



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA**

ANGÉLICA MARQUES DOS SANTOS

**A CONTEXTUALIZAÇÃO DA QUÍMICA DO GADOLÍNIO NA
ANÁLISE DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEM**

**Campina Grande
2018**

ANGÉLICA MARQUES DOS SANTOS

**A CONTEXTUALIZAÇÃO DA QUÍMICA DO GADOLÍNIO NA ANÁLISE DE
DIAGNÓSTICO POR IMAGEM**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Graduação em Química da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de licenciada em química.

Área de concentração: Química Inorgânica.

Orientadora: Prof.Dr^a.Adriana Valeria Arruda
Guimarães.

**CAMPINA GRANDE
2018**

ANGÉLICA MARQUES DOS SANTOS

**A CONTEXTUALIZAÇÃO DA QUÍMICA DO GADOLÍNIO NA ANÁLISE DE
DIAGNÓSTICO POR IMAGEM**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Graduação em Química da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de licenciada em química.

Área de concentração: Química Inorgânica.

Orientadora: Prof.Dr^a.Adriana Valeria Arruda
Guimarães.

**CAMPINA GRANDE
2018**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

S237c Santos, Angélica Marques dos.
A contextualização da Química do gadolínio na análise de Diagnóstico por imagem [manuscrito] / Angelica Marques dos Santos. - 2018.
21 p.
Digitado.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências e Tecnologia, 2018.
"Orientação : Profa. Dra. Adriana Valeria Arruda Guimarães, Departamento de Química - CCT."
1. Binômio. 2. Química. 3. Ressonância. 4. Gadolínio. I.
Título

21. ed. CDD 540

ANGÉLICA MARQUES DOS SANTOS

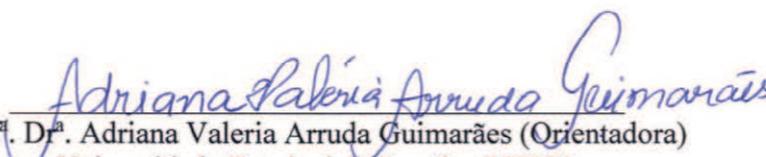
**A CONTEXTUALIZAÇÃO DA QUÍMICA DO GADOLÍNIO NA ANÁLISE DE
DIAGNÓSTICO POR IMAGEM**

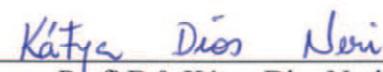
TCC, apresentado ao Curso de Graduação em Licenciatura em Química, da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Licenciada em Química.

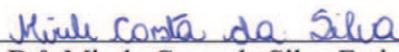
Área de concentração: Química Inorgânica.

Aprovado em: 10/12/2017.

BANCA EXAMINADORA


Prof.^a. Dr.^a. Adriana Valeria Arruda Guimarães (Orientadora)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)


Prof.^a. Dr.^a. Kátya Dias Neri
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)


Prof.^a. Dr.^a. Mirele Costa da Silva Farias
Unifacisa(FACISA)

A minha família, pela dedicação, companheirismo e amizade, DEDICO.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me dado força, ânimo e coragem para realizar esse sonho de vida, a Ele devo minha gratidão.

Ao longo de todo meu percurso eu tive o privilégio de conhecer de perto os melhores professores, educadores e orientadores, eu deixo aqui uma palavra sincera de gratidão, porque sem essa paciência e sabedoria eu jamais seria esta pessoa tão realizada.

A minha família, o meu reconhecimento por tudo que fizeram por mim, a força que inculcaram no meu pensamento para eu não desistir e o conforto de saber que nunca estarei só e serei sempre capaz de tudo por maior que sejam as dificuldades, agradeço pela compreensão da minha ausência nos últimos dias.

Ao meu pai (*inmemória*), embora fisicamente ausente, sentia sua presença ao meu lado, dando-me força constantemente. Não poderia deixar de agradecer a minha orientadora Adriana Valéria pessoa essa ao qual agradeço pela paciência e dedicação, a banca examinadora, nas pessoas de Kátia Dias e Mirele Costa, agradeço pela disponibilidade de cada uma de vocês. Vocês foram as pessoas mais importantes na minha formação, pelo simples fato de ser grandes referências de ética e amor pela profissão.

Aos amigos que aqui fiz, agradeço a cada um, Lucelia Lopes, Luana Lima, Rute Alcantara, Juliana Felix, Tatiana Porto, Rayane Macêdo, Fernanda Abrantes, Michelly Alves, Géssica Garcia, Elizandro, Diego, Raul, Júnior, e Marinaldo, foram tantos momentos juntos, momentos esses ao qual sempre será lembrado com grande entusiasmo, sorrimos juntos, choramos também, brincamos nos divertimos bastante. Mas quero que saiba que nossa amizade é pra toda vida.

Por fim, mas não menos importante, deixo uma palavra de gratidão a todas as pessoas que de alguma forma tocaram meu coração e me transmitiram força e confiança.

"Idéias e somente idéias podem iluminar a escuridão."
Ludwig Von Mises

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Agentes de contraste clinicamente utilizados.	14
Figura 2- Constantes de estabilidad K para alguns quelatos de terras-raras.....	15

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2REFERENCIAL TEÓRICO	12
2.1 A QUÍMICA DO GADOLÍNIO	12
2.2 ÓXIDOS DE GADOLÍNIO	13
2.3 APLICAÇÃO DOS LANTANÍDEOS OU ETR	15
3. METODOLOGIA	16
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	17
5 CONCLUSÃO	18
ABSTRACTE	19
REFERÊNCIAS	20

A CONTEXTUALIZAÇÃO DA QUÍMICA DO GADOLÍNIO NA ANÁLISE DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Angélica Marques dos Santos

RESUMO

O gadolínio é um metal pesado e se liga a determinados elementos no corpo, como nas membranas e na matriz óssea. O quelato mais utilizado é o ácido dietilenotriaminopentacético (DTPA), que se liga a oito dos nove locais de ligação no íon do gadolínio e deixa o último livre para facilitar a abordagem das moléculas de água. A presente pesquisa tem por objetivo realizar um levantamento frente à utilização de contrastes a base de íons do elemento de gadolínio e do iodo. Para atingir os objetivos propostos, o presente estudo foi desenvolvido em três etapas: i) inicialmente, foram realizados a seleção dos artigos que deram suporte ao tema escolhido; ii) a química do gadolínio foi abordada, e, iii) uma abordagem sobre a dificuldade de absorção dos conteúdos de química. Diante do exposto foi possível concluir que, o processo dialético entre ensino-aprendizagem dos conteúdos de Química só será eficiente quando esse binômio possibilitar aos alunos capacidade de desenvolver uma aprendizagem contextualizadora, problematizadora e dialógica de forma a atender às premissas dos Parâmetros Curriculares nacionais. Entender a química dos elementos de terra raras possibilita a inserção destes elementos nas mais diversas áreas da ciência e tecnologia, incluindo o ramo da medicina onde muito contribui em diagnósticos de enfermidades por análises de ressonância magnética nuclear.

Palavras-Chave: Binômio, contextualizadora, ressonância.

1. INTRODUÇÃO

O contraste à base de gadolínio é uma substância paramagnética que, ao ser introduzido no corpo, sua presença provoca aumento das flutuações nos campos magnéticos dos prótons da água de modo que ele se move próximo a frequência de Larmor, resultando numa transferência de energia para o meio (lattice) e, uma redução no tempo de transmissão de T1 para T2 deste fóton.

O gadolínio é um metal pesado e se liga a determinados elementos no corpo, como nas membranas e na matriz óssea. Assim, o gadolínio não pode ser excretado, a menos que esteja ligado a um quelato. Esse quelato circunda o íon gadolínio e permite sua excreção, principalmente pelos rins. O quelato mais utilizado é o ácido dietilenotriaminopentacético (DTPA), que se liga a oito dos nove locais de ligação no íon do gadolínio e deixa o último livre para facilitar a abordagem das moléculas de água.

O gadolínio é um elemento de terra rara, branco prateado, maleável, dúctil com um brilho metálico e na temperatura ambiente, cristaliza-se na forma hexagonal que é a forma alfa., já quando aquecido transforma-se na sua forma beta, que é uma estrutura cristalina cúbica de corpo centrado. Ao contrário dos demais elementos de terras raras, o gadolínio é relativamente estável no ar seco, porém perde o brilho rapidamente no ar úmido formando um óxido que adere frouxamente a superfície que, se for retirado, expõe a superfície a uma oxidação adicional.

Tendo em vista que, a maioria dos ligantes são tóxicos, o ligante de gadolínio quando comparados a outros contrastes, em especial, ao contraste iodado apresenta maior sensibilidade e requer um volume 15 vezes menor quando administrado por via intravenosa (POZZOBON e TRINDADE, 2017).

2REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 A QUÍMICA DO GADOLÍNIO

O Gadolínio (Gd) é um elemento do grupo dos lantanídeos e ocorre naturalmente em minérios de monazita. Porém, para ser obtido como uma substância pura e utilizado na produção de contraste, o gadolínio deve estar complexado devido à sua toxicidade como metal livre.

Entre os vários quelatos propostos como candidatos para a complexação desse elemento, estão os complexos poliamino carboxílicos lineares ou macrocíclicos que são termodinamicamente estáveis e cineticamente inertes, tendo osmolalidade e viscosidade compatível ao sangue. Assim, estes são os quelatos mais frequentemente utilizados em procedimentos clínicos de ressonância magnética (RM) que utilizam o gadolínio é uma ferramenta de imagem não invasiva, que fornece resolução de contraste entre os tecidos, baseada nas características do hidrogênio presente nos mesmos (SANTOS, 2013).

Os agentes de contraste a base de quelatos de gadolínio, são considerados seguros, no entanto, existem complicações que devem ser reconhecidas, para orientação e tratamento adequados (ELIAS Jr et al., 2008). Diversas pesquisas associam o uso deste tipo de contraste ao desenvolvimento de uma doença dermatológica, a fibrose sistêmica nefrogênica (FSN), que ocorre em pacientes com insuficiência renal. vários pesquisadores atribuem o desenvolvimento da FSN, em pacientes renais, a excreção retardada do agente de contraste, de forma que o medicamento permanece maior tempo no corpo do paciente, aumentando o risco de reações biológicas. Tais reações incluem a transmetalção do Gd complexado por íons endógenos, geralmente aumentados em pessoas com insuficiência renal (GROBNER, 2006; BONGARTZ, 2007; PERAZELLA et al., 2007; PORT et al., 2008; HERMANN et al., 2008).

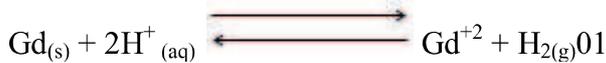
Contrastes a base de quelatos de Gadolínio são fabricados a partir do óxido de gadolínio (GdO e Gd_2O_3), que se desprende facilmente da superfície do metal. Quando submetido a temperaturas acima de $1200^{\circ}C$ ocorre a mudança de sua estrutura cristalina, forma diversos compostos como acetatos, haletos, sulfatos, nitretos, óxidos, hidróxidos e organometálicos. Reage lentamente com água formando hidróxido de gadolínio, dissolve-se facilmente em ácidos concentrados ou diluídos com liberação de hidrogênio; (GONSALVES.M. A. et al. 2017)

Diante do exposto, é importante ressaltar que o uso de contraste, em especial, o de base gadolínio, em processos médicos de RM objetiva melhorar o contraste entre os tecidos no corpo durante os procedimentos clínicos, visando ajudar a visualizar e identificar anormalidades suspeitas.

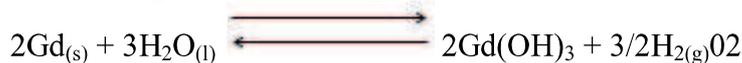
2.2 ÓXIDOS DE GADOLÍNIO

Os contrastes de gadolínio à base de quelatos, são fabricados a partir do óxido de gadolínio, conforme as reações em meio ácido e em meio aquoso.

Reação do gadolínio com ácidos:



Reação do gadolínio com água:



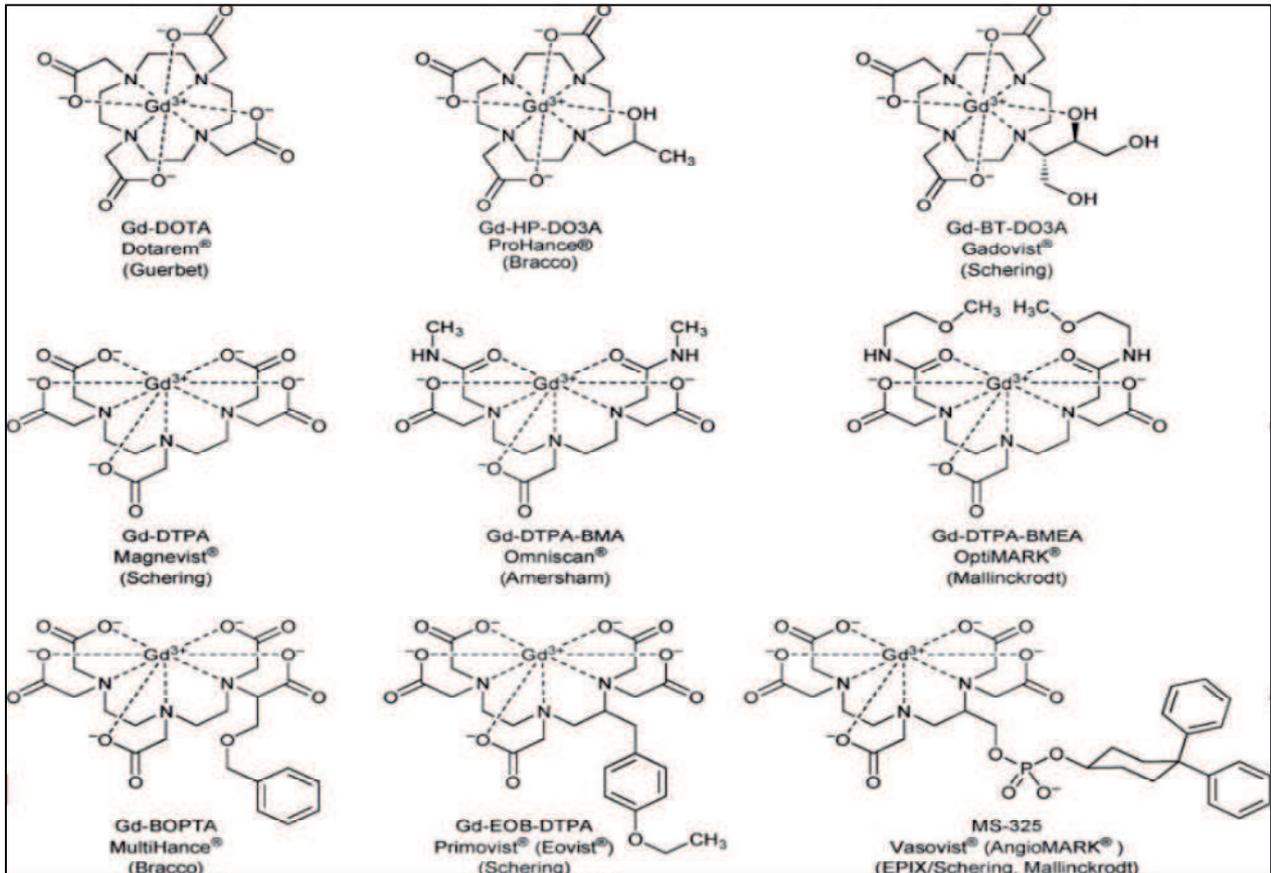
De acordo com ELIAS Jr et al., 2008 apud SANTOS, 2013, os óxidos de gadolínio (GdO e Gd₂O₃), correspondem de 0,7 a 4,0% das terras-raras presentes no mineral e a concentração total de elementos de terras raras (ETR) nos minerais é de cerca de 4% (McGILL; MATHEY, 1993).

Enquanto livre, o gadolínio por ser um metal, é muito tóxico porém, para se dissolver na água e funcionar como meio de contraste e poder participar em vários tecidos, deve estar na forma iônica (Gd³⁺). Sendo assim, todos os meios de contraste contendo Gd possuem quelantes na sua composição, existindo duas categorias estruturais: as macrocíclicas, que possuem o Gd³⁺ localizado no interior da molécula, dificultando sua liberação e conferindo maior proteção, e as lineares, mais instáveis.

Tendo em vista que, o gadolínio apresenta como características (Z= 64 e MM = 157,2) e estando na sua forma iônica, o mesmo apresenta o maior número possível de elétrons desemparelhados (configuração eletrônica de valência 4f), sendo este um fator favorável adicional, além de outros como a alta estabilidade termodinâmica e a cinética que esses compostos apresentam, pois possibilita menor dissociação entre o ligante e o metal (TOTH et al., 1996; YAN et al., 2008; PORT et al., 2008; HERMANN et al., 2008; PARIS et al., 2006; MAZZOLA, 2009).

A Figura 1, refere-se aos nove complexos de contraste de gadolínio, predominantemente, utilizados como agentes de contrastes, tendo em vista que, apenas as partes que contêm esse elemento de terra rara, são mostradas em vez de uma fórmula química completa.

Figura 1- Agentes de contraste clinicamente utilizados.



FONTE:(HERMANN et al., 2008).

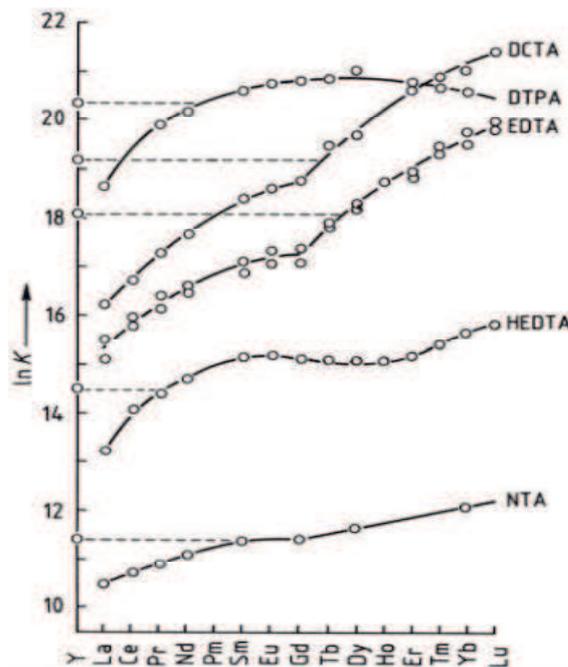
O óxido de gadolínio apresenta como impurezas não somente óxidos de ETR, mas também outros óxidos metálicos, como o óxido de ferro. Em geral, as formulações de agentes de contraste são altamente concentradas ($0,5-1,0 \text{ mol L}^{-1}$ de Gd), de modo que, em média, cerca de 1,2 g de Gd é administrada a um paciente para um exame por ressonância magnética (RM) em cada dose (KUNNEMEYER et al., 2009).

De acordo com os valores das concentrações sugeridas, e considerando a via de administração, as impurezas presentes neste tipo de medicação podem possuir valores significativos. A presença de impurezas seriam administradas juntamente com a dose de cada um dos agentes de contraste a base de Gd. Desse modo, os valores da concentração desses

agentes foram estimados, considerando os níveis certificados de impurezas, em óxidos de gadolínio disponíveis comercialmente, apesar das quantidades de impurezas no total serem elevadas, principalmente para estes elementos, que são todos uma vez que eles apresentam comportamento químico semelhante ao Gd. Isto significa que, dada a estabilidade entre eles, a diminuição do efeito tóxico é conseguida através de quelação.

As constantes de estabilidade dos complexos dietilenotriaminopentacético(DTPA), um dos ligantes usado na fabricação de contraste, são tão elevadas quanto a constante estabilidade deste ligante com Gd, o que garante a presença dessas impurezas na mesma forma que o Gd, como um quelato, conforme a Figura 2.

Figura 2- Constantes de estabilidade K para alguns quelatos de terras-raras



FONTE:(McGILL; MATHEY, 1993)

2.3 APLICAÇÃO DOS LANTANÍDEOS OU ETR

De acordo com ANTUNES, WARDELF e PIMENTEL (2008), a complexação dos íons dos elementos de terra rara, do grupo dos lantanídeos subnível f, é um fenômeno diferente dos metais de transição do subnível d, desse modo os complexos de lantanídeos se

assemelham mais aos obtidos com íons alcalinos terrosos do que com outros tipos de cátions fato este, verificado em função do tamanho e do tipo de camada de valência do principal íon do grupo de lantanídeo (II) e havendouma pequena modificação pela diferença de cargas do íon mais comum do lantanídeo do grupo (III) (BAGNALL, 1972 apud ANTUNES, WARDELF e PIMENTEL (2008).

Tendo em vista que os ETR são paramagnéticos e, em virtude dessa condição o uso destes elementos tem crescido em várias áreas de acordo com as aplicações que perpassam desde o uso em baterias até aplicação na área de medicina (BRAGA, 2014). Na Medicina, a aplicação foi verificada quando se utilizou um agente paramagnético num exame não invasivo de ressonância magnética nuclear (RMN).

A introdução dos ETR como agentes de imagem ocorreu pela primeira vez com a introdução do complexo à base da gadolínio $[(Gd(DTPA)H_2O)]^{2-}$. Este complexo, por sua vez, foi utilizado por (CARR et al., 1984 apud ANTUNES, WARDELF e PIMENTEL, 2008) para auxiliar na detecção de tumores cerebrais.

As substâncias utilizadas nos exames de diagnóstico por imagem utilizando a RMN são chamadas de contrastes. Estas, por sua vez, são substâncias paramagnéticas que alteram o tempo de relaxamento dos prótons da água dos tecidos onde se localizam podendo ser detectados facilmente (YOUNG et al., 1981). E de acordo com ANTUNES, WARDELF e PIMENTEL (2008), as substâncias paramagnéticas de maior utilização para o exames de RMN são os complexos a base de: Fe(III), Gd (III), Yb(III) e Dy(III), sendo o elemento gadolínio o mais importante de todos.

3. METODOLOGIA

A pesquisa realizada foi de natureza qualitativa, perpassando por um estudo acerca de caráter descritivo e transversal, cuja bibliografia foi elaborada com embasamento elaborados por meio de uma seleção amostral de artigos encontrados naa UEPB e, em outras bases de dados. Ainda sim, é bom frizar, que a pesquisa foi desenvolvida em três partes. Inicialmente, foi realizado uma seleção amostral de artigos que deram suporte ao tema escolhido, posteriormente os artigos foram analisados sob a optica da utilização do contraste a base do gadolínio para exame de RMN e, por fim utilizou-se de artigos e teses com temas relacionados com a dificuldade nos conteúdos de Química.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Diante da amostra de artigos pesquisados foi possível realizar uma abordagem das aplicações dos elementos de terra raras quanto à toxicidade dos contrastes de gadolínio e do iodo.

A utilização do gadolínio, como agente contrastante se, dá em virtude do mesmo estar presente na forma de íons e devido à solubilidade em água, porém sua forma solúvel (iônica) Gd^{3+} é altamente tóxica para o organismo, podendo se precipitar em vários órgãos e desencadear o processo de transmetalção. Sendo assim, ele é associado a moléculas orgânicas maiores, chamadas quelantes, que aumentam a estabilidade e solubilidade do metal, tornando-o mais seguro, e dificilmente causam alergias.

Na Tabela 1, encontra-se os dados sobre a toxicidade dos elementos de terra rara, especificamente, os contrastes de iodo e de gadolínio.

Tabela 1-Toxicidade inerente do composto

Reações Adversas	Toxicidade o Gadolínio	Toxicidade do iodo
Anafilatoídes (%)	0,01%	2 % a 4%
		0,17%
Reações alérgica	Entre 75 pessoas 21%	Entre 857, apenas 63%.

Fonte: Adaptada de acordo com a ABNT, (2018)

De acordo com a Tabela acima (Tabela 1), percebe-se que o maior percentual de toxicidade se dá nos indivíduos que se utilizam de contraste à base de iodo. De acordo com Pozzobon e Trindade (2017), o maior índice de reação adversa foi apresentado à utilização de contraste à base de iodo, chegando a faixa de 0,1 a 13% enquanto que, à base em gadolínio, a taxa de reações diversas de contraste à base de gadolínio foi de 0,07 a 0,9%.

Eventualmente, podem ocorrer reações livres (vermelhidão e coceiras) e raramente alergias graves como (edema de glote e parada cardiorrespiratória).

5 CONCLUSÃO

Entender a química dos elementos de terra raras, em especial o gadolínio, possibilita a inserção destes elementos nas mais diversas áreas. Nesse sentido, a utilização dos mesmos na área medicina muito contribuiu para diagnosticar determinadas enfermidades da ressonância magnética nuclear.

O elemento gadolínio esta presente numa ordem de grandeza mais elevada que o elemento iodo, isto talvez seja em função do baixo grau de toxicidade.

O ensino de química deve atender às premissas dos PCN's e, com isso a diminuição das dificuldades é alcançada

ABSTRACTE

Gadolinium is a heavy metal and binds to certain elements in the body, such as the membranes and bone matrix. The most commonly used chelate is diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA), which binds to eight of the nine binding sites on the gadolinium ion and leaves the latter free to facilitate the approach of the water molecules. The present research aims to perform a survey of the use of ion - based contrasts of the gadolinium element and iodine. In order to reach the proposed objectives, the present study was developed in three stages: i) initially, the selection of the articles that supported the chosen theme was carried out; ii) gadolinium chemistry was addressed (and, iii) an approach on the difficulty of absorption of chemistry contents. In view of the above, it was possible to conclude that the dialectic process between teaching and learning of the contents of Chemistry will only be effective when this binomial enables students to develop a contextualizing, problematizing and dialogic learning in order to meet the premises of the National Curricular Parameters. Understanding the chemistry of rare earth elements allows the insertion of these elements in the most diverse areas of science and technology, including the branch of medicine where much contributes to diagnosis of diseases by nuclear magnetic resonance analysis.

Keywords: Binomial, contextualizing, resonance.

REFERÊNCIAS

ADRIANE. P.: et al. **Avaliação das reações adversas ao uso de contrastes em exames de diagnóstico por imagem.** Cinergeris Vol.18 no 4 Santa Cruz do Sul.2017.

ALEXANDRA .P. S: et al **produtos de contraste iodados.** Artigo de revisão Acta Med Port. 2009; 22(3):261-274.

Alexandra P. S.;et al.: **produtos de contraste iodados.** Acta Med Port. 2009; 22(3):261-274

FABIANE P. M. et al. **Construindo alternativas ao ensino das “Funções Inorgânicas” à luz da epistemologia de Gaston Bachelard.** 2016 n.12 Dpto de Química da Universidade Federal de Santa Catarina (QMC/UFSC) 2016.

Gonçalves, M. A; et al. **Agentes de Contraste para Imagem por Ressonância Magnética; uma Revisão Lavras-MG: revista virtual de química** 2017, 9 (4), no prelo. 5 de julho de 2017.

KENARD, S. B. **gadolínio: uma revisão geral.** 2016. no 17 hospital geral de fortaleza

MARIA.M. A.;et al. **Reações de hipersensibilidade a meios de contraste em idade pediátrica.** Nascer e Crescer vol.25 no.2 Porto jun. 2016

NUNES, A. S. ;Adorni, D.S . **O ensino de química nas escolas da rede pública de ensino fundamental e médio do município de Itapetinga-BA: O olhar dos alunos..** In: Encontro Dialógico Transdisciplinar - Enditrans, 2010, Vitória da Conquista, BA. - Educação e conhecimento científico, 2010.

PAOLA. R. Z.;**elementos terras-raras: características e aplicações.** 2015. 35f. universidade federal de santa maria centro de ciências naturais e exatas de química curso de química bacharelado.Santa Maria, RS 2015.

SANTOS, M. V. **Contaminantes metálicos em contrastes a base de quelatos de gadolínio e reações de transmetalção.**2013. 148f. Tese de doutorado universidade federal de santa maria centro de ciências naturais e exatas programa de pós-graduação em química 2013.

