

# Meios de contraste iodado: propriedades físico-químicas e reações adversas

*Iodinated contrast media: physicochemical properties and adverse reactions*

Cláudia Matsunaga Martín<sup>[a]</sup>, Carla Aparecida Batista Lorigados<sup>[b]</sup>, Alessandra Sendyk-Grunkraut<sup>[c]</sup>, Karen Maciel Zardo<sup>[c]</sup>, Ana Carolina Brandão de Campos Fonseca-Pinto<sup>[d]</sup>

<sup>[a]</sup> Médica Veterinária, mestre e doutoranda em Clínica Cirúrgica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP - Brasil, e-mail: cmartin@usp.br

<sup>[b]</sup> Médica Veterinária, doutora em Medicina Veterinária, professora do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil, e-mail: clorigados@usp.br

<sup>[c]</sup> Médicas Veterinárias, mestres em Clínica Cirúrgica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP - Brasil, e-mail: asendyk@usp.br; zardo@usp.br

<sup>[d]</sup> Médica Veterinária, doutora em Medicina Veterinária, professora associada do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP - Brasil, e-mail: anacarol@usp.br

## Resumo

Os meios de contraste iodado são substâncias que permitem a distinção de estruturas anatômicas com opacidades similares e, conseqüentemente, o detalhamento de órgãos internos durante procedimentos radiológicos. O crescente número de procedimentos de tomografia computadorizada em pequenos animais tem aumentado a exposição dos pacientes a essas substâncias. Dessa forma, é imprescindível que os profissionais que lidam diretamente com o paciente durante a execução do exame, bem como aqueles que o solicitam, estejam familiarizados com os diversos tipos de meios de contraste iodado, suas propriedades físico-químicas e possíveis reações adversas. O objetivo dessa revisão é abordar de forma simplificada conceitos relacionados aos MCI e alertar para a possibilidade de ocorrência dessas reações em pequenos animais, embora existam poucas informações relacionadas na literatura veterinária.

**Palavras-chave:** Meio de contraste iodado. Tomografia computadorizada. Reações adversas. Cão. Gato.

## Abstract

*Iodinated contrast media allows distinction of anatomical structures with similar opacities, detailing internal organs during radiological procedures. The more frequent use of computed tomography procedures in small animals have been increased the patient exposure to iodinated contrast media in Veterinary Medicine. Thus, it*



*is essential that professionals who deal with the patient during computed tomography and those who request the exam have knowledge about different iodinated contrast media, their physicochemical properties and potential adverse reactions. The scope of this review is to report briefly concepts of iodinated contrast media and to warn about the possible occurrence of these reactions in small animals, although there is little related information in the veterinary literature.*

**Keywords:** *Iodinated contrast media. Computed tomography. Adverse reactions. Dog. Cat.*

## Introdução

Os meios de contraste iodado (MCI) possuem grande relevância nos serviços médicos de diagnóstico por imagem e têm recebido proporção na Medicina Veterinária em virtude de sua crescente utilização nos exames de tomografia computadorizada. O objetivo desta revisão é apresentar as propriedades físico-químicas dos contrastes iodados e suas possíveis reações adversas, para que possam ser reconhecidas, compreendidas e tratadas pelos médicos veterinários radiologistas que lidam diretamente com os pacientes durante a administração dessas substâncias.

## Revisão de Literatura

### Considerações gerais sobre os MCI utilizados em exames radiológicos

Nos estudos de imagens radiológicas, as características inerentes às estruturas anatômicas permitem a criação de contrastes naturais, ou seja, diferentes estruturas atenuam o feixe de raios X em diferentes graus. O grau de atenuação varia de acordo com o número de elétrons que se encontram no caminho desse feixe. O número de elétrons dependerá do número atômico, densidade e espessura de cada estrutura a ser estudada (SANTOS et al., 2009).

Quando há diferença considerável entre as densidades de dois órgãos, como o músculo cardíaco e o ar no interior dos pulmões, os limites das estruturas podem ser observados numa radiografia graças à existência de contraste natural. Entretanto,

se duas estruturas anatômicas tiverem densidades e números atômicos semelhantes, não será possível distingui-las em imagens radiográficas simples devido à ausência de contraste natural. Esta situação é frequente em radiologia, impossibilitando a identificação de vasos sanguíneos dentro de um órgão ou de certos detalhes da arquitetura renal sem que se altere artificialmente um dos fatores mencionados (SPECK et al., 1983; THOMSEN et al., 2014a).

A densidade de um órgão oco, como a bexiga urinária, pode ser reduzida preenchendo-o com ar ambiente ou gás, pois promovem contraste negativo. Já a densidade de uma estrutura como o vaso sanguíneo, pode ser aumentada preenchendo-a com conteúdo líquido que apresente número atômico médio superior ao do sangue, como os MCI. Os MCI são soluções ou suspensões de substâncias não tóxicas que contêm uma proporção significativa de elementos de elevado número atômico, como o iodo (SPECK et al., 1983; SANTOS et al., 2009). Essas substâncias aumentam o contraste entre estruturas anatômicas que não são habitualmente discriminadas, e são chamadas de contrastes positivos. O aumento da visualização de tecidos e superfícies de órgãos, proporcionada pela utilização dos MCI, pode auxiliar o radiologista a determinar a presença e a extensão de lesões (SANTOS et al., 2009).

Os MCI são utilizados em diversos procedimentos radiológicos, como urografias excretoras, cistografias, mielografias, angiografias e tomografias computadorizadas (SANTOS et al., 2009). Particularmente, durante a execução dos exames de tomografia computadorizada, os MCI são frequentemente administrados, por via intravenosa (JUCHEM et al., 2004; THOMSEN et al., 2014a).

### Propriedades físico-químicas dos MCI

Atualmente, todos os MCI utilizados são modificações químicas do anel de benzeno tri-iodado (ASPELIN et al., 2006; THOMSEN et al., 2014a) e podem ser classificados com base nas suas propriedades físico-químicas, incluindo estrutura química, ionicidade, osmolalidade, viscosidade (WIDMARK, 2007; CARRARO-EDUARDO et al., 2008) e densidade (ou concentração de iodo) [Quadro 1] (SANTOS et al., 2009). Todas essas propriedades vinculam-se à eficácia e à segurança dos contrastes iodados (JUCHEM et al., 2004; WIDMARK, 2007; CARRARO-EDUARDO et al., 2008).

A estrutura química básica é formada por um anel benzênico, ao qual foram agregados átomos de iodo, e grupamentos complementares, onde estão ácidos e substitutos orgânicos, que influenciam diretamente na toxicidade e excreção (NOBREGA, 2005). Os MCI podem ser monômeros (um anel benzênico) ou dímeros (dois anéis benzênicos). As outras três características físicas dos MCI (ionicidade, osmolalidade e viscosidade) têm influência distinta na tolerância e reações adversas (WIDMARK, 2007).

A ionicidade é uma importante característica relacionada à capacidade de dissociação, sendo os MCI classificados em iônicos e não iônicos. O contraste iodado iônico é aquele que quando em solução, dissocia-se em partículas com carga negativa e positiva, enquanto os não iônicos não se dissociam e não liberam partículas com carga elétrica (JUCHEM et al., 2004; WIDMARK, 2007; THOMSEN et al., 2014a). Uma solução pode ter natureza iônica ou não iônica conforme sua estrutura química, mas todas apresentam propriedades relacionadas à concentração do soluto: osmolalidade, viscosidade e densidade (NOBREGA, 2005).

Tanto a osmolalidade quanto a osmolaridade referem-se à concentração de partículas de uma solução. No entanto, a osmolalidade relaciona-se com o número de miliosmoles por quilo de água (mOsm/kg H<sub>2</sub>O), e a osmolaridade ao número de miliosmoles por litro de solução (mOsm/litro). Assim, a osmolalidade relaciona-se ao peso, e a osmolaridade ao volume (SANTOS et al., 2009). A osmolalidade está intimamente relacionada à ionicidade. Se a osmolalidade é determinada pela quantidade de partículas em uma solução, o contraste iodado

iônico tem maior osmolalidade do que o não iônico (JUCHEM et al., 2004; WIDMARK, 2007).

A osmolalidade média das soluções e células orgânicas é de cerca de 300mOsm/kg. A osmolalidade do MCI está relacionada à incidência de efeitos colaterais. Quanto mais próxima a osmolalidade do contraste estiver da osmolalidade das soluções orgânicas, melhor será sua tolerância (SANTOS et al., 2009; CLEMENT; WEBB, 2014).

A importância prática da viscosidade relaciona-se com a força necessária para injetar o MCI através de uma agulha ou cateter, limitando a velocidade pela qual pode ser injetado (NOBREGA, 2005; SANTOS et al., 2009). Essa propriedade depende do tamanho molecular, estrutura química, concentração de iodo e temperatura (SANTOS et al., 2009). A viscosidade elevada impede a mistura rápida no sangue e diminui a velocidade do MCI no interior de pequenos vasos. Pode-se reduzir a viscosidade ao se reduzir a concentração de iodo do MCI, mas essa redução pode resultar em opacificação inadequada (SANTOS et al., 2009). Considerando que a viscosidade é inversamente proporcional à temperatura, o aquecimento do contraste torna-o mais solúvel sem prejudicar a intensidade de opacificação. Entretanto, deve-se ter em mente que o MCI apresentará máximas solubilidade e opacificação imediatamente depois de ter sido aquecido (SPECK et al., 1983; THOMSEN; MORCOS, 2000; ROJAS, 2002; ACR, 2013). Além de reduzir sua viscosidade e aumentar sua solubilidade, observações clínicas sugerem que aquecer o contraste à temperatura corporal (em torno de 37 °C) o torna mais bem tolerado pelo paciente (JUCHEM et al., 2004; THOMSEN, 2014a).

A densidade ou concentração representa o número de átomos ou miligramas de iodo por mililitro de solução (mgI/ml) (NOBREGA, 2005).

A viscosidade e a osmolalidade do MCI estão diretamente relacionadas com a concentração de iodo (SANTOS et al., 2009). Dessa forma, quanto maior a concentração deste elemento, maior a atenuação aos feixes de raios X e maior a capacidade de realce da solução. Entretanto, quanto maior a viscosidade e a osmolalidade, menor é a tolerância e maiores os riscos de reações adversas (WIDMARK, 2007; SANTOS et al., 2009; ACR, 2013). Assim, a disponibilização de MCI com diferentes concentrações de iodo se faz necessária (SPECK et al., 1983;

THOMSEN; MORCOS, 2000; ROJAS, 2002; DIAS et al., 2013).

Quando concentrações, volumes e velocidades de administração similares são utilizadas, a imagem radiográfica produzida é muito semelhante e os MCI não diferem significativamente um do outro em sua capacidade de realce (WIDMARK, 2007; ACR, 2013).

### Classificação dos meios de contraste iodado

Na prática clínica, a classificação utilizada mais frequentemente baseia-se na osmolalidade e, conseqüentemente, na osmolaridade [Quadro 2] (THOMSEN; MORCOS, 2000; MORCOS; THOMSEN, 2001; MADDOXX, 2002; ROJAS, 2002; THOMSEN et al., 2014a).

A primeira geração de MCI é constituída pelos monômeros iônicos de alta osmolaridade. Esses contrastes apresentam osmolalidade cinco a oito vezes maior que a do sangue (WIDMARK, 2007), isto é sua osmolalidade em solução varia de 600-2100 mOsm/kg, em relação a 290 mOsm/kg do plasma humano (SANTOS et al., 2009; THOMSEN et al., 2014a). Consistem num anel de benzeno tri-iodado com duas cadeias orgânicas laterais e um grupo carboxil. O ânion iodado, diatrizoato ou ioxitalamato, é conjugado com um cátion (sódio ou meglumina) e o resultado é um monômero iônico. A ionização na ligação carboxil-cátion torna o MCI solúvel em água. Para cada três átomos de iodo, duas partículas estão presentes em solução (3:2) (SANTOS et al., 2009; THOMSEN et al., 2014a). Esses agentes de primeira geração estão associados a altas taxas de reações adversas quando administrados via intravenosa por conta dos efeitos biológicos da alta

osmolalidade, e por essa razão, foram substituídos por outros que promovem maior tolerância e segurança (WIDMARK, 2007). Alguns desses MCI, de primeira geração, ainda são utilizados em procedimentos urológicos retrógrados e que envolvem o trato gastrointestinal devido à excelente opacidade e baixo custo (WIDMARK, 2007). Os que ainda são comercializados são os ânions ioxitalamato, iotalamato e diatrizoato (SANTOS et al., 2009).

Os MCI dímeros iônicos são formados por dois monômeros iônicos; com a eliminação de um grupo carboxil, esses agentes têm seis átomos de iodo por cada duas partículas em solução (6:2) (SANTOS et al., 2009; THOMSEN et al., 2014a). O único comercializado é o ioxaglate, que embora apresente baixa osmolalidade (580 mOsm/kg), é classificado como MCI de primeira geração (SANTOS et al., 2009; WIDMARK, 2007; THOMSEN et al., 2014a). Sua alta viscosidade não permite que seja preparado em altas concentrações (SANTOS et al., 2009).

A segunda geração de contrastes foi desenvolvida para solucionar os problemas associados aos contrastes de alta osmolaridade de primeira geração (WIDMARK, 2007). No caso dos monômeros não iônicos de baixa osmolaridade, o anel de benzeno tri-iodado é solúvel em água graças à adição de grupos hidroxil hidrofílico às cadeias orgânicas laterais, e como não têm grupo carboxil, não ionizam em solução. Para cada três átomos de iodo, uma partícula está presente em solução (3:1); logo, os monômeros não iônicos têm cerca de metade da osmolalidade dos monômeros iônicos em solução, isto é, 690-860 mOsm/kg (SANTOS et al., 2009; THOMSEN et al., 2014a). Os monômeros não iônicos são subclassificados de acordo com a quantidade de

**Quadro 1** - Súmula conceitual das propriedades físico-químicas dos meios de contraste iodado

Propriedade	Definição
Estrutura química (Anéis de benzeno)	Anel benzênico, ao qual foram agregados átomos de iodo e grupamentos complementares, onde estão ácidos e substitutos orgânicos, que influenciam diretamente na sua toxicidade e excreção.
Ionicidade	Capacidade de dissociação em partículas com carga negativa e positiva.
Osmolalidade e osmolaridade	Refletem a concentração de partículas de uma solução; osmolalidade relaciona-se com o número de miliosmoles por quilo de água (mOsm/kg - peso), e osmolaridade ao número de miliosmoles por litro de solução (mOsm/litro - volume).
Viscosidade	Refere-se à resistência intrínseca da solução, está associada à força necessária para injetar o contraste através de um cateter, o que limita a velocidade pela qual pode ser injetado.
Densidade ou concentração	Miligramas de iodo por mililitro de solução.

Fonte: Dados da pesquisa.

miligramas de iodo existentes em 1 ml de solução (mgI/ml). As cadeias laterais aumentam a viscosidade dos monômeros não iônicos, em relação aos iônicos, tornando-os mais difíceis de injetar; contudo, parecem estar relacionados à menor ocorrência de reações adversas (WIDMARK, 2007; SANTOS et al., 2009) e maior tolerância intravascular (WIDMARK, 2007). Os monômeros não iônicos são considerados MCI de eleição, pois devido à natureza não iônica e à baixa osmolalidade, são potencialmente menos quimiotóxicos que os monômeros iônicos de primeira geração (WIDMARK, 2007, SANTOS et al., 2009). O desenvolvimento do iohexol revolucionou o procedimento de mielografia, em decorrência de seu baixo grau de neurotoxicidade (WIDMARK, 2007). Os MCI monômeros não iônicos de segunda geração comercializados são: iopramide, iobitridol, iohexol, iopamidol e ioversol (SANTOS et al., 2009).

Atualmente, o MCI de terceira geração comercializado e mais utilizado é o iodixanol, um dímero não iônico que consiste na junção de dois monômeros não iônicos. Essas substâncias contêm seis átomos de iodo por cada partícula em solução (6:1), e numa certa concentração de iodo tem a osmolalidade mais baixa de todos os meios de contraste, sendo considerados isosmolares em relação ao plasma (WIDMARK, 2007, SANTOS et al., 2009; THOMSEN et al., 2014a).

Teoricamente, um agente isosmolar é preferível em qualquer território vascular onde o endotélio seja sensível a osmolalidade, como encéfalo,

coração e rins. Estudos mostram que uma agente isosmolar afeta a barreira hemato-encefálica em menor grau que os de baixa osmolaridade; o ritmo e a função cardíaca também são menos influenciados pelos agentes isosmolares, em relação aos de baixa osmolaridade (WIDMARK, 2007). Pesquisas sugerem que os meios isosmolares apresentam nefrotoxicidade igual ou inferior aos de baixa osmolaridade, mas para que se possa chegar a um consenso ainda são necessárias mais investigações a respeito do assunto (REDDAN et al., 2009; THOMSEN et al., 2014b).

### Farmacocinética

Cerca de dois a cinco minutos após a administração intravenosa do MCI ocorre difusão de 70% da dose injetada do plasma para o espaço intersticial. O equilíbrio completo entre plasma e o espaço intersticial ocorre cerca de duas horas após a injeção (THOMSEN; MORCOS, 2000; SANTOS et al., 2009). As moléculas do MCI não são metabolizadas antes de sua eliminação, sendo a via renal, a principal via de eliminação (99%). Após a injeção intravenosa, ocorre eliminação contínua do plasma para a urina por meio da filtração glomerular, sem reabsorção tubular (SANTOS et al., 2009). Somente 1% do MCI sofre excreção extra-renal (biliar, lacrimal e sudorípara), constatando-se maior eliminação hepática, em casos de insuficiência renal grave.

**Quadro 2** - Classificação dos diferentes tipos de meios de contraste iodado

Geração	Princípio Ativo	Ionicidade	Estrutura química (Anéis de benzeno)	Concentração de iodo (mg l/ml)*	Osmolalidade a 37 graus (mOsm/kgH <sub>2</sub> O)	Osmolaridade (mOsm/litro)
1 <sup>a</sup>	diatrizoato	iônico	monômero	292	1500	alta
	iotalamato	iônico	monômero	400	2300	alta
	ioxitalamato	iônico	monômero	380	2100	alta
	ioxaglate	iônico	dímero	320	580	baixa
	iobitridol	não iônico	monômero	300	695	baixa
2 <sup>a</sup>	iohexol	não iônico	monômero	300 - 350	640 - 780	baixa
	iopamidol	não iônico	monômero	370	832	baixa
	iopromida	não iônico	monômero	300	770	baixa
	ioversol	não iônico	monômero	320	702	baixa
3 <sup>a</sup>	iodixanol	não iônico	dímero	270 - 320	290 - 290	isosmolar

Nota: \*Existem outras apresentações com diferentes concentrações de iodo e, conseqüentemente, diferentes valores de viscosidade e osmolalidade.

Fonte: Dados da pesquisa

Se a função renal for normal, a meia-vida do MCI é de cerca de duas horas, sendo que em quatro horas 75% da dose administrada já foi excretada e em 24 horas 98% do contraste já foi eliminado. Se a taxa de filtração glomerular estiver reduzida, a excreção prolonga-se por semanas, tornando-se mais relevantes as vias de eliminação biliares e intestinais (THOMSEN; MORCOS, 2000; SANTOS et al., 2009).

### Reações adversas

Mesmo com grandes avanços na síntese dos MCI, à medida que seu uso alcança grandes proporções, maior será a possibilidade de ocorrência de reações adversas, sendo um tema de grande relevância, tanto na Medicina quanto na Medicina Veterinária, para clínicos e, especialmente, radiologistas. Deve-se salientar que o médico radiologista ou o profissional que realiza o exame é responsável pela administração intravenosa do MCI e deve ter a capacidade de reconhecer e tratar as reações adversas imediatas até que se encontre suporte terapêutico mais específico [Quadro 3] (THOMSEN; MORCOS, 2004; POLLARD; PASCOE, 2008; THOMSEN, 2014b).

O agente de contraste ideal deveria melhorar a qualidade das imagens sem produzir qualquer tipo de reação adversa, mas essa substância ainda não foi descoberta. As reações podem ocorrer após uma única ou após múltiplas administrações (ASPELIN et al., 2006; THOMSEN et al., 2014a). São classificadas de diversas formas, geralmente levando-se em consideração: o mecanismo etiológico (idiossincráticos e não idiossincráticos), a gravidade (leve, moderada e grave) e o tempo decorrido após a administração do contraste (aguda ou imediata e tardia) (JUCHEM et al., 2004; CLEMENT; WEBB, 2014).

A natureza e a prevalência das reações adversas aos MCI no homem dependem do tipo do agente utilizado, ressaltando-se, como já exposto, que os meios iônicos estão mais relacionados à maior frequência de reações sistêmicas agudas do que os não iônicos (MORCOS; THOMSEN, 2001; WIDMARK, 2007; SANTOS et al., 2009; THOMSEN et al., 2014a).

As reações adversas idiossincráticas (anafilactoides) assemelham-se às reações alérgicas ou de hipersensibilidade a uma substância em particular e não dependem da concentração de iodo, das propriedades químicas do contraste utilizado e do fluxo ou volume de solução injetada (JUCHEM et

al., 2004; CLEMENT; WEBB, 2014). São imprevisíveis e as mais temíveis por não existir profilaxia (MADOXX, 2002; CLEMENT; WEBB, 2014). Uma reação idiossincrática pode ocorrer após a injeção de menos de 1ml de MCI (MADOXX, 2002). Apesar dessas reações se manifestarem de forma semelhante às reações anafiláticas, não são verdadeiras reações de hipersensibilidade, porque anticorpos de imunoglobulina E não estão envolvidos e a sensibilização prévia não é necessária, isto é, as reações podem ocorrer em pacientes que nunca estiveram expostos a MCI (JUCHEM et al., 2004). Por esses motivos, as reações idiossincráticas aos contrastes iodados são denominadas anafilactoides com etiologia desconhecida (SANTOS et al., 2009). O mecanismo dessas reações não está completamente elucidado, mas pode envolver liberação de histamina e outros mediadores biológicos ativos como serotonina, bradicinina, leucotrienos, adenosina, endotelina, e ativação e inibição de muitos sistemas enzimáticos (MORCOS; THOMSEN, 2001; MADOXX, 2002; WEBB, 2006; CLEMENT; WEBB, 2014).

No homem, as reações idiossincráticas agudas ou imediatas ocorrem logo após a administração do MCI (MORCOS; THOMSEN 2001; MADOXX, 2002; THOMSEN; MORCOS, 2004; CLEMENT; WEBB, 2014). Katayama et al. (1990) estudaram 330.000 pacientes e relataram que mais de 70% destas reações adversas ocorreram nos primeiros cinco minutos após a injeção intravenosa de MCI iônicos ou não iônicos. Uma menor frequência pode ocorrer dentro de uma hora da infusão do MCI (WEBB, 2006; THOMSEN, 2011).

Nesse grupo de reações adversas incluem-se: reações leves, como prurido, eritema, urticária localizada ou generalizada, com ou sem angioedema; reações moderadas associadas a sinais cardiovasculares e respiratórios, como taquicardia e bradicardia, hipotensão e hipertensão arterial, tosse, taquipneia e dispneia; reações graves relacionadas a sinais cardiovasculares e respiratórios de maior relevância (hipotensão grave, taquicardia, bradicardia, arritmia, broncoespasmo grave, edema de glote e pulmonar), culminando com parada cardiorrespiratória, e manifestações neurológicas, como perda da capacidade de reconhecimento e crises convulsivas (THOMSEN; MORCOS, 2004).

As reações idiossincráticas tardias ocorrem após 60 minutos ou até uma semana após a administração

intravenosa do MCI, e sua fisiopatologia não é totalmente compreendida (MORCOS; THOMSEN, 2001; STACUL, 2006; THOMSEN, 2011; STACUL; BELLIN, 2014). Podem ser observados sintomas como náuseas, vômitos, cefaleias, prurido, eritema, sensibilidade dolorosa abdominal e musculoesquelética, febre e parotidite por iodo; contudo, apenas as erupções cutâneas anafilactoides são consideradas reações adversas bem documentadas e relacionadas diretamente aos MCI (WEBB et al., 2003; THOMSEN, 2011). A maioria das reações adversas idiossincráticas tardias são leves e autolimitantes (SANTOS et al., 2009; STACUL; BELLIN, 2014) e sua incidência é incerta (STACUL; BELLIN, 2014).

As reações adversas não idiossincráticas (quimiotóxicas) são previsíveis, apresentam efeito direto em determinados órgãos ou sistemas e são dependentes da toxicidade da molécula de contraste (quimiotoxicidade) e de suas propriedades físicas, como a ionicidade e a alta osmolaridade. Dessa forma, essas reações são passíveis de estabelecer associações com a dose de contraste administrada, a concentração de iodo presente na solução e a viscosidade ou velocidade de inoculação da substância (THOMSEN; MORCOS, 2000; JUCHEM et al., 2004; CLEMENT; WEBB, 2014).

O mecanismo de ação vincula-se a alguns fenômenos: quantidade de cátions liberada pelo contraste, expansão aguda do volume plasmático, vasodilatação generalizada por efeito na musculatura lisa e lesão do endotélio vascular. Dentre as manifestações clínicas, evidenciam-se reações de diversos graus: sensação de calor, gosto metálico na boca, reações vago-vagais (sudorese, palidez cutânea, náusea, vômito e hipotensão com bradicardia), tontura, convulsão, reações cardiovasculares (arritmias e depressão miocárdica), hipervolemia, insuficiência renal secundária à nefrotoxicidade do MCI (também denominada reação adversa renal ou nefropatia induzida pelo contraste), dor e desconforto no local da injeção que pode evoluir para flebite e extravasamento do contraste, com consequente dano tecidual (JUCHEM et al., 2004).

Percebe-se que podem ocorrer reações combinadas, isto é, reações não idiossincráticas complexas relacionadas aos efeitos quimiotóxicos do contraste, concomitantemente a reações idiossincráticas (anafilactoides). Sintomas como eritema, pápulas, prurido, náuseas e vômitos, citados como

característicos das reações idiossincráticas, também podem ser provocados pelos efeitos quimiotóxicos do contraste, tornando difícil determinar a etiologia destas manifestações clínicas (JUCHEM et al., 2004).

Pacientes humanos com hipertireoidismo podem desenvolver tireotoxicose tardia com exacerbação dos sintomas do hipertireoidismo após quatro a seis semanas da infusão do contraste iodado. Esta tireotoxicose é rara em pacientes com função tiroideana normal, mas naqueles com hipertireoidismo manifesto, a administração é contraindicada (ACR, 2013).

Apesar da riqueza de informações à respeito das reações adversas aos MCI no homem, há uma lacuna em relação à descrição destes eventos na literatura médico-veterinária. À medida que modalidades de imagem mais avançadas, como a tomografia computadorizada, são realizadas com maior frequência e aumentam a utilização de contrastes, são necessárias maiores investigações em pequenos animais para a compreensão do assunto (POLLARD et al., 2008a).

Reações sistêmicas agudas e graves foram relatadas em dois cães anestesiados submetidos à tomografia computadorizada após a administração de MCI não iônico de alta osmolaridade (iotalamato) (POLLARD; PASCOE, 2008). Os animais apresentaram alterações marcantes na frequência cardíaca (FC) e na pressão arterial sanguínea (PAS) imediatamente após ou durante a infusão do MCI. O primeiro cão desenvolveu hipertensão, bradicardia, broncoespasmo e diarreia de aspecto sanguinolento; já o segundo desenvolveu hipotensão e taquicardia, além de eritema na região ventral do abdômen e membros pélvicos, edema periocular e diarreia. Ambos tiveram a anestesia interrompida e receberam tratamento emergencial suporte. O primeiro animal permaneceu hipertenso, inconsciente e não responsivo à terapia por seis horas e meia após a infusão de MCI e recebeu alta após três dias do exame de imagem, com resolução do quadro diarreico em 15 dias. O segundo animal respondeu à terapia suporte, mas o débito urinário normalizou somente no dia seguinte, não sendo observados efeitos adversos residuais somente após 36 horas da infusão do MCI (POLLARD; PASCOE, 2008).

Devido à importância de identificar estas reações adversas em pequenos animais, Pollard et al.

(2008a) estudaram, de forma retrospectiva, o comportamento da FC e PAS imediatamente antes e durante 20 minutos após a administração intravenosa de dois tipos de MCI, um iônico de alta osmolaridade (iotalamato de sódio) e o outro não iônico isosmolar (iopamidol), respectivamente, em dois grupos de 91 e 16 cães anestesiados, submetidos à tomografia computadorizada. Dentre os que receberam o MCI iônico, 3% demonstraram alterações na FC (bradi ou taquicardia) e 4% na PAS (hipo ou hipertensão arterial); já dentre os que receberam MCI não iônico, nenhum apresentou alterações relevantes de FC e apenas um demonstrou hipertensão arterial (POLLARD et al., 2008a).

Outro estudo avaliou dois grupos de felinos anestesiados, que receberam contraste iônico de alta osmolaridade (iotalamato) e não iônico isosmolar (iopamidol), constatando-se que, dentre os 60 felinos que receberam o agente iônico, 7% demonstraram alterações na PAS (hipo ou hipertensão) e apenas um desenvolveu taquicardia; já no grupo de 12 felinos que recebeu o meio não iônico, 2,5% dos animais apresentaram alterações de PAS (hipo ou hipertensão) e nenhum de FC (POLLARD et al., 2008b).

A partir desses estudos, concluiu-se que as reações adversas relacionadas às FC e PAS em cães foram relativamente mais frequentes do que as observadas na espécie humana. Já as reações associadas às PAS em felinos foram relativamente mais frequentes do que as relatadas no cão e no homem (POLLARD et al., 2008a; 2008b). Ainda, tanto na espécie canina quanto na felina, os meios iônicos pareceram causar mais reações sistêmicas imediatas, do que os não iônicos, da mesma forma que têm sido constatados no homem (POLLARD et al., 2008a; 2008b).

As reações adversas associadas às mudanças na FC e PAS após a infusão de MCI em cães parecem ocorrer de forma imediata, isto é, cinco a dez minutos após a infusão de MCI, de modo semelhante ao observado na população humana em geral (POLLARD et al., 2008a).

É válido ressaltar que Pollard et al. (2008a; 2008b) relacionaram as reações adversas descritas em pequenos animais diretamente aos MCI, e não ao efeito da anestesia, uma vez que animais anestesiados que não receberam contraste, não apresentaram reações.

Após quatro anos, a análise retrospectiva de um grupo constituído por 49 cães submetidos à

**Quadro 3** - Súmula das principais reações adversas aos meios de contrastes iodados e cuidados preconizados no homem

Reações	Imediatas leves	Imediatas moderadas	Imediatas graves	Tardias
<b>Idiossincráticas (anafilactoides)</b>	Prurido, eritema* e urticaria com ou sem angioedema*.	Imediatas leves de apresentação mais intensa, taqui e bradicardia, hiper e hipotensão arteriais* moderadas, tosse, taquipneia e dispneia.	Edema de glote, broncoespasmo*, edema pulmonar, taqui e bradicardia, hipotensão arterial acentuada, arritmia, síncope, parada cardiorrespiratória, perda de consciência* e convulsão.	Erupções cutâneas.
<b>Não idiossincráticas (quimiotóxicas)</b>	Sensação de calor, sudorese, alteração do gosto, palidez, náusea, vômito, tontura, flebite.	Vômitos persistentes e hipotensão com bradicardia.	Arritmia, depressão miocárdica, convulsão.	Insuficiência renal secundária à nefrotoxicidade do MCI* **.
<b>Cuidados</b>	Observação e tratamento sintomático, se necessário.	Tratamento medicamentoso, observação cuidadosa no serviço de radiologia. Acionar equipe de apoio, se necessário.	Suporte terapêutico de emergência, hospitalização.	Geralmente autolimitante.

\*Reações adversas aos MCI já relatadas em cães.

\*\*Reações adversas aos MCI já relatadas em gatos.

Nota: A tireotoxicose induzida por MCI é uma reação adversa específica e tardia relatada em pacientes humanos portadores de hipertireoidismo. Nesses casos a administração do contraste é contraindicada.

Fonte: Dados da pesquisa.



tomografia computadorizada anestesiados que receberam agente iônico de alta osmolaridade (iotalamato) e tiveram valores de FC e PAS invasiva direta, avaliados imediatamente após a infusão do MCI (valor basal) e em até 15 minutos, revelou alterações em 37% dos cães. Destes, 20% apresentaram alteração nos valores basais da FC ou PAS, 8% taquicardia, 4% bradicardia, 16% hipertensão e 4% hipotensão, o que evidencia uma proporção significativa de alterações hemodinâmicas após a infusão de MCI iônico de alta osmolaridade e reforça a importância de monitorar os pacientes que apresentam essas manifestações (VANCE et al., 2012).

Em relação à nefropatia induzida por contraste, considerada previamente uma reação adversa não idiossincrática tardia, foram encontrados na literatura somente relatos em dois cães (IHLE; KOSTOLICH, 1991; DALEY et al., 1994) e em um gato (CARR et al., 1994), onde foram administrados MCI iônicos de alta osmolaridade (diatrizoato). Embora o assunto seja muito discutido no homem, existe pouca informação relacionada a essa afecção em pequenos animais.

### Cuidados preconizados frente às reações adversas

Na Medicina, alguns cuidados são recomendados de acordo com a gravidade das reações adversas aos MCI [Quadro 3]. As reações leves, que se manifestam sob a forma de prurido, urticária leve, náuseas, vômitos e tontura são autolimitadas, cedem espontaneamente, não requerem terapia medicamentosa e necessitam apenas de observação. As moderadas, caracterizadas por vômitos persistentes, urticária difusa, cefaleia, edema facial, de glote ou laringe, dispneia, taquicardia ou bradicardia, hipo ou hipertensão transitória exigem tratamento farmacológico e observação cuidadosa no serviço de radiologia, mas não requerem hospitalização. As reações graves, que se manifestam por meio de arritmias com repercussão clínica, broncoespasmo grave, convulsão, edema pulmonar, síncope, fibrilação atrial ou ventricular e parada cardiorrespiratória, requerem suporte terapêutico de emergência, e o paciente deve ser hospitalizado para acompanhamento (JUCHEM et al., 2004). A maioria das reações idiossincráticas graves ocorre enquanto os pacientes ainda estão no departamento de radiologia, isto é, 94-100% das reações graves ou fatais ocorre

nos primeiros 20 minutos após a infusão do MCI. Uma grande parcela de pacientes se recupera rapidamente se for tratada de forma apropriada e com urgência (THOMSEN; MORCOS, 2004; THOMSEN, 2011; THOMSEN, 2014b).

As reações cutâneas anafilactoides, documentadas no homem e consideradas reações adversas tardias, são leves e autolimitadas, bem como, grande parte dos episódios de nefropatia induzida por contraste (SANTOS et al., 2009; STACUL; BELLIN, 2014).

### Considerações finais

Atualmente, a população de cães e gatos têm se tornado progressivamente mais senil e com mais enfermidades associadas. Com a evolução tecnológica e melhores condições de diagnóstico e tratamento, os animais são frequentemente submetidos a procedimentos de imagem, como a tomografia computadorizada com infusão de contrastes iodados. No entanto, estes agentes não são inócuos e não devem ser utilizados de forma inadvertida, devendo-se considerar a real necessidade do exame ou meios alternativos de diagnóstico por imagem. É de extrema importância que os profissionais responsáveis pela administração dos MCI estejam familiarizados e preparados para o tratamento emergencial das possíveis reações adversas. Embora as reações em pequenos animais pareçam ocorrer de modo semelhante ao que se observa no homem, ainda são raras as informações na literatura médico-veterinária. Dessa forma, são necessários estudos que avaliem sua ocorrência e a forma como se manifestam, visando reduzir a morbidade e mortalidade associadas ao uso destas substâncias.

### Referências

AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY - ACR. **ACR Manual on Contrast Media**. Version 9. Committee on Drugs and Contrast Media, 2013.

ASPELIN, P. et al. Classification and Terminology. In: THOMSEN, H. S. (Ed.). **Contrast Media. Safety Issues and ESUR Guidelines**. 2. ed. Berlin: Springer-Verlag, 2006. p. 1-4.

- CARRARO-EDUARDO, J. C. et al. Nefropatia induzida por contraste: avaliação da proteção pela n-acetilcisteína e alopurinol em ratos uninefrectomizados. **Radiologia Brasileira**, v. 41, n. 3, p. 177-181, 2008. doi:10.1590/S0100-39842008000300010
- CARR, A. P.; REED, L. A.; POPE, E. R. Persistent nephrogram in a cat after intravenous urography. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 35, n. 5, p. 350-354, 1994. doi:10.1111/j.1740-8261.1994.tb02053.x
- CLEMENT, O.; WEBB, J. A. W. Acute adverse reactions to contrast media: mechanisms and prevention. In: THOMSEN, H. S.; WEBB, J. A. W. (Eds.). **Contrast Media. Safety Issues and ESUR Guidelines**. 3. ed. Berlin: Springer-Verlag, 2014. p. 51-60.
- DALEY, C. A. et al. Contrast-Induced Renal Failure Documented by Color-Doppler Imaging in a Dog. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 30, p. 33-37, 1994.
- DIAS, W. L. V.; BARROS, T. P.; GRILLO, F. P. S. Pré-medicação como prática em pacientes alérgicos ao contraste iodado: o olhar da enfermagem. **Revista Enfermagem Contemporânea**, v. 2, n. 2, p. 184-195, 2013.
- IHLE, S. L.; KOSTOLICH, M. Acute renal failure associated with contrast medium administration in a dog. **Journal of the American Veterinary Association**, v. 199, n. 7, p. 899-901, 1991. PMID:1769878.
- JUCHEM, B. C.; AGNOL, C. M. D.; MAGALHÃES, A. M. M. Contraste iodado em tomografia computadorizada: prevenção de reações adversas. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 57, n. 1, p. 57-61, 2004.
- KATAYAMA, H. et al. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. **Radiology**, v. 175, p. 621-628, 1990. PMID:2343107.
- MADOXX, T. G. Adverse reactions to contrast material: recognition, prevention and treatment. **American Family Physician**, v. 66, n. 7, p. 1229-1234, 2002. PMID:12387435.
- MORCOS, S. K.; THOMSEN, H. S. Adverse reactions to iodinated contrast media. **European Radiology**, v. 11, n. 7, p. 1267-1275, 2001. PMID:11471623.
- NOBREGA, A. I. Meios de Contraste em TC. In: \_\_\_\_\_. **Manual de Tomografia Computadorizada**. Série: Tecnologia em Radiologia Médica. Vitória: Ed. Atheneu, 2005. p. 19-23.
- POLLARD, R. E.; PASCOE, P. J. Severe reactions to intravenous administration of an ionic iodinated contrast agent in two anesthetized dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 233, n. 2, p. 274-278, 2008. doi:10.2460/javma.233.2.274.
- POLLARD, R. E.; PUCHALSKI, S. M.; PASCOE, P. J. Hemodynamic and serum biochemical alterations associated with intravenous administration of three types of contrast media in anesthetized dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 69, n. 10, p. 1268-1273, 2008a. doi:10.2460/ajvr.69.10.1268.
- POLLARD, R. E.; PUCHALSKI, S. M.; PASCOE, P. J. Hemodynamic and serum biochemical alterations associated with intravenous administration of three types of contrast media in anesthetized cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 69, n. 10, p. 1274-1278, 2008b. doi:10.2460/ajvr.69.10.1274.
- REDDAN, D.; LAVILLE, M.; GAROVIC, V. D. Contrast-induced nephropathy and its prevention: what do we really know from evidence-based findings? **Journal of Nephrology**, v.22, n.3, p.333-351, 2009. PMID:19557710.
- ROJAS, L. R. Sustancias de contraste para estudios radiográficos en cardiología intervencionista. **Revista Cubana de Medicina**, v. 41, n. 3, p. 167-173, 2002.
- SANTOS, A. P. et al. Produtos de contrastes iodados. **Acta Médica Portuguesa**, v. 22, n. 3, p. 261-274, 2009.
- SPECK, U.; MÜTZEL, W.; WEINMANN, H. J. Chemistry, physiochemistry and pharmacology of known and new contrast media for angiography, urography and CT-enhancement. **Fortschr Rontgenstr**, Supl. 118, p. 2-10, 1983. PMID:6139075.
- STACUL, F. Late adverse reactions to intravascular iodinated contrast media. In: THOMSEN, H. S. (Ed.). **Contrast Media. Safety Issues and ESUR Guidelines**. 2. ed. Berlin: Springer-Verlag, 2006. p. 27-31.
- STACUL, F.; BELLIN, M. F. Late adverse reactions to Iodine-Based Contrast Media. In: THOMSEN, H. S.; WEBB, J. A. W. (Eds.). **Contrast Media. Safety Issues and ESUR Guidelines**. 3. ed. Berlin: Springer-Verlag, 2014. p. 141-146.
- THOMSEN, H. S.; MORCOS, S. K. Radiographic contrast media. **British Journal of Urology International**, v. 86, Supl. 1, p. 1-10, 2000. doi:10.1046/j.1464-410X.2000.00586.x.

THOMSEN, H. S.; MORCOS, S. K. Management of acute adverse reactions to contrast media. **European Radiology**, v. 14, n. 3, p. 476-481, 2004. PMID:14740165.

THOMSEN, H. S. Contrast media safety-An update. **European Journal of Radiology**, v. 80, n. 1, p. 77-82, 2011. doi:10.1016/j.ejrad.2010.12.104.

THOMSEN, H. S. et al. Contrast media Classification and Terminology. In: THOMSEN, H. S.; WEBB, J. A. W. (Eds.). **Contrast Media. Safety Issues and ESUR Guidelines**. 3. ed. Berlin: Springer-Verlag, 2014a. p. 3-16.

THOMSEN, H. S.; STACUL, F.; WEBB, J. A. W. Contrast Medium-Induced Nephropathy. In: THOMSEN, H. S.; WEBB, J. A. W. (Eds.). **Contrast Media. Safety Issues and ESUR Guidelines**. 3. ed. Berlin: Springer-Verlag, 2014b. p. 81-104.

THOMSEN, H. S. Iodine-Based Contrast Medium: Temperature and Adverse Reactions. In: THOMSEN, H. S.; WEBB, J. A. W. (Eds.). **Contrast Media. Safety Issues and ESUR Guidelines**. 3. ed. Berlin: Springer-Verlag, 2014a. p. 61-62.

THOMSEN, H. S. Management of Acute Adverse Reactions to Contrast Media. In: THOMSEN, H. S.; WEBB, J. A. W. (Eds.) **Contrast Media. Safety Issues and ESUR Guidelines**. 3. ed. Berlin: Springer-Verlag, 2014b. p. 63-69.

VANCE, A.; NELSON, M.; HOFMEISTER, E. H. Adverse reactions following administration of an ionic iodinated contrast media in anesthetized dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 48, n. 3, p. 172-175, 2012. doi:10.5326/JAAHA-MS-5689.

WEBB, J. A. W. et al. Late adverse reactions to intravascular iodinated contrast media. **European Radiology**, v. 13, n. 1, p. 181-184, 2003. PMID:12541128.

WEBB, J. A. W. Prevention of Acute Reactions. In: THOMSEN, H. S. (Ed.). **Contrast Media. Safety Issues and ESUR Guidelines**. 2. ed. Berlin: Springer-Verlag, 2006. p. 11-17.

WIDMARK, J. M. Imaging-related medications: a class overview. **Proceedings (Baylor University. Medical Center)**, v. 20, n. 4, p. 408-417, 2007. PMID:17948119.

Recebido: 01/09/2014

Received: 09/01/2014

Aprovado: 09/02/2015

Approved: 02/09/2015