

MEIOS DE CONTRASTE

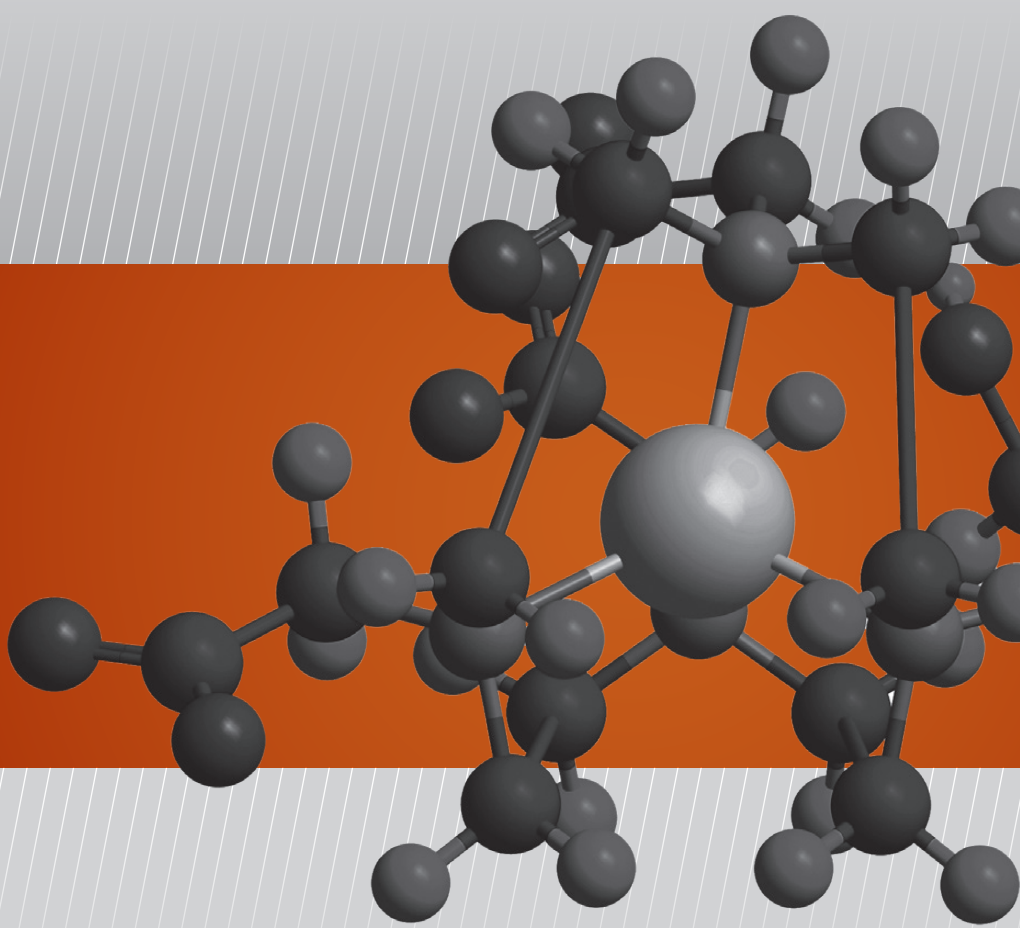
Conceitos e diretrizes

Editores

Bruna Garbugio Dutra

Tufik Bauab Jr.





MEIOS DE CONTRASTE

Conceitos e diretrizes

Copyright © 2020 Sociedade Paulista de Radiologia e Diagnóstico por Imagem.
Todos os direitos reservados.

Proibida a reprodução, mesmo que parcial, por qualquer meio e processo,
sem a prévia autorização escrita.

ISBN: 978-85-7808-505-6

DOI da publicação: <http://dx.doi.org/10.46664/meios-de-contraste>

Publicado no Brasil em agosto de 2020

Editores: Bruna Garbugio Dutra e Tufik Bauab Jr.

Coordenação editorial: Tatiana Goerck Gentina

Copydesk e revisão: Lilian Mallagoli – Ventura Comunica

Revisão e padronização de referências: Cristina Lavrador Alves – Longarina

Planejamento e produção gráfica: Marco Murta – Farol Editora

Design: Roberta Bassanetto – Farol Editora

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Meios de contraste : conceitos e diretrizes / editores Bruna Garbugio Dutra,
Tufik Bauab Jr.. -- 1. ed. -- São Caetano do Sul, SP : Difusão Editora, 2020.

Vários autores.

ISBN 978-85-7808-505-6

1. Diagnóstico por imagem 2. Imagem – Processamento 3. Meios de contraste
4. Radiografia médica 5. Radiografia médica – Técnica I. Dutra, Bruna Garbugio.
II. Junior, Tufik Bauab.

20-34607

CDD-616.07572

Índices para catálogo sistemático:

1. Agentes de contraste : Radiografia médica : Medicina 616.07572
2. Meios de contraste : Radiografia médica : Medicina 616.07572

Maria Alice Ferreira – Bibliotecária – CRB-8/7964

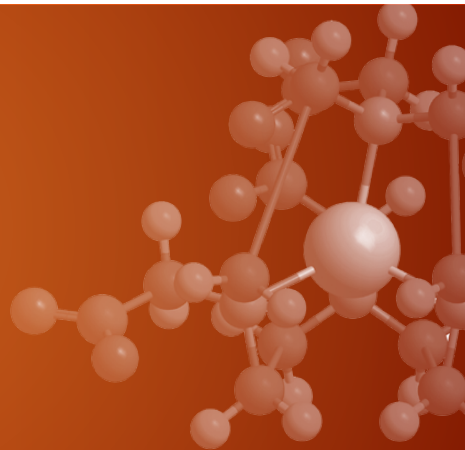


Sociedade Paulista de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (SPR)

Av. Paulista, 491 – Conj. 41/42 – 01311-000 – São Paulo, SP

Tel. (11) 5053-6363 – www.spr.org.br

APRESENTAÇÃO



Os meios de contraste surgiram praticamente junto com a descoberta dos raios X. Em cerca de dois anos após o feito de Röntgen, o francês Tuffier realizou a primeira imagem contrastada utilizando um estilete de prata inserido no ureter.

Na primeira metade do século XIX, o uso dos meios de contraste foi quase experimental. Mas a partir dos anos 1950, os meios de contraste foram definitivamente incorporados à rotina radiológica. E parece que vieram para ficar. Com todos os potenciais problemas acarretados pela sua administração, o volume de contraste injetado em humanos supera praticamente qualquer outra droga ou medicamento (exceção feita à solução salina). As vendas mundiais em 2019 foram estimadas em 5 bilhões de dólares. A estimativa é que as vendas atinjam 6 bilhões de dólares em 2024, um crescimento expressivo de 20% em 5 anos.

Os números indicam que a necessidade de utilização do contraste nunca diminuiu. E entre os motivos para este aumento do uso de contrastes encontramos uma mudança significativa nos potenciais problemas de sua utilização. Procedimentos e precauções advindas do uso do contraste, tidos como dogmáticas, foram gradualmente modificados ou abandonados. O jejum, por exemplo, antes obrigatório, passou a ser indesejável em grande parte dos exames, porque pode contribuir para a desidratação e mal-estar do paciente. E o efeito mais temido, a nefrotoxicidade, está sendo continuamente questionado, já havendo quem duvide de sua existência na utilização intravenosa do contraste.

Ciente destas mudanças fundamentais, há alguns anos foi criado o Grupo de Estudos de Meios de Contraste Radiológicos (GEMCR) na Sociedade Paulista de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (SPR), com o objetivo de debater as novas tendências e propagá-las entre os radiologistas.

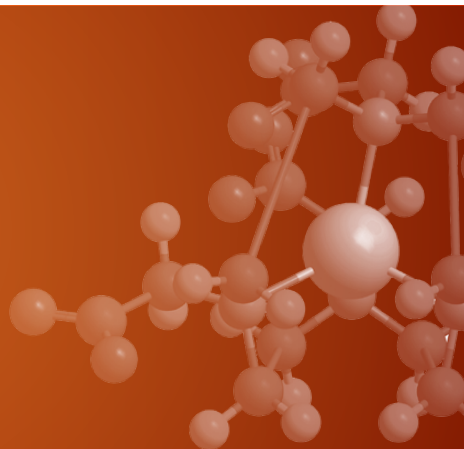
As mudanças que ocorreram foram em quantidade suficiente para gerar a produção deste volume de atualização. É necessário que fique muito claro que o papel da SPR e do GEMCR é bastante limitado, mas bem intencionado: compilar o que de mais recente tem sido publicado e oferecer de forma organizada e condensada aos seus associados.

Neste contexto, nem a SPR nem os participantes do GEMCR têm a capacidade de gerar dados, assim como os dados publicados não representam opinião ou orientação institucional ou pessoal. Este não é um guia de utilização de contrastes, mas representa uma compilação bastante ampla (e mesmo assim limitada) da literatura atual.

Dentro destas limitações, esperamos que seja bastante útil. Os autores, que fazem parte do GEMCR, se esmeraram em buscar a melhor literatura, e a eles somos muito gratos. Também externamos nossos agradecimentos à SPR, nas pessoas do Dr. Carlos Homsí, ex-presidente da SPR, e ao Dr. Antônio Rocha, Diretor Científico, pelo estímulo, e ao Dr. Mauro Brandão, por viabilizar esta publicação. E queremos estender os agradecimentos aos funcionários da SPR, como sempre auxiliando de todas as maneiras.

DR. TUFIK BAUAB JR.
Editor

SOBRE OS AUTORES



ANA TERESA DE PAIVA CAVALCANTE

- Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da USP
- Pós-graduada em Segurança, Qualidade, Informática e Liderança – SQIL Program - pela Harvard Medical School
- Certificada em Segurança em Ressonância Magnética - MRSC™ - pelo American Board of Magnetic Resonance Safety (ABMRS)
- Radiologista da Central de Laudos da Amil/UHG – grupo de Medicina Interna - atuando no Hospital Paulistano

AUGUSTO SCALABRINI NETO

- Médico cardiologista graduado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)
- Professor Associado do Departamento de Emergências Clínicas na FMUSP e coordenador do Laboratório de Habilidades da FMUSP
- Médico do corpo clínico e Vice-Presidente da COREME (Comissão de Residência Médica) do Hospital Sírio-Libanês e supervisor do Programa de Residência Médica em Cardiologia do Hospital Sírio-Libanês

BRUNA GARBUGIO DUTRA

- Médica neurorradiologista da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSP), do Grupo Fleury e da UDI-Teresina
- Título de Especialista em Radiologia e Diagnóstico por Imagem pelo Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR/AMB)
- Título de Especialista em Neurorradiologia Diagnóstica pela Sociedade Brasileira de Neurorradiologia (SBNR/CBR/AMB)
- Research Fellow em Neurorradiologia pela Academic Medical Center, Amsterdã, Holanda

CECÍLIA TOBIAS DE AGUIAR MOELLER ACHCAR

- Diretora Médica na Guerbet para Assuntos Médicos, Regulatórios e Farmacovigilância na América Latina
- Pós-Graduada em Gestão de Negócios com Ênfase no Mercado Farmacêutico, Escola Superior de Propaganda e Marketing (ESPM)
- Especialista em Oftalmopediatria, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)
- Médica Oftalmologista, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

FERNANDO PORALLA

- Doutor em Medicina pela Universidade de Saarland, Alemanha
- Diretor de Serviços Médicos e Assuntos Regulatórios para a Bracco América Latina
- Membro do Grupo de Estudos de Meios de Contraste da Sociedade Paulista de Radiologia (SPR)

GUILHERME HOHGRAEFE NETO

- Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul
- Especialização em Radiologia e Diagnóstico por Imagem no Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
- Membro Titular do Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR/AMB)
- Coordenador do Núcleo de Radiologia de Emergência do Hospital Moinhos de Vento (Porto Alegre, RS)
- Radiologista do Núcleo de Radiologia Abdominal do Hospital Moinhos de Vento (Porto Alegre, RS) e da Intelimagem Medicina Diagnóstica (Gramado, RS)

JULIANA MACHADO CANOSA

- Médica graduada pela Universidade de Mogi das Cruzes em 2001
- Especialização em Clínica Médica e Dermatologia pela Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
- Título de Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia
- Mestre em Oncologia pelo A. C. Camargo Cancer Center em 2012
- Médica assistente do Departamento de Oncologia Cutânea do A. C. Camargo Cancer Center nos setores de Dermatologia Clínica e Dermatoscopia Digital de 2008 a 2013
- Gerente Médica da Bayer Brasil

MARCO ANTONIO HADDAD PEREIRA

- Médico radiologista do grupo de abdome da Dasa
- Graduação em Medicina com residência em Radiologia e Diagnóstico por Imagem pela Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina
- Especialização em Diagnóstico por Imagem do Abdome pela Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina

MARCO LAUZI

- Graduação em Medicina pela Universidade Gama Filho em 1982
- Pós-graduação em Medicina do Trabalho pela Universidade Gama Filho, 1983
- Pós-graduação em Pneumologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 1984
- MBA em Marketing pela Fundação Getúlio Vargas, 2001

RENATO HOFFMANN NUNES

- Especialista em Radiologia e Diagnóstico por Imagem pelo Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR/AMB) e em Neurroradiologia Diagnóstica pela Sociedade Brasileira de Neurroradiologia (SBNR/CBR/AMB)
- Coordenador do setor de Neurroradiologia da DASA
- Research Fellow em Neurroradiologia pela Universidade da Carolina do Norte
- Médico neurroradiologista da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – ISCMSP
- Diretor e coordenador do setor de Neurroradiologia da Sociedade Paulista de Radiologia (SPR)

RICARDO A. L. GERMANO

- Médico com residência em Cirurgia Geral e Vascular
- Líder Médico para América Latina na GE Healthcare divisão de Pharmaceutical Diagnostics (contrastes radiológicos e radiofármacos)
- Há mais de 25 anos na indústria farmacêutica em atividades de Medical Affairs, R&D, Farmacovigilância e Regulatory Affairs
- Mestre em Bioética, MBA em gestão e advogado

SERLI KIYOMI NAKAO UEDA

- Médica radiologista gastrointestinal do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
- Médica radiologista abdominal do Grupo Fleury
- Médica radiologista do grupo de Medicina Interna do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

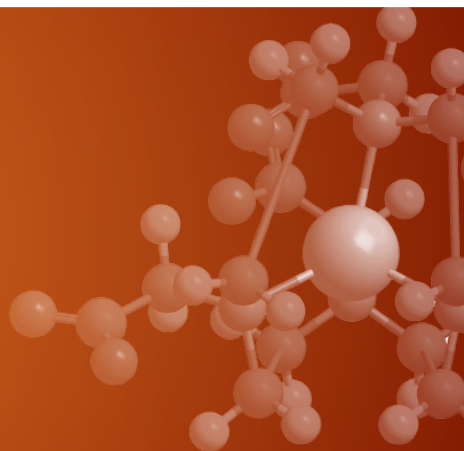
TATIANA TARULES AZZI

- Residência médica em Oftalmologia pela Santa Casa de São Paulo
- Especialização em Retina e Vítreo pelo HCFMUSP
- MBA em Gestão de Saúde e Administração Hospitalar pela FECS
- Gerente Médica da Radiologia Bayer

TUFIK BAUAB JR.

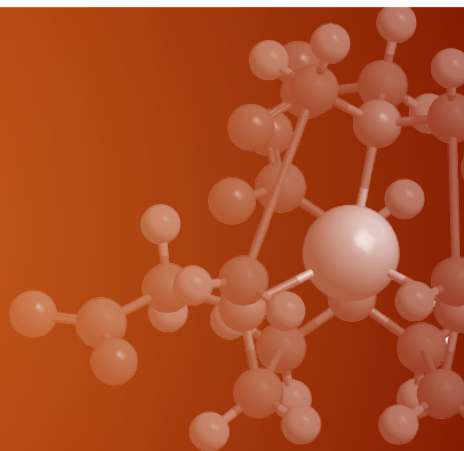
- Médico radiologista da Clínica Mama Imagem e do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
- Fellow em Radiologia Urológica, University of Alabama In Birmingham, USA
- Scholar In Residence, Upstate Medical Center, State University of New York, USA
- Doutor em Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

SUMÁRIO



	Prefácio.....	13
	Apoio	15
Cap. 1	Meios de contraste iodados	19
Cap. 2	Meios de contraste à base de gadolínio.....	35
Cap. 3	Reações adversas não renais aos meios de contraste	55
Cap. 4	Reações adversas renais aos meios de contraste: Injúria renal aguda pós-contraste (IRA-PC) e nefropatia induzida pelo contraste (NIC)	85
Cap. 5	Fibrose sistêmica nefrogênica e depósito de gadolínio.....	121
Cap. 6	Condições especiais.....	145
Cap. 7	Extravasamento de meios de contraste	167
Cap. 8	Seleção e preparação dos pacientes antes da administração do meio de contraste	181
Cap. 9	Intervalo entre as injeções de meios de contraste ...	199
Cap. 10	Meios de contraste em Pediatria	211
Cap. 11	Meios de contraste e responsabilidade médica.....	227
	Índice remissivo	249

PREFÁCIO



Quando a Dra. Bruna Garbugio Dutra e o Dr. Tufik Bauab Jr. manifestaram o desejo de produzir uma obra sobre meios de contraste, eu, como Presidente da Sociedade Paulista de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (SPR) e toda diretoria executiva não tivemos outro sentimento, sem ser o de incentivar e apoiar, na certeza de que iria surgir uma obra de referência com fontes seguras e capazes de quebrar mitos e paradigmas, gerando informações úteis e esclarecedoras sobre o assunto.

Profissionais à frente do nosso Grupo de Estudos de Meios de Contraste Radiológicos (GEMCR), realizando encontros mensais, eles reúnem toda a gama de conhecimento atualizado, reportando com propriedade sobre este tema, que revela em si tantas dúvidas, “manias” e possibilidades de interpretação.

O trabalho dos editores foi minucioso e conta com a participação de outros autores, igualmente renomados e reconhecidos em suas áreas de atuação. Porém, como o amigo Tufik mesmo salienta na apresentação desta obra, não se trata de um guia de utilização de contrastes, já que nossa Sociedade não gera dados na área. Trata-se, sim, de uma compilação da literatura atual – e cuidadosamente pensada para atender a todos os âmbitos do uso do contraste.

Os autores olharam para aspectos diversos e trouxeram não apenas definições dos meios de contraste iodados, como também à base de gadolínio. Abordaram ainda as reações adversas ao meio de contraste, um problema na prática clínica, responsáveis por graus variáveis de morbidade e até mortalidade, com ênfase em dois grandes grupos - as reações adversas renais e não renais. Com igual qualidade, desenvolveram o tópico condições especiais, cujo conteúdo cuida de situações importantes do dia a dia nas quais a desinformação pode causar problemas desastrosos aos pacientes – como e quando utilizar os meios de contraste durante a gestação, lactação, disfunção tireoidiana, anemia, tumores e mieloma, entre outras informações relevantes, como as relacionadas a acidentes de extravasamento do contraste administrado endovenoso.

Com muita didática e se apoiando em referências nacionais e internacionais, referem-se sobre seleção, preparo dos pacientes e o intervalo entre as injeções de meios de contraste, além de importantes noções da parte técnica de administração do meio.

Mereceram capítulos específicos dois temas que geram dúvidas frequentes e para os quais os profissionais sempre buscam casos e informações na literatura: a administração de contraste na Pediatria e a responsabilidade médica, sob o âmbito legal, da indicação e aplicação do contraste.

Tendo surgido praticamente na mesma época do exame de raios X, os meios de contraste, em muitos casos, são imprescindíveis para obtermos sucesso na resposta de exames específicos. Seu uso por tantas décadas já permitiu à comunidade médica identificar erros e acertos, e hoje conseguimos atuar com muito mais precisão e embasamento. Com exames assertivos, temos resultados que oferecem confiança e encaminhamentos mais bem direcionados a tratamentos ou cirurgias. É mais qualidade de vida para o paciente, e uma rotina tranquila e satisfatória aos profissionais da Saúde envolvidos com a questão.

Este manual só vem enriquecer essa base de informações, com muita propriedade e cuidado em seu desenvolvimento. Particularmente, saúdo a todos que participaram deste trabalho, e agradeço a cada um pelo tempo dispensado à sua realização. Finalizo parabenizando estes abnegados pelo primoroso resultado, que abastece nossa comunidade de informações diferenciadas e comparativos essenciais para a tomada de decisões. Que todos façam um ótimo proveito desta obra magistral!

DR. MAURO JOSÉ BRANDÃO DA COSTA

Presidente da Sociedade Paulista de Radiologia e
Diagnóstico por Imagem – SPR

APOIO



Se é Bayer, é bom

É com enorme prazer que a **Bayer** apoia esta iniciativa junto à Sociedade Paulista de Radiologia, que vem de forma sistemática colaborando para o enriquecimento da Radiologia no Brasil.

Há quase 100 anos contribuindo com o avanço nos contrastes, a **Bayer Radiologia** foi a primeira a lançar um contraste a base de gadolínio para ressonância magnética, e a única no mercado brasileiro com um contraste hepato-específico a base de gadolínio, transformando mais uma vez imagens em certeza diagnóstica.

Como líder mundial no mercado, a **Bayer Radiologia** tem como propósito promover a todos, respostas claras sobre sua saúde, pois acreditamos que o sucesso do tratamento começa com um diagnóstico preciso. Nosso desafio contínuo é trazer soluções eficientes, com a qualidade e segurança para os nossos clientes e pacientes. Desta forma, acreditamos que o Manual é um marco na educação médica continuada refletindo de forma objetiva, as melhores práticas da Medicina Brasileira.



Sobre a Bracco Imaging

Bracco Imaging S.p.A. é uma empresa do *Grupo Bracco*, líder mundial em diagnóstico por imagem. Com sede em Milão, na Itália, a *Bracco Imaging* desenvolve, fabrica e comercializa meios de contraste e soluções em diagnóstico por imagem. Operamos em mais de 100 mercados mundialmente, com forte presença nas principais geografias.

Acreditamos que a inovação possa ser considerada a maior contribuição da Bracco. Ao longo dos anos introduzimos no Brasil um portfólio completo para todas as modalidades de radiologia diagnóstica e intervencionista: Raio-X e Tomografia, Ressonância Magnética e Ultrassonografia.

Para cada uma dessas modalidades lançamos meios de contraste e equipamentos de injeção de última geração, que são resultado dos nossos esforços em pesquisa e desenvolvimento. Através das nossas soluções customizadas, programas de educação continuada e parcerias com Sociedades Médicas, a Bracco vai além e se firma como um parceiro em Soluções de Diagnóstico por Imagem.

Por tradição, nos preocupamos com o impacto que podemos gerar nas sociedades onde atuamos; um impacto que vai além da nossa contribuição na própria área de atuação, fomentando nosso compromisso com a sociedade, a cultura e a educação através da *Fondazione Bracco*. Comemorando 10 anos de atuação no Brasil, confirmamos o nosso compromisso com o país, com a classe médica e com os pacientes, apoiando a publicação: "*Meios de contraste: conceitos e diretrizes*".



GE Healthcare

A GE Healthcare é uma empresa global de tecnologia médica com portfólio amplo de produtos, soluções e serviços para diagnóstico, tratamento e monitoramento clínico. Com raízes em empresas pioneiras e inovadoras há mais de 120 anos, consolidou suas atividades em equipamentos e medicamentos dedicados ao diagnóstico de alta precisão.

A divisão *Pharmaceutical Diagnostics* é líder no desenvolvimento e fabricação de **meios de contraste** para **Radiologia diagnóstica e intervencionista**: Omnipaque® (ioexol) e Visipaque® (iodixanol) – iodados; Omniscan® (gadodiamida) e Clariscan® (ácido gadotérico)* – gadolínicos; e **radiofármacos** para diagnóstico em **Medicina Nuclear**, destacando-se: Datscan™ (ioflupano-I123)* – para Síndrome de Parkinson e Demência por Corpos de Lewy e Vizamyl™ (flutemetamol)* – para Doença de Alzheimer.

Estima-se que em todo mundo, a cada segundo em média, 3 pacientes são diagnosticados com os produtos da GE Healthcare. Nosso propósito é melhorar vidas e é por isso que continuamos evoluindo constantemente e trazendo soluções completas para médicos e seus pacientes.

*Os produtos citados estão sujeitos a regulações do governo e podem não estar disponíveis. O embarque e a efetivação da comercialização só poderão acontecer se o registro estiver aprovado no país.

Empresa de origem francesa, cotada na Euronext Paris, a **Guerbet** é pioneira no campo de meios de contraste, com mais de 90 anos de experiência, sendo uma das líderes em seu segmento. Atualmente, a Guerbet é um grupo internacional, com mais de 80% de suas vendas geradas fora da França, apresentando importantes produtos trabalhados desde a sua fase de Pesquisa e Desenvolvimento até sua distribuição, dentro da Radiologia Diagnóstica e da Radiologia Intervencionista e que são vitais para o bom diagnóstico e qualidade de vida dos pacientes. Possui 9 instalações especializadas de fabricação ao redor do mundo (França, Irlanda, Brasil, EUA e Canadá).

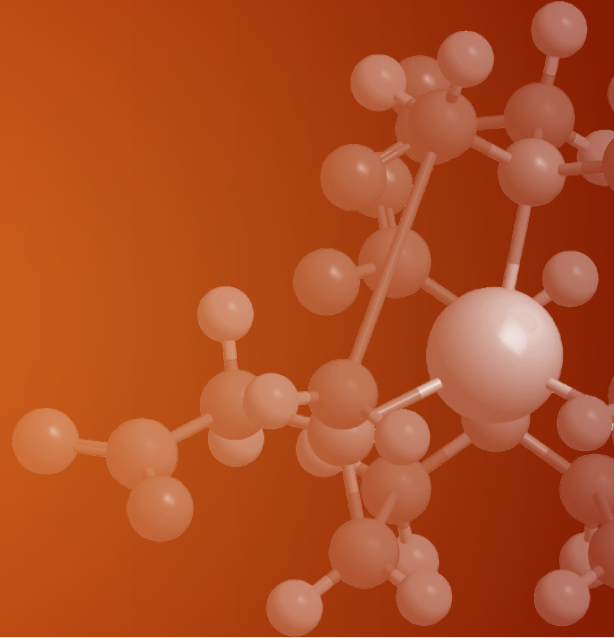
Em seu portfólio estão produtos farmacêuticos para fins diagnósticos, como agentes de contraste para ressonância magnética e para imagens de raio-X, Soluções e Serviços de Diagnóstico e Imagens incluindo injetoras, descartáveis e programas de softwares, além de produtos para Radiologia Intervencionista, como microcateteres, sistema de mistura e injeção para quimioembolização transarterial convencional (cTACE) e contraste iodado a base de óleo. Possui também parcerias com empresas renomadas na área de Inteligência Artificial, auxiliando o radiologista na avaliação de imagens para o diagnóstico de câncer hepático e prostático ou para o diagnóstico e acompanhamento de doenças neurológicas, como esclerose múltipla, demência, lesão neurológica traumática, epilepsia e acidente vascular cerebral.

Presente no Brasil desde 1974, com sua planta industrial no Rio de Janeiro e parte administrativa atualmente em São Paulo, a **Guerbet** conta com mais de 200 funcionários em todo país, atendendo renomados grupos, hospitais e centros médicos do Brasil, além de exportar para muitos países da América Latina.

Capítulo 1

MEIOS DE CONTRASTE IODADOS

Marco Lauzi



doi: <http://dx.doi.org/10.46664/meios-de-contraste-1>

-
- HISTÓRIA DOS MEIOS DE CONTRASTE IODADOS DESDE A ERA PRÉ-IODADO
 - PRINCÍPIOS BÁSICOS
 - ESTRUTURA QUÍMICA E CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS
 - Ionicidade
 - Osmolalidade
 - Viscosidade
 - Hidrofilia
 - VIAS DE ADMINISTRAÇÃO
 - ESPECIFICAÇÕES DOS MEIOS DE CONTRASTE IODADOS

HISTÓRIA DOS MEIOS DE CONTRASTE IODADOS DESDE A ERA PRÉ-IODADO

O primeiro estudo “contrastado” foi realizado em 1897 por Theodore Tuffier, em que o mesmo inseriu um estilete de metal em um cateter ureteral deixando-o opaco e delineando o curso do ureter⁽¹⁾. Em 1904, Klose antecipou a pielografia retrógrada quando afirmou que uma suspensão de subnitrato de bismuto injetada após a passagem do cateter poderia servir para preencher a pelve renal. No entanto, preocupado com os possíveis efeitos irritantes da suspensão, nunca tentou esta técnica. Naqueles dias, os cateteres ureterais não eram opacos, mas Hurry Fenwick foi capaz de produzir cateteres radiopacos impregnando suas paredes com óxido de ferro⁽¹⁾.

O preenchimento vesical foi realizado pela primeira vez em cadáveres em 1902 por Von Zeissl e Holz knecht e em paciente vivo por Wittek em 1903, os quais utilizaram o ar como meio de contraste. Foi Wulff, em 1904, o primeiro a fazer uso de um meio de contraste radiopaco para estudos de cistografia, preenchendo a bexiga e um enorme divertículo com uma suspensão de 10% de subnitrato de bismuto em amido. Wulff advertiu sobre o uso de ar, alertando sobre os possíveis riscos da insuflação de ar intravesical, bem como afirmou que sua técnica permitia resultados muito mais precisos. Mas apesar dos relatos de Wulff, o uso de meio de contraste gasoso persistiu por muitos anos⁽¹⁾.

Na busca por um meio de contraste radiopaco que seja seguro para utilização no trato urinário, em 1905, Fritz Voelcker e Alexander von Lichtenberg publicaram seus primeiros resultados com Colargol, uma suspensão coloidal de prata. Colargol era usado há algum tempo como antisséptico local, como, por exemplo, para a prevenção de oftalmia neonatal, porém em uma concentração baixa e sem efeito radiopaco. Para se obter um efeito radiopaco, era necessário aumentar a concentração do Colargol. Preocupados com os potenciais efeitos deletérios de concentrações mais altas, Voelcker e von Lichtenberg testaram o procedimento em si mesmos. Sem a constatação de efeitos danosos, realizaram o procedimento em pacientes, também sem efeitos adversos aparentes. Motivados pelo sucesso da cistografia com Colargol, em 1906, estenderam seus experimentos ao rim, publicando um artigo com o seu uso em pielografia, revolucionando o diagnóstico de doenças do trato urinário superior⁽¹⁾.

Desde então, o Colargol rapidamente tornou-se o meio de contraste de escolha para pielografia; entretanto, não era isento de riscos, com relatos de lesão renal severa e até mesmo morte. Além disso, alguns inconvenientes eram reportados com o seu uso, como por exemplo: custo elevado, extremamente viscoso, de difícil preparo e aderiu em tudo com o que entrava em contato, exigindo grande cuidado na sua utilização⁽¹⁾.

Na tentativa de contornar estes inconvenientes, preparações com prata foram testadas, porém com resultados frustrantes. Em 1915, Burns introduziu o nitrato de tório (primeiro sal solúvel) como um possível substituto do Colargol, porém sendo depois observados efeitos irritantes, adstringentes e trombóticos, o que levou ao abandono do seu uso após dois ou três anos. Em 1918, Cameron introduziu o uso de iodeto de sódio em pielografias, não evidenciando toxicidade renal. Estudos subsequentes com o uso de iodeto de sódio demonstraram experiências

clínicas favoráveis com seu uso, sendo estabelecido como meio de contraste de escolha para a pielografia, e assim permaneceu por uma ou mais décadas até a chegada de uma nova geração de meios de contraste⁽¹⁾.

Logo após a Primeira Guerra Mundial, um grupo de Frankfurt trabalhava no desenvolvimento de substâncias antimicrobianas à base de arsênico incorporado em anéis piridínicos. Um destes compostos, o Selectan, parecia promissor e, neste ponto, Arthur Binz e seu grupo, de Berlim, verificaram que, ao substituir o arsênico por iodo, criavam um grupo de compostos tão eficaz quanto os que continham arsênico, porém mais bem tolerados, sendo denominado de *Selectan Neutral*. Durante a avaliação do produto em coelhos (e mais tarde em humanos), notaram que a concentração de iodo na urina era alta e que esta se tornava radiopaca, mas as imagens não eram satisfatórias. O desenvolvimento prosseguiu até o *Uroselectan*, que oferecia imagens satisfatórias com alta tolerabilidade.

Em 1952, os compostos piridínicos foram substituídos pelo primeiro meio de contraste tri-iodado para urografia, o acetrisoato de Wallingford. A introdução do composto mais seguro diatrizoato (Hypaque[®]), em 1954, foi um grande avanço, mas mais tarde começou a dividir o mercado com o iotalamato (Conray[®]) introduzido em 1963⁽¹⁾. Esses meios de contraste permaneceram por muitas décadas como os meios de contraste de escolha, principalmente em estudos de urografia excretora e pielografia retrógrada. Entretanto, como são meios de contraste de alta osmolalidade (osmolalidade cinco a oito vezes maior do que a do plasma) e, conseqüentemente, apresentam mais risco de efeitos tóxicos e hemodinâmicos, eles começaram a ser progressivamente substituídos por meios de contraste de baixa osmolalidade, os quais vêm sendo cada vez mais utilizados nos dias de hoje^(1,2).

PRINCÍPIOS BÁSICOS

Os raios X são utilizados em diagnóstico por imagem por possuírem frequência e energia várias vezes superiores à luz visível e, conseqüentemente, são capazes de penetrar e atravessar os tecidos. A radiação que emerge do organismo é detectada por filmes analógicos ou por uma variedade de meios digitais. Os meios de contraste alteram as respostas dos tecidos à radiação eletromagnética, aumentando as diferenças entre eles nas imagens⁽³⁾. Por esta razão, os meios de contraste são especialmente úteis para visualização de vasos sanguíneos, estudos fisiológicos e funcionais, além da caracterização e aumento da conspicuidade das lesões⁽⁴⁾.

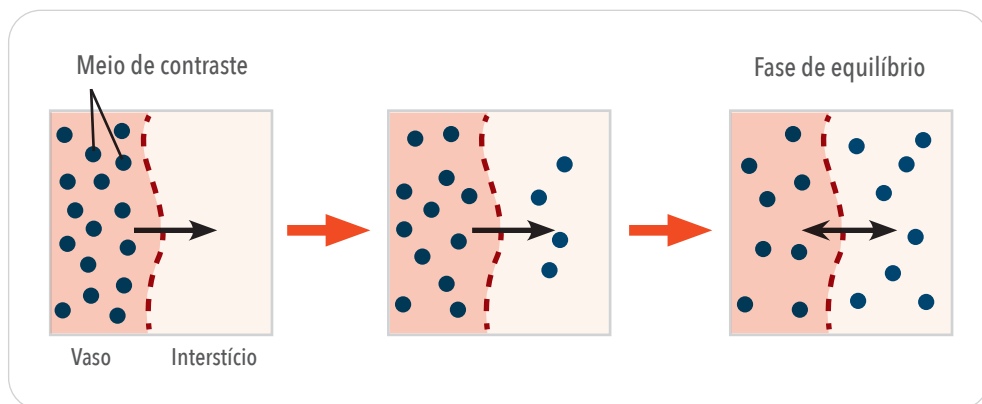
O modo de ação dos meios de contraste iodados é simples: eles aumentam a absorção dos raios X no tecido onde se encontram, com conseqüente aumento do contraste entre os tecidos adjacentes. Este aumento de contraste depende da quantidade de iodo presente no tecido, que por sua vez é dependente da distribuição do meio de contraste entre o plasma e os espaços intersticiais⁽⁴⁾.

A farmacocinética dos meios de contraste iodados pode ser descrita como um modelo bi-compartimental (figura 1) formado pelo plasma e pelo espaço intersticial (extravascular e extracelular). Quando um meio de contraste é administrado, a concentração plasmática aumenta e há uma transferência do meio de contraste para o interstício, reduzindo a concentração plasmática. Em determinado momento, a concentração intersticial crescente e a concentração plasmática decrescente

se igualam. Este é o ponto de equilíbrio fisiológico, transitório, no qual não existe troca entre os compartimentos⁽⁴⁾.

FIGURA 1 – Ilustração do modelo bi-compartimento de equilíbrio osmótico.

As partículas migram do lado de maior concentração para o lado de menor concentração, até que as concentrações nos dois lados da membrana sejam iguais



Uma vez que a concentração plasmática continua a diminuir como resultado da excreção renal, o gradiente se inverte e o meio de contraste é transferido do interstício para o plasma até a completa eliminação por filtração glomerular⁽⁵⁾.

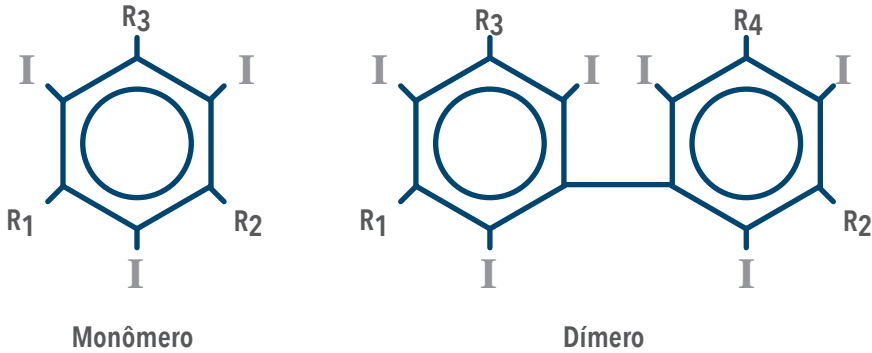
ESTRUTURA QUÍMICA E CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

Os meios de contraste iodados hidrossolúveis são soluções estéreis contendo iodo⁽⁵⁾. O atributo mais significativo dos meios de contraste iodados é seu conteúdo de iodo. O alto peso atômico do iodo é responsável pela radiodensidade e pelo aumento do contraste entre os tecidos adjacentes⁽⁶⁾.

A estrutura básica dos meios de contraste iodados é caracterizada por um anel benzênico com três átomos de iodo. Cadeias laterais são modificadas com grupos hidroxila e outras moléculas e definem as propriedades de cada meio de contraste.

Os meios de contraste podem ser monômeros (um anel benzênico) ou dímeros (dois anéis benzênicos) (figura 2). Em ambos os casos, quatro características físico-químicas – ionicidade, osmolalidade, viscosidade e hidrofília – possuem distintos papéis na tolerabilidade de cada meio de contraste⁽⁶⁾.

FIGURA 2 – Estrutura dos meios de contraste iodados de acordo com o número de anéis de benzeno. A estrutura básica é formada por um anel de benzeno e três átomos de iodo (I). Na figura, observamos a diferença molecular de um monômero (um anel benzênico e três átomos de iodios) e dímero (dois anéis benzênicos e seis átomos de iodo)

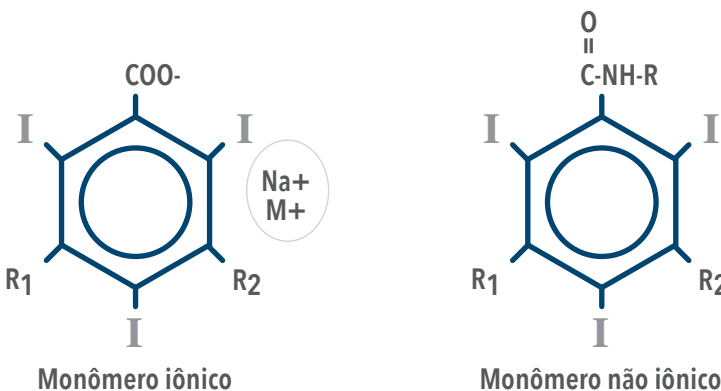


Ionicidade

Os meios de contraste iodados podem ser classificados em iônicos ou não iônicos. Os compostos iônicos se dissociam no plasma em um ânion (porção radiopaca composta pelo anel benzênico com átomos de iodo e grupo carboxilato) e um cátion (composto por sódio e/ou meglumina). Tanto o ânion quanto o cátion são osmoticamente ativos⁽⁶⁾ e, por esta razão, de modo geral, os compostos iônicos possuem uma osmolalidade mais alta (figura 3).

FIGURA 3 – Diferenças entre os meios de contraste iônicos e não iônicos.

Os meios de contraste iônicos se dissociam no plasma em um ânion (anel benzênico tri-iodado e com grupo carboxilado COO⁻) e um cátion (sódio – Na⁺ ou meglumina – M⁺), sendo ambos osmoticamente ativos. Os meios de contraste não iônicos não se dissociam no plasma, permanecendo em sua fórmula original.



Existem evidências experimentais de que os compostos iônicos possuem propriedades antitrombóticas, ao contrário dos meios de contraste não iônicos, que apresentam propriedades pró-trombóticas⁽⁷⁾. Por esta razão, esta classe de agentes tem sido utilizada com frequência nos procedimentos de cardiologia intervencionista, em que esta propriedade, sinérgica à anticoagulação rotineira do procedimento, contribuiria para redução de complicações.

A razão entre o número de átomos de iodo e o número de partículas dissolvidas em uma solução é uma característica importante dos meios de contraste iodados, pois está associada à sua capacidade de contrastação (diretamente relacionada ao número de átomos de iodo) e a seus efeitos tóxicos e hemodinâmicos (diretamente relacionados ao número de partículas)^(8,9). Quanto maior o número de partículas, maior a osmolalidade dos meios de contraste e, conseqüentemente, maior o efeito tóxico/hemodinâmico, o qual será mais bem detalhado em tópico seguinte^(8,9).

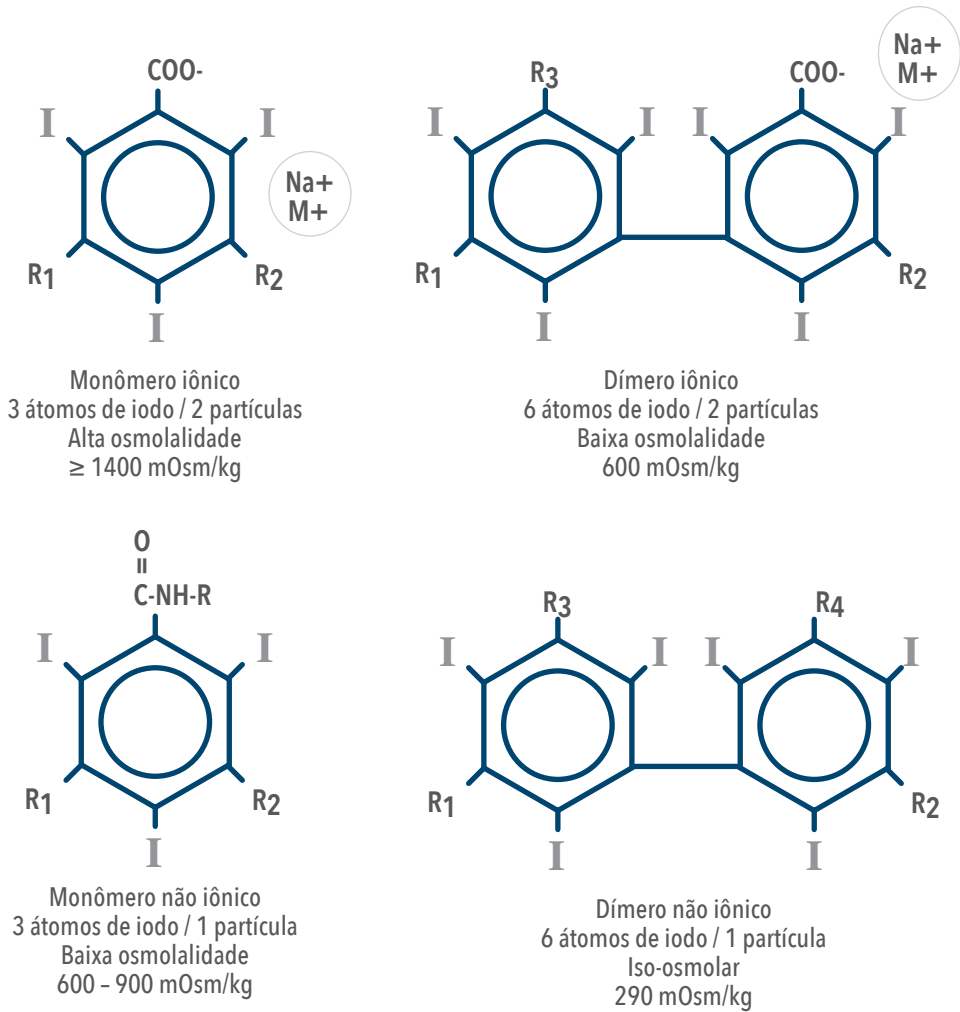
A razão átomos de iodo:partículas dos dímeros não iônicos, dímeros iônicos, monômeros não iônicos e monômeros iônicos – é 6 (6:1), 3 (6:2), 3 (3:1) e 1,5 (3:2), respectivamente. Isso significa que, para se obter uma mesma opacificação, é necessária uma quantidade maior de partículas de um monômero iônico quando comparado a um dímero não iônico^(8,10).

Osmolalidade

Osmolalidade significa número de mols de partículas osmoticamente ativas presentes em solução por quilograma de solvente. Com base na quantidade de partículas osmoticamente ativas necessárias para transportar o iodo aos tecidos (razão átomos de iodo:partículas), os meios de contraste iodados são classificados em três grupos. Meios de contraste com razão iodo:partículas de 6, 3 e 1,5 são classificados respectivamente em iso-osmolares, hipo-osmolares (baixa osmolalidade) e hiperosmolares (alta osmolalidade)⁽¹⁰⁾.

Os meios de contraste de alta osmolalidade (aproximadamente ≥ 1500 mOsm/Kg), também denominados de HOCM (*high-osmolality contrast media*), incluem os monômeros iônicos. Os meios de contraste de baixa osmolalidade (300 – 900 mOsm/Kg), também denominados LOCM (*low-osmolality contrast media*), incluem os monômeros não iônicos e os dímeros iônicos. Os meios de contraste iso-osmolares são aqueles com osmolalidade semelhante à do sangue (cerca de 280-290 mOsm/Kg); denominados também de IOCM (*iso-osmolality contrast media*), incluem os dímeros não iônicos^(11,12). A figura 4 resume os quatro principais tipos de meios de contraste, demonstrando sua classificação e valores de osmolalidade, bem como sua razão iodo:partícula.

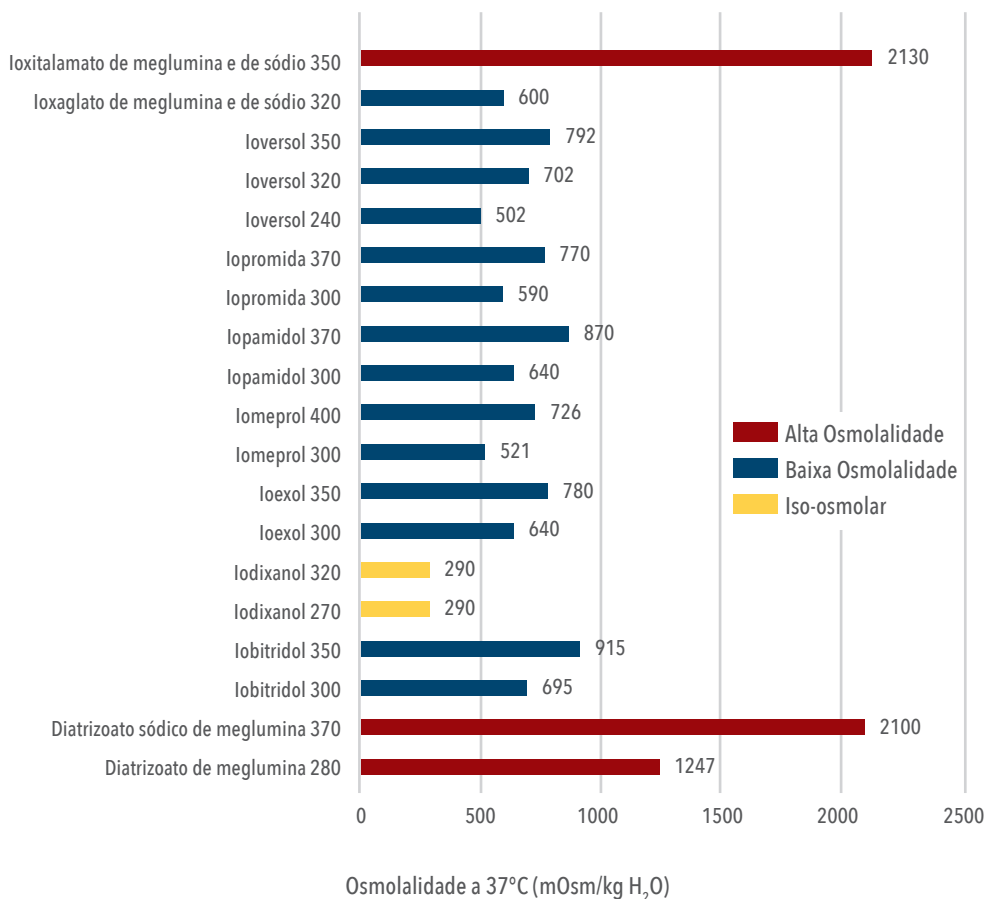
FIGURA 4 – Classificação dos meios de contraste iodados de acordo com sua osmolalidade



O gráfico 1 demonstra os valores de osmolalidade de diversos meios de contraste iodados a uma temperatura de 37°C.

GRÁFICO 1 – Osmolalidade dos meios de contrastaste iodados a 37°C

OSMOLALIDADE



A osmolalidade é uma característica importante, pois tem relação direta com a tolerabilidade dos compostos. Quando um meio de contraste de alta osmolalidade é injetado por via intravascular, há um deslocamento da água do interstício para o interior do vaso (em direção às partículas osmoticamente ativas). Este processo resulta em expansão do volume sanguíneo e pode, por exemplo, levar à descompensação em pacientes com disfunção cardíaca⁽⁶⁾. Além disso, a sobrecarga hídrica resultante desta migração da água para o interior do vaso resulta em vasodilatação e redução da pressão arterial⁽¹³⁾.

Uma série de mecanismos fisiológicos e/ou tóxicos pode ser desencadeada pelo efeito da osmolalidade (osmotoxicidade), como, por exemplo, a alteração da contratilidade cardíaca, sensação de dor e calor local e alteração morfológica das hemácias, entre outros. Em um ambiente em que a osmolalidade é alta, a água pode ser retirada das hemácias resultando em células rígidas e deformadas, incapazes de atravessar os leitos capilares^(6,10). Os efeitos adversos tóxicos e hemodinâmicos serão mais bem detalhados em capítulo específico de reação adversa não renal aos meios de contraste.

Viscosidade

A viscosidade altera o fluxo de injeção intravascular do meio de contraste e pode se tornar um fator limitante, principalmente em injeções manuais^(3,6). A alta viscosidade também pode interferir na diluição do meio de contraste no sangue, causando variação da contrastação final da imagem⁽⁶⁾.

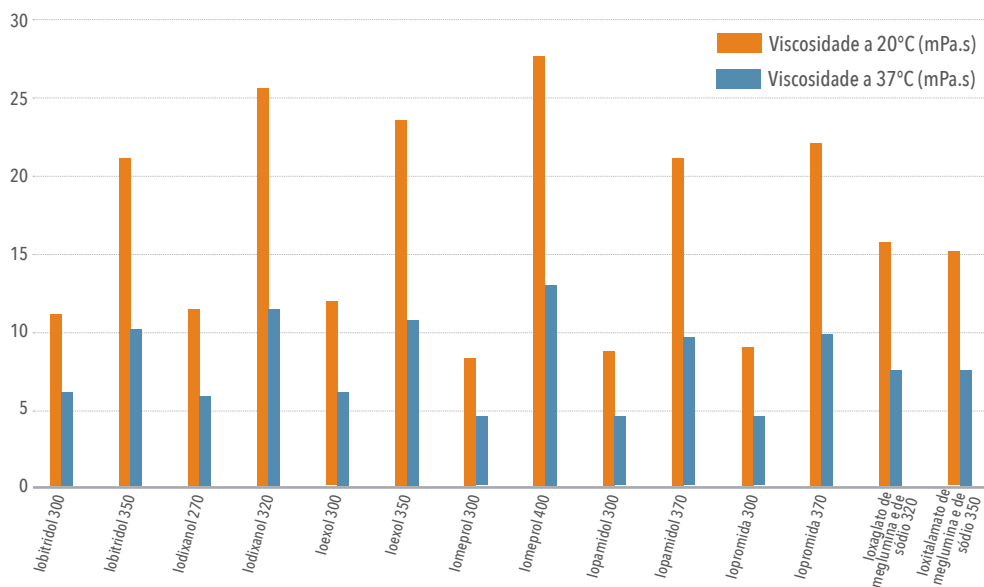
A viscosidade é dependente da concentração do meio de contraste em sua solução, formato da molécula e interação entre o meio de contraste e as moléculas de água. A evolução de meios de contraste iônicos para não iônicos, ao mesmo tempo que reduziu a osmolalidade e toxicidade, determinou um aumento da viscosidade⁽³⁾.

Os meios de contraste de alta osmolalidade possuem moléculas pequenas e com menor tendência a agregação que os de baixa osmolalidade e, principalmente, iso-osmolares, sendo estes últimos (dímeros não iônicos) os meios de contraste mais viscosos⁽³⁾.

A temperatura afeta diretamente a viscosidade. O aquecimento dos meios de contraste à temperatura corporal reduz a viscosidade de todos os compostos, permitindo mais velocidade de injeção (gráfico 2)^(6,14). O pré-aquecimento do meio de contraste iodado é considerado uma boa prática e é indicado principalmente em certas ocasiões, como velocidade de injeção maior que 5 mL/s, uso de meio de contraste viscoso, injeção intra-arterial com cateter de pequeno calibre e para injeções intravenosas de estudos dinâmicos que necessitem de tempo e pico de realce otimizados para melhor contrastação⁽¹⁴⁾.

GRÁFICO 2 – Viscosidade dos meios de contraste iodados de acordo com variações da temperatura em graus Celsius (°C)

VISCOSIDADE (mPa.s) EM DIFERENTES TEMPERATURAS (°C)



Hidrofilia

A tolerância do meio de contraste iodado também está relacionada à sua hidrofilia, uma vez que, quanto mais hidrofílico, menor sua quimiotoxicidade e conseqüentemente maior sua tolerância^(5,15,16). A quimiotoxicidade está relacionada à propriedade química do meio de contraste iodado e pode determinar a ocorrência de reações adversas⁽⁵⁾. Por definição, quimiotoxicidade é descrita como uma interação entre a molécula do meio de contraste e as proteínas plasmáticas ou membranas celulares, podendo interferir no funcionamento celular e de organelas, no bloqueio de enzimas e na liberação de substâncias vasoativas^(5,15).

Para reduzir as interações lipofílicas com o anel de benzeno, grupos hidroxila (OH) são posicionados ao redor da molécula, criando uma espécie de “escudo” e evitando a interação da região lipofílica do anel benzênico com as membranas celulares, bem como aumentando a sua solubilidade^(5,15,17).

Vários fatores contribuem para maior ou menor eficácia deste “escudo”. O número de radicais presentes em cada molécula e a rigidez deste “escudo” variam entre os compostos e desempenham papel fundamental na tolerabilidade de cada meio de contraste⁽¹⁷⁾.

Uma forma de conseguir reduzir as chances reações adversas do meio de contraste é diminuir não somente sua quimiotoxicidade, mas também sua osmotoxicidade (ionicidade). A substituição de um grupo carboxila na molécula (COO-, responsável pela característica iônica) por uma estrutura hidrofílica (OH), resultará

em uma molécula não iônica, hidrofílica, solúvel em água e com menor toxicidade química e osmolar⁽⁸⁾.

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

- **Via intravascular** – Após administração intravascular, os meios de contraste iodados são imediatamente diluídos no plasma sanguíneo e rapidamente distribuídos para o espaço extracelular. Como sua ligação a proteínas é muito baixa, principalmente para os meios de contraste não iônicos, não há aparentemente depósito significativo do meio de contraste nos tecidos⁽⁶⁾. Os meios de contraste não são biodegradados, sendo eliminados na sua forma íntegra quase que exclusivamente pela via renal (< 1% por vias extrarrenais, como vias biliares, mucosa intestinal e leite materno, por exemplo)^(8,10). Em pacientes com função renal normal, a meia vida de eliminação do meio de contraste é de cerca de duas horas, sendo cerca de 75% do meio de contraste excretado dentro de quatro horas⁽¹⁰⁾. Em pacientes com função renal severamente reduzida, até 20% da dose administrada é excretada nas fezes durante as primeiras 48 horas⁽⁶⁾.
- **Via oral ou retal** – Como a absorção dos meios de contraste iodados após administração oral ou retal é muito pequena, a administração enteral apresenta geralmente poucas reações adversas ou efeitos farmacológicos conhecidos^(6,18). Reações adversas moderadas ou severas são raras, sendo mais frequentemente reportadas em indivíduos com antecedente de reação adversa após uso do contraste intravascular ou em pacientes com doença inflamatória intestinal ativa que apresenta menor proteção à absorção do meio de contraste⁽¹⁸⁾. Vale ressaltar que o uso de meios de contraste iodados de alta osmolalidade por via oral pode determinar um maior influxo de líquido para o interior do trato gastrointestinal, e, caso sejam aspirados, podem gerar um influxo de líquido para o interior do alvéolo pulmonar e causar pneumonite química⁽¹⁴⁾. Dessa maneira, em pacientes de risco para influxo de líquidos ou aspiração, deve-se preferir os meios de contraste iodados de baixa osmolalidade em detrimento dos de alta osmolalidade⁽¹⁴⁾. É importante salientar que a maioria dos meios de contraste iodados não possui indicação formal para utilização por estas vias, sendo considerados *off-label*.
- **Via intracavitária** – Uma vez administrados por essa via, os meios de contraste conseguem ser rapidamente absorvidos pelos tecidos circunjacentes e eliminados quase que exclusivamente pelos rins. Exames da cavidade uterina (histerossalpingografia) envolvem a quase imediata drenagem do meio de contraste da cavidade após conclusão do procedimento radiográfico⁽⁶⁾.
- **Via intratecal** – Muitos meios de contraste são neurotóxicos e a administração equivocada de um meio de contraste iônico por via intratecal pode resultar em eventos adversos sérios, como morte, convulsões, hemorragia cerebral, coma, hipertermia e edema cerebral, entre outros⁽⁶⁾.

A maioria dos agentes iônicos possui em sua bula uma advertência formal de que são contraindicados para uso intratecal. Por outro lado, a maioria dos agentes não iônicos não possui registro formal para este tipo de administração e sua utilização é considerada *off-label*.

ESPECIFICAÇÕES DOS MEIOS DE CONTRASTE IODADOS

Nome genérico	Concentração de iodo (mg/mL)	Nome comercial	Estrutura
Diatrizoato de meglumina	280	Reliev® (Bracco)	Monômero
Diatrizoato sódico de meglumina	370	Pielograf® (Bracco)	Monômero
lobitridol	300	Henetix® (Guerbet)	Monômero
lobitridol	350	Henetix® (Guerbet)	Monômero
Iodixanol	270	Visipaque® (GE Healthcare)	Dímero
Iodixanol	320	Visipaque® (GE Healthcare)	Dímero
Ioexol	300	Omnipaque® (GE Healthcare)	Monômero
Ioexol	350	Omnipaque® (GE Healthcare)	Monômero
Iomeprol	300	Iomeron® (Bracco)	Monômero
Iomeprol	400	Iomeron® (Bracco)	Monômero
Iopamidol	300	Iopamiron® (Bracco)	Monômero
Iopamidol	370	Iopamiron® (Bracco)	Monômero
Iopromida	300	Ultravist® (Bayer)	Monômero
Iopromida	370	Ultravist® (Bayer)	Monômero
Ioversol	240	Optiray® (Guerbet)	Monômero
Ioversol	320	Optiray® (Guerbet)	Monômero
Ioversol	350	Optiray® (Guerbet)	Monômero
Ioxaglato de meglumina e de sódio	320	Hexabrix® (Guerbet)	Dímero
Ioxitalamato de meglumina e de sódio	350	Telebrix 35® (Guerbet)	Monômero

Ionicidade	Osmolalidade	Osmolalidade a 37 °C (mOsm/kg H ₂ O)	Viscosidade a 20°C (mPa.s)	Viscosidade a 37°C (mPa.s)
lônico	Alta Osmolalidade	1247	---	4,1
lônico	Alta Osmolalidade	2100	---	9,1
Não lônico	Baixa Osmolalidade	695	11	6
Não lônico	Baixa Osmolalidade	915	21	10
Não lônico	Iso-osmolar	290	11,3	5,8
Não lônico	Iso-osmolar	290	25,4	11,4
Não lônico	Baixa Osmolalidade	640	11,6	6,1
Não lônico	Baixa Osmolalidade	780	23,3	10,6
Não lônico	Baixa Osmolalidade	521	8,1	4,5
Não lônico	Baixa Osmolalidade	726	27,5	12,6
Não lônico	Baixa Osmolalidade	640	8,8	4,7
Não lônico	Baixa Osmolalidade	870	20,9	9,4
Não lônico	Baixa Osmolalidade	590	8,9	4,7
Não lônico	Baixa Osmolalidade	770	22	10
Não lônico	Baixa Osmolalidade	502	4,6*	3,0
Não lônico	Baixa Osmolalidade	702	9,9*	5,8
Não lônico	Baixa Osmolalidade	792	14,3*	9,0
lônico	Baixa Osmolalidade	600	15,7	7,5
lônico	Alta Osmolalidade	2130	15,1	7,5

* Viscosidade a 25°C
Referências: (19,20)

REFERÊNCIAS

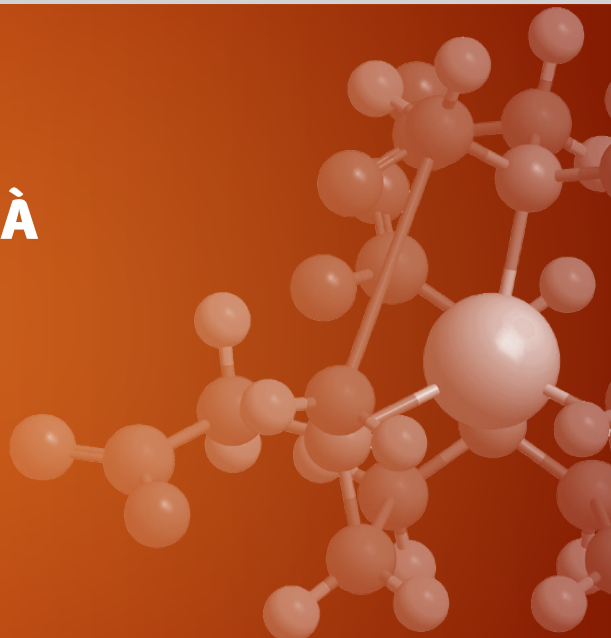
1. Pollack HM. History of iodinated contrast media. In: Trends in contrast media [Internet]. 1999;3–19. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-59814-2_1
2. Grainger RG. Development of intravascular contrast agents: the first 100 years. In: Advances in X-Ray Contrast. 1998;89-96.
3. Reddinger Jr WL. Contrast media part I. Omaha (NE). 1996 Nov.
4. Dawson P, Cosgrove DO GR. Textbook of contrast media. Oxford: Isis Medical Media; 1999.
5. Almen T. The etiology of contrast medium reactions. Invest Radiol. 1994;29(Supplement):S37–45.
6. Widmark JM. Imaging-related medications: a class overview. Proc (Baylor Univ Med Center). 2007;20(4):408–17.
7. Manoukian S. Experimental and clinical evidence for ionic, low-osmolar contrast media for thrombolysis and major adverse cardiac event reduction in the setting of percutaneous coronary intervention. J Invasive Cardiol. 2010;22(March).
8. Katzberg RW. Urography into the 21st century: New contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. Radiology. 1997;204(2):297–312.
9. Pasternak JJ, Williamson EE. Clinical pharmacology, uses, and adverse reactions of iodinated contrast agents: A primer for the non-radiologist. Mayo Clinic Proceedings. 2012;87(4):390–402. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.01.012>
10. Thomsen HS, Morcos SK. Radiographic contrast media. BJU Int [Internet]. 2000;86 Suppl 1:1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10961269>
11. Yang JS, Peng YR, Tsai SC, Tyan YS, Lu CC, Chiu HY, et al. The molecular mechanism of contrast-induced nephropathy (CIN) and its link to in vitro studies on iodinated contrast media (CM). Biomed. 2018;8(1):1–11.
12. Pasternak JJ, Williamson EE. Clinical pharmacology, uses, and adverse reactions of iodinated contrast agents: A primer for the non-radiologist. Mayo Clin Proc [Internet]. 2012;87(4):390–402. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.01.012>
13. Katzberg RW, Bush WH LE. Iodinated contrast media. In: HM P, BL M, editors. Clinical Urography. 2nd ed. Philadelphia; 1999;19–66.
14. Members of the ACR Committee on Drugs and Contrast Media. ACR Manual on Contrast Media [Internet]. American College of Radiology. 2020. Available from: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf
15. Morcos SK, Dawson P, Pearson JD, Jeremy JY, Davenport AP, Yates MS, et al. The haemodynamic effects of iodinated water soluble radiographic contrast media: A review. Eur J Radiol. 1998;29(1):31–46.
16. Stratta P, Quaglia M, Airoldi A, Aime S. Structure-function relationships of iodinated contrast media and risk of nephrotoxicity. Curr Med Chem [Internet]. 2012;19(5):736–43. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=0929-8673&volume=19&issue=5&spage=736>
17. Violon D. Stabilization of the hydrophilic sphere of non-ionic monomers: Are all protected in a similar way? Br J Radiol. 2001;74(888):1097–102.

18. Beckett KR, Moriarity AK, Langer JM. Safe use of contrast media: What the radiologist needs to know. *RadioGraphics* [Internet]. 2015;35(6):1738–50. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.2015150033>
19. ANVISA. Bulário Eletrônico [Internet]. [acesso em 23 dez 2019]. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp
20. Thomsen HS, Bellin M-F, Jakobsen JÅ, Webb JAW. Contrast media classification and terminology. *Contrast Media* [Internet]. 2014;3–11. Available from: http://link.springer.com/10.1007/174_2013_864

Capítulo 2

MEIOS DE CONTRASTE À BASE DE GADOLÍNIO

*Fernando Poralla
Bruna Garbugio Dutra*



doi: <http://dx.doi.org/10.46664/meios-de-contraste-2>

- O ÍON GADOLÍNIO
- EFEITO PARAMAGNÉTICO
- ESTRUTURA QUÍMICA
- OSMOLALIDADE E VISCOSIDADE
- RELAXATIVIDADE E CONCENTRAÇÃO
- BIODISTRIBUIÇÃO
 - Meios de contraste extracelulares
 - Meios de contraste *blood pool*
 - Meios de contraste órgão-específico
 - Meios de contraste hepatoespecíficos
- AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE
 - Transmetalção
- ESTABILIDADE *VERSUS* DEPÓSITO DE GADOLÍNIO E FIBROSE SISTÊMICA NEFROGÊNICA
- ESPECIFICAÇÕES DOS MEIOS DE CONTRASTE À BASE DE GADOLÍNIO

Os meios de contraste paramagnéticos são utilizados na ressonância magnética (RM) para aprimorar o contraste entre os tecidos avaliados, melhorando a qualidade final da imagem⁽¹⁾. Esses meios de contraste são denominados de paramagnéticos, pois são constituídos de íons metálicos com elétrons não pareados, os quais têm propriedades paramagnéticas. Dentre os possíveis íons metálicos utilizados em meios de contraste paramagnéticos, temos o ferro (Fe^{3+}), manganês (Mn^{2+}), lantanídeo (La^{3+}) e gadolínio (Gd^{3+}), sendo este o mais amplamente utilizado na prática clínica⁽²⁾.

Desde sua aprovação regulatória no fim da década de 1980, estima-se que mais de 450 milhões de doses de meios de contraste à base de gadolínio foram administradas mundialmente⁽³⁾. Atualmente são oito meios de contraste à base de gadolínio disponíveis para uso clínico (quadro 1).

QUADRO 1 – Meios de contraste à base de gadolínio disponíveis no mercado

Nome genérico / Acrônimo	Nome comercial (fabricante)
Gadopentetato de dimeglumina / Gd-DTPA	Magnevistan® (Bayer)
Gadoterato de meglumina / Gd-DOTA	Dotarem® (Guerbet)
Gadoteridol / Gd-HP-DO3A	ProHance® (Bracco)
Gadodiamida / Gd-DTPA-BMA	Omniscan® (GE Healthcare)
Gadoversetamida / Gd-DTPA-BMEA	Optimark® (Guerbet)
Gadobutrol / Gd-BT-DO3A	Gadovist® (Bayer)
Gadoxetato dissódico / Gd-EOB-DTPA	Primovist® (Bayer)
Gadobenato de dimeglumina / Gd-BOPTA	MultiHance® (Bracco)

Neste capítulo, abordaremos os princípios básicos e propriedades físico-químicas dos meios de contraste à base de gadolínio disponíveis no mercado.

O ÍON GADOLÍNIO

O íon gadolínio é um metal da família dos lantanídeos e do grupo de terras raras, apresentando número atômico de 64 e peso atômico de 157. Em sua forma livre, é considerado altamente tóxico, podendo levar à necrose lobular central hepática, degeneração esplênica, inibição enzimática, bloqueio dos canais de cálcio e uma variedade de anormalidades hematológicas associadas⁽⁴⁾.

Para que possa ser utilizado como meio de contraste para uso clínico, o íon gadolínio necessita estar fortemente ligado a um quelante, para que se evitem os efeitos tóxicos relacionados à sua forma livre⁽²⁾.

O íon gadolínio possui nove possíveis sítios de ligação, em que ligantes (moléculas ou átomos) se ligam diretamente ao gadolínio através de ligações covalentes, nas quais pares de elétrons são compartilhados e cedidos ao íon metálico pelo ligante⁽⁴⁾. Um tipo clássico de quelante usado para a formação de meios de contraste apresenta oito átomos doadores⁽⁵⁾. Então, uma vez quelado o íon gadolínio, dos seus nove sítios ligantes, oito estão ocupados pelo quelante e um está conectado a uma molécula de água. Esta ligação única à molécula de água é importante na RM, pois permite a interação do gadolínio com um grande número de moléculas de água, com consequente aumento do sinal na sequência ponderada em T1^(4,5).

EFEITO PARAMAGNÉTICO

Uma das principais razões para a escolha do gadolínio como íon metálico para compor o meio de contraste paramagnético é justificada pela presença de sete elétrons não pareados, os quais são responsáveis pelo efeito paramagnético. Os elétrons não pareados determinam uma alteração da relaxatividade das moléculas de água contida nos tecidos adjacentes, determinando encurtamento dos tempos de relaxação T1 e T2 e resultando em um aumento significativo do sinal na sequência T1, o que facilita o contraste entre as estruturas avaliadas⁽⁶⁾. Vale ressaltar que o encurtamento T2 geralmente ocorre em altas concentrações de gadolínio, o que dificilmente é detectado em doses para uso clínico⁽¹⁾.

ESTRUTURA QUÍMICA

As propriedades químicas dos meios de contraste à base de gadolínio podem variar de acordo com a sua estrutura molecular (macrocíclico *versus* linear) e com a sua ionicidade (iônico *versus* não iônico)⁽⁷⁾. Cada tipo de configuração molecular e ionicidade determinará certa estabilidade da ligação do íon gadolínio ao quelato^(8,9).

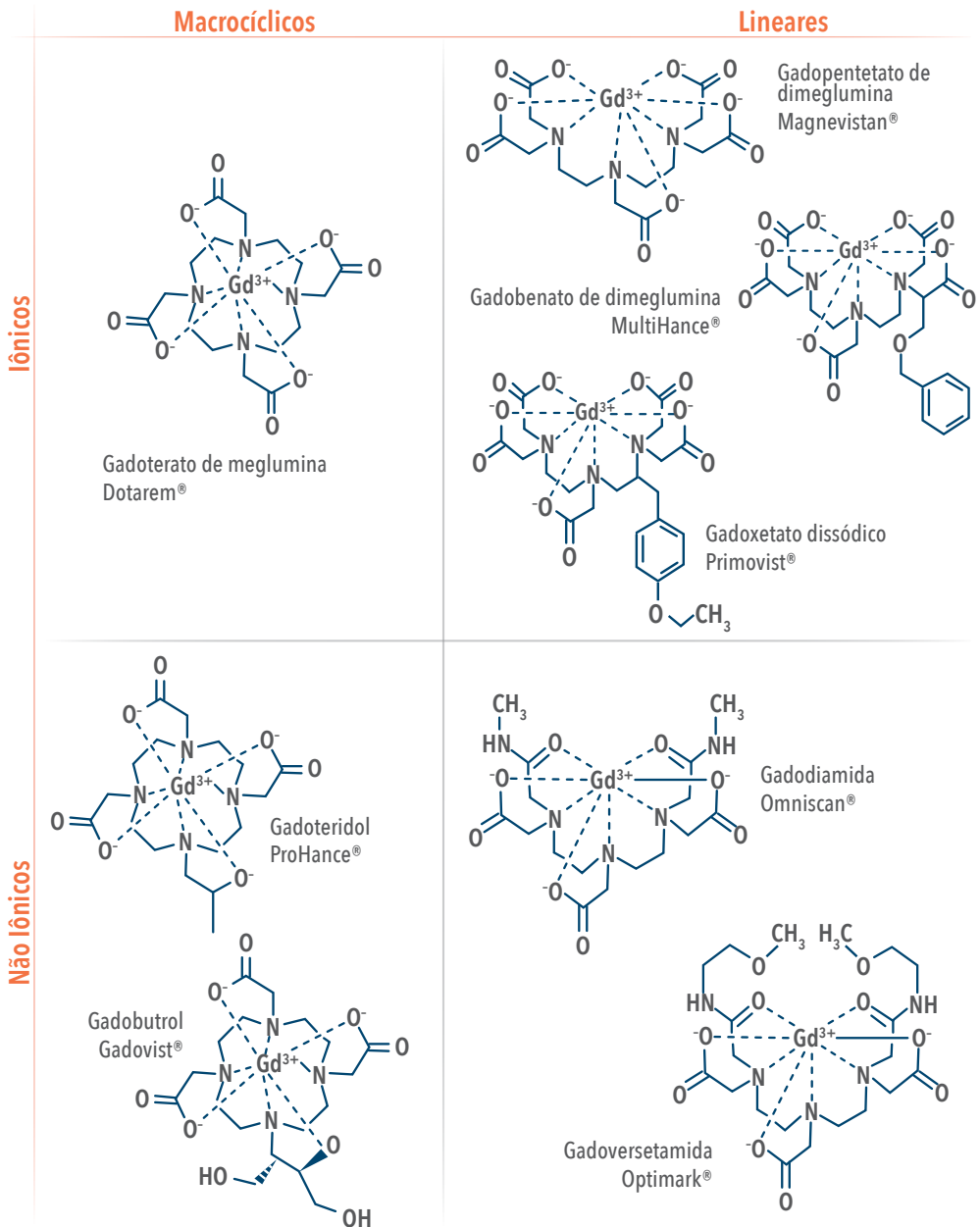
Em relação à estrutura molecular, os meios de contraste podem ser classificados em macrocíclicos ou lineares. Os meios de contraste macrocíclicos apresentam uma formação anelar rígida em sua estrutura, a qual “aprisiona” o íon gadolínio no seu interior, determinando mais proteção do íon gadolínio no interior da molécula. Em contrapartida, os meios de contraste lineares apresentam uma estrutura molecular mais “aberta” e flexível, oferecendo menos proteção e mais exposição do íon gadolínio^(4,8,10).

Outro fator que pode influenciar a estabilidade da ligação do íon gadolínio no interior da molécula de contraste é a sua ionicidade. A ionicidade dos meios de contraste é determinada de acordo com os seus ligantes. Nos meios de contraste iônicos, dos 8 ligantes do íon gadolínio, 5 são ácidos carboxílicos e 3 são átomos aminonitrogênios⁽⁴⁾. A presença de sais de meglumina ou sódio no composto iônico contribui para a característica iônica da molécula⁽¹¹⁾. Já nos meios de contraste não iônicos, o número de ácidos carboxílicos é reduzido de 5 para 3, os quais neutralizam as três cargas positivas do íon gadolínio (Gd^{3+}), deixando o meio de contraste em um estado “neutro”⁽¹¹⁾. Além disso, os dois ácidos carboxílicos reduzidos no meio de contraste não iônico são substituídos por duas metilamidas não

ânicas, as quais apresentam ligações mais fracas ao gadolínio quando comparadas aos ácidos carboxílicos^(4,8).

A figura 1 ilustra os quatro tipos principais de meios de contraste à base de gadolínio, de acordo com suas propriedades químicas.

FIGURA 1 – Tipos de meios de contraste à base de gadolínio de acordo com suas propriedades químicas



De modo geral, os meios de contraste macrocíclicos e iônicos são aqueles com maior estabilidade, e os meios de contraste lineares e não iônicos, os de menor estabilidade⁽¹²⁾. A estabilidade do meio de contraste é um tópico importante, uma vez que meios de contraste mais instáveis estão relacionados a taxas de dissociação do gadolínio da molécula de contraste, a qual está associada à presença de depósito tecidual de gadolínio, bem como maior risco de fibrose sistêmica nefrogênica (FSN). Estes temas, bem como a avaliação da estabilidade dos meios de contraste, serão mais bem detalhados em tópico e capítulo específicos.

OSMOLALIDADE E VISCOSIDADE

A osmolalidade do meio de contraste está relacionada ao número de partículas osmoticamente ativas na solução, sendo geralmente associada a sua ionicidade⁽¹³⁾. Dessa maneira, meios de contraste iônicos tendem a apresentar maior osmolalidade⁽¹⁾.

Meios de contraste de alta osmolalidade estão associados a uma maior taxa de reações adversas, bem como a uma maior toxicidade tecidual local quando há extravasamento^(14,15). Essas associações são muito mais comuns para o uso de meios de contraste iodados, sendo clinicamente menos relevantes para os meios de contraste à base de gadolínio⁽¹³⁾. Uma das explicações para essa menor associação com o uso de meios de contraste à base de gadolínio está no fato de apresentarem uma carga osmolar bem mais baixa quando comparadas aos iodados^(11,13,16,17). Por exemplo, uma dose habitual de Magnevistan® apresenta uma carga osmótica de 27 mOsm (em um paciente de 70 kg), o que determina perturbação de 3% na osmolalidade plasmática⁽¹³⁾. Em comparação, uma injeção de 150 mL de meio de contraste iodado de baixa osmolalidade apresenta cerca de 100 mOsm de carga osmótica, ocasionado então um maior efeito osmolar no organismo⁽¹³⁾. Além disso, a utilização de menores volumes de meios de contraste à base de gadolínio pode determinar menor repercussão hemodinâmica associada^(11,13,16,17).

Em relação à viscosidade dos meios de contraste, sabemos que, quanto menor a viscosidade, maior o conforto para o paciente durante a administração do meio de contraste e, também, mais fácil a sua administração, sendo necessária menor velocidade de injeção⁽¹³⁾. Entretanto, essa relação é menos significativa para os meios de contraste à base de gadolínio quando comparados aos meios de contraste iodados, uma vez que o volume de meio de contraste à base de gadolínio injetado é mais baixo, repercutindo muito pouco na alteração da viscosidade plasmática⁽¹³⁾.

RELAXATIVIDADE E CONCENTRAÇÃO

A eficiência do meio de contraste à base de gadolínio na contrastação de um estudo de RM é dependente de duas características principais: a relaxatividade e concentração local do meio de contraste^(18,19). Quanto maior a relaxatividade e/ou maior a concentração local do meio de contraste, maior será o encurtamento do tempo de relaxação T1, resultado em elevação do sinal em T1 e aumento da contrastação entre os tecidos⁽¹⁸⁾.

A relaxatividade é a capacidade do meio de contraste em alterar os tempos de relaxação dos tecidos⁽²⁰⁾. Essa propriedade do meio de contraste é medida pela velocidade de relaxação longitudinal paramagnética r_1 ou de relaxação transversa paramagnética r_2 de prótons a um determinado campo magnético e a uma certa temperatura, de acordo com diferentes concentrações do meio de contraste⁽¹¹⁾. Em geral, quando há o aumento da força do campo magnético, há uma redução da relaxatividade r_1 e um aumento da relaxatividade r_2 ⁽¹⁹⁾. Ou seja, uma perda relativa de sinal é esperada em campos magnéticos maiores, uma vez que há uma redução da capacidade do meio de contraste em determinar encurtamento do tempo T1 e T2. Entretanto, vale ressaltar que, em campos magnéticos maiores, há um aumento intrínseco do sinal T1 dos tecidos, que acaba contrabalanceando a menor relaxatividade r_1 dos meios de contraste, quando usados tempos de repetição pequenos^(19,20).

O quadro 2 demonstra a relaxatividade (r_1/r_2) dos meios de contraste à base de gadolínio, em campos de 1,5T e 3T.

QUADRO 2 – Concentração, dose e relaxatividade r_1/r_2 dos meios de contraste à base de gadolínio, adaptado de Rohrer e cols.⁽²¹⁾ e Hermann e cols.⁽²³⁾

Nome comercial	Relaxatividade (r_1/r_2)* em campo magnético 1,5T	Relaxatividade (r_1/r_2)* em campo magnético 3T	Concentração (mmol/mL)	Dose (mmol/Kg)**
Magnevistan®	3,9-4,1 / 4,6-5,3	3,7-3,9 / 5,2	0,5	0,1
Dotarem®	3,6 / 4,3	3,5 / 4,9	0,5	0,1
ProHance®	4,1 / 5,0	3,7 / 5,7	0,5	0,1-0,3
Omniscan®	4,3 / 5,2	4,0 / 5,6	0,5	0,1
Optimark®	4,7 / 5,2	4,5 / 5,9	0,5	0,1
Gadovist®	4,7-5,2 / 6,1-7,5	4,5-5,0 / 6,3-7,1	1,0	0,1
Primovist®	6,9 / 8,7	6,2 / 11,0	0,25	0,025
MultiHance®	6,3-7,9 / 8,7-18,9	5,5-5,9 / 11,0-17,5	0,5	0,05-0,1

* Valores em L mmol-1 s-1 (plasma, 37°C).

** As doses podem variar de acordo com o estudo a ser realizado, sendo conveniente sempre consultar o bulário eletrônico da ANVISA em busca das doses indicadas pelos fabricantes para cada situação (www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp).

Podemos observar no quadro 2 que os meios de contraste que apresentam maior relaxatividade são MultiHance® e Primovist®. Observamos também que há variações nos valores de relaxatividade r_1/r_2 entre os diferentes meios de contraste. A diferença nos valores de relaxatividade r_1/r_2 depende de uma série de fatores combinados, sendo os três principais⁽¹⁹⁾:

1. Estrutura do complexo quelato de gadolínio, que determina a proximidade da molécula de água ao íon gadolínio;
2. Constante de tempo que governa a troca entre as moléculas de água, que determina a quantidade de moléculas de água que será efetivamente influenciada pelo íon gadolínio;
3. Dinâmica rotacional da molécula, que determina a eficiência da relaxação spin-rede (*spin-lattice*).

Com o aumento do campo magnético, apesar de observarmos que os valores de relaxatividade r_1 dos meios de contraste diminuem, as diferenças relativas entre os meios de contraste podem ser mantidas ou até aumentadas⁽²⁰⁾.

Além da relaxatividade do meio de contraste, a concentração local do meio de contraste pode influenciar a qualidade da contrastação dos tecidos^(18,19). Como mencionado previamente, a maior a concentração local do meio de contraste determinará um maior encurtamento do tempo de relaxação T1, com elevação do sinal em T1 e aumento da contrastação entre os tecidos⁽¹⁸⁾.

A concentração local do meio de contraste pode ser dependente de diversos fatores, como⁽¹⁸⁾:

1. Concentração do meio de contraste utilizado;
2. Dose injetada (mmol/mL);
3. Taxa de injeção (mL/s);
4. Região de interesse para estudo;
5. Fisiologia cardiovascular de cada paciente.

A dose padrão de gadolínio para uso em RM é geralmente de 0,1 mmol por quilo de peso⁽²⁾, com algumas variações na literatura dependendo das indicações clínicas^(20,24). A maioria dos meios de contraste à base de gadolínio disponíveis no mercado apresenta uma concentração de 0,5 M (0,5 Molar = 0,5 mmol/mL) de gadolínio. O Gadovist® é atualmente o único que apresenta uma concentração de 1 M e o Primovist® possui uma concentração de 0,25 M. O quadro 2 também ilustra as concentrações e dose utilizadas para cada meio de contraste.

Existem diversos estudos comparando as diferenças de imagem em RM utilizando os meios de contraste de concentrações diferentes (1 M versus 0,5 M) mencionados acima. Em uma revisão sistemática sobre o tema, Lancelot e cols⁽²⁵⁾ evidenciaram que houve vantagens no diagnóstico por imagem atribuídas ao uso do Gadovist® (1 M concentração) quando comparado aos demais meios de contraste de concentração 0,5 M, se usadas taxas não equimolares de concentração local dos meios de contraste. Entretanto, não houve diferença diagnóstica por imagem significativa entre os meios de contraste 1 M e 0,5 M quando administrado em condições equimolares (com ajuste de taxa de injeção, dose ou volume administrado)⁽²⁵⁾.

BIODISTRIBUIÇÃO

De acordo com sua biodistribuição, os meios de contrastes à base de gadolínio podem ser divididos em meios de contraste extracelulares, *blood pool* ou órgão-específico.

Meios de contraste extracelulares

São os mais utilizados na prática clínica, apresentando uma biodistribuição bem semelhante aos meios de contraste iodados. Eles também podem ser denominados de meios de contraste intravenosos e têm como principal característica a sua distribuição predominante no espaço extracelular^(1,11). Esses meios de contraste são hidrofílicos e, após a sua injeção intravenosa, saem do meio intravascular e se distribuem rapidamente e livremente para o espaço extracelular (intersticial), sendo excretados posteriormente quase que exclusivamente por via renal⁽²⁶⁾.

Como apresenta excreção quase exclusivamente renal, a eliminação dos meios de contraste extracelulares pode variar dependendo da função renal do paciente⁽²⁷⁾. Em indivíduos com função renal normal, a meia-vida de eliminação é de cerca de 1,5 hora, com 90% do meio de contraste sendo excretado dentro de 12 horas^(11,28). Em pacientes com insuficiência renal, há uma redução da eliminação do meio de contraste, com a meia-vida podendo chegar a 30 horas ou mais^(4,27).

Meios de contraste *blood pool*

São também denominados de “meios de contraste intravasculares”, pois permanecem no meio intravascular por um tempo mais prolongado e são excretados bem mais lentamente quando comparados aos meios de contraste extracelulares⁽¹⁾. O tempo mais prolongado desses meios de contraste no meio intravascular é justificado pelo tamanho de suas macromoléculas, como, por exemplo, a albumina, o que dificulta a passagem do meio de contraste através da membrana endotelial para o compartimento extracelular⁽²⁹⁾. Devido à maior meia-vida plasmática e maior relaxatividade r_1 em comparação aos meios de contraste extracelulares, os meios de contraste *blood pool* são geralmente utilizados em angioRM ou para avaliação de angiogênese tumoral^(16,30).

Meios de contraste órgão-específico

São meios de contraste que são capazes de ser direcionados a um tipo particular de célula ou tecido, como, por exemplo, hepatobiliar-específico^(1,30), o qual será abordado.

Meios de contraste hepatoespecíficos à base de gadolínio

Os meios de contraste hepatoespecíficos apresentam como característica principal a de serem absorvidos por hepatócitos normofuncionantes e serem excretados por via biliar, permitindo que haja a elevação do sinal em T1 do fígado e árvore biliar, e aumentando a razão contraste-ruído entre lesões não hepatocelulares e o fígado⁽³¹⁾. Como são captados por hepatócitos normofuncionantes, é possível diferenciar as lesões de origem hepatocelular^(31,32). A excreção biliar permite melhor contrastação e identificação de eventuais lesões da árvore biliar⁽³²⁾.

Em sua estrutura química, esses meios de contraste apresentam a adição de um anel aromático lipofílico ao seu quelato hidrofílico (figura 1). Esse anel aromático permite a ligação com proteínas plasmáticas ou hepáticas, resultando em uma maior relaxatividade em comparação aos meios de contraste extracelulares (quadro 2) e possibilitando a captação hepática do meio de contraste^(26,33). Como esses meios de contraste apresentam componentes hidrofílico e lipofílico, eles são capazes de serem excretados, respectivamente, pelas vias renal e biliar⁽²⁶⁾.

No mercado brasileiro, os meios de contraste à base de gadolínio com características hepatoespecíficas aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) são o Primovist® e MultiHance®. Esses meios de meios de contraste são administrados por via intravenosa e têm características bicompartimentais. Inicialmente, são distribuídos para o compartimento extracelular (intersticial), onde são adquiridas as fases dinâmicas de contrastação hepática^(27,34,35). Posteriormente, se distribuem para o interior dos hepatócitos normofuncionantes e são excretados pela via biliar, permitindo uma contrastação do fígado e vias biliares⁽³⁵⁾.

Ambos os meios de contraste apresentam excreção renal e hepática, sendo a via hepatobiliar representando cerca de 50% da excreção do Primovist® e cerca de 4-5% da excreção do MultiHance®⁽³²⁾. Como a porcentagem de excreção biliar é menor para o MultiHance®, observa-se uma intensidade de sinal relativamente mais fraca no fígado e árvore biliar, com uma definição pouco consistente de pequenos ramos da árvore biliar⁽³¹⁾.

Os meios de contraste hepatobiliares apresentam um hipersinal em T1 relativamente prolongado, o que permite que as imagens não precisem ser adquiridas em tempos muito precisos (como em estudos dinâmicos), além de permitir realizar aquisições de imagens mais tardias e prolongadas, bem como sequências com alta resolução espacial⁽³¹⁾.

Cada meio de contraste hepatoespecífico apresenta características particulares, como, por exemplo, diferentes tempos para aquisição da fase hepatobiliar, que pode variar de 10-20 minutos para o Primovist®⁽³⁵⁾ e 60-120 minutos para o MultiHance®⁽³¹⁾. Para otimizar a logística do serviço de imagem, entre as fases dinâmica e hepatobiliar do paciente que fez uso de meio de contraste hepatoespecífico, principalmente para intervalos maiores, como ocorre no uso do MultiHance®, pode-se realizar o estudo de RM de outro paciente entre as fases dinâmica e hepatobiliar⁽³¹⁾. A dose recomendada para uso intravenoso destes contrastes também é diferente, sendo indicada dose de 0,05-0,1 mmol/kg (0,1-0,2 mL/kg) para o MultiHance® e de 0,025 mmol/kg (0,1 mL/kg) para o Primovist®⁽³¹⁾.

Os usos mais comuns dos meios de contraste hepatoespecíficos são principalmente para estudos hepáticos em fase tardia ou fase hepatobiliar⁽³¹⁾. Além de auxiliar na diferenciação de lesões hepáticas focais hepatocelulares ou não hepatocelulares, esses meios de contraste são capazes de realizar o diagnóstico diferencial entre os adenomas hepáticos e as hiperplasias nodulares focais⁽³²⁾. Os adenomas não contam com estruturas biliares no seu interior, não apresentando captação pelo meio de contraste na fase tardia. A hiperplasia nodular focal, por ter canalículos biliares imaturos e sem comunicação com ductos biliares de maior calibre, apresenta uma maior retenção do meio de contraste comparado ao restante do parênquima hepático⁽³⁶⁾.

AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE

A estabilidade de um meio de contraste à base de gadolínio pode ser estimada principalmente através de medidas de sua estabilidade termodinâmica e de sua estabilidade cinética^(7,28).

Estabilidade termodinâmica - A estabilidade termodinâmica mensura a afinidade da ligação entre o íon gadolínio e o quelante a um determinado equilíbrio, definido por uma constante de estabilidade termodinâmica (K_{therm}). A K_{therm} avalia a concentração do quelato de gadolínio intacto, do gadolínio não quelado e do ligante⁽²⁸⁾.

$$K_{\text{therm}} = \frac{[\text{Quelato de Gd}]}{[\text{Gd livre}] [\text{ligante}]}$$

A estabilidade termodinâmica pode ser ajustada pelo pH fisiológico (7,4), sendo então denominada de constante de estabilidade condicional (K_{cond}). A constante K_{cond} demonstra a estabilidade do meio de contraste em equilíbrio, em uma solução aquosa e em pH fisiológico⁽²⁸⁾.

É importante ressaltar que, uma vez injetado o meio de contraste à base de gadolínio, devido aos microambientes que existem *in vivo*, o sistema não fica mais em equilíbrio⁽²⁸⁾.

Estabilidade cinética - A estabilidade cinética expressa a taxa de dissociação do íon gadolínio de seu quelato⁽¹¹⁾. Experimentalmente, ela pode ser avaliada pela meia-vida ($T_{1/2}$) de dissociação do íon gadolínio do quelato⁽²⁸⁾. Quanto maior a meia-vida, mais lenta é a dissociação do íon gadolínio e mais estável é o meio de contraste⁽⁷⁾.

O quadro 3 demonstra as propriedades químicas e dados referentes à estabilidade cinética e termodinâmica dos meios de contraste. Quanto maior o logaritmo (Log) das constantes de estabilidade, mais estável é o meio de contraste.

QUADRO 3 – Características químicas e estabilidade dos meios de contraste à base de gadolínio, adaptado de Kirchin e cols.⁽³⁴⁾ e de McDonald e cols.⁽²⁸⁾

Nome comercial	Estrutura molecular	Ionicidade	Meia-vida (T1/2)	Log K_{therm}	Log K_{cond}
Optimark®	Linear	Não iônico	< 1 seg	16,6	15,0
Omniscan®	Linear	Não iônico	< 5 seg	16,9	14,9
Magnevistan®	Linear	Iônico	< 5 seg	22,1	18,1
MultiHance®	Linear	Iônico	< 5 seg	22,6	18,4
Primovist®	Linear	Iônico	< 4 seg	23,5	18,7
ProHance®	Macrocíclico	Não iônico	3,9 horas	23,8	17,1
Gadovist®	Macrocíclico	Não iônico	43 horas	21,8	14,7
Dotarem®	Macrocíclico	Iônico	338 horas	25,6	19,3

Log = logaritmo; K_{cond} = constante condicional de estabilidade;
 K_{therm} = constante de estabilidade termodinâmica; seg = segundos.

Como podemos observar na análise do quadro 3, os meios de contraste macrocíclicos são mais estáveis quando comparados aos lineares, geralmente apresentando maior estabilidade cinética (maior meia-vida) e estabilidade termodinâmica (valores mais altos de K_{therm}). Além disso, quando avaliamos os meios de contraste com a mesma estrutura molecular (lineares ou macrocíclicos), observamos que os meios de contraste iônicos geralmente apresentam uma estabilidade maior que os não iônicos.

Essas diferenças de estabilidade já foram demonstradas em diversos estudos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*, mais uma vez confirmando que os meios de contraste lineares não iônicos são os de menor estabilidade e os macrocíclicos apresentando uma estabilidade maior^(4,8,28). Além disso, entre os lineares, observa-se menor estabilidade para os não iônicos. Frenzel e cols.⁽³⁷⁾ confirmam que, após 15 dias do meio de contraste incubado em soro humano, os meios de contraste lineares não iônicos apresentam cerca de 10 vezes mais dissociação do íon gadolínio quando comparado aos lineares iônicos.

As diferenças dos valores de estabilidade cinética e termodinâmica dos meios de contraste são explicadas pelas diferentes propriedades químicas, particulares de cada meio de contraste (estrutura química e ionicidade)⁽³⁸⁾.

Outro parâmetro que pode interferir na estabilidade é a quantidade de excesso de quelantes presentes na preparação do meio de contraste, os quais são considerados como marcadores indiretos da baixa estabilidade da molécula⁽⁹⁾. Excesso de quelantes, muitas vezes, são colocadas durante a preparação do meio de contraste na tentativa de evitar a presença de íon gadolínio livre na solução. Os meios de contraste com maior quantidade de excesso de quelantes são os lineares não iônicos^(4,8).

Transmetalção

In vivo, os meios de contraste à base de gadolínio estão circundados por uma variedade de íons endógenos, os quais têm capacidade de interagir com o íon gadolínio⁽³⁹⁾. Cátions endógenos (p. ex. Fe^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Mg^{2+} e Ca^{2+}) podem competir e trocar de posição com o íon gadolínio no interior do quelato, determinando a dissociação do íon gadolínio. Esse mecanismo de troca/substituição do íon gadolínio por cátions endógenos é chamado de transmetalção⁽³⁹⁻⁴¹⁾. Uma vez livre, o íon gadolínio pode se ligar a um ânion endógeno, resultando em um precipitado insolúvel que pode se depositar em tecidos. Esse precipitado pode desencadear uma reação fibrótica, sendo uma das explicações para o desenvolvimento da fibrose sistêmica nefrogênica⁽⁴²⁻⁴⁵⁾.

O mecanismo de transmetalção também é um dos possíveis mecanismos explicados no depósito tecidual de gadolínio, como, por exemplo, no tecido encefálico^(46,47). O depósito de gadolínio e a fibrose sistêmica nefrogênica (FSN) serão mais bem detalhados em capítulo específico.

ESTABILIDADE VERSUS DEPÓSITO DE GADOLÍNIO E FIBROSE SISTÊMICA NEFROGÊNICA

O meio de contraste à base de gadolínio sempre foi considerado como tendo um perfil de segurança altamente favorável⁽²⁸⁾; porém, preocupações quanto ao seu uso começaram a aparecer nas últimas décadas.

Em 2006, uma doença fibrosante rara que acomete órgãos e tecidos, denominada de fibrose sistêmica nefrogênica (FSN), começou a ser observada em pacientes portadores de disfunção renal grave⁽⁴⁸⁾. Um importante fator para a ocorrência da FSN nestes pacientes seria decorrente da excreção lenta do meio de contraste, permitindo que o íon gadolínio se dissociasse dos quelatos de meios de contraste de baixa estabilidade⁽⁹⁾. Após medidas instituídas pelas agências reguladoras, com restrição do uso de alguns meios de contraste à base de gadolínio para pacientes com disfunção renal, essa desordem é praticamente inexistente nos dias de hoje, com último relato no mundo em 2012^(9,49,50).

Em 2014, novas preocupações surgiram, uma vez que a presença de depósito de gadolínio foi identificada em tecido encefálico em indivíduos com função renal normal⁽⁵¹⁾. Estudos posteriores identificaram que o depósito de gadolínio está mais associado ao uso de meios de contraste mais instáveis (lineares), principalmente após múltiplas injeções⁽⁵²⁾. Dessa maneira, agências reguladoras começaram a apresentar preocupações com esses meios de contraste de baixa estabilidade (lineares), gerando um alerta ou até suspensão da comercialização de alguns meios de contraste (mercado europeu)⁽³⁸⁾.

Após essas preocupações, as diretrizes europeia⁽⁵³⁾ e americana⁽⁵⁴⁾ sugeriram a categorização dos meios de contraste de acordo com seu risco de FSN (quadro 4), sendo que os meios de contraste de alto risco foram suspensos para uso no

mercado europeu⁽³⁸⁾. Informações mais detalhadas quanto às orientações e conduta para a FSN e depósito de gadolínio foram reportadas em capítulo específico.

QUADRO 4 – Classificação de risco dos meios de contraste à base de gadolínio para fibrose sistêmica nefrogênica, de acordo com as diretrizes do comitê de meio de contraste da *European Society of Urogenital Radiology* (ESUR, versão 10.0, 2018)⁽⁵³⁾ e do *American College of Radiology* (ACR; versão 2020)⁽⁴⁴⁾

Nome comercial	Classificação ESUR ^{(53)*}	Classificação ACR ⁽⁴⁴⁾
Omniscan [®]	Risco alto	Grupo I
Magnevistan [®]	Risco alto	Grupo I
Optimark [®]	Risco alto	Grupo I
MultiHance [®]	Risco intermediário	Grupo II
ProHance [®]	Risco baixo	Grupo II
Gadovist [®]	Risco baixo	Grupo II
Dotarem [®]	Risco baixo	Grupo II
Primovist [®] /Eovist ^{®**}	Risco intermediário	Grupo III

Grupo I: associado com o maior número de casos de FSN; grupo II: associado com poucos ou nenhum caso de FSN; grupo III: meios de contraste recentes no mercado (com dados ainda limitados).

* A ESUR usou a mesma classificação de risco da agência reguladora europeia - *European Medicines Agency* (EMA)⁽⁵⁴⁾

** Primovist[®] e Eovist[®] são os mesmos compostos ativos, porém com nomes comerciais diferentes. Primovist[®] é o nome comercial aprovado na Europa e Brasil e Eovist[®] nos Estados Unidos.

ESPECIFICAÇÕES DOS MEIOS DE CONTRASTE À BASE DE GADOLÍNIO

O quadro 5 detalha as especificações dos meios de contraste à base de gadolínio.

QUADRO 5 – Especificações dos meios de contraste à base de gadolínio.

Nome genérico / Acrônimo	Nome comercial	Estrutura molecular	Ionicidade	Relaxatividade (r1/r2)* 1,5T	Relaxatividade (r1/r2)* 3T
Gadopentetato de dimeglumina / Gd-DTPA	Magnevistan® (Bayer)	Linear	Iônico	3,9-4,1/4,6-5,3	3,7-3,9/5,2
Gadoterato de meglumina / Gd-DOTA	Dotarem® (Guerbet)	Macrocíclico	Iônico	3,6/4,3	3,5/4,9
Gadoteridol / Gd-HP-DO3A	ProHance® (Bracco)	Macrocíclico	Não iônico	4,1/5,0	,7/5,7
Gadodiamida / Gd-DTPA-BMA	Omniscan® (GE Healthcare)	Linear	Não iônico	4,3/5,2	4,0/5,6
Gadoversetamida / Gd-DTPA-BMEA	Optimark® (Guerbet)	Linear	Não iônico	4,7/5,2	4,5/5,9
Gadobutrol / Gd-BT-DO3A	Gadovist® (Bayer)	Macrocíclico	Não iônico	4,7-5,2/6,1-7,5	4,5-5,0/6,3-7,1
Gadoxetato dissódico / Gd-EOB-DTPA	Primovist® (Bayer)	Linear	Iônico	6,9/8,7	6,2/11,0
Gadobenato de dimeglumina / Gd-BOPTA	MultiHance® (Bracco)	Linear	Iônico	6,3-7,9/8,7-18,9	5,5-5,9/11,0-17,5

* Valores em L mmol-1 s-1 (plasma, 37°C).

** As doses podem variar de acordo com o estudo a ser realizado, sendo conveniente sempre consultar o bulário eletrônico da ANVISA em busca das doses indicadas pelos fabricantes para cada situação⁽⁵⁵⁾.

*** Volume é o mais usado na prática clínica.

Log = logaritmo; K_{therm} = constante de estabilidade termodinâmica; seg = segundos

Referências: ^(21-23,28,34,55)

Concentração (mmol/mL)	Dose (mmol/Kg)**	Volume*** (mL/Kg)	Osmolalidade (osm/kg H ₂ O, 37°C)	Viscosidade (mPa.s, 37°C)	Meia-vida (T1/2)	Log K _{therm}	Excreção
0,5	0,1	0,2	1960	2,9	< 5 seg	22,1	renal
0,5	0,1	0,2	1350	2,0	338 horas	25,6	renal
0,5	0,1-0,3	0,2	630	1,3	3,9 horas	23,8	renal
0,5	0,1	0,2	789	1,4	< 5 seg	16,9	renal
0,5	0,1	0,2	1110	2,0	< 1 seg	16,6	renal
1,0	0,1	0,1	1603	5,0	43 horas	21,8	renal
0,25	0,025	0,1	688	1,2	< 4 seg	23,5	renal 50% hepática 50%
0,5	0,05-0,1	0,1-0,2	1970	5,3	< 5 seg	22,6	renal 95% hepática 4-5%

REFERÊNCIAS

1. Xiao YD, Paudel R, Liu J, Ma C, Zhang ZS, Zhou SK. MRI contrast agents: Classification and application (Review). *Int J Mol Med*. 2016;38(5):1319–26.
2. Yan GP, Robinson L, Hogg P. Magnetic resonance imaging contrast agents: Overview and perspectives. *Radiography*. 2007;13(SUPPL. 1).
3. Balzer T. Presence of gadolinium (Gd) in the brain and body. Presentation to the Medical Imaging Drugs Advisory Committee, FDA [Internet]. FDA. 2017. Available from: <https://www.fda.gov/media/107670/download>
4. Morcos SK. Gadolinium Chelates and Stability. *Contrast Media* [Internet]. 2014;175–80. Available from: http://link.springer.com/10.1007/174_2013_895
5. Sherry AD, Caravan P, Lenkinski RE. Primer on gadolinium chemistry. *J Magn Reson Imaging*. 2009;30(6):1240–8.
6. Ramalho M, Ramalho J. Gadolinium-based contrast agents: associated adverse reactions. *Magn Reson Imaging Clin N Am* [Internet]. 2017;25(4):755–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mric.2017.06.006>
7. Port M, Idee JM, Medina C, Robic C, Sabatou M, Corot C. Efficiency, thermodynamic and kinetic stability of marketed gadolinium chelates and their possible clinical consequences: a critical review. *Biometals* [Internet]. 2008;21(4):469–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18344005>
8. Morcos SK. Extracellular gadolinium contrast agents: Differences in stability. *Eur J Radiol*. 2008;66(2):175–9.
9. Thomsen HS, Morcos SK, Almén T, Bellin M, Bertolotto M, Bongartz G, et al. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* [Internet]. 2013 Feb 4;23(2):307–18. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00330-012-2597-9>
10. Hao D, Ai T, Goerner F, Hu X, Runge VM, Tweedle M. MRI contrast agents: Basic chemistry and safety. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36(5):1060–71.
11. Idée JM, Fretellier N, Thurnher MM, Bonnemain B, Corot C. Physico-chemical and toxicological profile of gadolinium chelates as contrast agents for magnetic resonance imaging. *Ann Pharm Fr* [Internet]. 2015;73(4):266–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2015.01.001>
12. Mathur M, Jones JR, Weinreb JC. Gadolinium deposition and nephrogenic systemic fibrosis: A radiologist's primer. *RadioGraphics* [Internet]. 2020 Jan 6;40(1):153–62. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.2020190110>
13. Lin SP, Brown JJ. MR contrast agents: Physical and pharmacologic basics. *J Magn Reson Imaging*. 2007;25(5):884–9.
14. 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* [Internet]. 1990;175(3):621–8. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.175.3.2343107>
15. Heshmatzadeh Behzadi A, Farooq Z, Newhouse JH, Prince MR. MRI and CT contrast media extravasation. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018 Mar;97(9):e0055. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=29489663>
16. Bellin MF. MR contrast agents, the old and the new. *Eur J Radiol*. 2006;60(3):314–23.

17. Hao D, Ai T, Goerner F, Hu X, Runge VM, Tweedle M. MRI contrast agents: basic chemistry and safety. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2012;36(5):1060–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23090917>
18. Anzalone N. Are all gadolinium-based contrast agents similar? The importance of high stability, high relaxivity and high concentration. *Eur Neurol Rev*. 2009;4(2):98–102.
19. Hagberg GE, Scheffler K. Effect of r1 and r2 relaxivity of gadolinium-based contrast agents on the T1-weighted MR signal at increasing magnetic field strengths. *Contrast Media Mol Imaging*. 2013;8(6):456–65.
20. Rooney WD, Johnson G, Li X, Cohen ER, Kim S-G, Ugurbil K, et al. Magnetic field and tissue dependencies of human brain longitudinal ¹H₂O relaxation in vivo. *Magn Reson Med* [Internet]. 2007 Feb;57(2):308–18. Available from: <http://www.ajnr.org/lookup/doi/10.3174/ajnr.A2068>
21. Rohrer M, Bauer H, Mintorovitch J, Requardt M, Weinmann HJ. Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths. *Invest Radiol*. 2005;40(11):715–24.
22. Pintaske J, Martirosian P, Graf H, Erb G, Lodemann K-P, Claussen CD, et al. Relaxivity of Gadopentetate Dimeglumine (Magnevist), Gadobutrol (Gadovist), and Gadobenate Dimeglumine (MultiHance) in human blood plasma at 0.2, 1.5, and 3 Tesla. *Invest Radiol* [Internet]. 2006 Mar;41(3):213–21. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00004424-200603000-00003>
23. Hermann P, Kotek J, Kubiček V, Lukeš I. Gadolinium(III) complexes as MRI contrast agents: Ligand design and properties of the complexes. *Dalt Trans*. 2008;9226(23):3027–47.
24. Kim ES, Chang JH, Choi HS, Kim J, Lee SK. Diagnostic yield of double-dose gadobutrol in the detection of brain metastasis: Intraindividual comparison with double-dose gadopentetate dimeglumine. *Am J Neuroradiol*. 2010;31(6):1055–8.
25. Lancelot E, Froehlich J, Heine O, Desché P. Effects of gadolinium-based contrast agent concentrations (0.5 M or 1.0 M) on the diagnostic performance of magnetic resonance imaging examinations: Systematic review of the literature. *Acta radiol*. 2016;57(11):1334–43.
26. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Della Pina C, Bartolozzi C. Magnetic resonance imaging of liver tumors. *J Hepatol*. 2004;40(1):162–71.
27. Aime S, Caravan P. Biodistribution of gadolinium-based contrast agents, including gadolinium deposition. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2009 Dec;30(6):1259–67. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jmri.21969>
28. McDonald RJ, Levine D, Weinreb J, Kanal E, Davenport MS, Ellis JH, et al. Gadolinium retention: A research roadmap from the 2018 NIH/ACR/RSNA Workshop on Gadolinium Chelates. *Radiology*. 2018;289(2):517–34.
29. Oliveira IS, Hedgire SS, Li W, Ganguli S, Prabhakar AM. Blood pool contrast agents for venous magnetic resonance imaging. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2016;6(6):508–18.
30. Geraldès CFGC, Laurent S. Classification and basic properties of contrast agents for magnetic resonance imaging. *Contrast Media Mol Imaging*. 2009;4(1):1–23.
31. Seale MK, Catalano OA, Saini S, Hahn PF, Sahani D V. Hepatobiliary-specific MR contrast agents: Role in imaging the liver and biliary tree. *Radiographics*. 2009;29(6):1725–48.
32. Frydrychowicz A. Review of hepatobiliary contrast agents: Current applications and challenges. *Clin Liver Dis*. 2018;11(1):22–6.

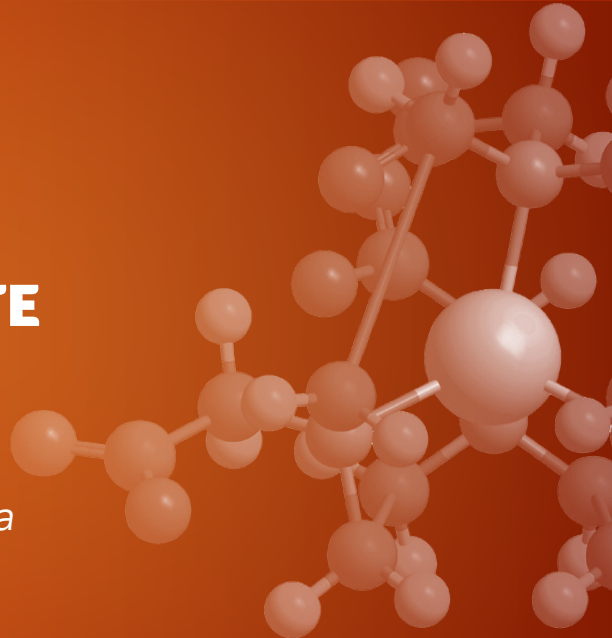
33. Caravan P, Ellison JJ, McMurry TJ, Lauffer RB. Gadolinium(III) Chelates as MRI contrast agents: Structure, dynamics, and applications. *Chem Rev* [Internet]. 1999 Sep;99(9):2293–352. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cr980440x>
34. Kirchin MA, Runge VM. Contrast agents for magnetic resonance imaging: Safety update. *Top Magn Reson Imaging*. 2003;14(5):426–35.
35. Ringe KI, Husarik DB, Sirlin CB, Merkle EM. Gadoxetate disodium - enhanced MRI of the liver: Part 1, protocol optimization and lesion appearance in the noncirrhotic liver. *Am J Roentgenol*. 2010;195(1):13–28.
36. Bormann RL, Da Rocha EL, Kierzenbaum ML, Pedrassa BC, Torres LR, D'Ippolito G. O papel do ácido gadoxético como meio de contraste paramagnético na caracterização e detecção da lesão hepática focal: Uma revisão. *Radiol Bras*. 2015;48(1):43–51.
37. Frenzel T, Lengsfeld P, Schirmer H, Hutter J, Weinmann HJ. Stability of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents in human serum at 37 degrees C. *Invest Radiol* [Internet]. 2008;43(12):817–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19002053>
38. Dekkers IA, Roos R, van der Molen AJ. Gadolinium retention after administration of contrast agents based on linear chelators and the recommendations of the European Medicines Agency. *Eur Radiol* [Internet]. 2018 Apr 23;28(4):1579–84. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00330-017-5065-8>
39. Ramalho J, Semelka RC, Ramalho M, Nunes RH, AlObaidy M, Castillo M. Gadolinium-based contrast agent accumulation and toxicity: An update. *Am J Neuroradiol* [Internet]. 2016 Jul 1;37(7):1192–8. Available from: <http://www.ajnr.org/content/ajnr/37/7/1192.full.pdf>
40. Layne KA, Dargan PI, Archer JRH, Wood DM. Gadolinium deposition and the potential for toxicological sequelae – A literature review of issues surrounding gadolinium-based contrast agents. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2018 Nov 17;84(11):2522–34. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bcp.13718>
41. Laurent S, Vander Elst L, Copoix F, Muller RN. Stability of MRI paramagnetic contrast media: A proton relaxometric protocol for transmetallation assessment. *Invest Radiol*. 2001;36(2):115–22.
42. Edward M, Quinn JA, Mukherjee S, Jensen MB, Jardine AG, Mark PB, et al. Gadodiamide contrast agent “activates” fibroblasts: a possible cause of nephrogenic systemic fibrosis. *J Pathol* [Internet]. 2008;214(5):584–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18220317>
43. Thomsen HS, Morcos SK, Almen T, Bellin MF, Bertolotto M, Bongartz G, et al. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* [Internet]. 2013;23(2):307–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22865271>
44. Members of the ACR Committee on Drugs and Contrast Media. *ACR Manual on Contrast Media* [Internet]. American College of Radiology. 2020. Available from: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf
45. Beam AS, Moore KG, Gillis SN, Ford KF, Gray T, Steinwinder AH, et al. GBCAs and risk for nephrogenic systemic fibrosis: A literature review. *Radiol Technol*. 2017; Ball, S. (6):583–9.
46. Lancelot E. Revisiting the pharmacokinetic profiles of gadolinium-based contrast agents. *Invest Radiol*. 2016;51(11):691–700.

47. Kanda T, Oba H, Toyoda K, Kitajima K, Furui S. Brain gadolinium deposition after administration of gadolinium-based contrast agents. *Jpn J Radiol* [Internet]. 2016;34(1):3–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26608061>
48. Grobner T. Gadolinium--a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transpl* [Internet]. 2006;21(4):1104–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16431890>
49. Endrikat J, Dohanish S, Schleyer N, Schwenke S, Agarwal S, Balzer T. 10 years of nephrogenic systemic fibrosis. *Invest Radiol*. 2018;53(9):541–50.
50. Public Health Advisory - Gadolinium-containing contrast agents for magnetic resonance imaging (MRI) [Internet]. FDA. 2006. Available from: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170112033022/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm053112.htm>
51. 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* [Internet]. 2014;270(3):834–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24475844>
52. Radbruch A, Weberling LD, Kieslich PJ, Eidel O, Burth S, Kickingereeder P, et al. Gadolinium retention in the dentate nucleus and globus pallidus is dependent on the class of contrast agent. *Radiology* [Internet]. 2015;275(3):783–91. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2015150337>
53. Contrast Media Safety Committee. ESUR Guidelines on Contrast Agents v10.0 [Internet]. European Society of Urogenital Radiology. 2018. Available from: http://www.esur.org/fileadmin/content/2019/ESUR_Guidelines_10.0_Final_Version.pdf
54. European Medicines Agency. Press release: European Medicines Agency makes recommendations to minimise risk of nephrogenic systemic fibrosis with gadolinium-containing contrast agents [Internet]. 2009 [cited 2020 Jan 13]. Available from: http://www.esur.org/fileadmin/content/News/EMEA_091120_1.pdf
55. ANVISA. Bulário eletrônico [Internet]. [cited 2020 Fev 20]. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp

Capítulo 3

REAÇÕES ADVERSAS NÃO RENAIAS AOS MEIOS DE CONTRASTE

Bruna Garbugio Dutra
Marco Antonio Haddad Pereira
Augusto Scalabrini



doi: <http://dx.doi.org/10.46664/meios-de-contraste-3>

● CLASSIFICAÇÃO

- Quanto à temporalidade
- Quanto à severidade
- Quanto à fisiopatogenia

● EFEITOS LALLI E WEBER

● REAÇÕES ADVERSAS AGUDAS

- Incidência
- Reações de não hipersensibilidade
 - Manifestações clínicas
 - Fisiopatogenia
 - . Efeitos hemodinâmicos, cardiovasculares e hematológicos
 - . Efeitos pulmonares
 - . Efeitos neurológicos
 - . Efeitos tireoidianos
- Reações de hipersensibilidade
 - Manifestações clínicas
 - Fisiopatogenia
- Fatores de risco
- Tratamento

● REAÇÕES ADVERSAS TARDIAS

- Incidência e fatores de risco
- Manifestações clínicas e incidência
- Fisiopatogenia
- Tratamento
- Profilaxia

● REAÇÕES ADVERSAS MUITO TARDIAS

Como qualquer outra medicação, os meios de contraste não estão isentos de riscos, podendo ocasionar reações adversas após o seu uso^(1,2). Felizmente, as reações adversas relacionadas aos meios de contraste não são comuns e, quando ocorrem, são geralmente leves ou moderadas⁽¹⁾. Preocupações referentes ao tema ocorrem na prática clínica, pois algumas das reações adversas não são previsíveis e, em raras ocasiões, podem ser graves, apresentando risco de morte⁽³⁾.

Conhecer as possíveis reações relacionadas aos meios de contraste é fundamental para que haja um planejamento, profilaxia e atendimento adequados e individualizados a cada paciente. Todos os centros médicos que se utilizam dos meios de contraste devem estar preparados e familiarizados com esse tema.

De forma prática, dividimos as reações adversas em não renais e renais, assim como a versão 10.0 (2018) do *guideline* do Comitê de Segurança em Meio de Contraste da *European Society of Urogenital Radiology* (ESUR)⁽²⁾. Neste capítulo, abordaremos as reações adversas não renais relacionadas aos principais meios de contraste utilizados na prática clínica: iodado e à base de gadolínio. As reações renais relacionadas ao uso dos meios de contraste serão abordadas no próximo capítulo.

CLASSIFICAÇÃO

Existem diversas classificações das reações adversas relacionadas aos meios de contraste, podendo ser categorizadas de acordo com sua temporalidade, severidade e substrato fisiopatológico⁽²⁾. O reconhecimento do tipo e severidade da reação adversa apresenta relevância clínica, uma vez que irá direcionar o tipo de tratamento a ser instituído para cada ocasião.

Quanto à temporalidade

Podem ser divididas em agudas, tardias e muito tardias.

As reações adversas agudas são as mais comuns e assim consideradas quando ocorrem em até uma hora do uso do meio de contraste^(1,2,4).

As reações tardias são as que ocorrem de uma hora a até sete dias do uso do meio de contraste, sendo a maioria delas observadas dentro de três horas a dois dias^(2,4).

Reações adversas que se manifestam após uma semana do uso do meio de contraste são denominadas de muito tardias, tendo como exemplo a crise tireotóxica⁽²⁾.

Quanto à severidade

A classificação da severidade das reações também pode variar na literatura. De acordo com o manual de meio de contraste do *American College of Radiology* (ACR), versão 2020⁽¹⁾, elas podem ser categorizadas em leves, moderadas ou graves. Reações leves são autolimitadas e sem a caracterização de progressão dos sinais e sintomas; já as reações moderadas são aquelas com sinais e sintomas mais

exacerbados, geralmente necessitando de tratamento medicamentoso e que, se não tratadas, podem se tornar graves. Reações graves são aquelas com potencial risco de morte, e que, se não tratadas corretamente, podem resultar em morbidade permanente ou morte⁽¹⁾.

Alguns autores recomendam a utilização da escala de Ring e Messmer^(5,6) para a graduação da severidade das reações, independente do mecanismo fisiopatológico envolvido (quadro 1).

QUADRO 1 – Classificação da severidade das reações, adaptada da escala de Ring e Messmer⁽⁶⁾

Grau	Pele	Gastrointestinal	Respiratório	Cardiovascular
I	Prurido Rubor Urticária Angioedema			
II	Prurido Rubor Urticária Angioedema	Náuseas Cólicas	Rinorreia Rouquidão Dispneia	Taquicardia Hipotensão Arritmia
III	Prurido Rubor Urticária Angioedema	Vômitos Diarreia	Edema laríngeo Broncoespasmo Cianose	Choque
IV	Prurido Rubor Urticária Angioedema	Vômitos Diarreia	Parada respiratória	Parada cardíaca

Quanto à fisiopatogenia

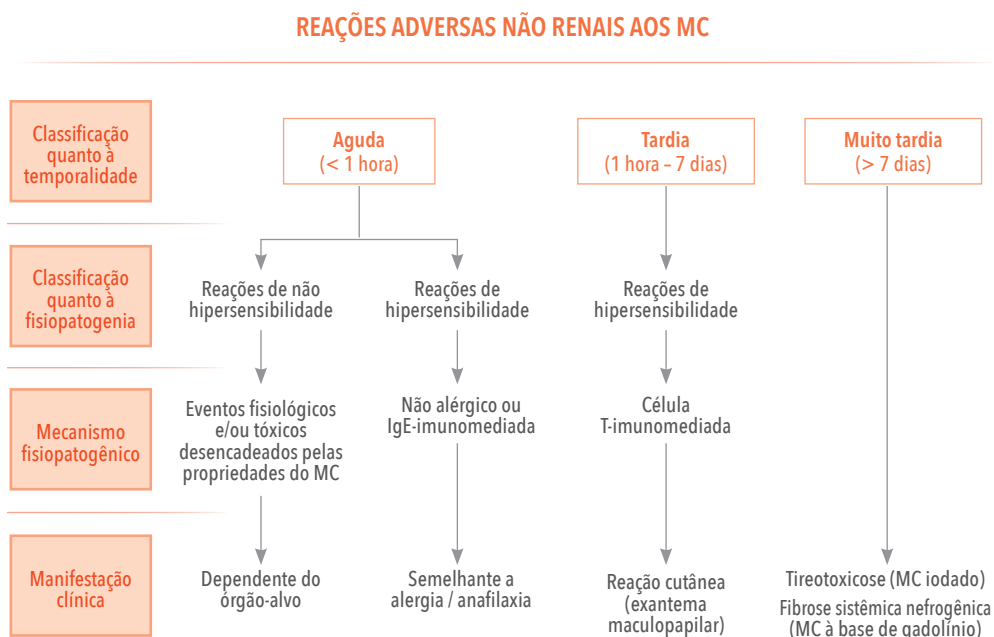
A nomenclatura da classificação das reações adversas quanto a seu substrato fisiopatológico também varia bastante na literatura. De modo geral, existem dois grandes subtipos^(1,7-10):

- Reações de não hipersensibilidade (ou também denominadas de fisiológicas, tóxicas, não anafilactoides, não pseudoalérgicas, de não alergia-símile);
- Reações de hipersensibilidade (ou também denominadas de alergia-símile, pseudoalérgicas, anafilactoides ou idiossincráticas).

Sucintamente, as reações de não hipersensibilidade são aquelas relacionadas a eventos fisiológicos e/ou tóxicos desencadeados pela toxicidade farmacológica do meio de contraste, e as reações de hipersensibilidade são aquelas imunomediadas, que apresentam sintomas semelhantes às reações alérgicas⁽¹⁾. Essas reações serão mais bem descritas em tópicos específicos.

Um resumo das classificações de reações adversas não renais relacionadas ao meio de contraste é demonstrado na figura 1.

FIGURA 1 – Classificação e mecanismos envolvidos nas reações adversas não renais aos meios de contraste (MC)



EFEITOS LALLI E WEBER

Relatos da década de 1980 reportaram que nem todos os sintomas e sinais manifestados pelo paciente estavam relacionados a uma reação direta ao meio de contraste^(1,2). Em 1980, Lalli AF⁽¹¹⁾ apontou que medo, apreensão e ansiedade do paciente estavam relacionados às reações adversas agudas aos meios de contraste, acreditando que todas as reações ao meio de contraste poderiam ser explicadas através de mecanismos ativados pelo sistema nervoso central.

Após quatro anos da descrição do Efeito Lalli, Weber JCP⁽¹²⁾ demonstrou que a incidência de reações adversas a um meio de contraste era maior nos primeiros dois anos após a introdução de um novo meio de contraste no mercado e/ou serviço, tendendo a reduzir o número de reações nos anos seguintes. Este efeito foi denominado de Efeito Weber e foi primeiramente descrito com drogas

anti-inflamatórias não esteroidais; no entanto, pode ser observado com qualquer droga, como, por exemplo, os meios de contraste^(9,12).

Em 2014, através da análise de reações adversas a 62 drogas reportadas pelo *Food and Drug Administration* (FDA) durante os anos de 2006 e 2010, Hoffman e cols.⁽¹³⁾ sugeriram que a maioria das reações adversas mais recentes relacionadas aos meios de contraste não seguia o padrão relatado por Weber. Hoffmann e cols.⁽¹³⁾ observaram que a maioria dos relatos das reações adversas reportados ao FDA ocorreria durante os primeiros nove meses da introdução da droga, seguida por um platô, sem apresentar a queda reportada por Weber. Hoffman e cols.⁽¹³⁾ acreditam que o pico de relatos das reações nos primeiros meses da introdução da droga deve-se em parte pela publicação e ciência do efeito Weber e, em parte, pela maior preocupação por parte do FDA em aumentar a conscientização quanto ao relato de reações adversas após uma droga ser instituída no mercado. É importante mencionarmos que os estudos referentes aos Efeitos de Lalli e Weber foram estudos retrospectivos não controlados, necessitando da realização de estudos prospectivos randomizados para confirmação de seus dados⁽¹²⁾.

REAÇÕES ADVERSAS AGUDAS

PONTOS-CHAVE

- As reações adversas agudas (<1 hora) ao meio de contraste não são comuns e, quando ocorrem, são na maioria das vezes leves ou moderadas.
- A frequência das reações agudas está associada ao tipo de meio de contraste utilizado:
 - Reação ao meio de contraste iodado é mais comum do que ao meio de contraste à base de gadolínio;
 - Dentre os meios de contraste iodados, os mais frequentemente associados a reações adversas são os iônicos e os de alta osmolalidade.
- Reações agudas podem ser classificadas de acordo com sua fisiopatogenia em reações de não hipersensibilidade (fisiológicas/tóxicas, previsíveis e dose-dependentes) e de hipersensibilidade (anafilactoides/alergia-símiles, imprevisíveis e não dose-dependentes).
- A maioria das reações de hipersensibilidade não é alérgica propriamente dita, não havendo anticorpo reconhecido contra o meio de contraste e podendo ocorrer sem a necessidade de exposição prévia ao contraste.
- Pacientes de alto risco para reações agudas: antecedente de reação prévia ao meio de contraste ou asma (não controlada e/ou com exacerbação recente).

- Alergia a frutos do mar ou camarão não contraindica o uso de meio de contraste iodado.
- O tratamento de escolha para reações de hipersensibilidade é a adrenalina.

As reações adversas agudas, como mencionado previamente, são aquelas que ocorrem dentro da primeira hora após o uso do meio de contraste, podendo ser divididas em reações de não hipersensibilidade e reações de hipersensibilidade^(1,7,8). As manifestações clínicas, fisiopatogenia e tratamento das reações agudas são muito semelhantes para os meios de contraste iodado e à base de gadolínio.

Incidência

A exata incidência das reações adversas aos meios de contraste é difícil de ser determinada, uma vez que há divergência nas classificações e definições dos tipos de reações adversas, bem como sinais e sintomas similares podem se manifestar sem estarem relacionados ao meio de contraste propriamente dito. Manifestações clínicas decorrentes de exacerbação de comorbidades, uso de outras medicações ou mesmo ansiedade do paciente podem interferir na avaliação e mimetizar reações diretamente relacionadas ao meio de contraste^(1,14).

As reações adversas agudas relacionadas aos meios de contraste variam de acordo com o tipo do meio de contraste utilizado. As frequências das reações adversas agudas (de não hipersensibilidade + de hipersensibilidade) reportadas na literatura variam de 5% a 15% para os meios de contraste iodado de alta osmolaridade⁽¹⁵⁾, 0,2% a 0,7% para os meios de contraste iodado de baixa osmolaridade⁽¹⁶⁻¹⁸⁾⁴⁷³, e 0,07% a 2,4% para os meios de contraste à base de gadolínio⁽¹⁾.

Wang e cols.⁽¹⁸⁾ reportaram uma frequência de 0,6% de reações adversas do tipo hipersensibilidade após 84.928 injeções de meios de contraste iodado não iônicos em pacientes adultos. Em uma revisão sistemática e metanálise publicada em 2018 por Behzadi e cols.⁽¹⁹⁾, uma frequência de 9,2 casos de reações adversas de hipersensibilidade a cada 100.000 injeções foi observada em 716.978 administrações de meios de contraste à base de gadolínio. Neste estudo, as taxas de reações agudas de hipersensibilidade variaram com o tipo de meio de contraste à base de gadolínio, sendo em ordem crescente: lineares não iônicos (1,5 caso em 100.000 injeções), lineares iônicos (8,3 casos em 100.000 injeções) e macrocíclicos (16 casos em 100.000 injeções). Os meios de contraste à base de gadolínio lineares não iônicos também foram os que apresentaram menores taxas de reações moderadas ou graves. Nenhum efeito da ionicidade foi observado em contrastes macrocíclicos⁽¹⁹⁾. O maior estudo retrospectivo unicêntrico sobre reações adversas aos meios de contraste à base de gadolínio foi publicado em 2019 (281.945 injeções), onde McDonald J. e cols.⁽²⁰⁾ demonstraram uma frequência de 0,16% e 0,13% para reações de hipersensibilidade e de não hipersensibilidade, respectiva-

mente, bem como evidenciou que a frequência das reações variou de acordo com a classe de meio de contraste utilizado.

Além de não serem comuns, as reações adversas relacionadas ao meio de contraste ocorrem na maioria das vezes de forma leve ou moderada^(1,2,8,21). Reações agudas graves são muito raras, sendo reportadas de forma mais frequente com o uso de meios de contraste iodado de alta osmolalidade⁽²²⁾. Em uma publicação com 337.647 injeções de meios de contraste iodado, Katayama e cols.⁽²³⁾ reportaram uma incidência de 0,22% para meios de contraste iônicos e de alta osmolalidade, e de 0,04% para não iônicos e de baixa osmolalidade.

A incidência da mortalidade relacionada aos meios de contraste é ainda mais rara. De acordo com dados coletados pelo FDA durante os anos de 1990 a 1994, 2 mortes foram reportadas para cada 1 milhão de injeções de meios de contraste iodado de baixa osmolalidade⁽²⁴⁾. Em uma metanálise publicada por Caro J. e cols.⁽²⁵⁾, uma taxa de 0,9 morte foi encontrada para cada 100.000 injeções de meios de contraste iodado de baixa osmolalidade. Katayama e cols.⁽²³⁾ não demonstraram diferença significativa de mortalidade entre os meios de contraste iodado iônico de alta osmolalidade e não iônico de baixa osmolalidade. Behzadi e cols.⁽¹⁹⁾ reportaram taxa de mortalidade de 2,7 casos para cada 1 milhão de injeções de meios de contraste à base de gadolínio.

Uma possível explicação da relação da frequência das reações adversas com a ionicidade do meio de contraste é que contrastes iônicos são propícios a se dissociarem em duas moléculas ao contato com o plasma, o que acarretará em duplicação de sua osmolalidade e aumento de sua viscosidade, os quais estão relacionados a mais chances de reações adversas^(1,2,19).

Reações de não hipersensibilidade

As reações de não hipersensibilidade são consideradas como qualquer evento fisiológico e/ou tóxico desencadeado pelas propriedades físico-químicas do meio de contraste, dentre elas: quimiotoxicidade direta, osmotoxicidade (toxicidade relacionada à osmolalidade do meio de contraste), viscosidade e ligação molecular do meio de contraste a determinadas substâncias ativadoras⁽¹⁾. Essas reações estão diretamente relacionadas aos atributos moleculares do contraste, sendo, então, previsíveis e dependentes da dose e concentração administrada⁽⁷⁾. Comumente, as reações de não hipersensibilidade manifestam-se de forma rápida e apresentam duração de poucos minutos.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas das reações de não hipersensibilidade são diversas. Sinais e sintomas como náuseas, vômitos, sensação de calor, hipertensão arterial leve, cefaleia e reação vasovagal autolimitados são considerados como leves. Urgência hipertensiva, dor torácica, vômitos ou náuseas persistentes são algumas das reações de não hipersensibilidade consideradas moderadas e habitualmente necessitando de manejo terapêutico. Em casos mais graves, arritmia, crise

convulsiva e emergência hipertensiva são algumas das possíveis reações de não hipersensibilidade, devendo ser reconhecidas e tratadas de forma imediata devido ao risco de morte^(1,2).

Fisiopatogenia

Uma cascata de eventos sistêmicos é desencadeada após o uso do meio de contraste; dentre elas, alterações hemodinâmicas, cardiovasculares, pulmonares e neurológicas⁽¹⁴⁾. Alterações renais também fazem parte da cascata de eventos; porém, serão mais bem descritas em tópico específico de reações adversas renais. Discutiremos os principais efeitos sistêmicos relacionados às alterações hemodinâmicas, cardiovasculares, hematológicas, pulmonares, neurológicas e tireoidianas, resumidos no quadro 2.

QUADRO 2 – Possíveis efeitos sistêmicos secundários ao uso de meios de contraste

Efeitos hemodinâmicos, cardiovasculares e hematológicos
<ul style="list-style-type: none">• Aumento da volemia;• Redução do hematócrito;• Aumento da pressão arterial pulmonar;• Redução da resistência vascular periférica sistêmica (vasodilatação periférica);• Reação vasovagal;• Alteração da contratilidade cardíaca, podendo haver arritmias;• Injúria endotelial (tromboflebite);• Dor e calor local;• Alteração da morfologia das hemácias.
Efeitos pulmonares
<ul style="list-style-type: none">• Edema agudo pulmonar;• Inflamação epitelial brônquica severa (via administração intrabrônquica de meios de contraste de alta osmolalidade).
Efeitos neurológicos
<ul style="list-style-type: none">• Crise convulsiva;• Encefalopatia induzida pelo contraste (afasia global, parestesia e/ou parestesia dos membros, alteração do nível de consciência, cegueira cortical transitória, catatonía, hemianopsia, oftalmoplegia bilateral, etc.).
Efeitos tireoidianos
<ul style="list-style-type: none">• Hipotireodismo e/ou hipertireoidismo (em indivíduos suscetíveis).

Efeitos hemodinâmicos, cardiovasculares e hematológicos

Alterações na volemia podem ser encontradas após o uso dos meios de contraste e estão comumente relacionadas a sua osmotoxicidade. O aumento da osmolalidade, principalmente após o uso de meios de contraste hiperosmolares, pode levar a um rápido influxo de fluidos dos compartimentos intracelular e intersticial para o compartimento intravascular. Com a redução hídrica do compartimento intracelular, os potenciais de membrana celular alteram-se, justificando parcialmente a estimulação generalizada de receptores periféricos responsáveis pelas sensações de dor, calor e movimentos involuntários, bem como justificando parte da vasodilatação periférica que ocorre^(14,26). Além disso, o influxo de fluidos para o compartimento intravascular desencadeia uma cascata de eventos hemodinâmicos e cardiovasculares: aumento da volemia, redução do hematócrito, aumento da pressão arterial pulmonar e redução da resistência vascular periférica sistêmica⁽¹⁴⁾.

Uma das principais alterações hemodinâmicas relacionadas ao uso do meio de contraste é a vasodilatação periférica. Existem vários mecanismos que explicam sua ocorrência, dentre eles⁽²⁶⁾:

1. Osmolalidade do meio de contraste;
2. Liberação de mediadores vasoativos (p.ex., óxido nítrico e prostaglandinas);
3. Ação farmacológica direta do meio de contraste na túnica média da parede vascular (músculo liso);
4. Inibição da acetilcolinesterase.

Acredita-se que a vasodilatação induzida pela osmolalidade possa decorrer da redução da carga hídrica intracelular, com consequente aumento da atividade do transportador sódio/hidrogênio (Na^+/H^+) e alteração do potencial de membrana celular, propiciando a dilatação vascular periférica^(14,26).

Padrão trifásico de alteração na pressão arterial sistêmica é observado após a administração do meio de contraste: leve aumento da pressão arterial, seguido de sua redução e posterior retorno à pressão arterial basal⁽²⁶⁾. O leve aumento da pressão arterial é explicado pelo aumento transitório da volemia; e a redução da pressão arterial é explicada pela vasodilatação periférica⁽²⁶⁾.

Reação vasovagal também é relativamente comum após o uso do meio de contraste e é caracterizada pela combinação de hipotensão arterial e bradicardia^(1,2,27). Sua exata fisiopatologia ainda é incerta, mas acredita-se que pode ser intensificada ou desencadeada por ansiedade^(1,27,28). Manifestações do aumento do tônus vagal cardíaco incluem a depressão da atividade dos nós sinoatrial e atrioventricular e a inibição da condução atrioventricular. Hipotensão arterial pode ser explicada pela inibição simpática e consequente vasodilatação periférica^(1,28). Outros sintomas, como diaforese, palidez, náuseas e vômitos, também podem ser observados⁽²⁹⁾. É importante o adequado reconhecimento da reação vasovagal, para que seja instituído tratamento específico, a ser discutido em tópicos seguintes.

Alteração da contratilidade cardíaca também pode ser observada após o uso do meio de contraste. Redução da contratilidade cardíaca já foi reportada em coronariografias realizadas em modelos caninos⁽³⁰⁾. Hayakawa e Kamashita⁽³⁰⁾ atribuem as alterações da contratilidade à osmolalidade e quimiotoxicidade do meio de contraste, bem como a mudanças na composição iônica sanguínea. Hirshfeld e cols.⁽³¹⁾ também relataram que constituintes dos meios de contraste, como a presença e concentração de sódio e de cálcio(Ca^{2+})-ligante, podem influenciar os efeitos causados pelo contraste. Meios de contraste com concentração de Na^+ mais baixa que a do plasma apresentam efeito inotrópico positivo, provavelmente devido à troca Na^+/Ca^+ através da membrana celular miocárdica. Meios de contraste com propriedade Ca^{2+} ligadora podem ter efeito inotrópico negativo, provavelmente devido à extração do cálcio intracelular⁽³¹⁾.

Denardo e cols.⁽³²⁾ reportaram alterações cardiovasculares e hemodinâmicas durante cateterização cardíaca diagnóstica com uso de meio de contraste iodado (iodixanol e iopamidol) em pacientes portadores de insuficiência cardíaca. Pacientes com insuficiência cardíaca que apresentam pressão capilar pulmonar basal elevada e redução do índice cardíaco após o uso do meio de contraste estão associados a um maior risco de eventos hemodinâmicos e a um pior prognóstico clínico⁽³²⁾.

Mecanismo de injúria endotelial já foi descrito após o uso do meio de contraste iodado, podendo ocorrer por efeito tóxico direto do meio de contraste, mas também por sua osmotoxicidade, viscosidade e ionicidade, sendo mais frequentemente relatados em meios de contraste iodados de alta osmolalidade e/ou iônico⁽³³⁾. O dano no endotélio vascular promove perda e/ou desregulação dos mecanismos de homeostase e desenvolvimento de um estado pró-inflamatório/pró-adesivo e pró-trombótico, ocasionando, por exemplo, a tromboflebite^(14,33). A disfunção endotelial também pode acometer diversos órgãos; dentre eles, o pulmão e rim⁽¹⁴⁾, os quais serão mais bem descritos em tópicos específicos.

Alterações hematológicas, como alteração morfológica das hemácias, também já foram descritas após o uso do meio de contraste. Meios de contraste de alta concentração e principalmente de alta osmolalidade podem alterar a morfologia das hemácias, transformando-os em "formato de foice" (drepanócitos). Além disso, hemácias crenadas (equinócitos) também podem ser observadas de acordo com as propriedades quimiotóxicas dos meios de contraste, como sua carga elétrica, pH ou concentração salina. Uma vez presentes, os drepanócitos e equinócitos determinam redução da plasticidade das hemácias, podendo ocasionar redução do fluxo sanguíneo⁽³⁴⁾.

Vale ressaltar que os efeitos hemodinâmicos, cardiovasculares e hematológicos desencadeados após o uso dos meios de contraste são habitualmente reportados como leves e mais frequentemente observados em meios de contrastes iodados de alta osmolalidade e em injeções intracardíacas e/ou coronarianas⁽³²⁾. Observa-se, também, uma maior frequência das alterações cardiovasculares em pacientes portadores de doença cardíaca prévia⁽¹⁾.

Eventos graves são muito raros, mas complicações com risco de morte podem ocorrer, como arritmias cardíacas ou parada cardiorrespiratória. Dentre elas, a fibrilação ventricular é a mais comum, sendo mais comumente vista durante a angiocardiografia e arteriografia coronariana^(1,26). Acredita-se que ocorram desequilíbrios eletrolíticos durante a arteriografia coronariana, como a alteração do balanço Na^+/Ca^+ no miocárdio e alteração do controle celular do cálcio, com consequente alteração da ativação e repolarização ventricular⁽²⁶⁾.

Efeitos pulmonares

O pulmão também é um dos órgãos que pode ser alvo das reações de não hipersensibilidade relacionadas aos meios de contraste, uma vez que a circulação pulmonar é umas das primeiras em que o meio de contraste alcança após a injeção intravenosa. Injúria endotelial direita do meio de contraste pode ser observada, podendo levar a aumento da permeabilidade vascular e favorecendo a ocorrência de edema pulmonar agudo⁽³⁵⁾. Outro mecanismo que pode justificar o edema pulmonar agudo é a osmotoxicidade dos meios de contraste. Como mencionado previamente, os meios de contraste podem ocasionar um aumento da osmolalidade plasmática, com conseqüente aumento da volemia e aumento da pressão arterial pulmonar⁽¹⁴⁾. Esses eventos pulmonares podem ser exacerbados em pacientes com insuficiência cardíaca, principalmente após o uso de meios de contraste de alta osmolalidade, propiciando mais risco à sobrecarga volêmica^(1,35).

Administração intrabrônquica de meios de contraste de alta osmolalidade pode ser grave e causar inflamação epitelial brônquica severa^(1,35). Quando administrados e/ou aspirados em altos volumes, distúrbios respiratórios e/ou pneumonias podem ocorrer, sendo as pneumonias possivelmente justificadas pela aspiração de um líquido não estéril⁽¹⁾.

Efeitos neurológicos

Alterações neurológicas após o uso de meios de contraste são extremamente raras, podendo se manifestar como crise convulsiva ou como uma entidade denominada de encefalopatia induzida pelo contraste^(1,36). A crise convulsiva é considerada um tipo de reação de não hipersensibilidade grave relacionada a injeção intravenosa do meio de contraste iodado^(1,2). Junck L. e cols.⁽³⁷⁾ relatam que crise convulsiva ocorre mais comumente em pacientes portadores de lesões encefálicas, provavelmente devido à quebra de barreira hematoencefálica (BHE) já presente nesses pacientes, ocasionando o extravasamento do meio de contraste ao meio intersticial e permitindo maior contato do parênquima encefálico com o meio de contraste, o que poderia favorecer seu efeito epileptogênico.

A encefalopatia induzida pelo contraste pode ser uma complicação extremamente rara relatada após a administração intra-arterial do meio de contraste iodado em procedimentos angiográficos cardiovasculares, sendo caracterizada por um distúrbio neurológico agudo e usualmente autolimitado^(36,38). Todos os subtipos de meios de contraste iodados já foram reportados em associação a essa complicação; dentre eles, os iônicos, não iônicos, de alta osmolalidade e de baixa osmolalidade⁽³⁶⁾. A fisiopatologia da encefalopatia induzida pelo meio de contraste ainda é incerta. Spina R. e cols.⁽³⁸⁾ mencionam que um dos possíveis mecanismos é a quebra da BHE, a qual propicia o extravasamento do meio de contraste para o espaço intersticial, desencadeando estimulação e/ou toxicidade direta sobre as células neuronais. Algumas das justificativas para o mecanismo de quebra da BHE são^(37,38):

1. Maior osmolalidade do meio de contraste com dano direto na BHE;

2. Sobrecarga volêmica e aumento da pressão intraluminal vascular relacionada à pressão da injeção do contraste, com conseqüente aumento da pressão exercida sobre a parede do vaso, perda do mecanismo regulatório pressórico e perda das junções apertadas (*tight junctions*).

O diagnóstico da encefalopatia induzida pelo contraste é feito pelo aparecimento de distúrbio neurológico agudo, manifestado dentro de minutos a horas, após a administração do meio de contraste, que habitualmente se resolve dentro de 48-72 horas, que não seja atribuído a outras desordens - dentre elas, a hemorragia e isquemia encefálica⁽³⁸⁾. Dentre as manifestações clínicas já reportadas, estão a afasia global, paresia e/ou parestesia dos membros, alteração do nível de consciência, cegueira cortical transitória, catatonía, hemianopsia, oftalmoplegia bilateral e parkinsonismo, entre outras^(36,37,39). Alguns fatores de risco reportados na literatura são hipertensão arterial, doença renal, administração de grande volume de meio de contraste, idade avançada, sexo masculino e reação prévia ao meio de contraste⁽³⁹⁾.

Com o aumento de procedimentos endovasculares, é importante o reconhecimento da encefalopatia induzida pelo meio de contraste iodado, principalmente por parte do radiologista, uma vez que os achados de imagem, quando presentes, podem auxiliar o seu diagnóstico. Edema cerebral difuso e realce cortical são tipicamente vistos nesses pacientes, caracterizados por hipoatenuação cortical no estudo tomográfico e hipersinal em T2/FLAIR no estudo de ressonância magnética. Um dado importante que auxilia o seu diagnóstico é a presença de alto sinal na sequência DWI, sem representação na sequência ADC, diferenciando de alterações isquêmicas^(36,39). Achados de imagem do encéfalo também podem ser normais⁽³⁶⁾.

Vale ressaltar que não há relatos de alterações neurológicas comprovadas após o uso de meios de contraste à base de gadolínio⁽¹⁾.

Efeitos tireoidianos

Como a glândula tireoide utiliza iodo para a síntese dos hormônios tireoidianos, alterações na concentração de iodo sérico, que podem decorrer após a injeção de meios de contraste iodado, podem ocasionar disfunção tireoidiana em pacientes suscetíveis⁽⁴⁰⁾. Esse tópico será mais bem detalhado em capítulo específico.

Reações de hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade são aquelas que se manifestam clinicamente de forma semelhante às reações alérgicas⁽¹⁰⁾. Entretanto, é preferível não denominá-la de reação alérgica propriamente dita, pois não existem evidências consistentes da presença de anticorpo contra os meios de contraste, bem como não há necessidade de exposição prévia ao meio de contraste para que a reação adversa de hipersensibilidade ao contraste ocorra^(1,2,41). Sendo assim, esse tipo de reação é mais frequentemente denominada de reações de hipersensibilidade, alergia-símiles, pseudoalérgicas, anafilactoides ou idiossincráticas⁽¹⁾.

Diferentemente das reações de não hipersensibilidade, as reações de hipersensibilidade são frequentemente observadas em determinados indivíduos suscetíveis, não apresentam relação com a dose do meio de contraste, são imprevisíveis e apresentam fisiopatologia incerta (quadro 3).

QUADRO 3 – Reações adversas agudas não renais aos meios de contraste: características e diferenciação entre as reações de não hipersensibilidade e de hipersensibilidade

Reações agudas não renais		
	Reações de não hipersensibilidade	Reações de hipersensibilidade
Frequência	Mais comum	Menos comum
Previsibilidade	Previsíveis	Imprevisíveis
Dose-dependente do meio de contraste	Sim	Não
Imunomediadas	Não	Sim
Indivíduos suscetíveis	Não	Sim
Quadro clínico (categorizado pela severidade)		
Leve	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensão leve • Cefaleia, tontura, alteração do paladar • Calafrios, sensação de aquecimento, rubor transitório • Náuseas e vômitos limitados • Reação vasovagal autolimitada 	<ul style="list-style-type: none"> • Congestão nasal • Rinorreia • Espirros • Conjuntivite • Urticária/prurido limitado • Edema cutâneo limitado • Coceira na garganta limitada
Moderada	<ul style="list-style-type: none"> • Urgência hipertensiva • Dor pré-cordial isolada • Náuseas e vômitos prolongados • Reação vasovagal que necessita de tratamento, porém responsiva a ele 	<ul style="list-style-type: none"> • Sibilos/broncoespasmo com hipóxia leve ou sem hipóxia • Edema na garganta/ rouquidão sem hipóxia • Edema facial sem dispneia • Eritema difuso com sinais vitais estáveis • Urticária/prurido difuso
Grave	<ul style="list-style-type: none"> • Emergência hipertensiva • Arritmia • Crise convulsivas • Reação vasovagal resistente ao tratamento 	<ul style="list-style-type: none"> • Choque anafilático • Sibilos/broncoespasmo com hipóxia significativa • Edema laríngeo com estridor e/ ou hipóxia • Edema facial/edema difuso com dispneia • Eritema difuso com hipotensão

Manifestações clínicas

Habitualmente, a reação de hipersensibilidade manifesta-se com reações do tipo anafilaxia ou anafilactoide, caracterizadas por sintomas mucocutâneos, respiratórios, gastrointestinais ou cardiovasculares. Dentre as manifestações estão o prurido, urticária, sensação de coceira na garganta, edema e/ou eritema cutâneo, congestão nasal, rinorreia, dispneia, broncoespasmo, edema laríngeo e choque anafilático⁽¹⁾.

A graduação da severidade da sintomatologia pode variar na literatura. De acordo com o ACR⁽¹⁾, quadros leves são habitualmente caracterizados por manifestações mucocutâneas mais localizadas e/ou acometimento do trato respiratório superior, tipicamente autolimitadas. Reações de hipersensibilidade moderadas são aquelas em que o acometimento é mais pronunciado, com manifestações mucocutâneas mais difusas e/ou manifestações do trato respiratório baixo – porém, sem dispneia ou hipóxia. Reações graves são aquelas com risco de morte, caracterizadas por manifestações respiratórias com dispneia, hipóxia e/ou manifestação cardiocirculatórias com hipotensão arterial e taquicardia^(1,2,9,10).

Os sinais e sintomas das reações de hipersensibilidade ocorrem rapidamente, sendo cerca de 70% de todos os casos manifestando-se dentro dos primeiros cinco minutos após a injeção do meio de contraste⁽⁴²⁾. Em casos de reações de hipersensibilidades graves, aproximadamente 96% manifestam-se em até 20 minutos da utilização do meio de contraste⁽⁴²⁾.

Fisiopatogenia

O mecanismo das reações de hipersensibilidade aguda aos meios de contraste ainda é incerto, sendo um assunto de muita especulação nos últimos anos^(19,43,44). Acredita-se que os meios de contraste estejam associados a mecanismos de ativação, desativação ou inibição de substâncias vasoativas ou mediadoras (p.ex. histamina, prostaglandinas, leucotrienos, bradicinina e serotonina)⁽¹⁾. Postulam-se que alguns mecanismos possam estar envolvidos^(19,45):

1. Efeito direto do contraste na membrana de mastócitos e basófilos;
2. Ativação do sistema complemento;
3. Produção direta de bradicinina;
4. Mecanismo IgE-mediado (quadro 4).

Dentre esses mecanismos, mais de 90% dos casos são justificados pela liberação direta de histamina e de outros mediadores⁽⁴¹⁾. Apesar de ser menos frequente, o mecanismo IgE-mediado (reação de hipersensibilidade tipo I) é sugerido em alguns pacientes, principalmente pela positividade de testes cutâneos e de testes de ativação de basófilos, com uma frequência variada reportada na literatura⁽⁴¹⁾. Trcka J. e cols.⁽⁴¹⁾ relataram a positividade destes testes em 4,2% dos pacientes com sintomas anafiláticos após o uso de meios de contraste iodados (iopromida, iomeprol e iopentol), sugerindo um possível mecanismo IgE-mediado para esses

casos. Em um estudo prospectivo de cinco anos sobre reações de hipersensibilidade a meios de contraste iodado e à base de gadolínio, observou-se a presença de testes cutâneos positivos em 19,6% das injeções de meios de contraste iodado e 27,8% das injeções de meios de contraste à base de gadolínio⁽⁴⁶⁾. Neste estudo prospectivo, Clement e cols.⁽⁴⁶⁾ demonstraram que os pacientes que apresentaram testes cutâneos positivos após o estudo contrastado (com provável mecanismo IgE-mediado e classificados como pacientes alérgicos) apresentaram mais frequentemente sintomas cardiovasculares e reações graves, sugerindo mais atenção e cuidado com esse grupo de pacientes.

QUADRO 4 – Possíveis mecanismos sugeridos das reações de hipersensibilidade dos meios de contraste

Possíveis mecanismos fisiopatogênicos das reações de hipersensibilidade
• Efeito direto do contraste na membrana de mastócitos e basófilos, com liberação de histamina e outros mediadores (mecanismo mais provável);
• Ativação do sistema complemento;
• Produção direta de bradicinina;
• Mecanismo IgE-mediado.

Fatores de risco

Embora as reações adversas de hipersensibilidade agudas aos meios de contraste sejam esporádicas e imprevisíveis, sabe-se que alguns pacientes apresentam um maior risco para sua ocorrência. Os principais fatores de risco estão listados a seguir.

- **Reação adversa prévia à mesma classe de meios de contraste** – Antecedente de reação adversa (de hipersensibilidade ou de etiologia desconhecida) a meio de contraste é considerado o fator de risco mais importante para uma futura reação adversa, desde que exposto à mesma classe de meios de contraste e principalmente se a reação prévia foi moderada ou grave^(1,2,9,15). Nesses pacientes, o risco e a incidência de uma nova reação adversa são variáveis na literatura, com relatos de aumento do risco em 5 a 11 vezes^(9,22,23,47) e uma incidência que varia de 10% a 35%⁽¹⁾.

Acredita-se que não há reação cruzada entre classes diferentes de meios de contraste (p.ex. iodado versus à base de gadolínio)^(1,23). Dessa forma, indivíduos com antecedente de reação adversa a meios de contraste iodados apresentam risco de reação ao meio de contraste à base de gadolínio semelhante a qualquer indivíduo que apresente antecedente

alérgico a qualquer substância⁽¹⁾. Caso haja indicação de utilizar meio de contraste em pacientes com reação prévia ao contraste, recomenda-se optar por uma diferente classe de meio de contraste⁽⁹⁾.

- **Asma** – É um fator de risco também reportado, com relatos de aumento do risco em cerca de 5 a 8,5 vezes⁽⁹⁾. Acredita-se que o controle dos sintomas da asma pareça ser mais importante do que o simples antecedente da doença^(9,48). Sendo assim, em pacientes com asma instável ou crise de exacerbação recente (dentro de uma semana que antecede o exame), é preferível a estabilização do quadro antes da realização do exame contrastado⁽⁹⁾. O uso de pré-medicação não é recomendado para pacientes asmáticos^(1,2).
- **Alergias** – Indivíduos portadores de eczema ou com alergia a medicações, alimentos ou outras substâncias apresentam mais chances de desenvolver reações adversas ao meio de contraste; porém, não são considerados de alto risco⁽⁹⁾. Uma explicação para esse fato é que os relatos na literatura sobre esse grupo de pacientes não distinguem se as reações reportadas foram do tipo hipersensibilidade ou não hipersensibilidade e, considerando-se o fato de que não há reação cruzada entre meios de contraste e outros alérgenos, é mais provável que esses fatores de risco estejam associados às reações de hipersensibilidade não alérgica⁽⁹⁾. Sendo assim, para esse grupo de pacientes, não é contraindicado o uso do meio de contraste e não é recomendada a pré-medicação^(1,2,49,50).

É importante ressaltarmos que pacientes com alergia a frutos do mar ou iodopovidona não têm risco aumentado quando comparados a pacientes com outros tipos de alergia^(1,2,49). O conceito amplamente difundido de que o iodo contido nos frutos do mar possa ter uma reação cruzada com o meio de contraste iodado é equivocado, não havendo associação comprovada entre frutos do mar e meios de contraste iodado^(49,51). Na realidade, o principal alérgeno dos frutos do mar são as proteínas contidas na carne do peixe (parvalbumina) ou do camarão (tropomiosina), e não o iodo^(21,51). Além disso, a alergia relacionada aos frutos do mar é IgE-mediada, enquanto o mecanismo de reação adversa ao meio de contraste é explicado principalmente por hipersensibilidade relacionada à ativação de basófilos e mastócitos. Para termos uma ideia da propagação desse conceito errôneo, Huang S.⁽⁵¹⁾ reportou em 2005 que 92% dos pacientes acreditam que o iodo contido nos frutos do mar é o responsável pela alergia a frutos do mar, e Beaty e cols.⁽⁴⁹⁾ demonstraram que 37,2% dos radiologistas e cardiologistas intervencionistas contraindicam o uso do meio de contraste iodado ou recomendam a pré-medicação em pacientes portadores de alergia a frutos do mar. Desta maneira, para os pacientes alérgicos a frutos do mar, não é necessária pré-medicação ou contraindicação ao uso do meio contraste^(1,2,49).

- **Ansiedade** – Há evidências de que reações ao contraste são mais comuns em pacientes ansiosos^(1,52). Lalli⁽⁵²⁾ demonstrou que o uso da hipnose reduziu de forma significativa as chances de náusea, vômitos e, possi-

velmente, urticária. Considerando-se a possível interação de ansiedade com as reações ao contraste, é interessante sempre esclarecer eventuais dúvidas dos paciente antes do exame para que se reduza a probabilidade de eventuais reações leves ao meio de contraste⁽⁵²⁾.

- **Idade e gênero** – Relatos de menor probabilidade de reações adversas já foram descritos em crianças, idosos e sexo masculino^(15,18,53).
- **Betabloqueadores** – A associação entre uso de betabloqueadores e aumento do risco de reações adversas ainda é controverso, com resultados divergentes na literatura^(9,54). Alguns estudos apontam que o uso de betabloqueador poderia exacerbar reações alérgicas, dificultar a resposta ao tratamento com adrenalina e aumentar a severidade da anafilaxia⁽⁵⁴⁾. Entretanto, como os estudos são muito heterogêneos, com resultados inconsistentes e evidência baixa para risco de anafilaxia grave^(1,54), não é recomendado suspender o betabloqueador ou usar pré-medicação previamente à administração do meio de contraste^(1,2). Porém, vale ressaltar que, caso uma reação de hipersensibilidade ocorra, o tratamento do broncoespasmo e a resposta à adrenalina podem ser prejudicados nesses pacientes⁽²⁾.
- **Cardiopatias** – Cardiopatia severa pode aumentar o risco de reações cardíacas fisiológicas, caso uma reação adversa ao contraste ocorra. Exemplos de cardiopatia incluem: angina, insuficiência cardíaca congestiva sintomática, estenose aórtica severa, arritmias cardíacas, cardiomiopatia severa e hipertensão pulmonar primária. Entretanto, considerando-se que o aumento do risco é discreto, não se recomenda a contra-indicação do uso do meio de contraste ou uso da pré-medicação baseada somente neste antecedente^(1,28,55).
- **Outras condições** – Tireotoxicose, anemia falciforme, feocromocitoma e miastenia gravis serão mais bem detalhados em tópico específico.

Tratamento

O tratamento de uma reação adversa se inicia com uma adequada avaliação inicial dos sinais e sintomas apresentados pelo paciente, para que assim seja instituída a estratégia terapêutica mais adequada. Avaliação do nível de consciência e fala, inspeção cutânea, ausculta pulmonar, bem como avaliação dos sinais vitais permitem que o médico determine a gravidade da reação adversa e, então, estabeleça a terapêutica correta. A instituição rápida do tratamento é especialmente

importante nos casos mais graves, como da anafilaxia. Dessa forma, as equipes dos setores onde são realizados exames de imagem contrastados devem ser treinadas para o reconhecimento dessas reações, e também para suporte básico e avançado de vida. Programas de educação continuada, com sessões de treinamento e revisão em serviço, garantem a qualidade e eficiência do atendimento prestado. Vale ressaltar que, em casos mais graves, uma equipe de apoio e serviço de emergência devem ser acionados^(1,2,56).

Equipamentos e medicações de emergência básicos devem estar presentes nas instalações onde os exames são realizados, incluindo estetoscópio, esfigmomanômetro, oxímetro de pulso, desfibrilador cardíaco, equipamento de intubação traqueal, oxigênio, dispositivo de ventilação pulmonar manual, além de adrenalina, anti-histamínicos, inaladores beta-agonistas e soro fisiológico, entre outros. Idealmente, um programa de monitoramento periódico deve garantir o funcionamento adequado dos equipamentos e a validade das medicações^(1,2,56).

O tratamento da reação adversa aguda ao meio de contraste, seja ela do tipo de hipersensibilidade ou de não hipersensibilidade, vai depender do grau de severidade da reação^(1,2,56). Como mencionado previamente, os casos leves habitualmente não necessitam de tratamento^(1,2). Já os casos moderados ou graves necessitam de um suporte e tratamento mais agressivos. Detalhamos os tratamentos para cada tipo de reação nos quadros 5 e 6.

QUADRO 5 – Conduta frente às principais reações adversas agudas no adulto, graduadas de acordo com a severidade

Reação leve (Reação limitada e sem progressão)
<ul style="list-style-type: none">• Observação• Tratamento sintomático se necessário
Moderada (Maior intensidade dos sintomas)
<ul style="list-style-type: none">• Tratamento medicamentoso conforme sintomatologia• Monitorização• Considerar acionar equipe de apoio
Grave (Risco de morte)
<ul style="list-style-type: none">• Tratamento agressivo• Equipe de apoio• Hospitalização

QUADRO 6 – Conduta específica frente às principais reações adversas agudas no adulto^(1,2)

	TRATAMENTO	DOSE E VIA
Náusea e vômito		
Leve/transitório	Tratamento de suporte	
Quando intensos	Metoclopramida	IV ou IM, 1 ampola (10 mg/2mL)
Urticária		
Leve (esparsa e/ou transitória)	Tratamento de suporte; observação frequente; manter acesso venoso	
	Considerar difenidramina OU	VO, 25 - 50 mg
	Fexofenadina	VO, 180 mg
Moderada	Monitorização; manter acesso venoso	
	Considerar difenidramina OU	VO, IM ou IV (lento acima de 1-2 min), 25 - 50 mg
	Fexofenadina	VO, 180 mg
Grave (disseminada e/ou progressiva)	Monitorização; manter acesso venoso	
	Difenidramina	IM ou IV (lento acima de 1-2 min), 25 - 50 mg
Eritema difuso		
Todas as formas	Manter acesso venoso; monitorar sinais vitais; oxímetro de pulso; máscara de oxigênio 6-10 L/min	
Normotenso	Nenhum outro tratamento adicional	
Hipotenso	Expansão volêmica (SF 0,9% ou RL)	1.000 mL IV rápido
	Se hipotensão profunda ou não responsiva, considerar adrenalina	IM, 0,3 - 0,5 mL de diluição 1:1.000 (0,3 - 0,5 mg), repetir se necessário a cada 5-15 min OU
		IV*, 1,0 mL da diluição 1:10.000 (0,1 mg)
	Considerar equipe de apoio	

	TRATAMENTO	DOSE
Broncoespasmo		
Todas as formas	Manter acesso venoso; monitorar sinais vitais; oxímetro de pulso; máscara de oxigênio 6 - 10 L/min	
Leve	Salbutamol spray 100 mcg	2 jatos
Moderado	Salbutamol spray 100 mcg	2 jatos, podendo repetir em até 3 vezes
	Considerar adicionar adrenalina	IM, 0,3 - 0,5 mL da diluição 1:1.000 (0,3 - 0,5 mg), repetir se necessário a cada 5-15 min (usar dose menor em idosos ou coronariopatas) OU IV*, 1,0 mL da diluição 1:10.000 (0,1 mg), lento junto com solução salina, se necessário repetir em poucos minutos até 1mg de dose total
	Considerar encaminhar para serviço de emergência	
Grave	Salbutamol spray 100 mcg	2 jatos; repetir até 3 vezes
	Adrenalina	IM, 0,3 - 0,5 mL da diluição 1:1.000 (0,3 - 0,5 mg), repetir se necessário a cada 5-15 min até 1mg no total OU IV*, 1,0 mL da diluição 1:10.000 (0,1 mg), lento junto com solução salina, se necessário repetir em poucos minutos até 1mg de dose total
	Acionar equipe de apoio e serviço de emergência	
Edema laríngeo		
Todas as formas	Manter acesso venoso; monitorar sinais vitais; oxímetro de pulso; máscara de oxigênio 6 - 10 L/min	
	Adrenalina	IM, 0,3 - 0,5 mL da diluição 1:1.000 (0,3 - 0,5mg), repetir se necessário a cada 5-15 min OU IV*, 1,0 mL da diluição 1:10.000 (0,1 mg), lento junto com solução salina, se necessário repetir em poucos minutos até 1mg de dose total
	Considerar equipe de apoio e serviço de emergência	

	TRATAMENTO	DOSE
Hipotensão (PAS < 90 mmHg)		
Todas as formas	Manter acesso venoso; monitorar sinais vitais; oxímetro de pulso; máscara de oxigênio 6 - 10 L/min; Elevação dos membros inferiores em pelo menos 60°	
	Expansão volêmica (SF 0,9% ou RL)	IV, 1.000 mL rápido
Hipotensão com bradicardia (FC < 60 bpm) - reação vasovagal		
Leve	Nenhum tratamento adicional além dos já mencionados	
Grave (paciente mantém-se sintomático apesar das medidas mencionadas)	Adicionar atropina	IV, 0,6 - 1,0 mg, junto com infusão venosa de fluidos (máximo 3,0 mg da dose total)
	Considerar equipe de apoio e serviço de emergência	
Hipotensão com taquicardia (FC > 100 bpm) - reação anafilactoide		
Hipotensão persistente	Adrenalina	IM, 0,3 - 0,5 mL da diluição 1:1.000 (0,3 - 0,5 mg), repetir se necessário a cada 5-15 min OU
		IV*, 1,0 mL da diluição 1:10.000 (0,1 mg), lento junto com solução salina, se necessário repetir em poucos minutos até 1mg de dose total
	Considerar equipe de apoio e encaminhar ao serviço de emergência	
Sem pulso e sem resposta	Chamar equipe de apoio e emergência; iniciar manobras de reanimação cardiopulmonar	
Reação anafilactoide generalizada		
Todas as formas	Manter acesso venoso; monitorar sinais vitais; oxímetro de pulso; acionar a equipe de apoio e ressuscitação; se hipotenso, elevar os membros do paciente; aspirar vias aéreas se necessário; máscara de oxigênio 6 - 10 L/min	
	Adrenalina	IM, 0,3 - 0,5 mL da diluição 1:1.000 (0,3 - 0,5 mg), repetir se necessário a cada 5-15 min OU
		IV*, 1,0 mL da diluição 1:10.000 (0,1 mg), lento junto com solução salina, se necessário repetir em poucos minutos até 1mg de dose total
	Expansão volêmica (SF 0,9% ou RL)	IV, até 2000 mL
Difenidramina	IV, 25 - 50 mg	

	TRATAMENTO	DOSE
Edema pulmonar		
Todas as formas	Manter acesso venoso; monitorar sinais vitais; oxímetro de pulso; máscara de oxigênio 6-10 L/min; se possível, elevação da cabeceira da cama	
	Furosemida	IV, 20 - 40 mg (lento acima de 2 min)
	Acionar equipe de apoio e emergência	
Crise convulsiva		
Sempre	Observar e proteger o paciente; decúbito lateral; manter acesso venoso; monitorar sinais vitais; oximetria de pulso; máscara de oxigênio 6 - 10 L/min	
Se remitente	Diazepam 10 mg	IM ou IV, 5 mg (administrar lento, no máximo 20 mg)
	Acionar equipe de apoio e emergência	
Hipoglicemia		
Todos os casos	Manter acesso venoso; máscara de oxigênio 6 - 10 L/min	
Se paciente for capaz de deglutir	Glicose oral	2 saquinhos de açúcar OU 15 g de tabletes de glicose OU 1/2 xícara de suco de fruta
Se o paciente incapaz de deglutir	Com acesso venoso: Dextrose 50%	IV, 1/2 ampola (25 g) lento em 2 min
	Sem acesso venoso: Glucagon	IM ou SC, 1mg
Ansiedade		
Diagnóstico de exclusão; manter acesso venoso; monitorar sinais vitais; oxímetro de pulso; tranquilizar o paciente		

* A via preferencial de administração da adrenalina é IM, habitualmente aplicada no músculo vasto lateral da coxa. A via IV é indicada para casos mais graves, em iminência de choque cardiovascular ou casos não responsivos ao tratamento inicial de expansão volêmica e adrenalina IM⁽¹⁾.

FC= frequência cardíaca; IM= intramuscular; IV= intravenoso; min= minutos; PAS= pressão arterial sistólica; RL= Ringer lactato; SC= subcutâneo; SF= soro fisiológico; VO=via oral.

REAÇÕES ADVERSAS TARDIAS

PONTOS-CHAVE

- Reações adversas tardias manifestam-se dentro de uma hora a sete dias após o uso do meio de contraste, com resolução em três a sete dias, sendo a maioria delas leve.
- Elas são principalmente descritas após o uso do meio de contraste iodado.
- Manifestam-se como reações cutâneas, acreditando-se estarem relacionadas a reações de hipersensibilidade mediadas por células T (tipo IV).
- Tratamento é sintomático e de suporte, sendo semelhante ao manejo das reações cutâneas induzidas por drogas.
- Antecedente de reação tardia ao meio contraste do tipo DRESS (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), necrólise epidermal tóxica ou síndrome de Stevens-Johnson é considerado contraindicação ao uso de meio de contraste por alguns autores, podendo ser letal quando reutilizado o mesmo contraste.

Reações adversas tardias são denominadas como as reações que se manifestam geralmente entre um período de uma hora a sete dias após o uso do meio de contraste^(2,57). Entretanto, existe um intervalo arbitrário para a classificação das reações tardias, com alguns autores considerando as reações como aquelas que ocorrem em um intervalo entre 30 minutos ou 24 horas a sete dias da administração do meio de contraste^(1,58). Na prática, as reações tardias ocorrem tipicamente entre três horas a dois dias após o uso do meio de contraste e resolvem-se em até um a sete dias. As reações são tipicamente do tipo hipersensibilidade cutânea^(1,2,59).

Incidência e fatores de risco

A incidência das reações adversas tardias é muito variável na literatura, com relatos variando de 0,5% a 25% para os meios de contraste iodados⁽⁵⁷⁾. Essa grande variabilidade da frequência das reações tardias reportada na literatura pode ser justificada, em parte, pelos seguintes fatores^(44,57):

1. Dificil confirmação diagnóstica das reações tardias, uma vez que é difícil ter a comprovação de que as manifestações clínicas que ocorrem dias após a utilização do meio de contraste são de fato decorrentes do meio de contraste propriamente dito;

2. Presença de um intervalo arbitrário para a classificação das reações tardias;
3. Diferente metodologia utilizada na identificação dos pacientes (aplicação de questionários, entrevista do paciente feita ao telefone ou pessoalmente).

Diferentemente das reações adversas agudas que podem ocorrer com qualquer tipo de meio de contraste, as reações adversas tardias são tipicamente descritas após o uso de meios de contraste iodados, com algumas evidências sugerindo a maior incidência das reações com meios de contraste iodados do tipo não iônico dímico⁽⁵⁷⁾. Até 2018, não havia relatos de reação tardia ao meio de contraste à base de gadolínio na literatura acadêmica^(1,60). Boehm I. e Heverhagen J.T.⁽⁶⁰⁾ publicaram um relato de caso de uma mulher de 64 anos, portadora de osteomielite e sinusopatia, que apresentou reação do tipo hipersensibilidade com manifestações cutâneas e cardíacas após dois dias da injeção de gadobutrol.

Inúmeros podem ser os fatores de risco relacionados às reações tardias, sendo o mais importante a presença de reação adversa prévia tardia ao meio de contraste⁽²⁾. Outros fatores de risco reportados são: antecedentes alérgicos (aumento do risco em até duas vezes), sexo feminino, comorbidades pré-existentes (diabetes melito, desordens renal, cardíaca ou hepática), exposições repetidas a meios de contraste (pode favorecer a sensibilização) e terapia com interleucina-2 (aumento do risco em duas a quatro vezes)^(1,57,61). A interleucina-2 vem sendo reportada como responsável pela redução do limiar da ativação das células T, aumentando as chances de manifestações clínicas⁽⁴⁴⁾.

Manifestações clínicas

Reações cutâneas são a apresentação mais comum das reações tardias, sendo o exantema maculopapilar ou macular o mais tipicamente observado^(2,59). Outras manifestações menos comuns podem ocorrer, como urticária, rash persistente, angioedema, eritema multiforme exudativo, erupção fixa por droga, eczema desidrótico, exantema flexural e intertriginoso simétrico relacionado a drogas ou mesmo à síndrome induzida por fármacos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (acrônimo DRESS - *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*)^(1,42,59). A maioria das reações tardias é autolimitada, resolvendo-se dentro de sete dias, com até 75% delas resolvendo-se dentro de três dias⁽⁵⁷⁾.

Tipicamente, as reações são leves ou moderadas. Reações tardias graves podem ocorrer muito raramente, muitas vezes associadas a vasculite, reação anafilática tardia, necrólise epidermal tóxica, síndrome de Stevens-Johnson ou erupções papulopustulares.

Sintomas não cutâneos já foram reportados na literatura, como náuseas, vômitos, febre, cefaleia, tontura, hipotensão e parada cardiorrespiratória; porém, grande parte desses eventos foi relacionada a outras etiologias que não ao meio de contraste, uma vez que algumas delas foram reportadas em exames tomográficos sem a utilização do contraste^(1,2,62).

Outras reações tardias raras também já foram descritas e associadas ao meio de contraste iodado - entre elas, a sialoadenopatia relacionada ao iodo e poliatropatia^(63,64).

Fisiopatogenia

Sucessivas evidências suportam que o principal mecanismo das reações tardias é justificado por reações de hipersensibilidade mediadas por células T (tipo IV). Testes cutâneos positivos (*prick test*, teste intradérmico e *patch test*) e estudos histopatológicos cutâneos reforçam o mecanismo de célula T-imunomediado, uma vez que células CD4 e CD8, bem como infiltrado linfocítico e eosinófilos, são isolados nesses estudos^(57,61,65).

Entretanto, vale ressaltar que existem alguns argumentos que falam contra o mecanismo isolado de hipersensibilidade mediada por células T, assim enumerados⁽⁴⁴⁾:

1. Não é necessário ter a sensibilização prévia ao meio de contraste;
2. O meio de contraste não é capaz de formar haptenos;
3. Presença de manifestações clínicas atípicas reportadas;
4. Reações repetidas nem sempre ocorrem com maior gravidade.

Apesar de outros mecanismos fisiopatogênicos poderem estar presentes nas reações adversas tardias, ainda se acredita que o principal mecanismo é o de reação de hipersensibilidade mediado por células T.

Tratamento

Como a maioria das reações tardias é autolimitada, elas habitualmente não requerem tratamento ou, quando necessitam, a terapia é mínima. Comumente, o tratamento é de suporte, dependendo da manifestação clínica. No caso de reações cutâneas, o manejo terapêutico é semelhante ao de qualquer reação cutânea relacionada a drogas, com administração de anti-histamínicos, corticosteroides e emolientes^(1,57,61). Caso as manifestações sejam mais sistêmicas e/ou progressivas, é interessante a avaliação de um dermatologista e/ou alergologista⁽¹⁾.

Profilaxia

Considerando-se que as reações tardias são infrequentes e geralmente autolimitadas, profilaxia não é especificamente justificada aos pacientes submetidos a exames contrastados^(1,57). O ACR⁽¹⁾ reporta que a eficácia do uso de corticosteroides

e anti-histamínicos na prevenção das reações tardias é incerta; porém, alguns autores orientam essa prática⁽⁵⁷⁾. O *guideline* da ESUR⁽²⁾ recomenda orientar o paciente quanto às possíveis reações adversas tardias ao meio de contraste, principalmente ao iodado – caso ocorram, ele deverá procurar assistência médica. Essa informação faz-se ainda mais necessária principalmente aos pacientes com antecedente de reação adversa tardia ao contraste e àqueles em tratamento com interleucina-2⁽²⁾.

Vale ressaltar a publicação feita em 2019 por Sánchez-Borges e cols.⁽⁶⁶⁾, que faz parte de uma série dos documentos de consenso mundial formulada na *International Drug Allergy Symposium* em 2018. Nesta publicação, os autores consideram que pacientes com antecedente de reação tardia ao meio de contraste do tipo DRESS, síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidermal tóxica têm contra-indicação ao uso de meio de contraste, podendo ser letal quando expostos ao mesmo meio de contraste⁽⁶⁶⁾. A pré-medicação nesses pacientes é contra-indicada e a escolha de outros meios de contraste deve ser avaliada com muito cuidado⁽⁶⁶⁾.

REAÇÕES ADVERSAS MUITO TARDIAS

As reações adversas muito tardias são aquelas que ocorrem com mais de uma semana após o uso do meio de contraste, de acordo com a classificação da ESUR⁽²⁾. Tireotoxicose e fibrose sistêmica nefrogênica são exemplos de reações muito tardias (quadro 7) e serão mais bem detalhadas em capítulo específico.

QUADRO 7 – Tipos de reações adversas muito tardias aos meios de contraste, de acordo com a classificação da ESUR

Reações adversas muito tardias	
Meio de contraste iodado	Meio de contraste à base de gadolínio
Tireotoxicose	Fibrose sistêmica nefrogênica

REFERÊNCIAS

1. Members of the ACR Committee on Drugs and Contrast Media. ACR Manual on Contrast Media [Internet]. American College of Radiology. 2020. Available from: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf
2. Contrast Media Safety Committee. ESUR Guidelines on Contrast Agents v10.0 [Internet]. European Society of Urogenital Radiology. 2018. Available from: http://www.esur.org/fileadmin/content/2019/ESUR_Guidelines_10.0_Final_Version.pdf
3. Motosugi U, Ichikawa T, Sano K, Onishi H. Acute adverse reactions to nonionic iodinated contrast media for CT: Prospective randomized evaluation of the effects of dehydration, oral rehydration, and patient risk factors. *Am J Roentgenol*. 2016;207(5):931–8.
4. Pasternak JJ, Williamson EE. Clinical pharmacology, uses, and adverse reactions of iodinated contrast agents: A primer for the non-radiologist. *Mayo Clinic Proceedings*. 2012;87(4):390–402. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.01.012>
5. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet*. 1977;309(8009):466–9.
6. Ring J, Behrendt H. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions: Classification and pathophysiology. *Clin Rev Allergy Immunol*. 1999;17(4):387–99.
7. Ramalho M, Ramalho J. Gadolinium-based contrast agents: Associated adverse reactions. *Magn Reson Imaging Clin N Am* [Internet]. 2017;25(4):755–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mric.2017.06.006>
8. Fraum TJ, Ludwig DR, Bashir MR, Fowler KJ. Gadolinium-based contrast agents: A comprehensive risk assessment. *J Magn Reson Imaging*. 2017;46(2):338–53.
9. Clement O, Webb JAW. Acute adverse reactions to contrast media: mechanisms and prevention. *Contrast Media* [Internet]. 2014;51-60. Available from: http://link.springer.com/10.1007/174_2013_926
10. Brockow K, Ring J. Classification and pathophysiology of radiocontrast media hypersensitivity. *Chem Immunol Allergy*. 2010;95:157–69.
11. Lalli AF. Contrast media reactions: data analysis and hypothesis. *Radiology* [Internet]. 1980 Jan;134(1):1–12. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.134.1.6985735>
12. Thomsen HS, Webb J. The Lalli and Weber effects and the incidence of acute non-renal adverse reactions to contrast media. *Acta radiol*. 2012;53(9):953–4.
13. Hoffman KB, Dimbil M, Erdman CB, Tatonetti NP, Overstreet BM. The weber effect and the united states food and drug administration’s adverse event reporting system (FAERS): Analysis of sixty-two drugs approved from 2006 to 2010. *Drug Saf*. 2014;37(4):283–94.
14. Katzberg RW, Bush WH, Lasser EC. Iodinated Contrast Media. In: Pollack HM, McClennan BL, eds. *Clinical urography*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co.;1999. p.19-66.
15. Bettmann MA, Heeren T, Greenfield A, Goudey C. Adverse events with radiographic contrast agents: results of the SCVIR Contrast Agent Registry. *Radiology* [Internet]. 1997;203(3):611–20. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.203.3.9169677>
16. Cochran ST, Bomyea K, Sayre JW. Trends in adverse events after IV administration of contrast media. *Appl Radiol*. 2002;31(SUPL.):55–9.
17. Mortelé KJ, Oliva MR, Ondategui S, Ros PR, Silverman SG. Universal use of nonionic iodinated contrast medium for CT: Evaluation of safety in a large urban teaching hospital. *Am J Roentgenol*. 2005;184(1):31–4.

18. Wang CL, Cohan RH, Ellis JH, Caoili EM, Wang G, Francis IR. Frequency, outcome, and appropriateness of treatment of nonionic iodinated contrast media reactions. *Am J Roentgenol*. 2008;191(2):409–15.
19. Behzadi AH, Zhao Y, Farooq Z, Prince MR. Immediate allergic reactions to gadolinium-based contrast agents: A systematic review and meta-analysis. *Radiology* [Internet]. 2018 Feb;286(2):471–82. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2017162740>
20. McDonald JS, Hunt CH, Kolbe AB, Schmitz JJ, Hartman RP, Maddox DE, et al. Acute adverse events following gadolinium-based contrast agent administration: A single-center retrospective study of 281 945 injections. *Radiology*. 2019;292(3):620–7.
21. Beckett KR, Moriarity AK, Langer JM. Safe use of contrast media: What the radiologist needs to know. *RadioGraphics* [Internet]. 2015;35(6):1738–50. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.2015150033>
22. Morcos SK. Acute serious and fatal reactions to contrast media: Our current understanding. *Br J Radiol*. 2005;78(932):686–93.
23. 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* [Internet]. 1990;175(3):621–8. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.175.3.2343107>
24. Lasser EC, Lyon SG, Berry CC. Reports on contrast media reactions: analysis of data from reports to the U.S. Food and Drug Administration. *Radiology* [Internet]. 1997;203(3):605–10. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiology.203.3.9169676>
25. Caro JJ, Trindade E, McGregor M. The risks of death and of severe nonfatal reactions with high- vs low-osmolality contrast media: A meta-analysis. *Am J Roentgenol*. 1991;156(4):825–32.
26. Morcos SK, Dawson P, Pearson JD, Jeremy JY, Davenport AP, Yates MS, et al. The haemodynamic effects of iodinated water soluble radiographic contrast media: A review. *Eur J Radiol*. 1998;29(1):31–46.
27. Thomsen HS. How to manage (Treat) immediate-type adverse reactions to GBCA. *Top Magn Reson Imaging*. 2016;25(6):269–74.
28. Bush WH, Swanson DP. Acute reactions to intravascular contrast media: types, risk factors, recognition, and specific treatment. *Am J Roentgenol* [Internet]. 1991 Dec;157(6):1153–61. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/ajr.157.6.1950858>
29. Behzadi AH, Prince MR. Preventing allergic reactions to gadolinium-based contrast agents. *Top Magn Reson Imaging*. 2016;25(6):275–9.
30. Hayakawa K, Yamashita K. Effect of contrast media on left ventricular function during left coronary arteriography in dogs. *Acta Radiol*. 1989;39(6):655–9.
31. Hirshfeld Jr. JW. Cardiovascular effects of iodinated contrast agents. *Am J Cardiol*. 1990;66(14):F9.
32. Denardo SJ, Vock DM, Schmalfluss CM, Young GD, Tchong JE, O'Connor CM. Baseline hemodynamics and response to contrast media during diagnostic cardiac catheterization predict adverse events in heart failure patients. *Circ Hear Fail*. 2016;9(7):1–9.
33. Scoditti E, Massaro M, Montinari MR. Endothelial safety of radiological contrast media: Why being concerned. *Vascul Pharmacol* [Internet]. 2013;58(1–2):48–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vph.2012.10.004>

34. Aspelin P, Stacul F, Thomsen HS, Morcos SK, van der Molen AJ, Almén T, et al. Effects of iodinated contrast media on blood and endothelium. *Eur Radiol*. 2006;16(5):1041–9.
35. Morcos SK. Effects of radiographic contrast media on the lung. *Br J Radiol*. 2003;76(905):290–5.
36. Dattani A, Au L, Tay KH, Davey P. Contrast-induced encephalopathy following coronary angiography with no radiological features: A case report and literature review. *Cardiol*. 2018;139(3):197–201.
37. Junck L, Marshall WH. Neurotoxicity of radiological contrast agents. *Ann Neurol*. 1983;13(5):469–84.
38. Spina R, Simon N, Markus R, Muller DWM, Kathir K. Contrast-induced encephalopathy following cardiac catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;90(2):257–68.
39. Yu J, Dangas G. Commentary: New insights into the risk factors of contrast-induced encephalopathy. *J Endovasc Ther* [Internet]. 2011;18(4):545–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21861746>
40. Lee SY, Rhee CM, Leung AM, Braverman LE, Brent GA, Pearce EN. A review: Radiographic iodinated contrast media-induced thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):376–83.
41. Trcka J, Schmidt C, Seitz CS, Bröcker EB, Gross GE, Trautmann A. Anaphylaxis to iodinated contrast material: Nonallergic hypersensitivity or IgE-mediated allergy? *Am J Roentgenol*. 2008;190(3):666–70.
42. Brockow K, Sánchez-Borges M. Hypersensitivity to contrast media and dyes. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2014;34(3):547–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2014.04.002>
43. Thomsen HS, Morcos SK. Radiographic contrast media. *BJU Int* [Internet]. 2000;86 Suppl 1:1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10961269>
44. Brockow K. Immediate and delayed reactions to radiocontrast media: Is there an allergic mechanism? *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2009;29(3):453–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2009.04.001>
45. Costello JR, Kalb B, Martin DR. Incidence and risk factors for gadolinium-based contrast agent immediate reactions. *Top Magn Reson Imaging*. 2016;25(6):257–63.
46. Clement O, Dewachter P, Mouton-Faivre C, Nevoret C, Guilloux L, Bloch Morot E, et al. Immediate hypersensitivity to contrast agents: The french 5-year CIRTACI study. *Eclinical Medicine* [Internet]. 2018 Jul;1:51–61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2018.07.002>
47. Tepetam FM, Çiftaslan N, Oruç Ö, Duman D, Ağca M, Bulut İ, et al. Should patients with risk factors be tested for hypersensitivity to contrast media: a prospective study. *Radiol Medica*. 2016;121(8):660–6.
48. Liccardi G, Lobefalo G, Di Florio E, Di Iorio C, Occhiochiuso L, Romano L, et al. Strategies for the prevention of asthmatic, anaphylactic and anaphylactoid reactions during the administration of anesthetics and/or contrast media. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(1):1–11.
49. Beaty AD, Lieberman PL, Slavin RG. Seafood allergy and radiocontrast media: Are physicians propagating a myth? *Am J Med*. 2008;121(2).
50. Boehm I. Seafood allergy and radiocontrast media: Are physicians propagating a myth? *Am J Med* [Internet]. 2008 Aug;121(8):e19. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934308003537>

51. Huang SW. Seafood and iodine: An analysis of a medical myth. *Allergy Asthma Proc.* 2005;26(6):468–9.
52. Lalli AF. Urographic contrast media reactions and anxiety. *Radiology* [Internet]. 1974;112(2):267–71. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/112.2.267>
53. 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* [Internet]. 2009;250(3):674–81. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2503071577>
54. Tejedor-Alonso MA, Farias-Aquino E, Pérez-Fernández E, Grifol-Clar E, Moro-Moro M, Rosado-Ingelmo A. Relationship between anaphylaxis and use of beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(3):879–897.e5.
55. Lieberman PL, Seigle RL. Reactions to radiocontrast material: Anaphylactoid events in radiology. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1999;17(4):469–96.
56. Felix MMR, Malaman MF, Ensina LFC. Diagnóstico das reações imediatas aos meios de contraste iodados: revisão da literatura. *Arq asma, Alerg e Imunol.* 2014;1(6):305–12.
57. Webb JA, Stacul F, Thomsen HS. Late adverse reactions to intravascular iodinated contrast media. *Eur Radiol.* 2003;13(1):181–4.
58. Sutton AGC, Finn P, Grech ED, Hall JA, Stewart MJ, Davies A, et al. Early and late reactions after the use of iopamidol 340, ioxaglate 320, and iodixanol 320 in cardiac catheterization. *Am Heart J.* 2001;141(4):677–83.
59. Brockow K. Immediate and delayed cutaneous reactions to radiocontrast media. *Advers Cutan Drug Eruptions.* 2012;97:180–90.
60. Boehm I, Heverhagen JT. Delayed reaction following gadolinium-based contrast agent application. *Magn Reson Imaging* [Internet]. 2018;50(March):10–1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mri.2018.03.007>
61. Kanny G, Pichler W, Morisset M, Franck P, Marie B, Kohler C, et al. T cell-mediated reactions to iodinated contrast media: Evaluation by skin and lymphocyte activation tests. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(1):179–85.
62. Loh S, Bagheri S, Katzberg RW, Fung MA, Li C-S. Delayed adverse reaction to contrast-enhanced CT: A prospective single-center study comparison to control group without enhancement. *Radiology* [Internet]. 2010 Jun;255(3):764–71. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.10091848>
63. Gilgen-Anner Y, Heim M, Ledermann HP, Bircher AJ. Iodide mumps after contrast media imaging: A rare adverse effect to iodine. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2007;99(1):93–8.
64. Donnelly PK, Williams B, Watkin EM. Polyarthropathy - a delayed reaction to low osmolality angiographic contrast medium in patients with end stage renal disease. *Eur J Radiol.* 1993;17(2):130–2.
65. Brockow K, Christiansen C, Kanny G, Clément O, Barbaud A, Bircher A, et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2005;60(2):150–8.
66. Sánchez-Borges M, Aberer W, Brockow K, Celik GE, Cernadas J, Greenberger PA, et al. Controversies in drug allergy: Radiographic contrast media. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2019;7(1):61–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.06.030>

Capítulo 4

REAÇÕES ADVERSAS RENAIIS: INJÚRIA RENAL AGUDA PÓS- CONTRASTE (IRA-PC) E NEFROPATIA INDUZIDA PELO CONTRASTE (NIC)

Ana Teresa de Paiva Cavalcante

doi: <http://dx.doi.org/10.46664/meios-de-contraste-4>

- **DEFINIÇÃO E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS**
- **FISIOPATOGENIA DA IRA-PC/NIC**
- **INCIDÊNCIA**
- **MARCADORES DA FUNÇÃO RENAL**
- **CURSO CLÍNICO TÍPICO**
- **MORBIDADE E MORTALIDADE**
- **MEDIDAS DE PREVENÇÃO**
 - Seleção do tipo de exame
 - Seleção do tipo do meio de contraste
 - Avaliação dos fatores de risco
- **CRITÉRIOS PARA SELEÇÃO E TRIAGEM DO PACIENTE DE RISCO**
 - Seleção pelo valor limite da SCr
 - Seleção pelo valor limite da TFGe
 - Seleção através de tabela de escore de risco
- **PREPARO DO PACIENTE DE RISCO**
 - Suspenda a medicação nefrotóxica
 - Expandir o volume intravascular por meio de hidratação
 - Sobre hidratação intravascular com solução salina
 - Sobre hidratação intravascular com solução de bicarbonato de sódio
 - Sobre a controvérsia da hidratação intravascular profilática para IRA-PC
- **SOBRE HIDRATAÇÃO ORAL**
- **SOBRE MEDICAÇÃO PROFILÁTICA**
- **SOBRE PROFILAXIA COM TERAPIAS DE REPOSIÇÃO RENAL**
- **CONDUTA EM DOENÇA RENAL CRÔNICA ANÚRICA EM ESTÁGIO TERMINAL**
- **IRA-PC POR MEIO DE CONTRASTE À BASE DE GADOLÍNIO**

PONTOS-CHAVE

- O risco atribuído ao meio de contraste no passado foi superestimado.
- O maior fator de risco para IRA-PC é a presença de nefropatia crônica grave. A presença de cardiopatia é o fator de risco adicional mais importante.
- O risco de IRA-PC é muito mais elevado quando a injeção do meio de contraste é por via intra-arterial do que por via intravenosa.
- Os grupos de maior risco são:
 - Pacientes com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) < 30 mL/min/1,73 m² independentemente da via de administração do meio de contraste.
 - Pacientes com TFGe < 45 mL/min/1,73 m², que serão submetidos a procedimento com administração do meio de contraste intra-arterial com exposição renal de primeira passagem ou que apresentam associação com doença cardiovascular.

Nesses grupos, o uso do meio de contraste intravascular só deve acontecer se o benefício superar o risco potencial. A ação preventiva recomendada nesses grupos é a hidratação profilática intravascular, a qual deve ser monitorada e individualizada para evitar sobrecarga de volume.

- Para pacientes que serão submetidos a procedimentos por via intra-arterial, que apresentem TFGe entre 45-60 mL/min/1,73 m² e também fator de risco adicional associado, a hidratação intravenosa profilática pode ser usada como medida preventiva.
- A hidratação intravascular deve ser omitida naqueles pacientes que apresentarem risco à expansão do volume intravascular.
- Os meios de contraste de alta osmolalidade são os mais relacionados com a ocorrência de IRA-PC. Devemos preferir o uso de meios de contraste de baixa osmolalidade e na menor dose necessária para a obtenção da informação diagnóstica, evitando múltiplas injeções do meio de contraste em curtos intervalos de tempo.
- Entre as medidas de prevenção para os pacientes de risco, indica-se suspender os medicamentos nefrotóxicos.
- Não se recomenda o uso de N-acetilcisteína, diuréticos ou manitol, hemodiálise ou hemofiltração como medidas profiláticas.

DEFINIÇÃO E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

A injúria renal relacionada ao meio de contraste apresenta diversas terminologias. O termo “nefropatia induzida pelo contraste” (NIC), por muito tempo, foi usado sempre que era possível relacionar o dano à função renal do paciente com a injeção do meio de contraste.

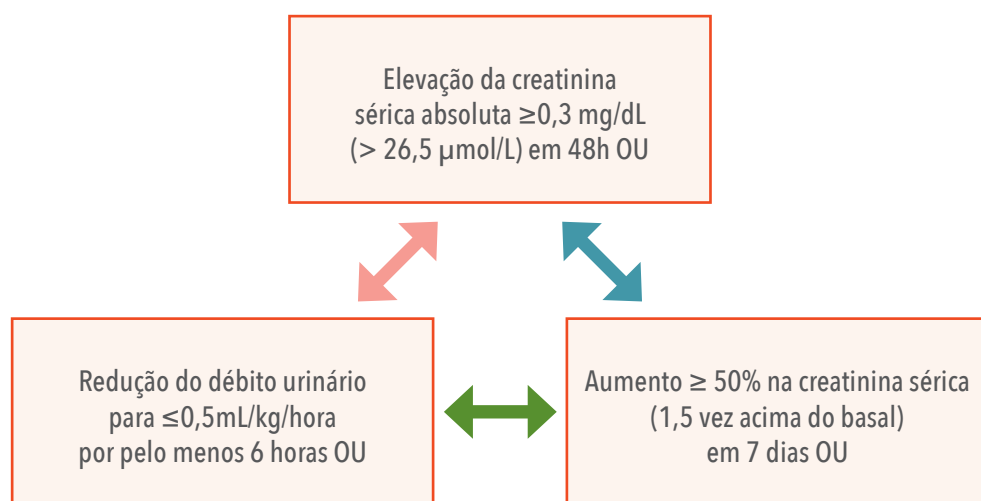
O critério diagnóstico de NIC mais utilizado pelas publicações é o ilustrado na figura 1^(1,2):

FIGURA 1 – Critérios diagnósticos clássicos de NIC

Elevação de 25% ou 0,5 mg/dL (44 μ mol/L) na creatinina sérica em relação aos valores basais dentro de três dias da injeção do contraste na ausência de etiologia alternativa

Essa clássica definição de NIC tem o mérito de ser amplamente usada e, por isso, permitir uma comparação válida entre os diferentes estudos⁽³⁾. No entanto, a definição está em descompasso com os atuais critérios de injúria renal aguda (IRA) e vem sendo recentemente questionada. O sistema AKIN (*acute kidney injury network*) estabelece o diagnóstico de IRA se um dos seguintes critérios ocorrer dentro das 48 horas após um evento nefrotóxico (figura 2)⁽⁴⁾.

FIGURA 2 – Critérios diagnósticos de IRA pelo Sistema AKIN



Em 2018, a *European Society of Urogenital Radiology* (ESUR) passou a definir a injúria renal aguda pós-contraste (IRA-PC) como um aumento da creatinina sérica (SCr) $\geq 0,3$ mg/dL ($> 26,5$ $\mu\text{mol/L}$) ou 1,5 vez a linha de base, no prazo de 48-72 horas da administração intravascular do meio de contraste⁽⁵⁾.

Em seu manual sobre meios de contrastes, o *American College of Radiology* (ACR) apontou as diferenças existentes entre IRA-PC e NIC, com a intenção de mitigar a polêmica que envolve esse tema⁽⁶⁾.

Segundo o ACR⁽⁶⁾, IRA-PC é um diagnóstico correlato, um termo genérico usado para descrever a deterioração súbita da função renal que ocorre dentro do intervalo de 48 horas da administração do meio de contraste, independentemente da comprovação do efeito causal do meio de contraste. O ACR define NIC como um subgrupo da IRA-PC, um diagnóstico causal, um termo específico usado para descrever o mesmo processo, porém comprovadamente causado pelo meio de contraste. A definição do ACR tem, portanto, o grande mérito de estabelecer uma diferença entre IRA-PC e NIC.

Em 2020, um grupo de radiologistas e nefrologistas com o aval do *American College of Radiology* e da *National Kidney Foundation* publicou um consenso de recomendações relativas ao uso do meio de contraste em pacientes com disfunção renal e que têm indicação de exames de tomografia contrastada⁽⁷⁾. Esse grupo substituiu os termos IRA-PC por IRA-AC (injúria renal aguda associada ao contraste) e NIC por IRA-IC (injúria renal aguda induzida pelo contraste) para denominar os mesmos processos.

Apesar das variadas terminologias e considerando-se que na prática clínica é muito difícil comprovar a relação de causa-efeito do meio de contraste iodado com a nefropatia, concordamos com a sugestão mais recente do ACR e da ESUR, e nesse capítulo optamos pela denominação injúria renal aguda pós-contraste (IRA-PC) ou IRA-PC/NIC.

É importante sempre lembrar, que, antes de se confirmar um diagnóstico de IRA-PC/NIC, primeiramente outras causas de IRA devem ser excluídas. A figura 3 demonstra algumas etiologias de IRA, divididas de acordo com o tipo de IRA: renal, pré-renal e pós-renal.

FIGURA 3 – Causas de IRA

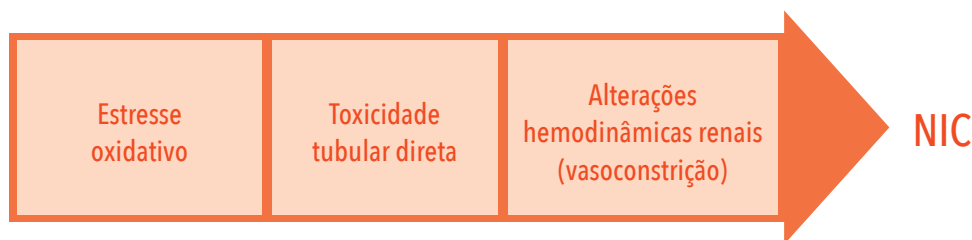
PRÉ-RENAL	RENAL	PÓS-RENAL
Vasoconstrição Vasodilatação sistêmica Hipovolemia	Doença glomerular ou glomerulonefrite Dano intersticial Isquemia tubular ou nefrotoxinas	Obstrução extrarrenal Obstrução intrarrenal

FISIOPATOGENIA DA IRA-PC/NIC

Os estudos demonstram que vários fatores podem estar envolvidos na fisiopatogenia da NIC. É importante assinalar, porém, que os achados sobre os mecanismos fisiopatogênicos da nefrotoxicidade do meio de contraste são derivados em sua grande maioria de estudos em laboratório e com animais. Não existe um modelo em humanos que se possa comparar, e isso limita, de certa forma, que os resultados em animais sejam diretamente extrapolados para a prática clínica⁽⁸⁾.

Acredita-se que a lesão ocorra por alterações hemodinâmicas renais em associação com estresse oxidativo e injúria direta às células tubulares renais pelo meio de contraste, variando em extensão de um paciente para o outro conforme a presença de fatores de risco (figura 4)⁽⁹⁾.

FIGURA 4 - Mecanismos envolvidos na fisiopatogenia da NIC



Depois de filtrado pelos rins, o meio de contraste permanece no fluido tubular, pois não pode ser reabsorvido. Como 95% da água filtrada é reabsorvida, o meio de contraste torna-se concentrado nos túbulos renais, aumentando a viscosidade do fluido tubular e lentificando o fluxo tubular. À medida que o fluxo tubular se lentifica, a taxa de filtração glomerular (TFG) é reduzida com consequente redução da função renal⁽¹⁰⁾.

A lentificação do fluxo pelos túbulos renais também ocasionará aumento do tempo de exposição da superfície epitelial tubular ao meio de contraste, com efeito tóxico direto às células renais. Como resultado do dano celular tubular, radicais livres de oxigênio deixam as células tubulares e determinam vasoconstrição da microcirculação^(11,12).

O fluxo medular também é reduzido após a injeção do meio de contraste pela hiperviscosidade do sangue na *vasa recta*. A medular renal é particularmente sensível à hipóxia, pois é uma região que já recebe pouca oxigenação sob condições fisiológicas normais⁽¹³⁾.

A hipóxia medular também produz radicais livres de oxigênio que aumentam o estresse oxidativo. Os radicais livres de oxigênio têm efeito direto na redução do fluxo sanguíneo medular, disparando um círculo vicioso, com piora da disfunção endotelial e do transporte tubular, causando hipóxia local⁽¹⁴⁾.

Quando fatores de risco suficientes estão presentes, pode haver progressão para necrose tubular aguda (NTA)⁽¹⁵⁾. Como a lesão é basicamente tubular e não glomerular, não é comum ocorrer hematúria⁽¹⁶⁾.

O fato de tipicamente ocorrer uma recuperação mais rápida da NTA na IRA-PC em comparação com NTA de outras causas é sugestivo de que fatores pré-renais ou obstrução intratubular possam contribuir para a patogênese. Já foi demonstrado que a excreção fracionada de sódio (FENa) pode ser < 1% em pacientes com nefropatia por contraste, apontando para causas pré-renais⁽¹⁷⁾.

Múltiplos mediadores são responsáveis pelas alterações vasculares ocorridas depois da injeção do meio de contraste. Entre eles, a adenosina, a endotelina e o óxido nítrico desempenham os papéis mais importantes⁽¹⁸⁾.

A concentração urinária de adenosina aumenta após a administração do meio de contraste e está diretamente associada à osmolalidade do meio de contraste. A adenosina induz vasoconstrição, causa aumento na resistência vascular intrarrenal, seguida de redução na TFG.

Níveis elevados de endotelina são vistos na urina e no plasma após administração do meio de contraste. Os efeitos da endotelina na vasculatura dependem de quais receptores são ativados. Endotelina tipo A determina vasoconstrição e endotelina tipo B, vasodilatação – este último por meio de liberação de óxido nítrico⁽¹⁹⁾.

O meio de contraste pode interferir diretamente na síntese do óxido nítrico. Os radicais livres de oxigênio reduzem a biodisponibilidade dos óxidos nítricos, formando peroxinitrito, aumentam significativamente a resposta vasoconstritora à angiotensina II, aumentando a hipóxia local^(20,21).

A toxicidade celular direta pelo meio de contraste determina perda da integridade da membrana celular, acúmulo do meio de contraste nas células tubulares proximais com vacuolização e apoptose e permite movimento de meio de contraste para o espaço túbulo intersticial. O meio de contraste concentrado nos túbulos renais e no espaço peritubular prolonga a vasoconstrição na medular renal⁽¹⁶⁾.

Estudo evidenciou nefrograma persistente em pacientes com nefropatia crônica e diabetes, nos quais o meio de contraste iodado podia ser visto dentro dos rins por até oito dias após o procedimento contrastado⁽²²⁾. Porém, a ocorrência de nefrograma persistente é maior em pacientes que receberam meio de contraste por via intra-arterial do que por via intravenosa e pode refletir as maiores doses de contraste usadas em procedimentos contrastados por via intra-arterial⁽²³⁾.

INCIDÊNCIA

Revisão da Literatura

Quando se faz um levantamento das publicações sobre IRA-PC/NIC, fica evidente a grande variação na incidência obtida pelos diferentes autores. O risco de desenvolver IRA-PC/NIC varia de 1% a 6% em estudos na população geral e pode chegar a 40% a 50% em alguns estudos de populações específicas⁽²⁴⁾.

Múltiplos fatores podem explicar essa discrepância. Existe falta de consenso nas definições de IRA-PC e NIC. Os estudos usam avaliações baseadas nos níveis da SCr ao invés de medidas mais diretas da função renal, como a taxa de filtração

glomerular estimada (TFGe). As populações estudadas não são uniformes, com alguns estudos avaliando pacientes ambulatoriais e outros avaliando pacientes internados em centros de tratamento intensivo.

Existe também variação nas vias de administração do meio de contraste, ou seja, via intra-arterial ou intravenosa. Dados obtidos em estudos de angiografia cardíaca acabam por superestimar o risco de IRA-PC para pacientes submetidos a exames contrastados por via intravenosa, uma vez que a incidência de IRA-PC é muito maior quando o meio de contraste é administrado pela via intra-arterial⁽²⁵⁾.

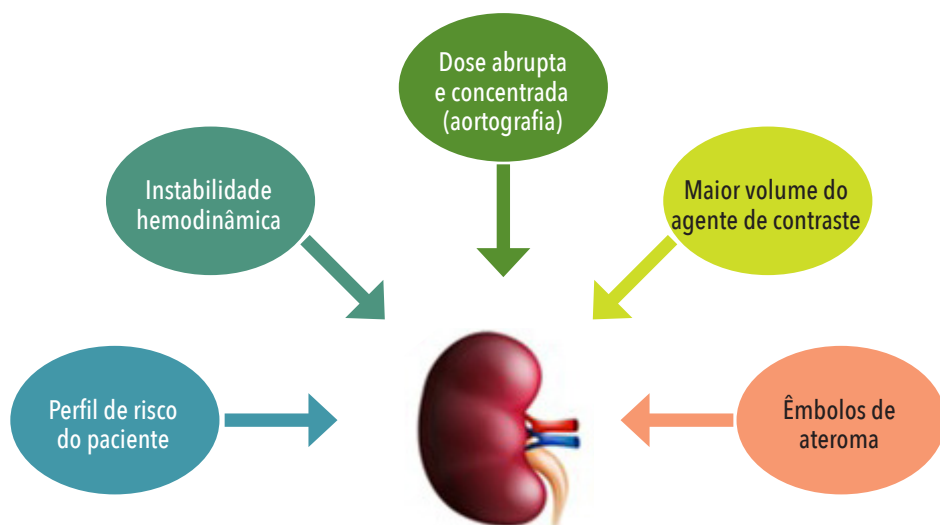
Classifica-se a exposição renal à injeção intra-arterial do meio de contraste como de primeira ou de segunda passagem. A injeção intra-arterial com exposição renal de primeira passagem compreende os procedimentos nos quais a administração do meio de contraste ocorre no coração esquerdo, na aorta abdominal torácica e suprarrenal ou nas artérias renais. Dessa forma, os rins são expostos a uma dose elevada, abrupta e não diluída do meio de contraste. Na injeção intra-arterial com exposição renal de segunda passagem, o meio de contraste já atinge os rins de forma diluída, pois foi injetado no coração direito, artéria pulmonar, artérias carótidas, subclávias, coronárias ou na aorta abaixo das artérias renais⁽⁵⁾.

Também é possível que ocorra o deslocamento de microêmbolos de atheroma para as artérias renais durante os procedimentos de angiografia. Nesses casos o risco de IRA-PC seria elevado⁽²⁶⁾. Porém, a doença ateroembólica renal em geral faz parte de um quadro multissistêmico, no qual o diagnóstico inicial é realizado pelo aparecimento de outras manifestações, como petéquias, infarto digital ou gangrena. Apesar de ocorrerem casos com apresentação aguda, o curso típico da doença ateroembólica renal é diferente daquele de IRA-PC, com declínio da função renal ao longo de três a oito semanas^(8,27).

Os principais fatores associados à maior incidência de IRA-PC em estudos com injeção intra-arterial do meio de contraste iodado são o perfil de risco do paciente, em geral portadores de doença vascular avançada, com instabilidade hemodinâmica e choque.

Um resumo dos fatores de risco relacionados à injeção intra-arterial do meio de contraste está ilustrado na figura 5.

FIGURA 5 – Fatores de risco na injeção por via arterial



Outro aspecto importante a ser notado é que a maior parte da literatura até 2006 falhava em incluir grupos-controle de pacientes que não receberam meio de contraste, levando a um exagero no risco obtido como resultado das pesquisas. Em 2006, Rao e Newhouse revisaram 3.081 publicações de 1996 a 2004 sobre o risco de nefropatia após a administração intravascular de meio de contraste iodado. Apenas 40 desses estudos tratavam de pacientes que receberam contraste intravenoso e, destes, apenas duas publicações tinham como grupo-controle pacientes que não receberam meio de contraste. Nesses dois estudos, a incidência de IRA-PC não foi substancialmente diferente do que os grupos-controle⁽²⁸⁾.

Contexto atual

A incidência de IRA-PC tem diminuído por uma maior conscientização da doença, por estratégias de prevenção e pela introdução de meios de contraste de menor perfil de toxicidade renal⁽¹⁵⁾.

Estudos sobre IRA-PC vêm demonstrando uma incidência similar de IRA-PC entre os grupos-contraste e controle, sugerindo que o meio de contraste iodado poderia não ser o agente causador da disfunção renal⁽²⁹⁾.

Em algumas publicações, porém, demonstrou-se que ocorria o direcionamento de pacientes com risco elevado para IRA-PC para o grupo-controle (tomografia computadorizada – TC - sem contraste) e que não se fazia o adequado pareamento de propensão de risco no grupo de estudo (TC contrastada). Desse modo, criava-se um viés de seleção capaz de comprometer a validade desses estudos⁽³⁰⁾.

Nos últimos anos, uma série de protocolos de IRA-PC teve o cuidado de analisar grupos de estudo e grupos de controle com pareamento de propensão de risco. Os resultados desses protocolos vêm demonstrando que a IRA-PC é muito menos frequente do que previamente se acreditava.

Em 2013, Davenport e colaboradores evidenciaram que, para pacientes com TFG_e ≥ 45 mL/min/1,73 m² e níveis de SCr < 1,5 mg/dL, o meio de contraste não foi um fator de risco significativo de IRA-PC. Esses autores demonstraram que o contraste intravenoso foi de fato um fator independente de risco para nefrotoxicidade para pacientes com TFG_e < 30 mL/min/1,73 m² e observaram uma tendência para significância no grupo de pacientes com TFG_e entre 30–44 mL/min/1,73 m²(31,32).

Em 2014, McDonald JS e colaboradores, em estudo retrospectivo, compararam 12.508 pacientes que fizeram TC contrastada e pacientes que fizeram TC sem contraste, entre 2000 e 2010, estratificando os grupos pela TFG_e (TFG_e > 90, 60-89, 30-59, < 30 mL/min/1,73 m²). Eles obtiveram taxas de IRA, morte e diálise que não foram significativamente diferentes entre os dois grupos e concluíram que o risco de IRA-PC foi independente da exposição ao meio de contraste, mesmo em pacientes com TFG_e < 30 mL/min/1,73 m²(33,34).

Em 2016, Wilhelm-Leen E. e colaboradores, em seu estudo de epidemiologia clínica, avaliaram o risco de IRA-PC em pacientes hospitalizados, estratificados de acordo com a presença ou ausência de 12 diagnósticos comumente associados à IRA. Depois, estimaram o risco de IRA associado com a injeção de contraste em cada extrato. Os pacientes que receberam e os que não receberam contraste desenvolveram IRA em taxas de 5,5% e 5,6%, respectivamente. O risco de IRA em pacientes que receberam contraste não foi diferente do que o dos pacientes que não receberam. A injeção de contraste foi associada a um risco de desenvolver IRA de 0,93(35).

Em 2017, Hinson e colaboradores, através de um estudo amplo e controlado, evidenciaram que o meio de contraste iodado por via intravenosa para exames de TC não foi relacionado a um aumento na frequência de IRA-PC para pacientes no departamento de emergência(36).

Em resumo, esses estudos evidenciaram que, com uma TFG_e estável ≥ 45 mL/min/1,73 m², o meio de contraste iodado intravenoso não foi um fator de risco independente para nefrotoxicidade. Os resultados das pesquisas são discordantes em relação a pacientes com TFG_e < 30 mL/min/1,73 m².

Considerando-se todos os estudos, a conclusão a que se pode chegar até o presente momento é que a IRA-PC é uma doença muito mais rara do que previamente se imaginava. Entretanto, ela é uma entidade real e é fundamental que tomemos todos os cuidados para evitá-la.

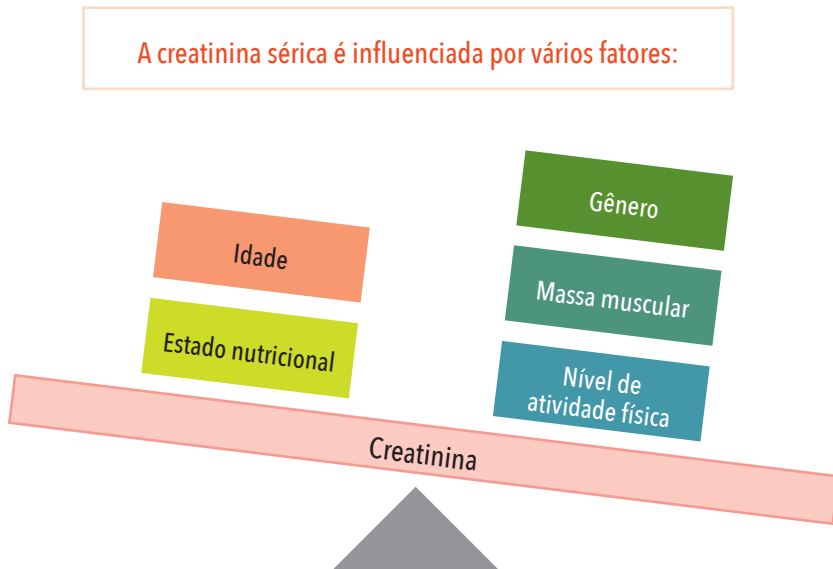
MARCADORES DA FUNÇÃO RENAL

Creatinina sérica – SCr

A SCr não é o melhor marcador da função renal. Ela pode ser mantida em níveis normais até que a taxa de filtração glomerular seja reduzida perto de 50%. A partir do decréscimo da função renal, existe então uma elevação exponencial nos níveis da SCr. Ou seja, em pacientes com nefropatia crônica, a SCr sofre grandes alterações mesmo com pequeno declínio adicional da função renal. Além disso, a

SCr é influenciada por vários fatores, como gênero, estado nutricional, massa muscular, idade e atividade física (figura 6)⁽³⁷⁾.

FIGURA 6 – Fatores capazes de influenciar a SCr



Em 2008, Newhouse e colaboradores verificaram que, de 32.161 pacientes que ficaram internados durante dez dias e sem terem recebido meio de contraste, mais da metade apresentou uma elevação de pelo menos 25% da SCr e mais de 2/5 dos pacientes apresentaram uma alteração de 0,4 mg na SCr. Ou seja, os autores evidenciaram que a SCr de pacientes internados que não receberam meio de contraste pode apresentar flutuações similares às que são consideradas para o diagnóstico de IRA-PC⁽³⁸⁾.

Idealmente, os pacientes considerados em risco para IRA-PC deveriam ter um monitoramento dos níveis de SCr em 48 a 72 horas após a exposição ao meio de contraste. Entretanto, tal protocolo implicaria em uma internação prolongada desnecessária para pacientes que não desenvolvessem IRA-PC ou mesmo um atraso no tratamento para aqueles que desenvolvessem a disfunção renal. Outro problema em relação ao aumento tardio SCr é que a IRA-PC pode não ser detectada em pacientes ambulatoriais.

Têm sido buscados biomarcadores de injúria renal que possam ser detectados precocemente após a administração do meio de contraste, uma vez que a SCr, além de não ser específica, é um marcador relativamente tardio da lesão renal.

Taxa de filtração glomerular estimada (TFGe)

A TFG pode ser estimada por meio das equações de *Cockcroft-Gault*, *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) (figura 7) e *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) (figura 8). Em geral, o CKD-EPI fornece a melhor estimativa da TFG, embora sua precisão seja próxima da fornecida pelo MDRD⁽³⁹⁾.

FIGURA 7 – Equação MDRD

Equação MDRD
(Modification of Diet in Renal Disease)

$$\text{TFGe (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{SCr})^{-1,154} \times (\text{idade})^{-0,203}$$

Se mulher: (x 0,742)
Se negro: (x 1,21)

FIGURA 8 – Equação CKD-EPI

Equação CKD-EPI
(Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

$$\text{TFGe} = 141 \times \min(\text{SCr}/k, 1)^\alpha \times \max(\text{SCr}/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{idade}}$$

Se mulher: (x 1,018)
Se negro: (x 1,159)

k: 0,7 para mulheres e 0,9 para homens
 α : -0,329 para mulheres e -0,411 para homens
min: indica o mínimo da SCr/k ou 1
max: indica o máximo da SCr/k ou 1

A TFGe é um melhor marcador do risco da IRA-PC quando comparada à SCr, uma vez que apresenta uma relação linear com a função renal, e por isso vem sendo cada vez mais utilizada em estudos recentes. Ela prediz com maior acurácia a filtração glomerular. Porém, como a SCr faz parte de sua fórmula, ela também está sujeita às mesmas limitações. Seu valor é variável na presença de IRA e, portanto, só pode ser aplicada quando a disfunção renal for estável⁽⁴⁰⁾.

Cistatina-C

A Cistatina C (Cys-C) é uma proteína produzida a uma taxa constante, independentemente da idade, sexo, alterações de massa muscular e nutrição. Sua concentração sérica é determinada pela filtração glomerular. Uma elevação menor do que 10% na Cys-C sérica em 24 horas demonstrou ser um marcador confiável para descartar IRA-PC. Do mesmo modo, um aumento maior ou igual a 10% na Cys-C sérica em 24 horas foi um preditor independente de eventos adversos graves relacionado à IRA-PC em um ano. Desse modo, pode-se evitar uma internação prolongada e desnecessária ou prever a gravidade da IRA-PC⁽⁴¹⁾.

A Cys-C demonstrou ser um fator preditor independente de injúria renal após administração de contraste em um estudo, enquanto a ureia e a creatinina sérica não foram preditivas⁽⁴²⁾.

Um estudo demonstrou elevação $\geq 10\%$ da Cys-C em 27% dos pacientes ambulatoriais oncológicos submetidos a TC contrastada. Desses, apenas um apresentava alteração da SCr. Segundo os autores, nenhum desses pacientes desenvolveu dano renal significativo⁽⁴³⁾.

NGAL (*Neutrophil gelatinase-associated lipocalin*)

A avaliação dos níveis séricos ou urinários da NGAL tem sido sugerida para a detecção da IRA-PC. A NGAL foi capaz de detectar IRA-PC em pacientes dentro de um intervalo de oito horas após a administração do meio de contraste iodado⁽⁴⁴⁾. Porém, a informação mais importante é que a NGAL é indicativa de dano distal do néfron, uma vez que ela é massivamente suprarregulada no segmento ascendente da alça de Henle, túbulo distal e duto coletor⁽⁴⁵⁾.

KIM-1 (*Kidney injury molecule-1*)

A KIM-1 é um biomarcador emergente e sua expressão e liberação são induzidas após lesão tubulointersticial em que o insulto principal ocorre nas células epiteliais tubulares proximais. A KIM-1 desempenha um papel duplo atuando tanto na lesão como na cura do rim. A expressão de KIM-1 está associada tanto à inflamação tubulointersticial quanto à fibrose. Um aumento nos níveis de KIM-1, portanto, indica dano tubular proximal e suas concentrações aumentam durante as primeiras horas depois do insulto⁽⁴⁶⁾.

Em 2015, Kooiman e colaboradores estudaram o comportamento dos biomarcadores (NGAL e KIM-1) em 511 pacientes com doença renal crônica que foram submetidos a TC contrastada⁽⁴⁷⁾. Considerando-se apenas a elevação da creatinina sérica, 4% dos pacientes deste estudo (20/501) foram diagnosticados com IRA-PC. Porém, não ocorreram alterações significativas nos biomarcadores renais após administração de contraste nesses pacientes, nem mesmo nos pacientes com TFGe < 30 mL/min. Portanto, a SCr elevada que ocasionou o diagnóstico de IRA-PC poderia tratar-se de alteração laboratorial, e não de uma lesão renal genuína.

O uso desses biomarcadores ainda permanece muito mais limitado à pesquisa.

CURSO CLÍNICO TÍPICO

Na grande maioria dos casos, a IRA-PC cursa com uma elevação assintomática e transitória da SCr. Em pacientes com IRA-PC, um aumento da SCr ocorre dentro de 48 a 72 horas da injeção intravascular do meio de contraste iodado, atingindo um pico em dois a cinco dias e voltando ao normal em dez a 14 dias⁽⁴⁸⁾.

Como o curso clínico típico é assintomático, alguns casos podem permanecer não diagnosticados quando a SCr não for rotineiramente dosada após uma angiografia coronariana percutânea ou após procedimentos radiográficos contrastados. Dessa forma, a incidência reportada poderia subestimar a exata dimensão desse problema.

MORBIDADE E MORTALIDADE

Apesar do curso clínico tipicamente benigno na grande maioria dos casos, a IRA-PC é paradoxalmente relacionada na literatura com elevadas taxas de morbidade e mortalidade.

O meio de contraste é apontado como a terceira causa de injúria renal em pacientes internados, contribuindo com 11% dos casos⁽¹⁵⁾. O desenvolvimento de disfunção renal após intervenção coronariana percutânea confere prognóstico desfavorável em longo prazo com aumento do número de hospitalizações, diálises e mortalidade⁽⁴⁹⁾. Estudos reportam que a necessidade de terapia de reposição renal e a mortalidade na unidade de terapia intensiva são significativamente maiores nos casos de IRA-PC^(50,51). Vários estudos não controlados e sem grupo-controle associam a IRA-PC após cateterismo cardíaco ou TC de pacientes hospitalizados com piores desfechos⁽⁵²⁾.

Para solucionar esse paradoxo e usar o meio de contraste de forma segura, é importante lembrar que as doenças de base dos pacientes também predis põem à injúria renal e mortalidade. O envolvimento do meio de contraste na IRA-PC tem sido confundido com outros fatores clínicos adversos. Uma metanálise demonstrou a existência de associações entre a IRA-PC e as complicações clínicas adversas dos pacientes nas publicações, de tal forma que o risco na mortalidade para IRA-PC era aumentado em até oito vezes em alguns estudos pela falta de ajustes nos fatores de confusão de dados⁽⁵³⁾. A disfunção cardíaca e a internação em UTI já foram estabelecidas como os principais fatores de risco de desenvolvimento de IRA-PC em pacientes com doença renal pré-existente grave⁽⁵⁴⁾. A IRA-PC pode não ser um mediador, mas apenas um marcador de risco elevado para desfechos graves⁽⁵⁵⁾.

Por outro lado, a preocupação com o risco de IRA-PC produz consequências não intencionais prejudiciais. Por exemplo, pacientes nefropatas crônicos têm menor probabilidade de serem submetidos a coronariografia em casos de urgência⁽⁵⁵⁾.

O risco da administração intravascular do meio de contraste iodado deve ser reavaliado à luz dos recentes estudos de tal forma a auxiliar na tomada de decisão pelos radiologistas e intervencionistas. O conhecimento de todos os fatores associados ao seu desenvolvimento auxilia em sua prevenção.

MEDIDAS DE PREVENÇÃO

Seleção do tipo de exame

Três questões são fundamentais ao se solicitar um exame com uso do meio de contraste e antes da prescrição do meio de contraste⁽⁶⁾:

1. Existe indicação clínica válida para a administração do meio de contraste?
2. O benefício ao paciente ultrapassa o risco potencial do meio de contraste?
3. Existe outro método de imagem que possa fornecer a mesma informação diagnóstica sem o uso do meio de contraste?

A administração do meio de contraste para todos os pacientes deve sempre ser decidida de acordo com o contexto clínico, após serem considerados todos os riscos, benefícios e alternativas.

Seleção do tipo de meio de contraste

Já foi comprovada a maior nefrotoxicidade dos meios de contraste de alta osmolalidade (hiperosmolares) em relação aos meios de contraste de baixa osmolalidade (hipo ou iso-osmolares)⁽⁵⁶⁾.

Entre os meios de contraste de baixo risco, já foi demonstrado um perfil de nefrotoxicidade semelhante entre os meios de contraste de hipo-osmolares e o meio de contraste iso-osmolar iodixanol⁽⁵⁷⁾.

Deve-se usar a menor dose de meio de contraste capaz de fornecer a informação diagnóstica. No entanto, demonstrou-se que a função renal basal do paciente é o fator independente de risco mais importante para o desenvolvimento do IRA-PC quando em comparação com o volume de contraste injetado, a presença de diabetes ou a idade do paciente⁽⁵⁸⁾.

Avaliação dos fatores de risco

A obtenção do histórico do paciente é fundamental para a identificação do paciente de risco. O fator de risco mais importante é a presença de doença renal pré-existente grave. Pacientes com doença renal crônica grave estão em grande risco para IRA-PC por causa de sua reserva renal reduzida⁽⁵⁹⁾.

No quadro 1, estão listados alguns os critérios do KDIGO (*Kidney disease: improving global outcomes*) para estadiamento da doença renal crônica de acordo com a TFGe⁽⁶⁰⁾.

QUADRO 1 – Estadiamento da doença renal crônica conforme a TFGe - KDIGO⁽⁶⁰⁾

Estágio	TFGe	Função renal
G1	≥90 mL/min/1,73 m ²	Normal
G2	60-89 mL/min/1,73 m ²	Levemente reduzida
G3a	45-59 mL/min/1,73 m ²	Leve a moderadamente reduzida
G3b	30-44 mL/min/1,73 m ²	Moderada a acentuadamente reduzida
G4	15-29 mL/min/1,73 m ²	Acentuadamente reduzida
G5	<15 mL/min/1,73 m ²	Falência renal

Em pacientes com doença renal crônica, a presença de diabetes melito amplifica o risco de IRA-PC e complica seu manejo. As comorbidades dos pacientes, como falência cardíaca congestiva, instabilidade hemodinâmica, depleção de volume e hipotensão, reduzem o fluxo na medular renal. O efeito dos fatores de risco é aditivo e a presença de múltiplos fatores de risco em um mesmo paciente pode significar risco elevado de IRA-PC e falência renal requerendo diálise^(54,61).

Na figura 9, estão alguns dos principais fatores de risco para IRA-PC/NIC.

FIGURA 9 – Fatores de risco para IRA-PC/NIC



Um grupo adicional de fatores de risco potenciais inclui o uso de grandes volumes de contraste⁽⁶²⁾ e múltiplas injeções de contraste em menos de 24 horas^(6,63,64). A cada 100 mL de meio de contraste, soma-se 1 ponto no escore de risco de Mehran⁽⁶⁵⁾, e a cada procedimento contrastado repetido em 72 horas, somam-se 3 pontos no escore de risco de Maioli⁽⁶⁶⁾.

O mieloma múltiplo não eleva o risco de IRA-PC; porém, a função renal basal pode estar reduzida e pode existir hipercalcemia, fatores que aumentam o risco de lesão renal⁽⁶⁷⁾. A avaliação da proteinúria de Bence-Jones no mieloma é desnecessária antes da administração do meio de contraste iodado⁽⁶⁸⁾.

Uma metanálise de estudos controlados não evidenciou nenhum fator de risco adicional específico⁽³⁰⁾.

No quadro 2, estão listados alguns dos principais fatores de risco relacionados a IRA-PC segundo a ESUR⁽⁶⁹⁾.

QUADRO 2 – Fatores de risco para IRA-PC segundo a ESUR⁽⁶⁹⁾

FATORES DE RISCO PARA IRA-PC SEGUNDO A ESUR
Relacionados com o paciente
<ul style="list-style-type: none">• TFGe inferior a 45 mL/min/1,73 m² antes de administração por via intra-arterial do meio de contraste com exposição renal de primeira passagem ou paciente em UTI• TFGe inferior a 30 mL/min /1,73 m² antes de administração por via intravenosa do meio de contraste ou por via intra-arterial com exposição renal de segunda passagem• Injúria renal aguda conhecida ou suspeita
Relacionados ao procedimento
<ul style="list-style-type: none">• Administração do meio de contraste intra-arterial com exposição renal de primeira passagem renal• Grandes doses de meio de contraste administradas por via intra-arterial em exposição renal de primeira passagem• Meio de contraste de alta osmolalidade• Injeções de meio de contraste múltiplas em 48-72h

CRITÉRIOS PARA SELEÇÃO E TRIAGEM DO PACIENTE DE RISCO

Atualmente, a decisão sobre o uso ou omissão do meio de contraste para um paciente segue um desses três critérios:

Seleção pelo valor limite da SCr

O ACR sugere que a triagem de rotina com avaliação da SCr basal antes da injeção intravascular de meio de contraste seja realizada apenas naqueles pacientes considerados de risco para a presença de doença renal crônica, aceitando-se intervalo válido para o resultado desse exame como 30 dias para pacientes ambulatoriais e preferencialmente menor para pacientes internados. Esse grupo inclui pacientes com histórico de disfunção renal pré-existente, proteinúria, cirurgia/ablação renal prévia, hipertensão arterial, histórico de diabetes melito e idade maior do que 60 anos^(6,70).

O valor máximo de corte para a SCr, além do qual o meio de contraste não seria administrado em um paciente, varia grandemente de um serviço para o outro. Uma enquete feita entre radiologistas obteve o valor médio para a creatinina sérica de 1,7 mg/dL⁽⁷¹⁾.

Seleção pelo valor limite da TFGe

A TFGe vem substituindo a SCr como critério de seleção de risco. A recomendação de valor mínimo de corte é de 30 mL/min/1,73 m² segundo o ACR e 45 mL/min/1,73 m² segundo o KDIGO⁽⁷⁾.

Não existe consenso a respeito de um valor máximo de SCr ou mínimo de TFGe além dos quais o meio de contraste nunca devesse ser administrado, independentemente da indicação clínica.

As seguintes condições são consideradas contraindicações relativas à injeção intravenosa do meio de contraste iodado para exames de TC contrastada⁽⁷⁾ e, portanto, o exame só deve ser realizado em casos de benefício comprovado para o paciente:

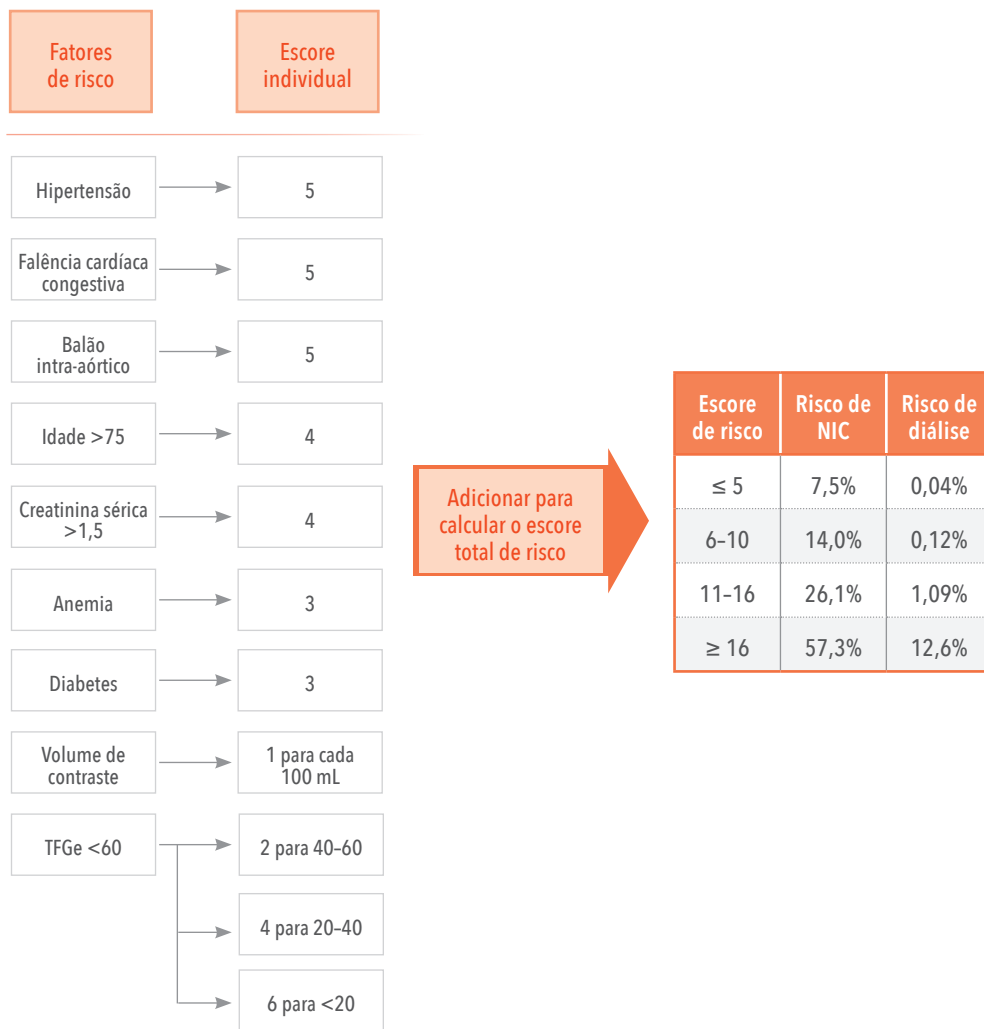
- Pacientes em vigência de injúria renal aguda pela instabilidade da função renal;
- Pacientes com doença renal crônica com TFGe < 30 mL/min/1,73 m² que não estão em diálise de manutenção, correspondendo ao grupo de maior risco de deterioração da função renal;
- Pacientes com doença renal crônica com TFGe < 30 mL/min/1,73 m² não anúricos e que estão em diálise de manutenção, pelo risco de perda da função renal residual.

Seleção através de tabela de escore de risco

Tabelas de escore de risco têm sido usadas principalmente para seleção de pacientes que serão submetidos a angiografia⁽⁶⁵⁾. No entanto, como essa ferramenta incorpora variáveis que somente podem ser aferidas durante o cateterismo, ela é pouco prática para seleção de pacientes pré-procedimento. A figura 10

apresenta a adaptação da tabela de escore de risco de IRA-PC após intervenção coronariana percutânea.

FIGURA 10 – Escore de risco para predição de IRA-PC após intervenção coronariana percutânea - adaptado de Mehran 2004⁽⁶⁵⁾



PREPARO DO PACIENTE DE RISCO

Suspender a medicação nefrotóxica

As drogas potencialmente nefrotóxicas, como aminoglicosídeos, vancomicina, anfotericina B e anti-inflamatório não esteroide, devem ser evitadas ou, se possível, suspensas.

Existe uma controvérsia envolvendo os inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) em relação ao risco de IRA-PC. O uso de iECA/BRA é recomendado para procedimentos de angiografia coronariana invasiva⁽⁷²⁾. Porém, entre 2015 e 2016, duas metanálises apresentaram resultados divergentes sobre se os inibidores de iECA/BRA poderiam estar envolvidos em aumento na incidência de IRA-PC em pacientes de alto risco^(73,74).

Em sua revisão em 2018, Rudnick recomenda que estudos adicionais sobre esta questão são necessários antes que se tome a decisão de suspender os iECA/BRA antes dos procedimentos de angiografia com contraste iodado⁽⁷⁵⁾.

No caso de TC contrastada eletiva, a recomendação para pacientes de alto risco para IRA-PC e que estão em uso crônico de iECA/BRA é que essas medicações sejam suspensas 48 horas antes do exame e reiniciadas após o retorno às funções renais basais aferidas antes do exame⁽⁷⁾. Tal prática evitaria o risco de eventual hipercalcemia relacionada a essas medicações, caso aconteça a IRA-PC.

Expandir o volume intravascular por meio de hidratação

Sobre hidratação intravascular com solução salina

Estima-se que os mecanismos de ação da hidratação sejam pela expansão do volume plasmático, diluindo o contraste, acelerando o fluxo nos túbulos e reduzindo os elementos causadores do estresse oxidativo. Taxas elevadas de diurese, na ordem de 150 mL/h, são consideradas protetoras⁽⁷⁶⁾.

Obviamente, alcançar uma diurese dessa ordem torna-se bem complicado quando o paciente apresenta comorbidades como cardiopatia congestiva, por exemplo.

Não existe consenso sobre o protocolo mais adequado de hidratação intravenosa. O uso intravenoso de solução salina isotônica é preconizado para pacientes internados pela maioria dos *guidelines* (quadro 2), variando o ritmo e o volume de administração. Em geral, sugere-se começar a hidratação intravascular antes e continuar depois da administração do meio de contraste.

Uma vez que nem toda a solução cristalóide administrada permanece no espaço intravascular, para se obter um fluxo urinário de 150 mL/h, em média um volume $\geq 1-1,5$ mL/kg/h de fluido deve ser administrado por 3-12 horas antes e 6-12 horas depois da exposição ao meio de contraste.

Sobre hidratação intravascular com solução de bicarbonato de sódio

A hidratação intravascular com solução de bicarbonato de sódio tem sido sugerida como método para alcalinizar o fluxo nos túbulos renais de modo a inibir a formação dos radicais livres de oxigênio e remover o peroxinitrito e outras espécies reativas geradas a partir do óxido nítrico (Reação de Fenton)⁽¹⁵⁾.

Porém, o uso de soluções de bicarbonato de sódio tem benefícios controversos na literatura.

Em 2009, Zoungas S. e colaboradores revisaram as publicações a respeito de hidratação com bicarbonato de sódio e concluíram que a efetividade do tratamento com bicarbonato de sódio para prevenção da IRA-PC em pacientes de alto risco permanece incerta⁽⁷⁷⁾. Por outro lado, em 2011, Maioli e colaboradores observaram o efeito antioxidante da hidratação com bicarbonato em um grupo de pacientes infartados e submetidos a angiografia percutânea⁽⁷⁸⁾.

O Protocolo PRESERVE, randomizado, multicêntrico, envolvendo 7.680 pacientes submetidos a angiografia coronariana e não coronariana entre 2013-2017, concluiu que a hidratação com bicarbonato não foi mais eficiente do que com solução salina na prevenção da IRA-PC em pacientes de alto risco⁽⁷⁹⁾.

Um resumo das recomendações para hidratação intravascular profilática está listado no quadro 3.

QUADRO 3 – Recomendações para hidratação intravascular profilática para exames contrastados em pacientes de risco

Recomendações para hidratação intravascular profilática em pacientes de risco	
<i>American College of Radiology (ACR)</i> ⁽⁶⁾	Solução salina 100 mL/h começando 6 a 12 horas antes e continuando 4 a 12 horas depois da injeção do meio de contraste
<i>American College of Cardiology/American Heart Association PCI guidelines</i> ⁽⁷⁹⁾	Pacientes submetidos a procedimento coronariano percutâneo: Solução salina isotônica IV (1-1,5 mL/kg/h) por 3 a 12 horas antes do procedimento e continuando-se por 6 a 24 horas após a exposição ao meio de contraste
<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)</i> ⁽⁴⁾	Solução salina isotônica IV (1-1,5 mL/kg/h) por 3 a 12 horas antes do procedimento, continuando-se por 6 a 12 horas após a exposição ao meio de contraste

Recomendações para hidratação intravascular profilática em pacientes de risco

ESUR <i>guidelines</i> ⁽⁶⁹⁾	Para injeção intravenosa e intra-arterial do meio de contraste com exposição renal de segunda passagem: (a) 3 mL/kg/h de solução de bicarbonato 1.4% (ou 154 mmol/L de solução) por 1 h antes da injeção do meio de contraste OU (b) 1 mL/kg/h de solução salina 0.9% por 3-4 h antes e por 4-6 h depois da injeção do meio de contraste
	Para injeção intra-arterial do meio de contraste com exposição renal de primeira passagem: (a) 3 mL/kg/h de solução de bicarbonato 1.4% (ou 154 mmol/L de solução) por 1 h antes da injeção do meio de contraste seguido por 1 mL/kg/h de bicarbonato 1.4% (ou 154 mmol/L) por 4-6 h depois da injeção do meio de contraste OU (b) 1 mL/kg/h de solução salina 0.9% por 3-4 h antes e 4-6 h depois da injeção do meio de contraste

Vale ressaltar que, na maioria das vezes, a hidratação profilática é realizada em ambiente hospitalar, em pacientes internados.

Sobre a controvérsia da hidratação intravascular profilática para IRA-PC

Em 2017, o ensaio clínico AMACING⁽⁸⁰⁾ questionou os efeitos benéficos da hidratação intravenosa profilática. O protocolo foi desenhado como um estudo prospectivo, randomizado, de não inferioridade, com o objetivo de verificar se a omissão da profilaxia seria não inferior à hidratação intravenosa, considerada como padrão.

Esse estudo randomizou pacientes com fatores de risco para IRA-PC que foram submetidos a procedimentos cardiovasculares ou radiológicos contrastados, sendo estratificados em dois grupos: protocolo sem hidratação e protocolo de hidratação intravenosa com solução salina normal. Os autores reportaram incidência baixa e similar de IRA-PC nos dois grupos (2,6% dos pacientes do grupo sem hidratação e 2,7% dos pacientes do grupo com hidratação) e o intervalo de confiança ficou dentro da margem não inferioridade do estudo.

No estudo AMACING, a hidratação foi relacionada a um custo mais elevado e a um maior risco de complicações relacionadas com a própria hidratação (falência cardíaca, edema pulmonar, arritmia).

A ausência da profilaxia foi não inferior e menos custosa para prevenir a IRA-PC em comparação com a hidratação intravenosa proposta pelos *guidelines*. Os dados do estudo AMACING sugerem que a hidratação intravenosa pode não ser necessária em pacientes de baixo risco.

Analisando os dados do estudo AMACING, observa-se que o potencial nefrotóxico do grupo em estudo não foi significativamente elevado. Os resultados, portanto, não podem ser generalizados para todos os pacientes⁽⁸¹⁾.

Além disso, é questionável fazer um estudo de não inferioridade tendo a hidratação intravascular como grupo-controle, uma vez que os dados históricos são por demais heterogêneos para serem usados na definição das margens e dos intervalos de confiança⁽⁸²⁾.

Mesmo assim, a baixa incidência de IRA-PC do protocolo AMACING chama a atenção para a necessidade de reavaliação dos critérios usados para fornecer hidratação profilática antes da administração do meio de contraste, tendo em vista as mudanças nas práticas clínicas, incluindo reduzido volume de contraste e uso de meio de contraste de baixa osmolalidade.

Exames de TC de emergência e de pacientes internados sofrem atrasos desnecessários por conta de protocolos de hidratação intravenosa, elevando a morbimortalidade para os pacientes e os custos ao sistema de saúde⁽⁸³⁾.

Carlo Briguori e Giuseppe Signoriello propuseram que a melhor forma de decidir sobre o uso da hidratação intravenosa é levar em consideração a via de injeção do meio de contraste e o perfil de risco do paciente⁽⁸⁴⁾.

Segundo esses autores, a hidratação profilática não seria necessária em caso de injeção intravenosa de meio de contraste iodado em pacientes de baixo risco (TFGe entre 45-59 mL/min/1,73 m² + 1 fator de risco adicional) e de risco intermediário (TFGe 30-45 mL/min/1,73 m² ou 45-59 mL/min/1,73 m² + 2 ou mais fatores de risco adicionais) e recebendo baixa dose de contraste.

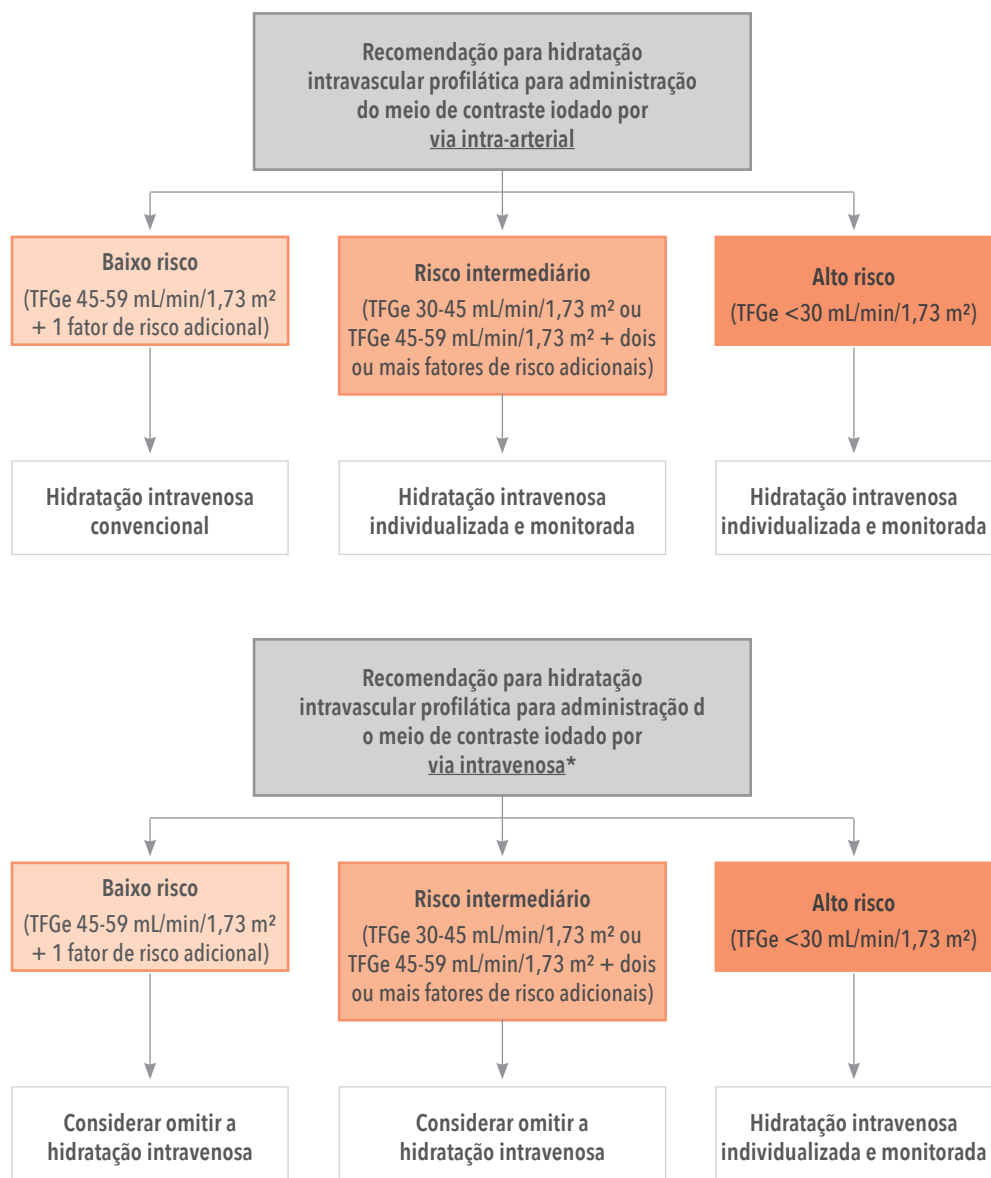
A recomendação de hidratação profilática deve ser mantida para injeção intravenosa em pacientes de alto risco (TFGe < 30 mL/min/1,73 m² independentemente da presença de fator de risco adicional) e para pacientes de baixo, médio e alto risco recebendo contraste por via arterial⁽⁸⁴⁾.

Essas recomendações estão esquematizadas nos fluxogramas adaptados da figura 11. Os fatores de risco adicionais propostos por esses autores⁽⁸⁴⁾ são idade > 75 anos, diabetes melito, doença cardiovascular e uso de drogas diuréticas nefrotóxicas. Ressaltamos que anemia e sexo feminino, também incluídos como fatores de risco adicional nessa publicação de 2017⁽⁸⁴⁾, demonstraram não contribuir significativamente para o risco de IRA-PC/NIC em publicações mais recentes.

É importante observar que vários estudos já evidenciaram um aumento da incidência de IRA e mortalidade associados à sobrecarga de volume pela hidratação intravascular⁽⁸⁵⁻⁸⁹⁾.

Portanto, a hidratação deve sempre ser individualizada de acordo com o perfil do paciente e monitorada de forma a evitar a sobrecarga de volume. Uma forma de monitoramento é a utilização de cateter para medida da pressão do final da diástole do ventrículo esquerdo (PFDVE) como guia para uma expansão do volume intravascular mais segura e eficiente⁽⁹⁰⁾.

FIGURA 11 – Fluxograma de recomendações para hidratação intravascular profilática adaptado de Briguori e Signoriello⁽⁸⁴⁾



*de baixo volume

SOBRE HIDRATAÇÃO ORAL

O benefício da hidratação oral é controverso. Três metanálises evidenciaram que a hidratação oral pode proporcionar um benefício similar ao da hidratação intravenosa, mas são estudos limitados⁽⁹¹⁻⁹³⁾.

O Comitê de Segurança em Meio de Contraste não recomenda o uso de hidratação oral como única estratégia preventiva para IRA-PC para os pacientes de risco, por ser difícil de monitorar e controlar, mas a ingestão de fluidos em adição à expansão intravascular é indicada⁽⁶⁹⁾.

A hidratação oral é um método seguro, de baixo custo e prático e que pode ser usado para pacientes ambulatoriais de baixo e moderado risco⁽⁹⁴⁻⁹⁶⁾.

Assim como na hidratação intravenosa, os protocolos de hidratação oral são muito diferentes de um autor para o outro e não existe consenso sobre o protocolo mais adequado de hidratação oral.

Se não houver contraindicação à ingestão oral, como por exemplo a presença de insuficiência cardíaca congestiva, o paciente deve ser encorajado a ingerir líquidos. Sugere-se 500 mL de água ou chá por via oral antes da administração do meio contraste e mais 2.500 mL nas 24 horas após o procedimento. Em um paciente não desidratado, o objetivo é atingir uma diurese ao redor de 1 mL/min⁽⁹⁷⁾. A prática de solicitar jejum de líquidos antes da administração intravascular de meio de contraste para exames ambulatoriais como TC deve ser revista ou abolida⁽⁹⁸⁾. Este regime de hidratação oral, porém, não é adequado para pacientes que devem estar em jejum antes de serem submetidos a um procedimento intervencionista ou cirúrgico sob anestesia.

SOBRE MEDICAÇÃO PROFILÁTICA

Até o momento, vários medicamentos já foram testados, porém sem eficácia para reduzir o risco de IRA-PC. Entre eles, estão o fenoldopam, a dopamina, bloqueadores dos canais de cálcio, nifedipina, peptídeo natriurético atrial e L-arginina⁽⁹⁹⁾.

Mais recentemente, também as estatinas⁽¹⁰⁰⁾, o ácido ascórbico^(101,102) e o ácido alfalipoico⁽¹⁰³⁾ demonstraram em testes não serem eficazes na proteção contra IRA-PC.

N-acetilcisteína

O estudo PRESERVE, randomizado e multicêntrico, envolvendo 7.680 pacientes de alto risco e submetidos a angiografia coronariana e não coronariana entre 2013 e 2017, demonstrou não haver diferença significativa entre a N-acetilcisteína e o placebo na prevenção da IRA-PC⁽¹⁰⁴⁾.

Diuréticos e manitol

Os benefícios da profilaxia com diurese forçada foram questionados no Painel de NIC em 2006⁽⁹⁹⁾. Mesmo assim, muitos autores continuaram a incluir diuréticos em seus protocolos para prevenção da IRA-PC.

Em 2012, o ensaio MYTHOS obteve redução do risco de IRA-PC em pacientes de alto risco e submetidos a intervenção coronariana, com a utilização de hidratação intravascular e furosemida, em comparação ao grupo-controle sem uso de furosemida⁽¹⁰⁵⁾. Os resultados do ensaio MYTHOS foram questionados, pois o grupo que recebeu furosemida apresentou um balanço hídrico maior do que o grupo-controle⁽¹⁰⁶⁾.

O protocolo REMEDIAL II associou a diurese forçada com hidratação intravenosa para reposição de volume e obteve redução na incidência de IRA-PC após a angiografia. Nesse protocolo foi utilizado um dispositivo especial de gerenciamento de fluidos para evitar o risco de sobrecarga de volume^(107,108). Porém, um dos inconvenientes desse sistema é a necessidade do uso de sonda de Foley.

Deve-se chamar atenção para o elevado risco de anormalidades eletrolíticas após diurese forçada, como hipocalemia, por exemplo, notadamente em uma população vulnerável, podendo ocasionar arritmias.

Em seus manuais, o ACR e a ESUR desaconselham a associação de manitol ou de furosemida à hidratação.

Trimetazidina

Uma metanálise concluiu que a trimetazidina pode reduzir significativamente a incidência de IRA-PC e o nível pós-operatório de SCr em intervenção coronariana percutânea. O estudo, porém, chamou atenção para a necessidade de ensaios clínicos multicêntricos, randomizados e duplo-cegos para confirmar essa conclusão no futuro⁽¹⁰⁹⁾.

SOBRE PROFILAXIA COM TERAPIAS DE REPOSIÇÃO RENAL

A *European Renal Best Practice* (ERBP) não recomenda o uso de hemodiálise intermitente profilática (*IHD-intermittent hemodialysis*) ou de hemofiltração para fins de prevenção da IRA-PC⁽¹¹⁰⁾.

Em 2012, uma metanálise concluiu que a estratégia de usar terapias de reposição renal para remover o meio de contraste iodado imediatamente após o procedimento contrastado não reduzia a incidência de IRA-PC em pacientes de risco. Essa prática pode causar deterioração adicional da função renal pela ativação de reações inflamatórias e pela liberação de substâncias vasoativas, causando hipotensão aguda⁽¹¹¹⁾.

CONDUTA EM DOENÇA RENAL CRÔNICA ANÚRICA EM ESTÁGIO TERMINAL

Pacientes com doença renal crônica anúrica em estágio terminal, em diálise de manutenção e que não têm transplante funcional podem receber contraste intravascular iodado sem risco de dano renal adicional⁽⁶⁾.

Não há risco aumentado de edema pulmonar ou anasarca em pacientes em diálise que recebem meio de contraste iodado intravascular não iônico de baixa osmolalidade⁽¹¹²⁾.

Não é necessário fazer hidratação profilática para pacientes anúricos em diálise crônica.

IRA-PC POR MEIO DE CONTRASTE À BASE DE GADOLÍNIO

Os meios de contraste à base de gadolínio não são nefrotóxicos nas doses habitualmente usadas para diagnóstico de ressonância magnética, ou seja, doses entre 0,1 até no máximo 0,3 mmol/kg de peso corporal⁽¹¹³⁾.

No entanto, em doses muito elevadas, necessárias para que o meio de contraste à base de gadolínio substitua o contraste iodado em estudos de angiografia digital, o meio de contraste à base de gadolínio é ainda mais nefrotóxico do que o contraste iodado^(114–116).

No passado, muitos dos pacientes com nefropatia crônica, ao terem seus exames com meio de contraste iodado contraindicados, eram encaminhados para exames de ressonância magnética com meios de contraste à base de gadolínio. Porém, os relatos de casos de fibrose sistêmica nefrogênica demonstraram a associação direta entre a disfunção renal grave e o depósito de gadolínio na pele e em outros órgãos. Por isso, a ressonância magnética contrastada deixou de ser uma alternativa para a tomografia com contraste nesses casos. Este assunto será abordado em outro capítulo deste livro.

REFERÊNCIAS

1. Morcos SK, Thomsen HS, Webb J a. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Eur Radiol.* 1999;9:1602–13.
2. Thomsen HS. Guidelines for Contrast Media from the European Society of Urogenital. *Am J Roentgenol.* 2003;181 (6)(December):1463–71.
3. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JAW, Thomsen HS, Morcos SK, et al. Contrast induced nephropathy: Updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol.* 2011;21(12):2527–41.
4. ISNIS of N. Official Journal of the International Society of Nephrology Kdigo Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl [Internet].* 2012;2(1):i-iv;1-138. Available from: <http://www.kdigo.org/index.php>
5. Contrast Media Safety Committee. ESUR Guidelines on Contrast Agents v10.0 [Internet]. European Society of Urogenital Radiology. 2018. Available from: http://www.esur.org/fileadmin/content/2019/ESUR_Guidelines_10.0_Final_Version.pdf
6. Members of the ACR Committee on Drugs and Contrast Media. ACR Manual on Contrast Media [Internet]. American College of Radiology. 2020. Available from: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf
7. Davenport MS, Perazella MA, Yee J, Dillman JR, Fine D, McDonald RJ, et al. Use of intravenous iodinated contrast media in patients with kidney disease: Consensus statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. *Radiology [Internet].* 2020;(19):192094. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31961246>
8. Tumlin J, Stacul F, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, et al. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006;98(6 SUPPL.1):14–20.
9. Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS, Division of nephrology St. John's, Canada. MU of N. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(1):177–82.
10. Seeliger E, Becker K, Ladwig M, Wronski T, Persson PB, Flemming B. Up to 50-fold increase in urine viscosity with iso-osmolar contrast media in the rat 1. *Radiology [Internet].* 2010;256(2):406–14. Available from: http://pubs.rsna.org.ucsf.idm.oclc.org/doi/10.1148/radiol.10091485?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub=pubmed
11. Haller C, Hizoh I. The cytotoxicity of iodinated radiocontrast agents on renal cells in vitro. *Invest Radiol.* 2004;39(3):149–54.
12. Peer A., Averbukh Z., Berman S. MD, Averbukh M. and WJ. Contrast media augmented apoptosis of cultured renal. *Invest Radiol.* 2003;38(3):177–82.
13. Geenen RWF, Kingma HJ, van der Molen AJ. Contrast-induced nephropathy: Pharmacology, pathophysiology and prevention. *Insights Imaging.* 2013;4(6):811–20.
14. Heyman SN, Rosen S, Khamaisi M, Idée JM, Rosenberger C. Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy. *Invest Radiol.* 2010;45(4):188–95.
15. Aurelio A, Durante A. Contrast-induced nephropathy in percutaneous coronary interventions: Pathogenesis, risk factors, outcome, prevention and treatment.

Cardiology [Internet]. 2014;128(1):62–72. Available from: <http://www.karger.com?doi=10.1159/000358042>

16. McCullough PA, Choi JP, Feghali GA, Schussler JM, Stoler RM, Vallabahn RC, et al. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2016;68(13):1465–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.099>
17. Fang LST, Sirota RA, Ebert TH, Lichtenstein NS. Low fractional excretion of sodium with contrast media-induced acute renal failure. *Arch Intern Med*. 1980 Apr; 140(4):531-3.
18. Detrenis S, Meschi M, Musini S, Savazzi G. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: State of the art. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(8):1542–50.
19. Oldroyd SD, Morcos SK. Endothelin: What does the radiologist need to know? *Br J Radiol*. 2000;73(876):1246–51.
20. Myers SI, Wang L, Liu F, Bartula LL. Iodinated contrast induced renal vasoconstriction is due in part to the downregulation of renal cortical and medullary nitric oxide synthesis. *J Vasc Surg*. 2006;44(2):383–91.
21. Sendeski M, Patzak A, Pallone TL, Cao C, Persson AE, Persson PB. Iodixanol, constriction of medullary descending vasa recta, and risk for contrast medium-induced nephropathy. *Radiology*. 2009;251(3):697–704.
22. Koneth I, Weishaupt D, Bachli EB. Persistent nephrogram after administration of an isoosmolar contrast medium. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(6):1654–5.
23. Chou SH, Wang ZJ, Kuo J, Cabarrus M, Fu Y, Aslam R, et al. Persistent renal enhancement after intra-arterial versus intravenous iodixanol administration. *Eur J Radiol*. 2011;80(2):378–86.
24. Valette X, Parienti JJ, Plaud B, Lehoux P, Samba D, Hanouz JL. Incidence, morbidity, and mortality of contrast-induced acute kidney injury in a surgical intensive care unit: A prospective cohort study. *J Crit Care* [Internet]. 2012;27(3):322.e1-322.e5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.08.005>
25. Katzberg, Richard; Barrett BJ. Risk of iodinated contrast material–induced nephropathy with intravenous administration. *Radiology*. 2007;243(3):622–8.
26. Davenport MS, Cohan RH, Ellis JH. Contrast media controversies in 2015: Imaging patients with renal impairment or risk of contrast reaction. *Am J Roentgenol*. 2015;204(6):1174–81.
27. Scolari F, Ravani P, Gaggi R, Santostefano M, Rollino C, Stabellini N, et al. The challenge of diagnosing atheroembolic renal disease: Clinical features and prognostic factors. *Circulation*. 2007;116(3):298–304.
28. Rao QA, Newhouse JH. Risk of nephropathy after intravenous administration of contrast material: A critical literature analysis. *Radiology* [Internet]. 2006;239(2):392–7. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2392050413>
29. McDonald RJ, McDonald JS, Bida JP, Carter RE, Fleming CJ, Misra S, et al. Intravenous contrast material–induced nephropathy: Causal or coincident phenomenon? *Radiology* [Internet]. 2013;267(1):106–18. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.12121823>
30. McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, Williamson EE, Katzberg RW, Murad MH, et al. Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administra-

- tion: A systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2013 Apr;267(1):119-28. doi: 10.1148/radiol.12121460
31. Davenport MS, Dillman JR, Cohan RH, Caoili EM, Ellis JH. Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material. *Radiology*. 2013;267(1):94-105. doi: 10.1148/radiol.12121394
 32. Davenport MS, Khalatbari S, Cohan RH, Ellis JH. Contrast medium-induced nephrotoxicity risk assessment in adult inpatients: A comparison of serum creatinine level - and estimated glomerular filtration rate-based screening methods. *Radiology* [Internet]. 2013;269(1):92-100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23579047>
 33. McDonald JS, McDonald RJ, Carter RE, Katzberg RW, Kallmes DF, Williamson EE. Risk of intravenous contrast material-mediated acute kidney injury: A propensity score-matched study stratified by baseline-estimated glomerular filtration rate. *Radiology* [Internet]. 2014;271(1):65-73. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.13130775>
 34. McDonald RJ, McDonald JS, Carter RE, Hartman RP, Katzberg RW, Kallmes DF, et al. Intravenous contrast material exposure is not an independent risk factor for dialysis or mortality. *Radiology* [Internet]. 2014;273(3):714-25. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.14132418>
 35. Wilhelm-Leen E, Montez-Rath ME, Chertow G. Estimating the risk of radiocontrast-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2016;28(2):653-9. Available from: <http://www.jasn.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2016010021>
 36. Hinson JS, Ehmann MR, Fine DM, Fishman EK, Toerper MF, Rothman RE, et al. Risk of acute kidney injury after intravenous contrast media administration. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2017;69(5):577-86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2016.11.021>
 37. Katzberg RW, Newhouse JH. Intravenous contrast medium-induced nephrotoxicity: Is the medical risk really as great as we have come to believe? *Radiology* [Internet]. 2010;256(1):21-8. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.10092000>
 38. Newhouse JH, Kho D, Rao QA, Starren J. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: Implications for studies of contrast nephrotoxicity. *Am J Roentgenol*. 2008;191(2):376-82.
 39. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(6):1003-9.
 40. Davenport MS, Khalatbari S, Cohan RH, Dillman JR, Myles JD, Ellis JH. Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material: Risk stratification by using estimated glomerular filtration rate. *Radiology* [Internet]. 2013;268(3):719-28. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.13122276>
 41. Briguori C, Visconti G, Rivera N V, Focaccio A, Golia B, Giannone R, et al. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*. 2010;121(19):2117-22.
 42. Wacker-Gußmann A, Bühren K, Schultheiss C, Braun SL, Page S, Saugel B, et al. Prediction of contrast-induced nephropathy in patients with serum creatinine levels in the upper normal range by cystatin C: A prospective study in 374 patients. *Am J Roentgenol*. 2014;202(2):452-8.
 43. Melo JIF, Chojniak R, Silva DHC, Junior JCO, Bitencourt AGV, Silva DH, et al. Use of cystatin C and serum creatinine for the diagnosis of contrast-induced nephropathy in

- patients undergoing contrast-enhanced computed tomography at an oncology centre. *PLoS One*. 2015;10(5):1–9.
44. Lacquaniti A, Buemi F, Giardina C, Murè G, Baldari S. Can neutrophil gelatinase-associated lipocalin help depict early contrast material-induced. *Radiology*. 2013;267(1):86–93.
 45. Singer E, Markó L, Paragas N, Barasch J, Dragun D, Müller DN, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications. *Acta Physiol*. 2013;207(4):663–72.
 46. Lim AI, Tang SCW, Lai KN, Leung JCK. Kidney injury molecule-1: More than just an injury marker of tubular epithelial cells? *J Cell Physiol*. 2013;228(5):917–24.
 47. Kooiman J, van de Peppel WR, Sijpkens YWJ, Brulez HFH, de Vries PM, Nicolaie MA, et al. No increase in Kidney Injury Molecule-1 and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin excretion following intravenous contrast enhanced-CT. *Eur Radiol*. 2015;25(7):1926–34.
 48. Scharnweber T, Alhilali L, Fakhran S. Contrast-induced acute kidney injury: Pathophysiology, manifestations, prevention, and management. *Magn Reson Imaging Clin N Am [Internet]*. 2017;25(4):743–53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mric.2017.06.012>
 49. Brown JR, Malenka DJ, DeVries JT, Robb JF, Jayne JE, Friedman BJ, et al. Transient and persistent renal dysfunction are predictors of survival after percutaneous coronary intervention: Insights from the Dartmouth Dynamic Registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;72(3):347–54.
 50. Lakhal K, Ehrmann S, Chaari A, Laissy JP, Régnier B, Wolff M, et al. Acute Kidney Injury Network definition of contrast-induced nephropathy in the critically ill: Incidence and outcome. *J Crit Care [Internet]*. 2011;26(6):593–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.05.010>
 51. Kim SM, Cha R hui, Lee JP, Kim DK, Oh KH, Joo KW, et al. Incidence and outcomes of contrast-induced nephropathy after computed tomography in patients with CKD: A quality improvement report. *Am J Kidney Dis [Internet]*. 2010;55(6):1018–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.10.057>
 52. Weisbord SD, Palevsky PM. Contrast-induced acute kidney injury: Short- and long-term implications. *Semin Nephrol*. 2011;31(3):300–9.
 53. James MT, Samuel SM, Manning MA, Tonelli M, Ghali WA, Faris P, et al. Contrast-induced acute kidney injury and risk of adverse clinical outcomes after coronary angiography: A systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6(1):37–43.
 54. 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):427–31.
 55. Mehran R. Contrast-associated acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2019 May 30;380(22):2146–2155. doi: 10.1056/NEJMra1805256
 56. Barrett J, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology*. 1993;(188):171–8.
 57. Eng J, Wilson RF, Subramaniam RM, Zhang A, Suarez-Cuervo C, Turban S, et al. Comparative effect of contrast media type on the incidence of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. Vol. 164, *Annals of Internal Medicine*. 2016.

58. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy. Randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med.* 2002;162:329–36.
59. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: Definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int.* 2006;69(SUPPL. 100):11–5.
60. KDIGO 2012. Official Journal Of the international Society Of nephrology KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;
61. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, et al. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006;98(6 SUPPL. 1):27–36.
62. Marenzi G. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. *Ann Intern Med.* 2009;150(3):170.
63. Trivedi H, Foley WD. Contrast-induced nephropathy after a second contrast exposure. *Ren Fail.* 2010;32(7):796–801.
64. Abujudeh HH, Gee MS, Kaewlai R. Emergency situations, should serum creatinine be checked in all patients before performing second contrast ct examinations within 24 hours? *J Am Coll Radiol [Internet].* 2009;6(4):268–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2008.09.014>
65. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: Development and initial validation. *J Am Coll Cardiol [Internet].* 2004;44(7):1393–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.06.068>
66. Maioli M, Toso A, Gallopin M, Leoncini M, Tedeschi D, Micheletti C, et al. Preprocedural score for risk of contrast-induced nephropathy in elective coronary angiography and intervention. *J Cardiovasc Med.* 2010;11(6):444–9.
67. Toprak O. Conflicting and new risk factors for contrast induced nephropathy. *J Urol.* 2007;178(6):2277–83.
68. Stacul F, Bertolotto M, Thomsen HS, Pozzato G, Ugolini D, Bellin MF, et al. Iodine-based contrast media, multiple myeloma and monoclonal gammopathies: literature review and ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol.* 2018;28(2):683–91.
69. Van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, Bongartz G, Bellin M-F, Bertolotto M, et al. Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients. *Eur Radiol [Internet].* 2018;28(7):2856–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29417249><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5986837><http://link.springer.com/10.1007/s00330-017-5247-4>
70. Tippins RB, Torres WE, Baumgartner BR, Baumgarten DA. Are screening serum creatinine levels necessary prior to outpatient CT examinations? *Radiology.* 2000;216(2):481–4.
71. Elicker BM, Cypel YS, Weinreb JC. IV contrast administration for CT: A survey of practices for the screening prevention of contrast nephropathy. *Am J Roentgenol.* 2006;186(6):1651–8.
72. King SB, Smith SC, Hirshfeld JW, Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New

Evidence an. *Circulation* [Internet]. 2007;117(2):261–95. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.188208>

73. Jo SH, Lee JM, Park J, Kim HS. The impact of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on contrast-induced nephropathy: A meta-analysis of 12 studies with 4,493 patients. *Cardiol*. 2015;130(1):4–14.
74. Zhou S, Wu C, Song Q, Yang X, Wei Z. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in contrast-induced nephropathy: A meta-analysis. *Nephron*. 2016;133(1):1–14.
75. Rudnick MR. Prevention of contrast nephropathy associated with angiography [Internet]. UptoDate. 2018 [cited 2006 Aug 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-contrast-nephropathy-associated-with-angiography>
76. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, Speck JP, Westveer DC, Guido-Allen DA, et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: Results of the P.R.I.N.C.E. study. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1999;33(2):403–11. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(98\)00574-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00574-9)
77. Zoungas S, Ninomiya T, Huxley R, Cass A, Jardine M. Systematic review: Sodium bicarbonate treatment regimens for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med*. 2009;3(151):631–7.
78. 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.
79. Föhling M, Seeliger E, Patzak A, Persson PB. Understanding and preventing contrast-induced acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2017;13(3):169–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2016.196>
80. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, Essers BA, Janssen MM, Vermeeren MA, et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10076):1312–22. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30057-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30057-0)
81. Wyatt CM, Camargo M, Coca SG. Prophylactic hydration to prevent contrast-induced nephropathy: much ado about nothing? *Kidney Int* [Internet]. 2017;92(1):4–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.04.005>
82. McCullough PA, Zhang J, Ronco C. Volume expansion and contrast-induced acute kidney injury. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10076):1277–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30540-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30540-8)
83. Murray T, Lee M. Removing barriers to early CT scanning in emergency and inpatient radiology. *Abdom Radiol*. 2017;42(12):2951–2.
84. Briguori C, Signoriello G. Acute kidney injury: Intravenous hydration for the prevention of CIAKI. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2017;13(5):264–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2017.41>
85. Wang N, Jiang L, Zhu B, Wen Y, Xi XM. Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: A multicenter prospective epidemiological study. *Crit Care* [Internet]. 2015;19(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-1085-4>
86. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care*. 2008;12(3):1–7.

87. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2009;76(4):422–7.
88. Liu Y, Li H, Chen S, Chen J, Tan N, Zhou Y, et al. Excessively high hydration volume may not be associated with decreased risk of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary intervention in patients with renal insufficiency. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(6).
89. Cui T, Zhao J, Bei W, Li H, Tan N, Wu D, et al. Association between prophylactic hydration volume and risk of contrast-induced nephropathy after emergent percutaneous coronary intervention. *Cardiol J.* 2017;24(6):660–70.
90. Brar SS, Aharonian V, Mansukhani P, Moore N, Shen AYJ, Jorgensen M, et al. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: The POSEIDON randomised controlled trial. *Lancet [Internet].* 2014;383(9931):1814–23. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60689-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60689-9)
91. Martin-Moreno PL, Varo N, Martínez-Ansó E, Martín-Calvo N, Sayón-Orea C, Bilbao JI, et al. Comparison of intravenous and oral hydration in the prevention of contrast-induced acute kidney injury in low-risk patients: A randomized trial. *Nephron.* 2015;131(1):51–8.
92. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Brabec BA, Edmonds PJ, O’Corragain OA, Erickson SB. Oral hydration for prevention of contrast-induced acute kidney injury in elective radiological procedures: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *N Am J Med Sci.* 2014;6(12):618–24.
93. Agarwal SK, Mohareb S, Patel A, Yacoub R, DiNicolantonio JJ, Konstantinidis I, et al. Systematic oral hydration with water is similar to parenteral hydration for prevention of contrast-induced nephropathy: an updated meta-analysis of randomised clinical data. *Open Hear [Internet].* 2015;2(1):e000317. Available from: <http://openheart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/openhrt-2015-000317>
94. Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J. PREPARED: PREParation for Angiography in REnal Dysfunction: A Randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest [Internet].* 1998;114(6):1570–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.114.6.1570>
95. Dussol B, Morange S, Loundoun A, Auquier P, Berland Y. A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(8):2120–6.
96. Akyuz S, Karaca M, Kemaloglu Oz T, Altay S, Gungor B, Yaylak B, et al. Efficacy of oral hydration in the prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography or intervention. *Nephron - Clin Pract.* 2014;128(1–2):95–100.
97. Andreucci M, Solomon R, Tasanarong A. Side effects of radiographic contrast media: Pathogenesis, risk factors, and prevention. *Biomed Res Int.* 2014;2014:741018. doi: 10.1155/2014/741018
98. Barbosa PNVP, Bitencourt AGV, Tyng CJ, Cunha R, Travesso DJ, Almeida MFA, et al. Preparative fasting for contrast-enhanced CT in a cancer center: A new approach. *Am J Roentgenol.* 2018;210(5):941–7.
99. McCullough PA, Stacul F, Becker CR, Adam A, Lameire N, Tumlin JA, et al. Contrast-induced nephropathy (CIN) Consensus Working Panel: Executive summary. *Rev Cardiovasc Med [Internet].* 2006;7(4):177–97. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L46139115>

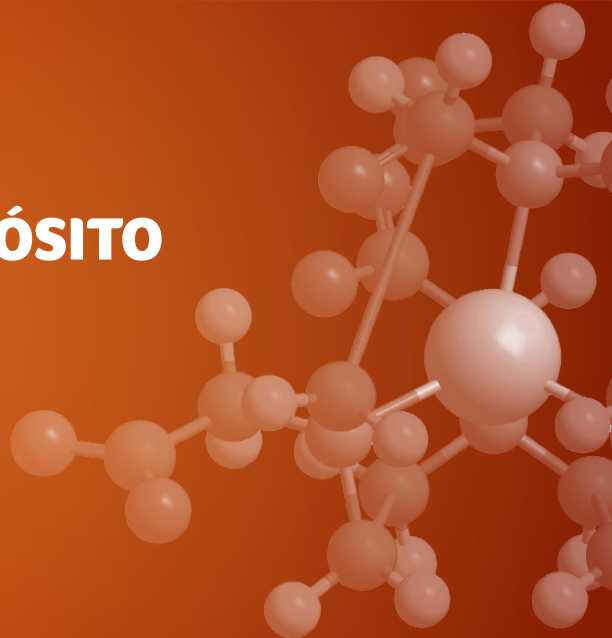
100. Zhang T, Shen LH, Hu LH, He B. Statins for the prevention of contrast-induced nephropathy: A systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol*. 2011;33(4):344–51.
101. Subramaniam RM, Suarez-Cuervo C, Wilson RF, Turban S, Zhang A, Sherrod C, et al. Effectiveness of prevention strategies for contrast-induced nephropathy a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;164(6):406–16.
102. Briguori C, Airoidi F, D'Andrea D, Bonizzoni E, Morici N, Focaccio A, et al. Renal insufficiency following contrast media administration trial (REMEDIAL): A randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation*. 2007;115(10):1211–7.
103. Cicek M, Yildirim A, Okyay K, Yazici AC, Aydinalp A, Kanyilmaz S, et al. Use of alpha-lipoic acid in prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients. *Ren Fail*. 2013;35(5):748–53.
104. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, Garcia S, Cass A, Thwin S-S, et al. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. *N Engl J Med*. 2017;
105. Marenzi G, Ferrari C, Marana I, Assanelli E, De Metrio M, Teruzzi G, et al. Prevention of contrast nephropathy by furosemide with matched hydration: The MYTHOS (induced diuresis with matched hydration compared to standard hydration for contrast induced nephropathy prevention) trial. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2012;5(1):90–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2011.08.017>
106. Chauhan V. More positive fluid balance could explain lower risk of contrast nephropathy. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2012;5(4):454. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2012.02.004>
107. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, Airoidi F, Valgimigli M, Sangiorgi GM, et al. Renal insufficiency after contrast media administration trial II (REMEDIAL II): RenalGuard system in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*. 2011;124(11):1260–9.
108. Briguori C, Visconti G, Donahue M, De Micco F, Focaccio A, Golia B, et al. RenalGuard system in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury. *Am Heart J* [Internet]. 2016;173(1):67–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2015.12.005>
109. Ye Z, Lu H, Su Q, Xian X, Li L. Effect of trimetazidine on preventing contrast-induced nephropathy in diabetic patients with renal insufficiency. *Oncotarget* [Internet]. 2017;8(60). Available from: <http://www.oncotarget.com/fulltext/19519>
110. Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, Juillard L, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: Part 1: Definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(12):4263–72.
111. Cruz DN, Goh CY, Marenzi G, Corradi V, Ronco C, Perazella MA. Renal replacement Therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: A systematic review. *Am J Med* [Internet]. 2012;125(1):66-78.e3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.06.029>
112. Younathan CM, Kaude J V, Cook MD, Shaw GS, Peterson JC. Dialysis is not indicated immediately after administration of nonionic contrast agents in patients with end-stage renal disease treated by maintenance dialysis. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 1994;163(4):969–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8092045>
113. Prince MR, Arnoldus C, Frisoli JK. Nephrotoxicity of high-dose gadolinium compared with iodinated contrast. *J Magn Reson Imaging*. 1996;5:162–6.

114. Gemery J. Acute renal failure after arteriography with a gadolinium-based contrast agent. 1998;(November):1277–8.
115. Elmståhl B, Nyman U, Leander P, Chai CM, Frennby B, Almén T. Gadolinium contrast media are more nephrotoxic than a low osmolar iodine medium employing doses with equal x-ray attenuation in renal arteriography: An experimental study in pigs. *Acad Radiol*. 2004;11(11):1219–28.
116. Briguori C, Colombo A, Airoidi F, Melzi G, Michev I, Carlino M, et al. Gadolinium-based contrast agents and nephrotoxicity in patients undergoing coronary artery procedures. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;67(2):175–80.

Capítulo 5

FIBROSE SISTÊMICA NEFROGÊNICA E DEPÓSITO DE GADOLÍNIO

Renato Hoffmann Nunes
Bruna Garbugio Dutra



doi: <http://dx.doi.org/10.46664/meios-de-contraste-5>

-
- **FIBROSE SISTÊMICA NEFROGÊNICA**
 - Manifestações clínicas e curso clínico
 - Incidência
 - Critério diagnóstico
 - Fatores associados
 - Fisiopatogenia
 - Prevenção e avaliação de risco
 - Tratamento
 - **DEPÓSITO DE GADOLÍNIO**
 - Fisiopatogenia do depósito encefálico do gadolínio
 - Fatores associados
 - Manifestação clínica
 - Resposta das Agências Reguladoras

Desde a sua introdução no mercado, os meios de contraste à base de gadolínio apresentavam um perfil de segurança altamente favorável, sendo bem tolerados em doses clínicas para a grande maioria dos pacientes e apresentando uma frequência muito baixa de reações adversas agudas quando comparados a outras substâncias farmacológicas, como, por exemplo, os meios de contraste iodados⁽¹⁾.

Entretanto, nas últimas duas décadas, preocupações quanto à segurança do uso dos meios de contraste à base de gadolínio começaram a aparecer. O primeiro questionamento sobre a segurança desse meio de contraste surgiu em 2006, quando estudos demonstraram a associação de uma entidade rara, denominada fibrose sistêmica nefrogênica (FSN), com o uso de meios de contraste à base de gadolínio em pacientes com disfunção renal avançada⁽²⁾. Mesmo após a descrição da FSN, o uso de meio de contraste à base de gadolínio continuou a ser considerado seguro em pacientes com função renal normal.

Em 2014, novas preocupações começaram a surgir após Kanda e cols.⁽³⁾ demonstrarem que o depósito de gadolínio poderia ser encontrado em tecido encefálico em indivíduos com função renal normal. Evidências de depósito de gadolínio encefálico e em outros órgãos^(1,4), bem como questionamento de possíveis repercussões clínicas relacionadas, começaram a preocupar novamente a comunidade médica, levando a uma série de estudos sobre o tema.

Várias respostas e medidas foram publicadas pelas agências reguladoras americana e europeia⁽⁴⁻⁶⁾, sendo imperativo o conhecimento dos radiologistas de todas as orientações e recomendações quanto a esses temas para que se forneça uma alta qualidade de atendimento e de segurança para cada paciente.

FIBROSE SISTÊMICA NEFROGÊNICA

PONTOS-CHAVE

- A fibrose sistêmica nefrogênica (FSN) é uma doença fibrosante rara, que acomete órgãos e tecidos superficiais e/ou profundos, quase exclusivamente em pacientes com doença renal crônica estágio 4 ou 5 (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²) após o uso de meios de contraste à base de gadolínio.
- Os principais fatores de risco associados são: diálise, doença renal crônica grave (estágio 4 ou 5), injúria renal aguda ou uso de meios de contraste de alto risco (Omniscan®, Magnevistan® e Optimark®) e/ou em altas doses (> 0,1 mmol/kg).
- Para pacientes com injúria renal aguda, doença renal crônica grave (estágios 4 ou 5) ou dialíticos, o uso de meios de contraste do Grupo I (de alto risco para FSN) é contraindicado.
- A triagem da função renal é mandatória para pacientes que farão uso de meios de contraste do Grupo I (alto risco) ou do Grupo III (meios de contraste recentes no mercado, com dados limitados na literatura), caso:

- Paciente internado ou
- Paciente ambulatorial com fator de risco (doença renal crônica conhecida, hipertensão arterial que necessite de tratamento, diabetes melito).

A fibrose sistêmica nefrogênica (FSN) é uma doença fibrosante rara que acomete preferencialmente a pele e o tecido subcutâneo, mas também pode envolver outros órgãos, como pulmões, esôfago, coração e tecido musculoesquelético⁽⁷⁾.

Foi primeiramente descrita em 2000 por Cowper⁽⁸⁾, sendo denominada de desordem cutânea escleroderma-símile e reportada em pacientes com insuficiência renal crônica em estágio terminal, particularmente em pacientes dialíticos. Após relatos de acometimento não exclusivamente cutâneo, envolvendo também estruturas e tecidos mais profundos, essa doença foi renomeada para FSN.

Apenas em 2006, a associação entre a exposição ao meio de contraste à base de gadolínio e o desenvolvimento de FSN em pacientes com doença renal avançada começou a ser evidenciada^(2,9) e, subsequentemente, a comprovação da presença de gadolínio depositado em tecidos de pacientes com FSN foi reportada^(10,11). Nesse mesmo ano, a agência reguladora americana (*Food and Drug Administration* – FDA) publicou um alerta para o uso de meios de contraste à base de gadolínio em pacientes com disfunção renal avançada, pelo risco de FSN⁽¹²⁾.

Desde então, a exposição ao meio de contraste à base de gadolínio vem sendo aceita como fator necessário para o desenvolvimento da FSN⁽¹³⁾. Vale ressaltar que raros casos já reportaram a FSN sem exposição conhecida a meios de contraste à base de gadolínio^(7,14). Em quase todos os casos relatados de FSN, os pacientes apresentam doença renal crônica severa, principalmente em estágio terminal^(13,15).

Manifestações clínicas e curso clínico

Os sintomas iniciais podem ser bem inespecíficos, sendo mais comumente descritos como alterações cutâneas, como edema, eritema e calor, associados a dor e prurido, geralmente comprometendo as extremidades distais^(15,16). Com o decorrer do tempo, pode evoluir para espessamento da pele, com formação de placas endurecidas, que podem assumir aspecto de “casca de laranja” ou “pedra de calçamento”, podendo estender-se para as regiões proximais dos membros, articulações e porção inferior do abdome⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Em alguns casos, pode ocorrer envolvimento de tecidos periarticulares, com contrações e imobilidade articular irreversíveis^(15,18,19), bem como envolvimento de órgãos mais profundos, como fígado, coração, pulmão e tecido muscular, como, por exemplo, diafragma, podendo levar à insuficiência respiratória^(15,16). O prognóstico é variável dependendo da severidade e extensão do acometimento, podendo ser fatal em raros casos⁽¹⁵⁾. Os casos de morte geralmente estão relacionados ao comprometimento dos órgãos, cujo processo de fibrose prejudica o funcionamento dos mesmos⁽¹⁵⁾.

A FSN comumente acomete adultos de meia-idade (idade média de 52 anos); porém, pode ser vista em crianças ou idosos⁽²⁰⁾. O tempo entre a injeção do meio de contraste e o início dos sintomas pode variar de dias a meses na grande maioria dos pacientes^(13,15,18,21); no entanto, em casos raros, os sintomas apareceram anos após a última exposição ao meio de contraste à base de gadolínio⁽¹³⁾. Um resumo das manifestações clínicas está ilustrado no quadro 1.

QUADRO 1 – Manifestações clínicas da fibrose sistêmica nefrogênica (FSN)

Início dos sintomas
Desde o dia da exposição até 2-3 meses ou mesmo anos após a exposição.
Sintomas iniciais
<ul style="list-style-type: none"> • Dor; • Prurido; • Edema; • Eritema; • Normalmente na extremidade dos membros inferiores.
Sintomas tardios
<ul style="list-style-type: none"> • Espessamento da pele e dos tecidos subcutâneos, com aspecto em “casca de laranja” ou “pedra em calçamento”; • Fibrose de órgãos internos, p.ex.: músculos, diafragma, coração, fígado e pulmões.
Resultado
<ul style="list-style-type: none"> • Contraturas articulares; • Caquexia; • Morte (em alguns casos).

Nota: O diagnóstico de FSN deve ser feito apenas na presença dos critérios clínicos e histopatológicos descritos em Yale NSF Registry⁽⁷⁾.

Incidência

A incidência reportada na literatura de FSN após uso de meio de contraste à base de gadolínio em pacientes portadores de disfunção renal crônica terminal varia de 2,9% a 5%^(22,23), sendo que, após as medidas regulatórias das agências americanas e europeias, o número de casos caiu drasticamente⁽¹⁶⁾. De acordo com Endrikat e cols.⁽²⁴⁾, os últimos relatos de caso nos Estados Unidos e no mundo foram em 2010 e 2012, respectivamente.

Critério diagnóstico

A avaliação dos achados clínicos e histopatológicos, em conjunto com a história clínica do paciente, é o método mais confiável para o diagnóstico da FSN^(7,16). A avaliação clínica e histopatológica pode ser realizada através de escores propostos pelos critérios diagnósticos de Cowper/Girardi (*Yale International NSF Registry*⁽⁷⁾). Neste critério diagnóstico, é proposto um escore que varia de 0 a 4 para cada categoria (clínica e histopatológica), sendo o escore 4 aquele mais consistente com FSN e o escore 0 aquele em que praticamente exclui o diagnóstico, devendo-se pensar em outro diagnóstico diferencial. A intersecção das pontuações clínica e histopatológica resultará em um dos seis diagnósticos possíveis:

1. FSN;
2. Consistente com FSN;
3. Sugestivo de FSN;
4. Inconsistente com FSN;
5. Exclusão de FSN (sem outro diagnóstico feito);
6. Outro diagnóstico feito.

As duas primeiras categorias diagnósticas mencionadas devem ser consideradas como diagnóstico de FSN⁽⁷⁾. Vale ressaltar que não é necessária a presença de gadolínio na análise histopatológica para a confirmação diagnóstica, bem como a presença de gadolínio em biópsia tecidual não é patognomônico de FSN^(7,16).

Fatores associados

a. Disfunção renal – Disfunção renal é considerada o fator mais fortemente associado à FSN⁽²⁰⁾. O grau de disfunção renal, ao invés da duração ou causa da desordem renal, vem sendo relacionado com o risco de FSN⁽¹⁶⁾. A grande maioria dos casos apresenta doença renal crônica grave em estágio terminal (estágio 4 ou 5, com taxa de filtração glomerular estimada < 30 mL/min/1,73 m²), principalmente em diálise⁽¹⁶⁾. Injúria renal aguda ou deterioração aguda da doença renal crônica também são consideradas fatores de risco para a FSN^(13,14). Mathur e cols.⁽¹⁶⁾ afirmam que não há casos bem validados de FSN em paciente sem disfunção renal significativa.

b. Tipos de meio de contraste à base de gadolínio – Meios de contraste à base de gadolínio do tipo lineares não-iônicos são os tipos mais frequentemente descritos com FSN^(14,16). Estes tipos de meios de contraste apresentam menor estabilidade, ou seja, permitem mais facilmente a dissociação e

liberação do íon gadolínio de seu quelante^(13,14,16). Aproximadamente 70% dos casos de FSN foram reportados associados ao composto gadodiamida (Omniscan®; linear não-iônico), 25% ao gadopentetato de dimeglumina (Magnevistan®; linear iônico)⁽¹⁶⁾. Apenas cinco casos de FSN ocorreram com uso de apenas um tipo de macrocíclico: 2 casos com uso de gadoteridol (ProHance®), 2 com gadobutrol (Gadovist®) e 1 caso com gadoterato de meglumina (Dotarem®), sendo este último reportado em um paciente que recebeu uma injeção desconhecida do tipo de meio de contraste à base de gadolínio, 9 anos antes do diagnóstico de FSN⁽¹⁶⁾.

Baseado no número de casos reportado de FSN e/ou na estabilidade de cada meio de contraste à base de gadolínio, o ACR *Committee on Drugs and Contrast Media*⁽¹³⁾, a *European Society of Urogenital Radiology (ESUR)*⁽²⁵⁾ e as agências reguladoras *U.S. Food and Drug Administration (FDA)* e *European Medicines Agency (EMA)*⁽²⁶⁾ categorizaram os diferentes meios de contraste à base de gadolínio de acordo com o risco para FSN. Para realizar a classificação, foram considerados casos reportados de FSN após exposição a um único meio de contraste somente, denominados de “sem variável de confusão” (*unconfounded cases*)^(5,27). Caso o paciente desenvolver FSN sendo exposto previamente a diferentes meios de contraste à base de gadolínio, é impossível determinar qual deles determinou a FSN. Neste cenário, os casos de FSN são denominados de “com variável de confusão” (*confounded cases*)⁽²⁷⁾. Na classificação do ACR⁽¹³⁾, os meios de contraste foram divididos em:

- **Grupo I:** associado com o maior número de casos reportados de FSN;
- **Grupo II:** poucos ou nenhum caso de FSN reportado após exposição a mesmo tipo de meio de contraste (*unconfounded cases*);
- **Grupo III:** meios de contraste recentes no mercado (com dados ainda limitados, porém com poucos ou nenhum caso de FSN após exposição a um mesmo tipo de meio de contraste – *unconfounded cases*).

A classificação da ESUR⁽²⁵⁾ utiliza a mesma reportada pela EMA⁽²⁶⁾, a qual é baseada praticamente nas propriedades químicas dos meios de contraste⁽²⁷⁾. Os meios de contraste são divididos em:

- **Risco alto:** os lineares não-iônicos e o linear iônico (Magnevistan®);
- **Risco intermediário:** demais lineares iônicos;
- **Risco baixo:** macrocíclicos;

O quadro 2 ilustra a categorização dos meios de contraste de acordo com o ACR⁽¹³⁾ e ESUR⁽²⁵⁾.

QUADRO 2 – Classificação de risco dos meios de contraste à base de gadolínio para fibrose sistêmica nefrogênica (FSN), de acordo com a *European Society of Urogenital Radiology (ESUR)*⁽²⁵⁾ e o *American College of Radiology (ACR)*⁽¹³⁾. A estrutura molecular e ionicidade dos meios de contraste também estão detalhadas no quadro

Nome genérico	Nome comercial	Estrutura molecular	Ionicidade	Classificação ACR	Classificação ESUR
Gadodiamida	Omniscan®	Linear	Não-iônico	Grupo I	Risco alto
Gadopentetato de dimeglumina	Magnevistan®	Linear	Iônico	Grupo I	Risco alto
Gadoversetamida	Optimark®	Linear	Não-iônico	Grupo I	Risco alto
Gadobenato de dimeglumina	MultiHance®	Linear	Iônico	Grupo II	Risco intermediário
Gadoteridol	ProHance®	Macrocíclico	Não-iônico	Grupo II	Risco baixo
Gadobutrol	Gadovist®	Macrocíclico	Não-iônico	Grupo II	Risco baixo
Gadoterato de meglumina	Dotarem®	Macrocíclico	Iônico	Grupo II	Risco baixo
Gadoxetato dissódico	Primovist®/ Eovist®	Linear	Iônico	Grupo III	Risco intermediário

O MultiHance® é o único meio de contraste que apresenta categorizado como Grupo II pelo ACR e como risco intermediário pela ESUR. Kirchin e cols.⁽²⁸⁾ sugerem que os poucos casos reportados de FSN em pacientes de risco, que fizeram uso de MultiHance®, pode ser explicado em parte pela presença de via hepatobiliar de excreção desse meio de contraste (4-5% da excreção)⁽²⁹⁾.

c. Dose do meio de contraste à base de gadolínio – Altas doses (> 0,1mmol/kg) de administração de meios de contraste à base de gadolínio estão associadas a um maior risco de FSN^(13,14,16). Em uma análise retrospectiva de casos de FSN confirmados por biópsia, Prince e cols.⁽³⁰⁾ demonstraram que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de dose padrão e de alta dose de meio de contraste, com relato de 0 casos de FSN em 74.124 injeções de contraste em dose padrão (< 0,1mmol/kg) e 15 casos de FSN em 8.997 injeções de contraste em altas doses. Alguns estudos demonstram que talvez haja um correlação entre doses cumulativas de meios de contraste à base de gadolínio com a FSN⁽¹⁶⁾, porém ainda não é muito bem estabelecido, com estudos demonstrando ausência dessa associação⁽¹⁴⁾.

d. Outros fatores – Condições como insuficiência hepática, síndrome hepatorenal ou período peri-operatório de transplante hepático já foram descritos como associados a FSN^(13,23). Entretanto, a maioria desses pacientes também apresentavam injúria renal aguda ou disfunção renal associada⁽³¹⁾,

demonstrando que a doença hepática por si só não confere risco a FSN na ausência de disfunção renal, sendo não mais considerada como fator de risco⁽¹³⁾. Outras condições também já foram relatadas com possíveis fatores de risco para FSN, dentre elas: acidose metabólica ou medicamentos que predis põem os pacientes à acidose; níveis elevados de ferro, cálcio e/ou fosfato; terapia com altas doses de eritropoietina; imunossupressão; vasculopatia; além de sepse ou outros eventos pró-inflamatórios agudos^(13,15). Por terem pouca associação ao desenvolvimento da FSN, a triagem de rotina para esses fatores antes da administração do meio de contraste à base de gadolínio não é recomendada⁽¹³⁾.

O quadro 3 resume os principais fatores associados a FSN.

QUADRO 3: – Principais fatores associados a fibrose sistêmica nefrogênica (FSN).

Principais fatores de risco relacionados à FSN

- Diálise;
- Disfunção renal prévia (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²);
- Injúria renal aguda;
- Uso de meios de contraste de alto risco para FSN (Omniscan[®], Magnevistan[®], Optimark[®]);
- Uso de altas doses de meios de contraste (> 0,1 mmol/kg).

TFGe= taxa de filtração glomerular estimada

Fisiopatogenia

O mecanismo causal exato da FSN ainda é incerto. A hipótese mais aceita é a de que pacientes com função renal significativamente degradada apresentam tempos mais prolongados de depuração renal, levando a um maior tempo de circulação do meio de contraste à base de gadolínio, o que pode aumentar as chances do íon gadolínio se dissociar de seu quelato^(13,16,20,32,33).

Diversos são os possíveis mecanismos já sugeridos na dissociação do íon gadolínio de seu quelato, como, por exemplo, o mecanismo da transmetalção (reação que permite a troca de metais). Através deste mecanismo, íons que apresentam carga positiva (p.ex. ferro, cobre e zinco) competem e podem trocar de posição com o íon gadolínio, liberando-o em sua forma livre, o qual se ligaria a um ânion, resultando em um precipitado insolúvel que seria depositado em vários tecidos, desencadeando um reação fibrótica, que envolve a ativação de fibrócitos circulantes. Esta hipótese é apoiada pela maior presença de gadolínio nos tecidos afetados de pacientes com FSN em relação aos tecidos não afetados. No entanto, a detecção de gadolínio nos tecidos, por depender de métodos complexos e dispendiosos, não é considerada um requisito para o diagnóstico de FSN^(13,15,21,32).

Prevenção e avaliação de risco

Para todos os pacientes que farão uso de meio de contraste à base de gadolínio, sempre se deve avaliar se há indicação do meio de contraste, ponderar os riscos e benefícios e utilizar a menor dose necessária para o exame. Além disso, é recomendado manter um registro com o nome e dose do produto utilizado^(13,25,27).

Como as publicações e diretrizes mais recentes vêm demonstrando que nem todos os meios de contraste à base de gadolínio têm o mesmo risco para ocorrência da FSN^(13,25,34), as orientações, prevenção e avaliação de risco de FSN dos pacientes são atualmente mais direcionadas ao tipo de meio de contraste que será utilizado.

a. Avaliação de risco para pacientes que farão uso de meios de contraste de baixo risco para FSN

Os meios de contraste de baixo risco para FSN são classificados como do Grupo II⁽¹³⁾ ou de risco baixo^(25,27), dependendo da diretriz utilizada. Considerando que as publicações recentes demonstram que esses meios de contraste estão associados a um risco muito baixo ou quase inexistente de FSN^(13,34), as diretrizes mais atuais do ACR⁽¹³⁾ e da ESUR^(25,27) afirmam que a triagem da função renal antes da injeção desses meios de contraste (Grupo II) não é mandatória, seja ela através de exames laboratoriais ou de questionários^(13,25,27). É importante ressaltar que não se deve negar a injeção do meio de contraste a um paciente quando ela for bem indicada⁽²⁵⁾; lembrando-se sempre de realizar na menor dose possível⁽¹³⁾.

Os meios de contraste de baixo risco (Grupo II) são os recomendados quando há necessidade da utilização de meio de contraste à base de gadolínio em pacientes de risco para FSN, assim listados^(13,25,27):

1. Em diálise;
2. Injúria renal aguda;
3. Doença renal crônica com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) conhecida e menor que 30 mL/min/1,73 m²;

A ESUR⁽²⁵⁾ faz a ressalva que se deve utilizar os meios de contraste de baixo risco com cautela em pacientes com TFGe menor que 30 mL/min/1,73 m², devendo haver intervalo de pelo menos sete dias entre duas injeções de meio de contraste à base de gadolínio.

Em uma metanálise e revisão sistemática publicada em 2019, Woolen e cols⁽³⁴⁾ demonstraram que a incidência da FSN em pacientes que fizeram uso de meios de contraste do Grupo II e que apresentavam disfunção renal estágio 4 ou 5 (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²) foi menor que 0,07%. Segundo esses autores, o potencial prejuízo diagnóstico em proibir o uso do meio de contraste do Grupo II em pacientes com disfunção renal grave deve pesar mais do que o risco dele eventualmente desenvolver FSN, uma vez que este risco é muito baixo⁽³⁴⁾. Vale ressaltar que 64% das injeções de contraste avaliadas por Woolen e cols.⁽³⁴⁾ foram com o uso de MultiHance®, o qual é o único meio de contraste do Grupo II com excreção não exclusivamente renal, com cerca de 5% da excreção por via hepatobiliar, o que pode ter ofertado um certo efeito protetivo para a eliminação do meio de contraste em pacientes com disfunção renal grave⁽³⁴⁾.

Os achados de Woolen e cols.⁽³⁴⁾ reforçam as publicações mais recentes do ACR⁽¹³⁾ e da ESUR^(25,27), que apontam uma certa segurança do uso dos meios de contraste do Grupo II para os pacientes de risco para FSN. Como para todos os pacientes de risco para FSN é preferível o uso do meio de contraste do Grupo II, pode-se surgir o questionamento da real necessidade de investigação dos fatores de risco (diálise, injúria renal aguda e doença renal crônica grave) antes da injeção de meios de contraste do Grupo II. Talvez a etapa de investigação dos riscos para FSN possa ser não mandatória nesses casos, desde que o uso do meio de contraste seja bem indicado e essencial para o paciente, com os benefícios do seu uso superando o eventual e baixo risco de FSN. Mais estudos são necessários para melhor esclarecer esses fatos.

b. Avaliação de risco para pacientes que farão uso de meios de contraste de alto risco para FSN

Para os pacientes que farão uso de meios de contraste associados a um risco maior para FSN (classificados como Grupo I ou de risco alto, dependendo da diretriz) ou de meios de contraste do Grupo III (dados insuficientes para determinar o risco de FSN), faz-se necessária a avaliação de fatores de risco e/ou conhecer a função renal do paciente previamente ao exame^(13,25). Como os meios de contraste do Grupo III têm dados insuficientes e/ou limitados na literatura sobre o risco de FSN, eles são abordados da mesma maneira que os pacientes que recebem meio de contraste do Grupo I^(13,16).

Para os pacientes de risco para FSN (dialítico; injúria renal aguda; ou TFGe conhecida e menor que 30 mL/min/1,73 m²), o uso de meios de contraste do Grupo I está contraindicado. Nesses pacientes de risco, recomenda-se evitar o meio de contraste à base de gadolínio e avaliar a possibilidade de realização de outros métodos de imagem, mas caso seja necessário utilizar o meio de contraste à base de gadolínio, preferir os meios de contraste do Grupo II⁽¹³⁾.

Para os pacientes ambulatoriais, que não apresentem as contraindicações acima mencionadas, é necessário realizar uma triagem antes do uso de meios de contraste do Grupo I/III, sendo sugerido perguntar se apresentam as seguintes comorbidades (que estão associadas a um maior risco de disfunção renal)^(13,16):

1. Doença renal crônica (diálise, rim único, transplante renal, cirurgia renal, antecedente de neoplasia renal);
2. Hipertensão arterial que necessita de tratamento;
3. Diabetes melito.

Caso a resposta seja positiva para alguma dessas comorbidades, recomenda-se a dosagem de creatinina, para que seja feito o cálculo da TFGe com até 30 dias antes da injeção do meio de contraste⁽¹³⁾. Se a TFGe for maior ou igual 30 mL/min/1,73 m², qualquer tipo de meio de contraste à base de gadolínio pode ser utilizado^(13,25). Se a TFGe for menor do que 30 mL/min/1,73 m² e se o meio de contraste à base de gadolínio for necessário, preferir meio de contraste do Grupo II⁽¹³⁾ ou de baixo risco⁽²⁵⁾.

Para os pacientes internados, independente da presença das comorbidades listadas acima, recomenda-se conhecer a função renal (cálculo da TFGe) com até 48 horas antes da administração do meio de contraste do Grupo I/III⁽¹³⁾.

Para os pacientes ambulatoriais que não apresentam alto risco para FSN ou nenhuma comorbidade positiva na triagem, não há necessidade de avaliar a função renal, podendo ser realizado qualquer tipo de meio de contraste, inclusive os meios de contraste do Grupo I ou III, de acordo com as recomendações do ACR⁽¹³⁾.

A figura 1 resume o fluxograma para avaliação de risco nos pacientes.

As orientações e conduta para os pacientes que farão uso de meio de contraste à base de gadolínio, bem como orientações quanto à triagem de função renal, estão detalhadas nos quadros 4 e 5, respectivamente.

QUADRO 4 – Recomendações para uso dos meios de contraste à base de gadolínio baseadas na classificação de risco para FSN, de acordo com a ESUR⁽²⁵⁾ e o ACR⁽¹³⁾

ESUR
Meios de contraste de risco alto
<ul style="list-style-type: none"> • Atualmente foi suspenso o uso intravenoso dos meios de contraste de alto risco no mercado europeu devido à preocupação do depósito tecidual de gadolínio^{*(35)}; • Magnevistan[®] pode ser usado em artrografia.
Meios de contraste de risco intermediário
<ul style="list-style-type: none"> • Aprovados somente para imagem hepatobiliar (MultiHance[®] e Primovist[®]).
Meios de contraste de risco baixo
<ul style="list-style-type: none"> • Usar com precaução (avaliar risco-benefício) se TFG_e < 30 mL/min/1,73 m², devendo haver um intervalo de pelo menos sete dias entre duas injeções; • Não é mandatório o teste da função renal (TFG_e).
ACR
Meios de contraste Grupo I (associado com o maior número de casos de FSN)
Contraindicar se: <ul style="list-style-type: none"> • Diálise; • Doença renal crônica estágio 4 ou 5 (TFG_e < 30 mL/min/1,73 m²); • Injúria renal aguda.
Meios de contraste Grupo II (associado com poucos ou nenhum caso de FSN)
<ul style="list-style-type: none"> • Não é mandatória avaliação da função renal; • Usar com precaução (avaliar risco-benefício) em doença renal crônica estágio 4 ou 5 (TFG_e < 30 mL/min/1,73 m²).
Meios de contraste Grupo III (meios de contraste recentes no mercado, com dados ainda limitados)
<ul style="list-style-type: none"> • Não há dados suficientes para determinar o risco de FSN nesse grupo. Dessa maneira, o ACR afirma que é conveniente considerar as mesmas recomendações para o Grupo I.

* O depósito de gadolínio será mais bem detalhado em tópico específico.

QUADRO 5 – Recomendações para avaliação da função renal para pacientes que realizarão exame com injeção intravenosa do meio de contraste à base de gadolínio, de acordo com o ACR⁽¹³⁾

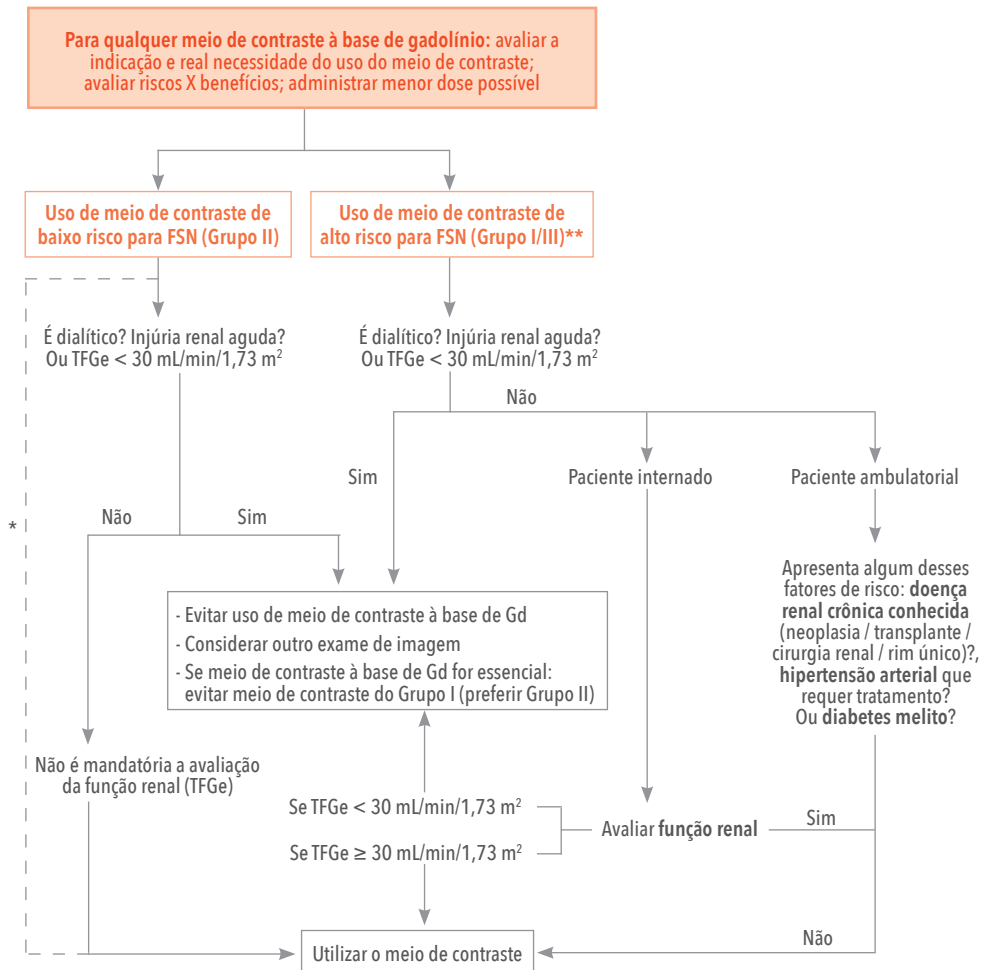
Uso dos meios de contraste do Grupo II
Não é mandatória avaliação da função renal. Entretanto, esta conduta pode variar de acordo com o serviço.
Uso dos meios de contraste dos Grupos I ou III
Se paciente portador de diálise ou injúria renal aguda: <ul style="list-style-type: none">• Não é necessária avaliação da função renal (TFGe).
Se paciente ambulatorial com TFGe desconhecida: <ul style="list-style-type: none">• Sem fatores de risco*: não é necessária avaliação da função renal.• Com fatores de risco*: avaliar função renal (TFGe).
Se paciente ambulatorial com TFGe conhecida: <ul style="list-style-type: none">• TFGe < 45 mL/min/1,73 m²: avaliar TFGe (≤ 2 dias antes do exame**).• TFGe ≥ 45 mL/min/1,73 m² com fator de risco* e/ou TFGe 45-59 mL/min/1,73 m²: avaliar TFGe (≤ 6 semanas antes do exame**).• TFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m² e sem fator de risco*: não é necessária nova avaliação da TFGe.
Se paciente internado: <ul style="list-style-type: none">• Dosar TFGe (≤ 2 dias antes do exame**).

* Fatores de risco: doença renal crônica (diálise, rim único, transplante renal, cirurgia renal, antecedente de neoplasia renal); hipertensão arterial que necessita de tratamento; ou diabetes melito.

** Vale ressaltar que não existe evidência científica de alto nível para direcionar para um intervalo ótimo entre a TFGe e a injeção intravenosa do meio de contraste. Os intervalos de tempo demonstrados no quadro são os recomendados pelo ACR.

A figura 1 ilustra um fluxograma sugerido para avaliação quanto ao risco de FSN^(13,16).

FIGURA 1 – Fluxograma sobre a avaliação do paciente com indicação para a injeção de meio de contraste à base de gadolínio quanto ao risco de FSN



* De acordo com alguns autores e diretrizes^(13,25,34), em pacientes de risco para FSN, quando há indicação do uso do meio de contraste e os benefícios superam os riscos, pode-se utilizar os meios de contraste de baixo risco (Grupo II), uma vez que a incidência de FSN nessa população é de 0,07%. Como para todos os pacientes de risco para FSN é preferível o uso o meio de contraste do Grupo II, talvez a etapa de pesquisa de fatores risco para FSN (dialítico, injúria renal aguda e disfunção renal grave) possa não ser considerada mandatória, podendo-se realizar a injeção do meio de contraste Grupo II independente da função renal, desde que os benefícios ultrapassem os riscos.

FSN = fibrose sistêmica nefrogênica; Gd= gadolínio;
TFGe = taxa de filtração glomerular estimada.

Tratamento

Não há um tratamento específico para FSN^(15,20). Alguns estudos mais recentes vêm demonstrando melhora clínica em alguns pacientes após o reestabelecimento da função renal normal, interrupção do uso de betabloqueadores, uso de tiosulfato de sódio, uso de tópicos esteroides, terapia imunossupressiva, plasmaférese ou fotoférese extracorpórea^(14,20).

A literatura também é incerta quanto à realização da diálise. Segundo o ACR⁽¹³⁾, quando pacientes dialíticos necessitam do uso do meio de contraste à base de gadolínio, recomenda-se utilizar meios de contraste do Grupo II e programar a ressonância magnética imediatamente antes da hemodiálise. Alguns autores sugerem a realização de diálises múltiplas, com aumento do tempo de diálise e aumento do volume e fluxo para facilitar o *clearance* do meio de contraste; porém, ainda é especulativa essa orientação⁽¹³⁾. Acredita-se que a hemodiálise pode promover uma maior redução do risco de FSN quando comparada à diálise peritoneal, porém mais estudos são necessários⁽¹³⁾.

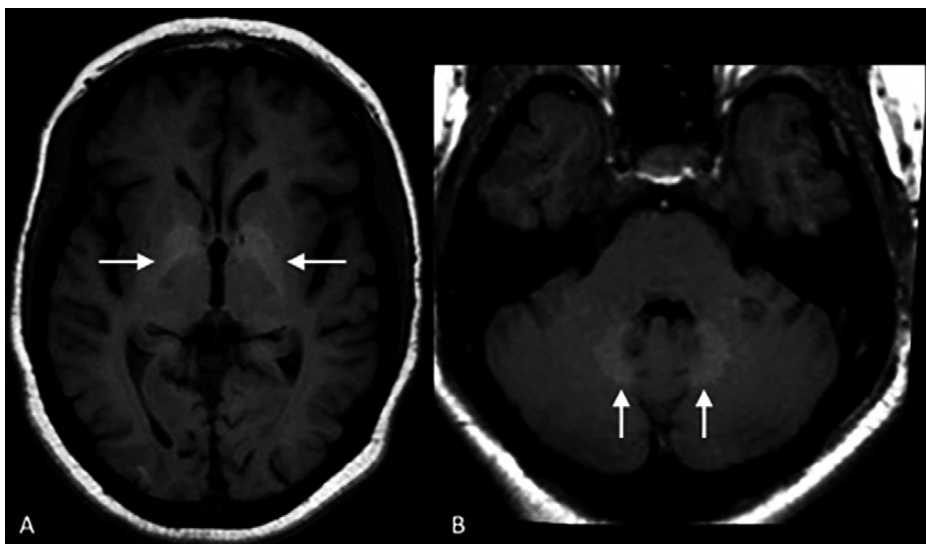
DEPÓSITO DE GADOLÍNIO

PONTOS-CHAVE

- O depósito de gadolínio pode ocorrer em qualquer órgão e em pacientes sem disfunção renal.
- Está mais associado ao uso de meios de contraste lineares e não iônicos e é dose-dependente (principalmente ≥ 5 ou 6 injeções).
- O principal achado de imagem do depósito encefálico é o hipersinal em T1 nos globos pálidos e núcleos denteados.
- Ainda não há evidências científicas claras de que o depósito encefálico poderia levar a qualquer tipo de dano ao paciente.
- Recomendações das agências reguladoras:
 - Europeia (EMA): suspensão de alguns meios de contraste lineares do mercado (Omniscan®, Magnevistan® e Optimark®).
 - Americana (FDA): alerta aos médicos e aos pacientes, porém sem restrição comercial aos meios de contraste devido à ausência de efeito prejudicial comprovado.
 - Brasileira (ANVISA): por ora, sem posicionamento quanto a restrição comercial aos meios de contraste disponíveis no mercado brasileiro.

Por quase uma década, a única preocupação com a prescrição dos meios de contraste à base de gadolínio era relacionada à possível ocorrência da fibrose sistêmica nefrogênica (FSN) em pacientes com disfunção renal grave. O conceito de que os meios de contraste à base de gadolínio eram considerados seguros para pacientes com função renal normal foi colocado em questionamento em 2014, por meio da publicação de Kanda e cols.⁽³⁾ Esses autores reportaram uma associação entre múltiplas administrações intravenosas de meios de contraste à base de gadolínio com hipersinal progressivo nas sequências ponderadas em T1 nos núcleos denteados e globos pálidos, independente da função renal do paciente (figura 2). A comprovação de que a elevação do sinal em T1 estava diretamente relacionada com a concentração tecidual de gadolínio foi histopatologicamente demonstrada em 2015, por McDonald e cols.⁽³⁶⁾

FIGURA 2 – Paciente masculino, 38 anos, em acompanhamento de cefaleia tensional e de microadenoma de hipófise, com histórico de quatro administrações de meio de contraste à base de gadolínio do tipo linear nos últimos 18 meses. Imagens de ressonância magnética no plano axial ponderadas em T1 no nível dos núcleos da base (A) e no nível do cerebelo (B) demonstrando hipersinal dos globos pálidos (setas em A) e dos núcleos denteados (setas em B)



Publicações subsequentes corroboraram os achados aqui descritos, confirmando a elevação progressiva do sinal em T1 no encéfalo após múltiplas injeções de meios de contraste à base de gadolínio, não somente nos globos pálidos e núcleos denteados, mas também na substância negra, tálamos, núcleos caudados, núcleos rubros, pedúnculos cerebelares superiores, putame e adeno-hipófise^(16,37). Relatos de depósito de gadolínio em áreas sem elevação do sinal em T1 também já foram reportados⁽³⁸⁾.

O depósito encefálico de gadolínio pode ocorrer após o uso de qualquer meio de contraste à base de gadolínio, seja linear ou macrocíclico; porém, publicações demonstram que há uma associação maior entre o depósito e o uso de meios de contraste lineares^(39,40). Vale ressaltar que, além do encéfalo, o depósito de gadolínio também foi detectado em pele, osso, fígado e outros órgãos⁽⁴¹⁾.

Fisiopatogenia do depósito encefálico do gadolínio

Não se sabe ao certo qual o mecanismo do depósito de gadolínio, havendo muitos questionamentos e teorias sobre o tema⁽¹⁾. Das diversas teorias propostas, existem três mecanismos mais aceitos:

a. Transmetalção – Através desse mecanismo, acredita-se que a presença de íons metálicos endógenos (p.ex. ferro, cobre, zinco, manganês e cálcio) competem com o íon gadolínio, resultando na dissociação e dequelação do íon gadolínio da molécula de contraste⁽⁴²⁾.

b. Transportadores metal-específicos – Em condições normais, os meios de contraste à base de gadolínio não conseguem penetrar a barreira hematoencefálica (BHE) intacta⁽⁴³⁾. Acredita-se que transportadores expressados nas células endoteliais capilares da BHE seriam responsáveis pela entrada do meio de contraste no interior do sistema nervoso central. Sendo assim, transportadores metal-específicos mediarão o transporte e distribuição intracelular de metais no encéfalo, dentre eles o gadolínio. Alguns autores ainda postulam que o gadolínio apresenta maior concentração nos núcleos denteados e globos pálidos devido ao maior tropismo dessas regiões por metais, uma vez que são áreas intrinsecamente ricas em receptores e transportadores de vários tipos de metais^(44,45).

c. Sistema glinfático – Como mencionado previamente, o meio de contraste à base de gadolínio em sua forma intacta não ultrapassa a BHE. Por essa teoria, acredita-se que o meio de contraste alcance o líquido cefalorraquidiano via plexo coroide ou corpo ciliar, podendo chegar no encéfalo via sistema glinfático. Este sistema é conhecido como um sistema de “drenagem/limpeza” do encéfalo, responsável pelo transporte de materiais de baixo peso molecular do líquido cefalorraquidiano para o espaço intersticial por via perivascular. Uma vez no líquido cefalorraquidiano, o meio de contraste alcançaria os espaços perivascular e conseqüentemente o espaço intersticial encefálico, podendo permanecer no tecido encefálico por mais tempo quando comparado ao sistema circulatório⁽⁴⁵⁾.

Além disso, não se sabe ao certo qual seria a exata forma química em que ocorre a biodistribuição e depósito do gadolínio nos tecidos, bem como quais se-

riam as possíveis formas que determinariam o hipersinal em T1 ou eventual efeito tóxico^(1,44). Algumas das possíveis formas propostas foram⁽¹⁾:

1. Molécula intacta de meio de contraste;
2. Metabólitos solúveis do meio de contraste;
3. Metabólitos inorgânicos insolúveis;
4. Gadolínio ligado a uma macromolécula.

Conhecer a forma química potencial tóxica do gadolínio seria interessante e importante para auxiliar no entendimento da potencial toxicidade dos meios de contraste; entretanto, esse assunto ainda é pouco conhecido, sendo os estudos tecnicamente desafiadores⁽¹⁾.

Fatores associados

a. Tipo dos meios de contraste à base de gadolínio – O depósito de gadolínio pode ocorrer com todos os meios de contraste à base de gadolínio. Entretanto, o comportamento do depósito tecidual varia de acordo com a classe do meio de contraste⁽¹⁾. Uma maior concentração de gadolínio e maior elevação do sinal em T1 são observados em meios de contraste lineares⁽³⁹⁾. Além disso, associação de aumento do sinal em T1 nos globos pálidos e núcleos denteados já foi reportada em meios de contraste lineares não iônicos, mas não em lineares iônicos⁽⁴⁶⁾. Acredita-se que o depósito de gadolínio varie dependendo da estabilidade do meio de contraste utilizado, sendo os mais instáveis aqueles com maior propensão à dissociação e dequelação do gadolínio da molécula de contraste. Macrocíclicos apresentam maior estabilidade do que os lineares, e os iônicos apresentam maior estabilidade do que não iônicos^(1,43,46).

b. Doses dos meios de contraste – Evidências sugerem que um certo limiar precisa ser atingido para que haja alteração do sinal em T1 após injeções repetidas de meios de contraste lineares⁽⁴⁴⁾. Alteração de sinal na ressonância magnética já foi reportada com pelo menos 5 a 6 injeções de meios de contraste lineares^(47,48). Estudos de autópsia também demonstraram um relação dose-dependente entre injeções de contraste e depósito de gadolínio^(36,49).

c. Função renal – Alguns estudos já sugeriram que a função renal poderia influenciar a taxa de acúmulo de gadolínio após o uso de meios de contraste lineares. Cao e cols.⁽⁵⁰⁾ observaram que pacientes em hemodiálise apresen-

taram uma maior elevação do sinal em T1 nos núcleos denteados quando comparados a pacientes-controle (TFGe > 60 mL/min/1,73 m²). Achados semelhantes foram confirmados em estudos em animais⁽⁵¹⁾.

O quadro 6 resume os fatores mais associados ao depósito de gadolínio.

QUADRO 6 – Principais fatores associados ao depósito de gadolínio

Principais fatores associados ao depósito de gadolínio

- Meios de contraste de menor estabilidade: lineares e não iônicos;
- Maior número de injeções de meios de contraste (≥ 5 ou 6 injeções)^(47,48);
- Função renal (disfunção renal poderia influenciar a taxa de depósito de gadolínio após o uso de meios de contraste lineares)⁽⁵⁰⁾.

Não existe evidência clara de que pacientes pediátricos são mais suscetíveis ao depósito de gadolínio⁽⁴⁴⁾. Entretanto, de acordo com Choi e cols.⁽⁴⁴⁾, talvez seria prudente considerarmos a população pediátrica como potencial grupo de risco, uma vez que⁽⁴⁴⁾:

1. O encéfalo do paciente pediátrico está em desenvolvimento e pode ser mais vulnerável a certos agentes tóxicos;
2. Pacientes pediátricos são mais suscetíveis a injeções repetidas de meios de contraste durante a sua vida quando comparados a adultos;
3. Pacientes pediátricos podem ter mais tempo de retenção após o depósito de gadolínio quando comparados a adultos.

Manifestação clínica

Apesar das inúmeras evidências sobre o depósito encefálico de gadolínio e de haver relatos isolados quanto a possíveis manifestações clínicas relacionadas à retenção de gadolínio⁽⁵²⁾, ainda não existem estudos consistentes e evidências científicas claras de que o depósito encefálico poderia levar a qualquer tipo de dano ao paciente^(1,44). Estudos adicionais necessitam ser realizados para explorar de forma mais eficaz o eventual impacto clínico do depósito encefálico do gadolínio.

Resposta das Agências Reguladoras

Enquanto algumas questões ainda não foram muito bem respondidas com clareza, agências reguladoras internacionais estão investigando a fundo o assunto e, com a indústria e a comunidade científica, rastreando possíveis e eventuais manifestações clínicas que possam estar relacionadas ao depósito de gadolínio.

Em indivíduos com função renal preservada, as recomendações das agências reguladoras internacionais salientam a preocupação com a administração indiscriminada dos meios de contraste à base de gadolínio e recomendam o seu uso de maneira consciente, pautada em rígidas diretrizes institucionais.

Apesar de não existirem evidências de que o depósito encefálico causaria dano aos pacientes, a *European Medicines Agency* (EMA) e o *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) fizeram, em 2017, algumas restrições quanto ao uso de meios de contraste lineares no mercado europeu com o intuito de prevenir eventual e qualquer risco que poderia estar associado ao depósito encefálico de gadolínio (quadro 7)⁽⁵³⁾. Meios de contraste macrocíclicos (mais estáveis) podem continuar a ser utilizados em suas atuais indicações, mas nas doses mais baixas possíveis⁽⁵³⁾. As suspensões ou restrições dos meios de contraste lineares podem ser canceladas se as empresas em questão fornecerem evidências de novos benefícios em um grupo de pacientes identificado que superem o risco de deposição cerebral ou se as empresas puderem modificar seus produtos para que não soltem o gadolínio significativamente ou causem sua retenção nos tecidos.

Em 2017, o *Food and Drug Administration* (FDA) manifestou-se em relação ao assunto, concluindo que, apesar de haver a presença de depósito de gadolínio nos tecidos, ainda não existem efeitos adversos comprovados relacionados à retenção do gadolínio⁽⁵⁴⁾. O FDA exige ações para alertar os profissionais de saúde e pacientes sobre o depósito de gadolínio em indivíduos com função renal normal⁽⁵⁴⁾, sendo incluída a necessidade de um guia de medicação própria ao paciente, fornecendo informações educacionais que todos os pacientes serão solicitados a ler antes de receber um meio de contraste à base de gadolínio, e uma exigência à indústria para que conduza estudos em humanos e animais que certifiquem a segurança desses meios de contraste⁽⁵⁵⁾. No entanto, não houve restrição à comercialização ou ao uso desses fármacos (quadro 7).

Não houve ainda, por ora, um posicionamento da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a ANVISA, em relação a restrições comerciais do uso de meios de contraste à base de gadolínio no mercado brasileiro.

QUADRO 7 – Recomendações da *European Medicines Agency (EMA)*⁽⁵³⁾ e do *Food and Drug Administration (FDA)*⁽⁵⁴⁾ sobre o uso de meios de contraste à base de gadolínio devido às preocupações quanto ao depósito de gadolínio

Nome genérico	Nome comercial	Tipo	Recomendação EMA	Recomendação FDA
Gadodiamida	Omniscan®	Linear (IV)	Suspenso	Mantido
Gadoversetamida	Optimark®	Linear (IV)	Suspenso	Mantido
Gadopentetato de dimeglumina	Magnevistan®	Linear (IV)	Suspenso	Mantido
Gadopentetato de dimeglumina	Magnevistan®	Linear (intra-articular)	Mantido*	Mantido
Gadobenato de dimeglumina	MultiHance®	Linear (IV)	Uso restrito a estudo hepatobiliar	Mantido
Gadoxetato dissódico	Primovist®/ Eovist®	Linear (IV)	Uso restrito a estudo hepatobiliar	Mantido
Gadoteridol	ProHance®	Macrocíclico (IV)	Mantido**	Mantido
Gadobutrol	Gadovist®	Macrocíclico (IV)	Mantido**	Mantido
Gadoterato de meglumina	Dotarem®	Macrocíclico (IV)	Mantido**	Mantido

* Uso intra-articular poderia ser continuado devido à dose de gadolínio muito baixa utilizada nesses estudos.

** Utilizar na menor dose possível.

IV = intravenoso

REFERÊNCIAS

1. McDonald RJ, Levine D, Weinreb J, Kanal E, Davenport MS, Ellis JH, et al. Gadolinium retention: A research roadmap from the 2018 NIH/ACR/RSNA workshop on gadolinium chelates. *Radiology*. 2018;289(2):517–34.
2. Grobner T. Gadolinium--a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transpl* [Internet]. 2006;21(4):1104–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16431890>
3. 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* [Internet]. 2014;270(3):834–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24475844>
4. Dekkers IA, Roos R, van der Molen AJ. Gadolinium retention after administration of contrast agents based on linear chelators and the recommendations of the European Medicines Agency. *Eur Radiol* [Internet]. 2018 Apr 23;28(4):1579–84. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00330-017-5065-8>
5. European Medicines Agency. Assessment report for gadolinium-containing contrast agents. [Internet]. 2010. Available from: <http://www.ema.europa.eu/docs/>
6. Administration UF and D. FDA Drug Safety Communication: New warnings for using gadolinium-based contrast agents in patients with kidney dysfunction. *Inf Gadolinium-Based Contrast Agents*. 2010;
7. Girardi M, Kay J, Elston DM, LeBoit PE, Abu-Alfa A, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: Clinicopathological definition and workup recommendations. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2011 Dec;65(6):1095-1106.e7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2010.08.041>
8. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* [Internet]. 2000;356(9234):1000–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11041404>
9. Marckmann P, Skov L, Rossen K, Dupont A, Damholt MB, Heaf JG, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: Suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2006 Sep;17(9):2359–62. Available from: <http://www.jasn.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2006060601>
10. High WA, Ayers RA, Chandler J, Zito G, Cowper SE. Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2007 Jan;56(1):21–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962206028775>
11. Zou Z, Zhang HL, Roditi GH, Leiner T, Kucharczyk W, Prince MR. Nephrogenic systemic fibrosis: review of 370 biopsy-confirmed cases. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2011 Nov;4(11):1206–16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936878X11006607>
12. Public Health Advisory - Gadolinium-containing contrast agents for Magnetic Resonance Imaging (MRI) [Internet]. FDA. 2006. Available from: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170112033022/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm053112.htm>
13. Members of the ACR Committee on Drugs and Contrast Media. ACR Manual on Contrast Media [Internet]. American College of Radiology. 2020. Available from: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf

14. Attari H, Cao Y, Elmholt TR, Zhao Y, Prince MR. A systematic review of 639 patients with biopsy-confirmed nephrogenic systemic fibrosis. *Radiology*. 2019;292(2):376–86.
15. Thomsen HS, Morcos SK, Almen T, Bellin MF, Bertolotto M, Bongartz G, et al. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* [Internet]. 2013;23(2):307–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22865271>
16. Mathur M, Jones JR, Weinreb JC. Gadolinium deposition and nephrogenic systemic fibrosis: A radiologist's primer. *RadioGraphics* [Internet]. 2020 Jan 6;40(1):153–62. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.2020190110>
17. Girardi M, Kay J, Elston DM, Leboit PE, Abu-Alfa A, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: clinicopathological definition and workup recommendations. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2011;65(6):1095--1106 e7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21724294>
18. Swaminathan S, Horn TD, Pellowski D, Abul-Ezz S, Bornhorst JA, Viswamitra S, et al. Nephrogenic systemic fibrosis, gadolinium, and iron mobilization. *N Engl J Med* [Internet]. 2007;357(7):720–2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699829>
19. Altun E, Semelka RC, Cakit C. Nephrogenic systemic fibrosis and management of high-risk patients. *Acad Radiol* [Internet]. 2009;16(7):897–905. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19375360>
20. Kaewlai R, Abujudeh H. Nephrogenic systemic fibrosis. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2012 Jul;199(1):W17–23. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/abs/10.2214/AJR.11.8144>
21. Edward M, Quinn JA, Mukherjee S, Jensen MB, Jardine AG, Mark PB, et al. Gadodiamide contrast agent “activates” fibroblasts: a possible cause of nephrogenic systemic fibrosis. *J Pathol* [Internet]. 2008;214(5):584–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18220317>
22. Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, Borgstede JP, Bradley WG, Froelich JW, et al. ACR guidance document on MR safe practices: 2013. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2013 Mar;37(3):501–30. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jmri.24011>
23. Shabana WM, Cohan RH, Ellis JH, Hussain HK, Francis IR, Su LD, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: A report of 29 cases. *Am J Roentgenol*. 2008;190(3):736–41.
24. Endrikat J, Dohanish S, Schleyer N, Schwenke S, Agarwal S, Balzer T. 10 years of nephrogenic systemic fibrosis. *Invest Radiol*. 2018;53(9):541–50.
25. European Society of Urogenital Radiology (ESUR). ESUR guidelines on contrast media version 10.0. [Internet]. Vienna: ESUR Head Office; 2018. Available from: <http://www.esur.org/esur-guidelines/>
26. European Medicines Agency. Press release: European Medicines Agency makes recommendations to minimise risk of nephrogenic systemic fibrosis with gadolinium-containing contrast agents [Internet]. 2009 [cited 2020 Jan 13]. Available from: http://www.esur.org/fileadmin/content/News/EMEA_091120_1.pdf
27. Thomsen HS, Morcos SK, Almén T, Bellin M, Bertolotto M, Bongartz G, et al. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* [Internet]. 2013 Feb 4;23(2):307–18. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00330-012-2597-9>
28. Kirchin MA, Lorusso V, Pirovano G. Compensatory biliary and urinary excretion of gadobenate ion after administration of gadobenate dimeglumine (MultiHance®) in cases of impaired hepatic or renal function: a mechanism that may aid in the prevention of nephrogenic systemic fibrosis? . *Br J Radiol*. 2015;88(1048):20140526.

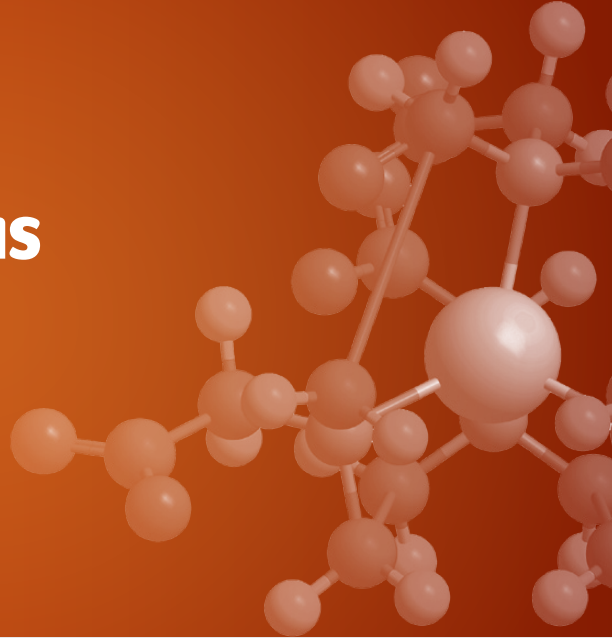
29. Frydrychowicz A. Review of hepatobiliary contrast agents: Current applications and challenges. *Clin Liver Dis.* 2018;11(1):22–6.
30. Prince MR, Zhang H, Morris M, MacGregor JL, Grossman ME, Silberzweig J, et al. Incidence of nephrogenic systemic fibrosis at two large medical centers. *Radiology* [Internet]. 2008 Sep;248(3):807–16. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2483071863>
31. Mazhar SM, Shiehorteza M, Kohl CA, Middleton MS, Sirlin CB. Nephrogenic systemic fibrosis in liver disease: A systematic review. *J Magn Reson Imaging.* 2009;30(6):1313–22.
32. Beam AS, Moore KG, Gillis SN, Ford KF, Gray T, Steinwinder AH, et al. GBCAs and risk for nephrogenic systemic fibrosis: A literature review. *Radiol Technol.* 2017;Ball, S. (6):583–9.
33. Idée JM, Fretellier N, Robic C, Corot C. The role of gadolinium chelates in the mechanism of nephrogenic systemic fibrosis: A critical update. *Crit Rev Toxicol.* 2014;44(10):895–913.
34. Woolen SA, Shankar PR, Gagnier JJ, MacEachern MP, Singer L, Davenport MS. Risk of nephrogenic systemic fibrosis in patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease receiving a group ii gadolinium-based contrast agent. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2019 Dec 9;48109:1–8. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2757311>
35. European Medicines Agency. EMA’s final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans Recommendations conclude EMA’s scientific review of gadolinium deposition [Internet]. Online. 2017. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/emas-final-opinion-confirms-restrictions-use-linear-gadolinium-agents-body-scans_en.pdf
36. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft ME, Murray DL, Thielen KR, et al. Intracranial gadolinium deposition after contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* [Internet]. 2015;275(3):772–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25742194>
37. Mallio CA, Vullo G Lo, Messina L, Zobel BB, Parizel PM, Quattrocchi CC. Increased T1 signal intensity of the anterior pituitary gland on unenhanced magnetic resonance images after chronic exposure to gadodiamide. HYPERLINK “<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31498162>” \o “Investigative radiology.” *Invest Radiol.* 2020 Jan;55(1):25–29. doi: 10.1097/RLI.0000000000000604
38. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft ME, Murray DL, Thielen KR, et al. Intracranial gadolinium deposition after contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* [Internet]. 2015;275(3):772–82. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.15150025>
39. Radbruch A, Weberling LD, Kieslich PJ, Eidel O, Burth S, Kickingereeder P, et al. Gadolinium retention in the dentate nucleus and globus pallidus is dependent on the class of contrast agent. *Radiology* [Internet]. 2015;275(3):783–91. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2015150337>
40. Kanda T, Osawa M, Oba H, Toyoda K, Kotoku J, Haruyama T, et al. High signal intensity in dentate nucleus on unenhanced T1-weighted MR images: Association with linear versus macrocyclic gadolinium chelate administration. *Radiology* [Internet]. 2015;275(3):803–9. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.14140364>
41. Gibby WA, Gibby KA, Gibby WA. Comparison of Gd DTPA-BMA (Omniscan) versus Gd HP-DO3A (ProHance) retention in human bone tissue by inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy. *Invest Radiol* [Internet]. 2004;39(3):138–42. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076005>
42. Kanda T, Oba H, Toyoda K, Kitajima K, Furui S. Brain gadolinium deposition after administration of gadolinium-based contrast agents. *Jpn J Radiol* [Internet]. 2016;34(1):3–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26608061>

43. Guo BJ, Yang ZL, Zhang LJ. Gadolinium deposition in brain: Current scientific evidence and future perspectives. *Front Mol Neurosci* [Internet]. 2018 Sep 20;11(September):1–12. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnmol.2018.00335/full>
44. Choi JW, Moon WJ. Gadolinium deposition in the brain: Current updates. *Korean J Radiol*. 2019;20(1):134–47.
45. Taoka T, Naganawa S. Gadolinium-based contrast media, cerebrospinal fluid and the glymphatic system: Possible mechanisms for the deposition of gadolinium in the brain. *Magn Reson Med Sci* [Internet]. 2018;17(2):111–9. Available from: https://www.jstage.jp/article/mrms/17/2/17_rev.2017-0116/_article
46. Ramalho J, Castillo M, AlObaidy M, Nunes RH, Ramalho M, Dale BM, et al. High signal intensity in globus pallidus and dentate nucleus on unenhanced T1-weighted MR images: Evaluation of two linear gadolinium-based contrast agents. *Radiology* [Internet]. 2015;276(3):836–44. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2015150872>
47. Quattrocchi CC, Mallio CA, Errante Y, Cirimele V, Carideo L, Ax A, et al. Gadodiamide and dentate nucleus T1 hyperintensity in patients with meningioma evaluated by multiple follow-up contrast-enhanced magnetic resonance examinations with no systemic interval therapy. *Invest Radiol* [Internet]. 2015;50(7):470–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25756685>
48. Weberling LD, Kieslich PJ, Kickingereeder P, Wick W, Bendszus M, Schlemmer HP, et al. Increased signal intensity in the dentate nucleus on unenhanced T1-weighted images after gadobenate dimeglumine administration. *Invest Radiol* [Internet]. 2015;50(11):743–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26352749>
49. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft ME, Paolini MA, Murray DL, et al. Gadolinium deposition in human brain tissues after contrast-enhanced MR imaging in adult patients without intracranial abnormalities. *Radiology* [Internet]. 2017 Nov;285(2):546–54. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2017161595>
50. Cao Y, Zhang Y, Shih G, Zhang Y, Bohmart A, Hecht EM, et al. Effect of renal function on gadolinium-related signal increases on unenhanced T1-weighted brain magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* [Internet]. 2016 Nov;51(11):677–82. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00004424-201611000-00001>
51. Rasschaert M, Idée J-M, Robert P, Fretellier N, Vives V, Violas X, et al. Moderate renal failure accentuates T1 signal enhancement in the deep cerebellar nuclei of gadodiamide-treated rats. *Invest Radiol* [Internet]. 2017 May;52(5):255–64. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00004424-201705000-00001>
52. Semelka RC, Ramalho J, Vakharia A, AlObaidy M, Burke LM, Jay M, et al. Gadolinium deposition disease: Initial description of a disease that has been around for a while. *Magn Reson Imaging* [Internet]. 2016 Dec;34(10):1383–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0730725X16301035>
53. European Medicines Agency. EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans Recommendations conclude EMA's scientific review of gadolinium deposition. Online. 2017.
54. United States Food and Drug Administration. FDA Safety Announcement - FDA identifies no harmful effects to date with brain retention of gadolinium-based contrast agents for MRIs: review to continue. FDA. 2017;
55. United States Food and Drug Administration. FDA warns that gadolinium-based contrast agents (GBCAs) are retained in the body; requires new class warnings [Press release] [Internet]. FDA. 2018. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-gadolinium-based-contrast-agents-gbcas-are-retained-body>

Capítulo 6

CONDIÇÕES ESPECIAIS

Serli Kiyomi Nakao Ueda
Bruna Garbugio Dutra



doi: <http://dx.doi.org/10.46664/meios-de-contraste-6>

-
- **GESTAÇÃO**
 - **LACTAÇÃO**
 - **DISFUNÇÃO TIREOIDIANA**
 - **ANEMIA FALCIFORME**
 - **TUMORES PRODUTORES DE CATECOLAMINAS:
FEOCROMOCITOMA E PARAGANGLIOMA**
 - **MIELOMA MÚLTIPLO**
 - **MIASTENIA GRAVIS**
 - **METFORMINA**
 - **OUTROS MEDICAMENTOS**

Os resumos a seguir são baseados nas diretrizes de sociedades mundialmente reconhecidas e na literatura disponível em pesquisa por *PubMed*; porém, deve-se lembrar que bulários aprovados pela ANVISA de alguns meios de contraste são contraditórios a estas recomendações, cabendo à equipe médica e ao paciente e/ou responsável a decisão da necessidade e possibilidade do uso dos meios de contraste nas condições a seguir.

PONTOS-CHAVE

- **Gestação:** é preferível não utilizar meios de contraste, exceto quando o seu uso for essencial e os benefícios ultrapassem os eventuais riscos. Em caso de uso de meio de contraste iodado, deve-se monitorar a função tireoidiana do recém-nascido na primeira semana de vida. Em caso de uso de meios de contraste à base de gadolínio, preferir os de baixo risco para fibrose sistêmica nefrogênica.
- **Lactação:** não há necessidade de suspensão da amamentação após uso de meio de contraste na lactante, exceto quando há receio materno. Em algumas diretrizes, a suspensão da amamentação por 24 horas deve ser feita em caso de uso de meios de contraste à base de gadolínio com alto risco para fibrose sistêmica nefrogênica.
- **Hipertireoidismo manifesto:** é contraindicado o uso de meios de contraste iodados.
- **Terapia/tratamento com iodo radioativo:** em pacientes que utilizaram previamente o meio de contraste iodado, sugere-se um intervalo de cerca de dois meses para a realização do iodo radioativo.
- **Anemia falciforme:** não há razões para evitar o uso de meios de contraste à base de gadolínio ou meios de contraste iodados iso ou hipo-osmolares. Hidratação antes do uso de meios de contraste iodado é recomendada.
- **Feocromocitoma/paraganglioma:** não há necessidade de preparo especial ou restrição para uso intravenoso de meios de contraste iodado não iônicos ou de qualquer meio de contraste à base de gadolínio. Para injeção intra-arterial de meios de contraste iodados, é recomendado o uso oral de bloqueadores alfa e beta-adrenérgicos, sob supervisão do médico solicitante.
- **Mieloma múltiplo:** pacientes com mieloma múltiplo e função renal normal não têm risco aumentado de injúria renal aguda pós-contraste (IRA-PC), desde que bem hidratados e se utilizados meios de contraste iodados iso ou hipo-osmolares. Pacientes com mieloma múltiplo e função renal alterada apresentam risco aumentado de IRA-PC e deve-se manter a conduta igual a pacientes com disfunção renal de outra natureza. Não é necessária dosagem de proteinúria de Bence Jones antes do exame contrastado.

- **Miastenia gravis:** ainda é controverso se a miastenia gravis é uma contraindicação relativa para o uso meio de contraste iodado⁽¹⁾. Estudos em meios de contraste à base de gadolínio são ainda mais escassos.
- **Metformina:** para o uso de meios de contraste iodados, a suspensão da metformina geralmente é recomendada para os pacientes com injúria renal aguda ou disfunção renal severa conhecida (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²) ou que serão submetidos à injeção intra-arterial de primeira passagem. A suspensão da metformina é realizada frequentemente por 48 horas e deve-se reintroduzi-la após avaliação da função renal.
- **Betabloqueador:** geralmente não é necessária a interrupção do betabloqueador antes da administração do meio de contraste; porém, o tratamento do broncoespasmo e resposta à adrenalina podem ser prejudicados caso uma reação de hipersensibilidade ocorra.
- **Interleucina-2:** pacientes em uso de interleucina-2 devem ser avisados do maior risco de reação cutânea tardia ao meio de contraste.

GESTAÇÃO

Os estudos em gestantes apresentam limitações, como, por exemplo, a realização de estudos controlados, sendo os efeitos em fetos e embriões humanos não totalmente conhecidos.

A maioria dos contrastes iodados é classificada pelo FDA (*Food and Drug Administration*) como categoria B (sem risco demonstrado em estudos com animais, porém sem estudo com grupo controle em mulheres gestantes) e aqueles à base de gadolínio são considerados categoria C (há efeitos adversos em fetos nos animais em reprodução, mas não há estudos controle em humanos)⁽¹⁾.

Moléculas de baixo peso molecular (<100 Da) e moléculas não iônicas hidrossolúveis atravessam a barreira placentária facilmente⁽²⁾, pois a interface da circulação materno-fetal ocorre através do epitélio coriônico placentário que apresenta apenas uma camada celular⁽³⁾, havendo restrição das moléculas de alto peso molecular. Sabe-se que os contrastes iodados não iônicos e aqueles à base de gadolínio têm peso molecular variando entre 500 e 850 Da, respectivamente, o que de certa maneira restringe o seu movimento através da placenta⁽²⁾. Porém, há estudos demonstrando quantidades mensuráveis de meio de contraste iodado e à base de gadolínio no feto após a administração materna⁽³⁾. Uma vez na circulação fetal, os meios de contraste são excretados pelos rins fetais para o líquido amniótico, sendo engolidos pelo feto e, assim, atingem o seu trato gastrointestinal. Em casos de função renal materna reduzida, o tempo de circulação do meio contraste pela placenta é maior, podendo ser maior a quantidade circulante de meio de contraste no feto⁽³⁾. No entanto, alguns estudos experimentais sugerem que haja a passagem

de pequena quantidade de meio de contraste iodado e à base de gadolínio do líquido amniótico de volta para a circulação materna⁽²⁾.

Meios de contraste iodados na gestação

Não foram descritos efeitos mutagênicos ou teratogênicos após a administração do meio de contraste iodado durante a gestação, em testes realizados em animais seja *in vitro* ou *in vivo*⁽²⁾. O principal efeito deletério do meio de contraste iodado é o seu potencial impacto sobre a glândula tireoide durante os períodos fetal e neonatal⁽²⁾.

A exposição da tireoide ao excesso de iodo desencadeia uma resposta aguda denominada "efeito Wolff-Chaikoff", descrita inicialmente em 1948 em ratos expostos a quantidades elevadas de iodo e que tiveram uma redução transitória da síntese dos hormônios tireoidianos⁽⁴⁾. Esse mecanismo é parcialmente explicado pela formação de substâncias (iodolactonas, iodoaldeídos e/ou iodolipídios) que inibem a atividade da peroxidase tireoidiana (TPO), necessária para a síntese dos hormônios tireoidianos. Outro mecanismo que pode contribuir no efeito Wolff-Chaikoff é a redução da hidrólise da tireoglobulina com subsequente redução da secreção do hormônio tireoidiano⁽⁴⁾.

A tireoide fetal é particularmente sensível à sobrecarga de iodo, pois a habilidade total de escapar do efeito agudo Wolff-Chaikoff só ocorre por volta da 36ª semana de gestação⁽⁴⁾. Apesar disso, alguns pequenos estudos mostraram que não houve aumento significativo da disfunção tireoidiana após o uso de contraste iodado durante a gestação e uma série de casos demonstrou que não houve hipotireoidismo neonatal nessa situação⁽⁴⁾. O hipotireoidismo neonatal e fetal, mesmo transitório, pode ser prejudicial ao desenvolvimento neurológico, existindo, então, uma recomendação de controle dos níveis séricos de hormônio estimulador da tireoide (TSH) nas primeiras semanas de vida após a exposição materna ou neonatal pelo meio de contraste iodado⁽⁴⁾.

A prematuridade por si só parece aumentar o risco de hipotireoidismo neonatal induzido pelo contraste iodado, como descrito em uma revisão de Ahmet e cols.⁽⁵⁾

Meios de contraste à base de gadolínio na gestação

Não foram descritos efeitos mutagênicos ou teratogênicos após a administração inadvertida do meio de contraste à base de gadolínio em gestantes no primeiro mês de gestação ou (em alguns casos) durante segundo ou terceiro trimestre⁽³⁾; porém, existem trabalhos experimentais em animais com uso em doses elevadas, não clínicas, que demonstraram malformações e morte fetal⁽³⁾.

Um estudo retrospectivo realizado em 5.654 gestantes submetidas à ressonância magnética, algumas delas com uso de meio de contraste à base de gadolínio (n=397), evidenciou que exposição ao meio de contraste à base de gadolínio em qualquer fase da gestação não está associada a um maior risco de anomalias

congênitas⁽⁶⁾. Entretanto, foi observado um maior risco de desenvolvimento de anormalidades reumatológicas, inflamatórias ou alteração cutânea infiltrativa até 4 anos de idade em fetos expostos ao meio de contraste, bem com risco aumentado de aborto e morte neonatal⁽⁶⁾. Vale ressaltar que esse estudo tem algumas limitações, como, por exemplo, o grupo-controle não foi de gestantes submetidas à ressonância magnética sem o uso do contraste, mas sim de pacientes não submetidas a exames de ressonância magnética durante a gestação. Além disso, o número de óbitos (aborto e morte neonatal) foi baixo no grupo exposto ao meio de contraste (7 casos *versus* 9844 casos no grupo-controle).

Em um único estudo prospectivo, com 26 gestantes expostas a meio de contraste à base de gadolínio, não foram identificadas complicações maternas ou fetais, mas foi relatado um caso de anomalia congênita⁽⁷⁾.

Permanecem desconhecidas a estabilidade e a meia-vida dos complexos de quelato de gadolínio no feto, devendo-se lembrar que o gadolínio não quelado é neurotóxico⁽³⁾.

Orientações

Em todos os casos em que for necessária a realização de estudos em gestantes, sugere-se avaliar qual o método com menor potencial de risco materno e fetal que trará a melhor informação diagnóstica para a dúvida clínica. Deve-se sempre ponderar a necessidade do meio de contraste para esse esclarecimento diagnóstico. Por isso, é sempre necessária uma discussão da equipe clínica e radiológica. Deve ser sempre esclarecida a necessidade do exame (sem e com meios de contraste) para a gestante e seus potenciais riscos.

Quando for essencial o uso dos meios de contraste iodados, após discussão entre clínicos e radiologistas, a utilização do mesmo poderá ser realizada, devendo-se monitorar a função tireoidiana do feto durante a primeira semana após o parto⁽⁸⁾.

Para os meios de contraste à base do gadolínio, recomenda-se que o mesmo seja utilizado apenas em situações em que os benefícios justifiquem o risco desconhecido para o feto e, portanto, deve ser utilizada a menor dose necessária para atingir resultados diagnósticos^(1,8). O ACR⁽¹⁾ recomenda, ainda, nesses casos, utilizar os meios de contraste associados a um menor risco de fibrose sistêmica nefrogênica (Grupo II).

As precauções e orientações feitas para pacientes com disfunção renal devem ser mantidas para gestantes com esta condição clínica⁽¹⁾.

LACTAÇÃO

A literatura sobre a excreção dos meios de contraste iodados ou à base de gadolínio para o leite materno e sobre a absorção deste leite pelo trato gastrointestinal da criança é limitada⁽¹⁾. Porém, existem alguns estudos mostrando que a dose de meio de contraste absorvida provinda da ingestão do leite materno é extremamente baixa^(1,9,10).

Meios de contraste iodados em lactantes

A meia-vida do meio de contraste iodado administrado por via intravenosa é de cerca de duas horas, sendo praticamente 100% eliminado em 24 horas em pacientes com função renal normal⁽¹⁾.

Sabe-se que menos de 1% dos meios de contraste iodados administrados por via intravenosa na lactante são excretados pelo leite materno nas primeiras 24 horas⁽⁹⁾. Além disso, menos que 1% do meio de contraste iodado ingerido pela criança é absorvido pelo trato gastrointestinal do lactente⁽¹⁰⁾. Portanto, a dose estimada de absorção do meio de contraste iodado pela criança através do leite materno é menor que 0,01% da dose intravascular administrada na mãe, muito abaixo da dose permitida em crianças durante um exame contrastado (geralmente 1,5 a 2 mL/kg)⁽¹⁾.

A probabilidade de efeito alérgico ou tóxico direto determinado pela ingestão do meio de contraste iodado é extremamente baixo⁽¹⁾.

Outro ponto a ser lembrado é que pode haver alteração do sabor do leite materno por curto período de tempo^(2,9).

Meios de contraste à base de gadolínio em lactantes

Assim como os meios de contraste iodados, aqueles à base de gadolínio têm meia vida de cerca de duas horas, apresentando eliminação praticamente completa em cerca de 24 horas em pacientes com função renal normal⁽¹⁾.

Menos que 0,04% da dose intravascular administrada na mãe é excretada no leite materno nas primeiras 24 horas^(9,11). Como menos de 1% do meio de contraste ingerido pela criança é absorvido pelo trato gastrointestinal, a dose absorvida pela criança pelo leite materno é de longe mais baixa do que aquela permitida para administração em neonatos^(1,9).

Não se sabe ao certo a forma em que o meio de contraste à base de gadolínio é excretado no leite materno; porém, é provável que a maior parte seja excretada no leite materno na forma estável de quelato⁽¹⁾.

Outros riscos potenciais seriam a toxicidade direta, incluindo a toxicidade do gadolínio livre (não se sabe quanto ou se há gadolínio livre no leite) e potencial alérgico⁽¹⁾. Como com o meio de contraste iodado, pode haver alteração do sabor do leite materno⁽¹⁾.

Orientações

Devido à quantidade extremamente baixa de meio de contraste absorvido pelo trato gastrointestinal do lactante, o ACR e a *European Society of Urogenital Radiology* (ESUR) acreditam ser segura a manutenção da amamentação após o uso materno de meios de contraste iodados e à base de gadolínio, nas doses habitual-

mente utilizadas^(1,8,9). Em 2010, a European Medicines Agency (EMA)⁽¹²⁾ acrescentou a ressalva de suspender a amamentação por 24 horas quando utilizados meios de contraste à base de gadolínio de alto risco para fibrose sistêmica nefrogênica, devido à imaturidade renal e ao potencial e eventual risco de depósito tecidual de gadolínio. Esta ressalva foi também incorporada nas recomendações da ESUR⁽⁸⁾.

Informações quanto aos meios de contraste e lactação devem ser passadas à mãe e a decisão de continuar ou não a amamentação deve ser feita em conjunto com a lactante. Mesmo após as informações repassadas, caso a mãe ainda sinta-se insegura e queira suspender a amamentação, isto deve ser feito por um período de 24 horas, devendo ser desprezado o leite materno durante esse período^(1,9). É conveniente, nos casos de suspensão da amamentação, que a lactante estoque o leite materno antes da realização do exame contrastado para alimentar o lactente durante o período de 24 horas⁽¹⁾.

DISFUNÇÃO TIREOIDIANA

A glândula tireoide utiliza iodo para a síntese dos hormônios tireoidianos (T4 e T3); portanto, alterações na concentração do iodo sérico, como, por exemplo, após o uso de meios de contraste iodados, podem afetar a produção hormonal tireoideiana, podendo acarretar hipotireoidismo ou hipertireoidismo em indivíduos suscetíveis⁽¹⁾.

A ocorrência de hipotireoidismo e hipertireoidismo após administração do meio de contraste iodado é rara, geralmente autolimitada, podendo ocorrer meses após o contraste, geralmente em indivíduos suscetíveis^(4,13). Em pacientes com função tireoideiana normal, geralmente não há alteração dos testes de função tireoideiana após o uso de meio de contraste iodado⁽¹⁾.

Resposta tireoideiana frente ao aumento da concentração sérica de iodo

Após exposição a grande quantidade de iodo, inicia-se um mecanismo autorregulatório, denominado de “efeito Wolff-Chaikoff”, o qual é responsável pela redução transitória da síntese do hormônio tireoideiano, evitando, portanto, o hipertireoidismo após a exposição ao excesso de iodo⁽¹⁴⁾. Em indivíduos normais, após 24 horas da exposição ao iodo, inicia-se um segundo fenômeno denominado de “mecanismo de escape”, o qual tentará evitar o hipotireoidismo decorrente do efeito de Wolff-Chaikoff, através da inibição do simportador sódio-iodo, responsável pelo influxo de iodo para o interior da célula folicular tireoideiana. Dessa maneira, ocorrerá uma redução da concentração de iodo intratireoideiano, com consequente estímulo para produção hormonal tireoideiana e posterior normalização da função da glândula tireoide^(4,15).

Hipotireoidismo induzido pelo meio de contraste iodado

A incapacidade de escapar do efeito Wolff-Chaikoff (falha no “mecanismo de escape”) resultará em hipotireoidismo induzido pelo meio de contraste iodado. Geralmente, essa falha ocorre em indivíduos suscetíveis, como, por exemplo, pacientes com anormalidades estruturais na glândula tireoide ou desordens tireoidianas autoimunes (p.ex.: tireoidite de Hashimoto, tireoidite pós-parto, doença de Graves, tireoidectomia parcial, entre outros), bem como extremos de idade (neonatos e idosos)⁽⁴⁾. Os fatores de risco para disfunção tireoidiana após uso do meio de contraste iodado estão mais bem detalhados no quadro 1.

QUADRO 1 – Fatores de risco relacionados à disfunção tireoidiana após uso do meio de contraste iodado

Fatores de risco para disfunção tireoidiana após uso do meio de contraste iodado
Hipotireoidismo induzido pelo meio de contraste iodado
Eutireoideos com antecedente de doença tireoidiana: <ul style="list-style-type: none">• Doença de Graves previamente tratada com radioiodo, tireoidectomia ou drogas antitireoidianas;• Tireoidite de Hashimoto;• Tireoidite pós-parto;• Tireoidectomia parcial;• Tireotoxicose induzida por amiodarona do tipo 2;• Terapia com interferon-alfa.
Indivíduos sem desordem tireoidiana: <ul style="list-style-type: none">• Fetos ou neonatos;• Idosos (>65 anos);• Uso de substâncias que podem induzir bócio (p.ex. lítio, carbamazepina, rifampicina, fenitoína).
Hipertireoidismo induzido pelo meio de contraste iodado
<ul style="list-style-type: none">• Doença de Graves latente/não tratada;• Bócio não tóxico;• Nódulo tireoidiano com autonomia tireoidiana, especialmente se idoso ou que vive em áreas com deficiência de iodo;• Deficiência crônica de iodo.

Fonte: dados adaptados de Hudzig e cols.⁽¹⁵⁾ e de Lee e cols.⁽⁴⁾

Hipertireoidismo induzido pelo meio de contraste iodado

O hipertireoidismo induzido pelo iodo, conhecido como fenômeno de Jöd-Basedow, foi descrito em 1821 e pode ocorrer em indivíduos que apresentam condições que predisõem o hiperfuncionamento da glândula tireoide após a exposição excessiva ao iodo⁽⁴⁾. As condições que predisõem o hipertireoidismo são bócio nodular ou difuso não tóxico, doença de Graves latente, deficiência de iodo de longa duração e nódulo tireoidiano com autonomia⁽⁴⁾, listados no quadro 1.

Em alguns casos, o hipertireoidismo induzido pelo meio de contraste iodado pode se manifestar como crise tireotóxica, não sendo possível a diferenciação com outras causas de tireotoxicose, sendo as manifestações mais comuns as cardiovasculares^(13,15).

Efeito do meio de contraste iodado em exames ou terapia com iodo radioativo

Uma consideração importante a ser feita é em pacientes que irão ser submetidos a tratamento com iodo radioativo ou que realizarão exames com iodo radioativo. A sobrecarga de iodo oferecida nos meios de contraste iodados pode interferir nos resultados desses procedimentos, reduzindo a possibilidade de captação do iodo radioativo^(1,13).

Sabe-se que a concentração de iodo pode permanecer elevada por cerca de quatro a oito semanas após a administração do meio de contraste iodado, em pacientes com função tireoidiana normal⁽⁴⁾. Dessa maneira, para os indivíduos que vão realizar exames com meio de contraste iodado antes de algum exame/terapia com iodo radioativo, o ACR orienta um intervalo de cerca de três a quatro semanas para pacientes com hipertireoidismo e seis semanas para pacientes com hipotireoidismo⁽¹⁾. Segundo a ESUR⁽⁸⁾ e Lee e cols.⁽¹⁶⁾ é recomendado aguardar dois meses.

Apesar de termos um capítulo específico para Pediatria, devemos fazer um destaque nesta população, pois o desenvolvimento encefálico requer função tireoidiana normal durante o período de mielinização, portanto alterações tireoidianas podem ter implicações neurocognitivas ou até na maturação esquelética⁽¹⁷⁾. Existem trabalhos que relacionam o uso do meio de contraste iodado e alterações da função tireoidiana até dez meses após o seu uso; porém, ainda são necessários outros estudos para mais detalhamento destas disfunções. Há sugestão de acompanhamento da função tireoidiana após o uso do meio de contraste iodado⁽⁸⁾.

Em relação ao meio de contraste à base de gadolínio, não parece haver alteração significativa na captação de iodo em exames com radioisótopos⁽¹⁸⁾.

Orientações

Em pacientes sem fatores de risco, o desenvolvimento de disfunção tireoidiana após o uso de meios de contraste iodados é muito raro, não havendo necessidade de realizar avaliação funcional ou morfológica da glândula tireoide⁽¹³⁾.

Em pacientes com fatores de risco para disfunção tireoidiana, um exame diagnóstico alternativo que não necessita de meio de contraste iodado é preferível⁽¹³⁾. De acordo com a diretriz da ESUR⁽⁸⁾, em pacientes de alto risco para tireotoxicose, é interessante ter conhecimento da função tireoidiana antes da realização do exame com meio de contraste iodado, devendo preferencialmente ser avaliado por um endocrinologista, o qual verificará mais detalhadamente a necessidade de eventual terapia profilática antitireoidiana⁽⁸⁾. Além disso, a ESUR⁽⁸⁾ orienta que os meios de contraste intravenosos para estudo colangiográfico não sejam recomendados para indivíduos com alto risco para tireotoxicose.

Em pacientes com hipertireoidismo manifesto, o uso de meio de contraste iodado é contraindicado e deve ser evitado, uma vez que pode potencializar a tireotoxicose^(1,8).

Os meios de contraste à base de gadolínio não afetam exames tireoidianos⁽¹³⁾.

ANEMIA FALCIFORME

Há relatos de falcização de hemácias após administração de meio de contraste iodado intravenoso de alta osmolalidade, o que pode levar a prejuízo na microcirculação, veno-oclusão e isquemia^(19,20). Entretanto, em estudos mais recentes utilizando meios de contraste iso-osmolares ou de baixa osmolalidade, não demonstram aumento significativo da taxa de eventos adversos em pacientes com anemia falciforme quando comparados à população geral^(1,19,20). Hidratação antes do exame contrastado foi associada à redução da incidência de eventos adversos⁽¹⁹⁾.

Em relação ao uso dos meios de contraste à base de gadolínio em pacientes com anemia falciforme, existe uma teoria de que o gadolínio poderia potencializar um alinhamento perpendicular das hemácias, e isso aumentaria o risco de eventos vaso-oclusivos^(20,21). Em estudo retrospectivo realizado em 2011 por Dillman e cols.⁽²¹⁾, não houve diferença significativa do número de eventos veno-oclusivos e hemolíticos entre os pacientes com anemia falciforme que fizeram ressonância magnética com e sem o uso do meio de contraste à base de gadolínio. Não há relatos de eventos adversos que possam estar relacionados ao uso de gadolínio em relação à anemia falciforme⁽¹⁾.

Orientações

Como as evidências de crises de falcização após o uso dos meios de contraste iodado iso-osmolares ou hipo-osmolares ou após o uso dos meios de contraste à base de gadolínio são inexistentes ou muito baixas, não há necessidade de con-

trairindicar o uso desses meios de contraste em pacientes com anemia falciforme que necessitam do exame contrastado^(1,8).

Dessa maneira, em pacientes com anemia falciforme que vão realizar estudos com meios de contraste iodado, preferir os iso ou hipo-osmolares^(1,8). Hidratação antes do uso de meios de contraste iodados é recomendada para esses pacientes⁽⁸⁾. Para o uso de meios de contraste à base de gadolínio, não há restrições do meio de contraste ou preparo especial dos pacientes^(1,8).

TUMORES PRODUTORES DE CATECOLAMINAS: FEOCROMOCITOMA E PARAGANGLIOMA

Não há evidência de que o uso intravenoso de meios de contraste iodados modernos ou à base de gadolínio aumente a incidência de crise hipertensiva em pacientes com tumores produtores de catecolaminas (feocromocitoma ou paraganglioma)^(1,22). Em um consenso entre as Sociedades de Endocrinologia Europeia e Americana, publicado em 2014⁽²³⁾, não há contraindicações para realizações de exames de imagem contrastados em pacientes com feocromocitoma/paraganglioma, sendo sugerida a tomografia computadorizada com contraste intravenoso iodado não iônico como método de imagem de primeira escolha nesses pacientes.

Entretanto, injeção intra-arterial de meios de contraste iodados, especialmente se administrada seletivamente nas artérias renais ou adrenais em pacientes com feocromocitoma/paraganglioma, não foi adequadamente estudada, apresentando risco desconhecido⁽¹⁾. Nessa situação, há recomendação de uso oral de bloqueadores alfa e beta-adrenérgicos, sob supervisão do médico solicitante^(1,22).

Orientações

Pacientes portadores de tumores produtores de catecolaminas (feocromocitoma/paraganglioma) não necessitam de nenhum preparo especial ou restrição antes do uso intravenoso de meios de contraste iodado não iônicos ou de qualquer meio de contraste à base de gadolínio.

Para os casos de injeção intra-arterial de meio de contraste iodado, é recomendado o uso oral de bloqueadores alfa e beta-adrenérgicos, sob supervisão do médico solicitante^(1,22).

MIELOMA MÚLTIPLO

O mieloma múltiplo é uma doença que faz parte do espectro das gamopatas monoclonais, caracterizada pela proliferação de células plasmáticas neoplásicas que sintetizam quantidades anômalas de imunoglobulinas monoclonais ou fragmentos de imunoglobulinas⁽²⁴⁾. Representa cerca de 1% de todos os cânceres

e 10% de todas as doenças hematológicas malignas, com média de idade no diagnóstico de 72 anos⁽²⁵⁾.

Os atuais critérios para o diagnóstico do mieloma múltiplo requerem evidência demonstrável de dano causado pelas células neoplásicas, como, por exemplo, a insuficiência renal⁽²⁵⁾. Na década de 1980, porém, as etiologias prováveis para insuficiência renal sugeridas incluíam desidratação, diabetes melito, hipercalcemia e o uso de drogas nefrotóxicas⁽²⁵⁾.

Considera-se que o principal mecanismo da injúria renal no mieloma múltiplo são as lesões tubulointersticiais, que ocorrem pela alta concentração de cadeias livres de imunoglobulinas leves e que acarretam atrofia e fibrose intersticial-tubular, sendo denominadas nefropatias por cilindro⁽²⁶⁾.

A associação entre disfunção renal em pacientes com gamopatias monoclonais e mieloma múltiplo e o uso de meios de contraste iodado de alta osmolalidade tem sido relatada desde 1954 em pacientes submetidos à urografia excretora ou outros procedimentos radiológicos⁽²⁴⁾.

Em um estudo retrospectivo de 2011, Pahade e cols.⁽²⁷⁾ demonstraram a baixa incidência de injúria aguda renal após uso de meio de contraste iodado não iônico (ioversol e iodixanol) em pacientes com mieloma múltiplo e com valores normais de creatinina sérica. Preda e cols.⁽²⁸⁾ realizaram um estudo prospectivo que mostrou que o uso do meio de contraste iodado iso-osmolar não iônico (iodixanol) é seguro em pacientes com gamopatia monoclonal e com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) ≥ 60 mL/min/1,73 m².

Portanto, apesar da pobre evidência na literatura, a presença de mieloma múltiplo ou de gamopatia monoclonal isolada provavelmente não é fator de risco para injúria renal aguda após o uso do meio de contraste iodado^(1,24). Entretanto, os pacientes portadores dessas desordens podem apresentar função renal basal reduzida e hipercalcemia associada, fatores que podem aumentar o risco de lesão renal⁽²⁴⁾. O risco da injúria renal após o uso de meio de contraste iodado parece estar mais relacionado àqueles pacientes com mieloma múltiplo e que também apresentam disfunção renal prévia à injeção do meio de contraste⁽²⁴⁾.

Outra característica relativamente comum em pacientes com mieloma múltiplo é a hipercalcemia. Ela acarreta vasoconstrição, inibe a atividade do hormônio antidiurético e causa desidratação, aumentando o risco de formação de cilindros nos túbulos distais e acarretando injúria renal^(24,25). Deve-se destacar que a hipercalcemia geralmente é sintomática (mal-estar, constipação, anorexia, náusea, letargia, confusão, coma e manifestações cardiovasculares como o encurtamento do intervalo QT e disritmias), podendo levar à suspeição da necessidade da sua mensuração prévia à solicitação do exame que necessite uso de meio de contraste⁽²⁴⁾.

Em relação ao uso dos meios de contraste à base de gadolínio, há raros relatos ou estudos de efeitos adversos em pacientes com mieloma múltiplo. Fulciniti e cols.⁽²⁹⁾, em 2009, demonstram o crescimento de células de mieloma múltiplo *in vitro* relacionado ao uso de gadodiamida; porém, mais pesquisas sobre o assunto são necessárias. Em outro estudo mais recente (2015) não se observou impacto prognóstico significativo com o uso de gadopentetato de dimeglumina em pacientes com mieloma múltiplo, com função renal inicialmente preservada⁽³⁰⁾.

Orientações

Pacientes com mieloma múltiplo com função renal normal não têm evidente contraindicação para o uso do meio de contraste iodado não iônico (iso ou hiposmolares), desde que estejam bem hidratados⁽²⁴⁾. Entretanto, comorbidades, como disfunção renal e hipercalcemia, podem coexistir com mieloma múltiplo e devem ser avaliadas com cuidado pelo radiologista e médico solicitante.

Em pacientes com mieloma múltiplo e com alteração da função renal (clearance de creatinina < 40 mL/min)⁽²⁵⁾, deve-se manter a conduta igual a pacientes com disfunção renal de outra natureza, quando necessitarem de uso do meio de contraste iodado não iônico ou meios de contraste à base de gadolínio⁽⁸⁾. A avaliação de proteinúria de Bence Jones é desnecessária antes da administração do meio de contraste iodado⁽²⁴⁾. Como a hipercalcemia pode aumentar o risco de injúria renal, deve-se discutir com o médico solicitante a necessidade e a possibilidade de correção antes do uso do meio de contraste⁽⁸⁾. Destaca-se que na versão 2020 do ACR⁽¹⁾ não há orientações detalhadas para os pacientes com mieloma múltiplo, sendo apenas mencionando que não é recomendada a triagem da função renal antes do exame contrastado para esses pacientes.

MIASTENIA GRAVIS

Miastenia *gravis* é uma desordem autoimune rara, com incidência anual de cerca de 0,25 a 2 casos a cada 100.000 pessoas⁽³¹⁾.

Meio de contraste iodado e miastenia *gravis*

A relação entre o uso do meio de contraste iodado intravenoso e exacerbações clínicas da miastenia *gravis* é questionável⁽¹⁾. Historicamente, a miastenia *gravis* vem sendo considerada como uma contraindicação relativa para o uso intravascular de meios de contraste iodados, particularmente relacionados ao uso de meios de contraste hiperosmolares⁽¹⁾. Entretanto, são poucos os estudos que demonstram associação evidente entre as exacerbações da miastenia *gravis* com o uso de meios de contraste de baixa osmolalidade, com alguns poucos fabricantes preconizando cuidado com o uso de contraste nesses pacientes⁽¹⁾.

Em um trabalho coorte retrospectivo, Rath e cols.⁽³²⁾ avaliaram a ocorrência de efeitos adversos em pacientes miastênicos submetidos a exames tomográficos, sem e com o uso de meio de contraste iodado de baixa osmolalidade. Mostrou-se que o evento adverso agudo em pacientes miastênicos é raro após o uso do meio de contraste iodado (1,4%), com incidência semelhante aos pacientes não miastênicos⁽³²⁾. Cerca de 12,3% dos pacientes tiveram piora dos sintomas miastênicos (alguns de maneira severa, inclusive acarretando morte) em até 30 dias após o uso do contraste, enquanto o grupo controle (miastênicos que realizaram tomografia sem contraste) teve incidência de 3,8%⁽³²⁾. Esta diferença, porém, não é estatisticamente significativa e a piora tardia dos sintomas nem sempre parece

ter associação causal com o contraste – porém, há dúvidas. Além disso, há limitações neste estudo, como, por ser retrospectivo, tamanho relativamente pequeno da amostra e inclusão de pacientes somente com dados clínicos suficientemente disponíveis⁽³²⁾.

Em outro trabalho retrospectivo realizado durante 1995 a 2011, com análise de pacientes miastênicos que realizaram estudo tomográfico com e sem meio de contraste iodado de baixa osmolalidade intravenoso, identificou-se associação significativa entre o uso do meio de contraste e a exacerbação aguda dos sintomas miastênicos, com uma incidência de 6,3% após uso do meio de contraste (*versus* 0,6% sem o uso do contraste)⁽³³⁾. Os autores sugerem precaução na administração intravenosa de meio de contraste iodado de baixa osmolalidade em pacientes com miastenia *gravis*, recomendando proximidade desses pacientes a hospitais com atendimento de urgência por um a dois dias após o uso do meio de contraste iodado⁽³³⁾.

Em 2019, houve o primeiro relato de caso de crise miastênica após aspiração do meio de contraste iodado, sendo a pneumonite aspirativa pelo contraste o fator precipitante mais provável sugerido pelos autores⁽³¹⁾.

Observamos, portanto, que ainda permanece controverso se a miastenia *gravis* deva ser considerada contraindicação para o uso do meio de contraste iodado⁽¹⁾. Destaca-se que, na versão 10.0 da ESUR⁽⁸⁾, não há citações relacionadas à miastenia *gravis* e meios de contraste iodado.

Meio de contraste à base de gadolínio e miastenia *gravis*

Em relação ao uso do meio de contraste à base de gadolínio em pacientes com miastenia *gravis*, os estudos são ainda mais escassos. Em 1992, houve um relato de caso de deterioração aguda da miastenia *gravis* após uso de Magnevistan[®]⁽³⁴⁾. Entretanto, em um estudo retrospectivo unicêntrico, em que foram avaliadas as taxas de eventos adversos agudos e exacerbação clínica de pacientes com miastenia *gravis* submetidos a tomografia ou a ressonância magnética em um período de 11 anos, Mehrizi e cols.⁽³⁵⁾ demonstraram uma taxa muito baixa de eventos adversos em meios de contraste iodados (0,93%) e ausência de eventos adversos ou crises miastênicas após meio de contraste à base de gadolínio (ProHance[®] e MultiHance[®]).

Não há citações relacionadas à miastenia *gravis* e meios de contraste à base de gadolínio no ACR⁽¹⁾ e ESUR⁽⁸⁾.

Orientações

A associação entre o meio de contraste iodado e a crise miastênica é controversa, sendo duvidosa a contraindicação relativa do meio de contraste em pacientes com miastenia *gravis*⁽¹⁾. A avaliação do risco-benefício do seu uso nesses casos

deve ser considerada. A pré-medicação não é recomendada somente pela história de miastenia *gravis*⁽¹⁾.

Para os meios de contraste à base de gadolínio, os estudos são ainda mais escassos, não havendo citações relacionadas à miastenia *gravis* e ao uso desses meios de contraste no ACR⁽¹⁾ e ESUR⁽⁸⁾.

METFORMINA

A metformina é um medicamento anti-hiperglicemiante oral amplamente utilizado para tratamento de diabetes melito tipo 2, especialmente em pacientes com sobrepeso⁽³⁶⁾. Ela atua aumentando a sensibilidade hepática e periférica à insulina, reduzindo a produção hepática de glicose, aumentando a absorção induzida por insulina e a utilização da glicose pelos tecidos periféricos⁽³⁶⁾.

A metformina é absorvida pela mucosa intestinal, circulando de forma livre na corrente sanguínea e sendo excretada por via renal em cerca de 90% dentro das primeiras 24 horas⁽¹⁾. Ela é considerada uma droga segura, exceto por determinar aumento subclínico de ácido lático, provavelmente por estimular a produção de ácido de lático pelos intestinos^(1,37). Dessa maneira, qualquer fator que aumente os níveis séricos de lactato ou diminua a excreção da metformina é de risco para a acidose lática; dentre eles, doença renal crônica, insuficiência hepática grave e insuficiência cardíaca severa⁽³⁷⁾.

A associação da metformina com o uso de meios de contraste ocorre pela eventual e potencial ocorrência de injúria renal após o uso de meio de contraste iodado, principalmente nos pacientes com injúria renal aguda ou disfunção renal crônica severa (estágio 4 ou 5)⁽¹⁾. Caso a injúria renal pós-contraste ocorra, a excreção da metformina diminuiria, propiciando o acúmulo dessa droga, com consequente aumento do risco de acidose lática^(1,38). A incidência anual estimada da ocorrência da acidose lática após uso da metformina é de cerca de 4,3 a 9 casos a cada 100.000 pacientes⁽³⁸⁾.

Uma vez que o risco de injúria renal aguda após o uso de meio de contraste à base de gadolínio utilizado em doses habituais é praticamente inexistente, não há preocupações quanto ao uso de metformina nesses pacientes⁽⁸⁾.

Orientações

De um modo geral, as diretrizes do ACR⁽¹⁾ e ESUR⁽⁸⁾ orientam a suspensão da metformina para o uso de meios de contraste iodados em que os pacientes apresentem injúria renal aguda ou disfunção renal severa conhecida (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²) ou que serão submetidos à injeção intra-arterial de primeira passagem. Nesses casos, geralmente orienta-se suspender a metformina por 48 horas e reintroduzir após avaliação da função renal.

Para o uso de meios de contraste à base de gadolínio, a metformina não precisa ser descontinuada quando o meio de contraste é utilizado na dose usual de 0,1 a 0,3 mmol/kg^(1,8).

O quadro 2 detalha as recomendações do ACR⁽¹⁾, ESUR⁽⁸⁾ e *Food and Drug Administration* (FDA)⁽³⁹⁾.

QUADRO 2 – Recomendações para os pacientes que fazem uso de metformina em exames com uso de meios de contraste iodados, de acordo com o ACR⁽¹⁾, ESUR⁽⁸⁾ e FDA⁽³⁹⁾

American College of Radiology (ACR)	
Classificação dos pacientes	Recomendações
<p>Categoria I: Sem evidência de injúria renal aguda (IRA) e com TFG_e ≥ 30 mL/min/1,73 m², recebendo meio de contraste intravenoso.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Continuar normalmente o uso da metformina; • Não é necessária a avaliação da função renal após o procedimento.
<p>Categoria II:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IRA ou doença renal crônica severa conhecidas (estágio 4 ou 5; ou seja, TFG_e < 30 mL/min/1,73 m²); • Ou que serão submetidos a estudos intra-arteriais que podem resultar em embolia para as artérias renais. 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender metformina por 48 horas, a partir ou pouco antes do exame; • Avaliação da função renal após o exame e reintroduzir a metformina se função renal estiver normal.
European Society of Urogenital Radiology (ESUR)	
Classificação dos pacientes	Recomendações
<ul style="list-style-type: none"> • TFG_e > 30 mL/min/1,73 m² e sem evidência de IRA, recebendo meio de contraste intravenoso ou intra-arterial de segunda passagem. 	<ul style="list-style-type: none"> • Continuar normalmente o uso da metformina.
<ul style="list-style-type: none"> • IRA; • Ou TFG_e < 30 mL/min/1,73 m² recebendo meio de contraste intravenoso ou intra-arterial de segunda passagem; • Ou injeção intra-arterial de primeira passagem. 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender metformina por 48 horas na hora do exame; • Avaliação da função renal dentro de 48 horas e reintroduzir a metformina se função renal não se modificou significativamente.
Food and Drug Administration (FDA)	
<ul style="list-style-type: none"> • TFG_e 30-60 mL/min/1,73 m²*; • Ou insuficiência cardíaca; • Ou insuficiência hepática; • Ou alcoolismo; • Ou injeção intra-arterial. 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender metformina na hora ou pouco antes do exame; • Avaliação da função renal dentro de 48 horas e reintroduzir a metformina se função renal estável.

* Metformina é contraindicada em pacientes com TFG_e < 30 mL/min/1,73 m² de acordo com FDA.

IRA: injúria renal aguda; TFG_e: taxa de filtração glomerular estimada.

Deve-se salientar, porém, que em algumas bulas de contrastes iodados aprovados pela ANVISA⁽⁴⁰⁾, existe a recomendação, para pacientes com a função renal normal, de que haja suspensão do uso da metformina antes da injeção do meio de contraste e reintrodução em pelo menos 48 horas ou após normalização da função renal (bulário eletrônico da ANVISA acessado em 13/01/2020)^(41,42).

OUTROS MEDICAMENTOS

Alguns outros medicamentos merecem destaque com relação ao uso do meio de contraste. Dentre eles, discutiremos sobre os betabloqueadores e interleucina-2.

Betabloqueadores

Betabloqueadores são utilizados para reduzir a mortalidade e prevenir complicações em doenças cardiovasculares⁽⁴³⁾. Entretanto, alguns estudos apontam que essa medicação poderia exacerbar reações alérgicas, aumentar a severidade da anafilaxia e dificultar o tratamento da mesma⁽⁴³⁾. A maior parte da literatura é baseada em relatos de caso e estudos retrospectivos, sendo ainda um tema controverso.

O primeiro estudo de revisão sistemática e metanálise sobre o tema foi publicado em 2019, onde Tejedor-Aleonso e cols.⁽⁴³⁾ analisaram 21 publicações que avaliaram a presença e severidade da anafilaxia em pacientes em uso de betabloqueadores e/ou inibidores da enzima conversora de angiotensina. O aumento de risco de anafilaxia severa em pacientes que fazem uso de betabloqueador foi reportada como qualidade baixa de evidência, devido a grupos controles heterogêneos e variáveis de confusão associadas à doença cardiovascular concomitante dos estudos⁽⁴³⁾. Entretanto, dos 21 estudos avaliados nessa publicação, apenas quatro eram relacionadas a pacientes submetidos a exames com meio de contraste iodado.

As publicações sobre o uso de betabloqueador em pacientes submetidos a exames contrastados são escassas. Greenberger e cols.⁽⁴⁴⁾ demonstraram que o uso crônico de betabloqueador não determinou alteração da frequência das reações adversas após utilização de meio de contraste iodado iônico durante angiografia cardíaca. Posteriormente, Lang e cols.⁽⁴⁵⁾ demonstraram que o uso de betabloqueador aumentou o risco para severidade das reações de hipersensibilidade após uso intravenoso de meios de contraste iodados de baixa osmolalidade.

Mais recentemente, com o advento da angiotomografia de coronária, em que o betabloqueador é utilizado no preparo do paciente para otimizar a frequência cardíaca durante o exame, Aggarwal e cols.^(46,47) não observaram associação do uso de betabloqueador com a frequência e severidade das reações alérgicas.

Dessa maneira, observamos que estudos observacionais são necessários para melhor avaliação da associação dos betabloqueadores com a incidência das reações de hipersensibilidade ao meio de contraste iodado. Vale ressaltar que os meios de contraste à base de gadolínio não foram mencionados na literatura no contexto do uso de betabloqueadores⁽⁴⁸⁾.

Apesar das incertezas sobre a associação entre reações de hipersensibilidade aos meios de contraste iodados e o uso de betabloqueador, existe uma certa concordância na literatura de que os betabloqueadores podem dificultar o manejo do broncoespasmo e a resposta ao tratamento com adrenalina^(8,49), sendo descritos como cofatores associados à anafilaxia refratária⁽⁵⁰⁾.

De acordo com o ACR⁽¹⁾, não é necessária a interrupção do betabloqueador antes da administração do meio de contraste. A ESUR⁽⁸⁾ reporta que o tratamento do broncoespasmo e a resposta à adrenalina podem ser prejudicados nesses pacientes, caso uma reação adversa de hipersensibilidade ocorra.

Interleucina-2

A interleucina-2 é uma linfocina produzida por células T-helper, que atua como agente antineoplásico⁽⁴⁸⁾. Pacientes que fazem uso da interleucina-2 apresentam risco mais elevado de reação adversa cutânea tardia ao meio de contraste^(1,8,48). De acordo com a ESUR⁽⁸⁾, recomenda-se avisar os pacientes que fazem uso de interleucina-2 sobre a possível ocorrência de reação cutânea tardia e, caso ela ocorra, que entre em contato com médico.

REFERÊNCIAS

1. Members of the ACR Committee on Drugs and Contrast Media. ACR Manual on Contrast Media [Internet]. American College of Radiology. 2020. Available from: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf
2. Tremblay E, Thérasse E, Thomassin-Naggara I, Trop I. Quality initiatives: Guidelines for use of medical imaging during pregnancy and lactation. *RadioGraphics*. 2012;32(3):897–911.
3. Tirada N, Dreizin D, Khati NJ, Akin EA, Zeman RK. Imaging pregnant and lactating patients. *RadioGraphics*. 2015;35(6):1751–65.
4. Lee SY, Rhee CM, Leung AM, Braverman LE, Brent GA, Pearce EN. A review: Radiographic iodinated contrast media-induced thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):376–83.
5. Ahmet A, Lawson ML, Babyn P, Tricco AC. Hypothyroidism in neonates post-iodinated contrast media: a systematic review. *Acta Paediatr* [Internet]. 2009 Oct;98(10):1568–74. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1651-2227.2009.01412.x>
6. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;316(9):952–61.
7. De Santis M, Straface G, Cavaliere AF, Carducci B, Caruso A. Gadolinium periconceptual exposure: Pregnancy and neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(1):99–101.
8. Contrast Media Safety Committee. ESUR Guidelines on Contrast Agents v10.0 [Internet]. European Society of Urogenital Radiology. 2018. Available from: http://www.esur.org/fileadmin/content/2019/ESUR_Guidelines_10.0_Final_Version.pdf
9. Webb JAW. Pregnancy and lactation: Intravascular use of contrast media. In: *Contrast Media* [Internet]. 2014. p. 113–20. Available from: http://link.springer.com/10.1007/174_2013_884
10. Wang PI, Chong ST, Kielar AZ, Kelly AM, Knoepp UD, Mazza MB, et al. Imaging of pregnant and lactating patients: Part 1, evidence-based review and recommendations. *Am J Roentgenol*. 2012;198(4):778–84.
11. Care GP. ACOG committee opinion contrast in pregnancy. 2017;130(723):e210–6.
12. European Medicines Agency. Assessment report for gadolinium-containing contrast agents. [Internet]. 2010. Available from: <http://www.ema.europa.eu/docs/>
13. Van der Molen AJ. Effects of iodine-based contrast media on thyroid function. 2014. 2014:157-65. Available from: http://link.springer.com/10.1007/174_2013_892
14. Kornelius E, Chiou J-Y, Yang Y-S, Peng C-H, Lai Y-R, Huang C-N. Iodinated contrast media increased the risk of thyroid dysfunction: A 6-year retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2015;100(9):3372–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26168278>
15. Hudzik B, Zubelewicz-Szkodzińska B. Radiocontrast-induced thyroid dysfunction: Is it common and what should we do about it? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(3):322–7.
16. Lee SY, Chang DLF, He X, Pearce EN, Braverman LE, Leung AM. Urinary iodine excretion and serum thyroid function in adults after iodinated contrast administration. *Thyroid* [Internet]. 2015;25(5):471–7. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2015.0024>

17. Barr ML, Chiu HK, Li N, Yeh MW, Rhee CM, Casillas J, et al. Thyroid dysfunction in children exposed to iodinated contrast media. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Jun;101(6):2366–70.
18. Christensen CR, Glowniak J V, Brown PH, Morton KA. The effect of gadolinium contrast media on radioiodine uptake by the thyroid gland. *JNuclMedTechnol.* 2000;28(1):41–4.
19. Campbell KL, Hud LM, Adams S, Andrel J, Ballas SK, Feldman AM AD. Safety of iodinated intravenous contrast medium administration in sickle cell disease. *Am J Med.* 2012;125(1):100.
20. Stacul F, Morcos SK. Effects of iodine-based contrast media on blood and endothelium. *Contrast Media [Internet].* 2014. p. 147–56. Available from: http://link.springer.com/10.1007/174_2013_891
21. Dillman JR, Ellis JH, Cohan RH, Caoili EM, Hussain HK, Campbell AD, et al. Safety of gadolinium-based contrast material in sickle cell disease. *J Magn Reson Imaging.* 2011;34(4):917–20.
22. Webb JAW. Pheochromocytoma and contrast media. *Contrast Media [Internet].* 2014;121–3. Available from: http://link.springer.com/10.1007/174_2013_885
23. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915–42.
24. Stacul F, Bertolotto M, Thomsen HS, Pozzato G, Ugolini D, Bellin M, et al. Iodine-based contrast media , multiple myeloma and monoclonal gammopathies: literature review and ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol.* 2018;28(2):683–91.
25. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos M V., Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv52–61.
26. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastiris E, et al. European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica.* 2015;100(10):1254–66.
27. Pahade JK, LeBedis CA, Raptopoulos VD, Avigan DE, Yam CS, Kruskal JB, et al. Incidence of contrast-induced nephropathy in patients with multiple myeloma undergoing contrast-enhanced CT. *Am J Roentgenol.* 2011;196(5):1094–101.
28. Preda L, Agazzi A, Raimondi S, Lanfranchi CF, Passerini R, Calvetta A, et al. Effect on renal function of an iso-osmolar contrast agent in patients with monoclonal gammopathies. *Eur Radiol.* 2011;21(1):63–9.
29. Fulciniti M, Sundararaman S, Nanjappa P, Amin SB, Chevireddy P, Gokden N, et al. Gadolinium containing contrast agent promotes multiple myeloma cell growth: Implication for clinical use of mri in myeloma. *Blood [Internet].* 2009 Nov 20;114(22):1809–1809. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/114/22/1809/63108/Gadolinium-Containing-Contrast-Agent-Promotes>
30. Hillengass J, Stoll J, Zechmann CM, Kunz C, Wagner B, Heiss C, Sumkaukaite M, Moehler TM, Schlemmer HP, Goldschmidt H DS. The application of Gadopentate-Dimethylglumin has no impact on progression free and overall survival as well as renal function in patients with monoclonal plasma cell disorders if general precautions are taken. *Eur Radiol.* 2015;25(3):745–50.

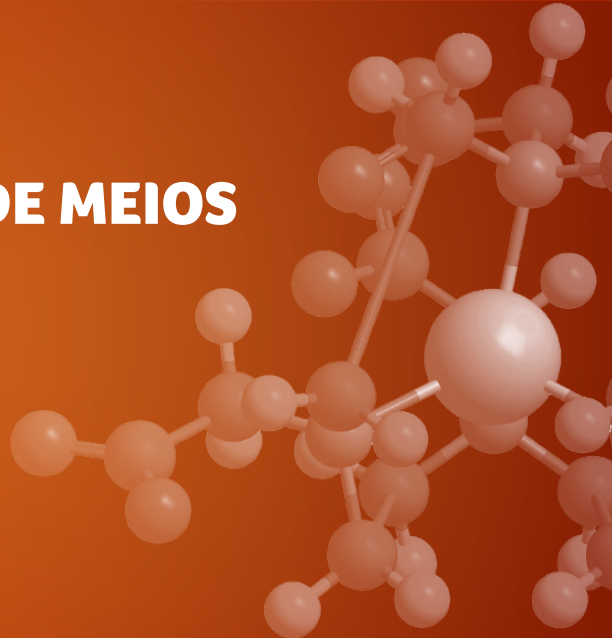
31. Bopeththa BVKM, Hewavithana PB, Hewapathirana HLI, Ralapanawa U. Myasthenic crisis following iodinated contrast material (iohexol) aspiration: A case report. *J Med Case Rep*. 2019;
32. Rath J, Mauritz M, Zulehner G, Hilger E, Cetin H, Kasprian G, et al. Iodinated contrast agents in patients with myasthenia gravis: a retrospective cohort study. *J Neurol*. 2017;264(6):1209–17.
33. Somashekar DK, Davenport MS, Cohan RH, Dillman JR, Ellis JH. Effect of intravenous low-osmolality iodinated contrast media on patients with myasthenia gravis. *Radiology* [Internet]. 2013 Jun;267(3):727–34. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.12121508>
34. Mosbæk Nordenbo A, Somnier F. Acute deterioration of myasthenia gravis after intravenous administration of gadolinium-DTPA. *Lancet*. 1992 Nov;340(8828):1168.
35. Mehrizi M PR. Complications of radiologic contrast in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2014;50(3):443–4.
36. Cicero AFG, Tartagni E, Ertek S. Metformin and its clinical use: New insights for an old drug in clinical practice. *Arch Med Sci*. 2012;8(5):907–17.
37. Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019;321(19):1926–7.
38. Thomsen HS, Stacul F, Webb JAW. Contrast medium-induced nephropathy. *Contrast Media* [Internet]. 2014. p. 81–104. Available from: http://link.springer.com/10.1007/174_2013_902
39. Young K. FDA loosens restrictions on metformin use in patients with mild-to-moderate kidney dysfunction. [Internet]. *NEJM Journal Watch*. 2016. Available from: FDA Loosens Restrictions on Metformin Use in Patients with Mild-to-Moderate Kidney Dysfunction.
40. ANVISA. Bulário Eletrônico [Internet]. [cited 2020 Jan 13]. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp
41. Hexabrix® 320 [Bula]. Brasil: Guerbet; 2014.
42. Henetix® [Bula]. Brasil: Guerbet; 2017.
43. Tejedor-Alonso MA, Farias-Aquino E, Pérez-Fernández E, Grifol-Clar E, Moro-Moro M, Rosado-Ingelmo A. Relationship between anaphylaxis and use of beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(3):879-897.e5.
44. Greenberger PA, Meyers SN, Kramer BL, Kramer BL. Effects of beta-adrenergic and calcium antagonists on the development of anaphylactoid reactions from radiographic contrast media during cardiac angiography. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;80(5):698–702.
45. Lang DM, Alpern MB, Visintainer PF, Smith ST. Elevated risk of anaphylactoid reaction from radiographic contrast media is associated with both β -blocker exposure and cardiovascular disorders. *Arch Intern Med* [Internet]. 1993 Sep 13 [cited 2019 Jan 14];153(17):2033. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.1993.00410170119012>
46. Aggarwal A, Smith JL, Mehta N, Boura J, Lauter CB, Raff GL, et al. High dose beta blocker use does not increase the frequency of allergic contrast reaction in coronary ct angiogram examinations: Results from the advanced cardiovascular imaging consortium. *Circulation*. 2018;128(A18056).

47. Aggarwal A, Smith JL, Chinnaiyan KM, Mehta N, Boura J, Khoury Abdulla R, et al. β -Blocker premedication does not increase the frequency of allergic reactions from coronary CT angiography: Results from the Advanced Cardiovascular Imaging Consortium. *J Cardiovasc Comput Tomogr* [Internet]. 2015;9(4):270–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcct.2015.02.003>
48. Morcos SK. Contrast media and interactions with other drugs and clinical tests. *Contrast Media* [Internet]. 2014. p. 125–30. Available from: http://link.springer.com/10.1007/174_2013_889
49. Morzycki A, Bhatia A, Murphy KJ. Adverse reactions to contrast material: A canadian update. 2017;68(2):187–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carj.2016.05.006>
50. Francuzik W, Dölle-Bierke S, Knop M, Hofmeier KS, Cichocka-Jarosz E, García BE, et al. Refractory anaphylaxis: Data from the european anaphylaxis registry. *Front Immunol*. 2019;10(OCT):1–9.

Capítulo 7

EXTRAVASAMENTO DE MEIOS DE CONTRASTE

Bruna Garbugio Dutra



doi: <http://dx.doi.org/10.46664/meios-de-contraste-7>

- **DEFINIÇÃO E INCIDÊNCIA**
- **FATORES ASSOCIADOS AO EXTRAVASAMENTO**
 - Fatores relacionados ao paciente
 - Fatores relacionados ao acesso venoso
 - Fatores relacionados à técnica de injeção
 - Fatores relacionados ao meio de contraste
- **REPERCUSSÃO DO MEIO DE CONTRASTE SOBRE OS TECIDOS**
 - Osmolalidade
 - Citotoxicidade
 - Volume extravasado

- **SINAIS E SINTOMAS**
- **ACHADOS DE IMAGEM**
- **PREVENÇÃO**
- **TRATAMENTO**

Nas últimas décadas, houve um aumento considerável do número de injeção intravenosa de meios de contraste em estudos tomográficos e de ressonância magnética, com o intuito de detectar, avaliar e estadiar múltiplas desordens⁽¹⁾. Apesar dos múltiplos benefícios da injeção intravenosa, esse procedimento pode apresentar riscos, como o de extravasamento. Ainda que infrequente, o extravasamento de meios de contraste faz parte da rotina radiológica e deve ser prontamente reconhecido e adequadamente tratado, uma vez que complicações severas, mesmo que raras, podem ocorrer e conseqüentemente levar a um aumento da morbimortalidade e da permanência hospitalar^(2,3).

DEFINIÇÃO E INCIDÊNCIA

O extravasamento é definido como a administração inadvertida de um fluido vesicante em tecidos adjacentes, que presumivelmente deveria permanecer no interior do vaso e que potencialmente pode causar dano tecidual⁽⁴⁾. Dessa maneira, o extravasamento de meios de contraste apresenta dano potencial às células e tecidos locais, ocasionando uma resposta inflamatória aguda⁽³⁾.

A ocorrência de extravasamentos é infrequente e sua incidência pode variar principalmente de acordo com o tipo de meio de contraste administrado. Em duas revisões sistemáticas recentes, houve uma incidência de 0,1% a 0,9% para extravasamentos com meios de contraste iodados⁽⁵⁾ e de 0,03% a 0,06% para meios de contraste à base de gadolínio⁽⁶⁾. Acredita-se que a incidência cerca de seis vezes menor de extravasamentos de meios de contraste à base de gadolínio possa ser explicada por cofatores associados, como baixo volume de contraste utilizado, baixas taxas de injeção e maior uso de injeção manual quando comparado ao meio de contraste iodado⁽⁶⁾.

FATORES ASSOCIADOS AO EXTRAVASAMENTO

Teoricamente, toda injeção intravenosa de meio de contraste é passível de apresentar extravasamento. Entretanto, existem alguns fatores relacionados ao paciente, meio de contraste, acesso venoso e técnica de injeção que são mais frequentemente descritos nos casos de extravasamento^(3,6-8).

Fatores relacionados ao paciente

Pacientes de risco são aqueles com^(3,9-11):

1. Dificuldade de comunicação (recém-nascidos, crianças, idosos e pacientes com alteração de nível de consciência);
2. Agitação ou dificuldade de colaboração;

3. Debilitados e severamente doentes;
4. Pouco tecido celular subcutâneo;
5. Internados;
6. Portadores de disfunções venosas e/ou linfáticas, como doença aterosclerótica vascular periférica, doença vascular diabética, doença de Reynaud, insuficiência/trombose venosa e alterações vasculares pós-radio-terapia/quimioterapia.

Pacientes idosos apresentam risco elevado devido a comorbidades vasculares associadas e/ou dificuldade de comunicação⁽⁶⁾. Pacientes internados também são relatados com maior risco quando comparados aos ambulatoriais⁽¹²⁾, provavelmente devido ao maior tempo de acesso intravenoso, múltiplas injeções intravenosas com maior risco de dano vascular e, conseqüentemente, maiores chances de acesso em locais subótimos⁽⁶⁾. Alguns estudos reportam, também, maior frequência de extravasamento de meios de contraste em pacientes do sexo feminino quando comparados ao masculino^(11,12).

Fatores relacionados ao acesso venoso

Em relação ao acesso venoso, são considerados fatores de risco^(3,6,13):

1. Acesso com localização subótima (mãos, punhos, pés e tornozelos);
2. Cateteres com uso prolongado por mais de 24 horas;
3. Posicionamento inadequado do cateter;
4. Múltiplas punções venosas realizadas no mesmo local.

Vale ressaltar que, apesar de o risco de extravasamento ser maior em pacientes com acesso venoso em mãos, pés, tornozelos e punhos, o local mais frequente de extravasamento é a fossa antecubital, por ser a localização mais comum de punção venosa⁽³⁾. Outro fator de risco para extravasamento descrito são os cateteres metálicos⁽¹⁴⁾.

Ainda há divergências sobre a influência do calibre do cateter sobre o risco de extravasamento, com alguns autores demonstrando ausência dessa associação⁽¹⁵⁾ e outros demonstrando maior risco de extravasamento em acessos venosos de menor calibre⁽¹¹⁾. Entretanto, em uma revisão sistemática publicada em 2018, Behzadi e cols.⁽⁶⁾ afirmam que talvez a associação entre calibre e extravasamento possa decorrer de cofatores associados, como, por exemplo, os pacientes que usam um acesso de menor calibre provavelmente apresentam uma fragilidade vascular associada.

Fatores relacionados à técnica de injeção

Injeções automáticas (com uso de injetoras) apresentam maior risco quando comparadas às injeções manuais, especialmente em pacientes que já apresentam algum outro fator de risco para extravasamento^(6,12).

Associação entre as taxas de injeções e o risco de extravasamento é ainda divergente na literatura; porém, observa-se uma tendência de maior risco de extravasamento para maiores taxas de injeção de meio de contraste^(6,11,16). Vale ressaltar que as diretrizes do *American College of Radiology (ACR)*⁽³⁾ e da *European Society of Urogenital Radiology (ESUR)*⁽⁸⁾ não consideram a taxa de injeção um fator de risco para o extravasamento.

Fatores relacionados ao meio de contraste

Outro fator de risco associado ao extravasamento são os meios de contraste iodados de alta viscosidade⁽¹⁷⁾, sendo recomendado o pré-aquecimento a 37°C antes de sua injeção^(3,18).

Meios de contraste de alta osmolalidade, iônicos e com volumes altos não estão associados a maior risco de extravasamento, mas sim a maior risco de dano tecidual e complicações severas^(6,19,20).

O quadro 1 resume os fatores associados à maior frequência de extravasamento de meios de contraste.

QUADRO 1 – Fatores que contribuem para maior risco de extravasamento de meios de contraste

Fatores associados ao extravasamento de meios de contraste	
Paciente-dependente	<ul style="list-style-type: none">• Dificuldade de comunicação;• Pouco colaborativos e/ou agitados;• Pacientes debilitados ou severamente doentes;• Pouco tecido celular subcutâneo;• Disfunções vasculares e linfáticas;• Internados;• Sexo feminino.
Acesso venoso-dependente	<ul style="list-style-type: none">• Localização subótima do acesso (pé, tornozelo, mão, punho);• Múltiplas punções venosas no mesmo local;• Posicionamento inadequado do cateter;• Cateter em uso por > 24 horas;• Cateter metálico.

Técnica de injeção-dependente	<ul style="list-style-type: none"> • Injeção automática.
Meio de contraste-dependente	<ul style="list-style-type: none"> • Meio de contraste iodado de alta viscosidade.

REPERCUSSÃO DO MEIO DE CONTRASTE SOBRE OS TECIDOS

As propriedades físico-químicas do meio de contraste, assim como o volume de meio de contraste extravasado, podem determinar repercussões tóxicas e/ou compressivas sobre os tecidos adjacentes.

Osmolalidade

A toxicidade local do meio de contraste é diretamente proporcional à sua osmolalidade, sendo os meios de contraste hiperosmolares aqueles com maior risco de dano e necrose tecidual⁽⁶⁾. Além disso, os meios de contraste iodado hiperosmolares são menos tolerados do que os meios de contraste iodados de baixa osmolalidade ou à base de gadolínio^(20,21).

Citotoxicidade

A citotoxicidade do meio de contraste parece estar associada à sua ionicidade (iônico versus não iônico)⁽¹⁴⁾, porém com alguns dados conflitantes na literatura^(14,20). Acredita-se que os meios de contraste iônicos, devido a suas partículas eletronicamente carregadas, influenciariam eventos eletrofisiológicos no organismo⁽¹⁴⁾.

Os meios de contraste iodados mais utilizados atualmente são os não iônicos, os quais já foram reportados com menor incidência de edema, necrose e hemorragia quando comparados aos meios de contraste iônicos de baixa osmolalidade⁽²²⁾.

Volume extravasado

A maioria dos extravasamentos apresenta um volume pequeno de meio de contraste extravasado, frequentemente variando em torno de 10 mL a 49 mL^(10,12). Entretanto, em alguns casos, o volume pode ser maior, o que está associado a maior sintomatologia reportada pelos pacientes⁽¹²⁾. Maior incidência de pacientes sintomáticos foi reportada a partir de volumes de 50-99 mL⁽¹⁰⁾ e 100-120 mL⁽¹²⁾.

Extravasamento com grandes volumes pode ocasionar compressão mecânica sobre as estruturas adjacentes, podendo levar à síndrome compartimental em alguns casos⁽²⁰⁾.

SINAIS E SINTOMAS

Após o extravasamento, os meios de contraste podem ocasionar uma resposta inflamatória aguda local, com pico de 24 a 48 horas. Os sinais e sintomas relacionados ao extravasamento são variáveis, sendo a maioria leve e autolimitada, resolvendo-se dentro de dois a quatro dias, sem sequelas^(3,8). Eritema, dor, edema, parestesia e prurido local, bem como náuseas, vômitos e tontura, são considerados sintomas leves, ocorrendo em cerca de 97% dos casos⁽¹⁰⁾. Habitualmente, os sintomas leves são limitados à pele e ao tecido celular subcutâneo⁽³⁾.

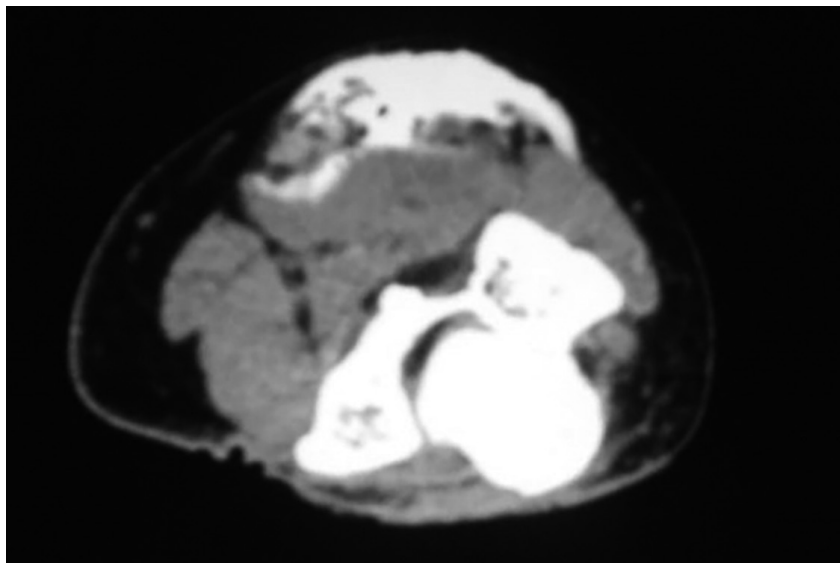
Complicações severas podem ocorrer raramente. A mais comumente observada é a síndrome compartimental, resultado de compressão mecânica dos tecidos adjacentes pelo fluido extravasado. Ulceração de pele e necrose tecidual podem ocorrer mais raramente e podem ser observadas em cerca de seis horas após o extravasamento. Acredita-se que a injúria tecidual aguda possa estar relacionada à osmolalidade mais elevada do meio de contraste em comparação aos demais tecidos locais^(10,23).

ACHADOS DE IMAGEM

O extravasamento do meio de contraste pode ser caracterizado através de exames de imagem. O meio de contraste iodado extravasado pode ser visualizado em estudos radiográficos e/ou tomográficos, sendo caracterizado como uma substância radiodensa, de permeio aos planos adiposos e/ou mioadiposos, no local da injeção (figura 1). Caso haja necessidade de melhor detalhamento estrutural, a tomografia computadorizada apresenta mais sensibilidade, permitindo melhor localização do meio de contraste nos compartimentos teciduais e melhor avaliação de um eventual efeito compressivo sobre as estruturas adjacentes^(20,24).

Meio de contraste à base de gadolínio também pode ser caracterizado em exames de imagem, sendo evidenciado como uma zona de vazio de sinal (*signal void*) na sequência T1 no local do extravasamento em estudo de ressonância magnética⁽²⁰⁾.

FIGURA 1 – Tomografia computadorizada da região do cotovelo, para avaliar a fossa antecubital, local da suspeita do extravasamento do meio de contraste iodado. Observa-se, no corte axial, material radiodensos de permeio aos planos adiposos da fossa antecubital, envolvendo os feixes vasculares regionais e o tendão distal do bíceps. O conjunto desses achados determina abaulamento local



Caso gentilmente cedido por Paulo R. Caprucho e Birgit S. C. S. Iacona.

PREVENÇÃO

Para a prevenção do extravasamento, recomenda-se^(3,7,8,18):

1. Reconhecer os pacientes de risco;
2. Preferir o uso de cateteres de plástico em detrimento dos metálicos;
3. Preferir o acesso venoso em fossa antecubital;
4. Pré-aquecer o meio de contraste (iodado) a 37°C para reduzir a sua viscosidade;
5. Solicitar ao paciente que informe caso tenha algum sintoma no local da injeção, como dor ou edema, durante ou após a injeção do meio de contraste;
6. Checar o acesso previamente com injeção de soro fisiológico;
7. De preferência, ter alguém capacitado na sala pra avaliação do acesso durante a injeção do meio de contraste.

A palpação do acesso no local da punção venosa durante os primeiros segundos da injeção do meio de contraste é particularmente efetiva para detectar o extravasamento⁽²⁵⁾.

Além disso, devido a maior risco de extravasamento reportado em injeções automáticas quando comparadas às injeções manuais, é conveniente que os dispositivos injetáveis sejam aprovados no mercado para uso na injeção automática, bem como que as especificações de cada dispositivo sejam corretamente seguidas de acordo com o fabricante⁽⁶⁾.

No quadro 2, listamos algumas orientações para acesso vascular em injeção de meios de contraste recomendadas pelo *Massachusetts General Hospital*⁽¹²⁾.

QUADRO 2 – Orientações para o acesso em injeção intravascular de meios de contraste (adaptado das diretrizes do *Massachusetts General Hospital*)⁽¹²⁾

Orientações para o acesso intravascular dos meios de contraste, de acordo com as diretrizes do <i>Massachusetts General Hospital</i> ⁽¹²⁾
1. Injeções automáticas devem seguir as especificações do fabricante do dispositivo injetável.
2. Sugestões para taxa de injeção automática de meios de contraste de acordo com o tamanho do cateter venoso (desde que seguindo as especificações do dispositivo injetável): <ul style="list-style-type: none">• Cateter de 24 Gauge – taxa de injeção de até 2 mL/s;• Cateter de 22 Gauge – taxa de injeção de até 4 mL/s;• Cateter de 20 Gauge – taxa de injeção de até 5 mL/s;• Cateter de 18 Gauge – taxa de injeção de até 7 mL/s.
3. Cateteres centrais de inserção periférica (<i>peripherally inserted central catheter, PICC</i> , <i>Port-a-caths</i> e acessos venosos centrais podem ser usados em injeção automática caso aprovado pelo fabricante, seguindo as especificações do mesmo. Para uso de cateter <i>Self-T-Intima</i> , orienta-se taxa de injeção < 2mL/s, independente de tamanho do cateter (Gauge).
4. Dispositivos não aprovados para a injeção automática* de meio de contraste iodado: <ul style="list-style-type: none">• Cateteres central de inserção periférica (<i>peripherally inserted central catheter, PICC</i>) e <i>Port-a-caths</i> não recomendados para injeção automática pelo fabricante;• Cateter <i>midline</i>;• Cateteres com acesso femoral ou em membros inferiores;• Cateter periférico em veia jugular interna ou externa.
5. Cateteres não aprovados para qualquer injeção de meio de contraste iodado: <ul style="list-style-type: none">• Cateter de hemodiálise;• Cateter venoso central tunelizado (p.ex. <i>Hickman, Broviac, Neostar</i>);• Qualquer cateter intra-arterial.

* De acordo com Shaqdan e cols.⁽¹²⁾, o uso da injeção automática, nesses casos, deve ser aprovado previamente pelo radiologista e os acessos centrais não podem exceder a taxa de injeção de 2 mL/s.

De acordo com uma revisão sistemática sobre a segurança e eficácia do uso de acessos venosos centrais para injeção de meio de contraste iodado, Buijs e cols.⁽²⁶⁾ concluíram que é seguro o uso de acesso central para injeção do meio de contraste, desde que seguindo protocolos rigorosos mais bem detalhados nos estudos. A complicação mais comum reportada foi a rotura do cateter venoso central, com incidência de 0 a 1,8%, justificada pela presença de obstrução do cateter⁽²⁶⁾.

Os diferentes tipos de acessos venosos centrais, taxas de injeções e limites de pressão de cada fabricante, bem como as limitações dos pacientes (p.ex. peso e débito cardíaco), podem limitar a padronização de orientações quanto ao uso de cateteres venosos centrais para injeção de meio de contraste⁽²⁶⁾.

TRATAMENTO

Não existe um consenso bem estabelecido para o manejo do extravasamento de meios de contraste. Na maioria das publicações e diretrizes, recomenda-se a interrupção imediata da injeção do meio de contraste e da realização do exame de imagem, com posterior avaliação do local da injeção e identificação do extravasamento. Após avaliação do local e da gravidade da lesão, são necessárias a retirada do acesso venoso e a elevação do membro afetado, de preferência acima do nível do coração para que haja redução da pressão capilar hidrostática com consequente facilitação da reabsorção do fluido extravasado, mesmo que a eficácia da elevação do membro não seja totalmente comprovada^(3,21). A literatura também descreve a colocação de compressas locais, havendo divergências entre compressas fria e morna. Apesar da compressa morna teoricamente determinar vasodilatação local e aumento da reabsorção do meio de contraste com consequente redução do edema local, as compressas frias propiciam uma ação anti-inflamatória, com alívio da dor⁽²⁷⁾. A diretriz europeia da *European Society of Urogenital Radiology (ESUR)*⁽⁸⁾ orienta a colocação de compressa fria. Em casos de extravasamento grave, é necessária a solicitação imediata de avaliação do departamento de cirurgia plástica e/ou vascular^(3,8).

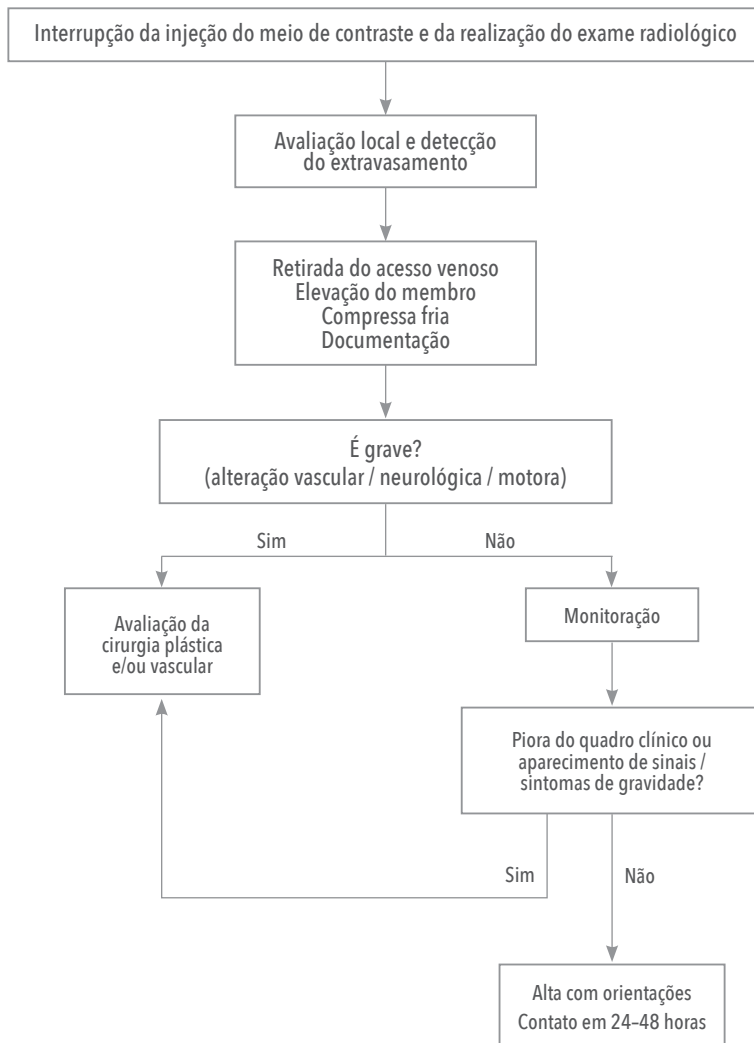
Outras terapias mais invasivas, como a aspiração do meio de contraste e a injeção local de substâncias como corticosteroides ou hialuronidase, não apresentam evidências científicas consistentes de diminuição dos efeitos relacionados ao extravasamento^(3,21).

A documentação do extravasamento é essencial, devendo realizá-la principalmente em casos de extravasamento maior de 10 mL e devendo-se incluir as seguintes informações: tipo e volume do meio de contraste extravasado; tipo de injeção (manual/automática); taxa de injeção e pressão de injeção; local do extravasamento, hora e data da ocorrência; e nome do radiologista e do enfermeiro que realizaram o atendimento. Recomenda-se, também, a entrega de uma carta com orientações ao paciente, sendo necessário entrar em contato com o paciente em um período de 24-48 horas para verificação do quadro clínico^(3,7,8,12,28).

A figura 1 resume o manejo de pacientes com extravasamento de meios de contraste com um fluxograma sugerido para o atendimento desses pacientes.

FIGURA 2 – Fluxograma sugerido para manejo de pacientes com extravasamento de meios de contraste

MANEJO DO EXTRAVASAMENTO DE MEIOS DE CONTRASTE



REFERÊNCIAS

1. Birnbaum BA, Nelson RC, Chezmar JL, Glick SN. Extravasation detection accessory: clinical evaluation in 500 patients. *Radiology* [Internet]. 1999;212(2):431–8. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=10429700&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers2://publication/doi/10.1148/radiology.212.2.r99au14431>
2. Upton J, Mulliken JB, Murray JE. Major intravenous extravasation injuries. *Am J Surg*. 1979;137(4):497–506.
3. Members of the ACR Committee on Drugs and Contrast Media. ACR Manual on Contrast Media [Internet]. American College of Radiology. 2020. Available from: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf
4. Sauerland C, Engelking C, Wickham R, Corbi D. Vesicant extravasation part I: Mechanisms, pathogenesis, and nursing care to reduce risk. *Oncol Nurs Forum* [Internet]. 2006;33(6):1134–41. Available from: <http://onf.ons.org/onf/33/6/vesicant-extravasation-part-i-mechanisms-pathogenesis-and-nursing-care-reduce-risk>
5. Mandlik V, Prantl L, Schreyer A. Contrast media extravasation in CT and MRI – A literature review and strategies for therapy. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren* [Internet]. 2019 Jan 18;191(01):25–32. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/a-0628-7095>
6. Behzadi AH, Farooq Z, Newhouse JH, Prince MR. MRI and CT contrast media extravasation. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018 Mar;97(9):e0055. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=29489663>
7. Hrycyk J, Heverhagen JT, Boehm I. What you should know about prophylaxis and treatment of radiographic and magnetic resonance contrast medium extravasation. *Acta radiol* [Internet]. 2018;0(0):028418511878200. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0284185118782000>
8. Contrast Media Safety Committee. ESUR Guidelines on Contrast Agents v10.0 [Internet]. European Society of Urogenital Radiology. 2018. Available from: http://www.esur.org/fileadmin/content/2019/ESUR_Guidelines_10.0_Final_Version.pdf
9. Ko C-H, Tay SY, Chang H-C, Chan WP. Large-volume iodinated contrast medium extravasation: low frequency and good outcome after conservative management in a single-centre cohort of more than 67,000 patients. *Eur Radiol* [Internet]. 2018 Dec;28(12):5376–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29921395>
10. Wang CL, Cohan RH, Ellis JH, Adusumilli S, Dunnick NR. Frequency, management, and outcome of extravasation of nonionic iodinated contrast medium in 69 657 intravenous injections. *Radiology* [Internet]. 2007;243(1):80–7. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2431060554>
11. Wienbeck S, Fischbach R, Kloska SP, Seidensticker P, Osada N, Heindel W, et al. Prospective study of access site complications of automated contrast injection with peripheral venous access in MDCT. *Am J Roentgenol*. 2010;195(4):825–9.
12. Shaqdan K, Aran S, Thrall J, Abujudeh H. Incidence of contrast medium extravasation for CT and MRI in a large academic medical centre: A report on 502,391 injections. *Clin Radiol* [Internet]. 2014;69(12):1264–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2014.08.004>

13. Federle P, Chang PJ. Frequency extravasation nonionic effects of ionic CT contrast of and media bolus. *Radiology*. 1998;637–40.
14. Pacheco Compañía FJ, Gago Vidal B, Méndez Díaz C. Extravasación de medios de contraste intravenosos en el sitio de la punción: Protocolo de actuación. *Radiología [Internet]*. 2014 Jul;56(4):295–302. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033833814000599>
15. Jacobs JE, Birnbaum BA, Langlotz CP. Contrast media reactions and extravasation: Relationship to intravenous injection rates. *Radiology*. 1998;209(2):411–6.
16. Sinan T, Al-Khawari H, Chishti FA, Al Saeed OM, Sheikh M. Contrast media extravasation: Manual versus power injector. *Med Princ Pract*. 2005;14(2):107–10.
17. Sakellariou S, Li W, Paul MC, Roditi G. Rôle of contrast media viscosity in altering vessel wall shear stress and relation to the risk of contrast extravasations. *Med Eng Phys*. 2016;38(12):1426–33.
18. Davenport M, Wang C, Bashir M. Rate of contrast material extravasations and allergic-like reactions: effect of extrinsic warming of low-osmolality iodinated ct contrast material to 37° C. *Radiology [Internet]*. 2012;262(2):475–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3267082/%5Cnhttp://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiol.11111282>
19. Moreno CC, Pinho D, Nelson RC, Sahani D V, Jenkins M, Zabrycki M, et al. Lessons learned from 118,970 multidetector computed tomographic intravenous contrast material administrations. *J Comput Assist Tomogr [Internet]*. 2013;37(2):286–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23493221%5Cnhttp://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004728-201304000-00024>
20. Jakobsen JÅ. Contrast media extravasation injury. *Contrast Media [Internet]*. 2014;131-7. Available from: http://link.springer.com/10.1007/174_2013_888
21. Nicola R, Shaqdan KW, Aran S, Prabhakar AM, Singh AK, Abujudeh HH. Contrast media extravasation of computed tomography and magnetic resonance imaging: Management guidelines for the radiologist. *Curr Probl Diagn Radiol [Internet]*. 2016;45(3):161–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1067/j.cpradiol.2015.08.004>
22. Sbitany H, Koltz PF, Mays C, Giroto JA, Langstein HN. CT contrast extravasation in the upper extremity: Strategies for management. *Int J Surg [Internet]*. 2010;8(5):384–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1743919110000920>
23. Loth TS, Eversmann WW. Extravasation injuries in the upper extremity. *Clin Orthop Relat Res [Internet]*. 1991;(272):248–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1934741>
24. Tonolini M, Campari A, Bianco R. Extravasation of radiographic contrast media: Prevention, diagnosis, and treatment. *Curr Probl Diagn Radiol [Internet]*. 2012;41(2):52–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1067/j.cpradiol.2011.07.004>
25. Beckett KR, Moriarity AK, Langer JM. Safe use of contrast media: What the radiologist needs to know. *RadioGraphics [Internet]*. 2015;35(6):1738–50. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.2015150033>

26. Buijs SB, Barentsz MW, Smits MLJ, Gratama JWC, Spronk PE. Systematic review of the safety and efficacy of contrast injection via venous catheters for contrast-enhanced computed tomography. *Eur J Radiol Open* [Internet]. 2017;4(March):118–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejro.2017.09.002>
27. Hastings-Tolsma MT, Yucha CB, Tompkins J, Robson L, Szeverenyi N. Effect of warm and cold applications on the resolution of IV infiltrations. *Res Nurs Health*. 1993;16(3):171–8.
28. Schieda N, Blaichman JI, Costa AF, Glikstein R, Hurrell C, James M, et al. Magnetic resonance imaging / Formation image de resonance magnetique gadolinium-based contrast agents in kidney disease: Comprehensive review and clinical practice guideline issued by the Canadian Association of Radiologists. *Can Assoc Radiol J* [Internet]. 2018;69(2):136–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.carj.2017.11.002>

Capítulo 8

SELEÇÃO E PREPARAÇÃO DOS PACIENTES ANTES DA ADMINISTRAÇÃO DO MEIO DE CONTRASTE



*Juliana Machado Canosa
Marco Antonio Haddad Pereira
Serli Kiyomi Nakao Ueda
Bruna Garbugio Dutra*

doi: <http://dx.doi.org/10.46664/meios-de-contraste-8>

- **TRIAGEM DOS FATORES DE RISCO**

- **TESTE CUTÂNEO PARA TRIAGEM DE REAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE AGUDA AO MEIO DE CONTRASTE**

- **PRÉ-MEDICAÇÃO**
 - Evidências sobre o uso da pré-medicação em grupos de pacientes específicos
 - Número necessário para tratar
 - Recomendações sobre o uso de pré-medicação
 - Regimes de pré-medicação
 - Riscos da pré-medicação
 - Reações *breakthrough*

- **ESCOLHA DO MEIO DE CONTRASTE**

- **PRÉ-AQUECIMENTO DO MEIO DE CONTRASTE**

- **JEJUM**

PONTOS-CHAVE

- Antes da utilização do meio de contraste, é necessária anamnese, aplicação de questionário com busca de fatores de risco para reações adversas e esclarecer todas as dúvidas dos pacientes.
- Pacientes com reação prévia ao meio de contraste são considerados de alto risco para reação de hipersensibilidade, principalmente se reação prévia foi moderada ou grave. Recomenda-se utilizar outra classe de meio de contraste em futuras injeções de meio de contraste.
- Para todos os pacientes, é preferível evitar meios de contraste associados a uma maior taxa de reações adversas, como, por exemplo, os iodados de alta osmolalidade.
- O uso da pré-medicação é questionado na literatura, uma vez que não é capaz de prevenir todas as reações aos meios de contraste e não há evidência (nível I) que comprove a sua efetividade em pacientes de alto risco.
- O valor clínico de testes cutâneos para predição da ocorrência de reação de hipersensibilidade a meios de contraste ainda não foi completamente validado.
- O pré-aquecimento do meio de contraste iodado pode ser realizado nas seguintes condições: estudos dinâmicos; injeção intravenosa de meios de contraste de alta viscosidade ou injeção intravenosa de meios de contraste de baixa viscosidade com taxa de injeção > 5 mL/seg.
- Não há diretrizes bem estabelecidas sobre o jejum antes de estudos contrastados; porém, há evidências de que não há benefício do jejum para estudos eletivos não abdominais (não gastrointestinais).

Para todos os pacientes que serão submetidos a exame de imagem contrastado, é crucial realizar anamnese, saber se a indicação do meio de contraste está apropriada, pesando sempre os riscos e benefícios e buscando exames diagnósticos alternativos caso haja necessidade^(1,2). Além disso, é essencial estar sempre preparado para assistência a uma eventual reação adversa⁽¹⁾.

A fim de se obter uma história completa e detalhada do paciente, questionários de segurança respondidos pelos pacientes ou responsáveis são uma ferramenta importante na busca ativa de potenciais fatores de risco para reações adversas. A equipe médica do serviço de Radiologia deverá realizar uma anamnese detalhada, bem como esclarecer as eventuais dúvidas que o paciente possa apresentar. Uma vez esclarecidas todas as dúvidas, o termo de consentimento e responsabilidade deve ser assinado pelo paciente ou responsável.

TRIAGEM DOS FATORES DE RISCO

Alguns dos fatores de risco a serem pesquisados estão listados no quadro 1, de acordo com a versão 2020 do manual de meio de contraste do *American College of Radiology (ACR)*⁽¹⁾ e com a versão 10.0 (2018) *guideline* do Comitê de Segurança em Meio de Contraste da *European Society of Urogenital Radiology (ESUR)*⁽³⁾. Vale ressaltar que alguns dos fatores listados a seguir estão relacionados à reação adversa renal (injúria renal aguda após uso de meio contraste) e à fibrose sistêmica nefrogênica relacionada ao uso de meios de contraste à base de gadolínio, cujos temas foram mais detalhados em capítulos específicos.

QUADRO 1 – Fatores de risco a serem pesquisados no questionário e/ou anamnese dos pacientes, antes da realização do exame, adaptados da ESUR⁽³⁾ e ACR⁽¹⁾

Fatores de risco a serem pesquisados para reações adversas ao meio de contraste
Meio de contraste iodado
<ul style="list-style-type: none">• Reação prévia ao meio de contraste (principalmente da mesma classe, e se reação prévia moderada ou grave);• Asma (principalmente instável ou com crise recente);• Antecedentes alérgicos (alimentos, medicação, atopia), principalmente que necessitaram de medicação;• Disfunção renal, cirurgia/transplante/neoplasia renal, proteinúria;• Diabetes melito;• Hipertensão arterial;• Insuficiência cardíaca;• Hipertireoidismo manifesto.
Meio de contraste à base de gadolínio
<ul style="list-style-type: none">• Reação prévia ao meio de contraste (principalmente da mesma classe, e se reação prévia moderada ou grave);• Asma (principalmente instável ou com crise recente);• Antecedentes alérgicos (alimentos, medicação, atopia), principalmente que necessitaram de medicação;• Injúria renal aguda;• Diálise;• Disfunção renal (principalmente estágio 4 ou 5 – taxa de filtração glomerular estimada < 30 mL/min/1,73 m²).

Outros fatores de risco que já foram relatados com o uso de meios de contraste iodados, porém sem evidências consistentes na literatura, são os seguintes: anemia falciforme, mieloma múltiplo, feocromocitoma, idade e gênero, entre outros⁽¹⁾. Além disso, alguns manuais indicam a pesquisa de outras condições que possam interferir na ocorrência ou tratamento de reação adversa ao meio de contraste

através de questionário, como, por exemplo, uso de medicações (metformina, betabloqueador, anti-inflamatório não esteroide, interleucina-2) e presença de gota^(1,3,4). Algumas dessas condições foram detalhadas em capítulo específico.

Vale ressaltar que, apesar do rastreamento dos fatores de risco, as reações de hipersensibilidade aos meios de contraste são imprevisíveis e esporádicas. Reação de hipersensibilidade prévia ao meio de contraste não confirma a ocorrência de reação em uma próxima utilização do meio de contraste; assim como a ausência de reação prévia ao contraste não exclui a possibilidade dela ocorrer em uma próxima exposição^(1,3).

TESTE CUTÂNEO PARA TRIAGEM DE RISCO DE REAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE AGUDA AO MEIO DE CONTRASTE

Apesar de haver evidências de que algumas reações de hipersensibilidade apresentam mecanismo IgE mediado (alérgico), o valor clínico de testes cutâneos para predição da ocorrência de reação de hipersensibilidade ainda não foi completamente validado^(1,3,5-7).

O teste cutâneo para avaliação de hipersensibilidade ao meio de contraste pode ser realizado em dois cenários⁽⁵⁾:

1. Para prever a reação de hipersensibilidade antes do exame contrastado;
2. Ou para diagnóstico de hipersensibilidade/alergia ao contraste após a exposição ao meio de contraste.

Em 2019, Lee e cols.⁽⁵⁾ publicaram um estudo prospectivo avaliando o valor do teste intradérmico como ferramenta de rastreamento para prever a reação de hipersensibilidade a meios de contraste iodado. Neste estudo, não foi evidenciado valor clínico na realização do teste intradérmico antes do estudo tomográfico contrastado, com uma sensibilidade e valor preditivo positivo de 0% na população estudada (foram excluídos pacientes com antecedente de reação de hipersensibilidade grave devido a provável uso de pré-medicação)⁽⁵⁾.

Alguns estudos apontam que o uso de teste cutâneo com objetivo diagnóstico de reação de hipersensibilidade ao meio de contraste pode ser útil na seleção de alternativas mais seguras na reexposição do meio de contraste^(8,9). Entretanto, grandes estudos multicêntricos e prospectivos precisam ser realizados para estabelecer uma diretriz padronizada sobre o assunto⁽⁵⁾.

PRÉ-MEDICAÇÃO

O objetivo ideal do uso de pré-medicação é o de reduzir as chances de ocorrência de uma reação de hipersensibilidade ao meio de contraste⁽¹⁾. Entretanto, estudos vêm demonstrando que a pré-medicação não é capaz de prevenir todas as reações aos meios de contraste, não havendo evidência científica confirmada para a redução da incidência de reações graves ou moderadas, bem como apresenta eficácia limitada em pacientes de alto risco⁽¹⁾.

As orientações quanto ao uso da pré-medicação variam na literatura, o que pode ser justificado em parte pela definição variável de quem é categorizado como paciente de alto risco e de considerações médico-legais do local⁽¹⁰⁾.

Evidências sobre o uso da pré-medicação em grupos de pacientes específicos

Pré-medicação na população geral

Os dois estudos com maior nível de evidência com suporte para a profilaxia na prevenção de reações de hipersensibilidade foram estudos randomizados, realizados na população geral^(11,12).

O primeiro estudo estabeleceu eficácia na prevenção de reações adversas leves e graves com o regime de 12 horas na dessensibilização para o uso de contraste iodado hiperosmolar, apresentando como principal ressalva a inclusão de reações consideradas fisiológicas (de não hipersensibilidade) e de hipersensibilidade⁽¹¹⁾. Entretanto, temos que ter em mente que esse estudo foi realizado com meios de contraste hiperosmolares, os quais estão sendo virtualmente substituídos na prática clínica atual para uso intravascular pelos meios de contraste iso ou hipo-osmolares^(1,13).

O segundo estudo demonstrou que a profilaxia foi eficaz na prevenção de reações leves para o uso de meio contraste iodado hipo-osmolar; no entanto, apresenta como principais ressalvas a inclusão de reações consideradas fisiológicas e de hipersensibilidade, a falta de padronização na dose inicial da pré-medicação e a falha em demonstrar prevenção e redução da frequência das reações moderadas e graves⁽¹²⁾.

Não há evidências que suportem o uso da pré-medicação para meios de contraste iodado iso-osmolares ou meios de contraste à base de gadolínio na população geral, sendo que seu uso é baseado em uma extrapolação dos dados publicados com meios de contraste iodados hiperosmolares ou hipo-osmolares⁽¹⁰⁾.

Pré-medicação nos pacientes de alto risco

Não existem publicações com nível I de evidência que comprovem a eficácia da profilaxia com corticoides em pacientes de alto risco, para qualquer classe de meio de contraste⁽¹⁰⁾. Vale ressaltar que a definição de pacientes de alto risco pode variar na literatura; porém, a maioria considera a presença de reação adversa prévia à mesma classe de meio de contraste, e eles apresentam risco aumentado

de 5 a 11 vezes em comparação à população geral^(6,10,14,15). Outros fatores de risco relatados são asma, alergia a substâncias e atopias, porém com risco discretamente aumentado em relação à população geral⁽¹⁰⁾.

Greenberger e cols.^(16,17) avaliaram pacientes de alto risco submetidos a um regime de corticoterapia de 13 horas, sugerindo que a pré-medicação poderia reduzir as reações adversas leves ou moderadas aos meios de contraste iodados hiperosmolares⁽¹⁶⁾ e reações adversas gerais aos meios de contraste iodado hiposmolares⁽¹⁷⁾. Entretanto, ambas as publicações não foram estudos controlados, não havendo grupo controle sem uso de pré-medicação para comparações.

Não há evidências que suportem o uso da pré-medicação para meios de contraste iodados iso-osmolares ou meios de contraste à base de gadolínio em pacientes de alto risco, sendo que seu uso é baseado em uma extrapolação dos dados publicados com meios de contraste iodados hiperosmolares ou hiposmolares⁽¹⁰⁾.

Pré-medicação de emergência nos pacientes de alto risco

O principal estudo que avaliou a pré-medicação em pacientes de alto risco foi realizado em 1986, por Greenberger e cols.⁽¹⁸⁾, utilizando o regime de 200 mg de hidrocortisona intravenosa imediatamente e a cada quatro horas, e 50 mg de difenidramina intravenosa uma hora antes do exame. Embora não tenha evidenciado reação adversa, esse estudo apresenta um número pequeno de pacientes (nove) e ausência de grupo-controle, o que dificulta a determinação da eficácia desse regime de pré-medicação.

Pré-medicação em pacientes internados

Evidências mostram que uso de pré-medicação em pacientes internados de alto risco resulta em aumento dos custos indiretos (aumento do tempo até realizar a tomografia, do tempo de internação e do número de infecções hospitalares), com consequente aumento de morbimortalidade^(10,19). Dessa maneira, Davenport e Cohan sugerem que os riscos ultrapassam os benefícios do uso de pré-medicação em pacientes internados⁽¹⁰⁾.

Número necessário para tratar

O foco principal para a pré-medicação é evitar principalmente as reações adversas moderadas ou graves, principalmente em pacientes de alto risco.

Quando avaliamos os estudos na população geral, Lasser e cols.^(11,12) evidenciaram eficácia na prevenção de reação adversa para uso de meios de contraste iodados hiperosmolares⁽¹¹⁾ e falharam em evidenciar eficácia para prevenção de reação grave ou moderada com o uso de meios de contraste hiposmolares⁽¹²⁾. Considerando o desuso de meios de contraste iodados de alta osmolalidade na prática clínica atual e a ausência de prevenção de reações moderadas ou graves

com o uso de meios de contraste hipo-osmolares, esses dois estudos mencionados^(11,12) praticamente não apresentam muita aplicação na rotina clínica atual.

A partir da análise de estudos em pacientes de alto risco, Davenport e Cohan⁽¹⁰⁾ demonstram o número necessário de pacientes tratados com pré-medicação para prevenir uma reação de hipersensibilidade ao meio de contraste iodado (quadro 2). Como podemos observar, o uso de pré-medicação em pacientes de alto risco atua principalmente na prevenção de reações leves, com elevado número necessário para tratar (NNT) para reações graves e letais.

QUADRO 2 – Número necessário para tratar (NNT) utilizando-se a profilaxia de 13 horas de corticoide para prevenir uma reação de hipersensibilidade ao meio de contraste iodado em paciente de alto risco (reação prévia ao meio de contraste iodado)

Uso de pré-medicação em pacientes de alto risco (reação prévia ao meio de contraste iodado) e seu Número Necessário para Tratar (NNT), de acordo com a severidade das reações	
SEVERIDADE DAS REAÇÕES	NNT
Qualquer reação	69 (95% IC: 39-304)
Reação grave	569 (95% IC: 389-1083)
Reação letal	56.900 (95% IC: 38.900-108.300)

Fonte: quadro adaptado de Davenport e Cohan⁽¹⁰⁾.
IC: intervalo de confiança.

Recomendações sobre o uso de pré-medicação

Considerando que a eficácia da pré-medicação para prevenção de reações moderadas ou severas não é comprovada, bem como não há dados científicos com nível I de evidência que comprove a eficácia da pré-medicação em pacientes de alto risco^(1,3,10), a efetividade dessa profilaxia ainda é incerta e acaba gerando dúvidas e condutas diversas na prática clínica. Não é de se estranhar que exista uma variabilidade de orientações quanto ao uso da pré-medicação na prevenção de reações adversas agudas aos meios de contraste.

De acordo com o ACR⁽¹⁾, a pré-medicação pode ser considerada para os pacientes com reação adversa prévia (de hipersensibilidade ou não) à mesma classe de meio de contraste que será utilizada. Esse *guideline* faz a ressalva de que a presença de reação grave à mesma classe de contraste é uma contraindicação relativa, devendo-se idealmente buscar alternativas de meio de contraste para esse paciente⁽¹⁾. É interessante mencionar que o ACR⁽¹⁾ não recomenda a pré-medicação de rotina ou

a suspensão do contraste para pacientes com as seguintes condições: asma, alergia a substâncias, alimentos ou drogas (p.ex., outra classe de meio de contraste).

Para os casos em que será realizada a profilaxia, o ACR propõe estratégias diferentes de pré-medicação a depender das condições do paciente⁽¹⁾. A via oral (regime de 12 a 13 horas) deve ser reservada para pacientes ambulatoriais ou para pacientes de emergência/internados desde que a pré-medicação não atrapalhe ou atrase a tomada de decisões ou terapêutica. A via intravenosa (de emergência) é preferível para os pacientes ambulatoriais que chegaram ao serviço de imagem, mas não foram pré-medicados, e em que o estudo não pode ser reagendado facilmente, bem como para os pacientes de emergência/internados em que o uso do esquema oral pode atrasar ou atrapalhar as condutas terapêuticas⁽¹⁾. Em raras situações em que a urgência para a realização do exame ultrapassa os benefícios da pré-medicação, os pacientes de alto risco podem receber o meio de contraste sem o uso da pré-medicação, de acordo com o ACR⁽¹⁾.

As orientações da ESUR⁽³⁾ diferem do ACR⁽¹⁾, uma vez que o *guideline* europeu não recomenda a pré-medicação. A justificativa é baseada nos dados científicos insuficientes sobre a efetividade do uso da pré-medicação em pacientes de risco⁽³⁾. Para todos os pacientes que farão uso de meio de contraste iodado, a ESUR⁽³⁾ recomenda o uso de meios de contraste não iônicos. Para os pacientes de alto risco, recomenda-se considerar utilizar uma classe de meio de contraste diferente da que o paciente apresentou reação adversa prévia, preferencialmente após consultar um alergologista, porém sem a necessidade da pré-medicação⁽³⁾.

A Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) publicou, em 2016, um posicionamento sobre a pré-medicação em meios de contraste, indicando-a para aqueles pacientes com reação prévia ao meio de contraste, cujo quadro clínico tenha sido moderado ou grave⁽²⁰⁾. A ASBAI afirma que não há necessidade de pré-medicação para os casos de reação prévia leve ao meio de contraste, alergia a substâncias (alimentos ou medicamentos), asma ou atopia⁽²⁰⁾.

O quadro 3 resume as indicações de pré-medicação de acordo com as recomendações do ACR⁽¹⁾, ESUR⁽³⁾ e ASBAI⁽²⁰⁾.

QUADRO 3 – Orientações quanto ao uso de pré-medicação de acordo com o ACR⁽¹⁾, ESUR⁽³⁾ e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI)⁽²⁰⁾

Recomendações sobre o uso da pré-medicação	
ACR	Pré-medicação deve ser considerada em pacientes com reação adversa prévia à mesma classe de meio de contraste
ESUR	Pré-medicação não é recomendada
ASBAI	Pré-medicação é indicada em casos de reação prévia ao contraste, desde que moderada ou grave

Regimes de pré-medicação

Os regimes de pré-medicação mais utilizados na prática clínica estão listados no quadro 4, podendo ser utilizados regimes eletivos por via oral com protocolo de 12 ou 13 horas ou regimes de urgência intravenoso, dependendo da situação clínica de cada paciente. Vale ressaltar que, na maioria das vezes, a pré-medicação oral é preferível quando comparada à intravenosa devido ao menor custo, maior conveniência e mais suporte de literatura^(1,11). A duração mínima da corticoterapia profilática necessária para ser eficaz ainda é incerta, com estudos de Lasser e cols.⁽¹¹⁾ e Greenberger e cols.^(16,17) demonstrando sugestões de protocolo de 12 e 13 horas, respectivamente. Os regimes de pré-medicação eletivo e de urgência recomendados pelo ACR⁽¹⁾ são próximos aos preconizados por Lasser e cols.⁽¹¹⁾ e Greenberger e cols.^(16,17).

Além do uso de corticoterapia, o uso suplementar de anti-histamínico não seletivo uma hora antes da administração do meio de contraste pode reduzir a frequência de urticária, sintomas respiratórios e angioedema⁽¹⁾. Não há estudos consistentes sobre o uso de anti-histamínicos seletivos⁽¹⁾.

QUADRO 4 – Regimes de pré-medicação para adultos, de acordo com Lasser e cols.⁽¹¹⁾, Greenberger e cols.^(16,17) e ASBAI⁽²⁰⁾

Regimes de pré-medicação mais comumente utilizados
Regime eletivo
Regime de 12 horas (Lasser)⁽¹¹⁾ <ul style="list-style-type: none">• Metilprednisolona 32 mg VO 12 horas antes;• Metilprednisolona 32 mg VO 2 horas antes.
Regime de 12 horas* (ASBAI)⁽²⁰⁾ <ul style="list-style-type: none">• Prednisolona 32 mg VO 12 horas antes;• Prednisolona 32 mg VO 2 horas antes;• Fexofenadina 180 mg VO 1 hora antes ou difenidramina 50 mg VO 1 hora antes.
Regime de 13 horas (Greenberger)^(16,17) <ul style="list-style-type: none">• Prednisona 50 mg VO 13 horas antes;• Prednisona 50 mg VO 7 horas antes;• Prednisona 50 mg VO 1 hora antes;• Difenidramina 50 mg VO 1 hora antes.
Regime de 13 horas* (ASBAI)⁽²⁰⁾ <ul style="list-style-type: none">• Prednisona 50 mg VO 13 horas antes;• Prednisona 50 mg VO 7 horas antes;• Prednisona 50 mg VO 1 hora antes;• Fexofenadina 180 mg VO 1 hora antes ou difenidramina 50 mg VO 1 hora antes.

Regime de urgência

Greenberger⁽¹⁸⁾

- Hidrocortisona 200 mg IV imediatamente;
- Hidrocortisona 200 mg IV a cada 4 horas até o exame;
- Difenhidramina 50 mg IV 1 hora antes.

ASBAI^{(20)***}

- Metilprednisolona** 40 mg IV ou hidrocortisona 200 mg IV de 4 a 6 horas antes;
- Difenhidramina 50 mg IV 1 hora antes.

* Se VO não for possível, administrar hidrocortisona 200 mg IV 4-6 horas antes do exame + difenhidramina.

** Se alergia a metilprednisolona: usar dexametasona 7,5 mg IV ou betametasona 6mg IV, 4 a 6 horas antes.

*** Para exames a serem realizados com emergência, usar apenas a difenhidramina 50 mg IV, pois o corticoide não tem eficiência com menos de 4-6 horas.

Não fazer a difenhidramina em pacientes hipotensos.

IV= intravenoso; VO = via oral.

Riscos de pré-medicação

Os riscos diretos do uso de pré-medicação são pequenos, com relatos de leucocitose e hiperglicemia transitória após corticoterapia^(1,10) e sonolência após uso de difenhidramina⁽¹⁾.

Os riscos indiretos estão relacionados ao atraso da realização do exame, podendo haver atraso na conduta diagnóstica e terapêutica, com consequente aumento do tempo de internação, do risco de infecções e morbimortalidade⁽¹⁹⁾.

Reações *breakthrough*

Reações *breakthrough* são aquelas reações que acontecem mesmo após a administração da corticoterapia profilática^(1,10). Essas reações são raras e geralmente (81%) são semelhantes em gravidade à primeira reação do paciente⁽²¹⁾. Dessa maneira, evitar o uso de meio de contraste em pacientes com antecedente de reação *breakthrough* grave da mesma classe de contraste pode ser preferível do que usar a pré-medicação⁽¹⁰⁾.

A incidência de reações *breakthrough* após uso da pré-medicação pode variar de 0,5% para pacientes com reação prévia ao meio de contraste, 4,7% para pacientes com reação prévia ao contraste e com fatores de risco relacionados à atopia ou outras alergias, e de 12% em caso de reação *breakthrough* prévia⁽¹⁰⁾.

ESCOLHA DO MEIO DE CONTRASTE

Com o intuito de minimizar as chances de ocorrência de reação aguda de hipersensibilidade ao meio de contraste iodado, a ESUR⁽³⁾ orienta usar preferencialmente os meios de contraste não iônicos, os quais estão associados a um risco quatro a cinco vezes menores de reação adversa comparado aos meios de contraste de alta osmolalidade e iônicos⁽⁶⁾.

Para os pacientes com reação prévia a meio de contraste que farão estudos contrastados (com meio de contraste iodado ou à base de gadolínio), sugere-se utilizar uma diferente classe de meio de contraste ou, caso não seja possível, utilizar outro meio de contraste dentro da mesma classe, uma vez que essas medidas podem auxiliar na redução da probabilidade de uma reação adversa futura^(1,3,22). Park e cols.⁽²³⁾ sugeriram que a troca do meio de contraste pode até ser mais efetiva do que o uso da pré-medicação.

PRÉ-AQUECIMENTO DO MEIO DE CONTRASTE

O pré-aquecimento do meio de contraste iodado é uma medida amplamente utilizada na prática clínica. O aquecimento pode reduzir a viscosidade e resistência do meio de contraste, facilitando sua injeção intravascular, diminuindo o desconforto dos pacientes e as chances de extravasamento^(1,24,25). Estes achados são mais consistentes na literatura quando utilizados meios de contraste de alta viscosidade⁽²⁶⁾.

Apesar das evidências serem mais consistentes em relação à associação do aquecimento dos meios de contraste iodados com a redução da viscosidade e alteração da sua cinética de injeção intravascular, alguns estudos sugerem que o aquecimento pode reduzir de forma significativa a frequência de reações adversas agudas, principalmente em meios de contraste de alta viscosidade^(25,26).

Sugestões quanto ao pré-aquecimento

O quadro 5 lista algumas sugestões para o aquecimento dos meios de contraste iodados, de acordo com o ACR⁽¹⁾.

QUADRO 5 – Sugestões para o aquecimento de meio de contraste iodado à temperatura corporal (37°C), de acordo com o ACR⁽¹⁾

Circunstâncias em que o pré-aquecimento pode ser útil para minimizar complicações e melhorar a opacificação vascular
Injeção intravenosa de meio de contraste de baixa osmolalidade quando fluxo > 5 mL/segundo;
Injeção intravenosa de meio de contraste de alta viscosidade;
Injeção intravenosa de meio de contraste em estudos dinâmicos arteriais (em que é necessária otimização do tempo e pico de realce);
Injeção intra-arterial de meio de contraste com cateter de pequeno calibre (≤ 5 Gauge).

Para meios de contraste à base de gadolínio, geralmente administra-se à temperatura ambiente (15 a 30° C) e, de acordo com as bulas, não devendo ser aquecidos para aplicações clínicas de rotina⁽¹⁾.

JEJUM

O jejum para o uso de meio de contraste iodado intravenoso foi instituído na época em que eram utilizados meios de contraste iônicos e de alta osmolalidade, quando a taxa de complicações eméticas era de 4,58% para náuseas e 1,84% para vômitos, com o potencial de acarretar aspiração, com consequente pneumonia^(27,28).

Com a introdução dos meios de contraste de baixa osmolalidade, a frequência de reações adversas reduziu, variando entre 1% a 3%, sendo que as taxas de complicações eméticas também foram reduzidas para 0,3%⁽²⁸⁾. Apesar da menor frequência de complicações eméticas, os protocolos de jejum para uso de meios de contraste iodados, mesmo que de baixa osmolalidade, não foram modificados em parte dos serviços de imagem. Atualmente, o tempo de jejum para sólidos é muito variável em diversos serviços, sendo observado tempo de jejum de 0 a 12 horas⁽²⁷⁾, mas habitualmente variando de 4 a 6 horas⁽²⁸⁾.

Jejum X efeitos adversos após exames tomográficos contrastados

Existe uma tendência em acreditar que as complicações eméticas relacionadas ao meio de contraste ocorram com maior frequência quando o estômago está cheio. Um estudo controlado e randomizado realizado por Wagner e cols.⁽²⁹⁾ comparou dois grupos submetidos a exames tomográficos com contraste intravenoso não iônico, sendo um com jejum de no mínimo quatro horas e outro sem restrição de alimentos e líquidos. Neste estudo, não houve diferença estatisticamente sig-

nificativa na taxa de complicações agudas ou de reações adversas tardias entre os dois grupos avaliados, sendo que, em número, as complicações agudas foram pouco mais prevalentes no grupo com jejum (0,4% versus 0%)⁽²⁹⁾.

Oowaki e cols.⁽³⁰⁾ demonstraram que, após o uso de meios de contraste de alta osmolalidade e baixa osmolalidade, a incidência de náuseas e vômitos foi maior com tempo de jejum mais prolongado.

Segundo Maltby e cols.⁽³¹⁾, um tempo de jejum de mais de três horas pode reduzir o volume do conteúdo gástrico, mas também diminui o pH, aumentando o risco de complicação na pneumonia aspirativa.

Em um estudo prospectivo conduzido em um centro oncológico, realizado com pacientes ambulatoriais submetidos a estudos tomográficos com meio de contraste iodado não iônico, Barbosa e cols.⁽²⁸⁾ não demonstraram diferença estatisticamente significativa na frequência de reações adversas entre o grupo de jejum de quatro horas e o outro grupo sem jejum (refeição leve realizada dentro de uma hora antes do exame). Além disso, observou-se uma frequência muito baixa das reações adversas na população estudada (1,5% no grupo de jejum versus 0,9% no grupo sem jejum), não havendo relato de pneumonia aspirativa⁽²⁸⁾. Uma vez que a população estudada apresentava um nível de consciência preservado, os autores acreditam que o risco de aspiração esteja mais relacionado ao nível de consciência durante o exame ou à presença de lesões esofágicas associadas (por exemplo, fístulas traqueoesofágicas) do que ao uso do meio de contraste propriamente dito⁽²⁸⁾.

Em estudos com preparo com água via oral e meio de contraste iodado não iônico de baixa osmolalidade intravenoso, a chamada hidro-TC, não foi reportado nenhum incidente relacionado à aspiração⁽²⁷⁾.

Apesar dos estudos mencionados, devemos ponderar o uso do preparo com jejum de sólido previamente ao uso do meio de contraste. Pacientes necessitam, ainda, realizar jejum em exames tomográficos de abdome e pelve, principalmente para estudos gastrointestinais, uma vez que eles podem necessitar de ingesta de contraste via oral, sendo mais confortável quando o estômago está previamente vazio⁽²⁷⁾. Entretanto, a necessidade do jejum pode impactar no agendamento dos exames, bem como os pacientes em jejum prolongado tendem a ser mais ansiosos e menos colaborativos no estudo⁽²⁸⁾.

É importante também reavaliarmos o jejum de líquidos. A redução de ingesta hídrica acarreta modificação na hidratação do paciente, o que pode aumentar o risco de ocorrência de injúria renal após o uso meio de contraste (IRA-PC), principalmente em pacientes de risco. Apesar de haver controvérsia sobre a existência ou importância relativa desta entidade, é conveniente manter o paciente hidratado antes do uso de meio de contraste iodado. Considerando-se que a hidratação intravenosa profilática é impraticável nos pacientes ambulatoriais, a omissão do jejum de líquidos é oportuna nesses pacientes⁽²⁷⁾.

Tempo de esvaziamento gástrico

O tempo de esvaziamento gástrico de líquidos não contendo partículas maiores que 2 mm é de cerca de 50% em 10 a 20 minutos, 90% em uma hora e

virtualmente 100% em duas horas. Para alimentos sólidos, o esvaziamento gástrico ocorre em mais horas⁽³²⁾.

Orientações quanto ao jejum

Não existem diretrizes bem estabelecidas quanto à realização de jejum antes de exames de imagem, variando muito e dependendo do país e das instituições^(27,28).

De acordo com a *French Society of Radiology*⁽³³⁾, o jejum para exames contrastados de tomografia computadorizada não é recomendado. Barbosa e cols.⁽²⁸⁾ e Lee e cols.⁽²⁷⁾ afirmam que o jejum antes de estudos tomográficos não oferece nenhum benefício adicional aos pacientes, exceto quando o estudo requer algum preparo especial, como estudos gastrointestinais, bem como exames com anestesia ou sedação.

Segundo a ESUR⁽³⁾, o jejum não é recomendado antes da administração de meios de contraste iodados não iônicos iso ou hipo-osmolares ou para meios de contraste à base de gadolínio. Não há recomendações do ACR⁽¹⁾ quanto ao tema.

Segundo as diretrizes da *American Society of Anaesthesiology* (ASA) e da *European Society of Anaesthesiology* (ESA), é recomendado jejum de seis horas para alimentos sólidos e líquidos contendo resíduos para adultos e crianças que serão submetidos à anestesia⁽³⁴⁻³⁶⁾.

Com todas as considerações aqui previamente descritas, em pacientes colaborativos, temos a seguinte sugestão quanto ao preparo de exames com uso do meio de contraste iodado intravenoso (quadro 6).

QUADRO 6 – Sugestão para jejum em exames tomográficos com meios de contraste iodados

Exame	Tempo de jejum de líquido (não gasoso, não alcoólico, não gorduroso)	Tempo de jejum de sólido
TC abdome (gastrointestinal)	2 horas	4 horas
TC não abdome	Sem jejum	Sem jejum

Existem condições especiais que necessitam ser avaliadas individualmente e em cada serviço, como exames cujo foco de estudo são alças intestinais (enterografia por TC, colonoscopia virtual, ou, ainda, ressonância magnética, por exemplo) ou pacientes não colaborativos, claustrofóbicos que possivelmente necessitarão fazer o exame sob anestesia ou sedação.

Exames realizados em caráter de urgência e emergência devem ser avaliados individualmente e eventualmente não necessitarão do jejum, devido à urgência clínica e necessidade de conduta rápida.

REFERÊNCIAS

1. Members of the ACR Committee on Drugs and Contrast Media. ACR Manual on Contrast Media [Internet]. American College of Radiology. 2020. Available from: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf
2. Beckett KR, Moriarity AK, Langer JM. Safe use of contrast media: What the radiologist needs to know. *RadioGraphics* [Internet]. 2015;35(6):1738–50. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.2015150033>
3. Contrast Media Safety Committee. ESUR Guidelines on Contrast Agents v10.0 [Internet]. European Society of Urogenital Radiology. 2018. Available from: http://www.esur.org/fileadmin/content/2019/ESUR_Guidelines_10.0_Final_Version.pdf
4. Van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, Bongartz G, Bellin M-F, Bertolotto M, et al. Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients. *Eur Radiol* [Internet]. 2018 Jul 7;28(7):2856–69. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00330-017-5247-4>
5. Lee J-H, Kwon OY, Park S-Y, Seo B, Won H-K, Kang Y, et al. Validation of the prescreening intradermal skin test for predicting hypersensitivity to iodinated contrast media: A prospective study with ICM challenge. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2019 Aug;1–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.08.001>
6. Clement O, Webb JAW. Acute adverse reactions to contrast media: Mechanisms and prevention. *Contrast Media* [Internet]. 2014. p. 51–60. Available from: http://link.springer.com/10.1007/174_2013_926
7. Sánchez-Borges M, Aberer W, Brockow K, Celik GE, Cernadas J, Greenberger PA, et al. Controversies in drug allergy: Radiographic contrast media. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2019;7(1):61–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.06.030>
8. Schrijvers R, Breynaert C, Ahmedali Y, Bourrain JL, Demoly P, Chiriac AM. Skin testing for suspected iodinated contrast media hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2018;6(4):1246–54. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.10.040>
9. Kwon OY, Lee JH, Park SY, Seo B, Won HK, Kang Y, et al. Novel strategy for the prevention of recurrent hypersensitivity reactions to radiocontrast media based on skin testing. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2019;7(8):2707–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.04.036>
10. Davenport MS, Cohan RH. The evidence for and against corticosteroid prophylaxis in at-risk patients. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 2017;55(2):413–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcl.2016.10.012>
11. Lasser EC, Berry CC, Talner LB, Santini LC, Lang EK, Gerber FH, et al. Pretreatment with corticosteroids to alleviate reactions to intravenous contrast material. *N Engl J Med* [Internet]. 1987 Oct;317(14):845–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198710013171401>
12. Lasser EC, Berry CC, Mishkin MM, Williamson B, Zheutlin N, Silverman JM. Pretreatment with corticosteroids to prevent adverse reactions to nonionic contrast media. *Am J Roentgenol* [Internet]. 1994 Mar;162(3):523–6. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/ajr.162.3.8109489>

13. O'Malley RB, Cohan RH, Ellis JH, Caoili EM, Davenport MS, Dillman JR, et al. A survey on the use of premedication prior to iodinated and gadolinium-based contrast material administration. *J Am Coll Radiol*. 2011;8(5):345–54.
14. Morcos SK. Acute serious and fatal reactions to contrast media: Our current understanding. *Br J Radiol*. 2005;78(932):686–93.
15. 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* [Internet]. 1990;175(3):621–8. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.175.3.2343107>
16. Greenberger PA, Patterson R, Radin R. Two pretreatment regimens for high-risk patients receiving radiographic contrast media. *J Allergy Clin Immunol*. 1984;74:540–3.
17. Greenberger PA, Patterson R. The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;87(4):867–72.
18. Greenberger PA, Halwig JM, Patterson R, Wallemark CB. Emergency administration of radiocontrast media in high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 1986 Apr;77(4):630–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/009167498690357X>
19. Davenport MS, Mervak BM, Ellis JH, Dillman JR, Reed Dunnick N, Cohan RH. Indirect cost and harm attributable to Oral 13-hour inpatient corticosteroid Prophylaxis before contrastenhanced cT1. *Radiology*. 2016;279(2):492–501.
20. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. Posicionamento da ASBAI sobre contrastes em radiologia: Informações e orientações sobre a utilização da pré-medicação [Internet]. Online. 2016. Available from: http://www.sbai.org.br/imagebank/2016-09-26-USO-DE-CONTRASTYE-IODADO_Sem-Papel-Carta.pdf
21. Freed KS, Leder RA, Alexander C, DeLong DM, Kliewer MA. Breakthrough adverse reactions to low-osmolar contrast media after steroid premedication. *Am J Roentgenol*. 2001;176(6):1389–92.
22. Park HJ, Son JH, Kim T-B, Kang MK, Han K, Kim EH, et al. Relationship between lower dose and injection speed of iodinated contrast material for CT and acute hypersensitivity reactions: An observational study. *Radiology* [Internet]. 2019 Dec;293(3):565–72. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2019190829>
23. Park HJ, Park JW, Yang MS, Kim MY, Kim SH, Jang GC, et al. Re-exposure to low osmolar iodinated contrast media in patients with prior moderate-to-severe hypersensitivity reactions: A multicentre retrospective cohort study. *Eur Radiol* [Internet]. 2017;27(7):2886–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-016-4682-y>
24. Thomsen HS. Iodine-based contrast medium temperature and adverse reactions. *Contrast Media* [Internet]. 2014. p. 61–2. Available from: http://link.springer.com/10.1007/174_2013_880
25. Vergara M, Seguel S. Adverse reactions to contrast media in CT: effects of temperature and ionic property. *Radiology* [Internet]. 1996 May;199(2):363–6. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.199.2.8668779>
26. Davenport M, Wang C, Bashir M. Rate of contrast material extravasations and allergic-like reactions: Effect of extrinsic warming of low-osmolality iodinated CT contrast material to 37° C. *Radiology* [Internet]. 2012;262(2):475–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3267082/%5Cnhttp://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiol.11111282>

27. Lee B-Y, Ok J-J, Elsayed AAA, Kim Y, Han DH. Preparative fasting for contrast-enhanced CT: reconsideration. *Radiology*. 2012;263(2):444–50.
28. Barbosa P, Bitencourt A, Tyng C, Cunha R, Travesso D, Almeida M, et al. Preparative fasting for contrast-enhanced CT in a cancer center: A new approach. *Am J Roentgenol*. 2018;210(5):941–7.
29. Wagner H, Evers J, Hoppe M, Klose K. Must the patient fast before intravascular injection of a non-ionic contrast medium? Results of a controlled study. 1997;5:370–5.
30. Oowaki K, Saigusa H, Ojiri H. Relationship between oral food intake and nausea caused by intravenous injection of iodinated contrast material. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. 1994;54:476–479.
31. Maltby J, Lewis P, Martin A, Sutheriand L. Gastric fluid volume and pH in elective patients following unrestricted oral fluid until three hours before surgery. *Can J Anaesth*. 1991;May(38):425–9.
32. Minami H, Mccallum RW. The physiology and pathophysiology of gastric emptying in humans. *Gastroenterology* [Internet]. 1984;86(6):1592–610. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(84\)80178-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(84)80178-X)
33. Comité Interdisciplinaire de Recherche et de Travail sur les Agents de Contraste en Imagerie (CIRTACI). Recommendation for the Use of Contrast Media Prescribing: Prescribing Fasting Before a Radiological Examination Requiring the Use of Iodinated Contrast Media [Internet]. Société Française de Radiologie website. 2005. p. 1–2. Available from: <http://www.sfrnet.org/data/upload/files/a7e7222e420ac736c1256b6c0044cb07/contrast-media-prescribing-fasting.pdf>
34. Apfelbaum J, Caplan R, Connis R, Epstein B, Nickinovich D, Warner M. Practice Guidelines for Preoperative Fasting and the use of pharmacologic agents to reduce risk of pulmonary aspiration: Application to healthy patients undergoing elective procedures. *Anesthesiology*. 1999;90(3):896–905.
35. Smith I, Kranke P, Murat I, Smith A, O’Sullivan G, Søreide E, et al. Perioperative fasting in adults and children: Guidelines from the european society of anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2011;28(8):556–69.
36. Schmitz A, Kellenberger CJ, Liamlahi R, Fruehauf M, Klaghofer R, Weiss M. Residual gastric contents volume does not differ following 4 or 6 h fasting after a light breakfast - A magnetic resonance imaging investigation in healthy non-anaesthetised school-age children. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56(5):589–94.

Capítulo 9

INTERVALO ENTRE AS INJEÇÕES DE MEIOS DE CONTRASTE

Cecília T. de Aguiar Moeller Achcar

doi: <http://dx.doi.org/10.46664/meios-de-contraste-9>

● ORIENTAÇÕES SEGUNDO A VERSÃO 10.0 (2018) DAS DIRETRIZES DA *EUROPEAN SOCIETY OF UROGENITAL RADIOLOGY (ESUR)*⁽¹⁹⁾

- Intervalo entre duas doses de meio de contraste iodado ou entre duas doses de meio de contraste à base de gadolínio
- Intervalo entre dose de meio de contraste iodado e dose de meio de contraste à base de gadolínio
- Diálise e uso de meio de contraste

● ORIENTAÇÕES SEGUNDO A VERSÃO 2020 DAS DIRETRIZES DO *AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY (ACR)*⁽²⁰⁾

- Intervalo entre duas doses de meio de contraste iodado
- Diálise e uso de meio de contraste

● ORIENTAÇÕES SEGUNDO A 3ª EDIÇÃO DAS DIRETRIZES DO *THE ROYAL COLLEGE OF RADIOLOGISTS (RCR)*⁽²¹⁾

- Intervalo entre injeção de meios de contraste à base de gadolínio

● CONSIDERAÇÕES FINAIS

PONTOS-CHAVE

- Sempre avaliar a real necessidade do uso de meio de contraste em exames radiológicos.
- Se o exame contrastado for realmente necessário, a menor quantidade possível de contraste deve ser utilizada.
- Um intervalo mínimo entre as doses de meio de contraste é recomendado de acordo com as diretrizes existentes, que de modo geral orientam:
 - Se função renal normal ou $\text{TFGe} > 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$: intervalo de 4 horas (entre doses da mesma classe ou entre classes diferentes de meio de contraste);
 - Se $\text{TFGe} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ou diálise: intervalo de 48 horas entre injeções de contraste iodado; intervalo de 7 dias entre duas injeções de contraste à base de gadolínio ou entre classes diferentes de meio de contraste (iodado e gadolínio).
- Pacientes em diálise: não é necessário modificar a rotina dialítica após uso de meio de contraste iodado. Para meio de contraste à base de gadolínio, uma sessão de diálise deve ser realizada logo após a injeção do contraste (< 24 horas).

Exames de imagem, como a radiografia, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), têm sido amplamente utilizados nas últimas décadas contribuindo para o diagnóstico, estadiamento e acompanhamento de diferentes desordens. A utilização de meios de contraste radiológicos permite aumentar a sensibilidade e a especificidade dos exames de imagem por aprimorarem a visualização das lesões, bem como aumentar o contraste entre as estruturas adjacentes. Dessa maneira, nos últimos anos, o uso de meios de contraste, principalmente por via intravenosa, tem aumentado consideravelmente⁽¹⁻⁴⁾.

Neste capítulo, abordaremos os meios de contrastes mais comumente usados na prática clínica, que são os meios de contraste iodados (habitualmente utilizados para os exames radiográficos e tomográficos) e os meios de contraste à base de gadolínio (geralmente utilizados na RM).

Após administração intravascular, os meios de contraste são rapidamente distribuídos do meio intravascular para o espaço intersticial e, na sua grande maioria, são eliminados quase que exclusivamente por filtração glomerular⁽⁵⁻⁷⁾. É por este motivo que a função renal do paciente é um fator extremamente importante a ser considerado ao se realizar exames contrastados.

Em pacientes com função renal normal, a meia-vida do meio de contraste iodado administrado por via intravenosa é de aproximadamente duas horas e, no caso do meio de contraste à base de gadolínio, geralmente por volta de 90 minutos. Desta maneira, mais de 75% dos meios de contraste são eliminados em 4 horas

e quase 100% são eliminados da corrente sanguínea nas primeiras 24-48 horas⁽⁷⁻⁹⁾. No entanto, em pacientes com função renal reduzida, a meia-vida de eliminação pode aumentar em até 40 horas ou mais^(5,7).

Tanto os meios de contrastes iodados como os à base de gadolínio são relativamente seguros em relação a reações adversas, as quais são pouco frequentes. Quando ocorrem, as reações adversas não renais agudas podem ser do tipo não hipersensibilidade (fisiológicas/tóxicas) ou de hipersensibilidade (anafilatóides), sendo mais comum em meios de contrastes iodados iônicos e de alta osmolalidade. Como possível reação adversa aguda renal, temos a insuficiência renal aguda pós-contraste (IRA-PC), geralmente atribuída à injeção de meio de contraste iodado, principalmente de alta osmolalidade, cujo tema gera preocupação na prática clínica e que foi mais bem abordado em capítulo específico. Dentre as reações adversas tardias, pode-se ocorrer a fibrose sistêmica nefrogênica (FSN) após o uso de meios de contraste à base de gadolínio, principalmente do tipo linear^(5,10-15).

Todos os novos conceitos para aumentar a eficácia dos meios de contraste também devem considerar os altos padrões de segurança clínica. Existe um consenso de que a administração de vários meios de contraste dentro de um curto intervalo de tempo pode colocar os pacientes em risco para reações adversas renais e não renais. É por esta razão que pacientes com doenças recorrentes e/ou crônicas apresentam um risco maior de IRA-PC por serem submetidos repetidamente às injeções de meios de contraste iodados durante os exames^(5,10-15).

Outros exemplos de pacientes com fator de risco para desenvolver disfunção renal permanente após a administração de meios de contraste iodados são aqueles que já apresentaram alguma diminuição da função renal ou com doença renal crônica moderada ou grave. Um paciente que apresenta doença renal crônica antes da administração do meio de contraste tem 5 a 10 vezes mais chances de desenvolver IRA-PC do que os pacientes da população em geral⁽¹⁶⁾. Além disso, existe a preocupação do desenvolvimento de FSN em pacientes com disfunção renal e que foram submetidos a exames com meio de contraste à base de gadolínio, principalmente com o uso de contrastes de alto risco para FSN⁽¹²⁾.

Desta forma, a otimização do intervalo clínico entre repetidas doses de meios de contraste é extremamente importante para a prevenção da ocorrência de IRA-PC na prática clínica⁽¹⁵⁻¹⁸⁾.

O escopo deste capítulo é trazer as principais diretrizes atualmente disponíveis sobre o intervalo necessário entre as injeções de contraste, tanto para os meios de contraste iodados como para os meios de contraste à base de gadolínio.

ORIENTAÇÕES SEGUNDO A VERSÃO 10.0 (2018) DAS DIRETRIZES DA *EUROPEAN SOCIETY OF UROGENITAL RADIOLOGY (ESUR)*⁽¹⁹⁾

Intervalo entre duas doses de meio de contraste iodado ou entre duas doses de meio de contraste à base de gadolínio

De acordo com as diretrizes da *European Society of Urogenital Radiology (ESUR)*, versão 10.0⁽¹⁹⁾, cerca de 75% dos meios de contrastes iodados ou dos meios de contrastes à base de gadolínio são eliminados em até quatro horas após sua administração. O quadro 1 demonstra as recomendações da ESUR para cada condição clínica.

QUADRO 1 – Intervalo de injeções entre duas doses de meio de contraste iodado ou entre duas doses de contraste à base de gadolínio, de acordo com a ESUR⁽¹⁹⁾

Condições clínicas	Intervalo mínimo de injeção entre a mesma classe de meio de contraste	
	Meio de contraste iodado	Meio de contraste à base de gadolínio
Função renal normal ou reduzida de forma moderada (TFGe > 30 mL/min/1,73 m ²)	4 horas	4 horas
Função renal reduzida de forma severa (TFGe < 30 mL/min/1,73 m ²)	48 horas	7 dias
Diálise	48 horas (se ainda houver função renal remanescente)	7 dias

TFGe: taxa de filtração glomerular estimada.

Intervalo entre dose de meio de contraste iodado e dose de meio de contraste à base de gadolínio

Na prática diária, muitas vezes é necessária a administração de contraste iodado e de meio de contraste à base de gadolínio no mesmo dia, seja para melhorar

a eficácia diagnóstica dos exames de TC e de RM, seja pela própria praticidade do paciente.

Os meios de contraste à base de gadolínio podem determinar aumento da atenuação em exames tomográficos, causando assim falsas interpretações dos resultados na TC quando excretados no trato urinário. Portanto, aconselha-se⁽¹⁹⁾:

- Para exames abdominais: TC deve ser feita antes da RM.
- Para exames cerebrais ou de tórax: não existe uma ordem recomendada; tanto a TC como a RM pode ser feita primeiro.

Além disso, com o intuito de reduzir qualquer potencial de nefrotoxicidade, a ESUR⁽¹⁹⁾ recomenda os intervalos entre as doses de meios de contraste iodados e meios de contraste à base de gadolínio detalhados no quadro 2.

QUADRO 2 – Intervalo de injeções entre meio de contraste iodado e meio de contraste à base de gadolínio, de acordo com a ESUR⁽¹⁹⁾

Condições clínicas	Intervalo mínimo de injeção entre classes diferentes de meio de contraste
Função renal normal ou reduzida de forma moderada (TFGe > 30 mL/min/1,73 m ²)	4 horas (preferir realizar TC antes de RM para estudos abdominais)
Função renal reduzida de forma severa (TFGe < 30 mL/min/1,73 m ²)	7 dias
Diálise	7 dias

TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; TC: tomografia computadorizada; RM: ressonância magnética.

Diálise e uso de meio de contraste

Tanto os meios de contraste iodados como os meios de contraste à base de gadolínio podem ser removidos por hemodiálise ou por diálise peritoneal. Porém, não existe evidência de que a hemodiálise proteja os pacientes com função renal comprometida de desenvolverem IRA-PC ou FSN^(16,19). Ainda assim, tem-se o recomendado pelas diretrizes da ESUR^(16,19):

QUADRO 3 – Orientações para pacientes dialíticos que serão submetidos a exames contrastados, de acordo com a ESUR^(16,19)

Paciente em diálise	Meio de contraste iodado	Meio de contraste à base de gadolínio
Hemodiálise	Correlação do horário entre a injeção do contraste iodado com a sessão de hemodiálise é desnecessária.	Correlação do horário entre a injeção do contraste à base de gadolínio com a sessão de hemodiálise é recomendada.
	Sessão extra de hemodiálise para remover o meio de contraste iodado é desnecessária.	Sessão extra de hemodiálise para remover o meio de contraste à base de gadolínio é recomendada o mais breve possível após a injeção do contraste.
Diálise peritoneal contínua	Hemodiálise para remover o meio de contraste iodado é desnecessária.	A necessidade da hemodiálise deve ser discutida com o médico do paciente.

ORIENTAÇÕES SEGUNDO A VERSÃO 2020 DAS DIRETRIZES DO AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY (ACR)⁽²⁰⁾

Com relação aos contrastes iodados, as diretrizes desenvolvidas pelo *American College of Radiology (ACR)*⁽²⁰⁾ foram elaboradas somente para o uso de meios de contrastes não iônicos, de baixa osmolalidade ou iso-osmolares.

A meia-vida plasmática dos meios de contraste iodados e daqueles à base de gadolínio administrados por via intravenosa é em torno de duas horas, de acordo com o ACR⁽²⁰⁾. Desta maneira, em pacientes com função renal normal, quase 100% dos meios de contraste são excretados em 24 horas.

Intervalo entre duas doses de meio de contraste iodado

Considerando-se a meia-vida plasmática dos contrastes, o ACR⁽²⁰⁾ recomenda o intervalo mínimo de 24 horas entre duas doses de contraste iodado. Este intervalo poderia ser diminuído em situações de urgência, avaliando-se sempre a necessidade do meio de contraste, juntamente com a função renal do paciente. O ACR⁽²⁰⁾ destaca também que múltiplas doses de meio de contraste iodado em intervalos curtos (< 24 horas) é considerado fator de risco para IRA-PC.

O ACR não faz menção de intervalo de injeção entre doses de meios de contraste à base de gadolínio ou entre classes diferentes de meios de contraste.

Diálise e uso de meio de contraste

a. Meio de contraste iodado: a maioria dos meios de contrastes iodados de baixa osmolalidade não está ligada a proteínas e possui peso molecular relativamente baixo, sendo, portanto, facilmente eliminado por diálise. A menos que um volume muito grande do meio de contraste seja administrado ou que haja disfunção cardíaca substancial, não há necessidade de diálise urgente após a administração intravascular do contraste iodado⁽²⁰⁾.

b. Meio de contraste à base de gadolínio: se for necessário realizar um exame de RM com contraste em um paciente com doença renal em estágio terminal ou em diálise crônica, o comitê do ACR⁽²⁰⁾ contraindica o uso de meios de contraste do Grupo I e recomenda o uso de meios de contraste do grupo II, que são:

GRUPO I - Agentes associados a maior número de casos de FSN:

- Gadodiamida (Omniscan® – GE);
- Gadopentetato de dimeglumina (Magnevist® – Bayer);
- Gadoversetamida (Optimark® – Guerbet).

GRUPO II - Agentes associados a poucos casos de FSN ou casos não confirmados:

- Gadobenato de dimeglumina (MultiHance® – Bracco);
- Gadobutrol (Gadovist® – Bayer);
- Gadoterato de meglumina (Dotarem® – Guerbet);
- Gadoteridol (ProHance® – Bracco).

Também é indicado que os exames eletivos de RM com meio de contraste à base de gadolínio sejam realizados o mais próximo possível da sessão de hemodiálise (com a realização da hemodiálise imediatamente após a RM), embora não esteja comprovado até o momento que isso possa reduzir a probabilidade de desenvolvimento da FSN.

Alguns especialistas ainda recomendam várias sessões de diálise após a administração do contraste à base de gadolínio, com tempo de diálise prolongado e taxas e volumes de fluxo aumentados para facilitar a depuração do contraste, embora os benefícios adicionais permaneçam especulativos⁽²⁰⁾. Entretanto, o ACR acredita que, se usados os meios de contraste do Grupo II, como o risco de FSN é muito baixo ou possivelmente inexistente, não há necessidade de realizar repetidas sessões de diálise.

ORIENTAÇÕES SEGUNDO A 3ª EDIÇÃO DAS DIRETRIZES DO THE ROYAL COLLEGE OF RADIOLOGISTS (RCR)⁽²¹⁾

As diretrizes do RCR⁽²¹⁾ mencionam o intervalo de injeções apenas para os meios de contraste à base de gadolínio, o qual é recomendado para pacientes com função renal alterada e para o período perioperatório de transplante hepático.

Intervalo entre injeção de meios de contraste à base de gadolínio

Em pacientes com disfunção renal crônica moderada (TFGe 30-59 mL/min/1,73 m²), caso seja necessário utilizar meios de contraste de alto risco para FSN (Grupo I), deve-se utilizar a menor dose possível do meio de contraste e uma segunda dose só pode ser feita após intervalo de sete dias.

Para pacientes com disfunção renal crônica severa (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²) ou injúria renal aguda, os meios de contraste de alto risco para FSN (Grupo I) são contraindicados. Caso tenha necessidade de utilizar meio de contraste, é recomendado os de baixo risco para FSN (Grupo II), na menor dose possível, e não deve ser feita uma segunda dose com intervalo menor do que de sete dias.

Para pacientes que estão em período perioperatório de transplante hepático, é contraindicado utilizar meios de contraste de alto risco para FSN (Grupo I). Caso o uso do meio de contraste seja necessário, preferir os de baixo risco para FSN (Grupo II), na menor dose possível, e não deve ser feita uma segunda dose em um intervalo menor do que de sete dias.

Para os pacientes em diálise, deve-se programar diálise logo após o uso do meio de contraste à base de gadolínio (em até 24 horas após a injeção do contraste). Nos pacientes que não realizam diálise, não existem evidências para iniciar hemodiálise como prevenção ou tratamento de FSN.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os exames radiológicos contrastados são considerados seguros em relação a reações adversas. Entretanto, as reações adversas podem ocorrer e, muitas vezes, geram preocupação na prática clínica, principalmente as reações de hipersensibilidade, IRA após uso de meios de contraste iodados (IRA-PC) e FSN para os meios contrastes à base de gadolínio^(5,10-15). Existem medidas preventivas a serem tomadas para reduzir as chances de ocorrência dessas reações adversas, as quais foram mais bem detalhadas em capítulos específicos.

Com intuito de reduzir os riscos das reações adversas, deve-se sempre avaliar a real necessidade do uso de exame contrastado para uma elucidação diagnóstica e, caso o meio de contraste seja necessário, deve-se utilizar a menor quantidade

de possível. Além disso, um intervalo mínimo entre as doses de meios de contraste é recomendado pelas diretrizes existentes, as quais são baseadas principalmente na função renal do paciente.

A grande preocupação de injeções múltiplas de meios de contraste é o risco de desenvolver IRA-PC, e, uma vez a disfunção renal presente, pacientes que realizam meio de contraste à base de gadolínio podem apresentar risco de desenvolvimento de FSN, principalmente se utilizados os meios de contraste de alto risco para FSN (Grupo I). Dessa maneira, observamos que as recomendações sobre o intervalo de injeções podem variar na literatura, mas sempre observamos um intervalo maior para pacientes com disfunção renal.

REFERÊNCIAS

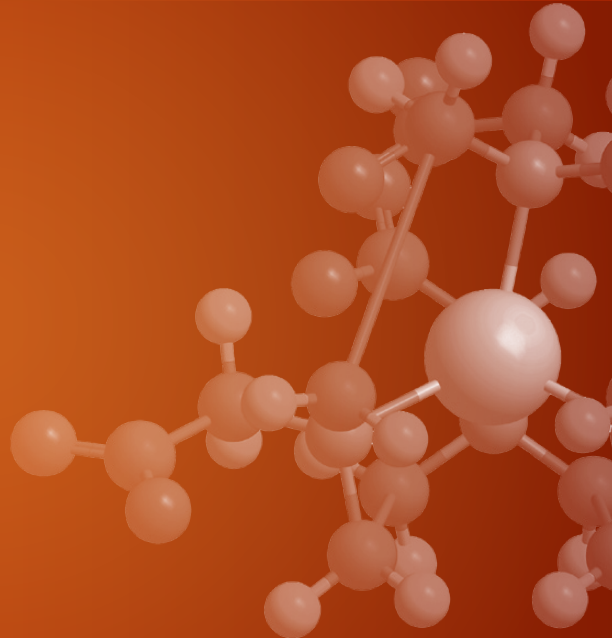
1. Juchem BC, Dall'Agnol CM, Magalhães, AM. Contraste iodado em tomografia computadorizada: prevenção de reações adversas. *Rev Bras Enferm.* 2004;57(1):57-61.
2. Fabichacki E, Carvalho AV. O meio de contraste iodado utilizado para ressonância magnética. *Engineering Sciences.* 2007;5(1):34-43.
3. Lancelot E, Froehlich J, Heine O, Desche P. Effects of gadolinium-based contrast agent concentrations (0.5M or 1.0 M) on the diagnostic performance of magnetic resonance imaging examinations: systematic review of the literature. *Acta Radiologica.* 2016; 57(11):1334–1343.
4. Robert P, Vives V, Grindel AL. Contrast-to-Dose Relationship of Gadopiclesol, an MRI Macrocytic Gadolinium-based Contrast Agent, Compared with Gadoterate, Gadobenate, and Gadobutrol in a Rat Brain Tumor Model. *Radiology.* 2020;294(1):117-126.
5. Leow KS, Wu YW, Tan CH. Renal-related adverse effects of intravenous contrast media in computed tomography. *Singapore Med J.* 2015;56(4):186-93.
6. Thomsen HS. How to avoid CIN: guidelines from the European Society of Urogenital Radiology. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(Suppl 1):i18-22.
7. Geenen RW, Kingma HJ, van der Molen AJ. Contrast-induced nephropathy: pharmacology, pathophysiology and prevention. *Insights Imaging.* 2013;4:811-20.
8. Dencausse A, Violas X, Feldman H. Pharmacokinetic profile of iobitridol. *Acta Radiol.* 1996;37(suppl.400): 25-34.
9. Lancelot E. Revisiting the pharmacokinetic profiles of gadolinium-based contrast agents: Differences in long-term biodistribution and excretion. *Invest Radiol.* 2016;51(11):691-700.
10. Balemans CE, Reichert LJ, van Schelven BI, van den Brand JA, Wetzels JF. Epidemiology of contrast material-induced nephropathy in the era of hydration. *Radiology.* 2012;263(3):706-13.
11. Maccariello E. Contrast induced nephropathy. *J Bras Nefrol.* 2016;38(4):388-389.
12. Lohrke J, Frenzel T, Endrikat J. 25 years of contrast-enhanced MRI: Developments, current challenges and future perspectives. *Adv Ther.* 2016;33(1):1-28.
13. Siddiqi NH, Coombs BD, Coldwell DM, Lin EC, Siskin GP. (2017). Contrast medium reactions. [publicação online]; 2017 [acesso em 18 dez 2019]. Disponível em <https://emedicine.medscape.com/article/422855-overview>
14. Tublin ME, Murphy ME, Tessler FN. Current concepts in contrast media-induced nephropathy. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;171:933–9.
15. Maddox TG. Adverse reactions to contrast material: recognition, prevention, and treatment. *Am Fam Physician.* 2002; 66(7):1229-1235.
16. Van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, Bongartz G, Bellin MF, Bertolotto M, et al. Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients: Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol.* 2018;28(7):2856-2869.
17. Wang Y, Ren K, Xie L, Sun W, Liu Y, Li S, et al. (2018) Effect of repeated injection of iodixanol on renal function in healthy wistar rats using functional MRI. *Biomed Res Int.* 2018; 2018: 7272485. [publicação online]; 2018 [acesso em 18 dez 2019]. Disponível em <https://doi.org/10.1155/2018/7272485>

18. Van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, Bongartz G, Bellin MF, Bertolotto M, et al. Post-contrast acute kidney injury - Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors: Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol.* 2018 Jul;28(7):2845-2855.
19. Contrast Media Safety Committee. ESUR Guidelines on Contrast Agents v10.0 [Internet]. European Society of Urogenital Radiology. 2018. Available from: http://www.esur.org/fileadmin/content/2019/ESUR_Guidelines_10.0_Final_Version.pdf
20. Members of the ACR Committee on Drugs and Contrast Media. ACR Manual on Contrast Media [Internet]. American College of Radiology. 2020. Available from: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf
21. The Royal College of Radiologists. Standards for intravascular contrast administration to adult patients. Third Edition. London: The Royal College of Radiologists, 2015. [publicação online]; 2015 [acesso em 18 dez 2019]. Disponível em https://www.rcr.ac.uk/sites/default/files/Intravasc_contrast_web.pdf

Capítulo 10

MEIOS DE CONTRASTE NA PEDIATRIA

*Bruna Garbugio Dutra
Juliana Machado Canosa
Guilherme Hohgraefe Neto*



doi: <http://dx.doi.org/10.46664/meios-de-contraste-10>

● SELEÇÃO DE PACIENTES E ESTRATÉGIAS DE PREPARO ANTES DA ADMINISTRAÇÃO DOS MEIOS DE CONTRASTE

- Identificação dos pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento de reações adversas ao meio de contraste
- Pré-medicação e jejum
- Escolha do cateter de injeção e taxas de injeções
- Injeção manual versus automática

● REAÇÕES ADVERSAS NÃO RENAI AOS MEIOS DE CONTRASTE

● REAÇÕES ADVERSAS RENAI AOS MEIOS DE CONTRASTE

- Mensuração da função renal em pacientes pediátricos

● FIBROSE SISTÊMICA NEFROGÊNICA

● DEPÓSITO DE GADOLÍNIO

● EXTRAVASAMENTO

● DISFUNÇÃO TIREOIDIANA

● APROVAÇÃO DO USO DE MEIOS DE CONTRASTE NA PEDIATRIA

PONTOS-CHAVE

- As medidas de segurança do uso de meios de contraste na Pediatria são muito semelhantes, mas não totalmente iguais às de adultos.
- Não há diretrizes bem estabelecidas para pacientes pediátricos, sendo as orientações frequentemente derivadas de estudos realizados com adultos.
- Deve-se utilizar meio de contraste quando necessário e se os benefícios superarem os potenciais riscos.
- A dose dos meios de contraste, da pré-medicação e de algumas drogas terapêuticas deve ser ajustada de acordo com a idade e o peso do paciente.
- Para cálculo da taxa de filtração glomerular, a equação de *Beside Schwartz* é mais recomendada em pacientes pediátricos.
- Para uso de meios de contraste iodados, preferir os não iônicos. Para uso de meios de contraste à base de gadolínio, preferir os de menor risco para fibrose sistêmica nefrogênica e depósito de gadolínio.
- Nem todos os meios de contraste à base de gadolínio são aprovados para uso pediátrico.

A ressonância magnética e a tomografia computadorizada são exames que agregam muito valor diagnóstico também na população pediátrica e, cada vez mais, estes exames estão sendo utilizados nesta faixa etária⁽¹⁾.

Habitualmente, os princípios que guiam a utilização dos meios de contraste em pacientes pediátricos são frequentemente derivados de estudos realizados com pacientes adultos, pela ausência de literatura específica para a faixa etária pediátrica. Não há padronização no uso de meios de contraste em crianças, muito menos consenso sobre a suscetibilidade das crianças em desenvolver reação adversa ao meio de contraste^(1,2). Dessa maneira, observamos que a maioria das orientações, prevenção, conduta e tratamentos é muito semelhante à da população adulta.

Neste capítulo, serão destacados os principais aspectos do uso intravascular de meios de contrastes iodados e à base de gadolínio em pacientes pediátricos, destacando-se, sobretudo, as diferenças com a população adulta.

SELEÇÃO DE PACIENTES E ESTRATÉGIAS DE PREPARO ANTES DA ADMINISTRAÇÃO DOS MEIOS DE CONTRASTE

Todos os pacientes, independentemente da idade, devem passar por uma avaliação rigorosa antes da realização de exames de imagem com meio de contraste.

Primeiramente, deve-se avaliar se há necessidade do uso do meio de contraste. Caso haja, deve-se fazer uma anamnese, com avaliação e identificação daqueles pacientes de risco que podem eventualmente ser mais suscetíveis à ocorrência de reações adversas. Em muitos centros de diagnóstico, os pacientes recebem orientações, informações e esclarecimentos e devem assinar um termo de consentimento antes da realização do exame contrastado. No caso de pacientes menores de idade, este consentimento deve ser assinado pelos pais e/ou responsável. Eventualmente, após esta abordagem inicial, o exame com o uso do meio de contraste poderá ser contraindicado, caso seja identificado algum risco que supere o benefício⁽³⁾.

Vale ressaltar que os exames tomográficos devem apresentar uma indicação válida, uma vez que crianças mais jovens são mais suscetíveis à radiação quando comparadas aos adultos, além de terem um maior tempo de vida pela frente, o que pode ocasionar possíveis efeitos adversos de longo prazo⁽⁴⁾.

Identificação dos pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento de reações adversas ao meio de contraste

Em crianças, os fatores de risco associados a reações adversas aos meios de contraste não diferem significativamente dos fatores de risco apontados para as demais faixas etárias, como nos adultos⁽⁵⁻⁸⁾. Os principais fatores de risco para reações adversas não renais e renais a serem pesquisados durante a anamnese dos pacientes estão resumidos no quadro 1. Vale destacar que o principal fator de risco para reação adversa não renal é a presença de reação prévia à mesma classe de meio de contraste, principalmente quando moderada ou grave; e o principal fator de risco para reação renal é a doença renal crônica grave⁽⁹⁾.

QUADRO 1 – Principais fatores de risco a serem pesquisados durante a anamnese dos pacientes pediátricos, antes do exame contrastado^(8,9)

Fatores de risco para reações adversas aos meios de contraste na população pediátrica

Meio de contraste iodado

- Reação prévia ao meio de contraste (principalmente da mesma classe, e se reação prévia foi moderada ou grave);
- Asma (principalmente instável ou crise recente);
- Antecedentes alérgicos (alimentos, medicação, atopia), principalmente que necessitaram de medicação;
- Disfunção renal, doença renal, cirurgia renal, proteinúria;
- Hipertensão arterial;
- Diabetes melito;
- Doença cardíaca.

Meio de contraste à base de gadolínio

- Reação prévia ao meio de contraste (principalmente da mesma classe, e se reação prévia foi moderada ou grave);
- Asma (principalmente instável ou crise recente);
- Antecedentes alérgicos (alimentos, medicação, atopia), principalmente que necessitaram de medicação;
- Injúria renal aguda;
- Diálise;
- Disfunção renal (principalmente estágio 4 ou 5 - taxa de filtração glomerular estimada < 30 mL/min/1,73 m²).

É importante mencionar que destacamos os fatores de risco mais comumente associados às reações adversas aos meios de contraste. Entretanto, há relatos de outras condições, comorbidades e/ou medicações em uso que já foram reportados com reações a meios de contraste, sendo mais bem detalhados em capítulo específico de condições especiais.

Pré-medicação e jejum

O uso de pré-medicação e realização do jejum seguem os mesmos critérios e protocolos de pacientes adultos⁽²⁾, que foram mais bem detalhados no capítulo específico de seleção e preparação de pacientes. As indicações para uso da pré-medicação são as mesmas dos adultos, mudando um pouco a dosagem das drogas utilizadas na população pediátrica. O quadro 2 demonstra alguns regimes de pré-medicação sugeridos pelas diretrizes do *American College of Radiology (ACR)*⁽⁹⁾ e da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI)⁽¹⁰⁾.

QUADRO 2 – Regimes de pré-medicação para população pediátrica, de acordo com (ACR)⁽⁹⁾ e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI)⁽¹⁰⁾

Regimes de pré-medicação na população pediátrica

Regime eletivo

American College of Radiology (ACR)⁽⁹⁾

1. Prednisona 0,5 a 0,7 mg/Kg/dose (máximo 50 mg) VO 13 horas, 7 horas e 1 hora antes do exame **E**
2. Difenidramina 1,25 mg/Kg/dose (máximo 50 mg) VO 1 hora antes.

Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI)⁽¹⁰⁾

1. Prednisona ou prednisolona 0,5 a 0,7 mg/Kg/dose (máximo 40 mg) VO 13 horas, 7 horas e 1 hora antes **E**
2. Fexofenadina suspensão (6 mg/mL): se < 15 kg: 5 mL; se 15-25 Kg: 7,5 mL; se >25 Kg: 10 mL VO 1 hora antes do exame **OU**
3. Desloratadina 2 mL (idade: 6 meses a 2 anos), 2,5 mL (2-6 anos) e 5 mL (6-12 anos) VO 1 hora antes do exame **OU**
4. Difenidramina 1,25 mg/kg (máximo 50 mg) VO 1 hora antes.

Regime de urgência

Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI)⁽¹⁰⁾

1. Metilprednisolona 2 mg/Kg IV antes do exame **E**
2. Difenidramina 1 a 2 mg/Kg (máximo 50 mg) IV antes do exame.

IV = intravenoso; VO = via oral

Escolha do cateter de injeção e taxas de injeções

Através da análise de um questionário de pesquisa com radiologistas pediátricos da *Society for Pediatric Radiology (SPR)* e pesquisa na literatura, Callahan e cols.⁽¹¹⁾ fazem algumas recomendações quanto às taxas de injeção intravenosa dos meios de contraste iodados em estudos pediátricos. De acordo com os autores, é recomendada uma taxa de injeção de 1 a 2 mL/s em estudos tomográficos contrastados não angiográficos (como crânio, tórax, abdome, extremidades), sendo preferível um taxa de 2 mL/s em estudos abdominais, principalmente em crianças mais velhas e adolescentes⁽¹¹⁾. Além disso, os autores recomendam taxas de injeções máximas que poderiam ser utilizadas de acordo com o calibre do cateter venoso periférico utilizado (quadro 3).

QUADRO 3 – Sugestão de taxas máximas de injeções intravenosas para estudos tomográficos pediátricos, de acordo com o tamanho do cateter periférico⁽¹¹⁾

Tamanho do cateter (gauge)	Taxa de injeção máxima (mL/s)
16-18	5,0
20	4,0
22	2,5
24	1,0

Entretanto, vale ressaltar que as recomendações de velocidade máxima de fluxo e limite de pressão, fornecidas pelos fabricantes dos diversos cateteres venosos disponíveis no mercado, devem ser respeitadas.

Injeção manual versus automática

Injeções manuais devem ser preferidas nos casos em que o acesso venoso é considerado frágil e em crianças muito pequenas, visando reduzir o risco de lesão vascular e extravasamento^(2,8). Entretanto, nos demais casos, o uso de injeções automáticas é geralmente preferível em relação às injeções manuais, uma vez que há um controle da taxa de injeção e pressão realizada no vaso, além de otimizar a qualidade do exame tomográfico, principalmente em estudos dinâmicos, bem como minimizar a exposição à radiação aos técnicos de enfermagem e tecnólogos⁽⁸⁾.

Em casos de pacientes pediátricos sem acesso venoso periférico, há possibilidade de realizar injeções através de acessos venosos centrais. Nesses casos, é recomendado usar cateter central de injeção periférica (*peripherally inserted central catheter - PICC*) ou *Port-a-cath*, cujo fabricante atesta o seu uso em sistemas de injetoras, seguindo as especificações do fabricante⁽¹¹⁾. Alguns fabricantes de cateter venoso central e PICC sugerem que a ponta do cateter esteja posicionada no terço inferior da veia cava superior, mas acima do átrio direito⁽⁸⁾. Deve-se tomar cuidado com injeções manuais de cateter venoso central, principalmente com injeções de grande volume e com velocidade rápida, pois há mais risco de dano vascular devido à pressão realizada^(8,12).

REAÇÕES ADVERSAS NÃO RENAIAS AOS MEIOS DE CONTRASTE

O desenvolvimento de reações adversas não renais aos meios de contraste é um evento raro, ainda mais incomum em crianças que em adultos⁽²⁾. Estudos retrospectivos na população pediátrica estimam uma incidência de reações adversas ao meio de contraste iodado de 0,18% a 0,46%^(5,6) e entre 0,04% a 0,08% para os meios de contraste à base de gadolínio⁽⁷⁾, sendo a maioria de intensidade leve⁽⁹⁾. Além disso, observamos uma incidência maior de reações adversas em meios de contraste iodados iônicos quando comparados aos não iônicos^(4,13).

Apesar do baixo risco de desenvolvimento de reações graves, pacientes pediátricos devem receber adequada atenção durante e após a administração de contraste intravenoso, principalmente pela eventual incapacidade de verbalização de eventuais sinais e sintomas⁽⁹⁾.

As reações adversas não renais podem ser divididas em reações de não hipersensibilidade (também denominadas fisiológicas/tóxicas) ou de hipersensibilidade (anafilactoides/alergia-símile). A fisiopatogenia de cada uma delas está detalhada em capítulo específico.

Como mencionado previamente, os fatores de risco para as reações adversas não renais, assim como as medidas de prevenção, dentre elas a pré-medicação, seguem protocolos semelhantes aos usados nos adultos⁽⁹⁾.

Em relação ao tratamento das reações adversas não renais, os princípios básicos da terapêutica também são semelhantes aos pacientes adultos. Em serviços que atendam crianças, deve haver disponível equipamento compatível com a faixa etária pediátrica (máscaras de oxigênio e tubos traqueais, entre outros) nos kits de reanimação cardiorrespiratória.

O melhor detalhamento das condutas a serem tomadas para cada tipo de reação adversa está detalhado no capítulo de reação adversa não renal, sendo semelhantes às dos adultos, variando a dosagem e diluição para algumas drogas. O quadro 4 resume as doses e diluições de algumas drogas administradas na população pediátrica.

QUADRO 4 – Principais drogas e dosagem na população pediátrica, adaptado do ACR⁽⁹⁾, da ESUR⁽¹⁴⁾ e da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP)⁽¹⁵⁾

Droga	Dose
Soro fisiológico ou Ringer lactato IV	<ul style="list-style-type: none"> • 5-10 mL/kg nos primeiros 5 minutos e 30mL/Kg na primeira hora⁽¹⁵⁾ OU • 10-20 mL/Kg (máx. 500-1000 mL)⁽⁹⁾.
Adrenalina IM 1:1.000	<ul style="list-style-type: none"> • 0,01 mL/Kg (0,01 mg/Kg), pode repetir a cada 5-15 min (máximo de 0,3 mg/dose ou 1 mg de dose total)^(9,15) OU • < 6 anos: 0,15 mL (0,15 mg) / dose⁽¹⁴⁾ • 6-12 anos: 0,3 mL (0,3 mg) / dose⁽¹⁴⁾
Adrenalina IV* 1:10.000	0,1 mL/kg (0,01mg/Kg), lento com infusão de soro fisiológico, pode repetir a cada 5-15 min (máximo de 0,1 mg/dose e de 1 mg de dose total) ⁽⁹⁾ .
Atropina IV	0,02 mg/Kg (máx. 0,6 mg). Pode repetir a cada 3-5 min, até dose máxima total de 2 mg** ^(9,14) .
Difenidramina IV	1 mg/Kg (máx. 50 mg), lento acima de 1-2 min ^(9,15) .

* A via intravenosa da adrenalina é reservada para iminência de choque cardiovascular ou hipotensão severa que não responderam ao tratamento inicial de expansão volêmica e adrenalina IM^(9,15).

** Segundo o ACR⁽⁹⁾, a dose máxima é 1 mg para crianças e 2 mg para adolescentes.

IM = intramuscular; IV= intravenoso

REAÇÕES ADVERSAS RENAIS AOS MEIOS DE CONTRASTE

A reação adversa renal relacionada ao uso do meio de contraste é denominada de injúria renal aguda pós-contraste (IRA-PC). IRA-PC é um termo genérico utilizado para descrever uma deterioração aguda na função renal que ocorre em até 48 horas após a administração de meio de contraste iodado; independente da comprovação ou não do efeito causal do meio de contraste⁽⁹⁾. O ACR⁽⁹⁾ sugere

a utilização do termo nefropatia induzida pelo meio de contraste (NIC) quando a deterioração súbita da função renal for comprovadamente causada pela administração do meio de contraste, sendo considerada um subgrupo da IRA-PC.

Infelizmente, poucos são os trabalhos que conseguem diferenciar os dois grupos de pacientes, sendo difícil a comprovação de causalidade com o meio de contraste. Por essa razão, as incidências reportadas na literatura e observadas na prática clínica refletem, na realidade, uma combinação de NIC e lesão renal aguda coincidente com o uso do meio de contraste⁽¹⁴⁾.

Assim como nos adultos, a definição de IRA pode ser dada através do sistema *Acute Kidney Injury Network* (AKIN)⁽¹⁶⁾, mais bem detalhado em capítulo específico de reações adversas renais.

Apesar da incidência exata na população pediátrica ser desconhecida, acredita-se ser extremamente rara em crianças com função renal normal. A IRA-PC praticamente ocorre quase que exclusivamente após o uso de meios de contraste iodados, não havendo evidência de relação com dose padrão de meios de contraste à base de gadolínio⁽²⁾.

Como não existem estudos prospectivos adequadamente dimensionados para estudar os possíveis efeitos nefrotóxicos dos meios de contraste iodados de baixa osmolalidade em pacientes pediátricos, assume-se também que os efeitos sejam semelhantes aos evidenciados na população adulta.

O texto a seguir trata de algumas diferenças entre as duas populações.

Mensuração da função renal em pacientes pediátricos

A creatinina sérica não é considerada o melhor marcador da função renal, pois pode variar em algumas situações, como idade, estado nutricional, massa muscular e atividade física⁽¹⁷⁾. Os valores normais de creatinina em pacientes pediátricos são menores do que os adultos, devido à menor massa muscular das crianças⁽⁴⁾. Dessa maneira, os valores de creatinina não podem ser interpretados de forma isolada, mas sim avaliados de acordo com as faixas etárias⁽⁴⁾.

O marcador mais comumente utilizado para avaliação da função renal na prática clínica é a taxa de filtração glomerular (TFGe), considerada um melhor marcador de risco para IRA-PC em relação ao valor isolado da creatinina sérica⁽¹⁷⁾. Em adultos, a TFGe pode ser calculada pelas equações *Cockcroft-Gault*, *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) ou *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI)⁽¹⁸⁾. Entretanto, na população pediátrica, a equação mais recomendada e prática para o cálculo da TFGe é a de *Bedside Schwartz*, a qual é baseada na altura do paciente e no valor da creatinina sérica^(2,9).

Cálculo da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) Fórmula de *Bedside Schwartz*

$$\text{TFGe (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = (0,413 \times \text{altura em centímetros}) / \text{creatinina sérica (mg/dL)}$$

FIBROSE SISTÊMICA NEFROGÊNICA

A fibrose sistêmica nefrogênica (FSN) é uma doença fibrosante rara, que acomete órgãos e tecidos superficiais e/ou profundos, quase exclusivamente em pacientes com doença renal crônica estágio 4 ou 5 (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²) e após uso de meios de contraste à base de gadolínio⁽¹⁹⁾.

Em pacientes pediátricos, a FSN é ainda mais rara quando comparada aos adultos, constando cerca de 23 pacientes, todos acima de 6 anos de idade, todos relatados antes do ano de 2007, de acordo com uma metanálise publicada em 2014⁽²⁰⁾. Os fatores de risco para a FSN parecem ser semelhantes aos dos pacientes adultos. Dos 23 casos relatados, 13 pacientes apresentavam disfunção renal (insuficiência renal aguda e/ou crônica) e 10 pacientes estavam em hemodiálise ou diálise peritoneal⁽²⁰⁾.

A ausência de rotinas baseadas em evidência para a população pediátrica faz com que as recomendações para prevenção da FSN sejam semelhantes às recomendações para os adultos, mais detalhadas em capítulo específico. Assim como em qualquer paciente, o uso do meio de contraste à base de gadolínio deve ser utilizado somente quando necessário e o benefício do seu uso deve superar os potenciais riscos⁽⁹⁾.

Apesar de não haver relatos de casos de FSN em crianças pequenas (< 6 anos), o ACR recomenda precaução do uso de meios de contraste à base de gadolínio nessa faixa etária, especialmente em neonatos pré-termo, devido a possível imaturidade renal e potencial TFGe < 30 mL/min/1,73 m²⁽⁹⁾. Para esses casos, quando for essencial o uso de meio de contraste à base de gadolínio, preferir os do Grupo II (associado com poucos ou nenhum caso comprovado de FSN)⁽⁹⁾. Apesar da ausência de evidência científica, em neonatos (< 4 meses de vida), alguns autores sugerem evitar o uso de meios de contraste do Grupo I (associado a maior número de casos confirmados de FSN)⁽⁹⁾. O quadro 5 lista os meios de contraste estratificados pelo risco de FSN, acordo com a classificação dada pelo ACR⁽⁸⁾.

QUADRO 5 – Classificação de risco dos meios de contraste à base de gadolínio para fibrose sistêmica nefrogênica, de acordo com o ACR⁽⁹⁾

Nome genérico	Nome comercial	Classificação (ACR)
Gadodiamida	Omniscan®	Grupo I
Gadopentetato de dimeglumina	Magnevist®	Grupo I
Gadoversetamida	Optimark®	Grupo I
Gadobenato de dimeglumina	MultiHance®	Grupo II
Gadoteridol	ProHance®	Grupo II
Gadobutrol	Gadovist®	Grupo II
Gadoterato de meglumina	Dotarem®	Grupo II
Gadoxetato dissódico	Primovist®/Eovist®	Grupo III

Grupo I: associado com o maior número de casos de FSN;

Grupo II: associado com poucos ou nenhum caso confirmado de FSN;

Grupo III: meios de contraste recentes no mercado (com dados ainda limitados).

DEPÓSITO DE GADOLÍNIO

Preocupações recentes quanto ao uso de meio de contraste à base de gadolínio começaram a surgir após o descobrimento de depósito de gadolínio em órgãos e tecidos, mesmo em indivíduos com função renal normal⁽²¹⁾. Os fatores de risco e os achados de imagem relacionados ao depósito encefálico de gadolínio (hipersinal em T1 nos globos pálidos e núcleos denteados, principalmente) são semelhantes na população pediátrica e adulta⁽²²⁾.

Apesar de não haver evidência científica clara de que a população pediátrica seja mais suscetível ao depósito de gadolínio do que os adultos ou de que o depósito encefálico poderia levar a qualquer tipo de dano ao paciente, algumas considerações devem ser levadas em conta em relação aos pacientes pediátricos^(22,23):

1. Pacientes pediátricos têm mais chances de serem submetidos a repetidas injeções de meios de contraste à base de gadolínio ao longo de sua vida;
2. Uma vez administrado o meio de contraste à base de gadolínio e caso ocorra o seu depósito, as crianças apresentariam mais tempo de retenção tecidual quando comparadas aos adultos;
3. O encéfalo de pacientes pediátricos é geralmente mais vulnerável à toxicidade por metais pesados, sendo possível que tal suscetibilidade possa também ocorrer com metais de terras raras.

Dessa maneira, considerando-se que os pacientes pediátricos têm mais chances de serem submetidos a múltiplas injeções de meio de contraste à base de gadolínio no decorrer de sua vida, Choi e cols.⁽²²⁾ e a agência reguladora americana *Food and Drug Administration* (FDA)⁽²⁴⁾ recomendam considerar a população pediátrica como de risco para depósito de gadolínio, devendo o profissional de saúde considerar as características de deposição de cada meio de contraste antes de administrá-lo.

Desde a preocupação do depósito encefálico de gadolínio, Mithal e cols.⁽²⁵⁾ reportaram uma mudança na prescrição dos meios de contraste em hospitais pediátricos, notando-se um aumento da proporção do uso de meios de contraste macrocíclicos em relação aos lineares. Roberts e cols.⁽²⁶⁾ sugerem que o uso de meios de contraste em pacientes pediátricos deve ser feito de forma mais prudente, sempre selecionando os meios de contraste mais apropriados, especialmente em pacientes que serão submetidos a múltiplas doses. Entretanto, eles afirmam que o paciente não deve ser desprovido do meio de contraste quando ele for necessário⁽²⁶⁾.

A agência reguladora europeia *European Medicines Agency* (EMA) juntamente com o *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) não fizeram recomendações particulares para pacientes pediátricos em sua opinião publicada em 2017 sobre o tema de depósito de gadolínio, orientando a suspensão de uso e comercialização dos meios de contraste lineares no mercado europeu (Omniscan[®], Magnevistan[®] e Optimark[®])⁽²⁷⁾.

É prudente que haja estudos que possam avaliar eventuais efeitos tóxicos do gadolínio em tecidos⁽²³⁾.

EXTRAVASAMENTO

A frequência, os fatores de risco, bem como a profilaxia e tratamento do extravasamento de meios de contraste iodado e à base de gadolínio são semelhantes entre as crianças e adultos, os quais já foram detalhados em capítulo específico.

Uma das principais diferenças na população pediátrica é decorrente da maior dificuldade de comunicação nessa faixa etária, principalmente de crianças pequenas, prejudicando o relato de sintomas caso o extravasamento ocorra⁽⁸⁾. Nesse cenário, a detecção do extravasamento cabe à equipe assistencial. Uma técnica bastante eficiente consiste na palpação da região do acesso venoso durante a injeção do meio de contraste, propiciando a detecção precoce do extravasamento⁽⁸⁾.

Alguns autores advogam que um menor calibre dos acessos venosos utilizados em pacientes pediátricos poderia aumentar o risco de extravasamento⁽²⁸⁾. Entretanto, Jacobs e cols.⁽²⁹⁾ demonstraram que a frequência de extravasamento não variou de acordo com o calibre do acesso. Em uma revisão sistemática publicada em 2018, Behzadi e cols.⁽³⁰⁾ afirmam que talvez a associação entre calibre e extravasamento possa decorrer de cofatores associados, como, por exemplo, os pacientes que usam um acesso de menor calibre provavelmente apresentam uma fragilidade vascular associada. Vale ressaltar que as diretrizes do *American College of Radiology (ACR)*⁽⁹⁾ e da *European Society of Urogenital Radiology (ESUR)*⁽¹⁴⁾ não destacam o calibre do acesso venoso como fator de risco para o extravasamento.

As recomendações de velocidade máxima de fluxo e limite de pressão, fornecidas pelos fabricantes dos diversos cateteres venosos disponíveis no mercado, devem ser respeitadas.

DISFUNÇÃO TIREOIDIANA

O uso de meios de contraste iodados vem sendo associado à disfunção tireoideiana em pacientes pediátricos, principalmente com o desenvolvimento de hipotireoidismo e, na maioria das vezes, em recém-nascidos, fator explicado pela falha no mecanismo de escape do fenômeno de Wolff-Chaikoff⁽³¹⁾.

Os estudos sobre esse tema na população pediátrica geral são mais escassos, sendo difícil estimar a incidência, duração e repercussão clínica da disfunção tireoideiana nas crianças⁽⁸⁾. Apesar de ser conhecido que o hipotireoidismo neonatal e fetal, mesmo que transitório, pode ser prejudicial ao desenvolvimento neurológico⁽³²⁾, ainda não são bem conhecidas as repercussões do hipotireoidismo subclínico na população pediátrica em geral⁽⁸⁾. De acordo com o ACR⁽⁹⁾, é recomendado o controle dos níveis séricos de hormônio estimulador da tireoide (TSH) nas primeiras semanas de vida após a exposição materna ou neonatal pelo meio de contraste iodado. Entretanto, para as demais faixas etárias pediátricas, não há diretriz bem estabelecida sobre o assunto⁽⁸⁾.

O desenvolvimento de hipertireoidismo após o uso de meio de contraste iodado pode ocorrer na Pediatria, porém é muito mais comum na população adulta^(8,11).

Assim como em adultos, é recomendado um intervalo de cerca de dois meses para crianças que realizarão exames com meio de contraste iodado antes de algum exame/terapia com iodo radioativo^(8,14,33).

APROVAÇÃO DO USO DE MEIOS DE CONTRASTE NA PEDIATRIA

Nem todos os meios de contraste à base de gadolínio são aprovados para certas faixas etárias pediátricas, sendo dever do médico que prescreve o meio de contraste ter o conhecimento das aprovações dos meios de contraste pela agência reguladora de seu país⁽⁴⁾. Vale ressaltar que cada país pode ter aprovações e indicações diferentes de acordo com sua agência reguladora^(34,35).

No Brasil, de acordo com os bulários eletrônicos disponíveis no site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (acessados em 10/03/2020)⁽³⁴⁾, os meios de contraste à base de gadolínio aprovados para uso adulto e pediátrico (a partir de 0 anos) são Gadovist® e Dotarem®. Os meios de contraste Magnevistan®, Omniscan® e MultiHance® estão aprovados para uso em adultos e crianças maiores de 2 anos. ProHance® e Primovist® são aprovados para maiores de 6 meses de idade e maiores 18 anos de idade, respectivamente.

Vale ressaltar que as aprovações e indicações para uso dos meios de contraste são dinâmicas, podendo haver futuras atualizações com novas indicações ou ampliação da faixa etária. Dessa maneira, é conveniente sempre consultar o bulário eletrônico da ANVISA em busca de eventuais atualizações, o qual pode ser encontrado no site eletrônico www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp.

É importante termos em mente que o uso de meio de contraste por um profissional fora das indicações da bula, denominada de *off-label*, pode ocorrer na prática clínica⁽³⁶⁾. Neste caso, a indicação e prescrição *off-label* são de responsabilidade do médico, não competindo às Comissões Éticas emitir juízo de valor sobre o uso *off-label*⁽³⁷⁾.

REFERÊNCIAS

1. Trout AT, Dillman JR, Ellis JH, Cohan RH, Strouse PJ. Patterns of intravenous contrast material use and corticosteroid premedication in children—a survey of Society of Chairs of Radiology in Children’s Hospitals (SCORCH) member institutions. *Pediatr Radiol*. 2011.
2. Soares BP, Lequin MH, Huisman TAGM. Safety of contrast material use in children. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. [Internet]. 2017;25(4):779–85. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mric.2017.06.009>
3. Beckett KR, Moriarity AK, Langer JM. Safe use of contrast media: What the radiologist needs to know. *RadioGraphics* [Internet]. 2015;35(6):1738–50. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.2015150033>
4. Riccabona M. Contrast media use in pediatrics: Safety issues. *Contrast Media* [Internet]. 2014;245-53. Available from: http://link.springer.com/10.1007/174_2013_901
5. Dillman JR, Strouse PJ, Ellis JH, Cohan RH, Jan SC. Incidence and severity of acute allergic-like reactions to IV nonionic iodinated contrast material in children. *Am J Roentgenol*. 2007;188(6):1643–7.
6. 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* [Internet]. 2009;250(3):674–81. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2503071577>
7. Dillman JR, Ellis JH, Cohan RH, Strouse PJ, Jan SC. Frequency and severity of acute allergic-like reactions to gadolinium-containing IV contrast media in children and adults. *Am J Roentgenol*. 2007;189(6):1533–8.
8. Maloney E, Iyer RS, Phillips GS, Menon S, Lee JJ, Callahan MJ. Practical administration of intravenous contrast media in children: screening, prophylaxis, administration and treatment of adverse reactions. *Pediatr Radiol*. 2019;49(4):433–47.
9. Members of the ACR Committee on Drugs and Contrast Media. *ACR Manual on Contrast Media* [Internet]. American College of Radiology. 2020. Available from: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf
10. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. Posicionamento da ASBAI sobre contrastes em radiologia: Informações e orientações sobre a utilização da pré-medicação [Internet]. Online. 2016. Available from: http://www.sbai.org.br/imagebank/2016-09-26-USO-DE-CONTRASTYE-IODADO_Sem-Papel-Carta.pdf
11. Callahan MJ, Servaes S, Lee EY, Towbin AJ, Westra SJ, Frush DP. Practice patterns for the use of iodinated IV contrast media for pediatric CT studies: A survey of the Society for Pediatric Radiology. *Am J Roentgenol*. 2014;202(4):872–9.
12. Donnelly LF, Dickerson J, Racadio JM. Is hand injection of central venous catheters for contrast-enhanced CT safe in children? *Am J Roentgenol*. 2007;189(6):1530–2.
13. 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* [Internet]. 1990;175(3):621–8. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.175.3.2343107>
14. Contrast Media Safety Committee. *ESUR Guidelines on Contrast Agents v10.0* [Internet]. European Society of Urogenital Radiology. 2018. Available from: http://www.esur.org/fileadmin/content/2019/ESUR_Guidelines_10.0_Final_Version.pdf

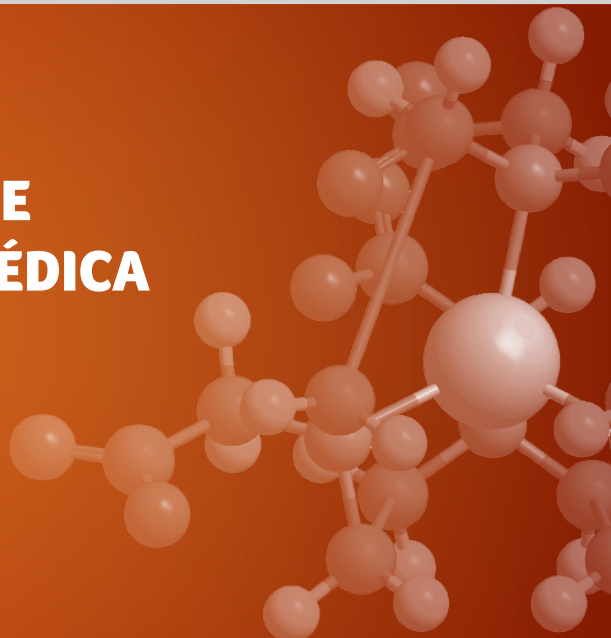
15. Sarinho ECS, Chong Neto HJ, Antunes AA, Pastorino AC, Porto Neto AC. Guia Prático de Atualização - Anafilaxia. Soc Bras Pediatr [Internet]. 2016;1-8. Available from: http://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/documentos_cientificos/Alergia-GuiaPratico-Anafilaxia-Final.pdf
16. Kellum J a, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann E a, Goldstein SL, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2012;2(1):1-138. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4089764&tool=pmcentrez&rendertype=abstract%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4089619&tool=pmcentrez&rendertype=abstract%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender>
17. Bongartz GM, Thomsen HS. Chronic kidney disease, serum creatinine and estimated glomerular filtration rate (eGFR). *Contrast Media* [Internet]. 2014;73-80. Available from: http://link.springer.com/10.1007/174_2013_882
18. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2010 Jun;5(6):1003-9. Available from: <http://cjasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.2215/CJN.06870909>
19. Girardi M, Kay J, Elston DM, LeBoit PE, Abu-Alfa A, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: Clinicopathological definition and workup recommendations. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2011 Dec;65(6):1095-1106.e7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2010.08.041>
20. Nardone B, Saddleton E, Laumann AE, Edwards BJ, Raisch DW, McKoy JM, et al. Pediatric nephrogenic systemic fibrosis is rarely reported: A RADAR report. *Pediatr Radiol*. 2014;44(2):173-80.
21. 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* [Internet]. 2014;270(3):834-41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24475844>
22. Choi JW, Moon WJ. Gadolinium deposition in the brain: Current updates. *Korean J Radiol*. 2019;20(1):134-47.
23. McDonald JS, McDonald RJ, Jentoft ME, Paolini MA, Murray DL, Kallmes DF, et al. Intracranial gadolinium deposition following gadodiamide-enhanced magnetic resonance imaging in pediatric patients: A case-control study. *JAMA Pediatr*. 2017;171(7):705-7.
24. FDA. FDA Drug Safety Podcast: FDA warns that gadolinium-based contrast agents (GBCAs) are retained in the body; requires new class warnings. 2017.
25. Mithal LB, Patel PS, Mithal D, Palac HL, Rozenfeld MN. Use of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents and awareness of brain gadolinium deposition among pediatric providers in North America. *Pediatr Radiol*. 2017;47(6):657-64.
26. Roberts DR, Chatterjee AR, Yazdani M, Marebwa B, Brown T, Collins H, et al. Pediatric patients demonstrate progressive t1-weighted hyperintensity in the dentate nucleus following multiple doses of gadolinium-based contrast agent. *Am J Neuroradiol*. 2016;37(12):2340-7.
27. European Medicines Agency. EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans Recommendations conclude EMA's scientific review of gadolinium deposition. Online. 2017.

28. Wienbeck S, Fischbach R, Kloska SP, Seidensticker P, Osada N, Heindel W, et al. Prospective study of access site complications of automated contrast injection with peripheral venous access in MDCT. *Am J Roentgenol.* 2010;195(4):825–9.
29. Jacobs JE, Birnbaum BA, Langlotz CP. Contrast media reactions and extravasation: Relationship to intravenous injection rates. *Radiology.* 1998;209(2):411–6.
30. Behzadi AH, Farooq Z, Newhouse JH, Prince MR. MRI and CT contrast media extravasation. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018 Mar;97(9):e0055. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=29489663>
31. Barr ML, Chiu HK, Li N, Yeh MW, Rhee CM, Casillas J, et al. Thyroid dysfunction in children exposed to iodinated contrast media. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016;101(6):2366–70. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2016-1330>
32. Lee SY, Rhee CM, Leung AM, Braverman LE, Brent GA, Pearce EN. A review: Radiographic iodinated contrast media-induced thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):376–83.
33. Lee SY, Chang DLF, He X, Pearce EN, Braverman LE, Leung AM. Urinary iodine excretion and serum thyroid function in adults after iodinated contrast administration. *Thyroid* [Internet]. 2015;25(5):471–7. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2015.0024>
34. ANVISA. Bulário Eletrônico [Internet]. [cited 2020 Mar 10]. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp
35. Pediatric Postmarketing Pharmacovigilance Review [Internet]. Food and Drug Administration. Available from: https://www.fda.gov/files/advisory_committees/published/Gadavist-%28gadobutrol%29-Eovist-%28Primovist--gadoxetate-disodium%29Pediatric-Postmarketing-Pharmacovigilance-Review.pdf
36. Reimer P, Vosshenrich R. Off-label use of contrast media: Practical aspects. *Contrast Media* [Internet]. 2014;23-4. Available from: http://link.springer.com/10.1007/174_2013_867
37. Cavalcanti CEFS. Parecer CFM no 2/16: Prescrição de medicamentos off label e Resolução CFM no 1.982/12. Conselho Federal de Medicina. 2016.

Capítulo 11

MEIOS DE CONTRASTE E RESPONSABILIDADE MÉDICA

Ricardo A. L. Germano



doi: <http://dx.doi.org/10.46664/meios-de-contraste-11>

● INTRODUÇÃO

● CONCEITOS

- Responsabilidade
- Responsável
- Obrigação
- Normas legais

● ALCANCE DA RESPONSABILIDADE MÉDICA

● RESPONSABILIDADE ÉTICO-PROFISSIONAL

- Lei do Ato Médico
- Código de Ética Médica
- Normas do Conselho Federal de Medicina

● RESPONSABILIDADE LEGAL

- Ato lícito e ato ilícito

● RESPONSABILIDADE CIVIL

- Teoria das obrigações
- Natureza da obrigação e responsabilidade civil
- Responsabilidade subjetiva
- Responsabilidade objetiva
- Indenização por erro profissional

● RESPONSABILIDADE PENAL

- Infrações penais

● RESPONSABILIDADE SANITÁRIA

- Infrações sanitárias

● RESPONSABILIDADES NA GESTÃO DE NEGÓCIOS

- O médico como empregado formal ou como autônomo

● CONCLUSÕES

INTRODUÇÃO

Responsabilidade é inerente à atividade médica, ainda que isso pareça óbvio. Como regra geral, o médico deve responder pelas consequências de sua ação ou omissão em relação a um paciente. Contudo, com a crescente complexidade da Medicina e dos cuidados multidisciplinares, é cada vez mais difícil atribuir a parcela que cabe a cada um, aos médicos, outros profissionais de saúde, prestadores de serviço, clínicas e hospitais. Mesmo assim, na equipe médica, a responsabilidade costuma recair sobre quem tem hierarquia mais alta e especialidade na área ou àquele que assiste mais de perto o paciente.

Como a Radiologia está no centro da atenção médica, o papel do radiologista é particularmente relevante. O paciente que vem ao exame radiológico pretende ter uma trajetória sem intercorrências, com risco-benefício aceitável. A intenção é passar pelo exame propriamente dito, obter informações diagnósticas adequadas, se recuperar e retornar ao médico assistente de origem sem complicações ou sequelas para seguir com um tratamento. Outro ponto relevante é a quantidade de exames radiológicos que resultam sem alterações, ou seja, indivíduos normais passam por avaliação para a mera exclusão ou rastreamento de doenças. Nesses, a expectativa de não haver intercorrências é maior ainda.

Do ponto de vista da farmacoepidemiologia, pode-se pressupor que as chances de exposição aos meios de contraste ao longo da vida são muito altas, tendo por base o uso estimado de contrastes iodados^(1,2). Ainda que haja uma notável falta de dados a esse respeito, é altamente provável que a maioria dos indivíduos receberá pelo menos um meio de contraste em algum momento da vida, seja de bário, iodado, paramagnético ou de microbolhas. Na verdade, alguns terão que usá-los repetidas vezes, considerando-se a maior expectativa de vida e o controle mais prolongado das doenças crônicas, degenerativas e o câncer. O uso desses medicamentos merece atenção por serem ainda indispensáveis e insubstituíveis; a adoção de medidas racionais para seu emprego seguro garante sua utilidade e continuidade futuras.

Sabe-se, também, que quanto mais invasivo o procedimento, maiores os riscos. Em geral, a melhor forma de mitigar os eventuais riscos da atividade profissional é a prevenção. Ao se executar procedimentos adotando protocolos de boas práticas e ações preventivas, reduz-se o risco de situações excepcionais, imponderáveis. A responsabilidade médica é, quase sempre, de natureza subjetiva, quando não há intenção de causar dano. Nessas condições, a culpa do agente precisa ser provada, como será visto adiante. Aquele que usa métodos mais eficazes e adequados para alcançar um resultado positivo tem melhores argumentos a seu favor.

A responsabilidade médica vai além dos limites da ética e da esfera administrativa, alcançando o Direito, em muitas áreas (Civil, Criminal, Empresarial, etc.), dependendo das atividades em que o profissional atua. Para o médico radiologista, não é diferente; primeiro, deve-se considerar seu nível de interação com o paciente; daí, seu vínculo de trabalho (se contratado, autônomo ou prestador de serviço); além disso, aumenta o rol de responsabilidades caso assuma funções administrativas, gerenciais e empresariais.

Por esse motivo, conhecer mais a respeito da “responsabilidade médica” traz segurança tanto para si quanto para seus pacientes.

CONCEITOS

Alguns conceitos gerais para melhor entendimento sobre esse assunto.

Responsabilidade

O conceito de responsabilidade está vinculado a **obrigação** ou **dever**. Entre as definições do dicionário *Houaiss* (online)⁽³⁾, estão:

- “obrigação de responder pelas ações próprias ou dos outros” ou
- “dever jurídico resultante da violação de determinado direito, pela prática de um ato contrário ao ordenamento jurídico”.

Adiante veremos outros diferentes aspectos e a ampla abrangência da responsabilidade.

Responsável

A responsabilidade é um atributo de um sujeito, o **responsável**. Segundo o dicionário *Houaiss* (online)⁽³⁾:

- “aquele que possui responsabilidade” ou
- “que responde pelos seus atos ou pelos de outrem”, ou
- “que deve prestar contas perante certas autoridades” ou, ainda,
- “que tem culpa, que foi causador (de algo)”.

Obrigaçã

Segundo o dicionário *Houaiss* (online)⁽³⁾:

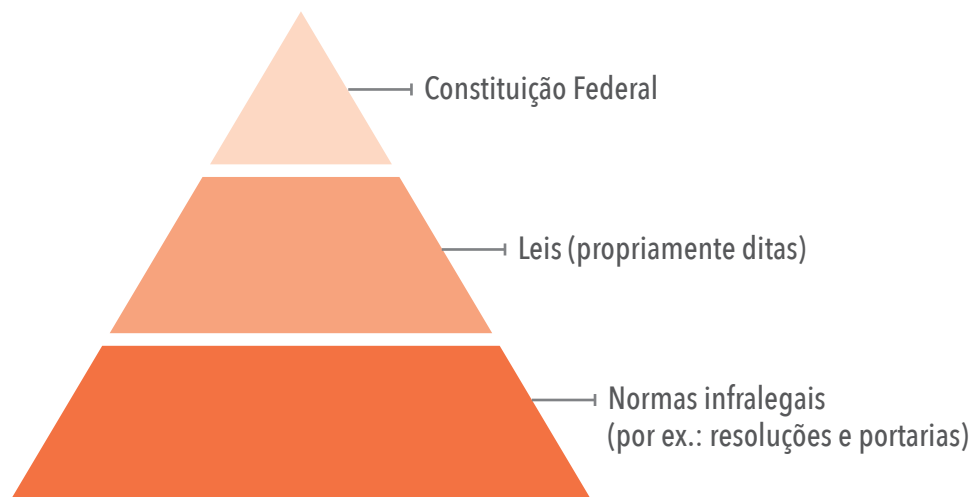
- “ação de obrigar; fato de estar obrigado a fazer uma ação”;
- “aquilo que é ou se tornou necessidade moral de alguém; dever, encargo”;
- “disposição de retribuir ou prestar serviço a alguém; benefício, favor”;

- “aquilo de que se é incumbido; ofício, serviço, tarefa”;
- “vínculo de direito pelo qual uma pessoa deve fazer ou não fazer alguma coisa de ordem econômica ou moral em benefício de outrem”.

Normas legais

O ordenamento jurídico é o conjunto das normas do Estado. Elas estão organizadas em uma hierarquia lógica; a Constituição Federal está no ápice, depois vêm as leis e depois as normas infralegais, como esquematizado na imagem:

FIGURA 1 – Hierarquia das normas



As normas inferiores devem ser compatíveis com as que as precedem; daí decorre a sua “força” para o cumprimento (coerção). Por exemplo: uma resolução do Conselho Regional de Medicina (CRM) pode determinar um tipo de conduta aos médicos, pois é uma autarquia estatal com delegação legal para definir tal conduta.

Na dúvida, todas as normas devem ser cumpridas. Parece óbvio, mas alegar desconhecimento de uma norma (“ah, eu não sabia...”) não exime ninguém de seu cumprimento. Pelo interesse público, todas as normas são publicadas e, estando em vigor, obrigam a todos seu cumprimento, mesmo aos que as ignoram. Também é óbvio que o descumprimento por uma pessoa não cria precedente para que outros venham a descumpri-la (“ah, mas todo mundo faz assim, por que eu não posso fazer?”).

É importante destacar que os cidadãos comuns podem agir livremente até o limite em que haja proibição, vedação ou ilegalidade. Por outro lado, o agente

público não age livremente; só pode agir motivado e nos limites de sua atribuição legal. Assim, a liberdade de ação e de empreendimento funciona melhor em uma sociedade coordenada, sem conflitos. Na medida em que os interesses se confrontarem, surge um litígio, e será necessário pedir a intervenção do Estado, por via administrativa ou pelo Poder Judiciário. Entre particulares, pode-se ainda buscar um meio alternativo de solução de conflitos (mediação ou arbitragem, por exemplo).

ALCANCE DA RESPONSABILIDADE MÉDICA

Até onde vai a responsabilidade médica?

É natural entendermos aquela derivada da atividade assistencial, afinal, os médicos assistem a saúde dos pacientes, como disposto no art. 2º da lei nº 12.842/13 (Lei do Ato Médico)⁽⁴⁾:

- O objeto da atuação do médico é a saúde do ser humano e das coletividades humanas, em benefício da qual deverá agir com o máximo de zelo, com o melhor de sua capacidade profissional e sem discriminação de qualquer natureza.

Contudo, como a intervenção terapêutica pode ser imprevisível, nem sempre o resultado é o esperado ou satisfatório. Desde o século XIX isso já era apontado por Lacassagne (1898)⁽⁵⁾, para quem a responsabilidade médica era “a obrigação de o médico sofrer as consequências de certas faltas por ele cometidas no exercício da arte, faltas que podem trazer uma dupla ação, civil e penal”. Aí estão alguns elementos fundamentais da responsabilidade médica: a conduta profissional (“certas faltas”) e a questão legal (“dupla ação, civil e penal”).

Em caso de litígio, os eventuais desvios de conduta e os prejuízos observados podem ser averiguados por via administrativa (no Conselho Regional de Medicina), com sanções ao exercício profissional e/ou julgadas pelo Poder Judiciário com a imposição de indenização ou outras penas. Na medida em que os médicos assumem mais atribuições (p.ex., na gestão, na administração, em atividade empresarial), surgem outras formas de responsabilidade, previstas em leis gerais ou específicas.

FIGURA 2 – Alcance da responsabilidade médica



Assim, a medida da responsabilidade equivale aos diferentes papéis que o médico desempenha, não se limitando apenas à sua atividade assistencial.

RESPONSABILIDADE ÉTICO-PROFISSIONAL

A profissão médica e o exercício da Medicina estão previstos e regulamentados por leis. Só a podem exercer os graduados em curso superior de Medicina e inscritos no Conselho Regional correspondente ao seu local de exercício (arts. 17 e 18, Lei nº 3.268/1957⁽⁶⁾; art. 6º, Lei nº 12.842/2013⁽⁴⁾). A única exceção a essa regra está ocorrendo para o “médico intercambista” que pode exercer “a Medicina exclusivamente no âmbito das atividades de ensino, pesquisa e extensão do Projeto Mais Médicos para o Brasil, dispensada, para tal fim, nos 3 (três) primeiros anos de participação, a revalidação de seu diploma...” (art.16, Lei nº 12.871/2013⁽⁷⁾) – houve posterior prorrogação por mais três anos (art. 1º, Lei nº 13.333/2016⁽⁸⁾).

O Conselho Federal (CFM) e os Conselhos Regionais de Medicina (CRM), instituídos em 1945 (Decr.-Lei nº 7.955/1945⁽⁹⁾) inicialmente como órgãos suprossindicais, foram convertidos em autarquias em 1957 (Lei 3.268/1957⁽¹⁰⁾). São “órgãos supervisores da ética profissional em toda a República e, ao mesmo tempo, julgadores e disciplinadores da classe médica, cabendo-lhes zelar e trabalhar por todos os meios ao seu alcance, pelo perfeito desempenho ético da Medicina e pelo prestígio e bom conceito da profissão e dos que a exerçam legalmente” (art. 2º, Lei nº 3.268/1957; art. 7º⁽¹⁰⁾, Lei nº 12.842/2013⁽⁴⁾).

Dessa maneira, médicos exercendo legalmente a profissão respondem administrativamente ao CRM onde estão inscritos⁽¹⁾. Independente disso, após denúncia, as violações da conduta profissional e das regras morais, previstas no Código de Ética Médica, são analisadas e julgadas no CRM correspondente ao local dos fatos. As penalidades disciplinares que podem ser aplicadas são (art. 22, Lei nº 3.268/1957⁽¹⁰⁾):

- a) Advertência confidencial em aviso reservado;
- b) Censura confidencial em aviso reservado;
- c) Censura pública em publicação oficial;
- d) Suspensão do exercício profissional até 30 (trinta) dias;
- e) Cassação do exercício profissional, “ad referendum” do Conselho Federal.

A sindicância e o processo ético-profissional são regidos pelo Código de Processo Ético-Profissional (CPEP - Res CFM nº 2.145/2016⁽¹¹⁾) e tramitam com sigilo. O julgamento disciplinar não abole a possibilidade de um julgamento pela Justiça comum (art. 21, § único, Lei 3.268/1957⁽¹⁰⁾).

Entre as normas específicas, destacam-se a Lei do Ato Médico, o Código de Ética Médica e outras normas do CFM/CRM (resoluções, pareceres, etc.).

Lei do Ato Médico

A lei nº 12.842/2013⁽⁴⁾ dispõe sobre o exercício da Medicina. Nela se esclarece que a denominação de “médico” é privativa dos graduados em cursos superiores de Medicina e determina quais atividades são privativas de médicos. Entre elas estão a “indicação da execução e execução de procedimentos invasivos, sejam diagnósticos, terapêuticos [...]” e a “emissão de laudo dos exames [...] de imagem, dos procedimentos diagnósticos invasivos [...]” (art. 4º, incisos III e VII, respectivamente⁽⁴⁾).

Código de Ética Médica (CEM)

Desde 30 de abril de 2019, há um novo Código de Ética Médica (CEM) em vigor (Res. CFM nº 2.217/2018⁽¹²⁾). Em relação ao anterior (Res. CFM nº 1.931/2009⁽¹³⁾), as mudanças no texto foram tênues, e predominantemente relacionadas às novas tecnologias (mídias sociais e instrumentos correlatos) e adaptação a algumas decisões judiciais e resoluções recentes do CFM.

O CEM é uma norma de caráter moral e deontológico, ou seja, um conjunto de deveres profissionais e condutas aceitáveis. Contém diferentes aspectos éticos da atividade médica, as responsabilidades profissionais propriamente ditas, para com pacientes e familiares, e para com os outros médicos. É a primeira e melhor fonte para consulta sobre as responsabilidades ético-profissionais dos médicos.

Responsabilidade profissional no CEM (2018)

Nos “Princípios fundamentais” (Cap. I) do CEM (2018)⁽¹²⁾, afirma-se que a responsabilidade médica é peçoal e não pode ser presumida, isto é, não se conclui antecipadamente, precisa ser comprovada.

“XIX – O médico se responsabilizará, em caráter pessoal e nunca presumido, pelos seus atos profissionais, resultantes de relação particular de confiança e executados com diligência, competência e prudência.”

Uma particularidade é não haver, no âmbito ético, a culpa presumida, ou seja, todos os elementos devem ser provados pelo autor da acusação (a conduta, o dano, o nexo de causalidade e a culpa propriamente dita). Nenhum médico, assim, será punido *a priori* pelo processo ético.

Ainda a esse respeito, no Capítulo III, considera-se infração ética o médico causar dano ao paciente:

“É vedado ao médico:

Art. 1º Causar dano ao paciente, por ação ou omissão, caracterizável como imperícia, imprudência ou negligência.”

Resumidamente, a culpa é caracterizada por um ou mais desses elementos:

- A imperícia: o desconhecimento técnico;
- A imprudência: o descuido, o abuso da certeza;
- A negligência: a falta de precaução ou cautela.

Esses conceitos de culpabilidade são emprestados do Direito, e têm fundamento nas leis civis e penais, como veremos adiante (e podem alcançar a esfera da justiça comum).

Outros destaques do CEM (2018)

Alguns artigos de interesse geral no Código de Ética Médica⁽¹²⁾:

- 1.** Receita em branco
É vedado assinar documentos em branco: receitas, atestados, laudos e documentos médicos (art. 11).
- 2.** Prescrição sem examinar
O médico não pode prescrever sem examinar o paciente (art. 37).
- 3.** Letra legível
Documentos médicos (receitas, etc.) têm de ser legíveis e conter identificação do emissor (art. 11).
- 4.** Prontuário médico
 - O paciente tem direito a um prontuário, que deve lhe ser acessível (arts. 87 e 85, respectivamente).
 - Não se deve permitir o manuseio e o conhecimento dos prontuários por pessoas não obrigadas ao sigilo profissional (art. 88).
- 5.** Direito de escolha e consentimento
 - O médico deve aceitar as escolhas dos pacientes (cap. I, inciso XXI).
 - O paciente precisa ser esclarecido e dar seu consentimento (art. 22).
- 6.** Segunda opinião
O paciente tem direito a ter uma segunda opinião (art. 39).
- 7.** Relacionamento entre médicos
O médico deve respeitar a prescrição de outro médico e deve encaminhar o paciente a seu médico de origem com as “devidas informações

sobre o ocorrido no período em que por ele se responsabilizou” (art. 52 e 53, respectivamente).

8. Sigilo médico
 - O sigilo deve ser preservado mesmo após a morte do paciente e ainda que o fato seja de conhecimento público (cap.I, inciso XI; art. 73, respectivamente).
 - Esse dever é extensivo aos auxiliares e alunos (art. 78).
9. Abandono de paciente
 - O médico não pode abandonar um paciente (art. 36).
10. Falta em plantão
 - É vedado ao médico abandonar ou se ausentar de plantão (art. 9).
11. Exercer especialidade não registrada é infração ética (art. 114).

Normas do Conselho Federal de Medicina

O Conselho Federal de Medicina (CFM) tem se manifestado com frequência sobre situações novas na Radiologia. Recentemente, alguns pareceres e resoluções tratam de questões interessantes a respeito do uso dos meios de contraste.

Parecer CFM n° 14/2015⁽¹⁴⁾

Ementa do parecer: “A responsabilidade de serviços com ressonância magnética é do médico especialista em Radiologia e Diagnóstico por Imagem. A operação do equipamento pode ser feita por outros profissionais da saúde, sob supervisão médica. Os exames com contraste devem ser acompanhados por médico; em casos de anestesia, esta deverá ser de responsabilidade de médico anesthesiologista”.

Ainda no parecer se esclarece que a indicação do protocolo, do uso e da dose de contraste é feita por médico radiologista e a administração deve ser feita por profissional de saúde do serviço, sob orientação e supervisão de médico radiologista.

Parecer CFM n° 17/2019⁽¹⁵⁾

Ementa do parecer: “A responsabilidade pela indicação, posologia, via de administração e prescrição de contrastes em exames de imagem é de médico do Serviço de Radiologia e Diagnóstico por Imagem”.

Decidir quando e como se deve utilizar um meio de contraste, e sua prescrição (indicação, posologia e via de administração) para exames de imagem, é uma responsabilidade do médico radiologista, ainda que o médico solicitante do exame

indique seu uso. Quando o radiologista discordar disso, deverá fundamentar sua decisão por razões técnicas e científicas.

Além disso, a administração de meios de contraste “deve ser realizada sob supervisão médica e com critérios de segurança dos pacientes, segundo protocolos pré-estabelecidos pelos serviços”. “Apesar de não ser necessário que o médico esteja ao lado do paciente, ele deve estar nas dependências físicas do Serviço e acessível durante todo o tempo do exame até a liberação do paciente, [...] acessível no caso de intercorrências que requeiram atendimento presencial.”

Resolução CFM nº 2.235/2019⁽¹⁶⁾

Ementa da resolução: “Os exames realizados em serviços médicos devem ser acompanhados dos respectivos laudos. A responsabilidade pela execução e pelos laudos destes exames pode ser assumida por diferentes médicos”.

A resolução se aplica a todos os exames especializados. No caso da Radiologia, os laudos de exames devem ser emitidos por médico radiologista, não obrigatoriamente quem realizou ou acompanhou a execução do exame, exceto no caso de ultrassonografia. Além disso, os laudos emitidos devem conter a descrição da técnica utilizada, a exposição dos resultados e a conclusão.

Parecer CFM nº 20/2019⁽¹⁷⁾

Assunto do parecer: “Comunicação de resultados de exames complementares ao médico Assistente”.

O parecer trata da adoção de critérios e protocolo de comunicação de achados em situações emergenciais, urgentes ou inesperadas. Extrai-se do seu texto informações relevantes, como: “O relatório radiológico é parte indissociável de todo procedimento de imagem [...] serve como registro legal do atendimento [...] O laudo ou relatório, sempre que indicado, deve incluir: [...] b) Técnica empregada no exame e/ou procedimentos realizados, e o agente de contraste aplicado, quando for o caso”.

RESPONSABILIDADE LEGAL

Ao atender um paciente, se estabelece um vínculo mútuo e abrangente, com implicações éticas e legais. Do ponto de vista **ético**, por exemplo, o paciente¹ leva em conta a capacidade técnica e confia no sigilo do médico; este, por sua vez, considera verdadeiras as informações dadas pelo paciente e espera sua fiel adesão ao tratamento prescrito. Visto de fora, o compromisso entre ambos se assemelha a um **contrato**, que é informal, a princípio, mas que se torna mais evidente na medida em que o médico presta o atendimento ao paciente. Pelo lado do

1. “Não se pode negar a formação de um autêntico contrato entre o cliente e o médico, quando este o atende.”⁽¹⁸⁾

médico, a quem cumpre a prestação do serviço, nem tudo está sob controle. A capacidade técnica, sim, está ao seu alcance pela formação acadêmica; o mesmo não acontece com o domínio dos resultados desse contrato tácito. No âmbito **legal** (e do Direito), existe uma incerteza, algo imponderável, que pode se converter em prejuízo para o paciente, e que, como diz a lei, deverá ser reparado (art. 927, Lei 10.406/2002, Código Civil⁽¹⁹⁾).

Sabe-se, porém, que a rotina dos médicos não se limita a atender pacientes. Como qualquer indivíduo, eles podem cometer infrações de trânsito, delitos tributários, etc. As normas escritas (leis e regulamentos diversos) definem a responsabilidade legal de natureza geral (civil, criminal, sanitária, administrativa, empresarial, tributária, do consumidor etc.); essas normas se aplicam a todos da sociedade (inclusive aos médicos). Mas há algumas particularidades como nos “crimes próprios”, aqueles que só médicos podem cometer; por exemplo, a “omissão de notificação [compulsória] de doença” (art. 269, Decr.-Lei nº 2.848/1940, Código Penal⁽²⁰⁾).

A regra geral da responsabilidade legal parece simples: aquele que viola a lei, ou causa um dano, deve responder por seu comportamento, ou reparar as consequências dele. No caso de um dano, para que isso se concretize, é necessário quantificá-lo e indicar quem tem o dever de repará-lo. No caso de um dano à saúde, a reparação tem caráter principalmente de indenização financeira, sem recompor ou modificar diretamente a lesão ou a sequela, mas provendo compensação financeira à vítima. Tecnicamente, a isso se denomina “responsabilidade civil”.

Como separar o que está em conformidade daquilo que é uma violação das leis?

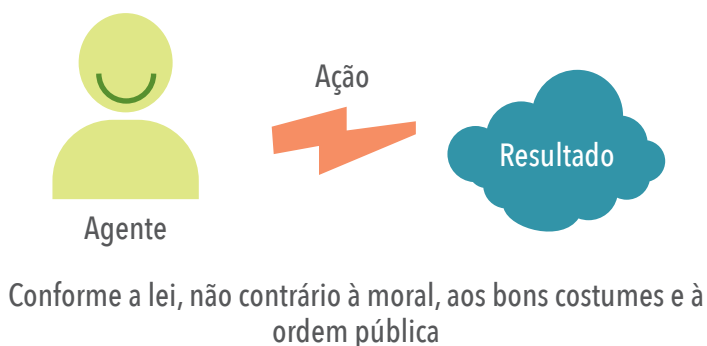
Ato lícito e ato ilícito

Quando alguém age em conformidade com a lei e produz um resultado aceitável, temos um ato lícito. Por outro lado, quando uma pessoa por ação ou omissão (involuntária ou intencional) infringe um contrato, uma norma legal ou provoca dano a alguém, comete um ato ilícito (art. 186, Código Civil⁽¹⁹⁾).

Uma ilicitude pode ter várias implicações, penais, civis, ou outras, alternativa ou cumulativamente. Assim, um delito na gestão financeira pode ter implicações no âmbito administrativo, no direito penal, civil, tributário, trabalhista e previdenciário.

É interessante notar que a apuração da responsabilidade penal abre, também, o precedente para o dever de indenizar (na esfera civil); daí a previsão legal de que o primeiro efeito da condenação é “tornar certa a obrigação de indenizar o dano causado pelo crime” (art. 91, inciso I, Decr.-Lei nº 2.848/1940, Código Penal⁽²⁰⁾). Basta comunicar ao juízo cível sobre a condenação penal transitada em julgado para o cumprimento da sentença para a indenização (Lei nº 13.105/2015, Código de Processo Civil⁽²¹⁾).

FIGURA 3 – Atos lícito e ilícito (respectivamente)



RESPONSABILIDADE CIVIL

É a obrigação de reparar ou de ressarcir um dano provocado a outra pessoa. São elementos da responsabilidade civil: a conduta, a culpa, o nexo de causalidade e o dano. A conduta é a ação ou omissão que leva ao dano. A culpa é o ânimo do agente em sua conduta. O nexo é a relação de causa e efeito entre a conduta e o dano. O dano pode ser decorrente da quebra de um contrato (responsabilidade civil contratual) ou por um ato que viola a lei – ato ilícito (responsabilidade civil extracontratual).

A responsabilidade civil contratual é aquela prevista nos contratos válidos, que preveem quais violações ou circunstâncias que levam à quebra do contrato, e as penalidades por descumprimento daquelas obrigações. A responsabilidade civil extracontratual é aquela prevista na lei, basicamente o ato ilícito, que provoca dano material/econômico e/ou moral a outro, que venha a fazer jus a uma reparação, ou indenização.

Teoria das obrigações

Nas relações jurídicas, estabelecem-se relações mútuas com um fim. Por exemplo, alguém remunera por um serviço (obrigação de pagar) e o outro se obriga a cumprir esse serviço, a obrigação de dar, fazer ou não fazer algo.

O compromisso pode ser por algo certo, inquestionável – a chamada “obrigação de resultado” – ou, ao contrário, pode ser propor empregar todos os esforços, meios e conhecimento disponíveis para que se alcance o melhor entre os resultados possíveis – essa é a “obrigação de meio”.

Os médicos, em geral, têm uma obrigação de meio, ou seja, o maior empenho pelo melhor resultado, considerados os riscos inerentes à atividade. Por outro lado, por exemplo, um cirurgião plástico que promete à sua paciente um nariz “perfeito” está assumindo uma obrigação de resultado – afinal, fora do “perfeito”, presume-se o descumprimento da obrigação e surge o dever de reparar.

Na Radiologia, o laudo de um exame é uma obrigação de resultado. Caso não seja possível se firmar o diagnóstico por motivos excepcionais, técnicos, falta de colaboração do paciente, ou quando houver alguma incerteza insanável, isso deve ser claramente apontado no relatório.

Natureza da obrigação e responsabilidade civil

A natureza das obrigações também se correlaciona à responsabilidade civil. Obrigações de resultado estabelecem a responsabilidade objetiva que independe da culpa do agente. É a “teoria do risco”, ou seja, concretizado o risco, é obrigatório repará-lo, indenizá-lo, sem necessidade de prova por parte da vítima.

Contudo, é impensável imaginar que todo insucesso num tratamento médico possa ser considerado uma obrigação de resultado e a conduta do médico não necessite de apuração da culpa, sem precisar de qualquer prova. Por isso, as obrigações de meio são vinculadas à responsabilidade subjetiva.

Nos “Princípios fundamentais” (Cap. I) do CEM (2018)⁽¹²⁾, afirma-se que a natureza do contrato tácito entre o médico e o paciente não caracteriza essa relação como sendo de consumo:

“XX – A natureza personalíssima da atuação profissional do médico não caracteriza relação de consumo.”

Apesar disso, essa não é uma visão unânime nas decisões judiciais atuais, particularmente quando estão envolvidas pessoas jurídicas como hospitais, clínicas e planos de saúde. Nas relações de consumo, considera-se o consumidor como “hipossuficiente” em relação ao fornecedor. Daí porque quem tem que provar que agiu de forma lícita, idônea, é o fornecedor (no caso, o médico).

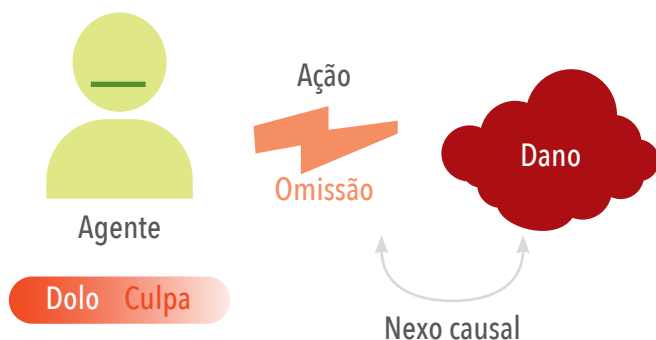
Responsabilidade subjetiva

Na responsabilidade subjetiva, afastado o dolo (intenção deliberada de prejudicar), tem que se provar a culpa do agente, o ânimo contido na conduta voluntária cujo resultado foi involuntário, que se caracteriza por pelo menos um desses elementos:

- **A imperícia:** o desconhecimento técnico ou a falta de habilidade específica;
- **A imprudência:** a falta de cuidado ou o abuso da certeza; e
- **A negligência:** a falta de precaução, de cautela ou de atenção.

Além disso, é necessário estabelecer o nexo causal entre a ação (ou omissão) do agente e o dano consequente.

FIGURA 4 – Responsabilidade subjetiva

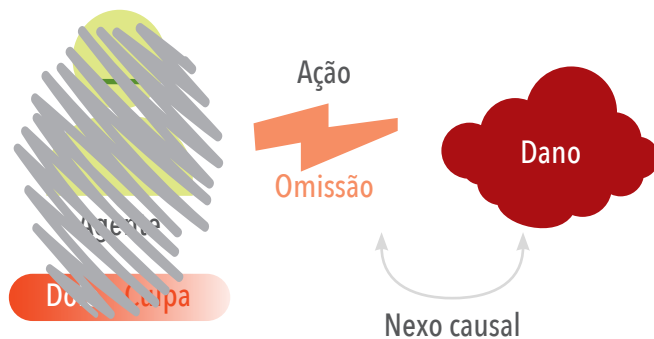


Na esfera civil, a obrigação de provar a culpa cabe a quem acusa; como já dito, nas relações de consumo, se admite a culpa presumida quando há a possibilidade da inversão do ônus da prova, e o médico tem que provar que não agiu em desacordo. Esse ponto é muito importante, pois é muito mais difícil e complexo se defender de uma acusação por consumo quando há inversão do ônus da prova. Como observa Barros Júnior (2019)⁽²²⁾, se o médico não conseguir provar que não errou, as chances de condenação são altas e isso não é raro, pois há limitações da própria Medicina para corroborar com seus argumentos.

Responsabilidade objetiva

Nesse caso não importa a conduta do agente, pois há um risco presumido, inerente, que se concretizou. Havendo comprovação do dano, basta que se constate o nexo de causalidade para surgir o direito à indenização.

FIGURA 5 – Responsabilidade objetiva



Um exemplo disso é o seguro obrigatório de acidentes por veículos automotores (DPVAT). Indeniza-se a vítima assim que se comprova a ocorrência de um acidente ou lesão causada decorrente. Isso independe totalmente do que se passará com o motorista que causou o acidente – que pode vir a ser acionado na Justiça para também indenizar os eventuais danos sofridos pela vítima e/ou sofrer uma ação penal pelo crime doloso ou culposos.

Indenização por erro profissional

Talvez esse seja o ponto de maior interesse: qual o risco e quando se deve indenizar um paciente por erro médico? Só se indeniza com base em sentença judicial condenatória que tenha transitado em julgado. A constatação e quantificação do dano ocorrido se fazem por perícia, uma atividade exclusiva de médico perito indicado pelo juiz com a coparticipação dos assistentes técnicos das partes envolvidas (autor e réu).

O Código Civil (2002)⁽¹⁹⁾ diz que “a indenização se mede pela extensão do dano” (art. 944) e que, no exercício de atividade profissional, por negligência, imprudência ou imperícia, quem causar a morte ou piorar a saúde ou causar lesão ao paciente, também vai indenizá-lo (art. 951).

As possibilidades de indenizações são essas (art. 949, do Código Civil⁽¹⁹⁾):

- **Dano emergente:** que é o que a pessoa perdeu (diretamente pelo dano);

- **Lucro cessante:** que é o que deixou de ganhar (por ausência do trabalho, por exemplo);
- **Dano moral:** uma medida subjetiva da ofensa à dignidade da pessoa, e não é um mero aborrecimento; deve-se caracterizar por um abalo emocional ou social da vítima.

RESPONSABILIDADE PENAL

O que é um crime? Crime é um fato delituoso previsto numa lei penal. Sem previsão em lei, não há crime nem pena correspondente a ele. Quando se fala em “lei”, deve-se considerar o arcabouço de normas legais penais, contidas no Código Penal (1940)⁽²⁰⁾, mas também em outras leis esparsas de matéria penal.

Um crime caracteriza-se por ser um “fato típico”, “antijurídico” e “culpável”, ou seja:

- **Fato típico** – uma ação humana; com nexos causal e resultado, como previsto na lei (por exemplo, “matar alguém”);
- **Antijurídico** – que viola a lei, e
- **Culpável** – quando o agente é capaz (imputável), e tem consciência da conduta.

Um crime é doloso se o agente intencionalmente causa o resultado nocivo ou assume o risco de causá-lo (art. 18, inciso I, Decr.-Lei nº 2.848/40, Código Penal⁽²⁰⁾).

É incomum uma conduta médica ser considerada dolosa; na maioria dos casos em que ocorre um erro médico, o crime é chamado culposo (art. 18, inciso II, Decr.-Lei nº 2.848/1940, Código Penal⁽²⁰⁾). A culpa deve ser provada e tem os mesmos elementos da responsabilidade civil (imprudência, negligência ou imperícia).

Infrações penais

Alguns exemplos de crimes que podem se relacionar à atuação médica (artigos do Código Penal⁽²⁰⁾):

- Contra a vida: homicídio (art. 121), aborto (art. 125 a 128);
- Lesões corporais: lesão corporal (art. 129);

- Periclituação da vida e da saúde: perigo para a vida ou saúde de outrem (art. 132), omissão de socorro (art. 135), condicionamento de atendimento médico-hospitalar emergencial (art. 135-A);
- Contra a Saúde Pública: omissão de notificação de doença (art. 269), exercício ilegal da Medicina, arte dentária ou farmacêutica (art. 282);
- Falsidade documental: falsidade de atestado médico (art. 302).

RESPONSABILIDADE SANITÁRIA

Os meios de contraste são classificados como medicamentos no Brasil (Res. RDC 200/2017⁽²³⁾). Por isso mesmo, todas as atividades de vigilância sanitária são rigorosas, o que é bom para todos os envolvidos. São exigidos documentos comprobatórios de produção e desenvolvimento clínico com a complexidade adequada à relevância desses produtos. Essas informações também são frequentemente atualizadas na medida em que surgem novos dados de segurança; por exemplo, a partir da atividade de farmacovigilância global. Isso traz esclarecimento e proteção aos profissionais de saúde e aos usuários.

Um esclarecimento: médicos podem cometer infrações sanitárias. Ainda que se tenha a impressão de que sejam relacionadas apenas à atividade farmacêutica, médicos e outros profissionais podem infringir a lei sanitária em seu ofício. O escopo da fiscalização sanitária é abrangente e alcança tanto a atividade institucional em hospitais e clínicas quanto a atividade privada dos médicos.

Cabe lembrar ainda que, após a apuração de uma infração sanitária, as sanções decorrentes não estão limitadas “alternativa ou cumulativamente” ao âmbito administrativo, e podem alcançar a esfera civil ou penal, no que couber (art. 2º, Lei 6.437/1977⁽²⁴⁾).

Infrações sanitárias

Ao instalar um equipamento sem licença, ao dificultar uma fiscalização, ao fornecer um contraste sem a devida prescrição médica ou não verificar o prazo de validade do contraste que vai ser administrado ao paciente, se infringe a lei sanitária (Lei 6.437/1977⁽²⁴⁾).

São infrações sanitárias que os médicos radiologistas podem cometer, mesmo sem saber (ainda sob sua responsabilidade técnica):

II - Construir, instalar ou fazer funcionar hospitais, postos ou casas de saúde, clínicas em geral, [...] ou organizações afins [...] sem licença do órgão sanitário competente ou contrariando normas legais e regulamentares pertinentes;

III - Instalar ou manter em funcionamento [...] ou serviços que utilizem aparelhos e equipamentos geradores de raios X, substâncias radioativas, ou radiações ionizantes e outras [...] sem licença do órgão sanitário competente ou contrariando o disposto nas demais normas legais e regulamentares pertinentes;

[...]

V - Fazer propaganda de produtos sob vigilância sanitária [...] contrariando a legislação sanitária;

[...]

X - Obstar ou dificultar a ação fiscalizadora das autoridades sanitárias competentes no exercício de suas funções;

[...]

XII - Fornecer, [...] em relação a medicamentos, drogas e correlatos [...] [cujo] uso dependam de prescrição médica, sem observância dessa exigência e contrariando as normas legais e regulamentares;

[...]

XVIII – [...] Entregar ao consumo produtos de interesse à saúde cujo prazo de validade tenha se expirado, ou apor-lhes novas datas, após expirado o prazo;

[...]

XXIV - Inobservância das exigências sanitárias relativas a imóveis, pelos seus proprietários, ou por quem detenha legalmente a sua posse;

XXV - Exercer profissões e ocupações relacionadas com a saúde sem a necessária habilitação legal;

XXVI - Cometer o exercício de encargos relacionados com a promoção, proteção e recuperação da saúde a pessoas sem a necessária habilitação legal.

RESPONSABILIDADES NA GESTÃO DE NEGÓCIOS

O médico gestor de serviços de saúde privados assume reponsabilidade de empregador, administrador ou empresário que equivale àquela de outros segmentos da atividade econômica. O exercício da gestão de negócios rege-se por normas civis (inclusive societárias), trabalhistas, previdenciárias, tributárias (nos três níveis: federal, estadual e municipal), e de relações com consumidores. De forma simplificada, o empresário responde na proporção de sua participação societária, o administrador responde pelos fatos decorrentes de sua gestão e o empregador responde pelos atos dos empregados.

Cumulativamente está, ainda, a responsabilidade técnica da unidade médica (Res. CFM nº 2.114/2014⁽²⁵⁾ e Res. CFM nº 2.147/2016⁽²⁶⁾) e a supervisão da equipe que assiste o paciente.

O médico como empregado formal ou como autônomo

Os médicos podem atuar como empregado celetista ou como profissional autônomo. De maneira geral, quanto mais liberdade de ação, maior será a responsabilidade. O empregado formal está subordinado às normas e condutas de um serviço e tem menos autonomia, assim, pode dividir certas responsabilidades sobre ações que estão padronizadas e não em sua estrita conduta pessoal. Já o médico autônomo (“externo”) responde por suas condutas, visto que goza de liberdade de ação. Isso se observa nas diferenças entre o corpo clínico de uma instituição (médicos fixos de uma unidade) e os médicos cadastrados, com atividade rotativa, que atuam em procedimentos e assistindo a pacientes internados.

CONCLUSÕES

- O médico radiologista assume responsabilidade equivalente ao encargo profissional que exerce;
- Existem normas éticas e legais (civis, penais e outras), que se aplicam à atividade médica, e alegar seu desconhecimento não justifica nem exime a responsabilidade;
- Não se presume a culpa para fins éticos; em todos os aspectos (éticos e legais), a culpa deve ser provada e se caracteriza pela imperícia, imprudência ou negligência;
- Pelo extenso uso de meios de contraste, é indispensável ter conhecimento, domínio técnico e se cumprir protocolos pré-estabelecidos e cientificamente comprovados;
- A melhor forma de mitigar os eventuais riscos é adotar medidas de prevenção;
- Filosoficamente, pode-se dizer que a responsabilidade é “a possibilidade de prever os efeitos do próprio comportamento e de corrigi-lo com base em tal previsão” (Abbagnano, 2000⁽²⁷⁾).

REFERÊNCIAS

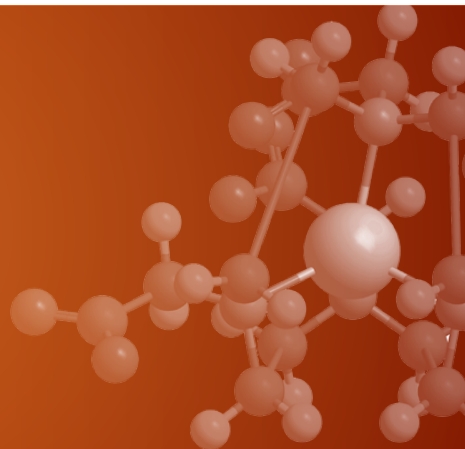
1. Christiansen C. X-ray contrast media – an overview. *Toxicology*. 2005 Apr 15;209(2):185-7.
2. Hogstrom B, Ikei N. Physicochemical properties of radiographic contrast media, potential nephrotoxicity and prophylaxis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2015 Dec;42(12):1251-7.
3. Grande Dicionário Houaiss [Internet]. [Acesso em dezembro de 2019]. Disponível em: <https://houaiss.uol.com.br/>
4. Brasil. Presidência da República, Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº. 12.842 de 10 de julho de 2013. Lei do Ato Médico [Internet]. Diário Oficial da União. 2013 jul. 11 [acesso em 2019 dez. 17]. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/2013/lei-12842-10-julho-2013-776473-norma-pl.html>
5. Lacassagne A. De la responsabilité médicale. Lyon: A.H. Stirck; 1898.
6. Brasil. Presidência da República, Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº. 3.268 de 30 de setembro de 1957. Dispõe sobre os Conselhos de Medicina, e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial da União 1957 out. 01 [acesso em 2019 dez. 17]. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1950-1959/lei-3268-30-setembro-1957-354846-norma-pl.html>
7. Brasil. Presidência da República, Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº. 12.871 de 22 de outubro de 2013. Institui o Programa Mais Médicos, altera as Leis nº 8.745, de 9 de dezembro de 1993, e nº 6.932, de 7 de julho de 1981, e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial da União 2013 out. 23 [acesso em 2019 dez. 17]. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/2013/lei-12871-22-outubro-2013-777279-norma-pl.html>
8. Brasil. Presidência da República, Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº. 13.333 de 12 de setembro de 2016. Prorroga o prazo de dispensa de que trata o art. 16 da Lei nº 12.871, de 22 de outubro de 2013 [Internet]. Diário Oficial da União 2016 set. 13 [acesso em 2019 dez. 17]. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/2016/lei-13333-12-setembro-2016-783592-publicacaooriginal-151050-pl.html>
9. Brasil. Presidência da República, Subchefia para Assuntos Jurídicos. Decreto-Lei nº. 7.955 de 13 de setembro de 1945. Institui Conselhos de Medicina e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial da União 1945 set. 15 [acesso em 2019 dez. 17]. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/declei/1940-1949/decreto-lei-7955-13-setembro-1945-416594-publicacaooriginal-1-pe.html>
10. Brasil. Presidência da República, Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº. 3.268 de 30 de setembro de 1957. Dispõe sobre os Conselhos de Medicina, e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial da União 1957 out. 10 [acesso em 2019 dez. 17]. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1950-1959/lei-3268-30-setembro-1957-354846-publicacaooriginal-1-pl.html>
11. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução nº. 2.145 de 17 de maio de 2016. Aprova o Código de Processo Ético-Profissional (CPEP) no âmbito do Conselho Federal de Medicina (CFM) e Conselhos Regionais de Medicina (CRMs) [Internet]. Diário Oficial da União 2016 out. 27 [acesso em 2019 dez. 17]. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2016/2145>
12. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução nº. 2.217 de 27 de setembro de 2018. Aprova o Código de Ética Médica [Internet]. Diário Oficial da União 2018 nov. 01 [acesso em 2019 dez. 17]. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2018/2217>

13. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução nº. 1.931 de 17 de setembro de 2009. Aprova o Código de Ética Médica [Internet]. Diário Oficial da União 2009 set. 24 [acesso em 2019 dez. 17]. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2009/1931>
14. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Parecer nº. 14 de 13 de março de 2015. [Internet] [acesso em 2019 dez. 17]. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/pareceres/BR/2015/14>
15. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Parecer nº. 17 de 19 de julho de 2019. [Internet] [acesso em 2019 dez. 17]. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/pareceres/BR/2019/17>
16. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução nº. 2.235 de 15 de agosto de 2019. Os exames realizados em serviços médicos devem ser acompanhados dos respectivos laudos. A responsabilidade pela execução e pelos laudos destes exames pode ser assumida por diferentes médicos [Internet]. Diário Oficial da União 2019 out. 01 [acesso em 2019 dez. 17]. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2019/2235>
17. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Parecer nº. 20 de 16 de agosto de 2019. [Internet] [acesso em 2019 dez. 17]. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/pareceres/BR/2019/20>
18. Gonçalves, CR. Direito civil 3: esquematizado®: responsabilidade civil, direito de família, direito das sucessões. 4. ed. São Paulo: Saraiva; 2017.
19. Brasil. Presidência da República, Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº. 10.406 de 10 de janeiro de 2002. Institui o Código Civil [Internet]. Diário Oficial da União 2002 jan. 11 [acesso em 2019 dez. 17]. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/2002/lei-10406-10-janeiro-2002-432893-publicacaooriginal-1-pl.html>
20. Brasil. Presidência da República, Subchefia para Assuntos Jurídicos. Decreto-Lei nº 2.848 de 7 de dezembro de 1940. Código Penal [Internet]. Diário Oficial da União 1940 dez. 31 [acesso em 2019 dez. 17]. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/decllei/1940-1949/decreto-lei-2848-7-dezembro-1940-412868-publicacaooriginal-1-pe.html>
21. Brasil. Presidência da República, Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº. 13.105 de 16 de março de 2015. Código de Processo Civil [Internet]. Diário Oficial da União 2015 mar. 17 [acesso em 2019 dez. 17]. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/2015/lei-13105-16-marco-2015-780273-publicacaooriginal-146341-pl.html>
22. Barros Júnior EA. Código de ética médica: comentado e interpretado. Timburi, SP: Editora Cia do eBook, 2019.
23. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 200 de 26 de dezembro de 2017. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial da União 2017 dez. 28 [acesso em 2019 dez. 17]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3836387/RDC_200_2017_COMP.pdf/3b-8c3b31-24cb-4951-a2d8-8e6e2a48702f
24. Brasil. Presidência da República, Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 6.437 de 20 de agosto de 1977. Lei de Infrações à Legislação Sanitária [Internet]. Diário Oficial da União 1977 ago. 24 [acesso em 2019 dez. 17]. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1977/lei-6437-20-agosto-1977-146341-pl.html>

leg.br/legin/fed/lei/1970-1979/lei-6437-20-agosto-1977-357206-publicacaooriginal-1-pl.html

25. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução nº. 2.114 de 21 de novembro de 2014. Altera o texto do art. 1º, parágrafos primeiro e segundo, da Resolução CFM nº 2.007/2013, para esclarecer que, nas instituições que prestam serviços médicos em uma única especialidade, o diretor técnico deverá ser possuidor do título de especialista registrado no CRM na área de atividade em que os serviços são prestados [Internet]. Diário Oficial da União 2015 abr. 29 [acesso em 2019 dez. 17]. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2014/2114>
26. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução nº. 2.147 de 17 de junho de 2016. Estabelece normas sobre a responsabilidade, atribuições e direitos de diretores técnicos, diretores clínicos e chefias de serviço em ambientes médicos [Internet]. Diário Oficial da União 2016 out. 27 [acesso em 2019 dez. 17]. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2016/2147>
27. Abbagnano, N. Dicionário de filosofia. 4.ed. São Paulo: Martins Fontes; 2003.

ÍNDICE REMISSIVO



A

abdome 123, 193, 194, 215
acesso venoso 73, 74, 75, 76, 167, 168, 169,
173, 175, 216, 221
Acesso venoso-dependente 170
ácidos carboxílicos 37, 38
acidose 128, 159
ACR 32, 47, 51, 52, 56, 68, 79, 81, 88, 101, 104,
109, 111, 126, 127, 129, 130, 131, 132, 134,
141, 142, 149, 150, 153, 157, 158, 159, 160,
162, 163, 170, 177, 183, 187, 188, 189, 191,
192, 194, 195, 199, 204, 205, 209, 214, 217,
219, 221, 223
adrenalina 60, 71, 72, 73, 74, 147, 162, 217
Adrenalina IM 217
Adrenalina IV 217
agências reguladoras 46, 122, 126, 134, 139
AKIN 87, 218
alcoolismo 194
alergia 57, 58, 59, 66, 70, 184, 186, 188, 190,
216
alta osmolalidade 21, 24, 25, 26, 27, 29, 39,
59, 60, 61, 62, 64, 65, 86, 98, 100, 154, 156,
170, 182, 186, 191, 192, 193, 201
altas doses 122, 127, 128
alto risco 46, 59, 70, 103, 104, 106, 107, 108,
109, 122, 128, 130, 131, 133, 146, 151, 154,
182, 185, 186, 187, 188, 201, 206, 207
AMACING 105, 106, 116
amamentação 146, 150, 151
American College of Cardiology 104, 115
American College of Radiology 32, 47, 52, 56,
81, 88, 111, 127, 141, 160, 163, 170, 177,
183, 195, 204, 209, 214, 221, 223
American Society of Anaesthesiology 194

anafilactoide 68, 75
anafilaxia 58, 68, 71, 72, 161, 162
anamnese 182, 183, 213
anel benzênico 22, 23, 28
anel de benzeno 23, 28
anemia falciforme 71, 145, 146, 154, 155, 183
anestesia 108, 194, 235
ânion 23, 46, 128
ansiedade 70, 76
antecedentes alérgicos 78, 183, 213, 214
anti-histamínico 189
anti-histamínicos 72, 79, 80, 189
anti-inflamatório 103, 184
ANVISA 33, 40, 43, 48, 53, 134, 139, 146, 161,
165, 222, 225
ASBAI 188, 189, 190, 196, 214, 215, 223
asma 59, 70, 84, 183, 186, 188, 213, 214
Associação Brasileira de Alergia e Imunologia
188, 196, 214, 215, 223
ato ilícito 227, 237, 238
ato lícito 237
Ato Médico 227, 231, 232, 233, 246
atopia 183, 188, 190, 213, 214
Atropina IV 217

B

baixa osmolalidade 21, 24, 25, 27, 29, 39, 60,
61, 65, 86, 98, 106, 110, 154, 157, 158, 161,
171, 192, 193, 204, 205, 218
baixo risco 98, 105, 106, 107, 129, 130, 133,
146, 206, 216
Bedside Schwartz 212, 218
Bence Jones 146, 157
beta-adrenérgicos 146, 155

betabloqueador 71, 147, 161, 162, 184
betabloqueadores 71, 134, 161, 162
bicarbonato de sódio 85, 104
biodistribuição 42, 136
biópsia 125, 127
bradicinina 68, 69
breakthrough 181, 190
broncoespasmo 67, 68, 71, 147, 162

C

camarão 60, 70
cardiopatia 71, 86, 103
cardiovascular 41, 86, 106, 161, 165, 217
Cassação do exercício profissional 232
catecolaminas 145, 155
cateter 20, 27
cateteres 20, 169, 173, 175, 215, 221
cateteres metálicos 169
cateter intra-arterial 174
cateter ureteral 20
cateter venoso central 174, 175, 216
cátion 23
cefaleia 61, 78, 135
CEM 233, 234, 239
Censura confidencial 232
Censura pública 232
CFM 225, 232, 233, 235, 236, 244, 246, 248
choque anafilático 68
Chronic Kidney Disease Epidemiology
Collaboration 218
Cistatina-C 96
citotoxicidade 171
CKD-EPI 95, 113, 218, 224
clearance 134, 157
Código de Ética Médica 227, 232, 233, 234,
246, 247
Comissões Éticas 222
Committee for Medicinal Products for Human
Use 139, 220
compostos iônicos 23, 24
compostos piridínicos 21
compressa fria 175
concentração 21, 22, 151
contraindicação 70, 71, 77, 80, 108, 147, 157,
158, 187
contraste à base de gadolínio 11, 35, 36, 37,
38, 39, 40, 41, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 59, 60,
61, 66, 69, 78, 80, 85, 110, 122, 123, 124,
125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133,
134, 135, 136, 137, 139, 140, 146, 147, 148,

149, 150, 151, 153, 154, 155, 156, 157, 158,
159, 161, 168, 172, 183, 185, 186, 192, 194,
199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207,
212, 214, 216, 218, 219, 220, 222
contraste iodado 27, 28, 39, 59, 60, 61, 64, 65,
66, 69, 70, 77, 79, 80, 88, 90, 91, 92, 93, 96,
97, 100, 101, 103, 106, 107, 109, 110, 146,
147, 148, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156,
157, 158, 159, 161, 168, 171, 172, 173, 174,
175, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 191,
192, 193, 194, 199, 200, 201, 202, 203, 204,
205, 208, 213, 216, 217, 221
contrastes iodados 64, 147, 161, 201, 202, 204,
205, 212, 228
contrato 236, 237, 238, 239
corticoide 187, 190
corticoterapia 186, 189, 190
creatinina sérica 87, 88, 94, 96, 101, 156, 218
crime 237, 241, 242
criminal 237
crise convulsiva 61, 62, 65, 76
CRM 230, 232, 248
culpa 228, 229, 233, 234, 238, 239, 240, 242,
245
Cys-C 96

D

dano 64, 65, 87, 89, 96, 110, 134, 138, 139,
156, 168, 169, 170, 171, 216, 220, 228, 233,
237, 238, 240, 241
depósito de gadolínio 46, 47, 110, 122, 131,
134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 212, 220
depósito encefálico 121, 134, 136, 138, 139, 220
diabetes 78, 90, 98, 99, 101, 106, 123, 132,
133, 156, 159
Diabetes melito 130, 183, 213
diálise 93, 99, 101, 102, 110, 122, 125, 129,
130, 132, 134, 200, 203, 204, 205, 206, 219
dialíticos 122, 123, 134, 204
Diatrizoato 26, 31
Difenidramina 73, 75, 189, 190, 214, 215, 217
dímeros 22, 24, 27
diretriz 129, 130, 154, 175, 184, 221
diretrizes 46, 47, 129, 133, 139, 146, 159, 170,
174, 175, 182, 194, 199, 200, 201, 202, 203,
204, 206, 207, 212, 214, 221
disfunção cardíaca 26, 97, 205
disfunção endotelial 64, 89
disfunção renal 46, 88, 92, 94, 95, 97, 101, 110,
122, 123, 124, 125, 127, 128, 129, 130, 133,
134, 135, 138, 146, 147, 149, 156, 157, 159,
183, 201, 206, 207, 213, 214, 219
disfunção tireoidiana 66, 148, 152, 154, 221

diurese 103, 108, 109
diuréticos 86, 109
doença cardíaca 64, 213
doença de Graves 152, 153
doença de Reynaud 169
doença fibrosante 46, 122, 123, 219
doença hepática 128
doença renal 66, 85, 96, 97, 98, 99, 101, 110,
122, 123, 125, 130, 131, 132, 133, 159, 160,
201, 205, 213, 219
doença renal crônica 85, 96, 98, 99, 101, 110,
122, 123, 125, 129, 130, 131, 132, 133, 159,
160, 201, 213, 219
doença renal crônica anúrica 85, 110
dose 29, 39, 40, 41, 43, 48, 51, 53, 59, 61, 67,
73, 74, 75, 76, 86, 91, 92, 98, 106, 118, 127,
129, 133, 134, 137, 140, 141, 149, 150, 159,
165, 185, 196, 199, 202, 206, 208, 212, 214,
215, 217, 218, 224, 235, 251
dose-dependente 134, 137

E

edema 29, 65, 67, 68, 105, 110, 123, 171, 172,
173, 175
edema laríngeo 68
edema pulmonar 65, 105, 110
Efeito Lalli 58
efeito paramagnético 37
efeitos adversos 20, 27, 139, 147, 156, 157,
192, 213
efeitos sistêmicos 62
Efeito Weber 58
EMA 47, 126, 134, 139, 140, 143, 144, 151,
220, 224
emergência 62, 72, 74, 75, 76, 93, 106, 186,
188, 190, 194
encéfalo 66, 135, 136, 138, 220
encefalopatia induzida 65, 66
endotélio vascular 64
equilíbrio osmótico 22
espaço intersticial 21, 65, 136, 200
estabilidade cinética 44, 45
estabilidade termodinâmica 44, 45, 48
estágio terminal 85, 110, 123, 125, 205
ESUR 47, 50, 52, 53, 56, 80, 81, 88, 100, 105,
109, 111, 115, 126, 127, 129, 130, 131, 142,
150, 151, 153, 154, 158, 159, 160, 162, 163,
164, 170, 175, 177, 183, 188, 191, 194, 195,
199, 202, 203, 204, 208, 209, 217, 221, 223
esvaziamento gástrico 193, 194
Ética 227, 231, 232, 233, 234, 246, 247

European Medicines Agency 47, 52, 53, 126, 139,
140, 141, 142, 143, 144, 151, 163, 220, 224
European Society of Anaesthesiology 194
European Society of Urogenital Radiology 47, 53,
56, 81, 88, 111, 126, 142, 150, 160, 163, 170,
175, 177, 183, 195, 202, 208, 209, 221, 223
excreção renal 22, 43
extravasamento 39, 65, 167, 168, 169, 170,
172, 173, 174, 175, 176, 191, 216, 221
Extravasamento 171

F

fatores de risco 55, 66, 69, 70, 77, 78, 85, 89,
91, 97, 98, 99, 100, 105, 106, 107, 122, 125,
128, 130, 132, 133, 152, 154, 169, 181, 182,
183, 184, 186, 190, 211, 213, 214, 216, 219,
220, 221
FDA 50, 53, 59, 61, 123, 126, 134, 139, 140,
141, 144, 147, 160, 165, 220, 224
feocromocitoma 71, 146, 155, 183
Fexofenadina 73, 189, 215
fibrócitos circulantes 128
fibrose 35, 39, 46, 47, 80, 96, 110, 122, 123,
124, 127, 128, 133, 135, 146, 149, 151, 156,
183, 201, 212, 219
fibrose sistêmica nefrogênica 11, 35, 39, 46, 47,
58, 80, 110, 122, 123, 124, 127, 128, 133,
135, 146, 149, 151, 183, 201, 212, 219
fígado 43, 123, 124, 136
filtração glomerular 22, 86, 89, 90, 93, 95, 96,
125, 128, 129, 133, 156, 160, 183, 200, 202,
203, 212, 214, 218
fisiopatogenia 55, 57, 58, 59, 60, 89, 216
Food and Drug Administration 59, 82, 123, 126,
139, 140, 144, 147, 160, 220, 225
French Society of Radiology 194
frutos do mar 60, 70
FSN 39, 46, 47, 122, 123, 124, 125, 126, 127,
128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 201,
203, 205, 206, 207, 219
função renal 29, 42, 46, 87, 88, 89, 90, 91, 93,
95, 98, 100, 101, 109, 122, 128, 129, 130,
131, 132, 133, 134, 135, 137, 139, 146, 147,
150, 156, 157, 159, 160, 161, 200, 201, 202,
203, 204, 206, 207, 211, 217, 218, 220
furosemida 109

G

Gadobenato 36, 38, 48, 127, 140, 205, 219
Gadobenato de dimeglumina 36, 38, 127, 140,
205, 219
gadobutrol 51, 78, 126

Gadobutrol 36, 38, 48, 51, 127, 140, 205, 208, 219
gadodiamida 126, 156
Gadodiamida 36, 38, 48, 127, 140, 205, 219
gadolínio 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 56, 58, 59, 60, 61, 66, 69, 78, 80, 85, 110, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 161, 168, 171, 172, 183, 185, 186, 191, 192, 194, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 212, 214, 216, 218, 219, 220, 221, 222
gadopentetato de dimeglumina 126, 156
Gadopentetato de dimeglumina 36, 48, 127, 140, 205, 219
gadoterato de meglumina 126
Gadoterato de meglumina 36, 38, 48, 127, 205, 219
gadoteridol 126
Gadoteridol 36, 38, 48, 127, 140, 205, 219
Gadoversetamida 36, 38, 48, 127, 140, 205, 219
Gadoxetato dissódico 36, 38, 48, 127, 140, 219
gamopatia monoclonal 156
gastrointestinal 29, 147, 149, 150, 194
Gauge 174, 192
Gd-BOPTA 36, 48
Gd-BT-DO3A 36
Gd-DOTA 36, 48
Gd-DTPA 36, 48
Gd-EOB-DTPA 36
Gd-HP-DO3A 36
gestação 13, 145, 146, 147, 148, 149
gestantes 147, 148, 149
glândula tireoide 66, 148, 151, 152, 153, 154
globos pálidos 134, 135, 136, 137, 220
Greenberger 84, 161, 165, 186, 189, 190, 195, 196
grupo-controle 92, 97, 106, 109, 149, 186
Grupo I 47, 122, 126, 127, 130, 131, 133, 205, 206, 207, 219
Grupo II 47, 126, 127, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 149, 205, 206, 219
Grupo III 47, 122, 126, 127, 130, 131, 219
guideline 56, 80, 164, 179, 183, 187, 188
guidelines 50, 52, 103, 104, 105, 111, 115, 142, 164, 178, 208, 209

H

hemodiálise 86, 109, 134, 137, 174, 203, 204, 205, 206, 219

hemodinâmico 24
hemofiltração 86, 109
hemorragia 29, 66, 171
hepatobiliar 42, 43, 44, 127, 129, 131, 140
hepatoespecífico 43
hidratação intravascular 85, 86, 103, 104, 106, 107, 109
hidratação intravenosa 86, 103, 105, 106, 107, 108, 109, 193
hidratação oral 85, 108
hidratação profilática 86, 105, 106, 110
hidrocortisona 186, 190
Hidrocortisona 190
hidrofilia 19, 22, 28
hidrossolúveis 22, 147
hipercalcemia 100, 156, 157
hiperosmolar 185
hipersensibilidade 55, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 77, 78, 79, 147, 161, 162, 181, 182, 184, 185, 187, 191, 201, 206, 216
hipersinal 43, 66, 134, 135, 137, 220
hipertensão arterial 61, 66, 101, 123, 130, 132, 133, 183, 213
hipertireoidismo 62, 146, 151, 152, 153, 154, 183, 221
Hipoglicemia 76
hipo-osmolares 24, 98, 146, 154, 155, 157, 185, 186, 187, 194
hipotensão 109
hipotireoidismo 148, 151, 152, 153, 221
histamina 68, 69
histerossalpingografia 29

I

IgE-mediado 68, 69
imperícia 233, 234, 240, 241, 242, 245
imprudência 233, 234, 238, 240, 241, 242, 245
indenização 227, 231, 237, 238, 241
infrações 243
injeção intravascular 27, 97, 101, 174, 191
injeção intravenosa 42, 65, 101, 105, 106, 132, 168, 182, 215
Injeções automáticas 170, 174
injeções manuais 27, 170, 174, 216
injúria endotelial 64
injúria renal 87, 88, 94, 96, 97, 101, 122, 127, 130, 132, 133, 146, 147, 156, 157, 159, 160, 183, 193, 206, 217
Injúria renal aguda 11, 100, 125, 128, 129, 130, 131, 133, 183, 214

insuficiência cardíaca 64, 65, 71, 108, 159, 160, 183
insuficiência hepática 127, 159, 160
insuficiência renal 42, 123, 156, 201, 219
insuficiência respiratória 123
interleucina-2 78, 80, 147, 161, 162, 184
Interleucina-2 147, 162
intravascular 26, 27, 29, 32, 42, 63, 82, 84, 85, 86, 88, 92, 97, 101, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 116, 150, 157, 174, 185, 191, 197, 200, 205, 209, 212
intravenosa 42, 43, 65, 86, 90, 91, 93, 100, 101, 103, 105, 106, 107, 108, 109, 132, 150, 158, 168, 182, 186, 188, 189, 192, 193, 200, 204, 215, 217
intravenoso 43, 92, 93, 103, 131, 140, 146, 154, 155, 157, 158, 160, 161, 169, 189, 190, 192, 193, 194, 215, 216, 217
in vitro 32, 45, 111, 148, 156
in vivo 44, 45, 51, 148
lobitridol 26, 28, 31
iodixanol 26, 28, 31, 64, 84, 98, 112, 156, 208
iodo 21, 22, 23, 24, 25, 31, 66, 70, 79, 146, 148, 151, 152, 153, 221
loexol 26, 28, 31
iomeprol 26, 28, 31, 68
íon gadolínio 35, 36, 37, 41, 44, 45, 46, 128, 136
ionicidade 22, 28, 37, 39, 45, 60, 61, 64, 127, 171
Ionicidade 19, 23, 31, 45, 48, 127
iônico 23, 24, 25, 29, 37, 45, 48, 61, 64, 78, 110, 126, 127, 155, 156, 157, 161, 171, 192, 193
lônico 31, 45, 48, 127
íon metálico 37
iopamidol 26, 28, 31, 64, 84
iopentol 68
iopromida 26, 28, 31, 68
loversol 26, 31
loxaglato 26, 28, 31
loxitalamato 26, 28, 31
IRA 11, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 109, 110, 146, 160, 193, 201, 203, 204, 206, 207, 217, 218
IRA-PC 11, 85, 86, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 109, 110, 146, 193, 201, 203, 204, 206, 207, 217, 218
iso-osmolar 98, 111, 156, 164

J

jejum 108, 182, 192, 193, 194, 211, 214

K

KDIGO 98, 99, 101, 104, 115, 118, 224
KIM-1 96

L

lactação 13, 145, 146, 149, 151
lactante 146, 150, 151
lactente 150, 151
leite materno 29, 149, 150, 151
lesão corporal 242
liberdade de ação 231, 245
lineares iônicos 45, 60, 126, 137
lineares não-iônicos 125, 126
litígio 231

M

macrocíclicos 37, 39, 45, 60, 126, 139, 220
manitol 86, 109
MDRD 95, 113, 218, 224
Meio de contraste-dependente 171
meios de contraste 56, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 77, 78, 80, 84, 86, 92, 98, 110, 122, 123, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 146, 147, 149, 150, 151, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 168, 169, 170, 171, 172, 174, 175, 176, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 191, 192, 193, 194, 199, 200, 201, 203, 204, 205, 206, 207, 212, 213, 214, 215, 216, 218, 219, 220, 221, 222, 228, 235, 236, 243, 245
meios de contraste blood pool 35, 42
meios de contraste extracelulares 35, 42
meios de contraste hepatoespecíficos 43
meios de contraste iodados 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 29, 39, 42, 59, 64, 65, 68, 69, 77, 78, 84, 122, 146, 147, 149, 150, 151, 153, 154, 155, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 168, 170, 171, 183, 185, 186, 191, 192, 194, 200, 201, 203, 204, 206, 212, 215, 216, 218, 221
meios de contraste órgão-específico 35, 42
metformina 145, 147, 159, 160, 161, 184
metilprednisolona 189, 190, 215
miastenia gravis 71, 145, 147, 157, 158, 159
mieloma múltiplo 100, 145, 146, 155, 156, 157, 183
mieloma múltiplo 146
Monômero iônico 23, 25
Monômero não iônico 23, 25
monômeros 22, 24

MYTHOS 109, 118

N

N-acetilcisteína 86, 108
não iônico 23, 24, 25, 37, 61, 78, 110, 155, 156, 157, 171, 192, 193
não lônico 31
necrose 36, 89, 171, 172
nefropatia 11, 86, 87, 88, 90, 92, 93, 110, 218
negligência 233, 234, 238, 240, 241, 242, 245
neonatal 20, 148, 149, 163, 221
nexo 233, 238, 240, 241, 242
NGAL 96
NIC 11, 85, 87, 88, 89, 90, 99, 102, 106, 109, 218
NNT 187
normas infralegais 230
Normas legais 227, 230
NTA 89, 90
núcleos denteados 134, 135, 136, 137, 138, 220

O

off-label 29, 30, 222
oral 29, 76, 81, 85, 108, 117, 146, 155, 159, 188, 189, 190, 193, 196, 197, 215, 252, 255
osmolalidade 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 31, 35, 39, 48, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 86, 90, 98, 100, 106, 110, 154, 156, 157, 158, 161, 167, 170, 171, 172, 182, 186, 191, 192, 193, 201, 204, 205, 218
osmolar 39, 98, 111, 119, 156, 164, 185, 196
óxido nítrico 63, 90, 104
oxigênio 72, 73, 74, 75, 76, 89, 90, 104, 216

P

Paciente-dependente 170
pacientes de alto risco 103, 104, 106, 108, 109, 154, 182, 185, 186, 187, 188
pacientes pediátricos 138, 211, 212, 213, 216, 218, 219, 220, 221
palpação 174, 221
paraganglioma 145, 146, 155, 164
paraganglioma 155
penal 227, 231, 237, 241, 242, 243, 247
pH 44, 64, 193, 197
PICC 174, 216
pielografia 20, 21
placenta 147

plasma 21, 22, 23, 29, 40, 48, 51, 61, 64, 90, 143, 164

Poder Judiciário 231

Port-a-cath 216

pré-aquecimento 27, 170, 182, 191, 192

Prednisolona 189

Prednisona 189, 214, 215

pré-medicação 70, 71, 80, 159, 181, 182, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 196, 212, 214, 216, 223

PRESERVE 104

Prevenção 121, 129, 167

processo ético-profissional 232

profilaxia 56, 79, 85, 105, 109, 185, 187, 188, 221

prostaglandinas 63, 68

Q

quelante 36, 37, 44, 126

quimiotoxicidade 28, 61, 64

R

radiação 21, 213, 216

raios X 21, 244

reação adversa 27, 29, 56, 66, 69, 70, 71, 72, 78, 80, 162, 182, 183, 185, 186, 187, 188, 191, 201, 212, 213, 217

Reação anafilactoide 75

Reação prévia 183, 213, 214

reações adversas 13, 28, 29, 39, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 69, 70, 71, 72, 73, 77, 78, 79, 80, 122, 161, 182, 183, 185, 186, 187, 191, 192, 193, 201, 206, 208, 213, 214, 216, 218

reações adversas agudas 55, 56, 58, 59, 60, 67, 72, 78, 122, 187, 191

reações adversas tardias 55, 77

reações agudas 59, 60

reações cutâneas 77, 79

reações de hipersensibilidade 55, 57, 58, 59, 60, 66, 67, 68, 69, 70, 77, 79, 161, 162, 184, 185, 206

reações de não hipersensibilidade 55, 57, 58, 61

reações tardias 56, 77, 78, 79, 80

relaxatividade 37, 39, 40, 41, 42, 43

REMEDIAL II 109, 118

responsabilidade civil 227, 237, 238, 239, 242, 247

responsabilidade médica 227, 228, 231, 233

responsabilidade objetiva 239

responsabilidade subjetiva 239, 240

resposta inflamatória 168, 172
ressonância magnética 36, 66, 110, 134, 135,
137, 148, 149, 154, 158, 168, 172, 194, 200,
203, 208, 212, 235
Ringer Lactato 217
risco alto 47, 126, 127, 130, 131
risco baixo 47, 126, 127, 129, 131
risco intermediário 47, 106, 107, 126, 127, 131

S

SCr 85, 88, 90, 93, 94, 95, 96, 97, 101, 109
sensibilidade 159, 172, 184, 200
sensibilização 78, 79
sigilo 232, 234, 235, 236
sindicância 232
síndrome compartimental 171, 172
síndrome hepatorenal 127
sistema glinfático 136
Sociedade Brasileira de Pediatria 217
Society for Pediatric Radiology 215, 223
sódio 20, 23, 26, 28, 31, 37, 63, 64, 85, 90, 104,
134, 151
solução cristalóide 103
solução salina isotônica 103, 104
soro fisiológico 72, 76, 173, 217

T

Técnica de injeção-dependente 171
temporalidade 55, 56, 58
TFG 89, 90, 95

TFGe 85, 86, 91, 93, 95, 96, 98, 99, 100, 101,
102, 106, 107, 122, 128, 129, 130, 131, 132,
133, 138, 147, 156, 159, 160, 200, 202, 203,
206, 218, 219
tireoide 66, 148, 151, 152, 153, 154, 221
tireotoxicose 58, 71, 80, 152, 153, 154
tomografia 88, 92, 110, 155, 157, 158, 172, 186,
194, 200, 203, 208, 212
toxicidade 20, 27, 29, 39, 58, 61, 65, 90, 92,
137, 150, 171, 220
transmetalção 35, 46, 128, 136
transplante hepático 127, 206
transportadores metal-específicos 136
trimetazidina 109
tromboflebite 62, 64
tropomiosina 70

U

urografia 21
urticária 68, 71, 78, 189

V

vasodilatação periférica 62, 63
via oral 29, 108, 188, 189, 190, 193, 215
viscosidade 19, 22, 27, 28, 31, 35, 39, 48, 61,
64, 89, 170, 171, 173, 182, 191, 192
vítima 237, 239, 241, 242
volemia 62, 63, 65
Volume 48, 102, 116, 167, 171

Impressão

Impress Gráfica e Editora
Av. Cidade Fukuyama, 755
Distrito Industrial Mário Amato
Presidente Prudente – SP

Já consolidados na Medicina, os meios de contraste surgiram quase que simultaneamente à descoberta dos raios X, no fim do século XIX. O feito do cirurgião francês Théodore-Marin Tuffier permaneceu basicamente como experimental até meados de 1950. A partir de sua adoção na rotina médica, sua necessidade e uso nunca sofreram redução, ao contrário. Isso porque os potenciais problemas de sua administração têm, cada vez mais, sido reavaliados e revistos; muitos procedimentos e precauções do passado já foram comprovadamente descartados, e seu efeito mais temido, a nefrotoxicidade, tem sido fortemente questionado.

Dessa forma, o Grupo de Estudos de Meios de Contraste Radio-lógicos (GEMCR) da Sociedade Paulista de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (SPR) identificou a necessidade de desenvolver uma obra que organizasse essas mudanças para apresentá-las de forma coerente e condensada aos profissionais do Diagnóstico por Imagem. Ela não tem a pretensão de ser um guia de utilização de contrastes, mas oferece uma ampla compilação do que é hoje apresentado pela literatura.



ISBN 978-85-7808-505-6



Apoio



Se é Bayer, é bom



GE Healthcare

Guerbet |