

MEIO DE CONTRASTE IOVERSOL EM NEURORADIOLOGIA CANINA

IOVERSOL CONTRAST MEDIUM IN CANINE NEURORADIOLOGY

Eduardo Alberto Tudury¹ Mônica Vicky Bahr Arias² Pedro Luis de Camargo³
Maria de Lourdes Estrella Faria⁴ Carmen Esther Grumadas Machado³

RESUMO

O ioversol, contraste iodado hidrossolúvel não iônico, na concentração de 320mg I/ml foi utilizado para a realização de 26 estudos neuroradiográficos contrastados (mielografias, epidurografias, e ventriculografia cerebral) em 22 cães. Devido à rápida absorção do contraste, as melhores radiografias foram obtidas nos primeiros 30 minutos. O produto ofereceu apropriadas radiopacidade, tempo de permanência, difusão e miscibilidade no líquido, facilitando os diagnósticos, assim como mínima ocorrência de reações indesejáveis durante e após o procedimento radiológico. Apesar de terem sido utilizados para a anestesia, as associações zolazepam-tiletamina e levomepromazina; xilazina ou diazepam-tiopental sódico, nenhum paciente desenvolveu convulsões. A apresentação do ioversol em frasco ampola foi também outra vantagem, por diminuir o desperdício e facilitar a reesterilização do excedente na autoclave.

Palavras-chave: ioversol, radiografia, neuroradiologia, mielografia, cães.

SUMMARY

Ioversol, a non-ionic, hydrosoluble iodine contrast medium at a concentration of 320mg I/ml was used to perform 26 contrast neuroradiographic studies (myelography, epidurography and cerebral ventriculography) in 22 dogs. Since this contrast medium is rapidly absorbed, proper radiographs were obtained

within 30 minutes of injection. The product showed adequate radio-opacity, retention time, diffusion and liquor miscibility. Minimal side effects both during and after the radiographic procedures were observed. Not one patient developed seizures, in spite of the use of anesthetic protocols that included either zolazepam-tiletamine or levomepromazin- xilazine- or diazepam-sodium thiopental. The presentation of the contrast medium in a multiple dose vial was considered an advantage, since it decreases losses and allows repeated sterilization in autoclave.

Key words: ioversol, radiography, neuroradiology, myelography, dogs.

INTRODUÇÃO

O ioversol é um meio de contraste tri-iodado, monomérico, não iônico e hidrofílico. Cada mililitro (ml) da apresentação contém 320mg de iodo (I) ligado organicamente a 678mg de ioversol. Este meio possui peso molecular de 807,13 e osmolaridade de 702 mOsm/kg (RINGEL & KUEHN, 1989). O fabricante recomenda seu uso somente pela via intravascular para a realização de angiografias, urografias e tomografias computadorizadas (LABORATÓRIO..., 1994). Tanto em cães como em humanos o produto é

¹Médico Veterinário, Doutor, Professor do Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco, Rua Dom Manoel de Medeiros, S/Nº, Bairro Dois Irmãos, 52171-900 - Recife, PE. Autor para correspondência.

²Médico Veterinário, Mestre, Professor Assistente, Departamento de Anatomia, UEL.

³Médico Veterinário, Mestre, Professor Adjunto, DCV, UEL.

⁴Médico Veterinário, PhD., Professor Adjunto, DCV, UEL.

excretado predominantemente e quase inalterado através dos rins, eliminando-se 40 a 50% em 2 horas e mais que 85% em 48 horas. Só na tireóides é que são retidas pequenas quantidades do iodo (COVENEY & ROBBINS, 1989; WILKINS *et al.*, 1989).

Em cães a dose letal média intravenosa do ioversol 320 é superior a 37,5ml/kg de peso (RALSTON *et al.*, 1989b). O ioversol quando administrado pela via intravascular a animais dessa espécie gera efeitos cardiovasculares discretos e semelhantes aos provocados pelo iohexol e iopamidol (RALSTON *et al.*, 1989a). Além disso, estudos experimentais indicaram baixas nefrotoxicidade e hepatotoxicidade do produto. Com doses endovenosas de 2,5ml/kg do ioversol 320, administradas diariamente durante um mês, não se constataram alterações clínicas, oftálmicas, hematológicas, bioquímicas, urinárias, de necropsia ou histopatológicas, em cães (RALSTON *et al.*, 1989b). O produto também mostrou ser seguro para ratos e coelhos, quando administrado pela via endovenosa, com relação à fertilidade, funções reprodutivas, teratogenicidade e saúde dos neonatos (RALSTON, *et al.*, 1989c).

Estudos experimentais realizados em 18 humanos, administrando ioversol pela via intravenosa, não evidenciaram ocorrência de distúrbios clínicos, neurológicos ou eletrocardiográficos significativos, imediatos ou tardios, nem alterações hematológicas, bioquímicas, de coagulação sangüínea, na urinálise e funções tireoideas. Só um paciente exibiu discretas elevações no nitrogênio uréico e bilirrubinas séricas (WILKINS *et al.*, 1989). Já, em outros três estudos, realizados em 1776 pacientes humanos que receberam o ioversol intravascular para a obtenção de diagnósticos radiológicos, foi constatada incidência de efeitos colaterais passageiros, inferior a 5%, sendo os mais comuns: náuseas, vômitos, urticária, cefaléia, tonturas, ressecamento ou congestão nasais, espirros, tosse, bradicardia, hipotensão, angina, espasmo vascular, hipóxia, tremores e calafrios (BENAMOR *et al.*, 1989; BETTMANN, 1989; KAUFMAN *et al.*, 1990).

Ioversol foi injetado, com fins experimentais, nas artérias carótidas de ratos e coelhos, para estudar os efeitos na barreira hematoencefálica. Enquanto WILSON *et al.* (1991) verificaram nos animais o mesmo tipo de lesão provocada pelos contrastes iohexol e iopamidol (usados em mielografia), MOTOJI *et al.* (1994) não verificaram alterações ocasionados pelo ioversol mas sim pelo iohexol. Visando testar a possibilidade de irritação meníngea que poderia ser provocada pelo

extravasamento do ioversol quando colocado no espaço subaracnóide, o produto foi injetado no tecido subcutâneo e entre as massas musculares de ratos, onde constatou-se irritação mínima e de rápida auto-resolução (LABORATÓRIO..., 1994).

Administrando ioversol na concentração de 430mg de I/ml, pela via intracisternal a ratos, em doses entre 0,93 a 2,79ml/kg de peso, foi verificada menor toxicidade que a dos contrastes para mielografia iohexol e iopamidol (RALSTON *et al.*, 1989b). O mesmo estudo estabeleu a dose letal 50 de 2,32ml/kg, com morte imediata associada a hemorragia meníngea. Os ratos sobreviventes, engordaram e permaneceram normais até o 14º o dia após a injeção, quando foram sacrificados e submetidos a necropsia, exibindo encéfalos não alterados. Administrando essa mesma apresentação, pela via intracisternal, a cães anestesiados com tiopental sódico, nas doses de 0,37 e 0,56ml/kg não foram constatadas mortes, conduta pré-convulsiva, convulsões, ou reflexos neurológicos anormais nos dias 1 e 14 pós-injeção, nem anormalidades à necropsia. Quando a injeção foi realizada em macacos não anestesiados, no espaço subaracnóideo lombar, na dose de 0,22ml/kg, o ioversol 430 foi bem tolerado, ocasionando alguns tremores e fasciculações passageiros, sem alterações histopatológicas nas meninges estudadas 90 dias após (RALSTON *et al.*, 1989b). Em outro estudo, WIBBLE *et al.* (1995) verificaram que a injeção intracisternal de ioversol a ratos anestesiados com éter, em doses superiores a 1000mg I/kg (equivalente a 3ml/kg da concentração 320) podia provocar hipoatividade, movimentos mastigatórios, dispnéia e convulsões, porém não a morte.

Nestes últimos anos o ioversol 320 tem sido usado para a realização de mielografias em pacientes humanos (LA NOCE *et al.*, 1996). FUENTES GARCIA (1990 - Informe verbal) relata tê-lo usado em 300 mielografias, sem precisar pré-medicação e sem ocasionar neurotoxicidade, irritações meníngeas ou radiculares, nem dor ou calor locais, sendo que somente 14 pacientes apresentaram cefaléia (só uma intensa). Além disso, menciona que o contraste proporciona correta opacificação do espaço subaracnóideo, boa miscibilidade com o líquido e fácil reabsorção. BATISTA SALGADO (1992 - Informe verbal) e BLANCO (1996 - Informe verbal) relataram resultados excelentes com seu uso em mielografias, em termos de imagens e segurança. Neste trabalho são apresentados os resultados das observações clínicas e radiológicas, referentes ao uso do meio de contraste ioversol em neuroradiologia canina.

MATERIAIS E MÉTODOS

O meio de contraste ioversol^a, na concentração de 320mg I/ml, foi utilizado para a realização de exames neuroradiográficos contrastados em 22 cães, todos atendidos no Serviço de Neurologia Animal do Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina. O peso dos animais oscilou entre 2 e 53kg com média de 12,16kg (Tabela 1).

Previamente à anestesia os animais foram submetidos a exames radiográficos simples, jejum de 12 horas, fluidoterapia quando desidratados, e tricotomia mais assepsia das áreas selecionadas para punção. Para a anestesia foram utilizadas as associações zolazepam-tiletamina e levomepromazina-xilazina, ou diazepam-tiopental sódico (Tabela 2), acompanhada de intubação orotraqueal.

Em todas as mielografias e na ventriculografia colheram-se para exames laboratoriais, dois ml

Tabela 2 - Protocolos anestésicos utilizados para a realização de estudos neuroradiográficos em 22 cães com o meio de contraste ioversol 320mg I/ml.

Regime anestésico	Número de animais
Zolazepam-tiletamina	12
Diazepam-tiopental sódico	6
Levomepromazina-tiopental sódico	2
Xilazina-tiopental sódico	2

de líquido, antes da injeção lenta do produto à temperatura ambiente. Enquanto na ventriculografia, mielografias cervical e lombar e na epidurografia, as radiografias foram obtidas imediatamente após a injeção, nas mielografias toracolombares via administração

cisternal, as mesmas foram realizadas 15 minutos após a adoção da posição inclinada. Em todos os exames radiográficos obtiveram-se imagens em duas projeções. Nas mielografias a cabeça manteve-se sempre elevada em relação ao corpo, durante a realização das radiografias e no período de recuperação anestésica.

Nas radiografias foram avaliadas qualidades do contraste como: radiopacidade, difusão no espaço subaracnóide, solubilidade (miscibilidade) e tempo de permanência nesse espaço. Os animais foram observados quanto ao surgimento de reações adversas ou distúrbios neurológicos. Em um cão, que fora submetido a mielografia toracolombar por injeção cisternal, examinou-se o líquido quatro dias depois. Os excedentes do contraste nos frascos-ampola foram imediatamente re-esterilizados em autoclave a 120°C por 20 minutos a

Tabela 1 - Vinte e seis exames neuroradiográficos contrastados realizados em 22 cães com o meio de contraste ioversol 320mg I/ml.

Raça	Peso (kg)	Idade	Local de injeção	Volume (ml)	Exame realizado	Diagnóstico radiológico
Poodle	2	3m	Ventrículo	2,0	V	Hidrocefalia
Cocker spaniel	18	8a	Cisternal	5,5	MC	Protrusão de disco
Dachshund	6	6a	Cisternal	3,2	MC	Protrusão de disco
SRD	6	2a	Cisternal	2,0	MC	Protrusão de disco
Dálmata	53	7a	Cisternal	15	MTLVC	Protrusão de disco
Pastor alemão	30	10a	Cisternal	10	MTLVC	Sem alterações
Cocker spaniel	18,5	3a	Cisternal	11,0	MTLVC	Sem alterações
SRD	15,5	5a	Cisternal	7,0	MTLVC	Subluxação vertebral
Cocker spaniel	15	4a	Cisternal	7,5	MTLVC	Protrusão de disco
Dachshund	11,9	8a	Cisternal	6	MTLVC	Protrusão de disco
SRD	9	2a	Cisternal	5,4	MTLVC	Sem alterações
Dachshund	9	5a	Cisternal	4,5	MTLVC	Protrusão de disco
Dachshund	8,7	10m	Cisternal	4,5	MTLVC	Sem alterações
Poodle	8	7a	Cisternal	4	MTLVC	Sem alterações
SRD	6,8	3a	Cisternal	4	MTLVC	Sem alterações
Dachshund	6,6	6a	Cisternal	4	MTLVC	Protrusão de disco
SRD	6,5	1a	Cisternal	3,9	MTLVC	Fratura vertebral
Weimaraner	6	4m	Cisternal	3,6	MTLVC	Sem alterações
SRD	4	6m	Cisternal	2,0	MTLVC	Compressão medular
Poodle	3,5	1a	Cisternal	2,5	MTLVC	Subluxação atlantoaxial e compressão lombossacra
Pinscher	2,8	3a	Cisternal	1,5	MTLVC	Expansão medular
Pastor alemão	30	10a	Lombar	9,0	MTLVL	Sem alterações
Basset hound	27	7a	Lombar	8,0	MTLVL	Protrusão de disco
Cocker spaniel	15	4a	Lombar	4,5	MTLVL	Compressão lombossacra
SRD	12	1a	Lombossacro	2,4	E	Sem alteração
Dachshund	8,7	10m	Lombossacro	2,0	E	Inconclusivo

m: meses; a: anos; SRD: sem raça definida; V: ventriculografia; MC: mielografia cervical; MTLVC: mielografia toracolombar via cisternal; MTLVL: mielografia toracolombar via lombar; E: epidurografia.

1,5 atmosferas e subseqüentemente utilizados noutros exames.

RESULTADOS

Realizaram-se 20 mielografias toracolombares, através de 17 punções cisternais e três lombares (espaço lombar₅-lombar₆), além de três mielografias cervicais, duas epidurografias (injeção lombosacra) e uma ventriculografia (Tabela 1). Em todas as mielografias foi possível determinar a existência ou não de lesões compressivas ou expansivas afetando a medula espinhal. Aproximadamente, administraram-se 0,2ml/kg do produto nas epidurografias, 0,3ml/kg nas mielografias cervicais e lombares e entre 0,28 e 0,7ml/kg (média de 0,52ml/kg) nas mielografias toracolombares com injeção cisternal (Tabela 1).

Nenhum animal desenvolveu convulsões, vômitos, reações alérgicas, espirros ou tosse nos períodos trans e pós-radiográficos. Enquanto um cão apresentou tremores locais durante a injeção, outro exibiu retração dos membros e taquicardia. O animal que recebeu 15ml na cisterna magna apresentou apnéia temporária. Num caso de injeção cisternal traumatizou-se a junção bulbo-medular, com deterioração neurológica por 7 dias, que desapareceu junto com o déficit neurológico que tinha motivado a consulta. Nenhum outro paciente teve piora do quadro neurológico ou alterações clínicas significativas em decorrência dos exames. Em três oportunidades foi verificada a opacificação do espaço subaracnóideo encefálico, porém sem conseqüências.

O ioversol ofereceu radiopacidade adequada para os diagnósticos, apropriada miscibilidade líquórica e ótima difusão subaracnóidea. A permanência do contraste no espaço subaracnóideo, com qualidade diagnóstica, oscilou entre 30 a 40 minutos, sendo que em alguns cães observou-se a presença do mesmo, na bexiga urinária, a partir desse momento.

Dez cães foram operados após a mielografia. O líquido do quarto dia após exame, colhido do animal normal submetido a mielografia com objetivos pré-experimentais, apresentou 182mg/dl de proteínas e 32 leucócitos/mm³, com predomínio de linfócitos (72%) sobre os segmentados (28%). O animal apresentou-se clínica e neurologicamente sem alterações durante os seis meses em que foi observado.

Em nenhum caso ocorreu turvação do contraste devido a contaminação bacteriana ou fúngica e sempre se manteve eficaz apesar de repetidas esterilizações em autoclave.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Os resultados obtidos neste trabalho, utilizando o meio de contraste ioversol 320 em neuroradiologia, indicaram ser o produto apropriado para a realização de diagnósticos radiográficos contrastados (subaracnóideos e epidurais) de doenças neurológicas espinhais de cães. Ótima difusão e miscibilidade líquóricas permitiram realizar as mielografias cervicais e lombares imediatamente após a injeção do contraste e as mielografias toracolombares (via cisternal) 15 minutos após a administração do mesmo, desde que o paciente não apresentasse severa obstrução intravertebral. Conforme tinha sido relatado por RALSTON *et al.* (1989b), FUENTES GARCIA (1990 - Informe verbal), BATISTA SALGADO (1992 - Informe verbal), WIBBLE *et al.* (1995) e BLANCO (1996 - Informe verbal), o contraste propiciou mielografias de boa qualidade diagnóstica, com mínima ocorrência de efeitos colaterais. Dos efeitos indesejáveis listados por BARBER *et al.* (1987) e WIDMER & BLEVINS (1991) somente foram constatados apnéia, trauma bulbo-medular pela agulha e difusão do contraste para o espaço subaracnóideo encefálico. Esta última tendo ocorrido sem acarretar alterações clínicas ou neurológicas, podendo ter sido provocada por processos obstrutivos intravertebrais. A apnéia foi interpretada como decorrente da administração de um grande volume de contraste a velocidade inapropriada. Os tremores musculares vistos no momento da injeção já tinham sido constatados por RALSTON *et al.* (1989b) em macacos, e provavelmente decorreram de efeitos irritativos temporários e locais.

A ausência de anormalidades clínicas e neurológicas posteriores aos estudos, era esperada e reafirmou os resultados obtidos por BETTMANN (1989), BENAMOR *et al.* (1989), RALSTON *et al.* (1989a,b,c), WILKINS *et al.* (1989), FUENTES GARCIA (1990 - Informe verbal), KAUFMAN *et al.* (1990), BATISTA SALGADO (1992 - Informe verbal) e BLANCO (1996 - Informe verbal) no que tange à segurança do produto. Por tratar-se de um meio de contraste iodado não iônico, altamente hidrofílico e com baixa osmolaridade deve apresentar baixas toxicidade sistêmica e neurológica (RINGEL & KUEHN, 1989, WIDMER & BLEVINS, 1991). A baixa toxicidade foi também evidenciada pela administração de duas doses consecutivas no espaço subaracnóideo espinhal de quatro cães e pela administração do meio de contraste diretamente no ventrículo cerebral de outro cão, aparentemente sem qualquer conseqüência deletéria.

O ioversol tem mínimos efeitos irritativos locais (RALSTON *et al.* 1989b, LABORATÓRIO...,1994), sendo igual ou menos lesivo que os contrastes iohexol e iopamidol (AKAGI *et al.*, 1991, WILSON *et al.*, 1991, MOTOJI *et al.* 1994). Essas observações provavelmente explicam por que as alterações líquóricas verificadas na amostra de um cão no quarto dia pós-mielografia não diferiram do citado por WIDMER & BLEVINS (1991) para os contrastes iohexol e iopamidol.

A apresentação do ioversol 320 em frasco-ampola, associada a técnicas rotineiras de assepsia, evita a contaminação do produto mesmo em coletas repetidas (BLAKE & HALASZ, 1995). Porém, já que ALMEN (1985) citara que os meios de contraste iodados não iônicos não sofrem deterioração nas temperaturas de autoclave, optou-se acertadamente, por medida de segurança e com objetivos econômicos, por re-esterilizar o conteúdo dos frascos.

Segundo WIDMER & BLEVINS (1991) o produto ideal para mielografia deve ser farmacologicamente inerte, livremente miscível com o líquido, hidrossolúvel, radiopaco a concentração isotônica, e deve permanecer no espaço subaracnóideo por tempo adequado para se obter várias radiografias apresentando, no entanto, absorção completa e rápida. Além disso, deve ser barato e resistente ao calor, permitindo esterilização. O Ioversol, como demonstrado neste trabalho, preenche a maioria desses requisitos e portanto, indica-se o emprego do mesmo como meio de contraste para uso em neuroradiologia canina.

INFORMES VERBAIS

FUENTES GARCIA, M. Centro Médico de Especialidades la Raza. Méjico, Méjico.

BATISTA SALGADO, R. Irmandade da Santa Casa de Misericórdia. Vitoria, ES. Brasil.

BLANCO, D. Hospital Universitário do Norte do Paraná. Londrina, PR. Brasil.

FONTES DE AQUISIÇÃO

OPTIRAY 320: Cone Sul - Revendedor Mallinckrodt. Rua Senador Souza Naves, 282, sala 302. Londrina, PR.. 86010-970. Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKAGI, M., MASAKI, S., KITAZUMI, K. *et al.* Comparative study of the adverse effects of various radiographic contrast media, including ioversol, a new low-osmolarity medium. II. The complement system and endothelial cells. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, Barcelona, v. 13, p. 7, p. 449-454, 1991.

ALMEN, T. Development of nonionic contrast media. *Invest Radiol*, Philadelphia, v. 20, n. 1, p. 2-20, 1995.

BARBER, D.L., OLIVER, J.E., MAYHEW, I.J. *Neuroradiography*. In: OLIVER, J.E., HOERLEIN, B.F., MAYHEW, I.G. *Veterinary Neurology*. Philadelphia: Saunders, 1987. 553 p.

BENAMOR, M., ATEN, E.M., Mc. ELVANY, K.D. *et al.* Ioversol clinical safety summary. *Invest Radiol*, Philadelphia, v. 24, n. 1, p. 67-72, 1989.

BETTMANN, M.A. Clinical experience with ioversol for angiography. *Invest Radiol*, Philadelphia, v. 24, n. 1, p. 61-66, 1989.

BLAKE, M.P., HALASZ, S.J. The effects of x-ray contrast media on bacterial growth. *Australas Radiol*, Millers Point., v. 39, n. 1, p. 10-13, 1995.

COVENEY, J.R., ROBBINS, M.S. Biodistribution and excretion of ¹²⁵I ioversol in conscious dogs. *Invest Radiol*, Philadelphia, v. 24, n. 1, p. 23-27, 1989.

LABORATORIO MALLINCKRODT MEDICAL. *Optiray Ioversol* Madrid, 1993/94. 24 p.

LA NOCE, A., LORENZON, P., PUGLIESE, F. *et al.* Brain penetration of intrathecal iomeprol in dogs. *Acta Radiol*, Stockholm, v. 37, n. 4, p. 578- 581, 1996.

KAUFMAN, A.J., CONCEPCION, R., KIRCHNER, F.K. *et al.* Ioversol for intravenous urography: a comparison study. *Urol Radiol*, New York, v. 12, n. 1, p. 56-60, 1990.

MOTOJI, N., SHIGEMATSU, A., MINEGISHI, A. Comparison of the effects of ioversol and other contrast media on the blood-brain barrier. *Biol Pharm Bull*, Tokyo, v. 17, n. 2, p. 257-261, 1994.

RALSTON, W.H., ROBBINS, M.S., COVENEY, J.R. Hemodynamic effects of ioversol in the dog and rat. *Invest Radiol*, Philadelphia, v. 24, n. 1, p. 10-15, 1989a.

RALSTON, W.H., ROBBINS, M.S., COVENEY, J.R. *et al.* Acute and subacute toxicity studies of ioversol in experimental animals. *Invest Radiol*, Philadelphia, v. 24, n. 1, p. 2-9, 1989b.

RALSTON, W.H., ROBBINS, M.S., JAMES, P. Reproduction, developmental, and genetic toxicology of ioversol. *Invest Radiol*, Philadelphia, v. 24, n. 1, p.16-22, 1989c.

RINGEL, K., KUEHN, J. A double-blind study comparing the safety, tolerability, and efficacy of ioversol-320 and iopamidol-300 in cerebral angiography. *Invest Radiol*, Philadelphia, v. 24, n. 1, p. 48-51, 1989.

WIBBLE, J.H., BARCO, S.J., SCHERRER, D.E. *et al.* Neurotoxicity of nonionic x-ray contrast media after intracisternal administration in rats. *Eur J Radiol*, Stuttgart, v. 19, n. 3, p. 206-211, 1995.

WIDMER, W.R., BLEVINS, W.E. Veterinary myelography: A review of contrast media, adverse effects and technique. *J Am Anim Hosp Assoc*, Denver, v. 27, n. 2, p. 163-177, 1991.

WILSON, A.J., EVILL, C.A., SAGE, M.R. Effects of nonionic contrast media on the blood-brain barrier. Osmolality versus chemotoxicity. *Invest Radiol*, Philadelphia, v. 26, n. 12, p. 1091-1094, 1991.