



Introdução aos

AGENTES DE CONTRASTE EM RADIOLOGIA MÉDICA



CENTRO UNIVERSITÁRIO
SÃO CAMILO





Introdução aos

AGENTES DE CONTRASTE EM RADIOLOGIA MÉDICA

ORGANIZADORES

Cássio Miri Oliveira
Mirian Hayashi



CENTRO UNIVERSITÁRIO
SÃO CAMILO

INTRODUÇÃO AOS AGENTES DE CONTRASTE EM RADIOLOGIA MÉDICA

Copyright © 2023. Centro Universitário São Camilo
TODOS OS DIREITOS RESERVADOS.

Centro Universitário São Camilo

João Batista Gomes de Lima - Reitor

Francisco de Lélis Maciel - Vice-reitor e Pró-reitor Administrativo

Carlos Ferrara Junior - Pró-reitor Acadêmico

Produção editorial

Bruna San Gregório - Coordenadora Editorial

Cintia Machado dos Santos - Analista Editorial

Bruna Diseró - Assistente Editorial

Rodrigo de Souza Rodrigues - Revisor

Organizadores

*Cássio Miri Oliveira***

*Mirian Hayashi***

Autores

*Adriano Tachibana***

*Camila Murata***

*Cássio Miri Oliveira***

*Kellen Adriana Curci Daros***

*Mirian Hayashi***

*Rodrigo Watanabe Murakoshi***

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(BENITEZ Catalogação Ass. Editorial, MS, Brasil)

148

Introdução aos agentes de contraste em radiologia médica / Cássio Miri Oliveira *et al.*
-- São Paulo: Setor de Publicações - Centro Universitário São Camilo, 2023.
87 p.

Vários autores

ISBN 978-65-86702-51-4

1. Agentes de contraste 2. Radiologia 3. Saúde I. Oliveira, Cássio Miri II. Hayashi, Mirian III. Daros, Kellen Adriana Curci IV. Murata, Camila V. Tachibana, Adriano VI. Murakoshi, Rodrigo Watanaba VII. Título

CDD 616.0757

Ana Lucia Pitta – Bibliotecária – CRB-8/9316

*Centro Universitário São Camilo – CUSC

**Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

Este e-book foi produzido em parceria entre o Centro Universitário São Camilo (CUSC) e a Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).



PREFÁCIO

As imagens médicas são cruciais para os cuidados relacionados à saúde pública, medicina preventiva, curativa e paliativa. O diagnóstico correto depende, muitas vezes, da qualidade dos exames de imagem para confirmar e avaliar o curso de diversas patologias, bem como avaliar as respostas a determinados tratamentos¹. A geração de imagens de forma eficaz, segura e com alta qualidade é importante para muitas decisões médicas e pode evitar intervenções desnecessárias².

Com maior atenção em relação à política de assistência médica, aumento da disponibilidade de equipamentos médicos, avanços na tecnologia de imagem e aumento da expectativa de vida da população, o número de procedimentos baseados em imagens está crescendo consideravelmente no mundo todo^{1,2}. Agregado a esses aspectos, a pandemia da SARS-CoV-2 demonstrou a importância da radiologia médica para auxiliar no diagnóstico. No Brasil, segundo os dados da Agência Nacional de Saúde (ANS), o número de exames de imagem realizados por pacientes com convênios privados tem aumentado consideravelmente, chegando a ultrapassar o número de exames realizados por países desenvolvidos, como os Estados Unidos, a França e a Alemanha. Nesses países, a média anual de exames de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) é de aproximadamente 52 exames por um mil habitantes, enquanto, no sistema suplementar do Brasil, a média foi de aproximadamente 149 exames por um mil de beneficiários, segundo documento publicado em 2016³. O mesmo ocorre em relação à Tomografia Computadorizada (TC), cujo número de exames realizados por pacientes com convênios particulares é superior ao de países desenvolvidos³. Esses dados não somente refletem a importância em se analisar a real necessidade de solicitações desses exames, como também dão uma dimensão sobre os impactos econômicos e sociais dessa

prática. Devido à alta demanda é de extrema importância fornecer as bases científicas, buscar a otimização de procedimentos e disseminar o conhecimento para o melhor entendimento dos processos envolvidos nos exames de imagem radiológicos. Observa-se, ainda, o aumento no uso de agentes de contraste (AC), que são substâncias essenciais em grande parte dos procedimentos de imagem. Por exemplo, estima-se que cerca de 25% de todos os exames realizados por RMN em todo o mundo empregam AC e que o mercado global desses medicamentos possa atingir em torno de US\$ 6,87 bilhões até 2025⁴. Esse aumento decorre não somente do maior uso das técnicas de imagem, mas também do aumento das pesquisas relacionadas aos AC⁵. Por esses motivos, e também pela escassez de publicações nacionais relacionadas aos AC, o conteúdo desse livro visa fornecer um material básico de referência para os diferentes profissionais envolvidos na realização dos exames de imagem contrastados (principalmente médicos, tecnólogos em radiologia, biomédicos, enfermeiros, odontólogos, físicos, químicos e técnicos em geral), cooperando assim para o melhor conhecimento, aprimoramento e otimização da qualidade dos exames de imagem realizados no país e, primordialmente, visando o bem-estar do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *World Health Organization (WHO)*. Disponível em: http://www.who.int/diagnostic_imaging/en/. 2020
2. “*Global Medical Imaging Market: Analysis, Trends and Forecast 2016 to 2021*,” *Infinium Global Research*. Disponível em: <https://www.researchandmarkets.com/> e (<https://www.itnonline.com/article/global-medical-imaging-trends>). 2018
3. *Agência Nacional de Saúde Suplementar*. Disponível em: http://www.ans.gov.br/images/stories/Materiais_para_pesquisa/Materiais_por_assunto/mapa_assistencial_2016007.pdf. 2015
4. HAEN, Christoph de. *Conception of the First Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents: A Brief History*. *Topics in Magnetic Resonance Imaging* 12(4):221-230. 2001.
5. DUBLIN - (BUSINESS WIRE LATIN AMERICA) - *O relatório “Contrast Agents/Media Global Market - Previsão para 2025” foi adicionado à oferta da ResearchAndMarkets.com*. 2018. Disponível em: <https://www.apnews.com/ca6178e4b20d42c6b0751999c148dfd6>.

SUMÁRIO

Aspectos físicos da produção do contraste em imagens radiológicas..... 7

Kellen Adriana Curci Daros e Camila Hitomi Murata

Introdução aos agentes de contraste (conceito e classificação geral)..... 20

Cássio Miri Oliveira e Mirian Hayashi

Fatores de risco e reações adversas 28

Mirian Hayashi e Cássio Miri Oliveira

Agentes de contraste à base de iodo (ACI) 43

Cássio Miri Oliveira e Mirian Hayashi

Agentes de contraste à base de gadolínio (ACG)..... 56

Mirian Hayashi e Cássio Miri Oliveira

Agentes de contraste à base de bário (ACB)..... 71

Cássio Miri Oliveira e Mirian Hayashi

Agentes de contraste e perspectivas futuras 78

Mirian Hayashi

Imagens de exames contrastados..... 83

Adriano Tachibana e Rodrigo Watanabe Murakoshi

Aspectos físicos da produção do contraste em imagens radiológicas

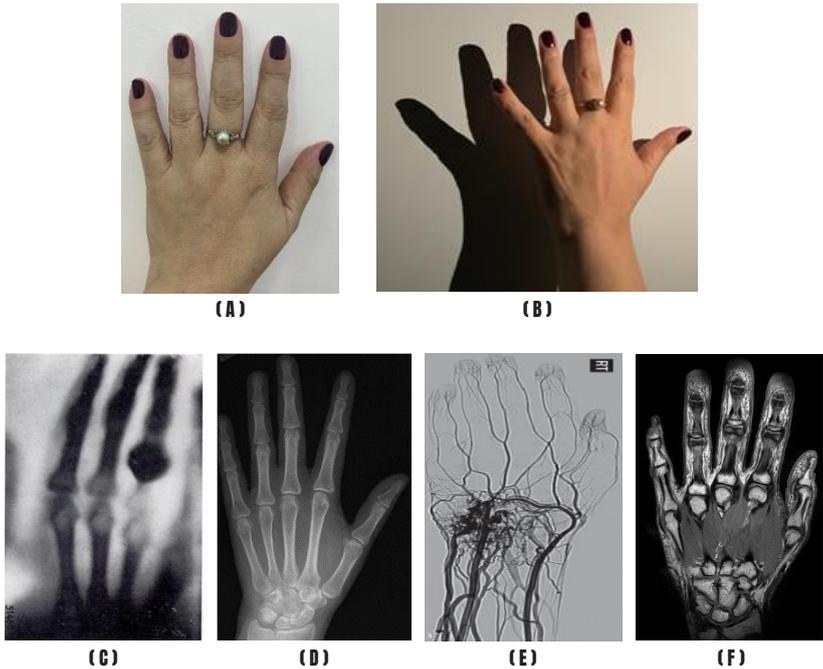
Kellen Adriana Curci Daros e Camila Hitomi Murata

Contraste

Quando a palavra CONTRASTE é utilizada em algum contexto, ela remete à ideia de diferença entre dois ou mais objetos ou situações de uma mesma natureza, seja um contraste social, financeiro ou um contraste visual baseado nas cores de uma imagem, por exemplo. No entanto, em imagens radiológicas, o contraste basicamente é requerido para melhor visualizar estruturas de interesse solicitadas no exame, como: tecidos ósseos ou tecidos moles (músculos e órgãos) ou ductos, veias e/ou artérias, entre outras.

Nas figuras a seguir há duas imagens, 1A e 1B, feitas por exposição a uma fonte de luz visível: uma para a observação de detalhes da mão em si (figura 1A) e outra produzindo sua sombra (figura 1B). Na figura 1A, podemos perceber um alto contraste entre a pele da mão e as unhas pintadas de cor escura e baixo contraste entre a pele e a pérola do anel, por exemplo. Ou seja, há um alto contraste entre cores de tons muito diferentes e um baixo contraste entre cores semelhantes, respectivamente.

Na figura 1B, observando a imagem no anteparo, podemos perceber apenas alto contraste resultante da diferença entre a sombra e a parte iluminada pela luz no anteparo. Uma vez que a luz não possui energia suficiente para ultrapassar os tecidos que compõem a mão, a ausência de iluminação no anteparo define uma sombra que projeta a imagem da mão.



Fonte: Elaborado pelos próprios autores.

Figura 1 – Imagens de uma mão e seus contrastes: (A) fotografia de uma mão mostrando contraste entre a pele, a unha e o anel; (B) fotografia com a sombra de uma mão mostrando o contraste no anteparo formando a imagem; (C) Primeira radiografia de uma mão mostrando contraste entre os ossos e o tecido mole; (D) Radiografia atual de uma mão; (E) Imagem usando agente de contraste para produzir contraste entre tecidos moles e vasos sanguíneos de uma mão; e (F) Imagem realizada por ressonância magnética, demonstrando os contrastes decorrentes de diferentes tecidos de uma mão.

Ainda na figura 1, em C, D, E e F, entretanto, é possível observar imagens típicas de mãos provenientes de estudos para o diagnóstico por imagem. Na figura 1C, temos a imagem da primeira radiografia realizada há mais de 100 anos da mão da esposa do físico Wilhelm Conrad Röntgen, que descobriu os raios X (RX). Na figura 1D, uma imagem atual de uma



radiografia de mão^{1,2,3}. Nela podemos observar a melhoria do contraste produzido nas imagens, sendo possível visualizar as estruturas da mão (ossos e articulações) com maior nitidez. Ambas as imagens somente foram possíveis devido ao maior poder de penetração dos raios X que, em relação à luz visível, é cerca de 10.000 vezes mais alto. Esse assunto será abordado com mais detalhes neste capítulo.

Adicionalmente, na figura 1E, podemos perceber um alto contraste entre os tecidos moles da mão e os vasos que nela existem. Nesse caso, foi usada uma técnica especial e foi necessário injetar no paciente um elemento denominado agente de contraste (AC) para produzir diferenças de tons de cinza (contraste) para melhor expor as estruturas de interesse, pois os vasos sanguíneos e seu conteúdo possuem densidades (g/cm^3) tão baixas que não são visualizados por meio dos exames de raio X convencionais⁴.

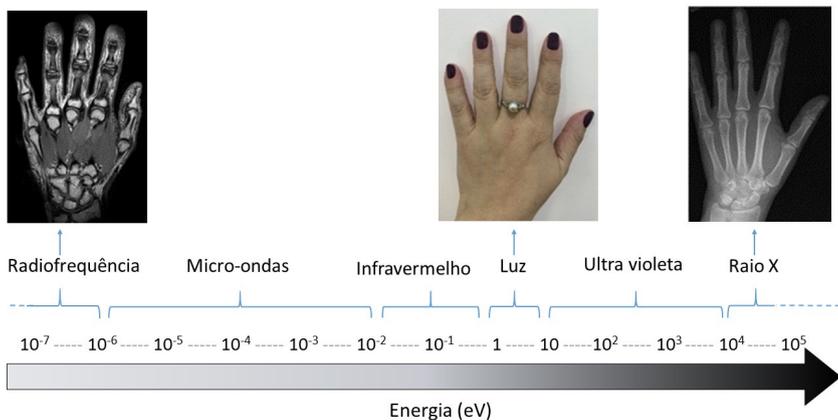
Finalmente, na figura 1F, temos uma imagem de uma mão realizada em um equipamento de ressonância magnética (RM) que não utiliza raios X, mas utiliza para produção da imagem a combinação de radiofrequências e campos magnéticos intensos⁵. Nela é possível observar os diferentes tecidos e possíveis patologias por meio dos contrastes produzidos.

Produção de contraste em radiodiagnóstico

Os raios X e a luz visível são ondas eletromagnéticas que são estudadas pela Física, em Mecânica Quântica. Assim como elas, as micro-ondas (transmissão de sinal de rádio, de telefonia móvel e de wi-fi, por exemplo) se propagam no vácuo na velocidade da luz como ondas eletromagnéticas. Essas ondas compõem o espectro eletromagnético, conforme é demonstrado na figura 2. Quanto mais energética (eV-elétron-volt) a onda eletromagnética, maior será sua frequência e menor será seu comprimento de onda, o que aumenta o seu poder de penetração na matéria.



Assim, os raios X, por possuírem maior poder de penetração na matéria, podem produzir imagens das estruturas que compõem o interior de um corpo, tornando-se um grande aliado da medicina na investigação de patologias. Um feixe de raios X usado no diagnóstico por imagem em radiologia possui energias médias no intervalo aproximado de 10.000 a 80.000 eV, em comparação, a energia da luz visível possui energias em torno de 1.000 eV.



Fonte: Elaborado pelos próprios autores.

Figura 2 – Diagrama do espectro das radiações eletromagnéticas.

Dessa forma, a formação de uma imagem em radiologia médica utilizando os raios X depende da interação desses últimos com o meio material o qual atravessam. O processo necessita basicamente da energia dos raios X e da densidade (g/cm^3) do meio que eles atravessam. Quanto maior a densidade (g/cm^3) do meio, maior a probabilidade de interação dos raios X com os átomos que o compõem. Inversamente, quanto menor a densidade (g/cm^3) do meio, menor a probabilidade dos raios X interagirem com os átomos que o compõem. Assim, é possível compreender por que os raios X interagem mais e produzem uma imagem radiopaca (branca) nos tecidos ósseos compostos por átomos de cálcio



– de maior densidade ou maior número atômico (Z) – e interagem menos naqueles outros que compõem uma determinada estrutura, como os tecidos moles (músculos, por exemplo), que possuem menor número atômico.

Assim, a obtenção de uma imagem em radiologia médica com bom contraste usando os raios X, como nos equipamentos de Raios X convencionais e na Tomografia Computadorizada, pode ser alcançada devido às diferentes atenuações do feixe de raios X no corpo do paciente, ou seja, devido a sua absorção ou transmissão parcial do feixe de raios X. Essas propriedades são caracterizadas e conceituadas pelos estudos do Efeito Fotoelétrico (EF) e Efeito Compton (EC) da Mecânica Quântica, descritos a seguir de forma simplificada.

Ressalta-se o fato que, devido à sua alta energia e, conseqüentemente, seu alto poder de penetração, os raios X podem ionizar o meio por onde passam, produzindo cargas elétricas e, assim, gerar um efeito biológico indesejável. Para garantir a segurança e o sucesso no diagnóstico por imagem, todas as exposições à radiação devem ser indicadas por um médico e feitas de forma otimizada, respeitando os princípios da Radioproteção^{1,6,7}.

Absorção dos raios X - Efeito Fotoelétrico

Na faixa de energia dos raios X, sua absorção é dada pelo Efeito Fotoelétrico causado nos tecidos biológicos. De forma simplificada, o Efeito Fotoelétrico ocorre quando os raios X interagem diretamente com os elétrons que compõem a camada eletrônica de um determinado átomo. De maneira didática, um determinado feixe de raio X transfere toda sua energia para um único elétron orbital do átomo do meio exposto e, assim, por esse elétron absorver toda a sua energia, o raio X deixa de existir. Por sua vez, o elétron que absorveu o raio X ganha energia suficiente para ser ejetado da camada eletrônica do átomo, produzindo a ionização no meio^{1,8}.

Considerando que o elétron ejetado do átomo possui uma energia de ligação intrínseca – energia que liga o elétron (que possui carga negativa) ao



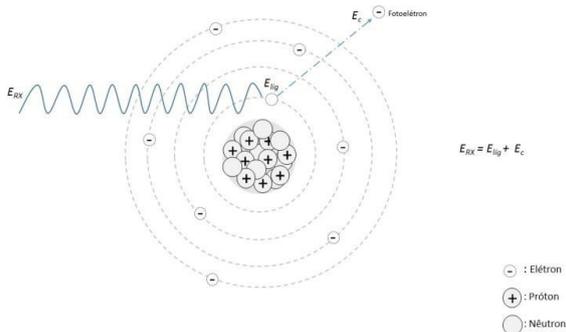
núcleo do átomo (que possui carga positiva) a sua espécie química –, o Efeito Fotoelétrico só poderá ocorrer nas camadas da eletrosfera do meio com potencial de ionização da mesma faixa de energia do RX incidente. Ou seja, a energia dos raios X incidentes nos elétrons que compõem um determinado átomo deve suprir sua energia de ligação para que ocorra a absorção dos raios X pelo meio, ou seja, para que ocorra o Efeito Fotoelétrico.

Nesse caso, a energia do raio X (ERX) é transferida ao meio, vencendo a energia de ligação do elétron ($Elig$) e dando a este elétron uma energia cinética (Ec) relativa ao seu movimento. O elétron ejetado com Ec é chamado de fotoelétron e poderá perder sua energia, produzindo ionizações nos átomos vizinhos. Nessa situação temos, portanto, a geração de um par de íons sendo o íon positivo aquele átomo que perdeu o elétron por absorção do RX e, íon negativo, o átomo da vizinhança que recebeu o fotoelétron. Esse processo de transferência de energia do raio X por Efeito Fotoelétrico é dado pela equação 1:

$$ERX = Elig + Ec \text{ (Eq. 1)}$$

Em que ERX é a energia do RX incidente; $Elig$ é a energia de ligação do elétron na sua órbita de origem e Ec é a energia cinética do fotoelétron.

Na figura 3, temos a representação esquemática do Efeito Fotoelétrico (EF).



Fonte: Elaborado pelos próprios autores.

Figura 3 – Representação esquemática do EF e das energias envolvidas no seu processo.



A direção de saída do fotoelétron varia com a energia do raio X incidente e o seu alcance é de poucos micrometros. Isto faz com que o efeito do fotoelétron seja essencialmente um processo local, com toda energia do RX sendo absorvida na posição de interação^{1,8}.

Dessa maneira, temos na figura 1 (D e E) a representação do Efeito Fotoelétrico localmente no tecido ósseo e no agente de contraste utilizado para visualização das veias, respectivamente.

Na tabela 1, temos alguns exemplos do número atômico (Z) e dos valores aproximados de energia de ligação do elétron da camada K dos meios biológicos do corpo humano que são representados nas radiografias¹.

ELEMENTO QUÍMICO	NÚMERO ATÔMICO	O ELÉTRON NA CAMADA K* (keV)
Hidrogênio	1	0,02
Carbono	6	0,3
Oxigênio	8	0,5
Cálcio	20	4,1
Iodo	53	33,0
Bário	56	37,0
Chumbo	82	88,0

Tabela 1 – Número atômico e valores aproximados de energia de ligação do elétron da camada K para diferentes elementos químicos expostos aos raios X. (*) Valores aproximados para ilustração.

Espalhamento dos raios X - *Efeito Compton*

No Efeito Fotoelétrico, o raio X incidente em um elétron do meio, em que o número atômico é elevado, deixa de existir. E o que ocorre quando esse mesmo raio X deposita sua energia em um elétron

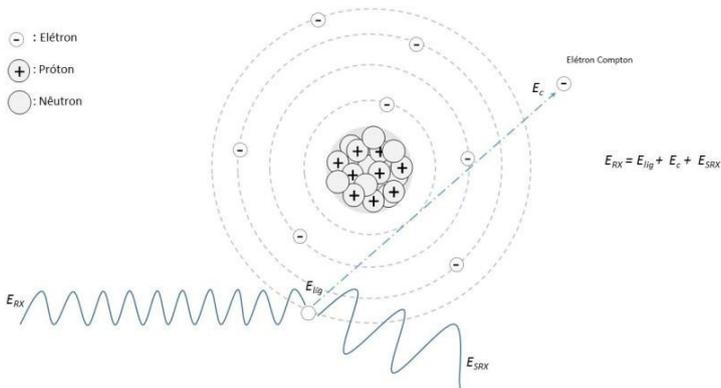


da eletrosfera do mesmo átomo com menor energia, como aqueles das camadas mais externas da eletrosfera?

De forma simplificada, o *Efeito Compton* ocorre quando o raio X incidente transfere apenas uma parte de toda sua energia ERX para um elétron orbital do átomo de uma região da eletrosfera com menor energia. Nesse caso, a ERX é transferida ao meio, vencendo facilmente a E_{lig} do elétron, dando a ele (elétron Compton) uma E_c para seu movimento, assim como ocorre no Efeito Fotoelétrico. Como nem nas camadas menos energéticas do meio e nem na ejeção do elétron foi gasta toda ERX incidente, a energia residual do raio X incidente se propaga na vizinhança do meio exposto como RX espalhado com energia secundária ($ESRX$). Esse processo de transferência de energia de ERX por *Efeito Compton* pode ser dado pela equação 2^{1,8}:

$$ERX = E_{lig} + E_c + E_{SRX} \text{ (Eq. 2)}$$

Em que ERX é a energia do RX incidente; E_{lig} é a energia de ligação do elétron na sua órbita de origem; E_c é a energia cinética do fotoelétron e $ESRX$ é a energia do RX espalhado pelo meio.



Fonte: Elaborado pelos próprios autores.

Figura 4 – Representação esquemática do Efeito Compton e das energias envolvidas no seu processo.



Assim como ocorre no EF, no Efeito Compton (EC), o elétron Compton também poderá perder sua energia ionizando os átomos vizinhos e gerando um par de íons.

O RX secundário com *ESRX* pode se propagar em qualquer direção e, portanto, não contribui para a formação da imagem, pelo contrário, pode prejudicar a qualidade da imagem devido à sua divergência em relação ao feixe de raios X incidente. Em geral, a probabilidade de ocorrer o EC diminui com o aumento de *ERX* sendo ainda inversamente proporcional à *ERX* ($1/ERX$) e independente do número atômico do meio exposto. Como os tecidos moles possuem baixos números atômicos, é mais provável que ocorra o EC neles do que no cálcio que compõe os átomos de osso^{1,8}.

Atenuação dos raios X

Portanto, até o momento, foi possível compreender que um feixe de raios X utilizado em radiodiagnóstico perde sua energia por Efeito Fotoelétrico e *Efeito Compton* dependendo, basicamente, da energia dos raios X incidentes e do número atômico dos átomos que compõem o meio exposto. Assim, quando os raios X incidem nos tecidos dos pacientes, parte do feixe será absorvido (Efeito Fotoelétrico) e parte será espalhado (*Efeito Compton*). A transmissão dos raios X resultante desses processos é conhecida como **atenuação**.

A atenuação dos raios X é dada como uma função exponencial dependente da espessura e do coeficiente de atenuação linear (relacionada à densidade) do meio para determinada energia, podendo ser expressa pela equação 3^{1,8}:

$$I = I_0 e^{-\mu x} \text{ (Eq. 3)}$$

Em que I_0 é a intensidade do RX incidente na superfície do meio exposto; I é a intensidade do RX transmitido; μ é coeficiente de atenuação linear do meio para determinada energia e x é a unidade de comprimento (espessura) do meio.



Graças ao EF, ao EC e à atenuação resultante das diferentes espessuras e densidades dos tecidos expostos, contendo ou não agentes de contraste iodados ou baritados no interior do paciente, o operador de equipamento de raios X pode controlar a energia e a intensidade do feixe de raios X, produzindo, assim, contrastes parciais e totais que compõem a imagem final com nitidez adequada para os estudos em radiologia médica.

Produção de imagens por Ressonância Magnética

O princípio básico da formação da imagem em Ressonância Magnética (RM) é a absorção e transmissão de energia em forma de ondas de radiofrequência (RF), como ondas de rádio ou de celular.

Os prótons dos átomos de hidrogênio presentes nos tecidos irão absorver as ondas de RF e, conforme a característica e concentração desse elemento em cada tecido, é possível diferenciá-los na imagem de RM.

Para que a RF seja absorvida pelos prótons, deve ocorrer a ressonância. O fenômeno de ressonância é definido como a absorção seletiva de energia por meio de excitações de mesma frequência. Portanto, é necessário que os prótons tenham a mesma frequência das ondas de RF para que ocorra a ressonância. A frequência desses prótons é chamada de frequência de Larmor, ou seja, a frequência de precessão (movimento do pião), que ocorre quando expostos a um campo magnético elevado (ex. 1,5 Tesla). Após a absorção da RF, cada próton irá retornar ao seu estado inicial, emitindo um sinal. Esse sinal será captado por uma bobina, como se fosse uma antena, e convertido em imagem⁹.

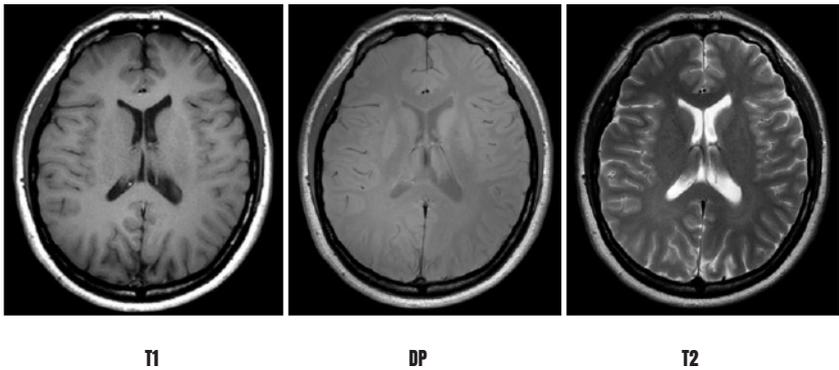
O contraste produzido em imagens de ressonância magnética é basicamente a diferença entre dois sinais de regiões de tecidos vizinhos¹⁰. A base da obtenção do contraste nessas imagens é relacionada com a amplitude e o tempo em que a RF é aplicada nas sequências de pulsos para aquisição das imagens⁹. Ao alterar os parâmetros de pulso como tempo de repetição (TR, tempo entre as RF) e tempo de eco (TE, tempo da emissão



do sinal), a dependência de contraste pode ser ponderada em relação a T1, T2 ou densidade de prótons. Os parâmetros de tempo T1 e T2 são os tempos de relaxação longitudinal e transversal, respectivamente, de cada tecido. Essa diferença de tempo de resposta de cada tecido é o que os diferencia nas imagens de RM. As imagens ponderadas em T1 requerem TR e TE curtos. Nas imagens de RM, como as do cérebro ponderadas em T1, são observados (figura 4) gordura com sinal intenso, seguida de matéria branca, matéria cinza e por último líquido cefalorraquidiano (CSF).

As imagens ponderadas em densidade de prótons (DP) requerem um longo TR e curto TE. O contraste é baseado na densidade de prótons do tecido. Portanto, o sinal será intenso na gordura, na matéria cinza e branca e por último no CSF, como demonstra a figura 4.

Já a ponderação em T2 requer longos TR e TE. Ao comparar as imagens ponderadas em T1, a inversão do contraste do tecido se manifesta com o sinal do CSF mais intenso, e a matéria cinza e branca são invertidas.



Fonte: Elaborado pelos próprios autores.

Figura 5 – Imagens do cérebro por RM nas três ponderações.



Ação dos agentes de contraste (AC) em RM

Os agentes de contraste (AC) utilizados nos exames de ressonância magnética (RM) alteram as propriedades do tecido, mudando os tempos de relaxação T1 e T2. Esses AC atuam de forma diferente dos AC utilizados em radiografias, uma vez que eles absorvem os raios X. Um dos AC mais utilizados nos exames de RM é o gadolínio, injetado via intravenosa. Ele é um agente paramagnético, ou seja, capaz de se alinhar a um campo magnético externo (por exemplo, o campo B0 de 3T de um equipamento de RM)⁹. O alinhamento do gadolínio promove um aumento do campo magnético local que reduz os tempos de relaxação T1 e T2. Tempos de relaxação são particulares de cada tecido, e a diferença entre eles proporciona o contraste das imagens. Nas imagens ponderadas em T1, haverá um aumento do sinal com o uso do gadolínio, o que torna o tecido mais claro ou hiperintenso. E nas imagens ponderadas em T2, o sinal será reduzido, tornando o tecido mais escuro ou hipointenso. Portanto, o uso do gadolínio, devido a sua susceptibilidade magnética, auxilia no aumento do contraste entre tecidos que possuem tempos de relaxação próximos, promovendo melhora na diferenciação tecidual^{10,11}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BUSHONG, Stewart C. *Radiologic Science for Technologists E-Book: Physics, Biology, and Protection*. Elsevier Health Sciences, 2020.
2. HAUS, Arthur G.; CULLINAN, John E. *Screen film processing systems for medical radiography: a historical review*. *Radiographics*, v. 9, n. 6, p. 1203-1224, 1989.
3. MIHAIL, Radu Paul; LIANG, Gongbo; JACOBS, Nathan. *Automatic hand skeletal shape estimation from radiographs*. *IEEE transactions on nanobioscience*, v. 18, n. 3, p. 296-305, 2019.



4. SHIN, David S. *et al.* *Upper extremity catheter angiography: indications, techniques, anatomy, and classic cases.* *Journal of Clinical Interventional Radiology ISVIR*, v. 2, n. 02, p. 087-094, 2018.
5. FRASS-KRIEGL, Roberta *et al.* *Flexible 23-channel coil array for high-resolution magnetic resonance imaging at 3 Tesla.* *PLoS One*, v. 13, n. 11, p. e0206963, 2018.
6. SUGAWAEA, Alexandre M; DAROS, Kellen AC. *Manual de meios de contraste em raios-X.* Centro Universitário São Camilo, Schering do Brasil, 2004.
7. CNEN, N. N. 3.01 – *Diretrizes Básicas de Proteção Radiológica.* Setembro de 2011, v. 13.
8. SEARS, Francis; ZEMANSKY, M. W.; YOUNG, H. D. *Física 4, ondas eletromagnéticas, ótica e física atômica.* Rio de Janeiro: LTC, 1985.
9. BUSHBERG, Jerrold T. *et al.* *The essential physics of medical imaging.* (3rd Edition), 1048 Pages, Published 2011.
10. VLAARDINGERBROEK, Marinus T.; BOER, Jacques A. *Magnetic resonance imaging: theory and practice.* Springer Science & Business Media, 2013.
11. WAHSNER, Jessica *et al.* *Chemistry of MRI contrast agents: current challenges and new frontiers.* *Chemical reviews*, v. 119, n. 2, p. 957-1057, 2018.

Introdução aos agentes de contraste (conceito e classificação geral)

Cássio Miri Oliveira e Mirian Hayashi

Exames radiológicos com agentes de contraste (AC) são ferramentas de diagnóstico importantes para a medicina moderna que têm contribuído para o avanço na capacidade de diagnóstico por métodos não-invasivos em diferentes patologias como o diagnóstico e estadiamento de tumores, avaliação anatômica de vasos sanguíneos, avaliação da cinética de perfusão de vários órgãos do corpo humano e também para a avaliação quantitativa da função renal, entre outras.

Os AC são substâncias que propiciam maiores informações geradas nos exames de diagnóstico por imagem, por serem úteis para promover o aumento da sensibilidade e a especificidade dos diagnósticos.

A primeira imagem médica com AC em exames de raios X simples obtida com êxito foi realizada por Osborne e Roundtree em 1923, utilizando o iodeto de sódio (NaI) para a realização de um pielograma. Essa descoberta foi possível após verificarem que pacientes com sífilis, tratados com o iodeto de sódio administrado por via intravenosa, apresentaram excreção urinária radiopaca¹. No mesmo ano, Berberich e Hirsch realizaram um angiograma femural, utilizando o brometo de estrôncio e, em 1924, Brooks realizou um angiograma utilizando o iodeto de sódio. Outros metais pesados, como o bismuto, sais de bário e chumbo já haviam sido testados para a realização de um angiograma em uma mão amputada em 1896². No entanto, tais elementos foram considerados inseguros para a administração *in vivo* em humanos. Assim, desde a descoberta dos raios X por Wilhelm Conrad Röntgen em



1895, esforços têm sido feitos para produzir AC ideais, e com a menor toxicidade possível.

O uso de AC é fundamental para a visualização de estruturas com densidades semelhantes, não facilmente distinguíveis nas imagens produzidas nos exames. Dessa forma, os AC são substâncias sem efeito farmacológico e que cooperam para o diagnóstico radiológico por promover a melhor visualização de tecidos e órgãos e por permitir a avaliação e o monitoramento de alterações anatômicas e/ou funcionais de estruturas com contrastes (densidades) semelhantes³. A densidade de uma estrutura oca pode ser reduzida se preenchida com gás ou ar, produzindo-se, assim, uma imagem com contraste negativo. Inversamente, vasos sanguíneos ou outras estruturas podem ser preenchidos com líquidos de maior número atômico médio, fornecendo então imagens com contrastes positivos, ou seja, de maior densidade quando visualizados nos exames de radiodiagnóstico utilizando os raios X.

Os principais AC utilizados nos equipamentos de imagem emissores de raios X são o sulfato de bário ($BaSO_4$) e os compostos à base de iodo. Por sua vez, em ressonância magnética nuclear (RMN), um dos principais AC é à base de gadolínio (ACG) [paramagnético]. De uma forma geral, os AC podem ser classificados quanto aos aspectos visuais produzidos por eles nas imagens geradas nos exames radiológicos. Além disso, de forma específica, os AC são classificados quanto às suas características físico-químicas, como aqueles compostos à base de iodo ou de gadolínio (Gd).

Em relação aos aspectos visuais produzidos nas imagens radiológicas, os AC podem ser classificados em:

-
- a) **AC positivos** – agentes que produzem imagens com maior radiopacidade (brancas), devido à sua alta densidade e que, por esse motivo, apresentam maior capacidade de absorção dos raios X;
 - b) **AC negativos** – agentes que produzem imagens radiotransparentes (escuras), devido à sua menor densidade, e que absorvem menos a radiação;
 - c) **AC neutros** – agentes com densidades próximas a da água e cuja função é a de distender as estruturas ou órgãos para sua melhor visualização (exemplo: intestino)^{4,5}.
-



Exemplos de diferentes tipos de AC são apresentados na Tabela 1.

POSITIVO	NEGATIVO	NEUTRO
Bário	Ar	Água
Iodo	Dióxido de Carbono (CO ₂)	Manitol
Gadólínio*		Leite

Tabela 1 – Tipos de AC e classificação.

(*) AC utilizado em ressonância magnética e que é considerado AC positivo, porém, que apresenta propriedades particulares que serão melhor descritas no capítulo.

Em relação às características físico-químicas, os AC podem ser classificados de acordo com alguns dos seguintes parâmetros:

a) **Ionicidade**

Refere-se à sua capacidade de dissociação molecular:

- Iônico – quando, em solução, dissociam-se em partículas com carga positiva e/ou negativa;
- Não iônico – não liberam partículas com carga.

b) **Estrutura molecular**

Para compostos à base de iodo:

- Monomérico – possuem um único anel benzênico;
- Dimérico – possuem dois anéis benzênicos.

Para compostos à base de gadolínio:

- Linear – a molécula contém átomos dispostos de forma linear e acíclica.
- Macrocíclica – molécula cíclica com três ou mais átomos doadores de pares de elétrons em um anel de pelo menos nove átomos⁶.



c) **Solubilidade**

Capacidade de uma substância dissolver-se em líquidos:

- Contraste hidrossolúvel – solúveis em água;
- Contraste lipossolúvel – solúveis em lipídios;
- Contraste insolúvel – não são solúveis em água e nem em lipídios.

d) **Osmolaridade**

Refere-se à quantidade de partículas (soluto) que está presente por L de solução. Podem ser classificadas em relação ao valor da osmolaridade do plasma sanguíneo (~290 mOsmol/L).

- Contraste hipotônico – baixa concentração de soluto por litro de solução em relação ao plasma sanguíneo;
- Contraste isotônico – concentração similar de soluto por litro de solução em relação ao plasma sanguíneo;
- Contraste hipertônico – alta concentração de soluto por litro de solução em relação ao plasma sanguíneo.

e) **Osmolalidade**

Refere-se à quantidade de partículas (soluto) que está presente por kg de solução (~290 mOsmol/kg)

- Contraste hiposmolar – osmolalidade mais baixa que a do plasma sanguíneo, ou seja, baixa concentração (soluto) por kg de solução;
- Contraste isosmolar – osmolalidade similar ao do plasma sanguíneo;
- Contraste hiperosmolar – osmolalidade mais alta do que a do plasma sanguíneo, ou seja, alta concentração de soluto por kg de solução.

f) **Viscosidade**

A viscosidade de uma substância é a medida da sua resistência ao fluxo da solução, sendo expressa em milipascal por segundo (mPa/s). Ou seja, quanto maior a viscosidade, menor será a velocidade de injeção e maior será a dificuldade da substância para se misturar aos fluidos corporais. É maior em baixas temperaturas e altas concentrações. O aquecimento do AC à temperatura corporal, além de reduzir sua viscosidade, facilita a injeção, promovendo assim conforto ao paciente e a sua melhor tolerabilidade⁶⁻⁹. A viscosidade depende do tamanho e da estrutura molecular, concentração do soluto e da temperatura¹⁰.



Vias de administração

As diferentes vias de administração dos AC podem ser classificadas como: endovenosa, oral e intra-arterial (principais vias); endocavitária (cavidades naturais); intra-articular; intratecal (canal raquidiano) e intracavitário (cavidades específicas: fístula). É importante ressaltar que a via de administração utilizada em um determinado procedimento é determinada pela aplicação clínica, e pode influenciar a qualidade da imagem produzida no exame realizado em um indivíduo, além de induzir uma maior probabilidade de reações adversas¹¹. A importância da administração lenta dos AC tem sido valorizada^{12,13}.

Estudos comparativos para a administração de AC utilizando veias de membros inferiores e superiores sugerem resultados melhores e menor risco de embolia pulmonar para o uso das veias de membros inferiores, embora alguns ajustes específicos devam ser considerados no uso dessa via¹⁴. Outro estudo, avaliando o efeito do posicionamento do paciente durante a administração por via oral do AC durante o preparo para a enterografia por tomografia computadorizada (CTE), sugere a importância desse posicionamento do paciente para a adequada distensão do íleo ou da bexiga. Além de ser importante para uma boa visualização das paredes teciduais¹⁵, o uso de AC para tomografia computadorizada (TC) demonstrou ser útil para o diagnóstico de angiomiolipoma ou carcinoma renal¹⁶.

Os AC ainda podem ser aplicados por via nasofaríngea, com uso de cateter, visando a distribuição tópica na região nasofaríngea, incluindo a superfície dorsal do palato mole e laringe, enquanto a administração por via oral não permite este tipo de distribuição¹⁷. Para as administrações por via oral, a palatabilidade do AC ainda precisa ser considerada¹⁸. Embora, geralmente, seja empregado o uso de corante azul e/ou de radiofármacos em procedimentos cirúrgicos invasivos, o mapeamento de redes linfáticas para a identificação de linfonodos sentinelas é um importante recurso para a predição do prognóstico de pacientes com câncer de mamas. Entretanto, recentemente, o emprego de ultrassom com administração subdermal de AC tem sido proposto como uma técnica de imagem alternativa e que está em fase de estudos clínicos¹⁹.



O conhecimento sobre os AC, já rotineiramente utilizados nos exames radiológicos, é de grande importância para a realização de procedimentos de imagem com maior confiabilidade e segurança. Os AC são indispensáveis na maioria dos exames de imagem por RMN e, por este motivo, devem ser aprimorados em conjunto com os equipamentos, cuja potência tem sido aumentada visando a sensibilidade, a qualidade das imagens e a diminuição das doses necessárias dessas substâncias²⁰⁻²⁵.

O desenvolvimento de equipamentos que permitem a captura de imagens de alta qualidade e com varreduras mais rápidas de áreas anatômicas mais amplas poderia contribuir dramaticamente no aumento efetivo de informações obtidas por meio de uma administração única de AC, que, por natureza, já se distribui por todo organismo do paciente. Esse desenvolvimento tecnológico deverá não apenas facilitar a otimização dos protocolos de aquisição de imagem tornando-os mais acessíveis a um número cada vez maior de pacientes, mas também poderá aumentar significativamente o volume de informações que poderiam ser extraídas de uma única análise por imagem, aumentando, assim, o seu valor como ferramenta de diagnóstico. Portanto, a atual tendência é a maior padronização e simplificação dos protocolos adotados nos diferentes centros de imagem, visando maior uniformidade e padronização na interpretação dessas imagens¹⁹.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Osborne ED, Roundtree LT. *Roentgenography of the urinary tract during excretion of sodium iodide*. JAMA 1923; 80:368.
2. Haschek E, Lindenthal O. *A contribution to the practical use of photography according to Roentgen*. Wien Chir Wochenschr. 1896;9:63.
3. Pozzobon A, Trindade, FR. *Avaliação das reações adversas ao uso de contrastes em exames de diagnóstico por imagem*. Revista do Departamento de Educação Física e Saúde e do Mestrado em Promoção da Saúde da Universidade de Santa Cruz do Sul / Unisc, 18(4):327-334, out./dez. 2017 ISSN: 2177-4005.



4. Callahan MJ, Talmadge JM, MacDougall R, Buonomo C, Taylor GA. *The use of enteric contrast media for diagnostic CT, MRI and Ultrasound in infants and children: a practical approach.* AJR Am J Roentgenol. 2016 May;206(5):973-9. doi: 10.2214/AJR.15.15437.
5. Parente BD. *Neutral oral contrast agents for computed tomography enterography.* Radiol Bras. 2012 Mai/Jun;45(3):V-VI.
6. Cavalcanti JB, Dall'agnol CM, Magalhães AMM. *Contraste iodado em tomografia computadorizada: prevenção de reações adversas.* Revista Brasileira de Enfermagem, Brasília (DF), v. 57, n. 1, p. 57-61, jan./fev. 2004.
7. Pasternak JJ, Williamson EE. *Clinical pharmacology, uses, and adverse reactions of iodinated contrast agents: a primer for the non-radiologist.* Mayo Clin Proc. 2012;87(4):390-402.
8. Messina C, Banfi G, Aliprandi A, Mauri G, Secchi F, Sardanelli F, Sconfienza LM. *Ultrasound guidance to perform intra-articular injection of gadolinium-based contrast material for magnetic resonance arthrography as an alternative to fluoroscopy: the time is now.* Eur Radiol. 2016 May;26(5):1221-5. doi: 10.1007/s00330-015-3945-3.
9. Hrvoje L, Grinstaff MW. *X-ray computed tomography contrast agents.* Chem Rev. 2013 Mar; 113(3): 10.1021/cr200358s.
10. Rojas LR. *Substancias de contraste para estudios radiográficos en cardiología intervencionista.* Ver Cubana Med 2002; 4(3):167-173.
11. *American College Radiology (ACR) Committee on Drugs and Contrast Media; version 10.3; ISBN: 978-1-55903-012-0.* 2018.
12. Hou P, Feng X, Liu J, Zhou Y, Jiang Y, Jiang X, Gao J. *Iterative reconstruction in single-source dual-energy CT angiography: feasibility of low and ultra-low volume contrast medium protocols.* Br J Radiol. 2017;90(1075):20160506. doi: 10.1259/bjr.20160506.
13. Rochetams BB, Marechal B, Cottier JP, Gaillot K, Sembely-Taveau C, Sirinelli D, Morel B. *T1-weighted dynamic contrast-enhanced brain magnetic resonance imaging: A preliminary study with low infusion rate in pediatric patients.* Neuroradiol J. 2017;30(5):429-436. doi: 10.1177/1971400917709626.
14. Kim C, Lee CW, Hong GS, Kim G, Lee KY, Kim SS. *Assessment of pulmonary arterial enhancement on CT pulmonary angiography using a leg vein for contrast media administration.* Medicine (Baltimore). 2017; 96(49): e9099. doi: 10.1097/MD.0000000000009099.
15. Lee SB, Kim SH, Son JH, Baik JY. *Evaluation of bowel distension and bowel wall visualization according to patient positions during administration of oral contrast media for CT enterography.* Br J Radiol. 2017;90(1080):20170352. doi: 10.1259/bjr.20170352.



16. Bagheri SM, Khajehasani F, Fatemi I, Ayoubpour MR. *Tumoral vascular pattern in renal cell carcinoma and fat-poor renal angiomyolipoma as a novel helpful differentiating factor on contrast-enhanced CT scan. Tumour Biol.* 2017;39(10):1010428317733144. doi: 10.1177/1010428317733144.
17. Colbath AC, Valdés-Martínez A, Leise BS, Hackett ES. *Evaluation of two methods for topical application of contrast medium to the pharyngeal and laryngeal region of horses. Am J Vet Res.* 2017;78(9):1098-1103. doi: 10.2460/ajvr.78.9.1098.
18. Rogers D, Sheth C, Eisenmenger L, Mignogna E, Winter T. *Iopamidol as an oral contrast media for computed tomography: a taste comparison to iobexol, diatrizoate sodium, and barium sulfate. Abdom Radiol (NY).* 2017;42(12):2822-2826. doi: 10.1007/s00261-017-1226-0.
19. Machado P, Stanczak M, Liu JB, Moore JN, Eisenbrey JR, Needleman L, Kraft WK, Forsberg F. *Subdermal Ultrasound Contrast Agent Injection for Sentinel Lymph Node Identification: An Analysis of Safety and Contrast Agent Dose in Healthy Volunteers. J Ultrasound Med.* 2018;37(7):1611-1620. doi: 10.1002/jum.14502.
20. Gutierrez NM, Newhouse JH. *Maximum Arterial Contrast Concentrations With Computed Tomography and Left Ventriculography: Implications for Contrast Nephrotoxicity Risk. J Comput Assist Tomogr.* 2017;41(6):976-982. doi: 10.1097/RCT.0000000000000624.
22. Clark TJ, Gunn ML. *CT Angiography in the Emergency Department: Maximizing Contrast Enhancement and Image Quality While Minimizing Radiation Dose and Contrast Material Volume: Vascular/Interventional Radiology. Radiographics* 2017;37(4):1304-1305. doi: 10.1148/rg.2017160171.
23. Saade C, Al-Fout G, Mayat A, Brennan PC, Hui F, Maroun G, Kikano RN, Naffaa L. *Increased image quality and reduced radiation dose and contrast media volume: a holistic approach to intracranial CTA. Clin Radiol.* 2017;72(9):797.e11-797.e16. doi: 10.1016/j.crad.2017.03.025.
24. Benz DC, Gräni C, Hirt Moch B, Mikulicic F, Vontobel J, Fuchs TA, Stehli J, Clerc OF, Possner M, Pazhenkottil AP, Gaemperli O, Buechel RR, Kaufmann PA. *A low-dose and an ultra-low-dose contrast agent protocol for coronary CT angiography in a clinical setting: quantitative and qualitative comparison to a standard dose protocol. Br J Radiol.* 2017;90(1074):20160933. doi: 10.1259/bjr.20160933.
25. Vasconcelos R, Vrtiska TJ, Foley TA, Macedo TA, Cardona JC, Williamson EE, McCollough CH, Fletcher JG. *Reducing Iodine Contrast Volume in CT Angiography of the Abdominal Aorta Using Integrated Tube Potential Selection and Weight-Based Method Without Compromising Image Quality. AJR Am J Roentgenol.* 2017;208(3):552-563. doi: 10.2214/AJR.16.16613.

Fatores de risco e reações adversas

Mirian Hayashi e Cássio Miri Oliveira

Os AC são considerados como medicamentos e, obviamente, todos os riscos associados a essa classe de compostos se aplicam a eles¹. Entre os principais efeitos adversos esperados estão a possível reação alérgica ou de hipersensibilidade aguda ou tardia², ou ainda, os relacionados aos efeitos órgão-específicos como a nefrotoxicidade, toxicidade cardiovascular, neurotoxicidade ou toxicidade pulmonar³⁻⁷. Mas, assim como ocorre com muitos outros medicamentos, os estudos pré-clínicos e clínicos para a pré-comercialização não necessariamente permitem a adequada avaliação dos riscos e benefícios do seu uso em larga escala na prática clínica, devido às próprias limitações características inerentes. Portanto, os estudos de farmacovigilância durante todo o período de comercialização do produto em diferentes populações já se provaram ser de inestimável importância, principalmente para o monitoramento do efeito em indivíduos ‘frágeis’, portadores de comorbidades e em regime de terapia polifarmacêutica. Um exemplo da contribuição desse tipo de estudo foi a identificação da nefropatia induzida pelos AC, que acomete principalmente indivíduos com doenças renais avançadas, e que hoje é um dos mais importantes e conhecidos riscos associados ao uso clínico desses AC em humanos⁸⁻¹⁰.

A nefropatia induzida por AC é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em casos de complicações em intervenções cardíacas percutâneas. E procedimentos alternativos foram propostos para evitar essa ocorrência, incluindo, principalmente, a diminuição da dose de



AC a ser administrada^{11,12}. Várias estratégias para diminuir a dose necessária de AC, sem a perda da qualidade da imagem, foram descritas¹³⁻¹⁸. Nesse contexto, sistemas de monitoramento preciso do volume de AC injetado em tempo real podem ser úteis para o manejo do risco de injúria renal aguda¹⁹.

A aplicação de AC adaptado individualmente ao peso corporal do paciente para a aquisição de imagens é reconhecida, e, mais recentemente, foi concluído que o volume total de AC administrado poderia ser seguramente diminuído em pelo menos metade dos pacientes submetidos à captura de imagens de TC do fígado^{20,21}, conforme sugerido também por outros estudos e também para diversas outras aplicações^{22,23}. Essa conduta poderia ser especialmente útil para pacientes em risco para nefropatias²⁴⁻²⁶.

As características físico-químicas estão diretamente relacionadas à eficácia e à segurança dos AC. No entanto, além das características físico-químicas desses agentes, a forma de condução do exame radiológico contrastado, incluindo a via de administração e as condições do paciente, pode influenciar nas possíveis reações adversas.

Por este motivo, é importante considerar algumas ações para a administração de AC nos pacientes que se submetem aos exames radiológicos: (a) assegurar que a administração do AC seja apropriada para aquele paciente e para aquela indicação; (b) ponderar fatores de risco de uma reação adversa no paciente com o benefício produzido pelo exame; (c) promover o diagnóstico e o tratamento de forma eficaz; (d) estar preparado para tratar as reações adversas que possam vir a ocorrer após a administração dos AC.

Tais ações são realizadas por meio de análise específica e minuciosa do histórico do paciente, considerando os riscos para o uso do AC (como eventuais contraindicações e a avaliação da probabilidade de ocorrência de reação adversa), preparando o paciente de forma apropriada para o exame e utilizando equipamentos adequados²⁷.

No entanto, mesmo tomando todos os cuidados necessários mencionados acima para se evitar possíveis intercorrências, há, ainda assim, a possibilidade do paciente vivenciar reações adversas.



Fatores de risco para a administração de AC

Dentre os principais fatores de risco associados à administração de AC por via intravenosa, podemos citar os pacientes que possuem (a) *histórico anterior de reação alérgica* a um AC, já que este histórico aumenta em cinco vezes a probabilidade de se observar uma nova reação àquela mesma substância²⁸; (b) *histórico anterior de asma*, que também apresentam maior risco de desenvolver reações alérgicas aos AC^{28,29}; (c) *insuficiência renal* (reação não alérgica ou nefrotóxica), que requerem a implementação de estratégias para evitar reações nefrotóxicas e/ou fibrose nefrogênica sistêmica (FNS), que conduz à fibrose da pele e de tecidos moles, como coração, pulmão e músculo esquelético, entre outros³⁰; (d) *comprometimento cardíaco* (angina, estenose aórtica severa, arritmias, hipertensão pulmonar primária), diabetes³⁰, e *ansiedade*, que também apresentam maior chance de manifestar reações adversas^{27,31}. Além disso, outras características que predis põem ao desenvolvimento de reações adversas estão relacionadas ao (e) *sexo e idade*, uma vez que pacientes mulheres apresentam maior probabilidade de reações do que homens, recém-nascidos e crianças em idade infantil e também adultos maiores que 60 anos apresentam maior probabilidade de reações^{32,33}. Entretanto, estudos mais recentes sugerem que o gênero/sexo não seja um fator determinante para a predisposição de reações adversas associadas ao uso dos AC³⁴.

É importante mencionar ainda que alguns hospitais e clínicas realizam pré-testes para a avaliação da função renal, por meio da avaliação dos níveis de creatinina ou da taxa de filtração glomerular³⁰. E ainda, algumas outras medidas também podem ser implementadas para se evitar possíveis reações adversas como, por exemplo, a suspensão do uso de medicamentos, como a metformina, usada por pacientes com diabetes, já que este composto pode causar acidose metabólica em pacientes com insuficiência renal³⁰.

Em relação aos AC, as substâncias que apresentam (h) alta osmolalidade (hiperosmolar) e/ou iônicos apresentam maior risco de promover reações adversas. Adicionalmente, a (i) via de administração intrarterial e, também, a (j) velocidade mais rápida da injeção dos AC também aumentam a probabilidade de reações adversas.



Ressalta-se ainda que os fatores de risco não podem ser impeditivos para a administração do AC, caso o benefício final do exame de imagem seja indispensável e superior aos efeitos deletérios associados aos efeitos adversos²⁷.

Reações adversas

As reações adversas agudas (que ocorrem até uma hora após a administração do AC) podem ser classificadas em alérgicas ou fisiológicas, e podem ser diferenciadas segundo o grau de severidade (que pode ser leve, moderado e/ou grave), conforme a sugestão do American College Radiology (ACR), publicado em 2018²⁷.

A padronização da classificação das reações adversas é importante para a harmonização e o melhor entendimento dos trabalhos já publicados, pois, na literatura, encontram-se trabalhos que classificam as reações de formas diversas, limitando ou impedindo uma análise comparativa adequada. Mas, de forma geral, as reações podem ser classificadas em (1) leves, que não apresentam progressão; (2) moderadas, que requerem gerenciamento médico; e (3) graves, que requerem tratamento imediato, pois há risco de morte³⁵.

a) Reações alérgicas

As reações alérgicas se manifestam de maneira semelhante às reações observadas com outros medicamentos, e nem sempre podem ser facilmente identificadas. As reações adversas ao AC do tipo alérgico são também denominadas de “anafilactóides”, “idiossincráticas” e/ou reações de “hipersensibilidade”. As reações do tipo alérgico não são dependentes da dose de contraste administrada, e nem de uma determinada concentração limiar, além de não apresentarem etiologia clara e, por este motivo, são as mais preocupantes. O tratamento para as reações adversas alérgicas a um AC é realizado da mesma forma que o empregado para



uma reação alérgica a outros medicamentos²⁷. As reações alérgicas ou anafilatóides podem ser divididas em agudas (imediatas) ou tardias (que se manifestam de uma hora até sete dias após a administração do AC). As reações adversas tardias apresentam sintomas similares às agudas, mas apenas as reações tardias com manifestações cutâneas, por serem as mais comuns, são bem documentadas. Ressalta-se ainda que as reações tardias são consideradas as mais leves e autolimitantes³⁶.

b) Reações fisiológicas

Reações fisiológicas ou quimiotóxicas estão provavelmente relacionadas a atributos moleculares específicos que levam à quimiotoxicidade³⁷⁻⁴⁰, osmotoxicidade (reações adversas devido à alta osmolalidade) ou ligação molecular a certos ativadores⁴¹. Reações fisiológicas são dependentes da dose e da concentração do AC.

As tabelas 1, 2 e 3 apresentam as reações adversas com os seus respectivos graus de severidade.

LEVES	
Alérgicas	Fisiológicas
Urticária e prurido (coceira)	Náusea e vômito
Edema cutâneo	Rubor/sensação de calor/arrepios/ tremores transitórios
Garganta “arranhada”	Cefaleia/tontura/ansiedade
Congestão nasal	Hipertensão leve
Espirros/conjuntivite/rinorreia	Reação vasovagal (autolimitada)

Tabela 1 – Reações adversas agudas leves

As reações adversas “moderadas” são as mais frequentes e, em geral, requerem tratamento médico. Algumas dessas reações têm o potencial de se tornarem graves, caso não sejam devidamente tratadas²⁷.



MODERADAS	
Alérgicas	Fisiológicas
Urticária difusa/prurido	Náusea e vômito prolongado
Eritema difuso com sinais vitais estáveis	Urgência hipertensiva
Edema facial sem dispneia	Dor torácica isolada
Estreitamento na garganta ou rouquidão sem dispneia	Reação vasovagal (requer tratamento)
Broncoespasmo ligeiro com hipóxia	Reação vasovagal (autolimitada)

Tabela 2 – Reações adversas agudas moderadas

As reações adversas graves podem causar morbidade permanente ou até a morte, se não forem tratadas adequadamente. A parada cardiorrespiratória é um resultado final inespecífico e que pode ser determinado por uma variedade de reações graves, tanto alérgicas quanto fisiológicas. Se a etiologia da parada cardiorrespiratória não for clara, pode ser sensato assumir que a reação tenha sido de origem alérgica.

O edema pulmonar é uma reação rara e grave, que pode ocorrer em pacientes com reserva cardíaca tênue (edema pulmonar cardiogênico) ou em pacientes com função cardíaca normal (edema pulmonar não-cardiogênico). O edema pulmonar não-cardiogênico pode ser alérgico ou fisiológico. Se a etiologia não é clara, pode ser sensato assumir que a reação foi alérgica²⁷. Mesmo que tais reações não sejam frequentes, é necessário determinar os fatores de risco de forma prévia à administração, visando-se, assim, implementar um procedimento diagnóstico e terapêutico adequado para a segurança do paciente⁴².



GRAVES	
Alérgicas	Fisiológicas
Edema difuso ou facial com dispneia	Reação vasovagal resistente
Eritema difuso com hipotensão	Arritmia cardíaca
Edema laríngeo com estridor (som ofegante) e/ou hipóxia	Convulsões
Pieira (chiado na expiração) Broncoespasmo com hipóxia significativa	Emergência hipertensiva
Choque anafilático (hipotensão + taquicardia)	

Tabela 3 – Reações adversas agudas graves

Embora não existam tratamentos eficazes para o extravasamento dos AC, os pacientes não devem ser liberados do setor de radiologia até que se possa confirmar que eles não apresentem sintomas ou sinais importantes relacionados. Os pacientes devem ser instruídos a procurar ajuda médica ao menor sinal de sintomas ou alterações no seu estado de saúde⁴³.

Medidas profiláticas

O uso preventivo de alguns fármacos foi avaliado com sucesso na prevenção de injúrias renais causadas por AC^{10,44-46}. Da mesma forma, como intervenções não farmacológicas como o pré-tratamento por infusão com solução de cloreto de sódio (NaCl) e o uso de isotônicos (hidratação) também são preconizadas, e com relatos de efetiva contribuição na prevenção da nefropatia induzida por AC^{47,48}. Entretanto, ainda existem controvérsias com relação às medidas preventivas para a nefropatia induzida pelos AC⁴⁹.

Foi ainda demonstrado que o volume e a osmolalidade do AC utilizado também representam um fator de risco para a nefropatia induzida por essas substâncias⁵⁰⁻⁵¹.



Além disso, outros fatores de risco, como hiperglicemia, intervenção cardíaca, baixa hemoglobina, homocisteína elevada, gênero, idade avançada, entre outros, são também reconhecidos⁵²⁻⁵⁸.

O uso de fármacos como a atorvastatina ou rosuvastatina, que são estatinas empregadas para baixar os níveis de colesterol no sangue, também foi sugerido para reduzir o risco de nefropatia induzida por AC⁵⁹. Além disso, o ácido ascórbico também foi sugerido para melhorar a injúria renal em modelos animais para a nefropatia induzida por AC⁶⁰.

O uso de medicamentos vasodilatadores como a trimetazidine, que é primariamente utilizada para angina de peito, também foi mostrado ser capaz de prevenir a nefropatia induzida por AC em pacientes com insuficiência renal. A molécula anticoagulante *in vivo* antitrombina III também protege da nefropatia induzida por AC⁶¹.

O uso de fármacos antialérgicos ou anestesia geral também tem sido proposto⁶². A pré-administração de corticosteroides também pode ser empregada⁶³.

Muitos métodos para a avaliação do risco de nefropatia induzida por AC são propostos⁶⁴, mas foi demonstrado que o emprego de protocolos de hidratação baseados no uso de bicarbonato de sódio e salina isotônica, entre outros, reduz significativamente a nefropatia induzida por AC⁶⁵⁻⁶⁷. Ou seja, não existe tratamento específico e a hidratação é ainda o procedimento padrão para sua prevenção⁶⁸⁻⁷⁰.

Trabalhos recentes sugerem protocolos baseados em apresentação gradativa de doses dos AC para o manejo de pacientes com hipersensibilidade a esse tipo de composto⁷¹. A ativação do inflamassoma pela via S100A8/A9-TLR4-NLRP3 foi demonstrado ser crucial para a injúria renal aguda induzida por AC, representando, portanto, um potencial alvo para terapias preventivas⁷². Entretanto, estes manejos ainda são controversos e com eficácia não comprovada.

Portanto, o conhecimento das características dos AC e a avaliação detalhada do histórico individual de cada paciente, levando-se em conta os fatores de risco, é de extrema importância para evitar ou diminuir possíveis reações adversas. E a melhor forma de condução do exame utilizando AC poderá ser eleita pela equipe de profissionais envolvida no procedimento, somente frente a este conhecimento.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Página Inicial. Anvisa, Atualizado em 13/09/2023. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>. Acesso em: 14 set. 2023.
2. Brockow K. *Contrast media hypersensitivity--scope of the problem*. *Toxicology* 2005; 209:189-192. Brockow K. *Immediate and delayed cutaneous reactions to radiocontrast media*. *Chem Immunol Allergy*. 2012;97:180-190.
3. Berg KJ. *Nephrotoxicity related to contrast media*. *Scand J Urol Nephrol*. 2000; 34(5):317-22.
4. Namasivayam S, Kalra MK, Torres WE, Small WC. *Adverse reactions to intravenous iodinated contrast media: an update*. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2006; 35(4):164-9.
5. Fukushima Y, Miyazawa H, Nakamura J, Taketomi-Takahashi A, Suto T, Tsushima Y. *Contrast-induced nephropathy (CIN) of patients with renal dysfunction in CT examination*. *Jpn J Radiol*. 2017;35(8):427-431. doi: 10.1007/s11604-017-0649-4.
6. Allen DW, Ma B, Leung KC, Graham MM, Pannu N, Traboulsi M, Goodhart D, Knudtson ML, James MT. *Risk Prediction Models for Contrast-Induced Acute Kidney Injury Accompanying Cardiac Catheterization: Systematic Review and Meta-analysis*. *Can J Cardiol*. 2017;33(6):724-736. doi: 10.1016/j.cjca.2017.01.018.
7. Andreucci M, Faga T, Serra R, De Sarro G, Michael A. *Update on the renal toxicity of iodinated contrast drugs used in clinical medicine*. *Drug Health Patient Saf*. 2017;9:25-37. doi: 10.2147/DHPS.S122207.
8. Thomsen HS, Morcos SK, Barrett BJ. *Contrast-induced nephropathy: the wheel has turned 360 degrees*. *Acta Radiol*. 2008; 49(6):646-57.
9. Geenen RW, Kingma HJ, van der Molen AJ. *Contrast-induced nephropathy: pharmacology, pathophysiology and prevention*. *Insights Imaging*. 2013; 4(6):811-20.
10. Sessa M, Rossi C, Mascolo A, Scavone C, di Mauro G, Grassi R, Sportiello L, Cappabianca S, Rafaniello C. *Contrast media-induced nephropathy: how has Italy contributed in the past 30 years? A systematic review*. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:1463-1478. doi: 10.2147/TCRM.S144418.
11. Gutierrez NM, Newhouse JH. *Maximum Arterial Contrast Concentrations With Computed Tomography and Left Ventriculography: Implications for Contrast Nephrotoxicity Risk*. *J Comput Assist Tomogr*. 2017;41(6):976-982. doi: 10.1097/RCT.0000000000000624.



12. Lee OH, Ahn CM, Kim JS, Kim BK, Ko YG, Choi D, Jang Y, Hong MK. *Successful Treatment of Unprotected Left Main Coronary Bifurcation Lesion Using Minimum Contrast Volume with Intravascular Ultrasound Guidance.* *Yonsei Med J.* 2017;58(5):1066-1070. doi: 10.3349/ymj.2017.58.5.1066.
13. Benz DC, Gräni C, Hirt Moch B, Mikulicic F, Vontobel J, Fuchs TA, Stehli J, Clerc OF, Possner M, Pazhenkottil AP, Gaemperli O, Buechel RR, Kaufmann PA. *A low-dose and an ultra-low-dose contrast agent protocol for coronary CT angiography in a clinical setting: quantitative and qualitative comparison to a standard dose protocol.* *Br J Radiol.* 2017;90(1074):20160933. doi: 10.1259/bjr.20160933.
14. Caruso D, Eid M, Schoepf UJ, De Santis D, Varga-Szemes A, Mangold S, Canstein C, Lesslie VW, Fuller SR, Ball BD, Laghi A, De Cecco CN. *Optimizing Contrast Media Injection Protocols in Computed Tomography Angiography at Different Tube Voltages: Evaluation in a Circulation Phantom.* *J Comput Assist Tomogr.* 2017;41(5):804-810. doi: 10.1097/RCT.0000000000000613.
15. Clark TJ, Gunn ML. *CT Angiography in the Emergency Department: Maximizing Contrast Enhancement and Image Quality While Minimizing Radiation Dose and Contrast Material Volume: Vascular/Interventional Radiology.* *Radiographics.* 2017;37(4):1304-1305. doi: 10.1148/rg.2017160171.
16. Saade C, Al-Fout G, Mayat A, Brennan PC, Hui F, Maroun G, Kikano RN, Naffaa L. *Increased image quality and reduced radiation dose and contrast media volume: a holistic approach to intracranial CTA.* *Clin Radiol.* 2017;72(9):797.e11-797.e16. doi: 10.1016/j.crad.2017.03.025.
17. Tsang DS, Merchant TE, Merchant SE, Smith H, Yagil Y, Hua CH. *Quantifying potential reduction in contrast dose with monoenergetic images synthesized from dual-layer detector spectral CT.* *Br J Radiol.* 2017;90(1078):20170290. doi: 10.1259/bjr.20170290.
18. Vasconcelos R, Vrtiska TJ, Foley TA, Macedo TA, Cardona JC, Williamson EE, McCollough CH, Fletcher JG. *Reducing Iodine Contrast Volume in CT Angiography of the Abdominal Aorta Using Integrated Tube Potential Selection and Weight-Based Method Without Compromising Image Quality.* *AJR Am J Roentgenol.* 2017;208(3):552-563. doi: 10.2214/AJR.16.16613.
19. Prasad A, Scholler I, Levin D, Banda G, Mullin CM, Bailey SR. *Validation of a novel monitoring system to measure contrast volume use during invasive angiography.* *J Invasive Cardiol.* 2017;29(3):105-108.
20. Martens B, Hendriks BMF, Eijssvoogel NG, Wildberger JE, Muhl C. *Individually Body Weight-Adapted Contrast Media Application in Computed Tomography Imaging of the Liver at 90 kVp.* *Invest Radiol.* 2019; 54(3):177-182. doi: 10.1097/RLI.0000000000000525.



21. Peet K, Clarke SE, Costa AF. *Hepatic enhancement differences when dosing iodinated contrast media according to total versus lean body weight.* *Acta Radiol.* 2019; 60(7):807-814. doi: 10.1177/0284185118801137.
22. Shuman WP, Mileto A, Busey JM, Desai N, Koprowicz KM. *Dual-energy CT urography with 50% reduced iodine dose versus single-energy CT urography with standard iodine dose.* *AJR Am J Roentgenol.* 2019; 212(1):117-123. doi: 10.2214/AJR.18.19720.
23. Sugawara H, Suzuki S, Katada Y, Ishikawa T, Fukui R, Yamamoto Y, Abe O. *Comparison of full-iodine conventional CT and half-iodine virtual monochromatic imaging: advantages and disadvantages.* *Eur Radiol.* 2019; 29(3):1400-1407. doi: 10.1007/s00330-018-5724-4.
24. Araki K, Yoshizako T, Yoshida R, Tada K, Kitagaki H. *Low-voltage (80-kVp) abdominopelvic computed tomography allows 60% contrast dose reduction in patients at risk of contrast-induced nephropathy.* *Clin Imaging.* 2018; 51:352-355. doi: 10.1016/j.clinimag.2018.05.027.
25. Saito H, Noda K, Ogasawara K, Atsuji S, Takaoka H, Kajihara H, Nasu J, Kitaoka M, Morishita S, Matsushita I, Katahira K. *Reduced iodinated contrast media for abdominal imaging by dual-layer spectral detector computed tomography for patients with kidney disease.* *Radiol Case Rep.* 2018; 13(2):437-443. doi: 10.1016/j.radcr.2018.01.028.
26. Svensson A, Thor D, Fischer MA, Brismar T. *Dual source abdominal computed tomography: the effect of reduced X-ray tube voltage and intravenous contrast media dosage in patients with reduced renal function.* *Acta Radiol.* 2019; 60(3):293-300. doi: 10.1177/0284185118783213.
27. *ACR Committee on Drugs and Contrast Media. American College Radiology (ACR) Manual on Contrast Media. Version 10.3, 2018; ISBN: 978-1-55903-012-0.* <http://www.acr.org/quality-safety/resources/contrast-manual>.
28. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. *Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media.* *Radiology.* 1990;175(3):621-8.
29. Shehadi WH. *Adverse reactions to intravascularly administered contrast media. A comprehensive study based on a prospective survey.* *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1975; 124 (1):145-52.
30. Han S, Yoon SH, Lee W, Choi YH, Kang DY, Kang HR. *Management of Adverse Reactions to Iodinated Contrast Media for Computed Tomography in Korean Referral Hospitals: A Survey Investigation.* *Korean J Radiol.* 2019;20(1):148-157. doi: 10.3348/kjr.2017.0771.
31. Lalli AF. *Urographic contrast media reactions and anxiety.* *Radiology* 1974;112 (2):267-71.



32. Wang CL, Cohan RH, Ellis JH, Caoili EM, Wang G, Francis IR. *Frequency, outcome, and appropriateness of treatment of nonionic iodinated contrast media reactions.* *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191 (2):409-15.
33. Callahan MJ, Poznauskis L, Zurakowski D, Taylor GA. *Nonionic iodinated intravenous contrast material-related reactions: incidence in large urban children's hospital--retrospective analysis of data in 12,494 patients.* *Radiology* 2009; 250 (3):674- 81.
34. Lee H, Song S, Oh YK, Kang W, Kim E. *Is gender still a predisposing factor in contrast-media associated adverse drug reactions? A systematic review and meta-analysis of randomized trials and observational studies.* *Eur J Radiol.* 2017;89:81-89. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.01.015.
35. Morzycki A, Bhatia A, Murphy KJ. *Adverse Reactions to Contrast Material: A Canadian Update.* *Can Assoc Radiol J.* 2017;68(2):187-193. doi: 10.1016/j.carj.2016.05.006.
36. Mikkonen R, Vehmas T, Granlund H, Kivisaari L. *Seasonal variation in the occurrence of late adverse skin reactions to iodine-based contrast media.* *Acta Radiol.* 2000;41(4):390-3.
37. Cohan RH, Dunnick NR. *Intravascular contrast media: adverse reactions.* *AJR* 1987; 149:665-670.
38. Bush WH, Swanson DP. *Acute reactions to intravascular contrast media: types, risk factors, recognition, and specific treatment.* *AJR* 1991; 157:1153-1161.
39. Dunnick NR, Cohan RH. *Cost, corticosteroids, and contrast media.* *AJR* 1994; 162:527-529.
40. Brockow K. *Contrast media hypersensitivity--scope of the problem.* *Toxicology* 2005; 209:189-192. Brockow K. *Immediate and delayed cutaneous reactions to radiocontrast media.* *Chem Immunol Allergy.* 2012;97:180-190.
41. Lieberman PL, Seigle RL. *Reactions to radiocontrast material. Anaphylactoid events in radiology.* *Clin Rev Allergy Immunol* 1999;17:469-496.
42. Crisina L, Catarina T, Inês R, Ernestina G. *Protocolo clínico de abordagem das reações agudas de hipersensibilidade a meios de contraste em imagiologia.* *Rev. Port. Imunoalergologia* 2019; 27 (1) 41-54.
43. Memolo M, Dyer R, Zagoria RJ. *Extravasation injury with nonionic contrast material.* *AJR Am J Roentgenol.* 1993;160(1):203-204.
44. Patti G, Ricottini E, Nusca A, Colonna G, Pasceri V, D'Ambrosio A, Montinaro A, Di Sciascio G. *Short-term, high-dose Atorvastatin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention (from the ARMYDA-CIN [atorvastatin for reduction of myocardial damage during angioplasty-contrast-induced nephropathy] trial.* *Am J Cardiol.* 2011; 108(1):1-7.



45. Quintavalle C, Fiore D, De Micco F, Visconti G, Focaccio A, Golia B, Ricciardelli B, Donnarumma E, Bianco A, Zabatta MA, Troncone G, Colombo A, Briguori C, Condorelli G. *Impact of a high loading dose of atorvastatin on contrast-induced acute kidney injury*. *Circulation*. 2012; 126(25):3008-16.
46. Toso A, Leoncini M, Maioli M, Tropeano F, Di Vincenzo E, Villani S, Bellandi F. *Relationship between inflammation and benefits of early high-dose rosuvastatin on contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome: the pathophysiological link in the PRATO-ACS study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy on Contrast-Induced Nephropathy and Myocardial Damage in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Coronary Intervention)*. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014; 7(12):1421-9.
47. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Micheletti C, Bellandi F. *Effects of hydration in contrast-induced acute kidney injury after primary angioplasty: a randomized, controlled trial*. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011; 4(5):456-62.
48. Alessandri N, Lanzi L, Garante CM, Tersigni F, Sergiacomi R, Petrassi M, Di Matteo A, Tufano F. *Prevention of acute renal failure post-contrast imaging in cardiology: a randomized study*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013; 17 Suppl 1(0):13-21.
49. Davenport MS, Cohan RH, Ellis JH. *Contrast media controversies in 2015: imaging patients with renal impairment or risk of contrast reaction*. *AJR Am J Roentgenol*. 2015; 204(6):1174-81.
50. Russo D, Minutolo R, Cianciaruso B, Memoli B, Conte G, De Nicola L. *Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure*. *J Am Soc Nephrol*. 1995; 6(5):1451-8.
51. Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J, Lauri G, Marana I, De Metrio M, Moltrasio M, Grazi M, Rubino M, Veglia F, Fabbiocchi F, Bartorelli AL. *Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality*. *Ann Intern Med*. 2009; 150(3):170-7.
52. Ranucci M, Ballotta A, Kunkl A, De Benedetti D, Kandil H, Conti D, Mollicelli N, Bossone E, Mehta RH. *Influence of the timing of cardiac catheterization and the amount of contrast media on acute renal failure after cardiac surgery*. *Am J Cardiol*. 2008; 101(8):1112-8.
53. Marenzi G, De Metrio M, Rubino M, Lauri G, Cavallero A, Assanelli E, Grazi M, Moltrasio M, Marana I, Campodonico J, Discacciati A, Veglia F, Bartorelli AL. *Acute hyperglycemia and contrast-induced nephropathy in primary percutaneous coronary intervention*. *Am Heart J*. 2010;160(6):1170-7.
54. Barbieri L, Verdoia M, Schaffer A, Niccoli G, Perrone-Filardi P, Bellomo G, Marino P, Suryapranata H, Luca GD. *Elevated homocysteine and the risk of contrast-induced nephropathy: a cohort study*. *Angiology*. 2015; 66(4):333-8.



55. Morabito S, Pistolesi V, Benedetti G, Di Roma A, Colantonio R, Mancone M, Sardella G, Cibelli L, Ambrosino M, Polistena F, Pierucci A. *Incidence of contrast-induced acute kidney injury associated with diagnostic or interventional coronary angiography*. *J Nephrol*. 2012; 25(6):1098-107.
56. Lucreziotti S, Centola M, Salerno-Uriarte D, Ponticelli G, Battezzati PM, Castini D, Sponzilli C, Lombardi F. *Female gender and contrast-induced nephropathy in primary percutaneous intervention for ST-segment elevation myocardial infarction*. *Int J Cardiol*. 2014; 174(1):37-42.
57. Donahue M, Visconti G, Focaccio A, Selvetella L, Baldassarre M, Viviani Anselmi C, Briguori C. *Acute Kidney Injury in Patients With Chronic Kidney Disease Undergoing Internal Carotid Artery Stent Implantation*. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015; 8(11):1506-14.
58. Abe M, Morimoto T, Nakagawa Y, Furukawa Y, Ono K, Kato T, Kadota K, Ando K, Ishii M, Masunaga N, Akao M, Kimura T. *Impact of Transient or Persistent Contrast-induced Nephropathy on Long-term Mortality After Elective Percutaneous Coronary Intervention*. *Am J Cardiol*. 2017;120(12):2146- 2153. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.08.036.
59. Bei WJ, Chen SQ, Li HL, Wu DX, Duan C, Chen PY, Chen JY, Tan N, Xie NJ, Liu Y. *Comparing common doses (double-dose vs usual-dose) of atorvastatin for preventing contrast-induced acute kidney injury and mortality after coronary angiography*. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(30):e7501. doi: 10.1097/MD.0000000000007501.
60. Rollins K, Noorani A, Janeckova L, Jones T, Griffiths M, Baker MP, Boyle JR. *Ascorbic acid ameliorates renal injury in a murine model of contrast-induced nephropathy*. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):101. doi: 10.1186/s12882-017-0498-5.
61. Lu Z, Cheng D, Yin J, Wu R, Zhang G, Zhao Q, Wang N, Wang F, Liang M. *Antithrombin III Protects Against Contrast-Induced Nephropathy*. *EBioMedicine*. 2017;17:101-107. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.02.009.
62. Boehm I, Nairz K, Morelli J, Silva Hasembank Keller P, Heverhagen JT. *General anaesthesia for patients with a history of a contrast medium-induced anaphylaxis: a useful prophylaxis?* *Br J Radiol*. 2017;90(1079):20160647. doi: 10.1259/bjr.20160647.
63. Mervak BM, Cohan RH, Ellis JH, Khalatbari S, Davenport MS. *Intravenous Corticosteroid Premedication Administered 5 Hours before CT Compared with a Traditional 13-Hour Oral Regimen*. *Radiology*. 2017;285(2):425-433. doi: 10.1148/radiol.2017170107.
64. Duan C, Cao Y, Liu Y, Zhou L, Ping K, Tan MT, Tan N, Chen J, Chen P. A *New Preprocedure Risk Score for Predicting Contrast-Induced Acute Kidney Injury*. *Can J Cardiol*. 2017;33(6):714-723. doi: 10.1016/j.cjca.2017.01.015.



65. Matsunami T, Hino K, Dosho R, Miyatake S, Ebisu G, Kuwatsuru R. *Efficacy of oral supplemental hydration for the prevention of contrast-induced Nephropathy in rats.* *Jpn J Radiol.* 2017;35(4):190-196. doi: 10.1007/s11604-017-0620-4.
66. Alonso P, Sanz J, García-Orts A, Reina S, Jiménez S, Osca J, Cano O, Andrés A, Sancho-Tello MJ, Martínez L. *Usefulness of Sodium Bicarbonate for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy.* *Am J Cardiol.* 2017;120(9):1584-1588. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.07.058.
67. Valette X, Desmeulles I, Savary B, Masson R, Seguin A, Sauneuf B, Brunet J, Verrier P, Pottier V, Orabona M, Samba D, Viquesnel G, Lermuzeaux M, Hazera P, Duthel JJ, Hanouz JL, Parienti JJ, du Cheyron D. *Sodium Bicarbonate Versus Sodium Chloride for Preventing Contrast- Associated Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: A Randomized Controlled Trial.* *Crit Care Med.* 2017;45(4):637-644. doi: 10.1097/ CCM.0000000000002267.
68. *Sociedade Europeia de Radiologia Urogenital*, 2018. Disponível em: <https://www.esur.org/>. Acesso em: 15 set. 2023.
69. *American College of Radiology*, 2018. Disponível em: <https://www.acr.org/>. Acesso em: 15 set 2023.
70. Faucon, Anne-Laure *et al.* *Nephrotoxicity of iodinated contrast media: From pathophysiology to prevention strategies.* *European journal of radiology* vol. 116 (2019): 231-241. doi:10.1016/j.ejrad.2019.03.008.
71. Soffer G, Cohen B, Toh J, Edelman D, Garg K, Jariwala S. *Successful Graded Dose Challenge to Iodixanol Radiocontrast Media in a Patient With Delayed Anaphylaxis to Iobexol.* *Vasc Endovascular Surg.* 2018;52(1):59-60. doi: 10.1177/1538574417736420.
72. Tan X, Zheng X, Huang Z, Lin J, Xie C, Lin Y. *Involvement of S100A8/ A9-TLR4- NLRP3 Inflammasome Pathway in Contrast-Induced Acute Kidney Injury.* *Cell Physiol Biochem.* 2017;43(1):209-222. doi: 10.1159/000480340.

Agentes de contraste à base de iodo (ACI)

Cássio Miri Oliveira e Mirian Hayashi

Propriedades dos ACI

O iodo é um elemento não metálico que se encontra na tabela periódica com o número atômico ($Z=53$) e massa atômica ($A=12,9045$). Os compostos à base de iodo foram os primeiros AC usados¹ e, atualmente, são os mais utilizados². Estima-se que aproximadamente 75 milhões de doses de AC à base de iodo (ACI) sejam administradas a cada ano ao redor do mundo³.

O iodo é utilizado como AC por possuir três características essenciais: (1) alta densidade e, por isso, maior atenuação do feixe de raios X, produzindo assim o contraste, (2) ligação estável ao anel benzeno, e (3) baixa toxicidade^{4,5}. O raio atômico de um átomo de iodo ligado covalentemente é de aproximadamente 133 picômetros, o que se enquadra na faixa de comprimentos de ondas dos raios X (que é de 10 a 10.000 picômetros)⁶. Além disso, a energia de ligação do elétron da camada K é de aproximadamente 32 keV, ou seja, próxima à energia média utilizada nos exames de diagnóstico por raios X. Assim, a seleção da kilovoltagem (kVp) ideal deve ser de aproximadamente 63 a 77 kVp e, dessa forma, os feixes de raios X são atenuados com maior facilidade pelos átomos de iodo⁷, embora não tenha sido observada diferença significativa na qualidade das imagens obtidas a 80 ou 120 kVp para ACI isoosmolar em exames abdominais (aminopélvico)⁸.

A quantidade de iodo necessária depende da sensibilidade do



método de aquisição da imagem. Por exemplo, imagens capturadas em equipamentos de raios X convencionais e utilizando filmes radiográficos devem conter maior concentração de ACI do que aquelas capturadas em equipamentos de tomografia computadorizada (TC), acoplados com fotodetectores mais eficientes⁹. A concentração de iodo nos AC pode influenciar na qualidade da imagem obtida por TC¹⁰, embora a dose, osmolalidade e velocidade de administração possam também influenciar na qualidade da imagem a ser obtida^{11,12}.

Alguns artigos propuseram limiares de concentração do iodo para o diagnóstico e podem ser empregados para a diferenciação precisa de lesões malignas e benignas e de tecidos viáveis e não viáveis¹³⁻¹⁵. Entretanto, a importância de se determinar a concentração mínima de iodo que possa ser detectado em scanners de diferentes fornecedores foi reconhecida, e observou-se que todos os fornecedores foram capazes de desenvolver scanners que permitem a detecção bem-sucedida, mesmo de pequenas quantidades de iodo. Neste estudo, o intervalo relatado de detecção de iodo entre os fornecedores variava pouco (intervalo 0,2-0,5 mg de iodo por mililitro – mg/mL)¹⁶.

Grupamentos moleculares

Todos os ACI compartilham um grupo funcional similar – constituído por um anel benzeno tri-iodado, nas posições 2, 4 e 6, e com associação a radicais ácidos ou orgânicos nas posições 1, 3 e 5. O radical ácido (H⁺), quando substituído por um cátion (sódio ou meglumina) dá origem aos AC iônicos que, quando substituídos por aminas com grupos hidroxila, geram os AC não iônicos⁴. Os ACI podem ser divididos em quatro grupos moleculares¹⁷.

1. Monômeros iônicos – esse grupo de ACI possui um único anel benzeno tri-iodado ligado a um grupo funcional orgânico. Esses compostos iônicos são determinados pela presença de um grupo funcional



carboxilato (-COO-) ligado a um lado da cadeia orgânica. Em solução, os monômeros iônicos do ACI se dissociam em ânions (que podem ser iodamida, metrizoato, diatrizoato e iotalamato) e cátions (íons de sódio ou meglumina), promovendo o aumento da osmolalidade. A razão entre o número de partículas em solução e o número de átomos de iodo contidos no grupamento molecular é denominada “razão agente de contraste” e é essencial para a avaliação química do AC. A razão para os monômeros iônicos é de 2:3 ou 1:1,5¹⁸.

2. Dímeros iônicos – esses ACI possuem dois anéis benzeno tri-iodados, com ao menos um grupo funcional carboxilato (-COO-) em um dos anéis. Esses ACI apresentam seis átomos de iodo divididos entre os dois anéis (dois monômeros iônicos) que, ao se dissociarem, liberam dois componentes iônicos a cada seis átomos de iodo presentes (razão 1:3).

3. Monômeros não iônicos – esses ACI não se dissociam em solução e possuem um único anel benzeno tri-iodado ligado a um grupo funcional orgânico, e portanto, uma única molécula contém três átomos de iodo (razão 1:3). Os monômeros não iônicos estão associados à menor ocorrência de reações adversas em relação aos AC de primeira geração. Alguns dos AC monômeros não iônicos utilizados são: Iohexol (Omnipaque), Iopamidol (Isovue), Ioxilan (Oxilan), Iopramida (Ultravist), Ioversol (Optiray), o Iomeprol, o Iopentol, e o Iobiditrol, e um composto dímero iônico (Ioxaglato - Hexabrix).

4. Dímeros não iônicos – possuem dois anéis benzeno e apresentam seis átomos de iodo por partícula (razão 1:6). Esses ACI são ideais por possuírem maior número de átomos de iodo (3 átomos por anel benzênico) e, por isso, apresentam menor osmolalidade.

É importante ressaltar que três átomos de iodo ligados covalentemente a um anel benzeno oferecem duas principais vantagens: (1) aumento do tamanho molecular efetivo, o que também promove maior atenuação dos raios X; e (2) ligação covalente a um grupo funcional orgânico estável, o que reduz o risco de efeitos tóxicos do iodo livre^{5,19}.



Gerações dos ACI

A primeira geração de ACI era composta pelos monômeros iônicos de alta osmolalidade. Esses agentes de primeira geração foram associados às altas taxas de reações adversas observadas nas administrações por via intravenosa, já que a osmolalidade desses compostos em solução alcança 600 a 2100 mOsm/kg, que é aproximadamente sete vezes maior do que a osmolalidade do plasma (290 mOsm/kg)^{20,21}. Mas é importante ressaltar que alguns AC de primeira geração ainda são utilizados em exames urológicos e em exames do trato gastrointestinal, devido ao seu baixo custo e ao alto grau de opacidade produzido nas imagens²².

Os ACI de segunda geração possuem osmolalidade menor e são em geral denominados de AC de baixa osmolalidade (500 a 850 mOsm/kg).

A terceira geração é composta pelos AC iso-osmolares, ou seja, que possuem osmolalidade igual ao do plasma humano^{23,24}. Estes agentes têm menor probabilidade de promover reações adversas, como o Iodixanol (Visipaque). Os AC iso-osmolares afetam em menor grau a barreira hematoencefálica e a função cardíaca comparados aos AC de baixa osmolalidade²².

Farmacocinética dos ACI

Até cinco minutos após a administração intravenosa de ACI, 70% da dose injetada é difundida do plasma para o espaço intersticial. O equilíbrio entre os dois espaços ocorre em aproximadamente 2h após a injeção do AC²⁵. Posteriormente à administração intravascular, a eliminação contínua do ACI do plasma para a urina ocorre por meio da filtração glomerular, sendo que a principal via de eliminação do ACI é renal (99%). O restante (1%) é excretado via biliar, lacrimal e sudorípara. Para pacientes com função renal normal, cerca de 75% da dose injetada é excretada em 4h após administração. Após 24h, o AC já foi quase completamente eliminado do organismo (98%). A eliminação pode se estender por semanas em pacientes com insuficiência renal e o AC pode, então, ser também eliminado por via hepática, biliar e intestinal^{26,27}.



Considerações específicas sobre as reações adversas aos ACI

As reações adversas aos ACI apresentam três fatores de risco preponderantes: histórico de reação alérgica ao AC, asma e atopia (tendência à produção de imunoglobulina (IgE) na presença de substâncias que produzem reação alérgica tendo como resultado o desenvolvimento de rinoconjuntivite e asma, por exemplo)^{28,29}.

A incidência geral das reações tardias pode alcançar 14-30% dos pacientes que fizeram uso do ACI. As reações cutâneas tardias estão mais associadas aos ACI iso-osmolares (dímeros não iônicos)³⁰ e em pacientes tratados com interleucina 2 (regulador de atividades de células brancas do sangue), estimuladora de linfócitos T^{20,31}. Acredita-se que as reações tardias estejam mais relacionadas ao grupo molecular do ACI do que propriamente ao iodo³².

A mortalidade geral por reações aos ACI é de 1:13.000 a 1:169.000³³. As reações graves na maioria dos casos surgem como prurido e urticária, além de broncoespasmo, dispneia, hipotensão, edema da laringe e colapso cardiovascular.

A taxa de incidência de hipotireoidismo induzido por ACI por 1.000 pessoas-ano foi estimada em 9,66 (95%), e deve ser especialmente considerada em crianças pequenas e com baixo peso, submetidas a exames de cardio-angiografia³⁴⁻³⁶. Isto sugere, portanto, a importância do monitoramento sistemático da função tireoidiana nessa população de pacientes, visando evitar possíveis consequências adversas para o desenvolvimento infantil. Entretanto, testes de função tireoidiana em recém-nascidos prematuros (<30 semanas e >48 h) expostos ao ACI para averiguar a certeza da posição da ponta do cateter central de inserção periférica (PICC) indicaram a não supressão da função tireoidiana nesses pacientes, quando comparado aos controles; o ACI ajudou na visualização adequada do PICC, não se observando contra-indicação para este emprego³⁷.

Reações de hipersensibilidade imediata aos ACI são uma preocupação frequente. Testes de reatividade na pele e de desafio controlado



são utilizados na prática clínica, mas ainda enfrentam limitações devido aos resultados falso-negativos e à reatividade cruzada reportados para alguns casos^{38,39}.

O ACI é responsável por 11% dos casos de lesão renal aguda (LRA) relatados, e é a terceira causa mais comum de hospitalização de pacientes⁴⁰⁻⁴². Embora os mecanismos fisiopatológicos ainda não estejam completamente esclarecidos, a nefrotoxicidade induzida pelo ACI é parcialmente consequência de um efeito citotóxico direto nas células epiteliais e endoteliais tubulares renais, e da hemodinâmica intrarenal prejudicada, estando esses dois mecanismos intimamente ligados entre si⁴³. Ou seja, a nefrotoxicidade depende não só da via de administração do ACI nos pacientes, mas também da dose e do local de injeção do AC, pois estes influenciam muito na concentração máxima do AC no sangue arterial renal, e na velocidade com a qual essa concentração aumenta e diminui, além da possibilidade de embolismo induzido pelo cateter nos capilares arteriais intrarenais^{44,45}. Entretanto, não existe tratamento específico e a hidratação é ainda o procedimento padrão para a sua prevenção, segundo as diretrizes da Sociedade Europeia de Radiologia Urogenital de 2018 e do *American College of Radiology* de 2018, também de acordo com outros estudos recentes sobre o assunto⁴³. A prevenção de lesão renal aguda induzida por AC foi recentemente discutida por Nyman e colaboradores⁴⁶.

Reações cutâneas tardias aos ACI também foram relatadas e pacientes que necessitam de readministração do ACI podem experimentar morbidades que poderiam ser evitadas⁴⁸. O volume total de AC administrado poderia ser seguramente diminuído em pelo menos metade dos pacientes^{49,50}, conforme sugerido por outros estudos e também para diversas outras aplicações^{51,52}. Essa conduta poderia ser especialmente útil para pacientes em risco para nefropatias⁵³⁻⁵⁵.

Foi sugerido que, se mantidas uma dose total de ACI e velocidade de administração constantes (compensando a taxa e o volume da injeção), a injeção de um AC com concentração reduzida de iodo resulta em um aumento máximo maior do contraste, que seria benéfico para o diagnóstico, e ainda com uma duração mais longa do pico de aumento de contraste⁵⁶.

Outro estudo evidencia que o aquecimento do AC altera a cinética



do bolus e a pressão de injeção do ACI, o aquecimento extrínseco a 37°C antes da administração intravenosa foi associado a uma redução na taxa de reações alérgicas aos ACI como o ioprometo 370, iopamidol 370 e iohexol 350⁵⁷.

E ainda, a avaliação dos efeitos *in vitro* da ACI na função plaquetária do plasma humano autólogo rico em plaquetas (PRP) demonstrou que os dois ACI mais amplamente utilizados para as infiltrações intra-articulares, (Visipaque® e Iopamiron®), não influenciaram a função plaquetária *in vitro* nem a qualidade do PRP⁵⁸.

A incidência geral de reações adversas agudas “graves” aos ACI depende do grupo molecular administrado e, como já mencionado, a osmolalidade do AC influencia no risco de reações adversas, pois influencia no gradiente osmolar extracelular. Os ACI iônicos, monomérico e de alta osmolalidade apresentam risco de 0,22% em relação aos ACI de baixa ou de iso-osmolaridade 0,04%. As reações agudas “leves” incluem dor no local da injeção intravascular, náusea e vômito e erupção cutânea³³. Tais reações leves ocorrem em até 6,7% dos pacientes que recebem ACI, sendo mais comuns com os ACI iônicos e de alta osmolaridade⁵⁹.

A encefalopatia induzida por AC tem sido associada à administração intra-arterial de ACI durante a cateterização cardíaca⁶⁰. Além disso, existem relatos de aumento de danos no DNA de células sanguíneas circulantes frente ao uso de ACI em exames de raios X, possivelmente, devido à atuação dos ACI como fonte secundária de irradiação, sugerindo possível risco de promover o câncer em casos específicos que permitam a chegada destes agentes nas redes capilares e/ou fluidos intersticiais⁶¹.

Embora ainda haja baixa conformidade com as diretrizes britânicas na prevenção da injúria renal aguda nos serviços de saúde da Grã-Bretanha (que inclui a Escócia, o País de Gales e a Inglaterra), pouca incidência de injúria renal aguda foi encontrada em um estudo conduzido em 2017, avaliando 7.159 exames de tomografia computadorizada com ACI⁶².



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nava R. P *et al.* *Caracterización fisicoquímica y clínica de los medios de contraste intravasculares iodados.* *Anales de Radiología México* 2008; 2:129-140.
2. *American College of Radiology Manual on Contrast Media.* 4th ed. Reston. VA: American College of Radiology; 1998.
3. Christiansen C. *X-ray contrast media: an overview.* *Toxicology.* 2005; 209(2):185-7.
4. Silva E. A. *Meios de contraste iodados.* In: *Assistência à vida em radiologia: guia teórico prático.* Colégio Brasileiro de Radiologia. Revinter, Rio de Janeiro, RJ. 2000; 16-52.
5. Singh J. and Daftary A. *Iodinated Contrast media and their adverse reactions.* *J Nucl Med Technology* 2008; 36:39-74.
6. Dean J. A., *ed.* *Lange's Handbook of Chemistry.* 14th ed. New York, NY: McGraw Hill; 1992:4.18.
7. Carver E. and Carver B. *Medical Imaging - Techniques, Reflection and Evaluation.* Churchill Livingstone Elsevier; 2nd edition, 2012.
8. Kim M, Hwang JY, Choo KS, Ryu H, Reid SNS, Kim YW, Kim TU, Kim JH. *Comparison of image quality of abdominopelvic CT in paediatric patients: low osmolar contrast media versus less iodine-containing iso-osmolar contrast media at different peak kilovoltages.* *Clin Radiol.* 2019; pii: S0009-9260(19)30323-X. doi: 10.1016/j.crad.2019.06.027.
9. Speck U, Mritzel W, Weinmann HJ. *Chemistry, Physicochemistry and Pharmacology of Known and New Contrast Media for Angiography, Urography and CT-enhancement.* *Fortschr, Röntgenstr* 1983; 118 (Suppl):2-10.
10. Chen W, Li Z, Shuai T, Qian L, Deng L, Liao K, Zhang K, Jia B, Song B. *Qualitative and quantitative assessment of abdominal and pelvic ct image quality using iopromide with different concentrations of iodine (300 and 370 mg I/mL).* *AJR Am J Roentgenol.* 2017;209(4):904-910. doi: 10.2214/AJR.16.17302.
11. Eddy K, Costa AF. *Assessment of Cirrhotic Liver Enhancement With Multiphasic Computed Tomography Using a Faster Injection Rate, Late Arterial Phase, and Weight-Based Contrast Dosing.* *Can Assoc Radiol J.* 2017;68(4):371- 378. doi: 10.1016/j.carj.2017.01.001.
12. Yang X, Huang W, Liu W, Zhu Y, Xu Y, Yang G, Tang L, Zhu X. *The Influence of Contrast Agent's Osmolarity on Iodine Delivery Protocol in Coronary Computed Tomography Angiography: Comparison Between Iso-Osmolar Iodixanol-320 and Low-Osmolar Iomeprol-370.* *J Comput Assist Tomogr.* 2018;42(1):62-67. doi: 10.1097/RCT.0000000000000651.



13. Mileto A, Marin D, Alfaro-Cordoba M *et al.* *Iodine quantification to distinguish clear cell from papillary renal cell carcinoma at dual-energy multidetector CT: a multireader diagnostic performance study.* *Radiology* 2014; 273(3):813-820
14. Zarzour JG, Milner D, Valentin R *et al.* *Quantitative iodine content threshold for discrimination of renal cell carcinomas using rapid kV-switching dual-energy CT.* *Abdom Radiol (NY)* 2017; 42(3):727-734.
15. Lourenco PDM, Rawski R, Mohammed MF, Khosa F, Nicolaou S, McLaughlin P. *Dual-Energy CT Iodine Mapping and 40-keV Monoenergetic Applications in the Diagnosis of Acute Bowel Ischemia.* *AJR Am J Roentgenol* 2018; 211(3):564-570.
16. Hindman NM. *How Low Can We Go? The Very Low Limits of Iodine Detection and Quantification in Dual-Energy CT.* *Radiology.* 2019; 292(2):420-421. doi: 10.1148/radiol.2019191182.
17. Trcka J, Schmidt C, Seitz CS, Bröcker EB, Gross GE, Trautmann A. *Anaphylaxis to Iodinated Contrast Material: Nonallergic Hypersensitivity or IgE-Mediated Allergy?* *AJR Am J Roentgenol.* 2008 Mar;190(3):666-70. doi: 10.2214/AJR.07.2872.
18. Henrik S. Thomsen, Robert N. Muller, Robert F. Mattrey (eds.). *Trends and Contrast Media.* Springer Science & Business Media, Dec 6, 2012.
19. Pasternack J. J and Williamson E. E. *Clinical Pharmacology, Uses and Adverse Reactions of Iodinated Contrast Agents: A Primer for the Non-radiologist.* *Mayo Clin Proc.* 2012; 87(4):390-402.
20. Pintassilgo Santos, A, Mascarenhas Gaivão A, Tavares A, Ferreira S. *Produtos de Contraste Iodados.* *Acta Med Port* 2009; 22:261-274.
21. Thomsen, H. S.; Webb, J. A. W. (Eds.). *Contrast Media. Safety Issues and ESUR Guidelines.* 3. ed. Berlin: Springer-Verlag, 2014. pp. 3-1.
22. Widmark, J. M. *Imaging-related medications: a class overview.* *Proceedings (Baylor University. Medical Center)* 2007; 20(4):408-417.
23. Thomsen HS, Morcos SK, Barret BJ. *Contrast-Induced Nephropathy. The Wheel Has Turned 360 Degrees.* *Acta Radiol* 2008; 49:646-657.
24. Rudnick MR, Tumlin JA. *Prevention of radiocontrast media induced acute kidney injury (acute renal failure).* *UpToDate version 17.1.* February 2009.
25. Grainger RG. *Intravascular Contrast Media – the past, the present and the future.* *Br J Radiol* 1982; 55:1-18.
26. Valls C, Andia E, Sánchez A Moreno V.. *Selective use of low – osmolality contrast media in computed tomography.* *Eur Radiol* 2003; 13:2000-5.



27. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. *Nephrotoxicity in High-Risk Patients Study of Iso-Osmolar and Low-Osmolar Non-Ionic Contrast Media Study Investigators. Nephrotoxic Effects in High-Risk Patients Undergoing Angiography.* *N Engl J Med* 2003; 348:491-9.
28. Lang DM, Alpern MB, Visintainer PF, Smith ST. *Increased risk for anaphylactoid reaction from contrast media in patients on beta-adrenergic blockers or with asthma.* *Ann Intern Med.* 1991;115(4):270-6.
29. Morcos SK, Thomsen HS. *Adverse reactions to iodinated contrast media.* *Eur Radiol.* 2001;11(7):1267-75.
30. Mikkonen R, Vehmas T, Granlund H, Kivisaari L. *Seasonal variation in the occurrence of late adverse skin reactions to iodine-based contrast media.* *Acta Radiol.* 2000;41(4):390-3.
31. Shulman KL, Thompson JA, Benyunes MC, Winter TC, Fefer A. *Adverse reactions to intravenous contrast media in patients treated with interleukin-2.* *J Immunother Emphasis Tumor Immunol.* 1993;13(3):208-12.
32. Scherer K, Harr T, Bach S, Bircher AJ. *The role of iodine in hypersensitivity reactions to radio contrast media.* *Clin Exp Allergy.* 2010;40(3):468-75. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03361.x.
33. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. *Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media.* *Radiology.* 1990;175(3):621-8.
34. Belloni E, Tentoni S, Puci MV, Avogliero F, Della Latta D, Storti S, Alberti B, Bottoni A, Bortolotto C, Fiorina I, Montomoli C, Chiappino D. *Effect of iodinated contrast medium on thyroid function: a study in children undergoing cardiac computed tomography.* *Pediatr Radiol.* 2018; 48(10):1417-1422. doi: 10.1007/s00247-018-4163-3.
35. Rosenberg V, Michel A, Chodick G, Cheng Y, Palkowitsch P, Koren G, Shalev V. *Hypothyroidism in Young Children Following Exposure to Iodinated Contrast Media: An Observational Study and a Review of the Literature.* *Pediatr Endocrinol Rev.* 2018; 16(2):256-265. doi: 10.17458/per.vol16.2018.hypothyroidism.
36. Jick SS, Hedderson M, Xu F, Cheng Y, Palkowitsch P, Michel A. *Iodinated Contrast Agents and Risk of Hypothyroidism in Young Children in the United States.* *Invest Radiol.* 2019; 54(5):296-301. doi: 10.1097/RLI.0000000000000541.
37. Rath CP, Thomas M, Sullivan D, Kluckow M. *Does the use of an iodine-containing contrast agent to visualise the PICC tip in preterm babies cause hypothyroidism? A randomised controlled trial.* *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019; 104(2):F212-F214. doi: 10.1136/archdischild-2017-314665.



38. Böhm I, Nairz K, Morelli JN, Keller PS, Heverhagen JT. Iodinated *Contrast Media and the Alleged “Iodine Allergy”: An Inexact Diagnosis Leading to Inferior Radiologic Management and Adverse Drug Reactions*. *Rofo*. 2017;189(4):326-332. doi: 10.1055/s-0042-122148.
39. Morales-Cabeza C, Roa-Medellín D, Torrado I, De Barrio M, Fernández-Álvarez C, Montes-Aceñero JF, De La Riva I, Prieto-García A. *Immediate reactions to iodinated contrast media*. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(6):553-557. doi: 10.1016/j.anaai.2017.08.014.
40. Nash K, Hafeez A, Hou S. *Hospital-acquired renal insufficiency*. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39(5):930-6.
41. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, Almén T, Aspelin P, Bellin MF, Clement O, Heinz-Peer G; Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines*. *Eur Radiol*. 2011; 21(12):2527-41. doi: 10.1007/s00330-011-2225-0.
42. Rosado I A, Dona D I, Cabanas M R, Moya Q M C, Garcia A C, Garcia N I, et al. *Clinical practice guidelines for diagnosis and management of hypersensitivity reactions to contrast media*. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016; 26:144-55.
43. Faucon, Anne-Laure et al. *Nephrotoxicity of iodinated contrast media: From pathophysiology to prevention strategies*. *European journal of radiology vol. 116 (2019): 231-241*. doi:10.1016/j.ejrad.2019.03.008.
44. Einstein AJ, Newhouse JH. *Differences in Nephrotoxicity between Modes of Iodinated Contrast Material Administration in Patients Suspected of Having Coronary Artery Disease*. *Radiology*. 2019; 292(3):673-675. doi: 10.1148/radiol.2019191163.
45. Wang Z, Ren K. *Evaluation of iodine contrast-induced acute kidney injury via different injection routes using BOLD-MRI*. *Ren Fail*. 2019; 41(1):341-353. doi: 10.1080/0886022X.2019.1604382.
46. Nyman U, Ahlqvist J, Aspelin P, Brismar T, Frid A, Hellström M, Liss P, Sterner G, Leander P; Contrast Media Committee of the Swedish Society of Uradiology and in collaboration with the Swedish Society of Nephrology (GS) and the Swedish Society of Diabetology (AF). *Preventing contrast medium-induced acute kidney injury: Side-by-side comparison of Swedish-ESUR guidelines*. *Eur Radiol*. 2018; 28(12):5384-5395. doi: 10.1007/s00330-018-5678-6.
47. Mazori DR, Nagler AR, Pomeranz MK. *Delayed cutaneous reactions to iodinated contrast*. *Cutis*. 2018; 101(6):433-435.
48. Mazori DR, Nagler AR, Pomeranz MK. *Delayed cutaneous reactions to iodinated contrast*. *Cutis*. 2018; 101(6):433-435.



49. Martens B, Hendriks BMF, Eijssvoogel NG, Wildberger JE, Muhl C. *Individually Body Weight-Adapted Contrast Media Application in Computed Tomography Imaging of the Liver at 90 kVp*. *Invest Radiol*. 2019; 54(3):177-182. doi: 10.1097/RLI.0000000000000525.
50. Peet K, Clarke SE, Costa AF. *Hepatic enhancement differences when dosing iodinated contrast media according to total versus lean body weight*. *Acta Radiol*. 2019; 60(7):807-814. doi: 10.1177/0284185118801137.
51. Shuman WP, Mileto A, Busey JM, Desai N, Koprowicz KM. *Dual-energy CT urography with 50% reduced iodine dose versus single-energy CT urography with standard iodine dose*. *AJR Am J Roentgenol*. 2019; 212(1):117-123. doi: 10.2214/AJR.18.19720.
52. Sugawara H, Suzuki S, Katada Y, Ishikawa T, Fukui R, Yamamoto Y, Abe O. *Comparison of full-iodine conventional CT and half-iodine virtual monochromatic imaging: advantages and disadvantages*. *Eur Radiol*. 2019; 29(3):1400-1407. doi: 10.1007/s00330-018-5724-4.
53. Araki K, Yoshizako T, Yoshida R, Tada K, Kitagaki H. *Low-voltage (80-kVp) abdominopelvic computed tomography allows 60% contrast dose reduction in patients at risk of contrast-induced nephropathy*. *Clin Imaging*. 2018; 51:352-355. doi: 10.1016/j.clinimag.2018.05.027.
54. Saito H, Noda K, Ogasawara K, Atsuji S, Takaoka H, Kajihara H, Nasu J, Kitaoka M, Morishita S, Matsushita I, Katahira K. *Reduced iodinated contrast media for abdominal imaging by dual-layer spectral detector computed tomography for patients with kidney disease*. *Radiol Case Rep*. 2018; 13(2):437-443. doi: 10.1016/j.radcr.2018.01.028.
55. Svensson A, Thor D, Fischer MA, Brismar T. *Dual source abdominal computed tomography: the effect of reduced X-ray tube voltage and intravenous contrast media dosage in patients with reduced renal function*. *Acta Radiol*. 2019; 60(3):293-300. doi: 10.1177/0284185118783213.
56. Van Cauteren T, Van Gompel G, Nieboer KH, Willekens I, Evans P, Macholl S, Droogmans S, de Mey J, Buls N. *Improved enhancement in CT angiography with reduced contrast media iodine concentrations at constant iodine dose*. *Sci Rep*. 2018; 8(1):17493. doi: 10.1038/s41598-018-35918-y.
57. Zhang B, Liu J, Dong Y, Guo B, Lian Z, Yu H, Luo X, Mo X, Zhang L, Huang W, Ouyang F, Li X, Liang C, Zhang S. *Extrinsic warming of low-osmolality iodinated contrast media to 37°C reduced the rate of allergic-like reaction*. *Allergy Asthma Proc*. 2018; 39(6):e55-e63. doi: 10.2500/aap.2018.39.4160.
58. Dallaudiere B, Crombé A, Gadeau AP, Pesquer L, Peuchant A, James C, Silvestre A. *Iodine contrast agents do not influence Platelet-Rich Plasma function at an early time point in vitro*. *J Exp Orthop*. 2018; 5(1):47. doi: 10.1186/s40634-018-0162-4.



59. Oowaki K, Saigusa H, Ojiri H, Ariizumi M, Yamagisi J, Fukuda K, Tada S. Oowaki K, Saigusa H, Ojiri H, Ariizumi M, Yamagisi J, Fukuda K, Tada S. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. 1994;54(6):476-9.
60. Spina R, Simon N, Markus R, Muller DW, Kathir K. *Recurrent contrast-induced encephalopathy following coronary angiography*. *Intern Med J*. 2017;47(2):221-224. doi: 10.1111/imj.13321.
61. Harbron R, Ainsbury EA, Bouffler SD, Tanner RJ, Eakins JS, Pearce MS. *Enhanced radiation dose and DNA damage associated with iodinated contrast media in diagnostic X-ray imaging*. *Br J Radiol*. 2017;90(1079):20170028. doi: 10.1259/bjr.20170028. Review.
62. Cope LH, Drinkwater KJ, Howlett DC. *RCR audit of compliance with UK guidelines for the prevention and detection of acute kidney injury in adult patients undergoing iodinated contrast media injections for CT*. *Clin Radiol*. 2017 Dec;72(12):1047-1052. doi: 10.1016/j.crad.2017.07.002.

Agentes de contraste à base de gadolínio (ACG)

Mirian Hayashi e Cássio Miri Oliveira

Propriedades do gadolínio

O gadolínio (Gd) é um lantanídeo encontrado na natureza como metal de terra rara, e que se apresenta à temperatura ambiente como um cristal branco prateado com brilho metálico, maleável e com propriedades paramagnéticas. Deve ser mantido ao abrigo da umidade e do ar, pois, em contato com ar úmido, reage com o oxigênio formando óxidos (GdO e Gd₂O₃). O Gd foi introduzido na prática clínica em 1998¹, possui apenas um estado de oxidação (Gd³⁺), e para ser utilizado como AC nos estudos de RMN, passa por um processo de quelação com moléculas maiores, formando um complexo mais estável. Em sua forma livre, o íon Gd apresenta alta toxicidade com meia-vida biológica de semanas, podendo se precipitar em vários tecidos (como fígado, nódulos linfáticos e ossos), bloqueando o transporte de cálcio nas células, e assim, interferindo na transmissão neuromuscular².

Os ACG têm a capacidade de afetar um grande número de prótons de água adjacentes, requerendo, portanto, uma dose muito menor daquela necessária para os ACI para se obter o mesmo nível de contraste³. Portanto, o ACG é o AC de escolha para os indivíduos com função renal comprometida⁴, embora o ACI administrado por via parenteral ainda seja o mais utilizado aqui no Brasil. Por outro lado, relatos de Fibrose Nefrogênica Sistêmica (FNS) em indivíduos com insuficiência renal foram relacionados com o uso de ACG a partir de 2006⁵. E essa condição se



desenvolve após o contato com o ACG, por vários dias ou até vários meses⁶.

Os AC à base de gadolínio (ACG) mais utilizados atualmente são o Gd-DTPA e o Gd-DOTA. O Gd-DTPA foi o primeiro complexo a ser utilizado como AC oral negativo e é muito utilizado em exames do TGI. O complexo Gd-DOTA é o AC mais utilizado devido à sua alta estabilidade, além desse composto reduzir o tempo de relaxação $T1$ (até certo ponto dos tempos de relaxação $T2$). É ainda frequentemente utilizado para a visualização de lesões intracranianas com vascularização anormal ou de anomalias na barreira hematoencefálica. O uso do Gd em RMN para o monitoramento de lesões, após a remoção para prognóstico de edema e tamanho de lesão crônica, é reportado com sucesso em estudos com cães⁷. O uso de AC para TC também demonstrou ser útil para o diagnóstico de angiomiolipoma ou carcinoma renal⁸, enquanto a administração intra-articular de ACG e ACI demonstrou ser útil para o diagnóstico músculoesquelético⁸. O uso do ACG em imageamento por RMN 7.0 T para a determinação do volume da câmara anterior do olho e para a avaliação do influxo ocular foi também proposto experimentalmente em ratos vivos anestesiados¹⁰.

Grupamentos moleculares ou estruturas moleculares

Os ACG podem ser diferenciados quanto à sua estrutura molecular em *macrocíclico* ou *linear*. O macrocíclico é responsável por envolver o íon Gd como em uma cápsula, apresentando baixa constante de dissociação. Quanto menor for esta constante, menores são as chances da molécula se romper e do íon ficar livre no organismo. Por isso, esse grupo de quelantes é considerado o mais seguro, uma vez que são mais estáveis que os de cadeia linear. Os ACG macrocíclicos aprovados pelo FDA e pela *European Medicines Agency* são: Gadobutrol (Gadavist), gadoterato de meglumina (Dotarem) e Gadoteridol (ProHance)¹¹⁻¹³. Os *lineares* (gadodiamida, ácido gadopentético, ácido gadobénico, ácido gadoxético, gadoversetamida)



apresentam uma cadeia linear e costumam ter constantes de dissociação maiores que aquelas dos quelantes *macrocíclicos*, sendo, por esse motivo, mais instáveis e menos seguros.

Os AC mais estáveis (ou seja, aqueles cujo quelante oferece menos chances de dissociação do íon Gd no sangue) são o gadopentato de dimeglumina (Magnevist) e o gadobenato de dimeglumina (MultiHance). O Magnevist é o agente mais utilizado e, portanto, o mais amplamente testado. Estudos indicaram que ele é seguro até para os pacientes com insuficiência renal crônica, mas o seu uso, incluindo outros ACG lineares, foi suspenso em fevereiro de 2018, e os lotes remanescentes no mercado foram recolhidos devido aos relatos de depósito de Gd no cérebro dos pacientes que fizeram uso deste ACG¹⁴. Os AC macrocíclicos gadoterídiol (Prohance), gadobutrol (Gadovist), e ácido gadotérico (Dotarem) assim como o ácido gadopentético permanecem autorizados somente para o uso intra- articular¹⁵.

Gd na RMN

Diferentemente dos outros AC, o Gd não é visualizado diretamente na imagem da RMN, e o seu efeito como contraste é obtido por meio da propriedade paramagnética sobre os tecidos ao seu redor, o que encurta o tempo de relaxamento $T1$ (dos tecidos), resultando assim num sinal hiperintenso nas imagens ponderadas em $T1$. O efeito esperado pelo Gd é o encurtamento do tempo de relaxamento $T1$ e $T2$ dos tecidos, sendo com menor influência neste último¹⁶.

O agente linear MultiHance (gadobenato de dimeglumina) apresenta duas vezes o tempo de relaxamento $T1$ de outros agentes quelantes, ou seja, metade de sua dose equivale a uma dose inteira de outros quelantes de Gd e, por isto, existe a possibilidade de se reduzir a dose deste AC injetada nos pacientes. Já o agente linear Primovist (ácido gadoxético) reduz o tempo de relaxamento $T1$ mais que o MultiHance, mas ele ainda é novo no mercado europeu e ainda precisa de aprovação nos Estados Unidos¹⁴.



Farmacocinética do Gd

O Gd é utilizado ligado a compostos orgânicos que impedem a sua absorção pelas células e limita a sua biodistribuição nos espaços extracelulares, aumentando assim a sua excreção por filtração renal e reduzindo a sua toxicidade¹⁷. Após a quelação, sua farmacocinética é alterada, reduzindo a sua meia-vida no organismo para apenas 1,5h. Isso permite a sua eliminação antes do íon livre alcançar os tecidos do corpo, tornando-o mais seguro se comparado aos outros AC utilizados na radiologia convencional e na TC¹⁸⁻²⁰, embora ainda existam considerações relevantes quanto aos potenciais efeitos adversos a longo prazo²¹.

No geral, a farmacocinética dos ACG é semelhante à descrita para os ACI. Em suma, estes AC circulam e são livremente distribuídos no espaço extracelular, sendo, principalmente, excretados pela via renal, que pode alcançar de 50% (para o ácido gadoxético) a até 100% de depuração renal para a maioria dos outros ACG. No entanto, o tempo de eliminação dos ACG é obviamente menor em pacientes com disfunção renal. E como já mencionado, o aumento consequente no tempo para a eliminação, juntamente com a liberação do Gd dos ACG nesses pacientes, podem atuar em conjunto para o surgimento da FNS^{22,23}. O Gd foi associado à FNS, que ocorre apenas em pacientes com insuficiência renal (grave ou moderada) e que pode levar à morte²⁴. A FNS grave pode resultar em fibrose das articulações, de órgãos internos e da pele. Os ACG são eliminados principalmente por via renal, que pode alcançar 50% (para o ácido gadoxético) até 100% para a maioria dos outros ACG. No entanto, a eliminação dos ACG é menor em pacientes com disfunção renal, e o maior tempo para a eliminação dos ACG nesses pacientes e a liberação do Gd a partir dos ACG são fatores que cooperam para o surgimento da FNS²³. Nas bulas de contraste paramagnético à base de Gd há restrições quanto ao seu uso em pacientes com insuficiência severa aguda ou crônica (depuração de creatinina menor do que 30 mL/min/1,73 m²), pois o efeito do Gd está relacionado à dose cumulativa administrada ao paciente, e não somente à dose única administrada²⁵. Estudos demonstram que a menor dose possível administrada do ACG e que ainda permite a obtenção de uma imagem de boa qualidade reduz consideravelmente o desenvolvimento da FNS²⁶.



Os ACG vasculares se espalham pelo compartimento vascular graças à sua ligação reversível com a albumina sérica, que contribui para um significativo aumento na meia-vida sérica para 2 a 3h. Os ACG intravascular permanecem no espaço intravascular e são excretados mais lentamente que os ACG que se distribuem no espaço intersticial, propiciando, portanto, uma janela maior para o imageamento dos vasos sanguíneos, e apenas 5% deste ACG é eliminado nas fezes²⁸.

Dependendo da biodistribuição, os ACG podem ser classificados como agentes extracelulares, hepato-específicos (hepato-biliar) ou vasculares. Os agentes extracelulares foram os primeiros a serem utilizados na prática clínica e são excretados pelos rins por filtração glomerular, com uma meia-vida plasmática de 1,5h em indivíduos com função renal normal²⁹. Por outro lado, o Gd pode chegar ao fígado pela artéria hepática e veia porta, sendo livremente distribuído no espaço intersticial.

Em caso de extravasamento extravascular, os ACG normalmente apresentam a mesma ou até menor toxicidade do que os ACI. E, ainda, apresentam a vantagem do volume total de material usualmente injetado aos pacientes na RMI ser também em geral menor³⁰. Embora não existam tratamentos eficazes para o extravasamento dos AC, os pacientes não devem ser liberados do setor de radiologia até que se possa confirmar que eles não apresentem sintomas ou sinais importantes relacionados. Os pacientes devem ser instruídos a procurar ajuda médica ao menor sinal de sintomas ou alterações no seu estado de saúde³¹.

Reações adversas específicas dos ACG

Os radiologistas e pacientes começaram a questionar a segurança do Gd há alguns anos, quando um estudo no final de 2014 demonstrou que esse agente se deposita no cérebro. Esse dado, combinado à reclamação de pacientes sobre prejuízos no seu estado de saúde após exames empregando o Gd, tem fomentado amplo debate sobre a real



segurança desse AC³². De fato, doenças associadas à deposição do Gd já foram descritas³³ e, embora não se conheça os mecanismos que levam a essa deposição, os seus efeitos a longo prazo devem ser seriamente considerados³⁴. Enquanto alguns poucos estudos clínicos excluem a possibilidade de depósito intracraniano de Gd em humanos³⁵, outros descrevem o depósito residual de Gd no encéfalo e ossos, mesmo muitos anos após o seu uso³⁶⁻⁴¹. A administração repetida de ACG comprovou o depósito deste metal no cérebro de ratos⁴².

Por outro lado, a exposição intrauterina ao ACG em primatas não humanos juvenis comprovou a sua capacidade de atravessar a barreira placentária, mas, ainda assim, é sugerido que o seu uso em grávidas seja seguro⁴³.

Casos de reações adversas agudas ao Gd, como laringoespasmos e choque anafilático, são raros. De forma geral, a frequência e severidade das reações adversas aos ACG é menor do que as descritas para os ACI. Em um estudo que avaliou 456,930 doses de AC, 522 casos de reações adversas foram registrados, e desses, 458 reações adversas foram atribuídas aos ACI de baixa osmolalidade e apenas 64 a injeções de ACG⁴⁴. Entretanto, nesse estudo, a severidade das reações adversas foi duas vezes maior no uso de ACG do que na administração do ACI de baixa osmolalidade. Globalmente, a incidência de reações adversas com ACI de baixa osmolalidade é de 1,5 eventos por 1.000 doses (dos quais 2,6% são graves) e de 0,4 eventos por 1000 doses (dos quais 6,2% são graves) para os ACG⁴⁴.

A alta osmolalidade dos ACG tem maior potencial de danos renais determinados pela nefrotoxicidade induzida pelo estresse hiperosmótico^{45,46}, e cujo risco pode ser diminuído por administrações em baixas doses (< 0,2 mmol/kg) do AC. Por outro lado, estudos recentemente conduzidos em 57 centros na Europa não detectaram eventos nefrotóxicos adversos relacionados ao uso de ACG⁴⁷. Além disso, na ausência de falência renal, a administração de ACI ou ACG em neonatos internados não determina o aumento de risco de toxicidade renal aguda induzida pelo AC⁴⁸, embora tenha sido demonstrado que o volume e osmolalidade do meio de contraste utilizado também representa um fator de risco para a nefropatia induzida por AC⁴⁹⁻⁵⁹.

Os principais efeitos adversos aos ACG conhecidos são a



hipersensibilidade imediata, os efeitos tóxicos (principalmente devido ao Gd livre dissociado) e o fisiológico⁵¹. A reação de hipersensibilidade se manifesta em até uma hora após a sua administração e é caracterizada por náusea, vômitos, calor e dor no local de injeção; com taxa de morte reportada bastante baixa, ou seja, em torno de 0,0007% a 0,0019%⁵¹⁻⁵⁴. Além disso, outros fatores de risco como a hiperglicemia, a intervenção cardíaca, a baixa hemoglobina, a homocisteína elevada, o gênero, a idade avançada, entre outros, são também reconhecidos⁵⁵⁻⁶¹.

As reações adversas ao Gd indicam baixa prevalência geral²⁴. Estudos retrospectivos para efeitos adversos agudos após injeção única de ACG permitiram observar que o gadobenato e o gadobutrol estão associados com maior frequência de reações do tipo alérgico (p.ex. hipersensibilidade) comparados com a gadodiamida ou o gadoterato, enquanto o gadoterato, gadobenato, e gadobutrol estão associados com a maior frequência de reações fisiológicas (como p. ex., náusea e vômito, resposta vasovagal, dores no peito) se comparados à gadodiamida⁶². As reações moderadas são mais pronunciadas que as leves e requer o tratamento farmacológico. Pode ocorrer aumento transitório nos níveis séricos de bilirrubina e de ferro, mas que regridem completamente em 24 - 48h.

A nefropatia induzida por AC é uma das principais causas de alta morbidade e mortalidade. Em casos de complicações em intervenções cardíacas percutâneas, procedimentos alternativos têm sido propostos para evitar esta ocorrência, incluindo, principalmente, a diminuição da dose a ser administrada^{35,63}. Várias estratégias para diminuir a dose de AC necessária sem a perda da qualidade da imagem foram descritas⁶⁴⁻⁶⁹. Sistemas de monitoramento preciso do volume de contraste injetado em tempo real podem ser úteis para o manejo do risco de injúria renal aguda⁷⁰.

Além dos parâmetros intrínsecos ao uso do ACG, estudos toxicológicos visando avaliar os efeitos ambientais do Gd sobre animais aquáticos sugerem que os ACG podem exibir efeitos antioxidantes e pró-inflamatórios⁷¹.



3 - Medidas profiláticas para o ACG

As reações alérgicas mais frequentes ocorrem em pacientes que já tiveram reações de hipersensibilidade prévias a qualquer tipo de contraste de uso interno, quer seja por ACG ou ACI. Pacientes com história de reação prévia ao contraste iodado têm mais que o dobro de chance de apresentar reação alérgica ao Gd^{72} e para essa categoria de pacientes existe um protocolo de dessensibilização⁷³.

Pacientes podem ter a sua função renal (depuração de creatinina) estimada por monitoramento da alteração dos níveis de creatinina sérica, cuja elevação está relacionada com pior função renal. Após a finalização do exame com ACG, o paciente deve ser conduzido a uma sala de repouso, para que a equipe verifique se houve alguma reação adversa ou qualquer outra alteração e ficar sob observação por pelo menos trinta minutos, que é um período no qual ainda podem ocorrer reações adversas tardias⁵³. Orientar a ingestão de líquidos, principalmente água, para auxiliar na metabolização e eliminação do contraste é importante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Caravan P, Ellison JJ, McMurry TJ, Lauffer RB. *Gadolinium(III) chelates as MRI contrast agents: structure, dynamics, and applications*. *Chem. Rev.* 1999;99(9):2293-352.
2. Molgó J, del Pozo E, Baños JE, Angaut-Petit D. *Changes of quantal transmitter release caused by gadolinium ions at the frog neuromuscular junction*. *Br J Pharmacol.* 1991;104(1):133-8.
3. Gandhi SN, Brown MA, Wong JG, *et al.* *MR contrast agents for liver imaging: what, when, how*. *Radiographics* 2006;26(6):1621-36.
4. Prince MR, Zhang H, Morris M, *et al.* *Incidence of nephrogenic systemic fibrosis at two large medical centers*. *Radiology* 2008;248(3):807-16.
5. Grobner T. *Gadolinium—a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis?* *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(4):1104–8.



6. Marckmann P, Skov L, Rossen K, *et al.* *Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging.* *J Am Soc Nephrol* 2006;17(9): 2359-62.
7. Ghafoori E, Kholmovski EG, Thomas S, Silvernagel J, Angel N, Hu N, Dossdall DJ, MacLeod R, Ranjan R. *Characterization of Gadolinium Contrast Enhancement of Radiofrequency Ablation Lesions in Predicting Edema and Chronic Lesion Size.* *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10(11). pii: e005599. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005599.
8. Bagheri SM, Khajehasani F, Fatemi I, Ayoubpour MR. *Tumoral vascular pattern in renal cell carcinoma and fat-poor renal angiomyolipoma as a novel helpful differentiating factor on contrast-enhanced CT scan.* *Tumour Biol.* 2017;39(10):1010428317733144. doi: 10.1177/1010428317733144.
9. Oznam K, Sirin DY, Yilmaz I, Kaya YE, Isyar M, Gumustas SA, Ozbek H, Akkaya S, Kayhan A, Mahirogullari M. *Opromide - and gadopentetic acid-derived preparates used in MR arthrography may be harmful to chondrocytes.* *J Orthop Surg Res.* 2017;12(1):98. doi: 10.1186/s13018-017-0600-5.
10. Li L, Yuan Y, Chen L, Li M, Ji P, Gong J, Zhao Y, Zhang H. *Gadolinium-enhanced 7.0 T magnetic resonance imaging assessment of the aqueous inflow in rat eyes in vivo.* *Exp Eye Res.* 2017;162:18-26. doi: 10.1016/j.exer.2017.06.019.
11. Rogosnitzky M, Branch S. *Gadolinium-based contrast agent toxicity: a review of known and proposed mechanisms.* *Biometals* 2016;29:365-376. doi:10.1007/s10534- 016-9931-7.
12. Almiro Maria Miguel, Maia Catarina, Branco Liliana, Pedrosa Cláudia, Romariz Jorge, Praça Fátima *et al.* *Reações de hipersensibilidade a meios de contraste em idade pediátrica.* *Nascer e Crescer.* 2016.
13. Altun E, Martin DR, Wertman R, *et al.* *Nephrogenic systemic fibrosis: change in incidence following a switch in gadolinium agents and adoption of a gadolinium policy – report from two U.S. universities.* *Radiology.* 2009;253:689-96.
14. United Kingdom Government. *Class 2 Medicines Recall: Magnevist and Omniscan Solutions for injection EL (18) A/02.* 2018.
15. United Kingdom Government. *Gadolinium-containing contrast agents: removal of Omniscan and iv Magnevist, restrictions to the use of other linear agents.* 2017.
16. WESTBROOK, C.; ROTH, C.K.; TALBOT, J. *Ressonância magnética: aplicações práticas.* 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
17. Bellin MF, Van Der Molen AJ. *Extracellular gadolinium-based contrast media: an overview.* *Eur J Radiol.* 2008;66(2):160-7. doi: 10.1016/j.ejrad.2008.01.023.



18. Chehabeddine L, Al Saleh T, Baalbaki M, Saleh E, Khoury SJ, Hannoun S. *Cumulative administrations of gadolinium-based contrast agents: risks of accumulation and toxicity of linear vs macrocyclic agents*. *Crit Rev Toxicol*. 2019;3:1-18. doi: 10.1080/10408444.2019.1592109.
19. Holowka S, Shroff M, Chavhan GB. *Use and Safety of Gadolinium Based Contrast Agents in Pediatric MR Imaging*. *Indian J Pediatr*. 2019. [Epub ahead of print] doi: 10.1007/s12098-019-02891-x.
20. Wahsner J, Gale EM, Rodríguez-Rodríguez A, Caravan P. *Chemistry of MRI Contrast Agents: Current Challenges and New Frontiers*. *Chem Rev*. 2019;119(2):957-1057. doi: 10.1021/acs.chemrev.8b00363.
21. Goischke HK. *Safety assessment of gadolinium-based contrast agents (GBCAs) requires consideration of long-term adverse effects in all human tissues*. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2017;3(2):2055217317704450. doi: 10.1177/2055217317704450.
22. Callahan MJ, Talmadge JM, MacDougall R, Buonomo C, Taylor GA. *The use of enteric contrast media for diagnostic CT, MRI and Ultrasound in infants and children: a practical approach*. *AJR Am J Roentgenol*. 2016 May;206(5):973-9. doi: 10.2214/AJR.15.15437.
23. European Medicines Agency. *Gadolinium Containing Contrast Agents*. EMEA/H/A- 31/1437.2017. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/documents/referral/gadolinim-article-31-referral-annex-ii_pt.pdf.
24. Pozzobon A, Trindade, FR. *Avaliação das reações adversas ao uso de contrastes em exames de diagnóstico por imagem*. *Revista do Departamento de Educação Física e Saúde e do Mestrado em Promoção da Saúde da Universidade de Santa Cruz do Sul / Unisc*, 18(4):327-334, out./dez. 2017 ISSN: 2177-4005.
25. Claudia de Costa Leite. *Fibrose nefrogênica sistêmica: novas diretrizes Nephrogenic systemic fibrosis: new guidelines*. *Radiol Bras*. 2010 Mar/Abr;43(2):V-VI.
26. Martin DR, Krishnamoorthy SK, Kalb B, et al. *Decreased incidence of NSF in patients on dialysis after changing gadolinium contrast enhanced MRI protocols*. *J Magn Reson Imaging*. 2010;31:440-6.
27. Adzamlı K, Yablonskiy DA, Chicoine MR, et al. *Albumin-binding MR blood pool agents as MRI contrast agents in an intracranial mouse glioma model*. *Magn Reson Med* 2003;49(3):586-90.
28. Cohen-Hallah V, Guo L, Hosseini-Nik H, Razaghi Kashani N, Menezes R, Jhaveri K. *Does injection flow rate have an impact on arterial phase image degradation in liver MRI? A comparison of gadoxetic acid versus gadobutrol*. *Clin Radiol*. 2017;72(11):994.e1-994.e8. doi: 10.1016/j.crad.2017.06.005.
29. Aime S, Caravan P. *Biodistribution of gadoliniumbased contrast agents, including gadolinium deposition*. *J Magn Reson Imaging* 2009;30(6):1259-67.



30. Cohan RH, Leder RA, Herzberg AJ, *et al.* *Extravascular toxicity of two magnetic resonance contrast agents. Preliminary experience in the rat. Invest Radiol.* 1991;26(3):224-226.
31. Memolo M, Dyer R, Zagoria RJ. *Extravasation injury with nonionic contrast material. AJR Am J Roentgenol.* 1993;160(1):203-204.
32. Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D. *High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. Radiology.* 2014;270(3):834-41. doi: 10.1148/radiol.13131669.
33. Malikova H, Holesta M. *Gadolinium contrast agents - are they really safe? J Vasc Access.* 2017;18(Suppl. 2):1-7. doi: 10.5301/jva.5000713.
34. Tedeschi E, Caranci F, Giordano F, Angelini V, Cocozza S, Brunetti A. *Gadolinium retention in the body: what we know and what we can do. Radiol Med.* 2017;122(8):589-600. doi: 10.1007/s11547-017-0757-3.
35. Lee H, Song S, Oh YK, Kang W, Kim E. *Is gender still a predisposing factor in contrast-media associated adverse drug reactions? A systematic review and meta-analysis of randomized trials and observational studies. Eur J Radiol.* 2017;89:81-89. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.01.015.
36. Franco J. *Intracranial Deposition of Intravenous Gadolinium Contrast: A Literature Review. Radiol Technol.* 2017;88(4):435-439. Review. No abstract available. Erratum in: *Rzadiol Technol.* 2018 May;89(5):428-430.
37. Kanda T, Nakai Y, Hagiwara A, Oba H, Toyoda K, Furui S. *Distribution and chemical forms of gadolinium in the brain: a review. Br J Radiol.* 2017;90(1079):20170115. doi: 10.1259/bjr.20170115. Review.
38. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft ME, Paolini MA, Murray DL, Williamson EE, Eckel LJ. *Gadolinium deposition in human brain tissues after contrast-enhanced MR Imaging in adult patients without intracranial abnormalities. Radiology* 2017;285(2):546-554. doi: 10.1148/radiol.2017161595.
39. Gulani V, Calamante F, Shellock FG, Kanal E, Reeder SB; International Society for Magnetic Resonance in Medicine. *Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. Lancet Neurol.* 2017;16(7):564- 570. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30158-8.
40. Tibussek D, Rademacher C, Caspers J, Turowski B, Schaper J, Antoch G, Klee D. *Gadolinium brain deposition after macrocyclic gadolinium administration: a pediatric case-control study. Radiology.* 2017;285(1):223-230. doi: 10.1148/radiol.2017161151.
41. Olchowyc C, Cebulski K, Łasecki M, Chaber R, Olchowyc A, Kalwak K, Zaleska- Dorobisz U. *The presence of the gadolinium-based contrast agent depositions in the brain and symptoms of gadolinium neurotoxicity - A systematic review. PLoS One* 2017;12(2):e0171704. doi: 10.1371/journal.pone.0171704.



42. Gianolio E, Bardini P, Arena F, Stefania R, Di Gregorio E, Iani R, Aime S. *Gadolinium retention in the rat brain: assessment of the amounts of insoluble gadolinium-containing species and intact gadolinium complexes after repeated administration of gadolinium-based contrast agents*. *Radiology*. 2017;285(3):839-849. doi: 10.1148/radiol.2017162857.
43. Prola-Netto J, Woods M, Roberts VHJ, Sullivan EL, Miller CA, Frias AE, Oh KY. *Gadolinium Chelate Safety in Pregnancy: Barely Detectable Gadolinium Levels in the Juvenile Nonhuman Primate after in Utero Exposure*. *Radiology*. 2018;286(1):122-128. doi: 10.1148/radiol.2017162534.
44. Hunt C, Hartman R, Hensley G. *Frequency and severity of adverse effects of iodinated and gadolinium contrast materials: retrospective review of 456,930 doses*. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:1124e7.
45. Elmståhl B, Nyman U, Leander P, Chai CM, Golman K, Björk J, Almén T. *Gadolinium contrast media are more nephrotoxic than iodine media. The importance of osmolality in direct renal artery injections*. *Eur Radiol*. 2006;16(12):2712-20. Epub 2006 Aug 5. Erratum in: *Eur Radiol*. 2006;16(12):2884.
46. Alexopoulos E, Spargias K, Kyrzopoulos S, Manginas A, Pavlides G, Voudris V, Lerakis S, McLean DS, Cokkinos DV. *Contrast-induced acute kidney injury in patients with renal dysfunction undergoing a coronary procedure and receiving non-ionic low-osmolar versus iso-osmolar contrast media*. *Am J Med Sci*. 2010;339(1):25-30. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181c06e70.
47. Bruder O, Schneider S, Pilz G, van Rossum AC, Schwitter J, Nothnagel D, Lombardi M, Buss S, Wagner A, Petersen S, Greulich S, Jensen C, Nagel E, Sechtem U, Mahrholdt H. *2015 Update on acute adverse reactions to gadolinium based contrast agents in cardiovascular MR. Large multi-national and multi-ethnic population experience with 37788 patients from the EuroCMR Registry*. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015; 17():58.
48. Bedoya MA, White AM, Edgar JC, Pradhan M, Raab EL, Meyer JS. *Effect of Intravenous Administration of Contrast Media on Serum Creatinine Levels in Neonates*. *Radiology*. 2017;284(2):530-540. doi: 10.1148/radiol.2017160895.
49. Russo D, Minutolo R, Cianciaruso B, Memoli B, Conte G, De Nicola L. *Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure*. *J Am Soc Nephrol*. 1995; 6(5):1451-8.
50. Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J, Lauri G, Marana I, De Metrio M, Moltrasio M, Grazi M, Rubino M, Veglia F, Fabbicocchi F, Bartorelli AL. *Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality*. *Ann Intern Med*. 2009; 150(3):170-7.
51. Jung JW, Kang HR, Kim MH, Lee W, Min KU, Han MH, Cho SH. *Immediate hypersensitivity reaction to gadolinium-based MR contrast media*. *Radiology*. 2012;264(2):414-22. doi: 10.1148/radiol.12112025.



52. Prince MR, Zhang H, Zou Z, Staron RB, Brill PW. *Incidence of immediate gadolinium contrast media reactions*. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(2):W138-43. doi: 10.2214/AJR.10.4885.
53. Fok JS, Smith WB. *Hypersensitivity reactions to gadolinium-based contrast agents*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(4):241-246. doi: 10.1097/ACI.0000000000000371.
54. Iordache AM, Docea AO, Buga AM, Mitrut R, Albulescu D, Zlatian O, Ianosi S, Ianosi G, Neagoe D, Sifaki M, Rogoveanu OC, Branisteanu DE, Calina D. *The incidence of skin lesions in contrast media-induced chemical hypersensitivity*. *Exp Ther Med*. 2019;17(2):1113-1124. doi: 10.3892/etm.2018.7056.
55. Ranucci M, Ballotta A, Kunkl A, De Benedetti D, Kandil H, Conti D, Mollichelli N, Bossone E, Mehta RH. *Influence of the timing of cardiac catheterization and the amount of contrast media on acute renal failure after cardiac surgery*. *Am J Cardiol*. 2008; 101(8):1112-8.
56. Marenzi G, De Metrio M, Rubino M, Lauri G, Cavallero A, Assanelli E, Grazi M, Moltrasio M, Marana I, Campodonico J, Discacciati A, Veglia F, Bartorelli AL. *Acute hyperglycemia and contrast-induced nephropathy in primary percutaneous coronary intervention*. *Am Heart J*. 2010; 160(6):1170-7.
57. Morabito S, Pistolesi V, Benedetti G, Di Roma A, Colantonio R, Mancone M, Sardella G, Cibelli L, Ambrosino M, Polistena F, Pierucci A. *Incidence of contrast-induced acute kidney injury associated with diagnostic or interventional coronary angiography*. *J Nephrol*. 2012; 25(6):1098-107.
58. Lucreziotti S, Centola M, Salerno-Uriarte D, Ponticelli G, Battezzati PM, Castini D, Sponzilli C, Lombardi F. *Female gender and contrast-induced nephropathy in primary percutaneous intervention for ST-segment elevation myocardial infarction*. *Int J Cardiol*. 2014; 174(1):37-42.
59. Barbieri L, Verdoia M, Schaffer A, Niccoli G, Perrone-Filardi P, Bellomo G, Marino P, Suryapranata H, Luca GD. *Elevated homocysteine and the risk of contrast-induced nephropathy: a cohort study*. *Angiology*. 2015; 66(4):333-8.
60. Donahue M, Visconti G, Focaccio A, Selvetella L, Baldassarre M, Viviani Anselmi C, Briguori C. *Acute Kidney Injury in Patients With Chronic Kidney Disease Undergoing Internal Carotid Artery Stent Implantation*. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015; 8(11):1506-14.
61. Abe M, Morimoto T, Nakagawa Y, Furukawa Y, Ono K, Kato T, Kadota K, Ando K, Ishii M, Masunaga N, Akao M, Kimura T. *Impact of Transient or Persistent Contrast-induced Nephropathy on Long-term Mortality After Elective Percutaneous Coronary Intervention*. *Am J Cardiol*. 2017 Dec 15;120(12):2146-2153. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.08.036.



62. McDonald JS, Hunt CH, Kolbe AB, Schmitz JJ, Hartman RP, Maddox DE, Kallmes DF, McDonald RJ. *Acute Adverse Events Following Gadolinium-based Contrast Agent Administration: A Single-Center Retrospective Study of 281 945 Injections*. *Radiology*. 2019 Sep;292(3):620-627. doi: 10.1148/radiol.2019182834.
63. Gutierrez NM, Newhouse JH. *Maximum Arterial Contrast Concentrations With Computed Tomography and Left Ventriculography: Implications for Contrast Nephrotoxicity Risk*. *J Comput Assist Tomogr*. 2017;41(6):976-982. doi: 10.1097/RCT.0000000000000624.
64. Tsang DS, Merchant TE, Merchant SE, Smith H, Yagil Y, Hua CH. *Quantifying potential reduction in contrast dose with monoenergetic images synthesized from dual-layer detector spectral CT*. *Br J Radiol*. 2017;90(1078):20170290. doi: 10.1259/bjr.20170290.
65. Clark TJ, Gunn ML. *CT Angiography in the Emergency Department: Maximizing Contrast Enhancement and Image Quality While Minimizing Radiation Dose and Contrast Material Volume: Vascular/Interventional Radiology*. *Radiographics* 2017;37(4):1304-1305. doi: 10.1148/rg.2017160171. Review.
66. Saade C, Al-Fout G, Mayat A, Brennan PC, Hui F, Maroun G, Kikano RN, Naffaa L. *Increased image quality and reduced radiation dose and contrast media volume: a holistic approach to intracranial CTA*. *Clin Radiol*. 2017;72(9):797.e11-797.e16. doi: 10.1016/j.crad.2017.03.025.
67. Caruso D, Eid M, Schoepf UJ, De Santis D, Varga-Szemes A, Mangold S, Canstein C, Lesslie VW, Fuller SR, Ball BD, Laghi A, De Cecco CN. *Optimizing Contrast Media Injection Protocols in Computed Tomography Angiography at Different Tube Voltages: Evaluation in a Circulation Phantom*. *J Comput Assist Tomogr*. 2017;41(5):804-810. doi:10.1097/RCT.0000000000000613.
68. Benz DC, Gräni C, Hirt Moch B, Mikulicic F, Vontobel J, Fuchs TA, Stehli J, Clerc OF, Possner M, Pazhenkottil AP, Gaemperli O, Buechel RR, Kaufmann PA. *A low-dose and an ultra-low-dose contrast agent protocol for coronary CT angiography in a clinical setting: quantitative and qualitative comparison to a standard dose protocol*. *Br J Radiol*. 2017;90(1074):20160933. doi: 10.1259/bjr.20160933.
69. Vasconcelos R, Vrtiska TJ, Foley TA, Macedo TA, Cardona JC, Williamson EE, McCollough CH, Fletcher JG. *Reducing Iodine Contrast Volume in CT Angiography of the Abdominal Aorta Using Integrated Tube Potential Selection and Weight-Based Method Without Compromising Image Quality*. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;208(3):552-563. doi: 10.2214/AJR.16.16613.
70. Prasad A, Scholler I, Levin D, Banda G, Mullin CM, Bailey SR. *Validation of a Novel Monitoring System to Measure Contrast Volume Use During Invasive Angiography*. *J Invasive Cardiol*. 2017;29(3):105-108.



71. Hanana H, Turcotte P, André C, Gagnon C, Gagné F. *Comparative study of the effects of gadolinium chloride and gadolinium - based magnetic resonance imaging contrast agent on freshwater mussel, Dreissena polymorpha*. *Chemosphere*.2017;181:197-207.doi:10.1016/j.chemosphere.2017.04.073.
72. Elias, J. J *et al.*; *Complicações do uso intravenoso de agentes de contraste à base de gadolínio para ressonância magnética*. *Radiol Bras*. 2008; 41(4):263-267.
73. Duarte, T *et al.* *Hipersensibilidade à aspirina e coronariografia urgente: desafio terapêutico*. *Revista Portuguesa de Cardiologia* (35) 11. 2016.

Agentes de contraste à base de bário (ACB)

Cássio Miri Oliveira e Mirian Hayashi

Propriedades do bário

O bário (Ba) é um metal alcalino presente na natureza na forma de cátion bivalente combinando com outros elementos. Uma das combinações é o mineral barita ou sulfato de bário (BaSO_4), que pode ser encontrado em rochas ígneas, metamórficas ou sedimentares¹.

O bário possui número atômico alto ($Z = 56$), e um alto coeficiente de atenuação de raios X. Por esse motivo, é um contraste positivo eficiente em radiografias. Seu uso rotineiro como AC à base de sulfato de bário (BaSO_4) (ACB), ou simplesmente “bário” ou “AC baritado”, foi proposto para os estudos gastrointestinais por não apresentar toxicidade, por ser estável, insolúvel em água e ácidos, e por ser de baixo custo. Geralmente, é utilizado em exames convencionais de raios X e, às vezes, em exames de TC. As doses administradas podem chegar até 450 g/por pessoa^{2,3,4}.

Farmacocinética

Devido à sua baixa solubilidade em água e lipídios, o ACB não é absorvido pelo TGI em condições rotineiras de administração por via oral ou retal, permanecendo totalmente no lúmen do TGI e sendo totalmente eliminado nas fezes em até 1 a 2 semanas. No entanto, pacientes que



possuem lesões no TGI podem absorver parcialmente o ACB. O Ba é 90% eliminado por via fecal, e apenas cerca de 2% é excretado por via renal, sem ser metabolizado⁵. A taxa de excreção é dependente da atividade peristáltica e da motilidade gastrointestinal do paciente, além de ser influenciado também pela via de administração do ACB. Em pacientes saudáveis, o ACB é geralmente excretado em até 24h após a ingestão oral⁶.

Considerações específicas sobre as reações adversas ao BaSO₄

Assim como as reações adversas aos ACI, os ACB também apresentam três fatores de risco preponderantes: histórico de reação alérgica, asma e atopia (tendência à produção de imunoglobulina (IgE) na presença de substâncias que produzem reação alérgica, tendo como resultado o desenvolvimento de rinoconjuntivite ou asma, por exemplo)^{7,8}.

Além disso, dentre as reações adversas ao AC de BaSO₄ administrado oralmente, deve-se mencionar a cólica abdominal e diarreia, além das reações listadas nas tabelas apresentadas no capítulo “Fatores de Risco e Reações Adversas” deste livro. Ainda, a exposição crônica a altos níveis de BaSO₄ particulados em estruturas micrométricas pode induzir a baritose (ou pneumoconiose), como relatado em mineradores⁹.

Um estudo encontrou apenas 32 casos de precipitação e impactação (acúmulo) de ACB em pacientes, num período de 56 anos (1950-2006)^{10,11}.

Dentre os fatores de risco associados à impactação de ACB incluem-se idade avançada, desequilíbrio eletrolítico, desidratação, alterações anatômicas específicas (estreitamento do lúmen), uso de drogas que afetam a motilidade do cólon, lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, doença de Parkinson, diabetes, ou síndrome de Ogilvie. Metade desses casos foi observada dentro das primeiras 4 semanas após o estudo com ACB^{10,12}.

Os principais sintomas da obstrução intestinal reportados foram



náuseas e vômitos, dor e distensão abdominal e constipação. Em um estudo realizado por Yu Bai e Linchun Zhang, em 2017, 19 casos foram reportados na literatura entre os anos 1980-2016, em que os pacientes apresentaram sintomas em dois dias e até dois anos, após serem submetidos aos exames com ACB.

São descritos alguns métodos empregados para aliviar a impactação de Ba, como os enemas (introdução de água ou medicamento por via anal através de uma sonda) e a extração manual, o uso de laxantes e a endoscopia¹⁰, embora a cirurgia tenha sido necessária na maioria dos casos. Considerando a alta morbidade associada à impactação com Ba, é importante que os pacientes sejam devidamente orientados a ingerir líquidos, usar laxantes e a relatar à equipe médica caso não consigam evacuar após o procedimento com o ACB¹³.

O procedimento para o tratamento após a detecção da obstrução intestinal por Ba consiste na administração de potássio para equilibrar a desordem eletrolítica, uso de antiácido (pantoprazol) para proteger a mucosa gástrica e a realização de um enema com água e sabão, além da administração de lactulose (agente fisiológico que proporciona evacuação regular) e de mosaprida (que atua no trânsito intestinal), visando promover os movimentos peristálticos gastrointestinais e do uso de supositórios de glicerina¹⁴.

As reações graves incluem ainda a pneumonite por aspiração, impactação, perfuração, com consequente peritonite e formação de granulomas, além dos episódios vasovagais e sincopais⁶. A inalação do contraste de Ba pode ocluir pequenos brônquios e causar asfixia fatal, e a aspiração de Ba também pode causar pneumonia fatal¹⁵. Portanto, é importante considerar o emprego de outras técnicas de diagnóstico, como a ultrassonografia ou a RMN, nos pacientes que apresentam algum destes fatores de risco.

Intoxicações graves por Ba são raras, mas podem ocorrer se houver ingestão de ACB com impurezas (sais absorvíveis de bário: cloreto de bário, carbonato ou sulfeto), mesmo quando presentes em pequenas quantidades ACB^{16,17,18,19}. Esses sais podem causar reações leves (náuseas, vômitos e diarreia), ou reações mais graves como fraqueza muscular, coma, arritmia cardíaca, parada respiratória e até a morte^{20,21,22}. O metal Ba é tóxico para os tecidos em geral, causando estímulo inicialmente,



e, depois, paralisia. Os primeiros sintomas geralmente começam nos músculos gastrointestinais, o envenenamento agudo por Ba se manifesta rapidamente após a ingestão de uma dose tóxica, que promove náusea, vômito, cólica e diarreia. Os sintomas esquelotomusculares e cardíacos seguem com a estimulação muscular geral e miocárdica, e com formigamento das extremidades. Casos graves de envenenamento progridem para a perda de reflexos tendinosos, fibrilação cardíaca e paralisia muscular geral, incluindo os músculos respiratórios, e à morte²³.

No Brasil, no município de Goiás, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) foi acionada pelo Centro de Informações Toxicológicas (CIT) em 2003, devido a suspeitas de intoxicação por Ba em pacientes que haviam sido submetidos a exames com ACB. Dos 223 casos de pacientes submetidos aos exames com ACB, 44 pacientes (20%) foram considerados suspeitos de intoxicação. Desses pacientes analisados, 11 (26%) foram hospitalizados e 9 (21%) faleceram devido à utilização do ACB, em até 24h após a administração da substância. Estudos laboratoriais realizados nas amostras de ACB utilizados nos exames constataram a presença significativa de sais solúveis de bário (sulfeto de bário e carbonato de bário), indicado como sendo a causa das intoxicações^{5,24}. A concentração média de Ba solúvel encontrada foi de 7,19 g/L, e em níveis de até 123,7 g/L. A dosagem da solução mais frequente foi de 150 mL, e o intervalo médio entre a administração e o início dos sintomas foi de 1h (intervalo de 0,1 a 5h) e todas as mortes ocorreram dentro de 24h após a exposição. A administração imediata de um sulfato solúvel (por exemplo, sal Glauber) permite a precipitação do BaSO₄ no trato digestivo, permitindo, assim, interromper a absorção intestinal, sendo a infusão de potássio a principal base do tratamento para a toxicose por Ba²⁵.

Algumas recomendações foram elaboradas a partir desse caso, com o objetivo de fornecer sugestões para a maior vigilância e o uso seguro dos ACB. Entre elas:

(a) em suspeita da ocorrência de reações adversas ou intoxicação a fármacos, registrar no prontuário: solução parenteral administrada; empresa fabricante; número do lote; data de validade; volume administrado por paciente;



(b) intensificar a farmacovigilância e a inspeção sanitária nas farmácias dos hospitais/clínicas e empresas fabricantes de produtos farmacêuticos, compreendendo sua produção, distribuição e comercialização de fármacos;

(c) estabelecer e/ou intensificar o controle de qualidade de produtos farmacêuticos;

(d) em caso de suspeita de reação adversa ou intoxicação, dar continuidade à investigação laboratorial e análise de amostras aleatórias, objetivando ampliar a possibilidade de encontrar os agentes contaminantes²⁴.

Além disso, o ACB é contraindicado para os pacientes que apresentam hipersensibilidade aos seus componentes, perfuração e/ou obstrução gastrointestinal. Recomenda-se uma intervenção severa precoce para o Ba na cavidade abdominal, incluindo a sua remoção cirúrgica da cavidade abdominal. Pode ser administrado em crianças de forma criteriosa, não devendo ser utilizado em pacientes grávidas ou com eventual suspeita de gravidez. Deve-se levar em conta que a administração de ACB pode alterar a absorção de outros medicamentos que possam estar sendo utilizados pelos pacientes²⁶.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Luz, A.B. e Lins, F.A.F. *Rochas & Minerais Industriais: usos e especificações – 2ª Edição Revisada e Ampliada*, CETEM/MCT, 2008.
2. Gelfand, D.W. *High density, low viscosity barium for fine mucosal detail on double-contrast upper gastrointestinal examinations*, *Am. J. Roentgenol.*, 130, 831-833, 1978).
3. Low, V.H., Levine, M.S., Rubesin, S.E., Laufer, I., Herlinger, H. *Diagnosis of gastric carcinoma sensitivity of double-contrast barium studies*, *Am. J. Roentgenol.*, 162, 329-334, 1994.



4. Baert, A.L. *Encyclopedia of Diagnostic Imaging*, Springer-Verlag, New York, 2008, 485-490.
5. Cunha LC, Oliveira RB, Azeredo FS, Valadares MC. *Contrastes baritados: a toxicologia experimental como ferramenta no estabelecimento denexo causal de intoxicação maciça por bário*. *Revista Eletrônica de Farmácia* Vol 3 (2), 68-74, 2006.
6. Food and Drug Administration. Clinical Review. *Barium sulfate powder for suspension*. 2015. Disponível em: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/208036-barium-sulfate-clinical-prea.pdf>.
7. Lang DM, Alpern MB, Visintainer PF, Smith ST. *Increased risk for anaphylactoid reaction from contrast media in patients on beta-adrenergic blockers or with asthma*. *Ann Intern Med*. 1991;115(4):270-6.
8. Morcos SK, Thomsen HS. *Adverse reactions to iodinated contrast media*. *Eur Radiol*. 2001;11(7):1267-75.
9. Doig AT. Baritosis: a benign pneumoconiosis. *Thorax*. 1976 Feb; 31(1):30-9.
9. Dosios T, Karydas AG. *Baritosis of the mediastinal lymph nodes*. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:297. doi: 10.1016/S0003-4975(02)04496-X.
10. Kurer MA, Davey C, Chintapatla S. *Intestinal obstruction from inspissated barium (Barolith): a systematic review of all cases from 1950 to 2006*. *Colorectal Dis* 2008;10:431-439.
11. Miller GV, Petty DR, et al. *An update of the systematic review of Barolith intestinal obstruction*. *Colorectal Dis* 2008; 10:523-524.
12. Saunders MP. *Large bowel obstruction due to an impacted barolith-a delayed complication of a barium study*. *Postgrad Med J* 1990;66:684-685.
13. McDonnell WM, Jung F. *Barium impaction in the sigmoid colon*. *N Engl J Med* 1997;337:1278.
14. Yu Bai, Lichun Zhang. *Barium-induced intestinal obstruction: a case report and literature review*. *Int J Clin Exp Med* 2017;10(11):15713-15718.
15. Morcos SK. *Radiological contrast agents*. In: *Side Effects of Drugs Annual, Volume 28*, 2005, Pages 552-567, [https://doi.org/10.1016/S0378-6080\(05\)80468-4](https://doi.org/10.1016/S0378-6080(05)80468-4).
16. McNally WD. *Two deaths from administration of barium salts*. *JAMA*, 1925;84:1805-7.
17. Gould DB, Sorrell MR, Lupariello AD. *Barium sulfide poisoning: some factors contributing to survival*. *Arch Intern Med* 1973;132:891-4.
18. Wetherill SF, Guarino MJ, Cox RW. *Acute renal failure associated with barium chloride poisoning*. *Ann Intern Med* 1981;95:187-8.



19. NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health). *Pocket guide to chemical hazards (NPG)*. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, National Institute for Occupational Safety and Health, CDC, 2003; DHHS publication no. (NIOSH) 97-140. Available at <http://www.cdc.gov/niosh/npg/npg.html>.
20. Roza O, Berman LB. *The pathophysiology of barium: hypokalemic and cardiovascular effects*. *J Pharmacol Exp Ther* 1971;177:433–9.
21. Berning J. *Hypokalaemia of barium poisoning (Letter)*. *Lancet* 1975;1:110.
22. Ahlawat SK, Sachdev A. *Hypokalaemic paralysis*. *Postgrad Med J* 1999;75:193–7.
23. Oskarsson A, Reeves A.L. *In Handbook on the Toxicology of Metals (Third Edition)*, 2007.
24. Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). *Investigação de surto de intoxicação pelo bário, Goiás - junho de 2003*. N°3 pag 1 a 4.
25. Oskarsson A., Chapter 29 – Barium. *In Handbook on the Toxicology of Metals (Fourth Edition)*, 2015, Volume II, 2015, Pages 625-634. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59453-2.00029-9>.
26. Owen M, Chapter 6. *Radiographic, Computed Tomography, and Magnetic Resonance Contrast Media*. *In: Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology (Seventh Edition)* 2018, 96-109. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-48247-9.00018-8>.

Agentes de contraste e perspectivas futuras

Mirian Hayashi

Agentes de contraste à base de manganês (ACM)

Os ACM são compostos paramagnéticos utilizados em RM que aumentam a intensidade do sinal T1 e que são frequentemente utilizados para a detecção de lesões hepáticas. O manganês dissociado desses quelatos é captado pelo fígado e excretado na bile¹. AC à base de manganês clinicamente aprovados como AC para o imageamento por RMN mostrou ser altamente sensível para a detecção de tumores no fígado². O manganês também entra nas células por meio dos canais de cálcio e, por isto, pode ser utilizado também para o imageamento funcional do cérebro³.

Agentes de contraste à base de ferro (ACF)

Os ACF são superparamagnéticos compostos por suspensão coloidal de nanopartículas de óxido de ferro, que reduzem a intensidade dos sinais T2 nos tecidos que absorvem este AC⁴. Atualmente, apenas o ACF para uso oral Lumirem (GastroMARK) está disponível comercialmente. Entretanto, os ACF apresentam biodistribuição e aplicação que diferem dos outros AC, devido à sua pequena dimensão



(nano-tamanho) e formato, sendo reconhecidos como biomarcadores de patologias específicas⁴.

Os ACF também parecem ser uma boa alternativa para a diminuição dos custos⁵. AC usando uma mistura de Gd e ferro também foi proposto para a melhora no contraste da parede da bexiga⁶. Mais recentemente, foi sugerido o lutécio (Lu) como composto equivalente ao Gd como AC⁷.

Já os agentes de contraste à base de ferro e platina (ACFP) são compostos superparamagnéticos com capacidade de relaxamento T2 superior ao dos ACF. Esses AC são utilizados encapsulados em imunomicelas, visando o direcionamento específico para células tumorais⁸.

Tecnologias alternativas

Vários estudos recentes avaliando o uso de AC em tecnologias mais modernas, como na ressonância magnética de imagem (RMI) ou o contraste dinâmico aumentado (dynamic contrast enhanced - DCE) e difusão-pesada por RMI (diffusion-weighted MRI), mostram que os AC permitem não apenas visualizar as características do tumor e os seus fenótipos metabólicos do ponto de vista anatômico, microvascular, microestrutural, microambiental e metabolômico, como também que eles podem ser empregados para o monitoramento do progresso ou da remissão do crescimento tumoral durante o tratamento^{9,10}. Formulações alternativas e multifuncionais, principalmente para o diagnóstico e tratamento (agente teranóstico) do câncer, também foram desenvolvidas^{11,12}, assim como AC tecido-específico já foi proposto¹³, incluindo alguns à base de Gd¹⁴. O uso de nanopartículas de ouro como AC para a TC também tem sido preconizado¹⁵.

No uso de agentes fluorescentes (fluorescein angiography - FA), no qual os corantes fluorescentes são injetados nos vasos sanguíneos, não foi observada evidente deterioração aguda da função renal, independente da função renal basal ou da presença de comorbidades¹⁶.

O emprego do CTPA (ou “submillisievert standard-pitch CT



pulmonary angiography”) com doses ultrabaixas do AC administrado, comparado ao uso de CTPA padrão, mostra qualidade semelhante no imageamento de artérias pulmonares em indivíduos de ambos os sexos e com suspeita de embolia pulmonar, com uma significativa redução na dose de radiação (em aproximadamente 71%) necessária¹⁷. De fato, a dupla-fonte “high-pitch CTA” com alta concentração (iopamidol 370) e pequeno volume (60 mL) de ACI e aquisição em baixa voltagem (100 kVp) não é inferior se comparado à dupla-fonte “high-pitch CTA” com baixa concentração (iopamidol 300) e volume padrão (75 mL) de ACI em alta voltagem (120 kVp), e que permite a redução simultânea na dose de radiação e volume do AC, sem afetar negativamente o aumento de contraste vascular¹⁸.

Os AC “microbubble ultrasound” (UCAs) foram recentemente aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o imageamento não cardíaco, e que, diferentemente dos ACI ou ACG, costuma ficar confinado no compartimento sanguíneo, quando administrado por via endovenosa. E ainda, com a vantagem de não ser nefrotóxico, e com potencial de facilitar o imageamento transecional do abdômen quando a TC e a RMN com AC são contraíndicados ou impraticáveis¹⁹.

O imageamento optoacústico, que é baseado em pulsos de laser não-ionizantes aplicados em tecidos biológicos, é uma técnica em rápida expansão, e que tem sido proposta para o diagnóstico, caracterização e avaliação do tratamento do câncer, e que, associada ao uso de ‘sonophores’ para a marcação de peptídeos que conferem especificidade, proporcionam a essa técnica aplicações e vantagens semelhantes aos descritos para os imageamentos por fluorescência²⁰.

Seria esperado, portanto, que, num futuro próximo, muitos outros AC sejam desenvolvidos e disponibilizados para o uso clínico, e que juntamente com o avanço na tecnologia e dos equipamentos de imageamento possibilitem o seu uso cada vez mais frequente para uma gama mais extensa de diagnósticos médicos, contribuindo assim de forma significativa para a saúde humana e o diagnóstico precoce. É importante ressaltar ainda a clara tendência de uso desses AC não somente para o diagnóstico, mas também com finalidades terapêuticas concomitantes, como é o caso dos agentes teranósticos.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harisinghani MG, Jhaveri KS, Weissleder R, Schima W, Saini S, Hahn PF and Mueller PR. *MRI contrast agents for evaluating focal hepatic lesions. Clin Radiol* 56: 714-725, 2001.
2. Islam MK, Kim S, Kim HK, Park S, Lee GH, Kang HJ, Jung JC, Park JS, Kim TJ, Chang Y. *Manganese Complex of Ethylenediaminetetraacetic Acid (EDTA)- Benzothiazole Aniline (BTA) Conjugate as a Potential Liver-Targeting MRI Contrast Agent. J Med Chem.* 2017;60(7):2993-3001. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b01799.
3. Lin YJ and Koretsky AP. *Manganese ion enhances T-1-weighted MRI during brain activation: An approach to direct imaging of brain function. Magn Reson Med* 38: 378-388, 1997.
4. Na HB, Song IC and Hyeon T. *Inorganic nanoparticles for MRI contrast agents. Adv Mater* 21: 2133-2148, 2009.
5. Krungchanuchat S, Thongtem T, Thongtem S, Pilapong C. *Characterization and cellular studies of molecular nanoparticle of iron (III)- tannic complexes; toward a low cost magnetic resonance imaging agent. Biointerphases* 2017;12(2):021005. doi: 10.1116/1.4985002.
6. Tyagi P, Janicki JJ, Hitchens TK, Foley LM, Kashyap M, Yoshimura N, Kaufman J. *Novel contrast mixture improves bladder wall contrast for visualizing bladder injury. Am J Physiol Renal Physiol.* 2017;313(2):F155-F162. doi: 10.1152/ajprenal.00609.2016.
7. Liu Y. *Comparing common doses (double-dose vs usual-dose) of atorvastatin for preventing contrast-induced acute kidney injury and mortality after coronary angiography. Medicine (Baltimore).* 2017;96(30):e7501. doi: 10.1097/MD.0000000000007501.
8. Taylor RM, Huber DL, Monson TC, Ali AMS, Bisoffi M and Sillerud LO. *Multifunctional iron platinum stealth immunomicelles: targeted detection of human prostate cancer cells using both fluorescence and magnetic resonance imaging. J Nanopart Res* 13: 4717-4729, 2011.
9. Chen YF, Yuan A, Cho KH, Lu YC, Kuo MY, Chen JH, Chang YC. *Functional evaluation of therapeutic response of HCC827 lung cancer to bevacizumab and erlotinib targeted therapy using dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MRI. PLoS One* 2017;12(11):e0187824. doi: 10.1371/journal.pone.0187824.
10. Lin G, Keshari KR, Park JM. *Cancer Metabolism and Tumor Heterogeneity: Imaging Perspectives Using MR Imaging and Spectroscopy. Contrast Media Mol Imaging.* 2017;2017:6053879. doi: 10.1155/2017/6053879. Review.



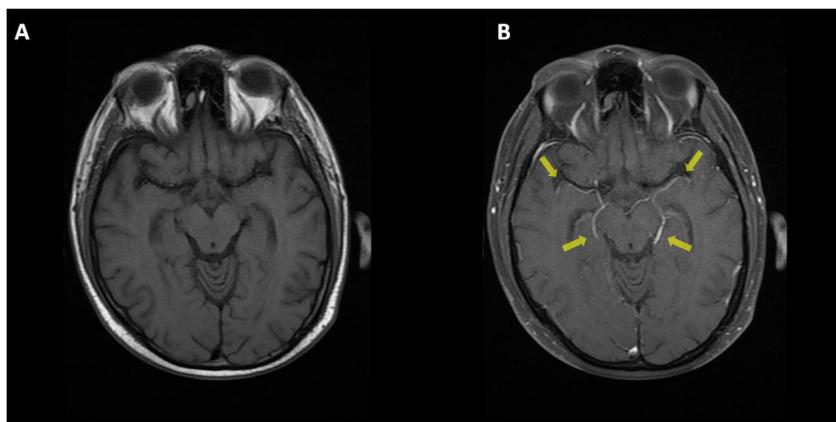
11. Luo X, Peng X, Hou J, Wu S, Shen J, Wang L. *Folic acid-functionalized polyethylenimine superparamagnetic iron oxide nanoparticles as theranostic agents for magnetic resonance imaging and PD-L1 siRNA delivery for gastric cancer*. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:5331-5343. doi: 10.2147/IJN.S137245.
12. Wu M, Wang Y, Wang Y, Zhang M, Luo Y, Tang J, Wang Z, Wang D, Hao L, Wang Z. *Paclitaxel-loaded and A10-3.2 aptamer-targeted poly(lactide-co-glycolic acid) nanobubbles for ultrasound imaging and therapy of prostate cancer*. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:5313-5330. doi: 10.2147/IJN.S136032.
13. Kirchner J, Sawicki LM, Deuschl C, Grüneisen J, Beiderwellen K, Lauenstein TC, Herrmann K, Forsting M, Heusch P, Umutlu L. *18 F-FDG PET/MR imaging in patients with suspected liver lesions: Value of liver-specific contrast agent Gadobenate dimeglumine*. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180349. doi: 10.1371/journal.pone.0180349.
14. Baek AR, Kim HK, Park S, Lee GH, Kang HJ, Jung JC, Park JS, Ryeom HK, Kim TJ, Chang Y. *Gadolinium Complex of 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7-trisacetic Acid (DO3A)-Ethoxybenzyl (EOB) Conjugate as a New Macrocyclic Hepatobiliary MRI Contrast Agent*. *J Med Chem*. 2017;60(12):4861-4868. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00060.
15. Aziz F, Ihsan A, Nazir A, Ahmad I, Bajwa SZ, Rehman A, Diallo A, Khan WS. *Novel route synthesis of porous and solid gold nanoparticles for investigating their comparative performance as contrast agent in computed tomography scan and effect on liver and kidney function*. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:1555-1563. doi: 10.2147/IJN.S127996.
16. Lee H, Song S, Oh YK, Kang W, Kim E. *Is gender still a predisposing factor in contrast-media associated adverse drug reactions? A systematic review and meta-analysis of randomized trials and observational studies*. *Eur J Radiol*. 2017;89:81-89. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.01.015. Review.
17. Suntharalingam S, Mikat C, Stenzel E, Erfanian Y, Wetter A, Schlosser T, Forsting M, Nassenstein K. *Submillisievert standard-pitch CT pulmonary angiography with ultra-low dose contrast media administration: A comparison to standard CT imaging*. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186694. doi: 10.1371/journal.pone.0186694.
18. Manneck S, Hurwitz LM, Seaman DM, Heye T, Boll DT. *Whole-Body High-Pitch CT Angiography: Strategies to Reduce Radiation Dose and Contrast Volume*. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;209(6):1396-1403. doi: 10.2214/AJR.16.17695.
19. Chong WK, Papadopoulou V, Dayton PA. *Imaging with ultrasound contrast agents: current status and future*. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43(4):762-772. doi: 10.1007/s00261-018-1516-1. Review.
20. Haedicke K, Brand C, Omar M, Ntziachristos V, Reiner T, Grimm J. *Sonophore labeled RGD: a targeted contrast agent for optoacoustic imaging*. *Photoacoustics*. 2017;6:1-8. doi: 10.1016/j.pacs.2017.03.001.

Imagens de exames contrastados

Adriano Tachibana e Rodrigo Watanabe Murakoshi

Os exames contrastados são ferramentas importantes para o diagnóstico em radiologia médica. A seguir são apresentadas algumas imagens médicas provenientes de alguns exames contrastados.

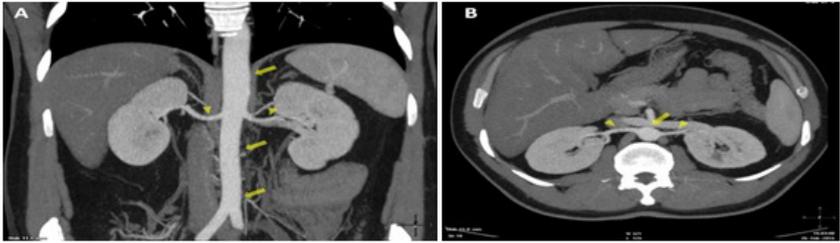
A figura abaixo apresenta imagens de **ressonância magnética** do encéfalo com **contraste paramagnético de gadolínio** (injeção endovenosa).



Fonte: Elaborado pelos próprios autores.

Figura 1 (A, B) – Figura A – corte axial T1 pré-contraste. Figura B – mesmo plano axial da figura A, porém após a injeção de contraste. Observamos a captação do contraste normal das artérias intracranianas (setas).

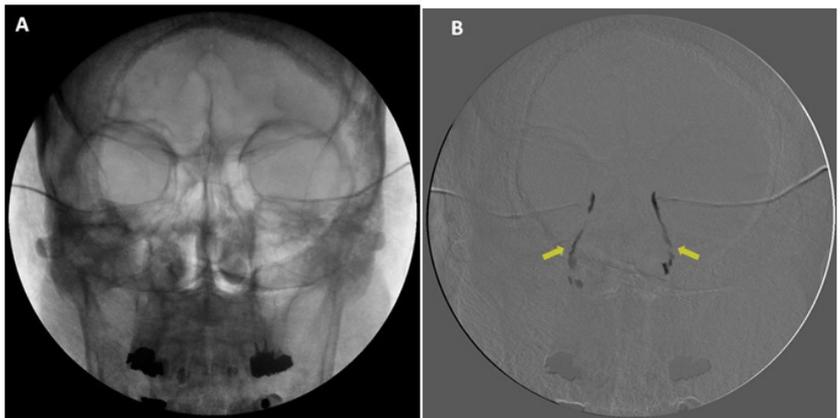
A figura a seguir apresenta imagens de tomografia utilizando o agente de contraste iodado.



Fonte: Elaborado pelos próprios autores.

Figura 2 (A, B) – Imagens de tomografia computadorizada abdominal com contraste iodado (injeção endovenosa) e reconstrução com projeção de intensidade máxima (MIP). Na figura A - plano coronal e na figura B – plano axial, observamos a captação do contraste da aorta abdominal (setas) e das artérias renais (cabeças de setas).

A figura a seguir demonstra imagens de radiografia digital para estudo das vias lacrimais: **dacriocistografia**.



Fonte: Elaborado pelos próprios autores.

Figura 3 (A, B) – Na **figura A** observa-se imagem pré-contraste para a pesquisa de eventuais lesões ósseas. Na **figura B** observa-se a captação do contraste normal das vias lacrimais (setas) durante a injeção do **contraste iodado lipossolúvel**, com técnica de subtração óssea digital.



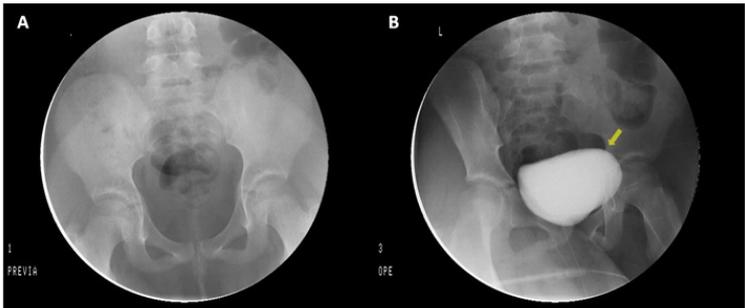
A figura a seguir apresenta radiografia digital para estudo do ducto parotídeo: **salagrafia**.



Fonte: Elaborado pelos próprios autores.

Figura 4 (A, B) – Na *figura A* observa-se imagem pré-contraste para a pesquisa de eventuais lesões ósseas e calcificações que possam corresponder a cálculos. Na *figura B* observa-se a captação do contraste normal do ducto parotídeo (setas) durante a injeção do *contraste iodado lipossolúvel* e com técnica de subtração óssea digital.

A figura a seguir apresenta imagens de radiografia digital para a avaliação do trato urinário (bexiga e uretra): **uretrocistografia miccional**.

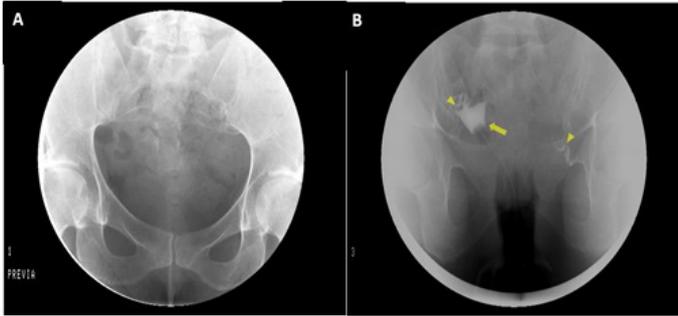


Fonte: Elaborado pelos próprios autores.

Figura 5 (A, B) – Na *figura A* observa-se imagem pré-contraste para a pesquisa de eventuais lesões ósseas e calcificações anômalas na pelve. Na *figura B* observa-se a preenchimento normal pelo contraste na bexiga (seta) após a injeção do *contraste iodado*.



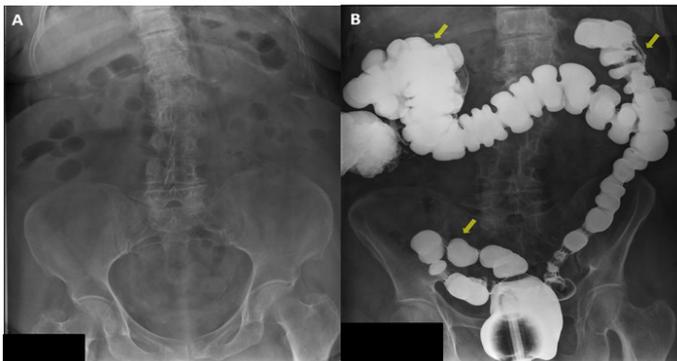
A figura a seguir apresenta imagens de radiografia digital para a avaliação do útero e das tubas uterinas: **histerossalpingografia**.



Fonte: Elaborado pelos próprios autores.

Figura 6 (A, B) – Na *figura A* observa-se imagem pré-contraste para a pesquisa de eventuais lesões ósseas e calcificações anômalas na pelve. Na *figura B* observa-se o preenchimento e progressão normal na cavidade uterina (seta) e pelas tubas uterinas (cabeças de setas) após a injeção do *contraste iodado*.

Na figura a seguir, imagens de radiografia digital para a avaliação do cólon (intestino grosso) e do reto: **enema opaco**.



Fonte: Elaborado pelos próprios autores.

Figura 7 (A, B) – Na *figura A* observa-se imagem pré-contraste para a pesquisa de eventuais lesões ósseas e calcificações anômalas abdominais. Na *figura B* observa-se a contrastação normal do cólon e do reto (setas) após a injeção do *contraste baritado* por via retal.

Imagens cedidas pelos autores (Hospital Albert Einstein e InRad).

Este *e-book* foi composto nas fontes
Anton e Sabon.

São Paulo, setembro de 2023.



CENTRO UNIVERSITÁRIO
SÃO CAMILO

