toxicidade foram levantadas quando a evidência de excreção incompleta foi relatada até mesmo em indivíduos com função renal normal. (Ramalho et al., 2015)

#### 4. Considerações Finais

O Gd é um metal extremamente tóxico em sua composição inicial. Quando formulado junto à quelantes, foi-se desenvolvido o chamado contraste utilizado de forma intravenosa nos pacientes submetidos a exames de RMN como forma de trazer informações adicionais para o diagnóstico, e, na sequência, ser excretado completamente pelo corpo através do mecanismo associado do quelante. Entendendo o sistema de eliminação natural, pessoas que possuem alguma disfunção renal, por menor que seja, terão uma excreção incompleta devido ao mau funcionamento dos rins, o que torna preocupante o acúmulo de um agente tóxico dentro do organismo. Diante desse fato, logo teremos a possível doença que será desenvolvida em pessoas com deficiência renal pós-uso do GBCA, a Fibrose Sistêmica Nefrogênica, que pode ser fatal. Porém, há muito pouco tempo, dados de diversas pesquisas provam a deposição considerável de GBCAs no núcleo denteado, mesmo em pacientes sem comorbidades ou patologias, podendo levar a problemas, até então, desconhecidos. Portanto, é de suma importância analisar individualmente, com muita cautela, o estado de saúde e a real necessidade do contraste em cada paciente. Novos estudos referentes a esse tema se tornam de suma importância e urgência perante ao pouco conhecimento, até então, descoberto sobre os perigos ao longo prazo do gadolínio depositado no organismo.

#### Referências

- Brecci, L. & Freitas, T. (2019). Efeitos nefrotóxicos do contraste à base de gadolínio. Universidade Metodista de São Paulo: XXI Congresso Metodista de Iniciação e Produção Científica.
- Caldana, P., Bezerra, A., D'ippolito, G. & Szejnfeld, J. (2006). Estudo da circulação hepatomesentérica pela angiografia por ressonância magnética com gadolínio: comparação entre doses simples e dupla no estudo de pacientes esquistossomóticos. *Radiologia Brasileira*. 3(4): 251-243.
- Darrah, T., Prutsman, J., Poreda, R., Campbell, M., Hauschka, P. & Hannigan, R. (2009). Incorporation of excess gadolinium into human bone from medical contrast agents. *Oxford: Metallomics*. 1(6): 488-479.
- Greenwood, N. & Earnshaw, A. (2005). *Chemistry of the Elements*. U.K.: Elsevier. (2<sup>nd</sup> ed.) 1059 p.
- Grobner, T. (2006). Gadolinium - a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis. *Oxford: NDT*. 21(4): 1108-1104.
- Hoffmann, R. & Garbugio, B. (2020). Meios de contraste: Fibrose Sistêmica Nefrogênica e Depósito de Gadolínio. São Paulo-SP: SPR.
- Junior, J., Santos, A., Koenigkam, M., Nogueira, M. & Muglia, V. (2008). Complicações do uso intravenoso de agentes de contraste à base de gadolínio para ressonância magnética. Ribeirão Preto-SP: *SciELO*.
- Kanda, T., Ishii, K., Kawaguchi, H., Kitajima, K. & Takenaka, D. (2013). 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. *Japão: RSNA*. 270(3): 841-834.

- Larson, K., Gagnon, A. & Darling, M. (2015). Nephrogenic Systemic Fibrosis Manifesting a Decade After Exposure to Gadolinium. Charlottesville: *JAMA Dermatology*. 151(10): 1120-1117.
- Lattanzio, S. (2021). Toxicity associated with gadolinium-based contrast-enhanced examinations. Italy: *AIMS Press*. (2<sup>nd</sup> ed., vol. 8) 198-220.
- Leon, L., Martins, A., Pinho, M., Rofsky, N. & Sherry, A. (2015). Basic MR relaxation mechanisms and contrast agent design. Texas: *JMRI*. 42(3): 565-545.
- Meireles, X., Kreimer, S., Marchiori, A., Galon, Z. & Scanavacca, R. (2012). Cinecoronariografia com Gadolínio em Pacientes com Alergia Grave ao Contraste Iodado. São Paulo-SP: *Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva*. 20(3): 32932.
- Meloni, M., Barton, S., Xu, L., Kaski, J., Song, W. & He, T. (2017). Contrast agents for cardiovascular magnetic resonance imaging: an overview. *JMCB*. 21(1): 4118-3939.
- Mundim, J., Lorena, S., Abensur, H., Elias, R., Moysés, R., Castro, M., et al. (2009). Fibrose Sistêmica Nefrogênica: uma Complicação Grave do Uso do Gadolínio em Pacientes com Insuficiência Renal. *SciELO*. 55(2): 220-5.
- Pereira, L. (2012). Efeito protetor da N-Acetilcisteína sobre a nefrotoxicidade de meios de contraste baseados no gadolínio em modelo experimental de doença renal crônica. São Paulo-SP: *Digital Library USP*.
- Poralla, F. & Dutra, B. (2020). Meios de Contraste à Base de Gadolínio. São Paulo-SP: *SPR*.
- Ramalho, J., Castillo, M., Alobaidy, M., Nunes, R., Ramalho, M., Dale, B., et al. (2015). High Signal Intensity in Globus Pallidus and Dentate Nucleus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Evaluation of Two Linear Gadolinium-based Contrast Agents. Carolina do Norte: *RSNA*. 276(3): 844-836.
- Ramalho, J., Semelka, R., Ramalho, M., Nunes, R., Alobaidy, M. & Castillo, M. (2016). Gadolinium-Based Contrast Agent Accumulation and Toxicity: An Update. *AJNR*. 37(7): 1198-1192.
- Santos, M. (2013). Contaminantes metálicos em contrastes a base de quelatos de gadolínio e reações de transmetalização. Santa Maria-RS: Universidade Federal de Santa Maria Centro de Ciências Naturais e Exatas Programa de Pós-Graduação em Química.
- Souza, A., Carvalho, K., Edwin, S. & Carvalho, I. (2012). Nephrogenic systemic fibrosis: concepts and perspectives. *SciELO*. 87(4).