

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

Karoline Marques

**APLICAÇÃO DO CONTRASTE HEPATO-ESPECÍFICO NO
DIAGNÓSTICO DO HEPATOCARCINOMA POR RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA**

São Paulo

2015

Karoline Marques

**APLICAÇÃO DO CONTRASTE HEPATO-ESPECÍFICO NO
DIAGNÓSTICO DO HEPATOCARCINOMA POR RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pelo professor Dr. Homero José de Farias e Melo, como requisito parcial para obtenção de título de bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2015

Karoline Marques

**APLICAÇÃO DO CONTRASTE HEPATO-ESPECÍFICO NO
DIAGNÓSTICO DO HEPATOCARCINOMA POR RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA**

São Paulo, de outubro de 2015

Professor Orientador: Homero José de Farias e Melo

Professor Examinador: Michelangelo Juvenale

Professor Examinador: Fábio Amorim

Agradeço primeiramente a minha mãe Rosangela Marques por todo o esforço para que nunca me faltasse absolutamente nada, desde o alimento, amor, carinho, educação até o ombro amigo em todos os momentos desta jornada. Mãe, irmã, amiga e confidente, obrigada por cada dia que estive ao meu lado, em cada dificuldade e cada conquista.

À minha avó Elza Marques pelas noites em claro esperando que eu chegasse da faculdade.

À minha madrinha Adriana Pereira que sempre esteve presente a cada etapa, cada projeto depositando toda sua confiança e incentivo em mim.

Ao meu namorado Douglas Ces que por inúmeras vezes não deixou que eu desistisse ou enlouquecesse diante de cada novo obstáculo. Por resistir a todos esses anos me ajudando a ser uma pessoa mais forte e por compreender cada final de semana que estive ausente devido a dedicação que este curso exigiu de mim.

E por fim, mas não menos importante, minha irmã de coração Izadora Reis. Formamos dupla desde o primeiro semestre então não há um só momento desse curso que não tenhamos passado juntas.

Não poderia deixar de agradecer os mestres que tão generosamente estiveram dispostos a nos ensinar. À eles minha imensa gratidão por toda a dedicação e empenho em contribuir para nossa formação pessoal e científica. Meus agradecimentos especiais são para: Homero José, Alex Kors, Cristiane Ruiz, Mauro Fantini, Ana Yára, Eloi Rosa, Michelangelo Juvenale, Valter Costa e Jeane Facioli

MARQUES, Karoline. **Aplicação do contraste hepato-específico no diagnóstico do hepatocarcinoma por ressonância magnética**. 2015. 41f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2015.

Introdução: O hepatocarcinoma é uma das alterações celulares que mais tem contribuído para a alta incidência de câncer e mortalidade no mundo. Atualmente a ressonância magnética (RM) é o exame mais indicado para diagnóstico das doenças hepáticas. A acurácia diagnóstica deste exame aumenta significativamente quando realizado após injeção endovenosa de contrastes paramagnéticos, principalmente os que possuem características hepato-específicas. **Objetivo:** Estudar a contribuição do contraste hepato-específico aplicado na RM para o diagnóstico do hepatocarcinoma. **Materiais e Métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo para o qual foram selecionados, em um prontuário eletrônico, exames de RM de abdome de pacientes atendidos em uma clínica particular de São Paulo entre 2012 e 2015. Foram incluídos apenas os pacientes que primeiramente realizaram o exame com o contraste convencional (Dotarem®, Guerbet, Aulnay-sous Bois, França) e posteriormente com o contraste hepato-específico (Primovist®, Bayer HealthCare, Berlim, Alemanha). Foi estabelecido também que o prazo entre os exames não ultrapassasse cinco meses. Isto posto, a composição da amostra foi de 15 indivíduos (F:10; M:5), faixa etária entre 24 e 74 anos (média = 44) e o intervalo médio entre os exames foi de 2 meses. Todos os exames foram realizados em equipamentos 3,0 T com gradiente de 43 mT/m (Magnetom® Skyra e Magnetom® Vério, Siemens, Erlangen, Alemanha). A fase pós contraste foi adquirida com sequência de pulso do tipo gradiente-eco eco planar *Volumetric Interpolated Breath-hold Examination 3D* (VIBE®, Siemens, Erlangen, Alemanha) ponderada em T1 com cerca de 20 segundos de duração a cada medida e que seguiram um protocolo específico para cada meio de contraste endovenoso. A análise dos resultados foi realizada na plataforma de trabalho LEONARDO® (DR/DAS VA30A, Siemens, Erlangen, Alemanha). **Resultados e Discussão:** O contraste hepato-específico foi indicado para os pacientes cujos achados radiológicos não puderam ser caracterizados morfológicamente. Pacientes com uma quantidade elevada de nódulos (Grupo A – n=3) realizaram um segundo exame para que a caracterização pudesse distinguir as lesões com tendências malignas das benignas. Enquanto os pacientes que possuíam uma quantidade determinada de nódulos (Grupo B – n=12) realizaram o segundo exame para confirmação diagnóstica e avaliação dos nódulos encontrados. Ainda na avaliação do Grupo B, foi contabilizado com maior precisão a quantidade nódulos encontrados após o uso do Primovist®. Em 25% houve redução na quantidade de nódulos, enquanto que em 16,6% observou-se aumento neste número. Por fim foram caracterizados os achados radiológicos encontrados em fígados preservados (nódulos com tendência benigna) e não preservados (nódulos com tendência maligna, exceto por um caso). **Conclusão:** A administração do contraste hepato-específico permitiu contabilizar a quantidade de nódulos que, no exame com contraste convencional, foi descrita como indeterminável. Além disso,

aumentou-se a precisão da contagem naqueles que possuíam um número determinado de nódulos. Também foi possível identificar a preservação hepática e correlacionar tipo de nódulo encontrado (97% dos casos) em fígados preservados e não preservados.

Palavras chaves: Carcinoma hepatocelular – diagnóstico, Imagem por ressonância magnética, Meios de contraste, Hepatopatias.

MARQUES, Karoline. Application of hepato-specific contrast in the diagnostic of hepatocellular carcinoma by magnetic resonance. 2015. 41f. Work Completion of Course (Graduation in Biomedicine) - University Center São Camilo, São Paulo, 2015.

Introduction: Hepatocellular carcinoma is one of the cellular changes that has most contributed to the high incidence of cancer and mortality worldwide. Currently magnetic resonance imaging (MRI) is the most suitable method for diagnosis of liver diseases. The diagnostic accuracy of this test increases significantly when performed after intravenous injection of paramagnetic contrast, especially those with liver-specific features. **Objective:** To study the contribution of hepato-specific contrast used in MRI for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. **Materials and Methods:** A retrospective study was conducted in which, it was selected in an electronic medical record: MRI scans of the abdomen of patients treated at a private clinic in São Paulo between 2012 and 2015. It was included only patients who first undergone the examination with conventional contrast (Dotarem®, Guerbet, Aulnay-sous Bois, France) and later with the hepato-specific contrast (Primovist®, Bayer HealthCare, Berlin, Germany). It was also established that the time between the tests did not exceed five months. Considering this, the composition of the sample consisted of 15 subjects (F: 10; M: 5), aged between 24 and 74 years (mean = 44) and the mean interval between examinations was 2 months. All tests were performed at 3.0 T equipment gradient of 43 mT / m (Magnetom® skyra and Magnetom® Verio, Siemens, Erlangen, Germany). The post contrast was acquired with an echo gradient planar pulse sequence type Volumetric Interpolated Breath-hold 3D Examination phase (VIBE®, Siemens, Erlangen, Germany) pondered in T1 with about 20 seconds long each measure and followed a specific protocol for each means of intravenous contrast. The analysis was carried out in LEONARDO® work platform (DR / DAS VA30A, Siemens, Erlangen, Germany). **Results and Discussion:** The hepato-specific contrast was indicated for patients whose radiological findings could not be characterized morphologically. Patients with a large amount of nodules (Group A - n = 3) performed a second test to characterize the lesions and distinguish malignant from benign trends. While patients who had a certain amount of nodules (Group B - n = 12) performed the second test to confirm the diagnosis and evaluation of nodules found. Still in the evaluation of Group B, the amount of nodules was recorded in greater accuracy after using the Primovist®. In 25% there was a reduction in the number of nodules, whereas in 16.6% there was an increase in this number. Finally it was characterized radiological findings in preserved livers (nodules with benign trend) and not preserved (nodules with malignant tendency, except for one case). **Conclusion:** The administration of hepato-specific contrast allows count the number of nodes that the exam with conventional contrast, was described as undetermined. Furthermore, it increased the precision of the count in those who had a number of nodes. It was also possible to identify the hepatic preservation, and correlation type found node (97% of cases) preserved and non-preserved livers.

Keywords: Hepatocellular carcinoma - diagnosis, Magnetic resonance imaging, Contrast medium, Liver diseases.

SUMÁRIO

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVO.....	11
3. REVISÃO DE LITERATURA	12
3.1 Hepatocarcinoma	12
3.2 Métodos diagnósticos.....	13
3.3 Ressonância magnética	14
3.3.1 O hidrogênio e a ressonância magnética	14
3.3.2 Movimentos característicos do próton.....	14
3.3.3 Radiofrequência	16
3.3.4 Efeitos de relaxação	17
3.4 Contrastes paramagnéticos.....	18
3.4.1 Advertências, precauções e contraindicações	19
3.4.2 Gadolínio	20
3.4.3 Contrastes hepato-específicos	21
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	24
4.1 Casuística.....	24
4.1.1 Critérios de inclusão	24
4.1.2 Delineamento da amostra	24
4.2 Protocolo e técnicas de exame	25
4.2.1 Preparo e posicionamento do paciente	25
4.2.2 Protocolo de aquisição das imagens por ressonância magnética	25

4.2.3 Pós processamento das imagens	27
5. RESULTADOS	28
6. DISCUSSÃO	33
7. CONCLUSÃO.....	35
REFERÊNCIAS	36
ANEXOS	
ANEXO A - Tabela de dados dos pacientes que compõe a amostra	39
ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética Institucional	40

1. INTRODUÇÃO

O hepatocarcinoma ou carcinoma hepatocelular (HCC) é uma das alterações celulares que mais tem contribuído para maior incidência de câncer e mortalidade em diversos países. A detecção e tratamento desde o início de seu desenvolvimento (fase assintomática) é de fundamental importância, uma vez que pode proporcionar aos pacientes um prognóstico melhor (CHEN et al., 2014). Este tipo de câncer, quando detectado após os primeiros sintomas em pacientes que não iniciaram o tratamento, infelizmente não possibilita mais que alguns meses de vida (GOMES et al., 2013).

As alterações oncológicas relacionadas ao sistema hepático são classificadas em benignas e malignas. As principais deste primeiro grupo são hemangioma, adenoma e hiperplasia nodular, já as neoplasias malignas de maior incidência são HCC e o colangiocarcinoma. A diferenciação entre estes, em sua vasta maioria, se dá por diagnóstico por imagem e biopsias são raramente necessárias (COELHO et al., 2011).

O HCC tem maior incidência em indivíduos do sexo masculino e em pessoas portadoras de cirrose, independentemente de sua etiologia, devido ao aumento das atividades inflamatórias e regenerativas dos hepatócitos nessa condição. O Hospital das Clínicas da cidade de São Paulo, registra que aproximadamente 90% dos pacientes com HCC estão associados a cirrose (ALVES; MELLO, 2012).

Atualmente a imagiologia dispõe de diversas modalidades para diagnóstico de uma grande variedade de doenças, inclusive as hepáticas. A mais utilizada na detecção do HCC é a ressonância magnética (RM) com contraste. Para estes casos, os meios de contraste são administrados por via endovenosa (EV) e possibilitam tanto a localização quanto a caracterização das lesões hepáticas (PATEL et al., 2014).

Essas formulações farmacêuticas aplicadas para aumentar o contraste tecidual e que podem ser utilizados nos protocolos de abdome são classificadas como não específicas ou hepato-específicas. Esta primeira é a mais utilizada na rotina dos exames de RM, se caracteriza por sua composição a base de gadolínio (Gd) e distribuição nos espaços extracelulares, intra e extravascular independentemente do tecido, portanto seu padrão de impregnação está diretamente associado à distribuição dos vasos. A aquisição de imagens dinâmicas

com este tipo de contraste já foi estabelecida e se distribui nas seguintes fases: arterial, portal, equilíbrio e tardia, sendo que na fase arterial é possível observar a impregnação disforme e precoce pelo HCC. Já os contrastes hepato-específicos, apesar de possuírem também em sua composição o Gd, são notadamente absorvidos pelas células hepáticas (hepatócitos e células de Kupffer) pois possui propriedades lipossolúveis e contém substâncias baseadas em ferro supramagnético (BITTENCOURT et al., 2013).

Os contrastes hepato-específicos, por suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, são capazes de atribuir maiores valores diagnósticos à fase contrastada do exame pois permite a diferenciação do HCC dos outros tipos de doenças hepáticas, além de possibilitar a visualização de lesões muito pequenas (BITTENCOURT et al., 2013).

2. OBJETIVO

Estudar a contribuição do contraste hepato-específico aplicado na RM para o diagnóstico do hepatocarcinoma.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Hepatocarcinoma

O fígado é responsável pelo metabolismo de diversas substâncias em nosso organismo, incluindo as carcinogênicas presentes no ambiente ou até mesmo nos alimentos, por tanto ainda é uma barreira determinar quais tipos de carcinógenos são responsáveis pelo desenvolvimento do HCC. Atualmente, já se sabe que o dimetil-aminoazobenzeno, corante para alimentos já em desuso, tem correlação positiva com o HCC, além de substâncias químicas como álcool, pesticidas, solventes orgânicos e alguns hidrocarbonetos que trabalhadores de postos de gasolina, da indústria petroquímica e agrícolas podem estar expostos (ALVES; MELLO, 2012).

Além das causas já descritas este tipo de câncer também pode ter como fator externo para seu desenvolvimento o vírus da hepatite, que causa lesões hepáticas e com isto o processo de regeneração crônica dos hepatócitos (GOMES et al., 2013).

Esta neoplasia está associada a um elevado número de óbitos, pois as metástases associadas se dão tanto pelos ramos da veia porta quanto pela via hematogênica, podendo atingir os pulmões, intestino, ossos, coração e rins (ALVES; MELLO, 2012).

Atualmente o HCC é considerado o tumor primário mais frequente e a terceira causa de morte por câncer no mundo. Seu desenvolvimento está fortemente relacionado com o fígado cirrótico, uma vez que, nesta condição os hepatócitos estão em constante regeneração e este processo pode levar à mutações genéticas resultando em uma célula tumoral (GALINDO et al., 2012).

O processo que envolve a diferenciação celular compreende uma série de etapas. Uma destas está relacionada a ativação ou inativação de determinados genes para que a nova célula possa cumprir suas funções biológicas. Quando há intercorrências no processo de replicação celular, ocorre um fenômeno conhecido como carcinogênese, que é caracterizado pela produção de células incapazes de exercerem as mesmas funções da célula-mãe (NAVES; MORENO, 2000).

As células carcinogênicas também são capazes de se multiplicar, porém de forma desordenada, e ao contrário das células saudáveis, essas não possuem a

capacidade de parar de responder ao estímulo proliferativo, ou seja, as células tumorais são imortais (NAVES; MORENO, 2000).

A progressão do HCC não depende apenas da multiplicação desordenada das células. Com o aumento da massa tumoral a necessidade de vasos sanguíneos que sejam capazes de irrigar até as células mais internalizadas aumenta. Para que isto seja possível, o corpo inicia o processo de angiogênese, que consiste na formação de novos vasos sanguíneos a partir de outros já existentes. Entretanto, a angiogênese que ocorre normalmente nos processos fisiológicos não é a mesma observada nos casos de câncer. Nestes casos o processo não é autolimitado e pode dar origem a vasos anômalos com fluxo sanguíneo irregular (AGUERREVERE, 2009).

Os sintomas que se manifestam durante o desenvolvimento da doença não são considerados específicos e incluem dores abdominais, tumoração palpável no lado direito do abdome, distensão abdominal, icterícia, perda de peso, ascite, hemorragia digestiva, em geral, sintomas relacionados à perda da função hepática (GOMES et al., 2013).

3.2 Métodos diagnósticos

O HCC pode ser diagnosticado por meio de diversos exames tais como ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC), RM, biópsia, além de exames laboratoriais que buscam marcadores presentes em um quadro de doença hepática (CHO; CHOI, 2015).

O teste sorológico mais utilizado para diagnóstico do HCC é a dosagem de alfa-fetoproteína (AFP), que é sintetizada no fígado de recém-nascidos. Após o nascimento é possível notar que os níveis séricos desta proteína decaem gradualmente, uma vez que é produzida por hepatócitos imaturos. Desta maneira, quando há elevação nos níveis de AFP pode-se dizer que há presença de células jovens responsáveis pela produção da mesma (GONZÁLEZ, 2013).

A vantagem dos exames de imagem é que são métodos não invasivos, apesar de um dos exemplos citados (TC) oferecer riscos à saúde a longo prazo, pois utiliza radiação ionizante (raios X) e a exposição periódica pode oferecer riscos como o desenvolvimento de neoplasias (PARENTE, 2013).

3.3 Ressonância magnética

A RM tem sido considerada um método diagnóstico altamente sensível na detecção de lesões hepáticas, principalmente as de menores dimensões, o que torna este exame padrão ouro no diagnóstico do HCC. Assim como outros tipos de exames, a RM também possui suas desvantagens, como por exemplo, o alto custo (que impossibilita o acesso de uma parcela da população), contraindicações ao meio de contraste, impedimento à exposição do campo magnético (marca-passo, implantes metálicos, gestantes até o terceiro mês de gestação), pacientes claustrofóbicos que não conseguem se subter ao exame, além do desconforto de permanecer imóvel durante a aquisição das imagens, pois o mínimo movimento pode causar artefatos (QUEIROZ et al., 2013).

3.3.1 O hidrogênio e a ressonância magnética

A imagem de RM é formada basicamente a partir da interação de um campo magnético externo (B_0), o pulso de radiofrequência (RF) e um determinado átomo do corpo. Neste caso o átomo principal neste processo é o hidrogênio (H^+) pois, além de estar presente em maior quantidade, é o mais simples por ter apenas um único próton, possui o maior momento magnético e seu comportamento difere de forma notável em tecidos sadios e tecidos patológicos (MAZZOLA, 2009).

3.3.2 Movimentos característicos do próton

O próton de H^+ possui características fundamentais no processo de formação da imagem por ser capaz de realizar um movimento conhecido como *spin*, que consiste na rotação ao redor de seu próprio eixo, além de ser uma partícula com carga positiva capaz gerar seu próprio campo magnético com um momento magnético associado (como um ímã ou um dipolo) (HAGE; IWASAKI, 2009).

Para entender melhor como os prótons se comportam dentro da sala de exame, deve-se considerar que a temperatura média do corpo humano ($36^{\circ}C$) e o

campo magnético da Terra (3×10^{-5} T), é uma combinação que resulta em uma orientação indefinida dos prótons no corpo (figura 1) (MAZZOLA, 2009).

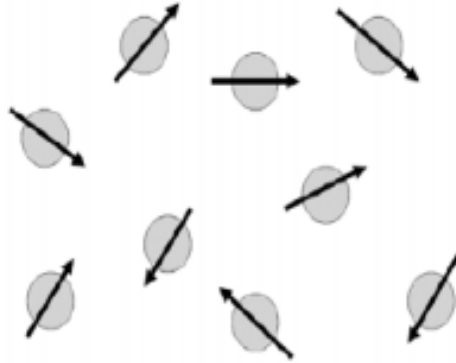


Figura 1 – Representação dos prótons de hidrogênio e seus vetores de direção

Fonte: (HAGE; IWASAKII, 2009)

Quando o paciente é exposto a um campo magnético superior ao da Terra (entre 0,2 T e 3,0 T) os prótons passam a sofrer influência deste e irão se dispor tanto de forma paralela quanto antiparalela ao B_0 aplicado (figura 2) (MAZZOLA, 2009).

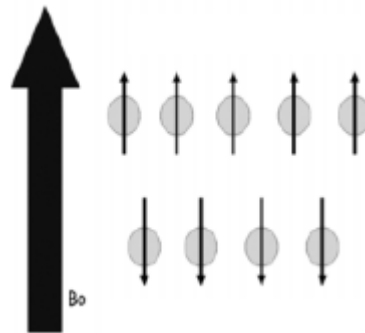


Figura 2 – Direcionamento dos prótons de hidrogênio perante um campo magnético

Fonte: (HAGE; IWASAKII, 2009)

As diferentes orientações dos prótons em relação ao B_0 representam níveis de energia distintos, sendo assim, os que estão alinhados paralelamente ao B_0 estão em menor estado de energia em relação aos que estão dispostos de forma antiparalela, que estão em maior estado de energia. Desta forma é possível chegar a um componente de magnetização resultante M_0 , ou seja, vetores que resultam do

cancelamento dos que estão dispostos para cima e dos que estão para baixo (MAZZOLA, 2009).

Para entender o processo de formação da imagem, também é necessário entender um segundo movimento realizado pelos prótons de H^+ , denominado de precessão, que é o resultado da tentativa de alinhamento dos prótons junto ao *spin*. Este movimento é realizado ao redor do eixo z que representa a direção na qual o B_0 principal é aplicado (figura 3) (HAGE; IWASAKII, 2009).

Os movimentos realizados pelos prótons sob a influência do B_0 aplicado podem ser observados em três diferentes planos definidos pelos eixos x, y (transversal) e o eixo z (longitudinal) (MAZZOLA, 2009).

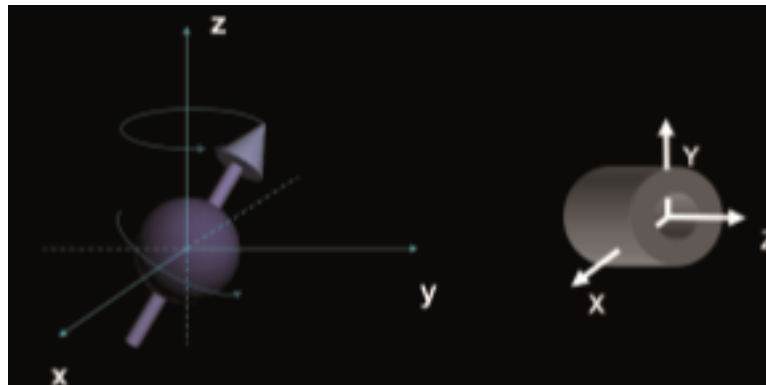


Figura 3 – Eixos e coordenadas utilizados na RM

Fonte: (MAZZOLA, 2009)

3.3.3 Radiofrequência

A radiofrequência é um importante componente para que ocorra a indução de sinal em uma bobina capaz de realizar a leitura do exame, uma vez que, não é possível detectar sinal quando a bobina está posicionada de forma perpendicular ao plano transversal (MAZZOLA, 2009).

Para que M_0 possa ser deslocado do plano longitudinal para o transversal é aplicado um pulso de radiação eletromagnética ou pulso de 10° a 90° , dando origem a M_{xy} . Este pulso é aplicado por um período suficiente para que haja o deslocamento

de M_0 de um plano a outro. Em suma, a RF faz com que os prótons de H^+ precessem no plano transversal por alguns instantes (HAGE; IWASAKII, 2009).

3.3.4 Efeitos de relaxação

Com o término do efeito da RF ocorre um fenômeno conhecido como relaxação, que consiste no retorno dos prótons ao plano longitudinal (HAGE; IWASAKII, 2009).

O processo de relaxação envolve dois tipos distintos de interação: relaxação *spin-rede* e *spin-spin* que caracteriza as imagens ponderadas em T1 e T2 respectivamente (MAZZOLA, 2009).

As imagens com características T1 são obtidas a partir da relaxação longitudinal, ou seja, quando os prótons retornam ao equilíbrio após um pulso de 90° . Desta maneira T1 é obtido após o núcleo recuperar 63,2% do valor original de M_0 (figura 4). Já as imagens ponderadas em T2 são obtidas a partir da relaxação transversal, quando 63,2% do sinal é perdido (figura 5) (HAGE; IWASAKII, 2009).

A imagem ponderada em T1 possui algumas características que permitem sua identificação, por exemplo, o tempo que as moléculas menores demoram para relaxar é maior quando comparado com moléculas maiores, desta forma irão emitir intensidade de sinal diferentes. Utilizando agora como exemplo a água, maior reservatório de H^+ no corpo, quando encontrada em sua forma livre tem o valor de T1 aumentado em relação ao valor da água ligada a proteínas, o inverso se aplica ao aumento dos valores de T2 (HAGE; IWASAKII, 2009).

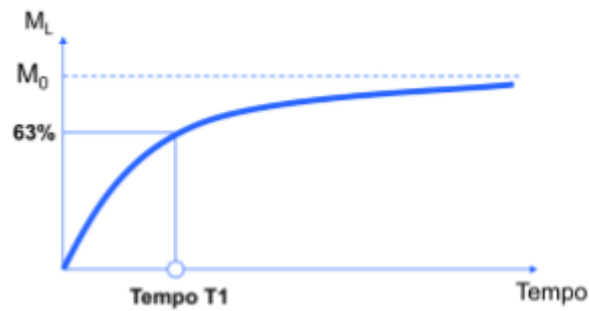


Figura 4 – Retorno da magnetização longitudinal

Fonte: (MAZZOLA, 2009)

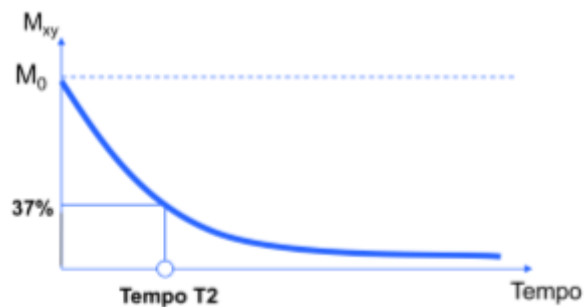


Figura 5 – Decaimento da magnetização transversal

Fonte: (MAZZOLA, 2009)

3.4 Contrastes paramagnéticos

Os meios de contraste são substâncias utilizadas nos exames de imagem com o objetivo de facilitar o diagnóstico do local examinado, uma vez que as áreas impregnadas com este são capazes de produzir um sinal diferente dos outros tecidos (CIFUENTES; AGUIRRE, 2014).

Os contrastes utilizados na RM são à base de quelatos de Gd, um íon paramagnético utilizado com este objetivo desde 1980. Com os avanços na indústria farmacêutica, hoje podem ser encontrados em duas categorias distintas: extracelular inespecífico e intracelular específico. O que basicamente os difere são as moléculas quelantes que transportam o Gd (ELIAS et al., 2008).

Outra diferença entre os meios de contraste é que a dose de contraste intracelular específico necessária para a aquisição das imagens é a metade da utilizada para contrastes não específicos, ou seja, 0,1mL/kg é o suficiente para realização do protocolo (BORMANN et al., 2015).

Na impossibilidade de se obter um diagnóstico preciso somente com as sequências habituais do protocolo utilizado, os contrastes à base de Gd são fundamentais na detecção e caracterização dos achados radiológicos, como processos inflamatórios e tumores. Isto se deve ao fato do Gd ser capaz de causar alterações no campo magnético dos prótons de H⁺ e isto resulta na liberação de energia para o meio, e conseqüentemente queda nos tempos de relaxação T1 e T2. Entretanto estes contrastes são comercializados como um agente de realce para T1, uma vez que a dose necessária para seja possível observar o realce em T2 é muito elevada (WESTBROOK, 2010).

3.4.1 Advertências, precauções e contraindicações

Não há contraindicações absolutas para o uso do Gd. Entretanto alguns cuidados devem ser tomados em situações específicas, como os casos de hipersensibilidade aos componentes do contraste, por exemplo, neste caso recomenda-se que o paciente realize o preparo com medicamentos que evitem a reação alérgica após o exame (PRIMOVIST®/ Ácido Gadoxético: solução injetável. Bayer HealthCare, Berlim, Alemanha, 2012. Bula de remédio).

Outros pacientes que também necessitam de mais atenção são aqueles que já tiveram reação a outros meios de contraste: asmáticos, cardiopatas, nefropatas, pacientes que receberam transplante de fígado recentemente ou receberá em breve (PRIMOVIST®/ Ácido Gadoxético: solução injetável. Bayer HealthCare, Berlim, Alemanha, 2012. Bula de remédio).

A maioria das reações alérgicas associadas ao uso do contraste ocorrem em média em um intervalo de 30 minutos, portanto o paciente que é submetido a este procedimento deve ser monitorado durante este período a partir da administração do mesmo (PRIMOVIST®/ Ácido Gadoxético: solução injetável. Bayer HealthCare, Berlim, Alemanha, 2012. Bula de remédio).

3.4.2 Gadolínio

O Gd é considerado um metal pesado e em sua forma livre causa grande toxicidade ao corpo. Desta maneira, para que possa ser administrado de forma segura os contrastes são aplicados sob a forma de quelatos, isto é, o Gd é administrado junto com moléculas orgânicas que formam ligações estáveis com este elemento químico (ARAÚJO; BITTENCOURT, 2014).

Os quelatos de Gd utilizados estão disponíveis em duas configurações distintas: os que possuem estrutura linear, com composição mais simplificada e maior exposição do Gd, aumentando assim a possibilidade de dissociação do composto e possíveis reações; e os quelatos com estrutura macrocíclica, considerados mais estáveis por serem moléculas maiores e ramificadas (ARAÚJO; BITTENCOURT, 2014).

O quelato mais utilizado para ligar-se ao Gd é o ácido dietileno triaminopentacético (DTPA), capaz de se ligar a oito dos nove sítios de ligação do Gd, o nono sítio fica disponível para que as moléculas de água também possam se ligar a ele (WESTBROOK, 2010).

Além da via endovenosa, o Gd também pode ser administrado via oral, retal ou até mesmo injetado diretamente em uma estrutura, como uma articulação, por exemplo (WESTBROOK, 2010).

Esses meios de contraste são considerados fortemente seguros, uma vez que raramente são observadas reações adversas após seu uso. Estas quando ocorrem são avaliadas em sua grande maioria como efeitos adversos leves e dificilmente evoluem para um quadro moderado ou grave. Os sintomas mais comuns relatados são cefaleia, tontura, vasodilatação, náusea e vômitos (ARAÚJO; BITTENCOURT, 2014).

3.4.3 Contraste hepato-específico

No Brasil o único contraste hepato-específico autorizado para uso clínico é o ácido gadoxético (Primovist[®], Bayer HealthCare, Berlim, Alemanha). Esta categoria de contraste possibilita a avaliação e caracterização de lesões hepáticas, uma vez que nódulos malignos com medidas inferiores a 1,0 cm raramente são detectados nos exames de RM (REIS; BARONI, 2015).

Administrado via EV, o contraste é distribuído rapidamente pelo sistema vascular e aproximadamente 50% do volume injetado é captado pelos hepatócitos funcionantes, possibilitando não só a aquisição de imagens com características exclusivamente hepáticas, mas também imagens das vias biliares na fase mais tardia quando é possível observar a excreção do contraste (REIS; BARONI, 2015).

O ácido gadoxético tem sua captação mediada por um complexo iônico chamado gadoxetato, que compreende o ligante etoxibenzil-dietilenotriamina-pentacético (EOB-DTPA) e o Gd. Devido a propriedade lipossolúvel deste composto é possível observar sua distribuição bifásica quando injetado no organismo. Durante as fases dinâmicas do exame de RM (arterial, portal e tardia), o contraste se distribui por via endovenosa para o espaço extracelular assim como os outros contrastes não específicos à base de Gd, mas posteriormente é captado de modo progressivo pelos hepatócitos com funções preservadas. Este efeito que o ácido gadoxético exerce, tanto extracelular quanto hepatobiliar, o classifica como um meio de contraste de ação mista. As células hepáticas que já perderam sua funcionalidade não podem captar o contraste e desta forma a lesão poderá ser classificada morfológica e funcionalmente devido a ausência de sinal na região (BORMANN et al., 2015).

Os ensaios clínicos realizados pelo fabricante (Bayer HealthCare, Berlim, Alemanha) envolveram três populações diferentes: pessoas com idade superior a 65 anos, pacientes com disfunção hepática e renal. Não foram realizados testes em pacientes com idade inferior a 18 anos, portanto o uso deste meio de contraste não é indicado para esta população. Para o grupo de idosos não houve necessidade de adaptação da dose, ou seja, esta pode ser a mesma que a utilizada para pacientes jovens, apesar de que o tempo de exposição sistêmica ao contraste (2,3 horas) foi o segundo mais longo entre os grupos quando comparado ao controle (1,8 horas). Em relação a dose, o mesmo foi observado nos pacientes com disfunção hepática, a

dose utilizada para este grupo não precisa ser ajustada e o tempo de exposição sistêmica foi o mais elevado (2,6 horas). Por fim, a população com problemas renais, na qual o tempo de exposição ao meio de contraste foi de 2,2 horas. Ao contrário dos outros dois grupos nos quais o fabricante garante que não há necessidade de ajustes na dose aplicada, para os pacientes com insuficiência renal o mesmo não recomenda que este ajuste seja feito, uma vez que a eficácia do contraste poderá não ser a mesma. Neste caso, os benefícios do uso do meio de contraste devem ser analisados cuidadosamente (PRIMOVIST®/ Ácido Gadoxético: solução injetável. Bayer HealthCare, Berlim, Alemanha, 2012. Bula de remédio).

O realce das lesões hepáticas está diretamente ligado à expressão e atividade de proteínas de transporte presente nos hepatócitos, neste caso o polipeptídeo 1 transportador de ânion orgânico dependente de adenosina trifosfato (OATP1), transportador responsável não só pela captação do meio de contraste, mas também da bilirrubina. Portanto, a elevação desta, pode comprometer a eficácia do contraste, uma vez que competem pelo mesmo transportador. Já a excreção do composto é realizada nos canalículos biliares e depende diretamente do transportador canalicular de ânions orgânicos multiespecíficos (cMOAT) (FRANSCISCO et al., 2014).

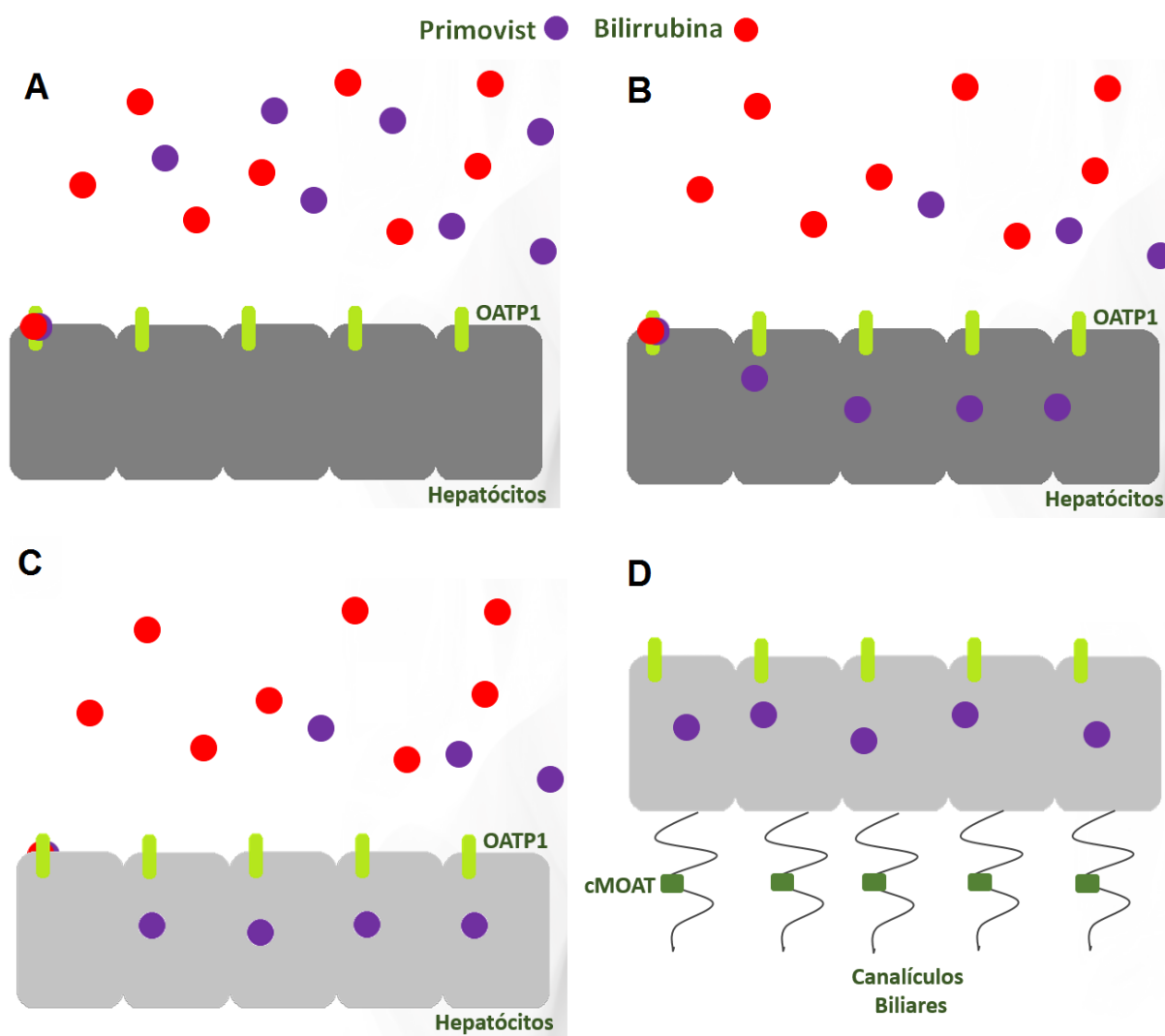


Figura 6 – Processo de absorção e excreção do Primovist® pelos hepatócitos. Observa-se que tanto a bilirrubina (círculos vermelhos), quanto o meio de contraste (círculos roxos) competem pela mesma proteína de membrana (OATP1) para entrar na célula hepática (A). Uma vez captado pelos hepatócitos (B) o Primovist® é capaz de promover o realce destes (C) e por fim é excretado através dos canalículos biliares com o auxílio do (cMOAT) (D).

A aquisição das imagens obtidas com o contraste não específico também é possível com o ácido gadoxético. Estas são captadas nas fases arterial, portal e tardia. A diferença está nas imagens obtidas na fase biliar, aproximadamente 20 minutos após a administração do contraste, na qual será possível observar o fígado com hiperintensidade de sinal e os vasos com hipodensidade, já que não há mais contraste em circulação (FRANSCISCO et al., 2014).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho utilizou dados do projeto de pesquisa “Avaliação dos efeitos do pisolato de piridoxina - metadoxina – (matadoxil =) na doença hepática gordurosa não alcoólica: estudo piloto” aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo, sob o número 0663/09.

4.1 Casuística

Para realização deste trabalho foi realizado um estudo retrospectivo no qual foram selecionados exames de RM de abdome de pacientes atendidos na Clínica CURA Imagem e Diagnóstico entre os anos de 2012 e 2015.

4.1.1 Critérios de Inclusão

Os pacientes foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de inclusão:

- Pacientes que primeiramente realizaram o exame com o contraste convencional (Dotarem[®], Guerbet, Aulnay-sous Bois, França) e posteriormente com o contraste hepato-específico (Primovist[®], Bayer HealthCare, Berlim, Alemanha).
- O prazo entre os exames não ultrapassou um período maior que cinco meses.

4.1.2 Delineamento da amostra

Apesar de alguns pacientes realizarem acompanhamento semestral/anual na clínica e possuírem diversos exames com ambos os contrastes, foram utilizados apenas o último exame realizado com o Gd e o primeiro com ácido gadoxético. Todos os exames que utilizaram o contraste hepato-específico foram realizados após indicação da médica especialista.

Desta forma, a composição da amostra foi de 15 indivíduos, sendo 10 do sexo feminino e cinco do masculino. A faixa etária média dos pacientes é de 44 anos, variando entre 24 e 74 anos e realizaram os exames num intervalo médio de 2 meses.

4.2 Protocolos e técnicas de exame

4.2.1 Preparo e posicionamento do paciente

Para realização do exame foi necessário que o paciente permanecesse em jejum durante quatro horas, respondesse ao questionário de contraindicações à RM e fosse medicado com uma droga antiespasmódica por via endovenosa 10 minutos antes do exame.

O paciente foi posicionado em decúbito dorsal, braços estendidos acima da cabeça e com os pés primeiro em relação ao equipamento de RM. Para captação de sinal foi colocada sobre o paciente uma bobina de coluna. Uma vez o paciente centrado na mesa de exame, pôs-se a bobina de arranjo-de-fase (*phased-array*, Siemens, Erlangen, Alemanha).

4.2.2 Protocolo de aquisição das imagens por ressonância magnética

Afim de evitar variação nos critérios utilizados para avaliação de cada paciente, todos os exames foram realizados em equipamentos 3,0 T e gradiente de 43 mT/m (Magnetom® Skyra e Magnetom® Véro, Siemens, Erlangen, Alemanha).

As bobinas utilizadas foram a de radiofrequência de corpo, presente no próprio equipamento, usada para a excitação, e a de arranjo-de-fase junto com a de coluna para a recepção do sinal de RM.

O exame de RM foi realizado no nível do fígado, com sequências em apneia e com monitorização respiratória. Na Tabela 1 há um resumo dos parâmetros físicos das sequências utilizadas.

Tabela 1 - Parâmetros das sequências de RM utilizadas no protocolo para equipamento 3,0 T

Sequência	Nº de imagens	Espessura (mm)	TR (ms)	TE (ms)	Matriz	CDV (mm)
Axial T2 HASTE	25	3,0	2000	83	167 x 256	280 – 350
Axial T2 HASTE Fat sat*	25	3,0	2000	83	167 x 256	280 – 350
Coronal T2 HASTE	20	3,0	2000	83	167 x 256	280 – 350
Sagital T2 HASTE	20	3,0	2000	83	167 x 256	280 – 350
Axial T1 CSI em fase	35	3,0	173	2,2	167 x 256	280 – 350
Axial T2 CSI fora de fase	35	3,0	173	1,1	167 x 256	280 – 350
Axial VIBE T1 Gd**	118	1,8	3,23	1,3	179 x 256	280 – 350

* Fat Sat = Saturação de gordura. ** VIBE = Exame em apneia com interpolação volumétrica.

A fase contrastada aconteceu sempre ao final do exame, utilizando punção venosa periférica em membro superior e injetora de contraste mecânica com velocidade de injeção de 3,0 mL/s. Para a captação das imagens por RM aplicou-se uma sequência do tipo gradiente-eco eco planar *Volumetric Interpolated Breath-hold Examination 3D* (VIBE®, Siemens, Erlangen, Alemanha) ponderada em T1 com cerca de 20 segundos de duração a cada medida.

O volume de contraste foi calculado de acordo com o peso do paciente, de acordo com a fórmula:

- I. $\text{Volume}_{\text{contraste Gd}} = \text{Peso (Kg)} \times 0,2 \text{ mL}$
- II. $\text{Volume}_{\text{Primovist}^{\text{®}}} = \text{Peso (Kg)} \times 0,1 \text{ mL}$

Na primeira parte do exame foi realizada a fase pré contraste, que serviu como referência para as subtrações digitais. Em seguida, após a injeção do meio de contraste obteve-se quatro intervalos de 20s, 70s, 120s, 300s, correspondendo às fases, arterial, portal, equilíbrio e tardia, respectivamente. Esse protocolo foi aplicado da mesma forma tanto para a fase contrastada com Gd quanto com o ácido gadoxético.

Exclusivamente para o contraste hepato-específico foram adicionadas outras duas fases, uma com 10 e outra com 20 minutos após a injeção de contraste. Isto se fez necessário devido às propriedades farmacocinéticas deste contraste que promovem nestes períodos as fases hepáticas e biliares, respectivamente.

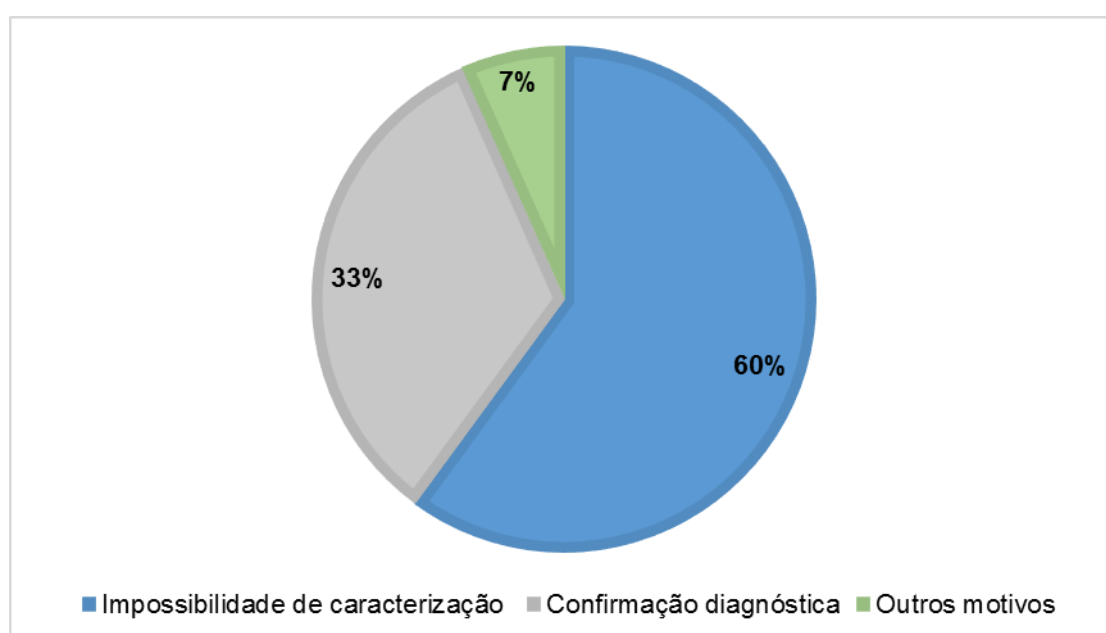
4.2.3 Pós processamento das imagens

A análise dos resultados foi realizada na plataforma de trabalho LEONARDO[®] (DR/DAS VA30A, Siemens, Erlangen, Alemanha) com as ferramentas *Viewing* e *3D*. Os exames foram laudados por uma médica radiologista com experiência de 20 anos em RM da região abdominal.

5. RESULTADOS

Os exames realizados com o contraste convencional (inespecífico) mostraram situações que levaram à indicação de um novo exame com o contraste hepato-específico. A principal delas foi a impossibilidade de caracterização e diferenciação das lesões, mas o ácido gadoxético também foi indicado para os casos que necessitavam apenas da confirmação diagnóstica (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Motivos para o uso do Primovist®



A razão pela qual a maioria dos achados radiológicos não puderam ser diferenciados se divide em dois grupos:

Grupo A (n = 3) – composto por pacientes nos quais os achados radiológicos, após a análise por RM com Gd, determinavam um número incontável de nódulos e dentre estes foi possível identificar os de maior importância (suspeita) radiológica.

Grupo B (n = 12) – composto por pacientes nos quais os achados radiológicos, após a análise por RM com Gd, possuíam um número determinado de nódulos.

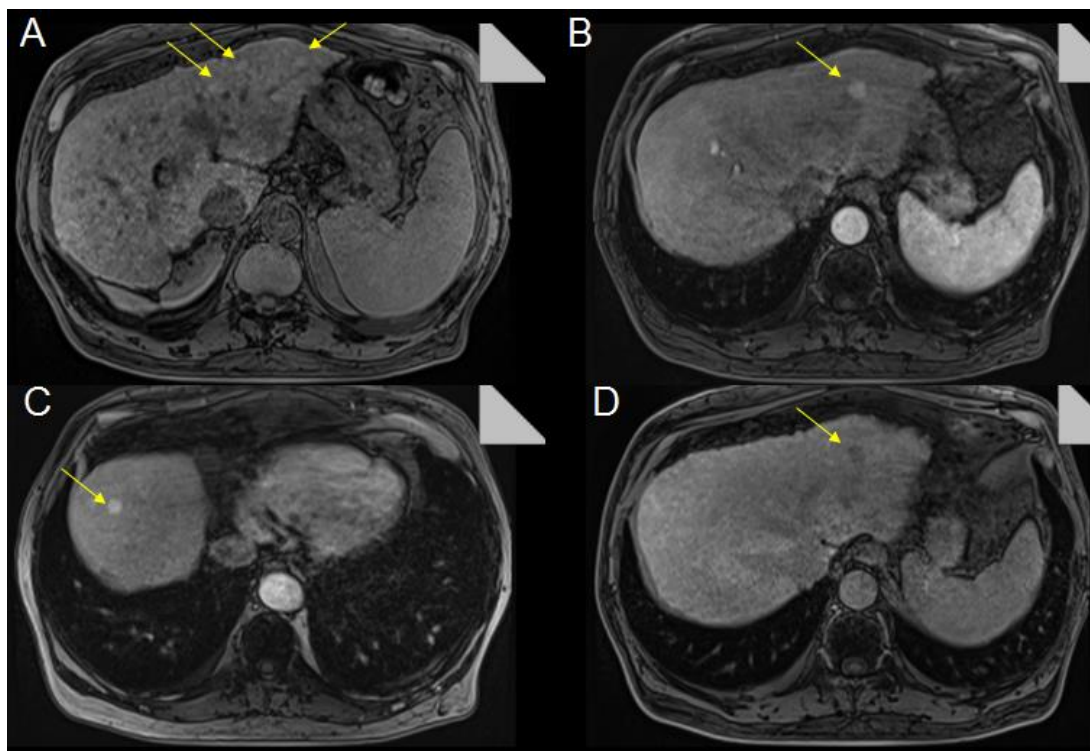


FIGURA 7 – Imagens axiais ponderadas em T1 adquiridas por sequência de pulso VIBE de paciente com fígado não preservado. Observa-se a presença de múltiplos nódulos apresentando níveis diferentes de contrastação nas fases pré contraste (A), portal (B, C) e tardia (D) de 20 minutos.

Fonte: Clínica CURA Imagem e Diagnóstico

A Tabela 2 demonstra a capacidade do contraste hepato-específico quando comparado com o contraste paramagnético convencional (Gd) na diferenciação e caracterização dos achados radiológicos de maior importância distinguindo-os entre benignos e malignos.

Tabela 2 – Diferenciação dos nódulos de importância radiológica no Grupo A (1º exame com Gd e 2º exame com Primovist®)

	<i>Gadolínio</i>	<i>Primovist®</i>
Paciente 2	Inúmeras áreas com aspecto nodular	3 nódulos de importância radiológica
Paciente 10	Inúmeras áreas com aspecto nodular	Nenhum nódulo de importância radiológica
Paciente 12	Inúmeras áreas com aspecto nodular	8 nódulos de importância radiológica

Para o grupo B, com nódulos capazes de serem contabilizados, o Primovist® permitiu uma maior precisão na determinação do número, demonstrado na Tabela 3. Com isso, em 25% da amostra (n = 3) houve redução na quantidade de nódulos contrastados. Já o contrário, em 16,6% da amostra (n = 2) observou-se um aumento do número de nódulos. Os outros sete pacientes pertencentes ao grupo B não apresentaram alteração na contagem de nódulos.

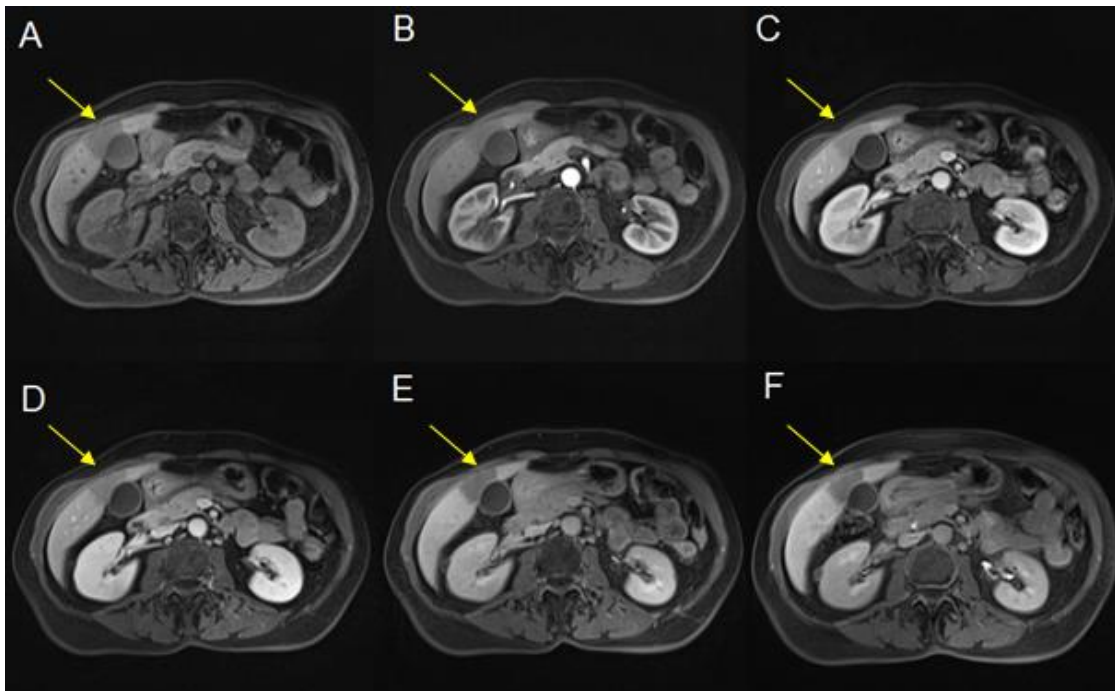


FIGURA 8 – Imagens axiais ponderadas em T1 adquiridas por sequência de pulso VIBE de paciente com fígado preservado apesar da presença de nódulo.

Observa-se a presença de nódulo com diferentes níveis de contrastação nas fases pré contraste (A), arterial (B), portal (C), tardia (D), tardia de 10 minutos (E) e tardia de 20 minutos (F).

Fonte: Clínica CURA Imagem e Diagnóstico

Tabela 3 – Comparação da determinação do número de nódulos para os diferentes tipos de contraste.

	<i>Número de Nódulos</i>	
	Gadolínio	Primovist®
<i>Paciente 1</i>	6	5
<i>Paciente 3</i>	4	3
<i>Paciente 5</i>	2	1
<i>Paciente 6</i>	0	1
<i>Paciente 10</i>	1	4

Outro aspecto analisado foi a morfologia do fígado e seu comportamento após a injeção de contraste.

Em 73% (n = 11) dos casos, os contornos, densidade da imagem e as dimensões hepáticas foram descritas como normais e dentro dos padrões apesar da presença dos nódulos. Enquanto nos outros 27% (n = 4) as características hepáticas estavam alteradas, tanto em relação ao seu tamanho quanto ao sinal emitido.

A correlação entre os nódulos dos pacientes com o fígado em condições normais em relação àqueles com algum tipo de alteração hepática é que nos primeiros eles são considerados provavelmente benignos, enquanto que nos segundos provavelmente malignos ou com capacidade de se diferenciar para um tumor maligno. Porém, em um caso (7%) o contraste hepato específico foi capaz de identificar um nódulo benigno num fígado não preservado.

A Tabela 4 abaixo relaciona quais tipos de nódulos foram encontrados em cada um dos grupos mencionados acima.

Tabela 4 – Caracterização dos nódulos encontrados na RM de abdome com contraste hepato-específico em fígados preservados e não preservados

	<i>HNF</i>	<i>Adenoma</i>	<i>Hemangioma</i>	<i>Displasia</i>	<i>HCC</i>
<i>Fígado preservado</i>	6	4	1	-	-
<i>Fígado não preservado</i>	-	-	1	2	1

6. DISCUSSÃO

Os tumores hepáticos estão entre os cinco tipos de câncer mais comuns no mundo (VELOSA, 2011), e com isso a necessidade de um diagnóstico precoce aumenta ainda mais, uma vez que se trata de uma doença silenciosa, com sintomas inespecíficos e alta mortalidade. O desenvolvimento de nódulos hepáticos está diretamente relacionado com o fígado cirrótico (SILVA; LEITE, 2005). Isto ficou bem evidente na amostra estudada, haja visto que três dos quatro pacientes cujos fígados foram descritos com características não preservadas apresentaram nódulos com tendências malignas.

Uma importante contribuição radiológica para a avaliação do fígado é a RM. Atualmente este é o método diagnóstico mais indicado e seguro, pois utiliza-se de ondas eletromagnéticas, não é invasiva e não utiliza radiação ionizante (VIEIRA; OLIVEIRA; CARNEIRO, 2014), ou seja, permite que o paciente realize o exame sem se preocupar com danos decorrentes a exposição sistêmica. Estas características contribuem para o conforto e segurança dos pacientes que necessitam realizar acompanhamento periódico.

A caracterização e identificação dos achados radiológicos não depende apenas de um exame morfológico de RM, há a necessidade de se associar ao estudo contrastado. Os contrastes paramagnéticos são de fundamental importância, pois são capazes de realçar regiões do fígado que não poderiam ser vistas sem sua aplicação (CIFUENTES; AGUIRRE, 2014). Entretanto, os contrastes hepato-específicos apresentam um diferencial significativo no diagnóstico final dos pacientes. Um dos aspectos mais significativos na amostra estudada foi a capacidade de se determinar com maior precisão a quantidade de nódulos observados, pois cinco dos 15 pacientes analisados apresentaram alteração uma alteração na contagem de nódulos.

Em geral, o ácido gadoxético foi de suma importância para a diferenciação e caracterização dos nódulos encontrados. No Grupo A o contraste permitiu identificar nos fígados com inúmeras áreas de aspecto nodular quais achados radiológicos eram de maior importância. Neste caso os resultados são extremamente relevantes pois no Paciente 2 foram detectados 3 nódulos compatíveis com HCC e no Paciente

12 oito dos inúmeros nódulos eram compatíveis com displasia, ou seja, os pacientes que antes receberam a mesma hipótese diagnóstica devido a falta de especificidade do Gd, após realizarem o exame com Primovist® foram diagnosticados de forma precisa e confiável. Além disso, em casos como estes – em que os pacientes apresentam uma quantidade incontável de nódulos – a biópsia se torna um procedimento inviável, uma vez que a RM não é capaz de direcionar as regiões de maior importância para a punção.

Já os pacientes que compõem o Grupo B, apesar de possuírem uma quantidade contável de nódulos, apresentaram diferença na contagem destes quando comparado o exame realizado com Gd e posteriormente com Primovist®. Esta alteração no número de achados radiológicos variou em uma unidade para mais ou para menos em quatro dos cinco pacientes. O Paciente 10 apresentou aumento de três nódulos na presença do contraste hepato-específico, isso porque este é capaz de detectar lesões de tamanhos ínfimos e também devido a fase hepatobiliar (BITTENCOURT et al., 2013).

Independente da condição que separa os casos em dois grupos distintos (Grupo A e Grupo B), o Primovist® permitiu uma avaliação precisa e segura para que posteriormente esses pacientes fossem direcionados à uma conduta diagnóstica compatível com cada um deles.

Além da contagem isolada dos achados radiológicos, foi realizada uma análise na qual foi possível relacionar os tipos de nódulos encontrados com as condições hepáticas descritas (contorno, densidade e dimensões). Os pacientes que não apresentaram alterações nas características hepáticas avaliadas (73% ou n=11) possuíam nódulos de origem benigna, já os pacientes com algum tipo de alteração no órgão (20% ou n=4) apresentaram nódulos com tendências malignas. Uma exceção a estas condições descritas foi de um único paciente que apesar do fígado ser considerado como não preservado apresentou um único nódulo compatível com hemangioma.

A utilização deste fármaco não deixa dúvidas quanto as suas vantagens e eficácia, pois está claro a capacidade de confirmação diagnóstica sem métodos invasivos (como a biópsia), além de necessitar de uma dose menor quando comparada ao Gd.

7. CONCLUSÃO

Devido ao Primovist[®] foi possível contabilizar o número de nódulos hepáticos presentes mesmo em situações nas quais numa primeira avaliação (com contraste inespecífico) havia uma quantidade indeterminável. Além disso, em 41,6% dos pacientes que apresentaram um número determinado de nódulos, este contraste permitiu uma contagem mais precisa, acarretando a alteração da contagem (para mais ou para menos) em relação ao exame anterior (com Gd).

Já na capacidade de caracterização hepática, o Primovist[®] foi capaz também de identificar a preservação do fígado e correlacionar este achado com os nódulos encontrados em cada um destes. Em 97% da amostra estudada o ácido gadoxético permitiu associar lesões benignas a fígados preservados e malignas a fígados não preservados.

REFERÊNCIAS

- A MAZZOLA, Alessandro. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. **Revista Brasileira de Física Médica**, Porto Alegre, v. 1, n. 3, p.117-129, mar. 2009.
- ALVES, Venâncio Avancini Ferreira; MELLO, Evandro Sobroza de. Fígado e Vias Biliares. In: BRASILEIRO FILHO, Geraldo. *Bogliolo Patologia*. 8. ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2012. Cap. 21. p. 767-828
- ARAÚJO, Carlos Martins Carneiro de; BITTENCOURT, Leonardo Kayat. Implicações do Gadolínio no Sistema Urinário. **Urologia Essencial**, Rio de Janeiro, v. 4, n. 1, p.14-19, jun. 2014.
- BITTENCOURT, Leonardo Kayat et al. Ressonância magnética do fígado com contraste hepato-específico: experiência clínica inicial no Brasil. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Rio de Janeiro, v. 40, n. 3, p.237-240, maio 2013
- BORMANN, Renata Lilian et al. O papel do ácido gadoxético como meio de contraste paramagnético na caracterização e detecção da lesão hepática focal: uma revisão. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 48, n. 1, p.43-51, fev. 2015.
- CHEN, Lihua et al. Magnetic Resonance Imaging with Gadoteric Acid Disodium for the Detection of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-analysis of 18 Studies. **Academic Radiology**. China, p. 1603-1613. dez. 2014.
- CHO, Eun-suk; CHOI, Jin-young. MRI Features of Hepatocellular Carcinoma Related to Biologic Behavior. **Korean Journal Radiology**. Seoul, p. 449-464. maio 2015
- CIFUENTES, Danilo; AGUIRRE, Gydnea. Pautas para aplicación controlada de medios de contraste endovasculares. **Revista Med**, Bogota, v. 1, n. 22, p.78-83, mar. 14.
- COELHO, Júlio Cezar Uili et al. Indicação e tratamentos dos tumores benignos do fígado. **Arquivos Brasileiros Cirurgia Digestiva**, Paraná, v. 24, n. 4, p.318-323, abr. 2011.
- ELIAS JUNIOR, Jorge et al. Complicações do uso intravenoso de agentes de contraste à base de gadolínio para ressonância magnética. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 41, n. 4, p.263-267, jul. 2008.

FRANCISCO, Flávia Angélica Ferreira et al. Contraste hepatobiliar: diagnóstico diferencial das lesões hepáticas focais, armadilhas e outras indicações. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 47, n. 5, p.301-309, out. 2014.

GALINDO, José Luis et al. Hepatocarcinoma en hígado no cirrótico. **Revista Chilena de Cirurgia**, Chile, v. 64, n. 5, p.472-475, out. 2012.

GOMES, Marcos António et al. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. **Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 59, n. 5, p.514-524, jul. 2013.

GONZÁLEZ, Oswaldo Jesús Quijada. Aspectos clínicos y epidemiológicos de pacientes con carcinoma hepatocelular en dos centros de referencia de Venezuela. **Gen**, Caracas, v. 2, n. 67, p.60-61, jun. 2013.

HAGEI, Maria Cristina Ferrarini Nunes Soares; IWASAKI, Masao. Imagem por ressonância magnética: princípios básicos. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 4, n. 39, p.1287-1295, jun. 2009.

NAVES, Maria Margareth Veloso; MORENO, Fernando Salvador. Diferenciação celular: Importância na hepatocarcinogênese e papel modulador do β -caroteno. **Revista Brasileira de Cancerologia**, São Paulo, v. 4, n. 46, p.389-399, nov. 2000.

PABLO, Lecuna Aguerrevere. Hepatocarcinoma. **Gen**, Caracas, v. 4, n. 63, p.298-301, dez. 2013.

PARENTE, Daniella Braz. O risco da radiação no uso indiscriminado da tomografia computadorizada. **Radiologia Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 2, n. 42, p.5-6, abr. 2013.

PATEL, Shirali et al. MRI with Gadoxetate Disodium for Colorectal Liver Metastasis: Is It the New "Imaging Modality of Choice?" **Journal Gastrointest Surg**. Dallas, p. 2130-2135. out. 2014

PRIMOVI[®]/ Ácido Gadoxético: solução injetável. Bayer HealthCare, Berlim, Alemanha, 2012. Bula de remédio.

QUEIROZ, Marcos Roberto Gomes de et al. Alta correlação entre ultrassonografia com contraste de microbolhas, ressonância magnética e histopatologia na avaliação

do carcinoma hepatocelular. **Einstein (São Paulo)**, São Paulo, v. 11, n. 4, p.500-506, dez. 2013.

REIS, Marcio Augusto Correia Rodrigues do; BARONI, Ronaldo Hueb. Liver-specific magnetic resonance contrast medium in the evaluation of chronic liver disease. **Einstein (São Paulo)**, São Paulo, v. 13, n. 2, p.326-329, jun. 2015.

SILVA, Daniel Dutra Romualdo da; LEITE, Virginia Hora Rios. Cirrhotic liver explants: regenerative nodule, dysplasia and hepatocellular carcinoma occurrence. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 41, n. 6, p.437-442, dez. 2005.

VELOSA, José. Lesões Precursoras de Cancro do Fígado. **Jornal Português de Gastreenterologia**. Lisboa, p. 285-297. nov. 2011.


VIEIRA, Sílvio Leão; OLIVEIRA, Lucas Nonato de; CARNEIRO, Antonio Adilton Oliveira. Princípios físicos da elastografia por ressonância magnética. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, São Paulo, v. 36, n. 2, p.1-15, 2014.

WESTBROOK, Catherine. Manual de técnicas de ressonância magnética. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

ANEXO A – Tabela de dados dos pacientes que compõe a amostra

<i>Paciente</i>	<i>Sexo</i>	<i>Idade</i>	<i>Exame com Gd</i>	<i>Exame com Primovist®</i>
1	F	24	09/03/2014	29/06/2014
2	M	74	24/09/2014	27/01/2015
3	M	52	20/07/2014	12/09/2014
4	F	60	14/01/2015	12/02/2015
5	F	47	05/12/2013	16/01/2014
6	M	66	01/12/2012	10/05/2013
7	F	26	15/12/2013	08/01/2014
8	M	51	05/06/2014	03/07/2014
9	F	24	20/11/2014	12/01/2015
10	F	32	21/06/2015	25/08/2015
11	F	34	24/03/2015	04/05/2015
12	M	51	05/06/2014	03/07/2014
13	F	60	14/01/2015	12/02/2015
14	F	37	22/12/2014	27/01/2015
15	F	26	12/12/2013	15/01/2014

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética Institucional


 Universidade Federal de São Paulo
 Faculdade de Medicina
 Escola Paulista de Medicina

São Paulo, 23 de outubro de 2009.
CEP 0663/09

Ilmo(a). Sr(a).
 Pesquisador(a) VIRGINIA NASCIMENTO DOS SANTOS
 Co-Investigadores: Virginia Nascimento dos Santos, Ana Lucia Farias de Azevedo Salgado, Edison Roberto Parise(orientador)
 Disciplina/Departamento: Gastroenterologia Clínica da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo
 Patrocinador: Laboratórios Baldacci S.A.

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: "**Avaliação dos efeitos do pisolato de piridoxina - metadoxina - (matadoxil =) na doença hepática gordurosa não-alcoólica: estudo piloto**".

CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: ESTUDO CLÍNICO OBSERVACIONAL.

RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE: Risco mínimo, desconforto leve (coleta de sangue).

OBJETIVOS: O estudo pretende avaliar os efeitos da administração de metadoxina em pacientes portadores de DHGNA (doença hepática gordurosa não - alcoólica).

RESUMO: Serão incluídos no estudo 22 pacientes que tenham doença hepática gordurosa não alcoólica diagnosticada através da presença de esteatose em exame de imagem associada a elevação de qualquer das enzimas hepáticas. O trabalho será realizado no Centro de Investigação Clínica em gastroenterologia e hepática Os pacientes serão randomizados para estudo cross-over, onde metade dos pacientes receberão inicialmente a droga ativa, e a outra metade, placebo. Após 3 meses de estudo, os grupos serão invertidos passando o grupo placebo a receber a droga ativa e o outro grupo receberá a placebo. A dose de metadoxina utilizada será de 4,5 g/dia dividida em 3 doses. Será coletada uma amostra de sangue para determinação dos níveis de ALT, AST, fosfatase alcalina, colesterol total, triglicérides, glicemia de jejum e ferritina. Todos os pacientes serão avaliados por nutricionista. O atendimento nutricional consiste na análise dos parâmetros bioquímicos, antropométricos, consumo alimentar. Todos os pacientes farão tomografia computadorizada de abdome para avaliação da gordura subcutânea e visceral e para quantificação do grau de esteatose hepática. Para avaliação do estresse oxidativo será utilizado a determinação da tireodoxina, da ferritina sérica e os níveis da GGT..

FUNDAMENTOS E RACIONAL: Fundamentação apresentada.

MATERIAL E MÉTODO: Materiais e métodos adequadamente descritos.

TCLE: Adequado, de acordo com a res. 196/96.

DETALHAMENTO FINANCEIRO: Laboratórios Baldacci S.A.

CRONOGRAMA: 24 meses.

OBJETIVO ACADÊMICO: Não envolve obtenção de título.

ENTREGA DE RELATÓRIOS PARCIAIS AO CEP PREVISTOS PARA: 18/10/2010 e 18/10/2011.

Rua Botucatu, 572 - 1º andar – conj. 14 - CEP 04023-062 - São Paulo / Brasil
 Tel: (011) 5571-1062 - 5539.7162

1



Universidade Federal de São Paulo
Faculdade Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU e APROVOU** o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

066309