

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PESQUISA EM DESENVOLVIMENTO
EM BIOTECNOLOGIA MÉDICA

Camila do Carmo Rodrigues Cremonini

**Avaliação das reações adversas agudas após administração
endovenosa de contraste iodado iônico e não-iônico em hospital
oncológico.**

Dissertação de mestrado

Botucatu

2010

Camila do Carmo Rodrigues Cremonini

**Avaliação das reações adversas agudas após administração
endovenosa de contraste iodado iônico e não-iônico em hospital
oncológico.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da UNESP - Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho" Campus de Botucatu, ao Programa de Pós-Graduação em Pesquisa e Desenvolvimento em Biotecnologia Médica, para a obtenção do título de mestre em Pesquisa e Desenvolvimento em Biotecnologia Médica.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Euclides Timóteo da Rocha

Botucatu

2010

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: *ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE*

Cremonini, Camila do Carmo Rodrigues.

Avaliação das reações adversas agudas após administração endovenosa de contraste iodado iônico e não- iônico em hospital oncológico / Camila do Carmo Rodrigues Cremonini. – Botucatu, 2010

Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2010.

Orientador: Prof. Dr. Euclides Timóteo da Rocha

Assunto CAPES: 21400000

1. Tomografia computadorizada. 2. Tumores. 3. Oncologia.

Palavras chave: Meio de contraste iodado; Neoplasia; Reação adversa aguda; Tomografia computadorizada.

Dedicatória

Primeiramente a Deus, pela força e coragem durante esta toda longa caminhada.

Por confortar meu coração quando eu me sentia fraca ao ver tudo aquilo que ainda deveria passar, principalmente conciliando uma longa jornada de trabalho com os estudos. Pelo seu cuidado e pelo seu amor que preencheu muitas vezes o medo do meu coração.

Aos meus pais que iluminaram o caminho da minha vida me mostrando as direções, pelo incentivo e renúncias para que eu pudesse chegar até aqui.

Agradecimientos Especiais

Dr. Fabiano Rubião Lucchesi Pela confiança e credibilidade depositada em mim, por fazer acreditar na minha capacidade e por seu exemplo de competência profissional, dedicação e incentivo constante na elaboração deste trabalho.

Enfermeira Ana Carolina de Vasconcelos, pela sua amizade e apoio infinitos, pela sua prontidão em ajudar no desenvolvimento deste trabalho, pela sua sempre presença em momentos muito especiais da minha vida.

Aos meus funcionários e amigos do departamento de Radiologia e Diagnóstico por Imagem pelo envolvimento e pela ajuda na execução desta pesquisa. Agradeço a ajuda e companheirismo, sem vocês seria impossível a concretização do trabalho.

*João Paulo de Carvalho Franco
Mária Aparecida de Souza
Lea Fernanda Ferreira da Costa
Camila Maira Sales*

Agradecimientos

Dr. Edmundo Carvalho Mauad, pela oportunidade e apoio no desenvolvimento deste trabalho e condições necessárias para a conclusão do curso de pós-graduação.

Dra. Scylla Duarte Prata, pelo suporte e oportunidade de poder realizar esta pesquisa no Hospital de Câncer de Barretos.

Ao meu orientador Dr. Euclides Timóteo da Rocha, pelo incentivo, confiança e credibilidade depositas em mim.

Dr. Rafael Darahem e Dr. Augusto Elías Mamere pelo apoio e incentivo no desenvolvimento desta pesquisa

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Pesquisa e Desenvolvimento, em particular Prof^a Dr^a Maria Inês de M. C. Pardini, Prof^a Dr^a Elenice Deffune pelo entusiasmo na visualização do programa de mestrado profissionalizante, pelo incentivo no crescimento profissional, o aprendizado com vocês foi espetacular.

Este trabalho jamais teria sido possível sem auxílio e apoio multidisciplinar. A todos os meus sinceros reconhecimentos.

- *Equipe Médica da Radiologia*

Dr. Fabiano Rubião Luchesi

Dr. Rafael Darahem

Dr. Augusto Elías Mamere

Dr. Gustavo Fabene Garcia

Dr. Marco Pinheiro

Dra. Leonir T. Feltrin

Dr. Maurício Wagner Souto Ferraz

Dr. Alexandre Oliveira Cecin

Dra. Ana Karina N. Borge Junqueira Netto

- *Equipe do NAP*

Tiago Buosi Silva agradeço pelo auxílio na revisão dos resultados, correção da dissertação.

Allini Mafra da Costa pela digitação e organização do banco de banco de dados.

Milene Mitsuyuki Foschini pela análise estatística dos resultados obtidos.

Stela Versinase pela ajuda na organização do banco de dados.

Epigrafe

Ainda que eu falasse as línguas dos homens e dos anjos, e não tivesse amor, seria como o metal que soa ou como o címbalo que retine.

E ainda que tivesse o dom de profecia, e conhecesse todos os mistérios e toda a ciência, e ainda que tivesse toda fé, de maneira tal que transportasse os montes, e não tivesse amor, nada seria.

E ainda que distribuisse todos os meus bens para sustento dos pobres, e ainda que entregasse o meu corpo para ser queimado, e não tivesse amor, nada disso me aproveitaria.

O amor é sofredor, é beníquo; o amor não é invejoso; o amor não vê vanglória, não se ensoberbece, não se irrita, não suspeita mal; não se regozija com a injustiça, mas se regozija com a verdade; tudo sofre, tudo crê, tudo espera, tudo suporta.

O amor jamais acaba; mas havendo profecias, serão aniquiladas; havendo línguas, cessarão; havendo ciência, desaparecerá; porque, em parte conhecemos, e em parte profetizamos; mas, quando vier o que é perfeito, então o que é em parte será aniquilado.

Quando eu era menino, pensava como menino; mas, logo que cheguei a ser homem, acabei com as coisas de menino.

Porque agora vemos como por espelho, em enigma, mas então veremos face a face; agora conheço em parte, mas então conhecerei plenamente, como também sou plenamente conhecido.

Agora, pois, permanecem a fé, a esperança, o amor, estes três; mas o maior destes é o amor.

Indice

| | |
|--|-----------|
| LISTA DE FIGURAS..... | 16 |
| LISTA DE TABELAS..... | 18 |
| RESUMO..... | 20 |
| ABSTRACT..... | 23 |
| 1. INTRODUÇÃO..... | 26 |
| 2. REVISÃO DA LITERATURA..... | 29 |
| 2.1. Histórico..... | 30 |
| 2.2. Caracterização dos contrastes..... | 30 |
| 2.3. Reações adversas..... | 32 |
| 2.3.1. Fisiopatologia..... | 32 |
| 2.3.2. Classificação..... | 33 |
| 2.3.3. Incidência na literatura médica..... | 33 |
| 2.4. Fatores de risco..... | 35 |
| 2.5. Prevenção..... | 36 |
| 3. OBJETIVOS..... | 37 |
| 4. CASUÍSTICA E METODOLOGIA..... | 39 |
| 4.1. Pacientes..... | 40 |
| 4.2. Protocolo de exame de tomografia computadorizada..... | 40 |
| 4.3. Protocolo de administração endovenosa de contraste iodado..... | 41 |
| 4.4. Tipos de contraste iodado..... | 42 |
| 4.5. Avaliação das reações adversas agudas..... | 42 |
| 4.6. Análise Estatística..... | 44 |
| 5. RESULTADOS..... | 45 |
| 5.1. Características gerais da população..... | 46 |
| 5.2. Reações adversas agudas ao contraste iodado..... | 47 |
| 5.3. Reações adversas agudas ao contraste iodado iônico..... | 47 |
| 5.4. Reações adversas agudas ao contraste iodado não-iônico..... | 51 |
| 5.5. Reações adversas agudas de acordo com a presença de neoplasia..... | 53 |
| 5.6. Reações adversas agudas de acordo com o tipo de contraste..... | 56 |
| 5.7. Avaliação do custo econômico do uso dos meios de contrastes iodados..... | 56 |

| | |
|---|-----------|
| 6. DISCUSSÃO..... | 58 |
| 6.1. Ocorrência global de reações adversas agudas e comparação com a literatura médica..... | 59 |
| 6.2. Ocorrência das reações adversas agudas de acordo com a intensidade..... | 60 |
| 6.3. Ocorrência de reações adversas agudas e associação com gênero..... | 61 |
| 6.4. Ocorrência de reações adversas agudas e associação com idade..... | 61 |
| 6.5. Ocorrência de reações adversas agudas em relação ao tempo..... | 62 |
| 6.6. Ocorrência global e gravidade de reações adversas agudas em pacientes com neoplasia..... | 62 |
| 6.7. Impacto econômico do uso dos meios de contrastes iodado e implicações para o Sistema Único de Saúde..... | 63 |
| 7. CONCLUSÕES..... | 65 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 67 |
| ANEXOS..... | 72 |

Lista de Figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1 - Tempo de início das reações agudas ao contraste iônico..... | 50 |
| Figura 2 - Tempo de início das reações agudas ao contraste não-iônico..... | 52 |

Lista de Tabelas

| | | |
|--------------------|---|----|
| Tabela 1 - | Classificação dos meios de contrastes iodados disponíveis comercialmente..... | 31 |
| Tabela 2 - | Classificação institucional de reações alérgicas do tipo aguda para o meio de contraste: gravidade e manifestações..... | 44 |
| Tabela 3 - | Número de injeções endovenosas de contraste por paciente..... | 46 |
| Tabela 4 - | Dados gerais da amostra..... | 47 |
| Tabela 5 - | Ocorrência das reações adversas agudas..... | 48 |
| Tabela 6 - | Tempo de ocorrência das reações adversas agudas nos dois tipos de contraste iodado e sua distribuição de acordo com a classificação da gravidade..... | 48 |
| Tabela 7 - | Sinais e sintomas gerais..... | 49 |
| Tabela 8 - | Reações agudas em relação ao gênero e idade dos pacientes que receberam contrastes iodados iônicos e não-iônicos..... | 51 |
| Tabela 9 - | Ocorrência das reações adversas agudas em relação aos tumores malignos e benignos..... | 54 |
| Tabela 10 - | Ocorrência de reações adversas agudas em relação à topografia do tumor..... | 55 |
| Tabela 11 - | Ocorrência de reações adversas agudas em relação ao tipo de contraste..... | 56 |
| Tabela 12 - | Custo dos contrastes iodados iônicos e não-iônicos..... | 57 |

Resumo

Cremonini, CCR. Avaliação das reações adversas agudas após administração endovenosa de contraste iodado iônico e não-iônico em hospital oncológico. Botucatu 2010. Dissertação (mestrado) - Faculdade de Medicina - *campus* de Botucatu-Universidade Estadual Paulista-UNESP.

Objetivo: avaliar a ocorrência e a gravidade das reações adversas agudas (RAA) com o uso do meio de contraste iodado iônico e não-iônico nos pacientes submetidos ao exame de tomografia computadorizada (TC) em hospital nacional terciário oncológico e avaliar neoplasia como possível risco para RAA. Secundariamente, avaliar o impacto do uso seletivo do meio de contraste iodado nos custos. **Casuística e Método:** Pacientes submetidos à TC com contraste iodado entre outubro de 2007 e agosto de 2008 foram avaliados quanto à ocorrência e à gravidade das reações adversas agudas aos meios de contrastes iônicos e não-iônicos. As reações foram categorizadas em leve, moderada ou grave de acordo com o tipo dos sinais e sintomas e classificadas como agudas pelo tempo de ocorrência, desde o momento da injeção até 30 minutos após. Os testes do qui-quadrado e exato de Fisher foram utilizados para análise estatística da ocorrência de RAA em relação às variáveis de gênero e idade. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local e o Termo de Consentimento Livre Esclarecido foi obtido. **Resultados:** Houve 78 RAA ao contraste iodado iônico e 11 ao não-iônico, com uma ocorrência global de 3,3% (78/2.339) e 0,5% (11/2.216), respectivamente. A maioria das reações foi classificada como leve em ambos os grupos, representando 91% (71) no grupo iônico e 81,8% (9) no grupo não-iônico. As demais reações foram do tipo moderada não havendo nenhuma reação grave. Em relação ao início das RAA, 71% e 73% (iônico e não-iônico) ocorreram nos primeiros 5 minutos. A frequência de RAA no grupo em que recebeu contraste iônico foi maior no sexo feminino ($p < 0,001$). No grupo não-iônico não houve diferença estatisticamente significativa entre os sexos ($p = 1,0$). Não houve associação entre a presença de reação aguda e as faixas etárias da população no grupo do contraste iônico. No grupo não-iônico não foi realizada análise estatística devido à amostra ser considerada reduzida. Entre os pacientes com tumores malignos (86,7% da amostra), a ocorrência de RAA foi de 3,7% (75/2.037) no grupo de contraste iônico e 0,5% (10/1.917) no grupo de contraste não-iônico. Comparativamente ao cenário de uso universal de contraste não-iônico, o uso seletivo representou redução dos custos em pelo menos 17,8%. **Conclusão:**

A ocorrência global das RAA ao meio de contraste iodado iônico e não-iônico encontra-se em concordância com aquelas descritas na literatura médica. A presença de neoplasia não representou fator de risco para o desenvolvimento de RAA ao contraste iodado na amostra estudada. O uso seletivo do meio contraste foi seguro e resultou em redução de custos, que é particularmente importante no sistema nacional de saúde (SUS), no qual o uso dos recursos devem ser otimizados.

Palavras Chaves: meio de contraste iodado, reação adversa aguda, tomografia computadorizada, neoplasia.

Abstract

Cremonini, CCR. Evaluation of acute adverse reactions after intravenous administration of iodinated contrast ionic and non-ionic at an oncologic hospital. Botucatu 2010. Thesis (Master Degree) – Botucatu Medical School – Universidade Estadual Paulista – UNESP.

Objective: To evaluate the occurrence and severity of acute adverse reactions (AAR) to iodinated ionic and non-ionic contrast media in patients undergoing computerized tomography (CT) at a national tertiary cancer hospital and to evaluate neoplasm as a possible risk for AAR. Secondly, to assess the impact of selective use of iodinated contrast agent costs. **Subjects and Methods:** Patients who underwent contrast-enhanced CT between October 2007 and August 2008 were evaluated for the presence and severity of acute adverse reactions to ionic and non-ionic contrast media. The reactions were categorized as mild, moderate or severe according to the type of signs and symptoms and classified as acute by the time of occurrence, from the time of the injection up to 30 minutes afterwards. The chi-square and Fisher's exact were used for statistical analysis of the occurrence of AAR for the variables of gender and age. The study was approved by the local Ethics Committee and informed consent was obtained. **Results:** There were 78 AAR to ionic iodinated contrast and 11 to non-ionic, with an overall occurrence of 3.3% (78/2339) and 0.5% (11/2216), respectively. Most reactions were classified as mild in both groups, representing 91% (71) in the ionic group and 81.8% (9) in the non-ionic group. All other reactions were moderate and there were no severe reactions. Regarding onset of AAR, 71% and 73% (ionic and non-ionic group) occurred in the first five minutes. The occurrence of AAR in the group who received ionic contrast was higher in females ($p < 0.001$). As for the non-ionic group, there was no significant statistical difference between genders ($p = 1.0$). There was no association between the presence of acute reaction and the age groups of the population in the ionic contrast group. For the non-ionic group, no statistical analysis was performed as the sample was deemed reduced. Among patients with malignant tumors (86.7% of the sample), the incidence of AAR was 3.7% (75/2037) in the ionic contrast agent group and 0.5% (10/1917) in the non-ionic contrast group. Compared to the scenario of universal use of non-ionic contrast, the selective use represented a saving of at least 17,8%. **Conclusion:** The overall occurrence of AAR to iodinated ionic and non-ionic contrast media is in agreement with those described in the medical literature. Having a

neoplasm did not represent a risk factor for the development of ARR to iodinated contrast in this study. Selective use of contrast media was safe and resulted in cost reduction that is particularly important in the national health system (SUS), in which the use of available resources must be optimized.

Keywords: iodinated contrast media, acute adverse reactions, computerized tomography, neoplasm.

1. Introdução

Os meios de contrastes iodados são medicações utilizadas há décadas em procedimentos diagnósticos e terapêuticos no âmbito da radiologia e da cardiologia. Nas décadas de 80 e 90, a utilização da tomografia computadorizada (TC) aumentou em 800%, e em torno de 122% entre 2002 e 2008 nos Estados Unidos da América, com uma taxa anual estimada de 62 milhões de exames, com pelo menos 50% utilizando contraste iodado endovenoso (KATZBERG, 2008).

Embora os contrastes iodados sejam considerados medicações seguras, os raros efeitos adversos, incluindo óbito, são motivos de preocupação constante para os profissionais de saúde e pacientes, intensificados pelo crescente incremento da utilização dos métodos de diagnóstico por imagem na prática clínica diária. Dada a imprevisibilidade das reações adversas agudas (RAA) ao contraste iodado, as equipes de radiologia devem possuir adequadas condições instrumentais e estruturais, bem como treinamento específico e continuado para correto manuseio destas ocorrências (BUSH e SWANSON, 1991).

A literatura médica demonstra menor incidência de RAA com uso endovenoso de contraste não-iônico em comparação ao iônico, para aquelas classificadas como leves e moderadas (COCHRAN et al., 2001). A despeito desta maior segurança para os usuários, a maior utilização do contraste iodado não-iônico esbarra no seu maior custo comparativamente ao iônico (ELLIS et al., 1996), com impacto altamente significativo nos países em desenvolvimento, como o Brasil, onde a esmagadora maioria da população é atendida pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Ainda outros autores observaram maior incidência de reações adversas associadas à liberação de histamina após administração endovenosa de contraste iodado em pacientes com tumores malignos, sugerindo que os pacientes com neoplasias fossem considerados como novo grupo de risco (CELIK et al., 1999).

Há poucos estudos abordando as RAA em língua portuguesa, como exemplo o publicado no Estado do Rio Grande do Sul descrevendo as RAA em pacientes submetidos a TC em hospital geral público (JUCHEM et al., 2007) e nenhum abordando especificamente o emprego do contraste iodado em pacientes oncológicos.

O hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII é uma entidade de referência nacional, com atendimento direcionado a pacientes oncológicos, com percentual de atendimento SUS de 99%. Em função da especificidade da população atendida, o percentual de exames de tomografia computadorizada que requerem emprego de contraste iodado endovenoso atinge até 70%.

O melhor conhecimento das RAA e seu impacto direto na prática diária desse hospital oncológico, predominantemente com pacientes portadores de tumores malignos, bem como a importância destas informações para planejamento e otimização dos planos de ação da Saúde Pública, motivaram o desenvolvimento da presente pesquisa.

2. Revisão da Literatura

2.1. Histórico

Em 1928, Dr. Moses Swick publicou as experiências iniciais com meio de contraste iodado solúvel em água para urografia, que apresentava muitos efeitos colaterais, notadamente náuseas e vômitos. Em 1968, Dr. Torsten Almén iniciou as pesquisas para desenvolvimento de compostos de menor osmolalidade (monomérico não-iônico), focando na ionicidade e osmolalidade dos agentes como responsáveis pelas propriedades tóxicas. Em 1998, o primeiro dímero não-iônico foi liberado para uso em humanos (MCLENNAN, 1987; 1990; BETTMANN, 2005).

2.2. Caracterização dos contrastes

Todos os meios de contrastes atualmente empregados são modificações químicas do anel benzênico tri-iodado 2,4 e 6. Podem ser categorizados dependendo das características físico-químicas, como a estrutura química, osmolalidade, concentração de iodo e ionização em solução. O iodo é utilizado em meios de contrastes em função da alta densidade, forte ligação à molécula de benzeno e baixa toxicidade (SINGH e DAFTARY, 2008).

Os contrastes iodados são mais viscosos e possuem maior osmolalidade devido as suas propriedades químicas do que o sangue e o líquor. A ionicidade representa a característica da molécula em dividir-se em cátions e ânions, aumentando a quantidade de moléculas por Kg de água e portanto a osmolalidade. Os agentes não-iônicos não apresentam esta propriedade e conseqüentemente possuem menor osmolalidade (SINGH e DAFTARY, 2008). A osmolalidade e viscosidade estão relacionadas ao desenvolvimento de reações adversas (BETTMANN, 2005). Em geral, a viscosidade é diretamente relacionada ao tamanho da molécula e inversamente relacionada à osmolalidade (VOELTZ et al., 2007). O pré aquecimento do contraste (iônico e não-iônico) à temperatura corporal reduz a prevalência global de reações adversas, em função da redução da viscosidade (VERGARA e SEQUEL, 1996; STACUL, 2001).

Os agentes de contrastes iônicos e não-iônicos podem ser classificados em monoméricos ou diméricos. Tipicamente, para cada anel benzênico são liberados três átomos de iodo. Se a molécula de contraste possuir somente um anel benzeno será um monomérico e se possuir dois anéis benzênicos será um dímero. Assim, os meios de contrastes diméricos não-iônicos serão aqueles com maior concentração de iodo e menor osmolalidade.

Os principais meios de contrastes comercialmente disponíveis na atualidade, restringindo-se àqueles empregados no estudo estão expressos na Tabela 1.

Tabela 1: Classificação dos meios de contrastes iodados disponíveis comercialmente.

| Nome Comercial | Tipo de contraste | Concentração de iodo (mg/ml) | Osmolalidade (mOsm/Kg água) | Viscosidade à 37 °C (cP) |
|--|-----------------------|------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Iônicos | | | | |
| Reliev 60% (Diatrizoato de meglumina) | Iônico monomérico | 300 | 1.860(alta) | 8,4 |
| Não-Iônicos | | | | |
| Iopamiron 300 (Iopamidol) | Não-iônico monomérico | 300 | 640 (baixa) | 4,7 |
| Omnipaque 300 (Iohexol) | Não-iônico monomérico | 300 | 640 (baixa) | 6,3 |
| Visipaque 320 (Iodixanol) | Não-iônico dimérico | 320 | 290 (iso) | 11,8 |

A osmolalidade dos agentes monoméricos iônicos é de cinco a oito vezes a do plasma (280 a 295mOsm/Kg H₂O), sendo portanto, também denominados meios de contrastes de alta osmolalidade. Já os contrastes diméricos iônicos e monoméricos não-iônicos possuem osmolalidade quase duas a três vezes a do plasma, sendo denominados de meios de contrastes de baixa osmolalidade. Por sua vez, o contraste dimérico não-iônico apresenta osmolalidade semelhante ao plasma e é denominado meio de contraste de iso-osmolalidade, porém com maior viscosidade (STACUL, 2001; SINGH e DAFTARY, 2008).

Os agentes de contraste iodado apresentam rápida distribuição nos espaços intra e extravascular, sendo que cerca de 70% da dose é eliminada do plasma dentro de 2 a 5 minutos. São excretados essencialmente pela filtração glomerular, com mínima excreção hepática. O tempo de meia vida no organismo é de menos de 60 minutos (BETTMANN, 2005; IDEE et al., 2005).

2.3. Reações adversas agudas

2.3.1. Fisiopatologia

A fisiopatologia das reações adversas ao agente de contraste ainda é pouco compreendida e provavelmente multifatorial, envolvendo a liberação de mediadores, como histamina (LAROCHE, 1998), serotonina, prostaglandinas, bradicinina, leucotrienos, adenosina e endotelina (NAMASIVAYAM et al., 2006a). Estas substâncias são capazes de induzir vasodilatação, aumentar a permeabilidade vascular facilitando edema, contração da musculatura lisa, desencadeando broncoespasmo e aumento de secreção das vias aéreas (MORCOS, 2005). A liberação de histamina pode dever-se ao efeito direto na membrana dos mastócitos e basófilos relacionada à osmolalidade do contraste e ativação do sistema complemento (BROCKOW et al., 2005).

As reações idiossincráticas ou anafilactóides (pseudo-alérgicas) não são dependentes de anticorpo IgE, desta forma, são imprevisíveis, dose independentes e não necessitam de exposição prévia, podendo ocorrer na primeira administração do contraste (IDEE et al., 2005). Pré-testes com injeção endovenosa de pequena quantidade de contraste não são úteis para predição de reação grave e não devem ser implementados (WITTEN et al., 1973; YAMAGUCHI et al., 1991). Os efeitos quimiotóxicos do contraste decorrem da toxicidade molecular direta e propriedades fisiológicas. São mais comuns em pacientes instáveis clinicamente e debilitados (NAMASIVAYAM et al., 2006b).

2.3.2. Classificação

As reações adversas agudas, envolvendo tanto aquelas anafilactóides quanto quimiotóxicas, podem ser classificadas em leves, moderadas e graves. A categoria leve corresponde ao conjunto de sinais e sintomas auto-limitados que não requerem tratamento, tais como náuseas, vômitos, tosse, sensação de aquecimento, alteração do paladar, cefaléia, prurido, edema facial e ocular leves, tremores, eritema, pápulas e ansiedade. Entretanto, alguns autores consideram parte destes sinais e sintomas como respostas fisiológicas ao contraste (efeitos colaterais), incluindo náuseas, vômitos, alteração no paladar, sensação de aquecimento e ansiedade (DILLMAN et al., 2007) .

Já na categoria moderada, as manifestações são mais pronunciadas e requerem tratamento. Incluem taquicardia ou bradicardia sintomáticas, eritema generalizado, dispnéia, broncoespasmo, edema laríngeo leve, hipertensão arterial e hipotensão leve.

As reações graves incluem aquelas com potencial de risco de morte, necessitando internação hospitalar, incluindo edema laríngeo grave ou rapidamente progressivo, dispnéia grave, inconsciência, parada cárdio-respiratória, convulsão, hipotensão grave e arritmias clinicamente manifestas (A.C.R., 2004).

A falta de padronização quanto à intensidade das RAA, especialmente algumas ora classificadas como efeitos colaterais e ora como leves, entre as classificações utilizadas nos diversos trabalhos científicos prejudica a comparação dos dados obtidos por diferentes autores (IDEE et al., 2005) .

2.3.3 Incidência na literatura médica

Na década de 80, Katayama et al (1990) realizaram estudo prospectivo multicêntrico no Japão, comparando as reações adversas agudas após uso endovenoso de contraste iodado iônico e não-iônico. Coletaram 337.647 casos, sendo que 50,1% utilizaram contraste iônico e 49% não-iônico. A prevalência global das reações adversas agudas foi de 12,66% ao contraste iônico e 3,13% ao

contraste não-iônico ($p < 0,01$). Já os valores para as reações consideradas como graves (dispnéia, hipotensão aguda, parada cardíaco-respiratória, inconsciência), os valores foram de 0,22% e 0,04%, respectivamente ($p < 0,01$) e para aquelas consideradas como muito graves que necessitaram da intervenção do anestesista e/ou internação, os valores foram de 0,04% e 0,004%, respectivamente ($p < 0,01$). (KATAYAMA et al., 1990) .

Outros dados relevantes observados incluíam que os principais sintomas para ambos os grupos eram náusea, urticária, prurido, sensação de calor e vômitos; que 70% das RAA ocorriam até 5 minutos após a administração endovenosa; que não havia diferença entre os gêneros para ambos os contrastes e que as RAA ocorriam em faixas etárias mais jovens, com pico entre 20-29 anos para os dois tipos de contraste. Este grupo de pesquisadores ainda demonstrou que a prevalência de RAA em pacientes com história prévia de reação ao contraste era de 44,04% para iônico e 11,24% para não-iônico, com prevalência para RAA grave de 0,73% e 0,18%, respectivamente.

Concluíram que a utilização do contraste não-iônico intravenoso reduzia à prevalência das RAA em todos os níveis de gravidade, incluindo aquelas com risco de morte, sendo este recurso a medida mais efetiva para o incremento da segurança dos exames de diagnóstico por imagem com uso de contraste.

Também em outro estudo com uso seletivo do contraste iodado não-iônico para pacientes considerados de alto risco, incluindo indivíduos com disfunção cardíaca, piora acentuada da função respiratória, história de alergia e reação moderada prévia, a incidência de eventos adversos foi menor em pacientes que receberam contraste iodado não-iônico, perfazendo 0,59% e 0,05% para reações categorizadas como moderada e grave, respectivamente, contra 2,2% e 0,08% para aqueles que utilizaram contraste iodado iônico de alta osmolalidade (VALLS et al., 2003) .

Estudos mais recentes realizados em países desenvolvidos em que o meio de contraste não-iônico já é de uso universal, também corroboram a menor incidência de RAA. Mortelé et al. (2001), estudando o uso universal do contraste não-iônico monomérico em grande hospital escola urbano, com 29.508 pacientes prospectivamente submetidos à TC, identificaram eventos adversos em 0,7% da amostra. A frequência de reações leves, moderadas e graves foi respectivamente,

89%, 9% e 2%, com um evento fatal. Observaram maior incidência de RAA em mulheres e em pacientes ambulatoriais, com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Não se identificou diferença estatística significativa para idade e dose do contraste.

Outro estudo também utilizando contraste não-iônico em população adulta, encontrou reações anafilactóides em 0,6% dos pacientes injetados, com 77% de reações leves, 21% moderadas e 2% graves (WANG et al., 2008).

Em trabalhos envolvendo população infantil e uso de contraste iodado não-iônico de baixa osmolalidade, a frequência de RAA anafilactóides variou entre 0,18% (DILLMAN et al., 2007) e 0,46% (CALLAHAN et al., 2009). Assim como nos demais trabalhos, predominaram as reações categorizadas como leves.

Em trabalho nacional, incluindo pacientes gerais internados em hospital universitário e submetidos à TC, num total de 351 pacientes, com 161 recebendo contraste iônico e 190 não-iônico, a frequência de RAA descrita foi de 12,5% e 1%, respectivamente, para contraste iônico e não-iônico. Todos os eventos foram classificados como leves e resolveram-se espontaneamente (JUCHEM et al., 2007).

Pesquisadores alemães (CELIK et al., 1999), através de ensaio clínico controlado, randomizado e duplo cego, em 130 pacientes com neoplasia, recebendo de forma aleatória meio de contraste iônico hiperosmolar ou não-iônico de baixa osmolalidade, demonstraram maior incidência de RAA em ambos os grupos - 95% e 92%, respectivamente - com elevada incidência de reações associadas à liberação de histamina em relação à literatura. Concluíram que os pacientes com neoplasia compreendiam grupo de alto risco para reações associadas à histamina.

2.4. Fatores de Risco

A prevalência de RAA é maior em pacientes com reação adversa prévia ao meio de contraste, com aumento do risco em torno de 5 vezes (MORCOS e THOMSEN, 2001). Trabalhos da década de 70, relatam maior risco para RAA em torno de 17-35% para contraste iônico e 5% para não-iônico (FISCHER, 1972;

WITTEN, 1975). Em outro estudo, Bettman e colaboradores assinalaram risco relativo (*odds ratio*) de 2,04 ($p < 0,05$) (BETTMANN et al., 1997).

Outros fatores de risco descritos que podem aumentar a possibilidade de ocorrência de RAA incluem antecedente de asma brônquica, antecedente de reação alérgica, gênero feminino, idade, cardiopatia, doenças hematológicas - anemia falciforme, policitemia, mieloma - doenças renais pré-existentes, ansiedade, uso de medicações - beta bloqueadores, anti-inflamatórios não esteroidiais, interleucina 2 - e desidratação.

A presença de asma brônquica pode aumentar a incidência de reação grave ao meio de contraste iodado em 10 vezes no uso do iônico e 06 vezes no não-iônico, enquanto a história de alergia aumenta o risco em 03 vezes (MORCOS e THOMSEN, 2001). Com relação à idade, predominam as RAA leves e moderadas em adultos jovens (entre 20 e 29 anos), enquanto nos pacientes mais idosos há maior incidência de RAA graves (ANSELL et al., 1980).

2.5. Prevenção

O tópico de prevenção farmacológica para RAA após a administração intravenosa de contraste iodado ainda é um tema controverso na literatura médica, em decorrência da baixa frequência das RAA fatais. Os trabalhos demonstram redução das RAA com a pré-medicação, porém sem a redução das RAA classificadas como graves. Alguns relatos advogam o uso combinado de corticosteróides (pelo menos 6 horas antes da injeção) e antihistamínicos profiláticos para pacientes de alto risco associados à opção de utilização de contraste iodado não-iônico (GREENBERGER e PATTERSON, 1991).

3. Objetivos

- Avaliar prospectivamente a ocorrência e a gravidade das reações adversas agudas após o uso endovenoso do meio de contraste iodado iônico e não-iônico, em hospital oncológico de referência nacional.
 - Avaliar a presença de neoplasia como possível fator de risco para reações adversas agudas após o uso do meio de contraste iodado.
 - Avaliar, secundariamente, o impacto econômico do uso seletivo do contraste iodado nos custos envolvidos na tomografia computadorizada.
-

4. Casuística e Metodología

4.1. Pacientes

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição e obteve-se termo de consentimento livre e esclarecido de todos os participantes.

O estudo foi realizado no departamento de diagnóstico por imagem do Hospital de Câncer de Barretos da Fundação Pio XII, no período de 15 de outubro de 2007 a 28 de agosto de 2008, sendo incluídos prospectivamente e consecutivamente, 3.854 pacientes submetidos à TC num total de 4.555 administrações endovenosas de meio de contraste iodado. Do total da amostra, de injeções, 2.339 (51,4%) corresponderam ao contraste iônico e 2.216 (48,6%) ao contraste não-iônico. Alguns pacientes realizaram mais de um exame de TC durante o período de coleta de dados, sendo considerado o número de eventos de injeção e não o número de pacientes individuais.

Este estudo descritivo transversal incluiu pacientes que receberam contraste iodado endovenoso iônico e não-iônico nos exames de TC que responderam ao questionário (Anexo I) e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para administração de contraste iodado endovenoso (Anexo II), bem como o termo de consentimento livre e esclarecido para a participação da pesquisa (Anexo III).

Os pacientes menores de 18 anos de idade e aqueles submetidos ao exame sob sedação foram excluídos da pesquisa.

4.2. Protocolo de Exame de Tomografia Computadorizada

Os exames foram realizados em aparelhos helicoidais com uma linha de detector (modelos Synergy e Hispeed, General Electric, Milwaukee, EUA), seguindo os protocolos padronizados do departamento de diagnóstico por imagem da Fundação Pio XII.

4.3. Protocolo de administração endovenosa de contraste iodado

O volume e o tipo de contraste administrado - iônico ou não-iônico monomérico/dimérico - foram baseados nos protocolos padrões do departamento de diagnóstico por imagem, usualmente 100mL ou no máximo 2ml/kg, não ultrapassando 150 ml. Todos os contrastes eram pré-aquecidos à temperatura corporal (37° Celsius). Na maioria dos pacientes, a administração do contraste iodado foi manual “em bolus” através de acesso venoso periférico e uma mínima quantidade dos pacientes tiveram injeção através de bomba injetora. A injeção era imediatamente interrompida, caso houvesse evidências de extravasamento de contraste.

A decisão sobre a indicação e o tipo de contraste a ser utilizado, iônico ou não-iônico, foi exclusiva do médico radiologista baseado na história clínica e na indicação do exame, bem como no protocolo padronizado pelo departamento, considerando a presença ou ausência de fatores de risco. Todas as injeções de contraste foram prescritas pelo médico radiologista ou pelo médico residente, assinadas na ficha de prescrição de contraste utilizada no departamento de imagem.

Os pacientes de maior potencial de risco para apresentar reações adversas agudas, incluíam aqueles com antecedentes de asma brônquica, reação de hipersensibilidade prévia ao contraste iodado classificada como leve ou moderada, cardiopatas graves ou descompensados, diabéticos, pacientes com idades acima de 70 anos, pacientes com níveis de creatinina sérica variando entre 1,3 e 2,0 mg% e pacientes em mau estado geral. Estes eram selecionados para receberem contraste não-iônico.

Os pacientes com antecedentes de reação leve ou moderada em administração prévia de contraste iodado, alergia às múltiplas medicações e asma brônquica utilizaram medicação profilática – prednisona e maleato de dexclorfeniramina - conforme protocolo instituído no departamento de diagnóstico por imagem.

4.4. Tipos de contraste iodado

Os contrastes utilizados foram:

- Reliev 60% (BerliMed, Madrid, Espanha)- Diatrizoato de Meglumina- **contraste iodado iônico monomérico**, em que cada ml contém 280mg de iodo, osmolalidade a 37°C: 1.860 mOsm/Kg H₂O
- Iopamiron 300 (Schering AG, Berlim, Alemanha) – Iopamidol - **contraste iodado não-iônico monomérico**, em que cada ml contém 300mg de iodo, osmolalidade a 37°C: 640 mOsm/Kg H₂O;
- Omnipaque 300 (GE Healthcare/Amersham Health) - Iohexol 300mg/ml, **contraste iodado não-iônico monomérico**; osmolalidade a 37°C: 640 mOsm/Kg H₂O;
- Visipaque (Amersham Health, Cork, Irlanda)- Iodixanol - **contraste iodado não-iônico dimérico** em que cada ml contém 270mg de iodo, osmolalidade a 37°C : 290 mOsm/Kg H₂O.

4.5. Avaliação das reações adversas agudas

Após a administração do contraste iodado endovenoso, iônico ou não-iônico, os pacientes ficavam em observação durante 30 minutos no departamento de diagnóstico por imagem para observação quanto à ocorrência de algum tipo de reação adversa aguda e neste momento também recebiam orientação sobre as possíveis reações tardias.

Devido às características da população estudada, os eventos adversos foram definidos como agudos se ocorressem em algum instante entre o momento da injeção até 30 minutos após e tardios entre 30 minutos até sete dias após a administração intravenoso do contraste (MADDOX, 2002). Outros autores

definem reações agudas como aquelas ocorrendo até 1 hora após a injeção e tardias entre 1 hora e sete dias após a injeção do contraste (SCHILD et al., 2006).

As reações adversas agudas foram categorizadas quanto à gravidade em leves, moderadas e graves conforme descritas na Tabela 2. As reações leves foram aquelas de caráter auto-limitado, não necessitando de tratamento ou requerendo apenas o uso de antihistamínico, enquanto as moderadas foram as que necessitaram de tratamento médico imediato, administração de medicamento e transferência para a unidade de emergência e já as graves necessitaram de internação hospitalar e apresentaram risco de morte. Reações com múltiplos sinais e sintomas eram categorizadas de acordo com o tipo mais grave, segundo avaliação médica.

Reações fisiológicas ao meio de contraste, incluindo náusea, vômito, alteração no paladar, sudorese, onda de calor e ansiedade, foram consideradas como efeitos colaterais, não sendo classificadas como reações adversas agudas (Tabela 2).

Os pacientes que apresentaram algum tipo de reação aguda após administração endovenosa de contraste foram avaliados pessoalmente pelo médico radiologista - médico efetivo ou residente - que após atendê-los e se houvesse necessidade, tratá-los com medicação, graduava a gravidade da reação em leve, moderada ou grave (Tabela 2), e juntamente com a enfermeira responsável do departamento, preenchia o formulário padronizado de ocorrência de reações adversas agudas (Anexo IV).

Tabela 2: Classificação institucional de reações alérgicas do tipo aguda para o meio de contraste: gravidade e manifestações

| Efeito colateral | Leve | Moderada | Grave |
|-------------------------|--------------------|-------------------------|---|
| Náusea | Prurido | Dispneia | Dispneia grave |
| Vômito | Rubor | Broncoespasmo | Perda de consciência |
| Alteração no paladar | Urticária | Edema laríngeo leve | Convulsão |
| Sudorese | Tosse | Taquicardia sintomática | Arritmia |
| Onda de calor | Congestão nasal | Bradycardia sintomática | Angioedema progressivo |
| Ansiedade | Espirro | Hipotensão | Parada cardíaco-respiratória/ Angina |
| | Edema ocular leve | Hipertensão | Edema laríngeo |
| | Edema leve na face | | Edema pulmonar |

Dillman J.R et al. AJR 2007; 188; 1643-1647

O fluxograma sintetiza o esquema de execução da pesquisa (Anexo V).

4.6. Análise Estatística

Os dados foram inseridos no programa SPSS versão 17 e a análise descritiva dos dados foi realizada através de medidas de tendência central, dispersão e frequências absolutas e relativas. Para avaliar a associação entre gênero e reação adversa aguda e idade e reação adversa aguda foi utilizado o teste do qui-quadrado e quando necessário o teste exato de Fisher. O nível de significância foi fixado em 0,05 para todos os testes realizados.

5. Resultados

5.1. Características gerais da população

Com base nos critérios de inclusão e exclusão foram incluídos 3.854 pacientes no período de 15 de outubro de 2007 a 28 de agosto de 2008, correspondentes a um total de 4.555 administrações endovenosas de contraste iodado. Alguns pacientes realizaram mais de um exame de TC durante o período de coleta de dados (Tabela 3), sendo os resultados avaliados por eventos de injeção e não por número de pacientes individuais.

Tabela 3. Número de injeções endovenosas de contraste por paciente.

| Número de injeções | Pacientes | |
|--------------------|-----------|---------|
| | n | (%) |
| 1 | 3.284 | (85,2) |
| 2 | 470 | (12,2) |
| 3 | 77 | (2,0) |
| 4 | 15 | (0,4) |
| 5 | 8 | (0,2) |
| Total | 3.854 | (100,0) |

Do total das 4.555 injeções, utilizou-se meio de contraste iodado iônico em 2.339 ocasiões e contraste iodado não-iônico em 2.216. A média de idade da população no grupo iônico foi de 49,4 anos e no grupo de não-iônico de 61,5 anos. Das 2.339 injeções de contraste iodado iônico, 1.019 (43,6%) eram do sexo feminino e 1.320 (56,4%) masculino. No grupo que recebeu contraste não-iônico 972 (43,9%) eram do sexo feminino e 1.244 (56,1%) do masculino (Tabela 4).

Tabela 4. Dados gerais da amostra.

| Variável | Categoria | Iônico | | Não-iônico | |
|---------------------|----------------------|--------------|-----------------|--------------|-----------------|
| | | n | % | n | % |
| Sexo | Masculino | 1.320 | 56,4 | 1.244 | 56,1 |
| | Feminino | 1.019 | 43,6 | 972 | 43,9 |
| Faixa etária (anos) | 18-30 | 247 | 10,6 | 78 | 3,5 |
| | 31-40 | 242 | 10,3 | 117 | 5,3 |
| | 41-50 | 506 | 21,6 | 244 | 11,0 |
| | 51-60 | 792 | 33,9 | 439 | 19,8 |
| | 61-70 | 552 | 23,6 | 541 | 24,4 |
| | 71-80 | - | - | 648 | 29,2 |
| | >80 | - | - | 149 | 6,7 |
| | Média idade \pm DP | | 49,4 \pm 12,6 | | 61,5 \pm 14,7 |
| Total | | 2.339 | 100,0 | 2.216 | 100,0 |

5.2. Reações adversas agudas ao contraste iodado

Da amostra total de 4.555 administrações endovenosas de contraste, ocorreu algum tipo de reação adversa aguda ao fármaco em 89 ocasiões (1,95%), sendo mais frequente nos indivíduos que receberam o contraste iodado iônico (Tabela 5).

5.3. Reações adversas agudas ao contraste iodado iônico

Entre as 2.339 administrações endovenosas de contraste iônico foram observados 78 casos de reações adversas agudas, com uma ocorrência global de 3,3% (Tabela 5). Setenta e um (91%) foram classificadas como leve e sete (9%) classificadas como moderadas. Não foi observada nenhuma reação do tipo grave (Tabela 6).

Tabela 5. Ocorrência das reações adversas agudas.

| Reações | Iônico (n=2.339) | | Não-Iônico (n=2.216) | |
|----------------|---------------------|-----|-------------------------|-----|
| | n | % | n | % |
| Leve | 71 | 3,0 | 9 | 0,4 |
| Moderada | 7 | 0,3 | 2 | 0,1 |
| Grave | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total de casos | 78 | 3,3 | 11 | 0,5 |

Tabela 6. Tempo de ocorrência das reações adversas agudas nos dois tipos de contraste iodado e sua distribuição de acordo com a classificação da gravidade.

| Tempo (minutos) | Iônico n (%) | | | Não-iônico n (%) | | |
|--------------------|------------------|----------------|----------------|---------------------|-----------------|----------------|
| | Leve | Moderado | Grave | Leve | Moderado | Grave |
| <5 | 51 (65,4) | 4 (5,1) | 0 (0,0) | 7 (63,6) | 1 (9,1) | 0 (0,0) |
| 5-30 | 20 (25,7) | 1 (1,3) | 0 (0,0) | 2 (18,2) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| >30 | 0 (0,0) | 2 (2,6) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| SI | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (9,1) | 0 (0,0) |
| Total | 71 (91,0) | 7 (9,0) | 0 (0,0) | 9 (81,8) | 2 (18,2) | 0 (0,0) |

Onde: SI = sem informação

Em relação à frequência das manifestações dos sinais e sintomas, 65,9% das reações do tipo leve envolvia a presença de urticária e prurido como segunda manifestação mais frequente (20,9%). Dentre as sete reações categorizadas como moderadas, a maioria foi dispnéia (27,3%) seguida de taquicardia sintomática (15,8%). A maior parte dos pacientes com reação apresentou mais de um sinal e/ou sintoma e estes foram classificados de acordo com o mais grave (Tabela 7).

Tabela 7. Sinais e sintomas gerais.

| Classificação | Sinais e Sintomas | Iônico | | Não-Iônico | |
|---------------------|-------------------------|--------|-------|------------|-------|
| | | n | % | n | % |
| Leve | Congestão nasal | 2 | 2,2 | - | - |
| | Edema facial | 2 | 2,2 | - | - |
| | Edema ocular | 1 | 1,1 | - | - |
| | Espirro | 3 | 3,3 | 1 | 11,1 |
| | Prurido | 19 | 20,9 | 2 | 22,2 |
| | Tosse | 1 | 1,1 | - | - |
| | Tremores | 1 | 1,1 | 1 | 11,1 |
| | Urticária | 60 | 65,9 | 5 | 55,6 |
| | Vermelhidão da pele | 2 | 2,2 | - | - |
| | Total | 91 | 100,0 | 9 | 100,0 |
| Moderada | Bradicardia sintomática | 1 | 5,6 | - | - |
| | Broncoespasmo | 2 | 11,1 | - | - |
| | Dispnéia | 5 | 27,8 | 2 | 50,0 |
| | Hipertensão | 1 | 5,6 | - | - |
| | Hipotensão | 2 | 11,1 | 1 | 25,0 |
| | Prurido | 1 | 5,6 | - | - |
| | Taquicardia sintomática | 3 | 16,7 | 1 | 25,0 |
| | Urticária | 2 | 11,1 | - | - |
| Vermelhidão da pele | 1 | 5,6 | - | - | |
| Total | 18 | 100,0 | 4 | 100,0 | |

Das RAA, 71% ocorreu nos primeiros cinco minutos após a injeção do contraste, conforme descritas na Figura 1. Foram observadas duas RAA ocorridas após os 30 minutos que foram classificadas como agudas, já que no presente estudo definiu-se como reações agudas aquelas ocorridas desde o momento da injeção até 30 minutos, enquanto alguns trabalhos classificam reações agudas como as ocorridas até 1 hora (Schild et al, 2006). Essas duas reações agudas foram classificadas como moderadas (Tabela 6).

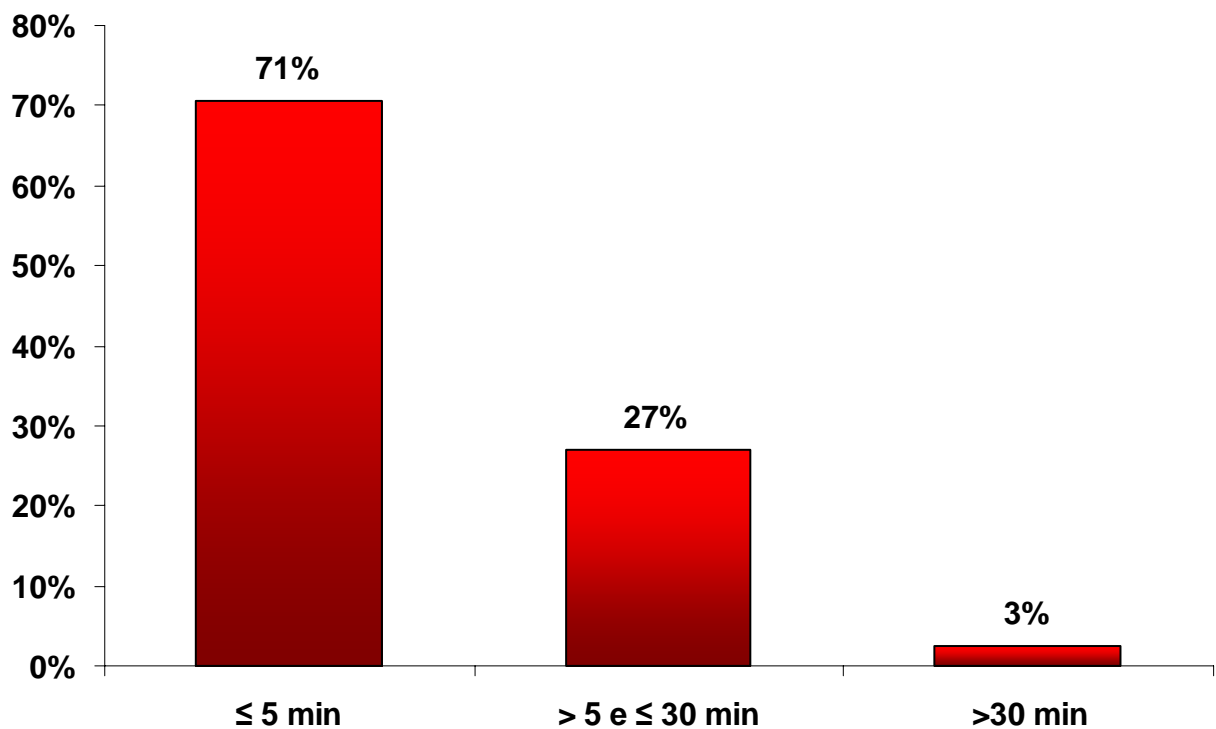


Figura 1. Tempo de início das reações agudas ao contraste iônico.

Em relação ao gênero, houve diferença estatisticamente significativa na ocorrência de reação aguda à administração endovenosa ($p < 0,001$), sendo esta maior no sexo feminino (Tabela 8).

A média de idade dos pacientes que tiveram reação foi de 47,5 anos, variando de 20 a 67 anos de idade. Considerando o valor do $\chi^2 = 3,909$ e $p = 0,419$, não houve associação entre a presença de reação aguda e as faixas etárias da população (Tabela 8).

Tabela 8. Reações agudas em relação ao gênero e idade dos pacientes que receberam contraste iodado iônico e não-iônico.

| Variável | Categoria | Iônico | | | Não-Iônico | | |
|---------------------|-----------|-------------|--------------|-------------|------------|--------------|-------|
| | | n | % | p | n | % | p |
| Sexo | Masculino | 29 | 2,2 | <0,001* | 6 | 0,5 | 1.0** |
| | Feminino | 49 | 4,8 | | 5 | 0,5 | |
| Faixa etária (anos) | 18-30 | 9 | 3,6 | 0,419* | 1 | 1,3 | ¥ |
| | 31-40 | 10 | 4,1 | | 1 | 0,9 | |
| | 41-50 | 21 | 4,2 | | 3 | 1,2 | |
| | 51-60 | 26 | 3,3 | | 2 | 0,5 | |
| | 61-70 | 12 | 2,2 | | 2 | 0,4 | |
| | 71-80 | - | - | | 2 | 0,3 | |
| | >80 | - | - | | - | - | |
| Média idade ± DP | | 47,5 ± 12,1 | | 52,9 ± 16,2 | | | |
| Total | | 78 | 100,0 | | 11 | 100,0 | |

¥ não realizada análise estatística em decorrência de a amostra ser considerada muito pequena.

* teste de qui-quadrado

** teste exato de Fisher

5.4. Reações adversas agudas ao contraste iodado não-iônico

Foram identificadas onze reações adversas agudas entre as 2.216 injeções de contraste iodado não-iônico, correspondendo a uma ocorrência global de 0,50% (Tabela 5). Nove (81,8%) foram classificadas como leve e duas (18,2%), como moderadas. Não foi registrada nenhuma reação do tipo grave (Tabela 6).

Em relação à frequência das manifestações dos sinais e sintomas apresentados pelos pacientes das 09 reações do tipo leve, 55,6% envolvia a presença de urticária, seguida de 22,2% de prurido (Tabela 7). Houve apenas dois casos (masculinos, com 74 e 76 anos de idade), com reação aguda moderada ao meio de contraste não-iônico, com a presença dos seguintes sinais e sintomas: o primeiro apresentou taquicardia sintomática com hipotensão, dispnéia e sudorese; já havia recebido contraste anteriormente, sem reação prévia e foi encaminhado ao Centro de Intercorrência Ambulatorial (CIA). Foi feito adrenalina SC e hidrocortisona

(Flebocortide®) 1g endovenoso. O segundo paciente apresentou dispnéia, também já havia utilizado contraste anteriormente, embora com reação prévia de grau desconhecido, sendo encaminhado ao CIA.

O início das RAA ocorreu dentro dos primeiros 5 minutos após a injeção do contraste, em 73% das aplicações, conforme descritas na Figura 2 e Tabela 6.

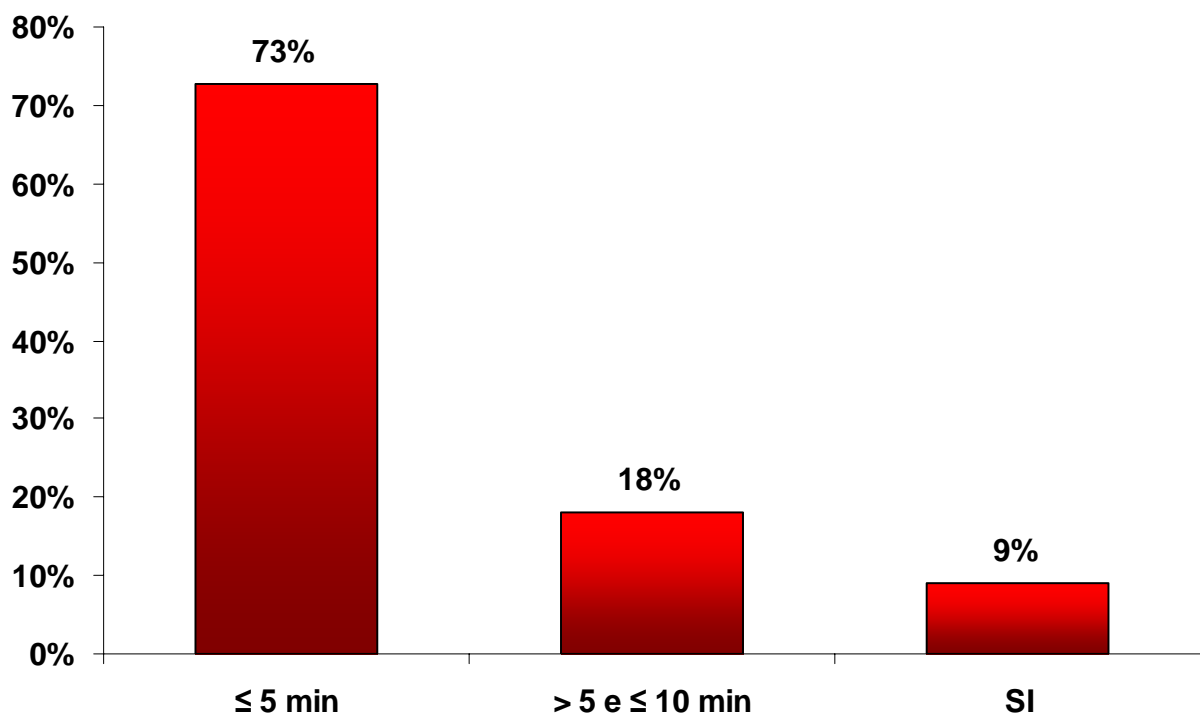


Figura 2. Tempo de início das reações agudas ao contraste não-iônico.

Onde: SI= sem informação

Observamos a ocorrência de cinco RAA (0,5%) no sexo feminino e seis (0,5%) no sexo masculino, sendo que não houve associação entre reação adversa aguda e o gênero neste grupo ($p = 1,0$) (Tabela 8).

A média de idade dos pacientes que apresentaram reação aguda ao contraste não-iônico foi de 52,9 anos. O paciente mais jovem que teve reação tinha 27 anos e o mais idoso 76 anos. Não foi possível a realização de análise estatística para avaliar associação entre os intervalos de idade, devido ao pequeno número de eventos adversos nesta amostra.

Dos 11 pacientes que apresentaram RAA, dez (90,1%) tinham algum fator de risco associado. Destes, quatro tinham história de reação prévia ao contraste iodado, dois algum tipo de alergia medicamentosa ou alimentar, três mau estado geral, dois asma brônquica e dois acima de 70 anos de idade, estes foram os dois casos que apresentaram reação moderada. Alguns pacientes apresentavam mais de um fator de risco associado.

5.5. Reações adversas agudas de acordo com a presença de neoplasia

Quando avaliada a presença de neoplasia, observou-se que dentre as 4.555 administrações de meio de contraste endovenoso, 3.951 (86,7%) ocorreram em pacientes com tumores malignos e 604 (13,3%) com tumores benignos. Das 3.951 injeções de contraste em pacientes com tumores malignos, 2.037 (51,6%) corresponderam ao meio de contraste iônico e 1.914 (48,4%) ao meio de contraste não-iônico. Neste grupo de pacientes com tumor maligno ocorreram 85 reações adversas agudas, sendo que 75 ocorreram com contraste iônico e 10 com contraste não-iônico, representando uma taxa de ocorrência de 3,7% e 0,5%, respectivamente para contraste iônico e não-iônico em pacientes com neoplasia.

Entre as 604 injeções de contraste administradas em pacientes com tumor benigno, em 302 (50%) foi utilizado contraste iônico e em 302 (50%) contraste não-iônico. Neste grupo, observou-se 4 reações adversas agudas, sendo que 03 ocorreram com uso do contraste iônico e uma com contraste não-iônico, correspondendo a uma taxa de ocorrência de 0,99% e 0,33%, respectivamente para contraste iônico e não-iônico em pacientes com tumores benignos. Os dados estão sumarizados na Tabela 9.

Tabela 9. Ocorrência das reações adversas agudas em relação aos tumores malignos e benignos.

| Tumores | Tipo Contraste | de | Injeções | | Nº de RAA | |
|----------|----------------|----|----------|--------|-----------|--------|
| | | | n | (%) | n | (%) |
| Malignos | Iônico | | 2.037 | (44,6) | 75 | (3,7) |
| | Não-Iônico | | 1.914 | (42,1) | 10 | (0,5) |
| Benignos | Iônico | | 302 | (6,6) | 3 | (0,99) |
| | Não-Iônico | | 302 | (6,6) | 1 | (0,33) |

A distribuição da localização do tumor e a frequência das reações para ambos os contrastes iodados encontra-se descrita na Tabela 10.

Tabela 10. Ocorrência de reações adversas agudas em relação à topografia do tumor.

| Local do tumor | Topografia | Iônico | | Não-iônico | |
|------------------------------|-----------------------------|-----------|--------------|------------|--------------|
| | | n | % | n | % |
| Digestivo baixo | Ânus e canal anal | 2 | 2,6 | - | - |
| | Cólon | 8 | 10,3 | - | - |
| | Reto | 6 | 7,7 | - | - |
| Digestivo alto | Esôfago | 1 | 1,3 | - | - |
| | Estômago | 7 | 9,0 | 1 | 9,1 |
| Cabeça e Pescoço | Assoalho da boca | 1 | 1,3 | - | - |
| | Base da língua | 2 | 2,6 | - | - |
| | Língua | 2 | 2,6 | - | - |
| | Parótida | 1 | 1,3 | - | - |
| | Linfonodos de cabeça e face | 5 | 6,4 | 1 | 9,1 |
| | Cavidade nasal | - | - | 1 | 9,1 |
| | Palato | 2 | 2,6 | - | - |
| Ginecológicos | Colo de útero | 3 | 3,8 | - | - |
| | Corpo útero | 1 | 1,3 | - | - |
| | Ovário | 4 | 5,1 | - | - |
| Hematológicos | Leucemia | 1 | 1,3 | - | - |
| | Linfoma não-Hodgkin | 1 | 1,3 | - | - |
| Torácicos | Pulmão | 3 | 3,8 | 2 | 18,2 |
| Ossos | Ossos | 2 | 2,6 | - | - |
| | Ossos da face | 1 | 1,3 | - | - |
| Mama | Mama | 9 | 11,5 | 2 | 18,2 |
| Pele melanoma e não-melanoma | Melanoma | 1 | 1,3 | - | - |
| | Pele | 3 | 3,8 | 1 | 9,1 |
| Urológicos | Pênis | 1 | 1,3 | - | - |
| | Próstata | 1 | 1,3 | - | - |
| | Rim | 3 | 3,8 | 2 | 18,2 |
| | Testículo | 2 | 2,6 | - | - |
| Primário desconhecido | Primário desconhecido | 2 | 2,6 | - | - |
| Benignos | Teratoma | 1 | 1,3 | - | - |
| | Lesão pulmonar | 2 | 2,6 | - | - |
| | Endometriose | - | - | 1 | 9,1 |
| Total | | 78 | 100,0 | 11 | 100,0 |

5.6. Reações Adversas Agudas de acordo com o tipo de contraste

A tabela 11 descreve a quantidade de injeções por tipo de contraste utilizado no período de estudo, bem como a frequência das reações em cada um deles.

Tabela 11. Ocorrência de reações adversas agudas em relação ao tipo de contraste.

| | Tipo de Contraste | Injeções | | Reação adversa aguda |
|-------------------|-------------------|----------|------|----------------------|
| | | n | % | |
| Iônico | Reliev | 2.339 | | 78 |
| | Total | 2.339 | 100 | 78 |
| Não-iônico | Iopamiron | 822 | 37,1 | 6 |
| | Omnipaque | 1.272 | 57,4 | 4 |
| | Visipaque | 122 | 5,5 | 1 |
| | Total | 2.216 | 100 | 11 |

5.7. Avaliação do custo econômico do uso dos meios de contrastes iodados

Durante o período de inclusão dos dados do estudo, o custo do contraste iodado para o local de execução do exame, considerando dose de 100 ml intravenosa, era de R\$ 26,00, R\$ 84,00, R\$ 64,00 e R\$ 158,00, respectivamente, para contraste iodado iônico, não-iônico monomérico (Iohexol, Omnipaque® e Iopamidol, Iopamiron®) e não-iônico dimérico. No presente estudo houve número total de 4.555 injeções de meio de contraste iodado, sendo 2.339 do tipo iônico com custo total aproximado de R\$ 60.814,00, 2.094 do tipo não-iônico monomérico correspondendo a um valor de R\$ 159.456,00 e 122 injeções do tipo não-iônico dimérico, com custo de R\$ 19.276,00. O custo total dos contrastes neste período foi de R\$ 239.546,00.

Tabela 12. Custo dos contrastes iodados iônicos e não-iônicos.

| Tipo de Contraste | Custo por 100 mL (R\$) | Nº Injeções | Custo total (R\$) |
|--|-------------------------------|--------------------|--------------------------|
| Iônico | 26,00 | 2.339 | 60.814,00 |
| Não-iônico monomérico (Omnipaque) | 84,00 | 1.272 | 106.848,00 |
| Não-iônico monomérico (Iopamiron) | 64,00 | 822 | 52.608,00 |
| Não-iônico dimérico | 158,00 | 122 | 19.276,00 |
| | | | 239.546,00 |

6. *Discussão*

6.1. Ocorrência global de reações adversas agudas e comparação com a literatura médica

A ocorrência de reações adversas agudas com administração endovenosa de contraste iodado foi de 3,3% e 0,5%, respectivamente, para iônico e não-iônico.

Estes resultados estão em concordância com aqueles descritos na literatura médica, onde a prevalência global das RAA ao contraste iodado iônico varia de 3,8% a 12,66%, (PALMER, 1988; WOLF et al., 1989; KATAYAMA et al., 1990) e de 0,2% a 3,13% para o não-iônico monomérico (KATAYAMA et al., 1990; COCHRAN et al., 2001; MORTELE et al., 2005; WANG et al., 2008).

Os dados observados neste estudo foram inferiores aos encontrados por Katayama et al. (1990), que descreveram prevalência de 12,66% e 3,13%, para iônico e não-iônico, respectivamente, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Esta diferença na taxa de ocorrência pode ser decorrente da inclusão de reações quimiotóxicas, tais como náuseas e vômitos, como reações adversas agudas por Katayama et al. (1990), porém consideradas como efeitos colaterais no presente trabalho.

Embora o objetivo do trabalho não fosse comparar os grupos, e sim avaliar a ocorrência de reações em cada um deles, também observou-se uma ocorrência menor de reações adversas com a utilização do meio de contraste não-iônico em relação ao iônico. Esses dados corroboram os achados publicados por Palmer (1988) que concluiu que mesmo no grupo de alto risco utilizando meio de contraste não-iônico, a ocorrência de reação adversa aguda era menor que no grupo de baixo risco utilizando meio de contraste iônico (PALMER, 1988).

A ocorrência de 3,3% de RAA frente ao uso endovenoso de contraste iônico encontrada no atual estudo é diferente da descrita por Cochran et al., (2001). Nesse estudo, os autores estudaram a taxa de reação adversa aguda do tipo alérgica em três períodos de utilização de meio de contraste iodado na instituição. Com o uso isolado de contraste iônico, a taxa variou entre 6% e 8%, com o uso seletivo de meio de contraste, encontrou-se taxa de 0,6% para iônico e 0,7% para não-iônico, já com uso universal de contraste não iônico a taxa foi de 0,2%. A

taxa de ocorrência global de RAA encontrada no presente estudo deve ser comparada ao período de utilização seletiva do contraste por Cochran et al. (2001), respectivamente 3,3% e 0,5% para iônicos e não iônicos contra 0,6 e 0,7%. Uma possível explicação poderia ser devido à diversidade na definição e seleção dos fatores predisponentes para distinção entre pacientes de baixo e alto risco para RAA, entre os dois trabalhos.

6.2. Ocorrência das reações adversas agudas de acordo com a intensidade

No presente trabalho com 2.216 injeções endovenosas de contraste não-iônico, 81,8% das reações foram consideradas leves, 18,2% moderadas e nenhuma ocorrência de reação do tipo grave foi observada. Estes valores são comparáveis àqueles encontrados por Wang et al. (2008), onde em 84.928 injeções endovenosas, 77% das RAA foram leves, 21% moderadas e 2% graves, bem como por Mortéle et al. (2005), que registraram 89% de reações leves, 9% de moderadas e 2% de graves, incluindo uma fatalidade.

Algumas discretas variações nas taxas de ocorrência podem ser justificadas pelos critérios utilizados para classificação das reações. Por exemplo, Mortéle et al. (2005) consideraram náusea e vômitos graves como reação adversa. No nosso estudo essas reações foram consideradas como efeitos colaterais.

Dentre as manifestações de RAA, a mais frequente foi urticária, assim como descrita nos estudos anteriormente citados (COCHRAN et al., 2001; MORTELE et al., 2005; WANG et al., 2008). Este sintoma também foi o mais encontrado por Katayama et al. (1990), excluindo os que em nosso estudo foram considerados como efeito colateral.

Em relação à utilização de contraste iodado iônico no atual estudo, observou-se que 91% das reações foram consideradas leves e 9% moderadas. Wolf et al. (1989) em estudo comparando contrastes iônicos e não-iônicos descreveram que 61,5% das reações ao contraste iônico eram leves e 28,7% moderadas.

6.3. Ocorrência de reações adversas agudas e associação com gênero

Observou-se significativamente maior número de ocorrência de reações agudas no sexo feminino no grupo em que foi utilizado contraste iônico, não sendo identificada diferença no grupo do não-iônico. No estudo de Mortéle et al. (2001) a incidência de eventos de reações no sexo feminino também foi considerada maior, com significância estatística, porém o trabalho apenas empregou o uso de meio de contraste não-iônico. Por outro lado, Katayama et al. (1990) não encontraram diferença estatisticamente significativa em relação à associação de RAA e sexo em ambos os grupos: iônico e não-iônico. Embora existam relatos na literatura de diferença de ocorrência de RAA em relação ao sexo, os mecanismos que a explicam não são muito claros.

6.4. Ocorrência de reações adversas agudas e associação com idade

Com o uso do contraste iodado iônico, não houve diferença estatisticamente significativa entre a associação de idade e a ocorrência de RAA. Para o grupo em que foi utilizado contraste não-iônico, não foi realizada análise estatística em decorrência da pequena amostra.

Katayama et al. (1990) mostraram maior prevalência das reações na faixa etária entre 20 a 29 anos, seguida das faixas entre 30 a 39 e 10 a 19 anos, em ambos os grupos de contraste iodado. A prevalência foi menor entre as idades 50 a 60 anos. Por outro lado, Mortéle et al. (2005) no estudo com 29.508 pacientes que utilizaram meio de contraste não-iônico, não encontraram diferença estatisticamente significativa entre as idades e a incidência de reações ($p=0,89$).

As RAA são menos frequentes acima da idade dos 50 anos e estas reações são mais graves em pacientes idosos (MORCOS e THOMSEN, 2001). Em revisão realizada por McClennan (1990) foi encontrado que as RAA estão presentes em todas as idades, mas tendem a ser mais graves naqueles com idade acima de 50 a 60 anos, em função das comorbidades (MCCLENNAN, 1990). Contudo a ocorrência de RAA do tipo anafilactóide tende a ser mais frequente na terceira e

quarta década de vida, o que pode estar relacionado ao nível máximo de imunoglobulina E no sistema imune já sensibilizado nesse momento (LASSER e BERRY, 1989).

6.5. Ocorrência de reações adversas agudas em relação ao tempo

Embora o tempo de início das reações adversas aos contrastes iônicos e não-iônicos seja variável, a grande maioria dessas, 71% e 73% respectivamente, ocorreu em até cinco minutos após a administração do fármaco no presente estudo. Valores esses muito semelhantes aos 70% relatados por Katayama et al. (1990) nos dois grupos de meio de contraste.

6.6. Ocorrência global e gravidade de reações adversas agudas em pacientes com neoplasia

Celik et al. (1999) estudaram de forma prospectiva, randomizada e duplo cego, 130 pacientes com neoplasia, com dois braços no estudo, sendo que um recebia contraste iônico, hiperosmolar (ioxitalamato, Telebrix®) e outro que recebia contraste não-iônico, de baixa osmolaridade (Iopamidol, Solutrast®) para realização de tomografia computadorizada.

O objetivo dos autores era esclarecer se haveria maior incidência de reações anafilactóides em pacientes com neoplasia e se haveria alguma diferença entre os contrastes iônicos e não-iônicos. Os resultados apresentados mostraram uma maior incidência de reações relacionadas à liberação de histamina neste grupo específico do estudo de pacientes com neoplasia, sugerindo tratar-se de um grupo de fator de risco. Os resultados porém, não mostraram diferença entre os dois tipos de contraste utilizados.

Entretanto, no presente estudo, no qual 86,7% da amostra eram de pacientes com neoplasia, os resultados não confirmaram os achados de Celik et al. (1999) A taxa de ocorrência de RAA, 3,7% e 0,5%, respectivamente para iônico e não-iônico, permaneceu dentro daquelas encontradas em outros trabalhos de

pacientes não oncológicos. Desta forma, o presente estudo não confirma que a presença de neoplasia constitua fator de risco predisponente à RAA.

O desenho do trabalho não teve como objetivo a comparação da ocorrência de RAA entre os pacientes com tumores benignos e neoplasia. O baixo número de ocorrências em pacientes com tumores benignos impossibilita esta comparação.

6.7. Impacto econômico do uso dos meios de contrastes iodado e implicações para o Sistema Único de Saúde

Ainda há uma significativa diferença de custo entre os meios de contrastes iodado iônico e não-iônico que causa importante impacto econômico nos serviços de diagnóstico por imagem, especialmente aos que são remunerados pela atual tabela de valores do SUS. Considerando uma dose administrada endovenosa de 100 ml, os valores de contraste iônico, não-iônico monomérico e dimérico correspondem aproximadamente R\$ 26,00, R\$ 84,00 (Iohexol, Omnipaque®), R\$ 64,00 (Iopamidol, Iopamiron®) e R\$ 158,00, respectivamente.

No presente estudo houve número total de 4.555 injeções de meio de contraste iodado, sendo 2.339 do tipo iônico com custo total de R\$ 60.814,00, 2.094 do tipo não-iônico monomérico correspondendo a valor de R\$ 159.456,00 e 122 injeções do tipo não-iônico dimérico, com custo de R\$ 19.276,00. O custo total dos contrastes neste período foi de R\$ 239.546,00.

Já o valor médio de remuneração do exame de tomografia computadorizada pelo SUS é de R\$ 130,00. Desta forma, o valor de remuneração para os 4.555 exames realizados foi de cerca de R\$ 592.150,00, contra um custo de contraste de 239.546,00, aparentemente com superávit de R\$ 352.604,00. Entretanto, deve-se considerar outros custos diretos e indiretos no valor final do exame de TC, tais como, energia elétrica, degradação da ampola de raio-X, contratos de manutenção do aparelho, profissionais envolvidos (médicos, enfermeiros e técnicos de enfermagem, técnicos de radiologia, secretárias e digitadores), material utilizado para realização do exame e laudo (seringas, agulhas, algodão, antissépticos, filmes radiográficos, papel e impressão do laudo), tornando

claramente insuficiente e deficitária a remuneração da TC pela atual tabela do SUS, especialmente se houver indicação do uso de contraste iodados não-iônicos.

Na impossibilidade do uso seletivo do contraste iodado, haveria dois cenários possíveis. No primeiro cenário, considerando a utilização universal do contraste iodado iônico, o custo das 4.555 TC realizadas seria de R\$ 118.430,00. Já no segundo cenário, onde fosse apenas empregado contraste não-iônico e para esta inferência teórica, consideraremos apenas o preço mais barato deste meio de contraste (R\$ 64,00), o que representaria um custo total de R\$ 291.520,00.

Considerando a condição do presente estudo em que o uso seletivo do contraste iodado foi baseado em dados clínicos, comparando-se com o cenário de uso universal do contraste iodado não-iônico, a economia foi de R\$ 51.974,00, correspondendo ao percentual de 17,8% de redução de custo.

7. Conclusões

I. A ocorrência e a gravidade das reações adversas agudas após o uso endovenoso do meio de contraste iodado iônico e não-iônico, em hospital oncológico, encontra-se em concordância com as descritas previamente na literatura médica.

II. A presença de neoplasia não constituiu fator de risco predisponente para ocorrência de reações adversas após o uso endovenoso do meio de contraste iodado iônico e não-iônico.

III. O uso seletivo do meio contraste foi seguro e resultou em redução de custos, que é particularmente importante no sistema nacional de saúde (SUS), no qual o uso dos recursos devem ser otimizados.

Bibliografía

AMERICAN COLLEGE RADIOLOGY. **Manual on contrast media** 5^a: ed. version 7. Reston,Va: ACR, 2004. p. 33-34,49.

ANSELL, G. *et al.* The current status of reactions to intravenous contrast media. **Invest Radiol**, v.15, n.6, Suppl, p.S32-39, 1980.

BETTMANN, M. A. Contrast media: safety, viscosity, and volume. **Eur. Radiol.**, v.15, suppl 4, p.D62-64, 2005.

BETTMANN, M. A *et al.* Adverse events with radiographic contrast agents: results of the SCVIR Contrast Agent Registry. **Radiology**, v.203. n.3, p.611-20, 1997.

BROCKOW, K. *et al.* Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. **Allergy**, v.60. n.2, p.150-158, 2005.

BUSH, W. H; SWANSON, D. P. Acute reactions to intravascular contrast media: types, risk factors, recognition, and specific treatment. **AJR Am. J. Roentgenol.**, v.157, n.6, p.1153-1161, 1991.

CALLAHAN, M. J. *et al.* Nonionic iodinated intravenous contrast material-related reactions: incidence in large urban children's hospital--retrospective analysis of data in 12,494 patients. **Radiology**, v.250, n.3, p.674-81, 2009.

CELIK, I. *et al.* Randomised study comparing a non-ionic with an ionic contrast medium in patients with malignancies: first answer with a new diagnostic approach. **Inflamm Res.**, v.48, Suppl. 1, p.S47-48, 1999.

COCHRAN, S. T. *et al.* Trends in adverse events after IV administration of contrast media. **AJR Am. J. Roentgenol.**, v.176, n.6, p.1385-8, 2001.

DILLMAN, J. R. *et al.* Incidence and severity of acute allergic-like reactions to i.v. nonionic iodinated contrast material in children. **AJR Am. J. Roentgenol**, v.188, n.6, p.1643-7, 2007.

ELLIS, J. H. *et al.* Selective use of radiographic low-osmolality contrast media in the 1990s. **Radiology**, v.200, n.2, p.297-311, 1996.

FISCHER, H. W. Communication in diagnostic radiology. **Aust. Radiol.**, v.16. n.1, p.12-22, 1972.

GREENBERGER, P. A.; PATTERSON, R. The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high-risk patients. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v.87. n.4, p.867-872, 1991.

IDEE, J. M. *et al.* Allergy-like reactions to iodinated contrast agents. A critical analysis. **Fund. Clin. Pharmacol**, v.19. n.3, p.263-281, 2005.

JUCHEM, B. C. *et al.* Iodine contrast in computed tomography: preventing adverse reactions. **Rev. Bras. Enferm.**, v.57, n.1, p.57-61, 2007.

KATAYAMA, H. *et al.* Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. **Radiology**, v.175, n.3, p.621-8, 1990.

KATZBERG, R. W. Acute reactions to urographic contrast medium: incidence, clinical characteristics, and relationship to history of hypersensitivity states--a commentary. **AJR Am. J. Roentgenol.**, v.190, n.6, p.1431-2, 2008.

LAROCHE, D. Mechanism of severe, immediate reactions to iodinated contrast material. **Allerg. Immunol. (Paris)**, v.30, n.5, p.138-140, 1998.

LASSER, E. C.; BERRY, C. C. Nonionic vs ionic contrast media: what do the data tell us? **AJR Am. J. Roentgenol.**, v.152., n.5, p.945-6, 1989.

MADDOX, T. G. Adverse reactions to contrast material: recognition, prevention, and treatment. **Am. Fam. Physician**, v.66, n.7, p.1229-34, 2002.

MCLENNAN, B. L. Low-osmolality contrast media: premises and promises. **Radiology**, v.162, n.1, pt 1, p.1-8, 1987.

MCLENNAN, B. L. Preston M. Hickey memorial lecture. Ionic and nonionic iodinated contrast media: evolution and strategies for use. **AJR Am. J. Roentgenol.**, v.155, n.2, p.225-33, 1990.

MORCOS, S. K. Acute serious and fatal reactions to contrast media: our current understanding. **Br. J. Radiol.**, v.78, n.932, p.686-693, 2005.

MORCOS, S. K. THOMSEN, H. S. Adverse reactions to iodinated contrast media. **Eur Radiol.**, v.11, n.7, p.1267-75, 2001.

MORTELE, K. J. *et al.* Universal use of nonionic iodinated contrast medium for CT: evaluation of safety in a large urban teaching hospital. **AJR Am. J. Roentgenol.**, v.184, n.1, p.31-4, 2005.

NAMASIVAYAM, S. *et al.* Adverse reactions to intravenous iodinated contrast media: a primer for radiologists. **Emerg. Radiol.**, v.12, n.5, p.210-5, 2006a.

NAMASIVAYAM, S. *et al.* Adverse reactions to intravenous iodinated contrast media: an update. **Curr. Probl. Diagn. Radiol.**, v.35, n.4, p.164-169, 2006b.

PALMER, F. J. The RACR survey of intravenous contrast media reactions. Final report. **Austr. Radiol.**, v.32, n.4, p.426-8, 1988.

SCHILD, H. H. *et al.* Adverse events after unenhanced and monomeric and dimeric contrast-enhanced CT: a prospective randomized controlled trial. **Radiology**, v.240. n.1, p.56-64, 2006.

SINGH, J.; e DAFTARY, A. Iodinated contrast media and their adverse reactions. **J. Nucl. Med. Technol.**, v.36. n.2, p.69-74, quiz 76-7, 2008.

STACUL, F. Current iodinated contrast media. **Eur. Radiol.**, v.11. n.4, p.690-7, 2001.

VALLS, C. *et al.* Selective use of low-osmolality contrast media in computed tomography. **Eur. Radiol.**, v.13, n.8, p.2000-2005, 2003.

VERGARA, M.; SEGUEL, S. Adverse reactions to contrast media in CT: effects of temperature and ionic property. **Radiology**, v.199, n.2, p.363-366, 1996.

VOELTZ, M. D. *et al.* The important properties of contrast media: focus on viscosity. **J. Invasive Cardiol.**, v.19, n.3, p.1A-9A, 2007.

WANG, C. L. *et al.* Frequency, outcome, and appropriateness of treatment of nonionic iodinated contrast media reactions. **Am. J. Roentgenol.**, v.191, n.2, p.409-415, 2008.

WITTEN, D. M. Reactions to urographic contrast media. **JAMA**, v.231, n.9, p.974-7, 1975.

WITTEN, D. M. *et al.* Acute reactions to urographic contrast medium: incidence, clinical characteristics and relationship to history of hypersensitivity states. **Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.**, v.119, n.4, p.832-840, 1973.

WOLF, G. L. *et al.* A prospective trial of ionic vs nonionic contrast agents in routine clinical practice: comparison of adverse effects. **AJR Am. J. Roentgenol.**, v.152, n.5, p.939-44, 1989.

YAMAGUCHI, K. *et al.* Prediction of severe adverse reactions to ionic and nonionic contrast media in Japan: evaluation of pretesting. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. **Radiology**, v.178, n.2, p.363-367, 1991.

Anexos

ANEXO I



FUNDAÇÃO PIO XII
HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS



DIAGNÓSTICO POR IMAGEM
HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS

QUESTIONÁRIO

Administração de Contraste Iodado Endovenoso

A injeção endovenosa (na veia) de contraste iodado para a realização de tomografia computadorizada ou de urografia excretora pode desencadear reações leves, moderadas ou graves e, raramente, resultar em morte. Desta forma, a fim de diminuir os riscos existentes em decorrência da aplicação endovenosa (na veia) do contraste iodado, solicitamos a você que, com toda a calma e sem pressa, leia e responda corretamente ao questionário abaixo. O(a) funcionário(a) que lhe está aplicando o questionário esclarecerá qualquer dúvida que você tenha.

QUESTIONÁRIO

1. Você já realizou, anteriormente, algum exame com a utilização de contraste iodado (tomografia computadorizada, urografia excretora, angiografia (arteriografia ou flebografia) mielografia, uretrocistografia, histerosalpingografia, cateterismo cardíaco)?

() Não. () Sim. Qual exame? _____

2. Se você já realizou algum destes exames, responda:

TEVE ALGUMA(S) REAÇÃO(ÕES)?

() Não. () Sim. Quais? _____

3. Você tem algum tipo de alergia?

() Não. () Sim. Qual? _____

4. Você já teve alergia ou reação com algum medicamento?

() Não. () Sim.

5. Se a resposta da questão 4 foi SIM, descreva: qual(is) o(s) medicamento(s) e qual(is) a(s) reação(ões):

6. Já foi submetida a alguma cirurgia?

() Não. () Sim. Quais? _____

7. Se a resposta da questão 6 foi sim, responda: Teve alguma complicação ou ocorreu algum fato extraordinário em qualquer das cirurgias?

() Não. () Sim. Quais? _____

8. Você é portador de alguma das doenças abaixo:

() DIABETE MELITO

() PROBLEMA CARDÍACO - Qual? _____

- () MIELOMA MÚLTIPLO
 () ANEMIA FALCIFORME (marcar apenas se for realmente anemia do tipo falciforme. Outros tipos de anemia não devem ser incluídas).
 () POLICITEMIA
 () FEOCROMOCITOMA
 () _____) DOENÇA RENAL.
 Qual? _____
 () ASMA

9. Você faz diálise?

- () Não. () Sim.

10. Toma medicações diariamente?

- () Não. () Sim.
 Quais? _____

As questões 11 e 12 são somente para as mulheres:

11. Você está grávida ou tem a possibilidade de estar (menstruação atrasada)?

- () Não. () Sim.

12. Qual é a data da última menstruação? ____/____/____

Barretos, _____ de _____ de 20____.

 Paciente ou responsável legal (nome legível)

 Assinatura

Funcionário que aplicou o questionário:

 Nome legível

 Assinatura

Revisado e sem alterações na data: ____/____/____ Funcionário: _____ Assinatura: _____

Revisado e sem alterações na data: ____/____/____ Funcionário: _____ Assinatura: _____

Revisado e sem alterações na data: ____/____/____ Funcionário: _____ Assinatura: _____

Revisado e sem alterações na data: ____/____/____ Funcionário: _____ Assinatura: _____

Revisado e sem alterações na data: ____/____/____ Funcionário: _____ Assinatura: _____

ANEXO II**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido****ADMINISTRAÇÃO DE CONTRASTE IODADO ENDOVENOSO****OBJETIVO**

O objetivo deste documento é esclarecer sobre os riscos do contraste iodado endovenoso (injetado na veia) utilizado em exames como de tomografia computadorizada e urografia excretora.

JUSTIFICATIVA

O contraste iodado (com iodo) endovenoso (na veia) ajuda na investigação (esclarecimento) do diagnóstico de patologias (doenças), principalmente inflamatórias (inflamação), neoplasia (tumor, câncer) e vascular (das veias e artérias). Auxilia na interpretação de imagens de órgãos e estruturas internas do corpo.

DESCRIÇÃO TÉCNICA DO PROCEDIMENTO

O contraste iodado (com iodo) é um líquido incolor, injetado numa veia do corpo, geralmente em uma veia do braço, das mãos ou dos pés, após punção (furar) da pele ou de cateteres previamente colocado no paciente. O contraste é injetado na veia durante a realização do exame. O volume (quantidade) injetado depende do peso do paciente.

RISCOS POSSÍVEIS

O contraste iodado endovenoso é rotineiramente utilizado, porém podem acontecer reações adversas (reações indesejadas que podem causar risco). Estima-se que algum tipo de reação adversa ocorra em 3,1 a 12% dos pacientes (3,1 a 12 a cada 100) que recebem contraste iodado. Estima-se que as reações graves ocorram em 0,04 a 0,22% dos pacientes (0,4 a 2,2 em cada 1000) que recebem contraste iodado.

Não é possível prever quais pacientes apresentarão reações adversas graves aos meios de contraste iodado. Reações fatais (mortes) podem também ocorrer mesmo em pacientes que já receberam contrastes previamente sem qualquer sintoma de reação adversa.

A grande maioria das reações ocorre nos primeiros 5 a 20 minutos após injeção do contraste na veia (reações imediatas).

Os tipos de reações que podem eventualmente ocorrer são:

Reações adversas leves: incluem náusea (enjôo), vômito, calor, dor de cabeça leve, tontura, coceira, calafrio, tremores, urticária (manchas vermelhas com coceira), tosse, alteração do paladar (gosto na boca), sudorese (suor frio), rubor (vermelhidão no rosto), formigamento, dor no local da injeção, inchaço dos olhos e boca.

Reações adversas moderadas: incluem vômitos intensos, aumento ou queda da pressão arterial, aumento do inchaço do rosto, dispnéia (falta de ar), broncoespasmo (dificuldade para respirar e chiado no peito), laringoespasmo (dificuldade para respirar e chiado na garganta), dor no peito ou dor de cabeça intensa.

Reações adversas graves: edema de glote (falta de ar importante), perda da consciência, convulsões, edema agudo de pulmão (água no pulmão), queda importante da pressão arterial, arritmia cardíaca com queda da pressão arterial, parada cardíaco-respiratória (parada do coração e da respiração espontânea) ou MORTE (probabilidade: menos de 1 em 100.000 exames).

Poderá haver extravasamento de contraste para fora da veia no momento da injeção (frequência de 0,6%), podendo causar inchaço local, dor local, eventualmente ulceração da pele, necrose, flebite (inflamação da parede da veia), trombose da veia.

Pode haver também aumento do volume das glândulas parótidas.

Uma pequena porcentagem das reações adversas ocorre tardiamente (até 96 horas pós-injeção do contraste), sendo a maioria delas classificadas como leves.

Na tentativa de tratar as possíveis reações adversas acima descritas, poderá ser necessário tratamento clínico (internação hospitalar, inclusive UTI) ou cirurgia.

Os pacientes que apresentam maior probabilidade de desenvolver efeitos adversos por ocasião da injeção do contraste são:

1. indivíduos que tiveram reação moderada ou grave ao contraste iodado em exame anterior.
2. paciente com alergia ou asma brônquica
3. indivíduos com doença cardíaca grave.
4. pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo, anemia falciforme, policitemia, feocromocitoma.
5. pacientes com insuficiência renal ou doença renal em pacientes com *diabetes mellitus*.
6. pacientes com hipertireoidismo
7. pacientes com insuficiência pulmonar grave
8. pacientes idosos
9. pacientes ansiosos
10. pacientes com doença auto-imune

Se você se enquadra numa destas categorias de risco, informe obrigatoriamente.

ALTERNATIVAS

O exame de tomografia computadorizada poderá ser realizado apenas sem a utilização do contraste iodado, porém diminui a capacidade diagnóstica do método de imagem, principalmente na investigação das doenças inflamatórias (inflamação) e neoplasia (tumor, câncer). Em determinados casos, o exame pode ser substituído por Ressonância Magnética. A indicação do exame é de competência do seu médico e deve ser com ele discutido.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Li ou foi lido para mim por um(a) funcionário(a), as informações contidas neste documento antes de assinar este termo de consentimento. Declaro que fui informado sobre os métodos e meios de administração do medicamento a ser utilizado, as inconveniências, riscos, benefícios e eventos adversos que podem vir a ocorrer em consequência do procedimento e do medicamento e que compreendi todas as informações fornecidas.

Declaro que tive tempo suficiente para ler e entender as informações acima. Declaro também que toda a linguagem técnica utilizada na descrição foi explicada. Foi-me dada a oportunidade de fazer perguntas e recebi respostas para todas as minhas dúvidas. Confirmando também que recebi uma cópia deste formulário de consentimento. Compreendo que sou livre para retirar a minha autorização a qualquer momento, sem prejuízo para continuidade do tratamento.

Autorizo de forma livre, a realização dos procedimentos que necessitem a administração endovenosa de contraste iodado. Considero-me suficientemente esclarecido, pois as explicações em palavras apropriadas foram fornecidas a mim, familiar e/ou responsável legal.

Barretos, _____ de _____ de 20____.

Paciente ou responsável legal (nome legível)

Assinatura

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos e aceitação do paciente ou responsável legal.

Testemunha:

Nome: _____

Assinatura: _____

Atesto que expliquei cuidadosamente o objetivo deste consentimento, os possíveis riscos e benefícios, junto ao paciente e/ou seu representante autorizado. O paciente e/ou representante legal reitera que recebeu todas as informações necessárias, as quais foram fornecidas em uma linguagem adequada e compreensível e que ele/ela compreendeu essa explicação.

Nome: _____

Assinatura: _____

ANEXO III

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: Avaliação das reações adversas agudas após administração endovenosa de contraste iodado iônico e não-iônico em hospital oncológico.

Pesquisadora responsável: Camila do Carmo Rodrigues Cremonini.

O Sr. (a) está sendo convidado (a) a participar desta pesquisa que tem como objetivo avaliar a ocorrência (“número”) de reações adversas após o uso de contraste endovenoso (“medicação utilizada na veia para melhorar as imagens dos exames”) nos exames de tomografia computadorizada.

Para participar da pesquisa, o Sr. (a) vai precisar responder um questionário. Esse questionário será aplicado aos pacientes que apresentarem reação adversa ao contraste (efeito indesejado causado pela medicação). A reação poderá acontecer de forma imediata (durante ou até 30 minutos depois da injeção do contraste) ou tardia (entre 30 minutos e 7 dias após injeção do contraste) e por isso o Sr. (a) vai precisar entrar em contato por telefone com a pesquisadora se apresentar alguma reação.

Participarão da pesquisa apenas os pacientes que apresentarem reação adversa depois da injeção do contraste iodado na veia. A necessidade, o tipo e a quantidade de contraste utilizado são de decisão exclusiva do médico radiologista (“médico responsável pela realização e laudo do exame”), que se baseará no seu tipo de doença e na sua condição clínica (“estado de saúde”). A decisão em utilizar o contraste não terá relação alguma com a pesquisa e a autorização para a administração do contraste iodado é dada através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (em anexo), específico para a administração de contraste iodado. Por isso, a participação na pesquisa não trará riscos ou prejuízos ao Sr. (a), não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, bem como nada será pago por sua participação. O tratamento das reações adversas será de responsabilidade do hospital e não tem relação alguma com esta pesquisa.

Ao aceitar participar deste estudo, o Sr. (a) ajudará o pesquisador e o hospital a conhecer os tipos, gravidade e frequência dos eventos adversos que podem ocorrer com o uso desta medicação. Estas informações, após analisadas,

poderão contribuir para melhorar as orientações e acompanhamento dos pacientes do hospital no futuro.

O Sr. (a) tem a liberdade de se recusar a participar e ainda se recusar a continuar participando em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo para a continuidade do seu atendimento e tratamento no hospital. Sempre que quiser poderá pedir informações sobre a pesquisa através do telefone do pesquisador do projeto e, se necessário através do telefone do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII.

Eu,(paciente ou responsável) fui informado dos objetivos da pesquisa acima, de maneira clara e detalhada e tive a oportunidade de esclarecer minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim eu o desejar. A pesquisadora responsável certificou-me que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais e que meu tratamento e realização do exame não serão modificados em razão desta pesquisa. Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

Após estes esclarecimentos, manifesto meu consentimento, de forma livre e esclarecida, para participar desta pesquisa, conforme assinatura abaixo.

Nome do Participante da Pesquisa:

Assinatura do Participante da Pesquisa

Testemunha

Assinatura da Pesquisadora

Barretos, _____ de _____ de 200__.




Contato com a Pesquisadora

Telefone da Pesquisadora: Camila do Carmo
Rodrigues Cremonini
Telefone de contato: (17) 33216600 ramais 6616 ou
6774

**Contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da
Fundação Pio XII - Barretos**

Rua: Antenor Duarte Vilela, 1331
14784-400 Barretos – SP
Telefone do Comitê de Ética em Pesquisa: (17)
3321-6600 ramal
Responsável do Comitê de Ética em Pesquisa:
Renato José Affonso júnior

ANEXO IV

| Reação Aguda - Contraste Iodado | | | | | |
|--|---|--|---------------|------|--|
|  |  | Nome: _____ | | | |
| FUNDAÇÃO PIO XII HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS | DIAGNÓSTICO POR IMAGEM HOSPITAL DE CÂNCER DE BARRETOS | RH: _____ | | | |
| | | Idade: _____ Peso: _____ kg | | | |
| | | Colar etiqueta paciente | | | |
| Endereço Completo: _____ | | | | | |
| Telefone para contato: () _____ - _____ | | | | | |
| Data do Exame: ____/____/____ | |  | Médico: _____ | | |
| Tipo do Exame: _____ | | | | | |
| <input type="radio"/> Internado | | | | | |
| <input type="radio"/> Ambulatorial | | | | | |
| Horário da Injeção: ____:____ | | | | | |
| Horário da Reação: ____:____ | | | | | |
| | | Marca: | Volume | Lote | |
| | | Marca: | Volume | Lote | |
| Reação | | CONTRASTE | | | |
| <input type="radio"/> Leve | | <input type="radio"/> Iônico | | | |
| <input type="radio"/> Moderada | | <input type="radio"/> Não Iônico <input type="radio"/> Monomérico <input type="radio"/> Dimérico | | | |
| <input type="radio"/> Grave | | Nome: _____ | | | |
| Utilizou Contraste Previamente? <input type="radio"/> Não | | Lote: _____ | | | |
| <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Com Reação Quanto tempo após? _____ | | | | | |
| <input type="radio"/> Sem Reação Contraste utilizado? _____ | | | | | |
| Qual Reação: _____ | | Validade: ____/____/____. | | | |
| Que Tipo: _____ | | Tipo de Cateter Utilizado | | | |
| | | <input type="radio"/> Abocath n° ____ <input type="radio"/> Scalp n° ____. | | | |
| Uso de Medicamentos Profiláticos? | | Veia | | | |
| <input type="radio"/> Sim Especificar: _____ | | <input type="radio"/> Periferica <input type="radio"/> Central | | | |
| <input type="radio"/> Não | | | | | |
| Faz Uso de Outras Medicamentos? | | Doença de Base | | | |
| <input type="radio"/> Sim Especificar: _____ | | | | | |
| <input type="radio"/> Não | | | | | |
| Paciente faz parte do grupo de Risco? | | | | | |
| <input type="radio"/> | Hipersensibilidade ao Agente de Contraste Iodado | | | | |
| <input type="radio"/> | História de Asma e/ou Alergia | | | | |
| <input type="radio"/> | Portador de Diabetes, Cardiopatas Graves | | | | |
| <input type="radio"/> | Pacientes debilitados | | | | |
| <input type="radio"/> | Pacientes Acima de 70 anos | | | | |
| <input type="radio"/> | Disfunção Renal com Creatinina elevada | | | | |

ANEXO V

