



CENTRO UNIVERSITÁRIO DO ESTADO DO PARÁ
PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM ENSINO EM SAÚDE –
EDUCAÇÃO MÉDICA

Carolina Tavares de Alcântara

**Reações de hipersensibilidade aos meios de contraste: avaliação
do conhecimento de médicos do Estado do Pará**

Belém
2021

CENTRO UNIVERSITÁRIO DO ESTADO DO PARÁ
PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM ENSINO EM SAÚDE –
EDUCAÇÃO MÉDICA

Carolina Tavares de Alcântara

**Reações de hipersensibilidade aos meios de contraste: avaliação
do conhecimento de médicos do Estado do Pará**

Dissertação apresentada para obtenção do grau de mestre em Educação em Saúde, no Programa de Mestrado Profissional em Ensino em Saúde – Educação Médica do Centro Universitário do Estado do Pará.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Acatauassú Paes Barreto.

Belém

2021

CENTRO UNIVERSITÁRIO DO ESTADO DO PARÁ

CAROLINA TAVARES DE ALCÂNTARA

**Reações de hipersensibilidade aos meios de contraste: avaliação
do conhecimento de médicos do Estado do Pará**

Dissertação apresentada para obtenção do grau de mestre em
Educação em Saúde

Data da defesa: 19/02/2021.

Conceito:

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Bruno Acatauassú Paes Barreto – Orientador
CESUPA

Prof. Dr. Fabrício Mesquita Tuji
UFPa

Prof. Dr. Leonardo Mendes Acatauassú Nunes
CESUPA

Prof^a. Dr^a. Milena Coelho Fernandes Caldato
CESUPA

AGRADECIMENTOS

Agradeço meus pais, Carlos e Donatilia, por terem me proporcionado segurança e apoio incondicional para conseguir conquistar tudo aquilo que desejei até hoje na vida;

Especialmente à minha irmã, Renata, por toda sua dedicação e paciência, contribuindo diretamente para que eu pudesse ter um caminho mais fácil e prazeroso durante esses anos;

Ao meu orientador, Dr. Bruno Acatauassú Paes Barreto, que me ajudou com suas precisas e incisivas pontuações e por acreditar em mim e neste projeto;

Ao professor Jackson Lima, que esteve sempre disposto a ajudar contribuindo para um melhor aprendizado;

Agradeço também esta instituição de ensino, pela oportunidade que permitiu concluir satisfatoriamente este novo processo de formação profissional.

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”

José de Alencar.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1 MEIOS DE CONTRASTES	15
2.1.1 Contraste iodado.....	16
2.1.2 Contraste à base de gadolínio	30
2.1.3 Sulfato de bário.....	36
2.1.4 Fluoresceína.....	37
2.2 PROTOCOLOS DE PRÉ-MEDICAÇÃO	38
2.3 APLICABILIDADES DO IODO	42
2.4 ALERGIA A FRUTOS DE MAR	44
3 OBJETIVOS	48
3.1 OBJETIVO GERAL	48
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	48
4 METODOLOGIA	49
4.1 TIPO DE PESQUISA	49
4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	49
4.3 PERÍODO DE REALIZAÇÃO DA PESQUISA	49
4.4 ETAPAS DO ESTUDO.....	49
4.5 ANÁLISE DE DADOS	51
4.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	52
5 PRODUTO DESENVOLVIDO	52
6 RESULTADOS	53
7 DISCUSSÃO	60
8 CONCLUSÃO	69
REFERÊNCIAS	71
APÊNDICES	76
APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO DIGITAL ENVIADO AOS MÉDICOS ENTREVISTADOS.....	77
APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ...	79
ANEXOS	82
ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	83
ANEXO B – CARTILHA INFORMATIVA	84

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Propriedades das quatro classes de meios de contrastes iodados	19
Figura 2 - Classificação das reações adversas aos meios de contraste iodados	23
Figura 3 - Classificação dos quelatos de gadolínio comercialmente disponíveis para ressonância magnética	32
Figura 4 - Regimes de pré-medicação de acordo com o <i>American College of Radiology</i>	40
Figura 5 - Porcentagem das especialidades médicas declaradas	54
Figura 6 - Grau de concordância para as assertivas relacionadas à pergunta: “Se houvesse necessidade de solicitar algum exame contrastado:”	55
Figura 7 - Grau de concordância para as assertivas relacionadas à pergunta: “Se fosse solicitado sua orientação quanto à liberação de um paciente para realizar um exame contrastado:”	56
Figura 8 - Grau de concordância para as assertivas relacionadas à pergunta: “Havendo necessidade no uso do contraste, indicaria pré-medicação (profilaxia com antialérgicos e/ou corticoides?”	57
Figura 9 - Grau de concordância para as assertivas relacionadas à pergunta: “Em relação aos fatores de risco:”	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Declaração de Especialidade Médica	53
Tabela 2 – Tempo de Formação Médica	54
Tabela 3 – Distribuição Total das Respostas	59

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

ACR - *American College of Radiology*

ASBAI - Associação Brasileira de Alergia e Imunologia

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CNS - Conselho Nacional de Saúde

CFM - Conselho Federal de Medicina

ESUR – *European Society of Urogenital Radiology*

FAO - *Food and Agriculture organization of the United Nations*

IgE - Imunoglobulina E

IP - *Internet Protocol*

MCI - Meio de Contraste Iodado

MC - Meio de Contraste

NET - Necrólise Epidérmica Tóxica

OMS - Organização Mundial de Saúde

PEGA - Pustulose Exantemática Generalizada Aguda

SHID - Síndrome da hipersensibilidade induzida por droga

SPR – Sociedade Paulista de Radiologia

SSJ - Síndrome de *Stevens Johnson*

TLCE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

RESUMO

Os meios de contrastes têm sido amplamente utilizados desde a década de 1950 para facilitar o diagnóstico por imagem. Médicos, em quase todas as especialidades, prescrevem, administram ou cuidam de pacientes que receberam algum meio de contraste, esses mecanismos se diferem quanto à sua estrutura química, aplicabilidade e efeitos adversos. Portanto, médicos devem estar minimamente familiarizados com a farmacologia, administração, riscos e reações adversas associadas a esses agentes. Entretanto, apesar do surgimento da medicina baseada em evidências, lacunas no conhecimento ainda são preenchidas pela tradição, experiências e “bom senso”, dando origem a equívocos com propagação de mitos. Nesse sentido, esta dissertação pretende avaliar o conhecimento de médicos atuantes no estado do Pará a respeito das reações adversas aos meios de contraste. Fez-se, assim, um estudo observacional, analítico e transversal envolvendo 48 médicos de diversas especialidades, utilizando questionário virtual abordando profilaxia, fatores de risco e condutas relacionadas ao desenvolvimento de reação adversas aos meios de contraste. Os dados foram organizados no *Microsoft Excel®* e procedeu-se, posteriormente, uma análise estatística descritiva e alfa de *Cronbach*, com consistência das respostas em 0,700. A análise gráfica foi realizada no R e RStudio. Os resultados indicaram que todos os médicos concordam ser essencial questionar o histórico alérgico do paciente antes do uso de contraste, bem como 90% deles concordam sobre questionar acerca de alergia ao iodo. Antes de liberar algum exame contrastado, 75% solicitam avaliação de alergista, quando há histórico de alergia a frutos do mar/iodo, e 86% concordam que pacientes alérgicos a iodo tem risco aumentado a reações aos contrastes. A maioria dos médicos (86%) indica pré-medicação naqueles com história de reação prévia a contrastes. Concluiu-se que a noção de alergias a frutos do mar e, principalmente, ao iodo, como fatores de risco significativos para reações adversas aos meios de contraste, permanece generalizado. O ato de inquirir sobre esses quadros alérgicos antes da solicitação de exames de imagem, bem como indicar recorrentemente à pré-medicação podem induzir a ideia de que estas situações são um risco em potencial a reações alérgicas aos meios de contraste, propagando assim o mito. Indica-se, portanto, que a educação médica seja vital para deter a persistência destes equívocos.

Palavras-chave: meios de contrastes, conhecimento, hipersensibilidade a drogas, alergia alimentar.

ABSTRACT

Contrast media have been widely used since the 1950s to facilitate diagnostic imaging. Doctors in almost all specialties prescribe, administer or care for patients who have received some contrast medium. These differ in their chemical structure, applicability and adverse effects. Therefore, physicians should be minimally familiar with the pharmacology, administration, risks and adverse reactions associated with these agents. However, despite the emergence of evidence-based medicine, gaps in knowledge are still filled by tradition, experiences and “common sense”, giving rise to misunderstandings with the spread of myths. In this sense, this dissertation intends to evaluate the knowledge of physicians working in the state of Pará regarding adverse reactions to contrast media. Thus, an observational, analytical and cross-sectional study involving 48 physicians from different specialties, using a virtual questionnaire addressing prophylaxis, risk factors and conduct related to the development of adverse reactions to contrast media. The data were organized using Microsoft Excel® and afterwards, Cronbach's alpha and descriptive statistical analysis were performed, with a consistent answer of 0.700. The graphic analysis was performed in R and RStudio. The results indicated that all physicians agree that it is essential to question the patient's allergic history prior to the use of contrast, and 90% of them agree to question about iodine allergy. Before releasing any contrasted test, 75% request an allergist assessment when there is a history of allergy to seafood / iodine, and 86% agree that patients allergic to iodine are at increased risk for reactions to contrasts. And most doctors (86%) indicate pre-medication in those with a history of previous reaction to contrasts. It was concluded that the notion of allergies to seafood and, especially to iodine as significant risk factors for adverse reactions to contrast media, remains widespread. The act of inquiring about these allergic conditions before requesting imaging tests, as well as recurring indication of premedication may induce the idea that these situations are a potential risk to allergic reactions to contrast media, thus propagating the myth. Medical education is vital to stop the persistence of these mistakes.

Keywords: contrast media, knowledge, drug hypersensitivity, food allergy.

1 INTRODUÇÃO

O primeiro estudo “contrastado” ocorreu em 1897, após o cirurgião francês Theodore-Marin Tuffier delinear o curso de um ureter ao inserir um estilete de metal no cateter ureteral deixando-o opaco. Entretanto, o preenchimento vesical foi realizado pela primeira vez em 1903 por Wittek, ao utilizar o ar como meio de contraste (POLLACK, 1999).

Foi Wulff, em 1904, o primeiro a utilizar o subnitrito de bismuto como meio de contraste radiopaco em estudos de cistografia, alertando sobre os possíveis riscos da insuflação de ar intravesical. E na busca por meios de contrastes radiopacos seguros para o trato urinário, Fritz Voelcker e Alexander Von Lichtenberg publicaram, em 1905, seus primeiros resultados com o Colargol (suspensão de prata a 2%), revolucionando o diagnóstico das doenças do trato urinário superior (POLLACK, 1999).

Contudo, inúmeros inconvenientes e riscos foram associados com o uso do colargol levando ao abandono de seu uso e a elaboração de novas preparações. Em 1918, Cameron introduziu o uso do iodeto de sódio em pielografias, não evidenciando toxicidade renal (POLLACK, 1999).

Estudos subsequentes com o iodeto de sódio demonstraram experiências clínicas favoráveis com seu uso, sendo estabelecido como meio de contraste de escolha para pielografias, e assim permaneceu por décadas (POLLACK, 1999).

E com o aprimoramento dos métodos de imagem, ao longo do século XX, uma nova geração de agentes de contraste foram desenvolvidos e aprimorados, condicionando uma redução progressiva no número de eventos adversos desencadeados por esses agentes (MARCELINO et al., 2019).

Estima-se que anualmente, mais de 100 milhões de procedimentos utilizando meio de contraste iodado e 30 milhões de procedimentos com agentes de contraste à base de gadolínio, são realizados em todo o mundo (BÖHM et al., 2017).

Para Iordache et al. (2019) é inegável que a utilização dos agentes de contraste, aliada à evolução da medicina diagnóstica, proporcionaram diversos benefícios à saúde, uma vez que são considerados seguros e bem tolerados pela maioria dos pacientes. Em contrapartida, complicações relacionadas a estes agentes podem ocorrer em uma pequena porcentagem de pacientes desafiando médicos à procura de agentes cada vez mais seguros.

Nesse sentido, o reconhecimento do tipo e severidade de um evento adverso são princípios fundamentais e de extrema relevância clínica (CONFINO-COHEN; GOLDBERG, 2004), uma vez que irá direcionar o tipo de tratamento a ser instituído para cada ocasião (SPR, 2020).

Embora a maioria das reações descritas sejam leves e autolimitadas, ocasionalmente reações mais graves podem ocorrer, mas sua ocorrência continua a ser desvalorizada e subdiagnosticada pelos profissionais de saúde (MARCELINO et al., 2019).

Por outro lado, segundo Schabelman e Witting (2010), a vinculação persistente de mitos, como associar alergia a frutos do mar/iodo a maior risco em desenvolver reações aos contrastes, ainda vem sendo amplamente difundida pela comunidade médica, ocasionando atrasos no diagnóstico, uso demasiado de pré-medicação e adiamentos desnecessários à realização de exames radiológicos, tornando esta relação equivocada em uma verdade absoluta. A

origem desta prática ainda não é totalmente conhecida, porém, acredita-se que se baseia em duas publicações no início da década de 1970.

Witten et al. (1973) e, posteriormente por Shehadi (1975) verificaram uma incidência de reações em pacientes submetidos à urografia contrastada duas vezes maior quando tinham uma história prévia de alergias (asma, urticária, alergia a frutos do mar e iodetos). Acreditavam que o iodo, presente nesses alimentos, reagiria de forma cruzada com o iodo do contraste iodado utilizado à época, predispondo pacientes alérgicos a reações aos contrastes radiológicos.

Entretanto, é sabido que a alergia aos frutos do mar é uma reação de hipersensibilidade a proteínas presentes nas diversas espécies mais comumente consumidas desses animais e sua prevalência é estimada em 1% entre adultos brasileiros, sendo a causa mais comum de anafilaxia (SOLEÉ et al., 2018).

Frutos do mar, de uma maneira geral, são importantes fontes de iodo, assim como o sal de cozinha, a carne vermelha e algumas leguminosas. O iodo, por sua vez, é um micronutriente essencial à biossíntese dos hormônios tireoidianos, vitais à sobrevivência humana, além de ser um composto utilizado em larga escala na indústria farmacêutica e na Medicina Nuclear (BAIG et al., 2014).

No entanto, a prevalência de reações adversas é maior em pacientes com reação prévia ao meio de contraste, com aumento do risco em torno de cinco a oito vezes maior comparado aos que nunca receberam contraste ou o receberam e não tiveram reação (FELIX et al., 2013).

Para Confino-Cohen e Goldberg (2004), parece haver uma discordância entre a prática atual e as diretrizes aceitas, com o insistente questionamento sobre história de alergia a frutos do mar e iodo antes da realização de exames

contrastados. Além da falta de evidências que apoiem esta associação, existem diversas classificações das reações adversas que dependem do agente de contraste utilizado, do tempo de reação, do mecanismo fisiopatológico envolvido e gravidade de reação (SPR, 2020).

Desta maneira, torna-se imperativo conhecer as possíveis reações relacionadas aos meios de contraste e seus grupos de risco e, entender as situações em que são indicados os diferentes tipos de contraste, refletindo em boas práticas clínicas e redução de riscos à segurança do paciente (BÖHM et al., 2017). Todos os centros médicos que se utilizam dos meios de contraste devem estar preparados e familiarizados com esse tema (SPR, 2020).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 MEIOS DE CONTRASTES

Já consolidados na Medicina, os meios de contraste surgiram quase que simultaneamente à descoberta dos raios X, no fim do século XIX, para dar melhor definição de imagem aos distintos métodos de diagnóstico radiológico (SPR, 2020).

Os agentes de contraste alteram as respostas dos tecidos à radiação eletromagnética, aumentando as diferenças entre eles nas imagens (ROSE; CHOI, 2015). Por esta razão, são especialmente úteis para visualização de vasos sanguíneos, estudos fisiológicos e funcionais, além de caracterizarem e aumentarem a visibilidade das lesões, sendo os fármacos mais utilizados na Medicina moderna de diagnóstico (FELIX et al., 2013).

Estes compostos diferem entre si de acordo com sua capacidade de absorver radiação em radiopacos e radiotransparentes; sua composição química em iodatos e não iodatos (gadolínio, sulfato de bário e fluoresceína); solubilidade (hidrossolúveis, lipossolúveis e insolúveis) e via de administração (parenteral, oral, retal, intratecal e intracavitário) (ACR, 2020).

São utilizados consoantes o objetivo da investigação, da faixa etária do paciente e dos fatores de risco associados (IORDACHE et al., 2019). No entanto, como todos os demais produtos farmacêuticos, esses agentes não são completamente isentos de risco (BÖHM et al., 2017).

2.1.1 Contrastes iodados

São os agentes de contraste mais utilizados mundialmente e, segundo dados de Böhm et al. (2017), somente nos Estados Unidos, mais de 70 milhões de exames tomográficos foram realizados em 2007. Estima-se que 100 milhões de doses de Meio de Contraste Iodado (MCI) sejam administradas por ano no mundo todo.

O modo de ação dos MCI é simples: eles aumentam a absorção dos raios X no tecido onde se encontram, com conseqüente aumento do contraste entre os tecidos adjacentes. Este aumento de contraste depende da quantidade de iodo presente no tecido, que por sua vez é dependente da distribuição do meio de contraste entre o plasma e os espaços intersticiais (SPR, 2020).

Todos os MCI têm em comum uma base de sais de iodo, cuja estrutura química básica é composta por um anel benzênico e, pelo menos, três átomos de iodo (triiodobenzeno) nas posições 2, 4 e 6 (INGELMO et al., 2016). Diferindo-se entre si no número desses anéis por molécula e nos radicais que cada anel apresenta (MARCELINO et al., 2019).

A determinação de radiopacidade conferida aos MCI ocorre em virtude do raio atômico do iodo ligado covalentemente se enquadrar na faixa do comprimento de onda dos raios X, logo são facilmente absorvidos e dispersos em um órgão ou vaso sanguíneo-alvo. Além disso, a ligação covalente entre os átomos de iodo e o anel de benzeno reduz os efeitos tóxicos do iodeto livre (PASTERNAK; WILLIAMSON, 2012).

Quanto à sua estrutura química, baseada no número de anéis de triiodobenzeno, os contrastes iodados podem ser classificados em monômeros, quando há presença de um único anel benzênico triiodado; e dímeros, quando

há dois anéis benzênicos ligados por um grupo funcional orgânico (INGELMO et al., 2016). Em ambos os casos, quatro características físico-químicas: ionicidade, osmolalidade, viscosidade e hidrofília, possuem distintos papéis na tolerabilidade de cada meio de contraste (SPR, 2020).

A ligação de elementos estruturais ao anel benzênico, segundo Ingelmo et al. (2016), é fator determinante às suas características farmacológicas e físico-químicas.

A frequência e gravidade das reações adversas aos MCI estão diretamente relacionadas à sua capacidade de ionização, determinada pela presença ou não de um grupo funcional carboxilato (COO-), diferenciando-os em iônicos ou não-iônicos (INGELMO et al., 2016).

Os compostos iônicos se dissociam no plasma em um ânion (porção radiopaca composta pelo anel benzênico com átomos de iodo e grupo carboxilato) e um cátion (composto por sódio e/ou meglumina) (LOHRKE et al., 2016). Tanto o ânion quanto o cátion são osmoticamente ativos, conferindo-lhes maior tendência à toxicidade por possuírem osmolaridade mais alta e, por esta razão são raramente utilizados (SPR, 2020).

Enquanto que os compostos não-iônicos não se dissociam no plasma, permanecendo em sua fórmula original (LOHRKE et al., 2016), contribuindo para redução de complicações (SPR, 2020). Logo, são considerados mais seguros e melhor tolerados, entretanto, seu alto custo impede seu uso indiscriminado (JUCHEM; DALL'AGNOL, 2007).

A razão entre o número de átomos de iodo e o número de partículas dissolvidas em uma solução é uma característica importante dos meios de contraste iodados, pois está associada à sua capacidade de contrastação, seus

efeitos tóxicos e hemodinâmicos. Quanto maior o número de partículas, maior a osmolaridade dos meios de contraste e, conseqüentemente, maior o efeito tóxico/hemodinâmico (SPR, 2020).

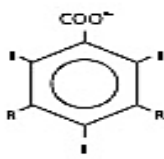
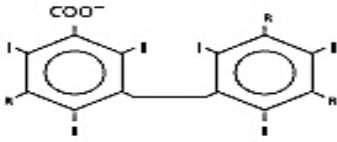
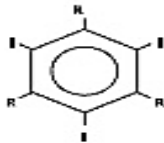
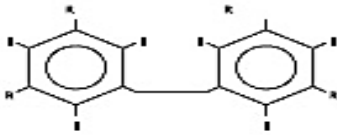
A osmolaridade significa o número de partículas dissolvidas por unidade de água no sangue e é considerada uma importante característica, pois tem relação direta com a tolerabilidade dos compostos e, uma série de mecanismos fisiológicos e/ou tóxicos pode ser desencadeada pelo efeito da osmolaridade (osmotoxicidade) (SPR, 2020).

Com base nisso, os MCI são classificados em três grupos: hiperosmolares (alta osmolaridade), hipo-osmolares (baixa osmolaridade) e iso-osmolares (FELIX et al., 2013).

Os primeiros contrastes iodados sintetizados possuíam alta osmolaridade ($\geq 1500\text{mOsm/L}$), apresentando osmolaridade de cinco a oito vezes superior ao plasma e incluíam os monômeros iônicos. Enquanto que os contrastes de baixa osmolaridade ($300\text{-}900\text{mOsm/L}$) incluem: monômeros não iônicos e os dímeros iônicos. Mais recentemente, os agentes de contraste iso-osmolares ($280\text{-}290\text{mOsm/L}$) apresentam osmolaridade mais fisiológica, em torno de dois a três vezes a osmolaridade do plasma e incluem os dímeros não iônicos (MARCELINO et al., 2019).

A figura 1 resume os quatro principais tipos de meios de contraste comercialmente disponíveis, de acordo com o número de anéis benzênicos, capacidade de ionização e osmolaridade (PASTERNAK, WILLIAMSON; 2012).

Figura 1 - Propriedades das Quatro Classes de Meios de Contrastes Iodados

Polímero	Ionização	Estrutura	Osmolaridade	Exemplo
Monômero	Iônico		1400-2400 mOsm/L	Daitrizoato (Hypaque®) Ioxatamato (Telebrix®)
Dímero	Iônico		600 mOsm/L	Ioxaglate (Hexabrix®)
Monômero	Não-iônico		290-860 mOsm/L	Iohexol (Omnipaque®) Iopamide (Iopamiro®)
Dímero	Não-iônico		280 mOsm/L	Iodixanol (Visipaque®)

Adaptado de Pasternak et al.³.

A viscosidade altera o fluxo de injeção intravascular do meio de contraste, tornando-se um fator limitante, principalmente em injeções manuais, bem como também pode interferir na diluição do meio de contraste no sangue, causando variação da contrastação final da imagem. A viscosidade é dependente da concentração do meio de contraste em sua solução, formato da molécula e interação entre o meio de contraste e as moléculas de água. A evolução de meios de contraste iônicos para não iônicos, ao mesmo tempo que reduziu a osmolaridade e toxicidade, determinou um aumento da viscosidade. Os meios de contraste de alta osmolaridade possuem moléculas pequenas e com menor tendência a agregação que os de baixa osmolaridade e os iso-osmolares, sendo estes últimos os meios de contraste mais viscosos (dímeros não-iônicos) (SPR,2020).

A temperatura afeta diretamente a viscosidade. O aquecimento dos meios de contraste reduz a viscosidade de todos os compostos, permitindo maior velocidade de injeção. O pré-aquecimento do MCI é considerado uma boa prática e é indicado com o uso de meio de contraste viscoso, injeção intra-arterial com cateter de pequeno calibre e para injeções intravenosas de estudos dinâmicos que necessitem de tempo e pico de realce otimizados para melhor contrastação (SPR, 2020).

Ainda segundo a SPR (2020), a tolerância do meio de contraste iodado também está relacionada à sua hidrofília, uma vez que, quanto mais hidrofílico, menor sua quimiotoxicidade e conseqüentemente maior sua tolerância e menor a ocorrência de reações adversas.

De modo geral, todos estes compostos não são reativos, tem baixa ligação proteica e são excretados (não metabolizados) na urina em até 24 horas. Relatos de reatividade cruzada entre eles foram descritos especialmente em indivíduos com reações tardias e parece depender, pelo menos, em parte, da estrutura química do agente de contraste utilizado (CONSTANTINO et al., 2020).

De acordo com Constantino et al. (2020), os contrastes mais frequentemente envolvidos em reações cruzadas são o iodixanol, o iohexol, o iopentol, o ioversol e o iomeprol e, em particular, entre o iodixanol e o iohexol.

a) Reações adversas aos MCI:

Os contrastes radiológicos iodados tornaram-se ferramentas cruciais no apoio diagnóstico, todavia, apesar dos constantes avanços, com desenvolvimento de agentes cada vez mais seguros, reações adversas ainda são descritas em uma parcela significativa de pacientes (variando de 4% a 12%

com uso de MCI iônico e 1% a 3% com contrastes não-iônicos) mas, quando ocorrem, são geralmente leves ou moderadas (SPECJALSKI et al., 2020).

No entanto, ainda há muitas divergências na literatura em relação as classificações e definições dos tipos de reações adversas aos MCI, bem como sinais e sintomas similares podem se manifestar sem estarem relacionados ao meio de contraste propriamente dito (SPR, 2020) e, reações mais leves, que não necessitam intervenções, podem ser significativamente subestimadas (SPECJALSKI et al., 2020). Portanto, torna-se difícil determinar com exatidão a incidência destas reações, variando amplamente entre os diferentes estudos (SPR, 2020).

Manifestações clínicas decorrentes de exacerbação de comorbidades, uso de outras medicações ou mesmo ansiedade do paciente podem interferir na avaliação e mimetizar reações diretamente relacionadas ao meio de contraste, levando a cancelamentos desnecessários de procedimentos importantes aos pacientes (MARCELINO et al., 2019).

Assim sendo, conhecer as possíveis reações relacionadas aos meios de contraste é fundamental, uma vez que algumas reações são imprevisíveis e, em raras ocasiões, podem ser graves, apresentando risco de morte (TRINDADE et al., 2007).

De forma prática, as reações adversas aos MCI podem ser classificadas de acordo com a severidade, temporalidade e mecanismo fisiopatológico envolvido (SPR, 2020).

Segundo o manual de meio de contraste do *American College of Radiology* (ACR), versão 2020, estas reações podem ser leves, moderadas ou graves.

Reações leves são autolimitadas e sem progressão dos sinais e sintomas; já as reações moderadas são aquelas mais exacerbadas, com necessidade de tratamento medicamentoso e, quando não tratadas, podem se tornar graves. Reações graves apresentam potencial risco de morte, e que, se não tratadas corretamente, podem resultar em morbidade permanente ou morte (ACR, 2020).

Reações agudas graves aos MCI de baixa osmolaridade são raras, com uma incidência estimada de 0,03% a 0,04% dos casos, enquanto que 0,16% a 0,22% dos casos ocorrem após o uso de MCI hiperosmolares (ACR, 2020; SPECJALSKI et al., 2020).

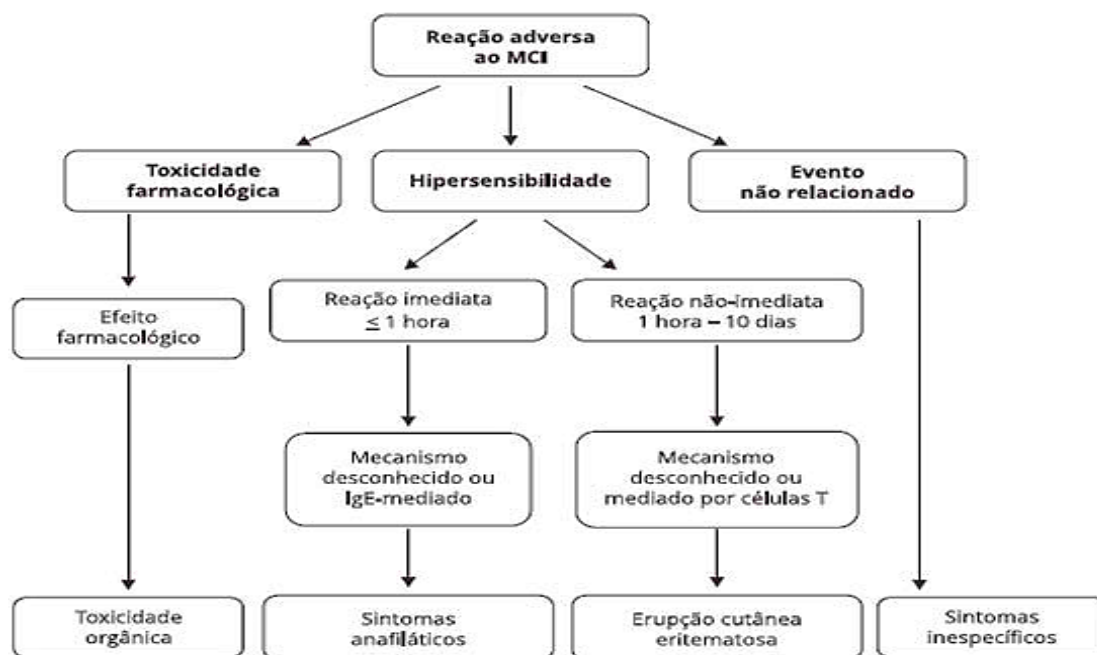
Embora a real incidência de mortalidade relacionada aos MCI seja desconhecida, uma taxa de 0,9 mortes por 100.000 injeções de MCI de baixa osmolaridade é frequentemente citada na literatura, conforme última atualização (2020) do Manual de meios de contraste do *American College of Radiology*.

Quanto a temporalidade, as reações são classificadas de acordo com o intervalo de tempo entre a administração do contraste e o início dos sintomas em: agudas, tardias e muito tardias (ACR, 2020).

As reações adversas agudas ocorrem em até um hora após exposição ao MCI e são as mais comuns, variando de 5% a 15% para os MCI de alta osmolaridade e 0,2% a 0,7% para os contrastes de baixa osmolaridade. Reações tardias ocorrem quando os sintomas iniciam após a primeira hora até sete dias após a exposição ao contraste, sendo a maioria delas observadas dentro de três horas a dois a cinco dias (MACY, 2018). Enquanto que as reações adversas muito tardias são aquelas que se manifestam após uma semana do uso do MCI como a crise tireotóxica (ACR, 2020).

Brockow et al. (2009) dividem as reações aos MCI, de acordo com o mecanismo fisiopatológico envolvido, em três tipos: Reações tóxicas relacionadas à toxicidade conhecida dos compostos; Reações causadas por fatores não totalmente relacionados ao contraste e, Reações de hipersensibilidade alérgicas ou imediatas e não alérgicas ou tardias, conforme ilustrado na figura 2.

Figura 2 - Classificação das reações adversas aos meios de contraste iodados



Adaptado de Brockow et al.⁴.

As reações de toxicidade são desencadeadas por propriedades físico-químicas dos contrastes (quimiotoxicidade direta, osmolaridade, viscosidade, ionicidade e presença de aditivos) e, estão diretamente relacionadas aos atributos moleculares do contraste, sendo, então, previsíveis e dependentes da dose e concentração administrada. Em geral, são autolimitadas e manifestam-se de forma rápida com duração de poucos minutos (SPR, 2020).

Sinais e sintomas como náuseas, vômitos, sensação de calor e reações vaso-vagais (sudorese, palidez cutânea, náusea, vômito e hipotensão com bradicardia) são autolimitadas e consideradas leves. A fisiopatologia das reações vaso-vagais é incerta, mas sugere-se que sejam desencadeadas ou exacerbadas por quadros de ansiedade e, frequentemente, manifestam-se ainda durante a punção venosa ou durante a administração do contraste (ACR, 2020).

Urgência hipertensiva, dor torácica, vômitos ou náuseas persistentes são consideradas reações moderadas e habitualmente necessitam de manejo terapêutico. Casos mais graves, como arritmia, crise convulsiva e emergência hipertensiva devem ser prontamente reconhecidas e tratadas devido ao risco de morte (SPR, 2020).

Alterações hemodinâmicas, cardiovasculares, pulmonares, renais, tireoideanas e neurológicas também são desencadeadas após o de MCI e, mecanismos como osmolaridade do MCI, liberação de mediadores vasoativos (óxido nítrico e prostaglandinas), ação direta do MCI na parede vascular e inibição da acetilcolinesterase, são alguns dos mecanismos que justificam esta cascata de eventos sistêmicos (SPR, 2020).

As reações de hipersensibilidade, diferentemente das reações de toxicidade, são frequentemente observadas em indivíduos suscetíveis, não apresentam relação com a dose do contraste utilizado, são imprevisíveis e com fisiopatologia ainda incerta (SPR, 2020).

Segundo Ingelmo et al (2016), as reações de hipersensibilidade podem ser divididas em: reações de hipersensibilidade imediata, quando os sintomas iniciam até um hora após exposição ao contraste e se apresentam com sintomas de anafilaxia e; não imediatas ou tardias, quando os sintomas iniciam após a

primeira hora até dez dias após a exposição ao agente de contraste e se apresentam como exantemas.

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas reações de hipersensibilidade imediata ainda são objetos de especulação, podendo ocorrer de maneira isolada ou simultânea. Dentre eles, destacam-se: efeito direto do contraste na membrana dos mastócitos e basófilos; ativação do sistema complemento através da via alternativa ou da via clássica; ativação do sistema das cininas e bradicininas por inibição direta da enzima conversora da angiotensina (INGELMO et al., 2016) e, mais recentemente, evidências (testes cutâneos positivos, teste de ativação de basófilos positivos e presença de IgE específica para MCI) sugerem que, em uma pequena parcela de pacientes (principalmente aqueles que desenvolvem sintomas cardiovasculares e reações graves), as reações podem ser desencadeadas por um mecanismo IgE mediado (hipersensibilidade tipo I) (GIAVINA-BIANCHI; AUN; KALIL, 2017).

Cabe destacar, que o iodo não é o alérgeno responsável pelas reações aos MCI, uma vez que os pacientes raramente apresentam positividade nos testes cutâneos com iodo ou provocação com solução de Lugol (SPR, 2020).

Mais de 90% das reações de hipersensibilidade imediata são justificadas pela liberação de histamina e de outros mediadores por efeitos diretos dos MCI na membrana de mastócitos e basófilos, explicando o fato de pacientes que nunca foram expostos aos meios de contrastes podem desenvolver em uma primeira exposição uma reação de hipersensibilidade grave (ACR, 2020).

De acordo com a ACR (2020), quadros leves caracterizados por manifestações cutâneas (prurido, urticária, angioedema) mais localizadas e/ou sintomas de via aérea superior (congestão nasal, espirros e rinorreia), são

autolimitadas e ocorrem em 0,7% a 3% das administrações de MCI não-iônicos (SCHÖNMANN; BROCKOW, 2020). Reações de hipersensibilidade imediata moderadas tem um acometimento mais pronunciado, com manifestações mucocutâneas mais difusas e/ou manifestações do trato respiratório baixo, sem dispneia ou hipóxia. Reações graves com risco de morte são caracterizadas por dispneia, hipóxia e/ou hipotensão arterial e taquicardia (ACR, 2020).

Cerca de 70% das reações de hipersensibilidade imediata (urticária, angioedema e prurido) iniciam dentro dos primeiros cinco minutos após a injeção do meio de contraste. Quase todas as manifestações graves (96%) ocorrem em 20 minutos do uso dos MCI (ACR, 2020), com uma taxa de incidência 0,01% a 0,04% dos casos com MCI não-iônicos (SCHÖNMANN; BROCKOW, 2020).

A incidência de reações de hipersensibilidade não imediata aumentou na última década, variando entre 0,5% a 23%, e nenhuma diferença significativa entre os MCI de alta e baixa osmolaridade foram evidenciados (MACY, 2018; GIAVINA-BIANCHI; AUN; KALIL, 2017). Há relatos de maior incidência de exantemas com o uso de MCI iso-osmolares diméricos, segundo recente revisão (2020) publicado por Schönmann e Brockow.

Manifestações cutâneas como exantema maculopapular é mais comumente observado. Outras manifestações menos comuns podem ocorrer, como urticária, *rash* persistente, eritema multiforme exudativo, erupção fixa por droga, eczema disidrótico, exantema flexural e intertriginoso simétrico relacionado a drogas e Síndrome da Hipersensibilidade Induzida por Droga (SHID). A maioria destas é autolimitada, resolvendo-se dentro de sete dias e, 75% delas resolvendo-se dentro de três dias (ACR, 2020).

Entretanto, formas graves de reações não imediata aos MCI como vasculites, anafilaxia tardia, Síndrome de *Stevens Johnson* (SSJ), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) e Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (PEGA) também foram relatados, mas ocorrem muito raramente (SCHÖNMANN; BROCKOW, 2020).

Casos fatais de reações não imediatas foram descritos, especialmente em pacientes com vasculite, SSJ ou NET (ACR, 2020).

O consenso sobre agentes de contraste da *European Society of Urogenital Radiology* (ESUR), versão 2018, recomenda orientar o paciente quanto às possíveis reações adversas tardias ao MCI e, caso ocorram, orienta que o paciente deverá procurar assistência médica. Essa informação faz-se ainda mais necessária principalmente aos pacientes com antecedente de reação adversa tardia ao contraste e àqueles em tratamento com interleucina-2.

Dados publicados por Brockow (2009) inferem que o principal mecanismo fisiopatológico envolvido nas reação de hipersensibilidade não-imediatas é mediado por células T (hipersensibilidade tipo IV). Testes cutâneos positivos (*prick test*, teste intradérmico e *patch test*) e estudos histopatológicos cutâneos reforçam o mecanismo de célula T-imunomediado.

Embora haja evidências sugerindo outros mecanismos fisiopatológicos envolvidos como uma interação entre os MCI e receptores imunológicos sem a necessidade de um metabolismo proteico, ainda se acredita que o principal mecanismo é de reação de hipersensibilidade mediado por células T (SPR, 2020).

Segundo Schönmann e Brockow (2020), diversos fatores de risco para reações de hipersensibilidade (imediatas e não-imediatas) vem sendo discutidos

ao longo dos anos, sendo motivo de confusão entre médicos e radiologistas no diagnóstico de reações durante avaliação do paciente.

Entretanto, o fator de risco mais importante e comumente aceito para reações de hipersensibilidade aos MCI é uma história de reação prévia a mesma classe de MCI (SCHÖNMANN; BROCKOW, 2020). Contudo, esta história não é um preditor absoluto à sua contra-indicação (ACR, 2020).

Dados da SPR (2020) indicam que o risco e a incidência de uma nova reação adversa são bastante variáveis na literatura, com relatos de aumento do risco em 5 a 11 vezes e uma incidência que varia de 10% a 35%.

Entretanto, uma reação de hipersensibilidade imediata anterior não aumenta o risco de uma reação de hipersensibilidade não-imediata e vice-versa, bem como não há reação cruzada entre classes diferentes de meios de contraste (SCHÖNMANN; BROCKOW, 2020).

Indivíduos asmáticos possuem maior risco de reações aos MCI (cerca de 5 a 8 vezes), mas acredita-se que o controle dos sintomas da asma pareça ser mais importante do que o simples antecedente da doença. Também foi reportado que pacientes atópicos (portadores de eczema, alergia a medicações, alimentos ou outras substâncias) também possuem maior risco de reações adversas (ACR, 2020), estando em concordância com os fatores de risco postulados no consenso europeu (ESUR, 2018).

O *American College of Radiology* (2020) chama a atenção de que, apesar da atopia e asma serem fatores de risco, ambos não são considerados de alto risco; e, em concordância com a Sociedade Paulista de Radiologia, acreditam que uma possível explicação para esta correlação é que dados da literatura sobre esses pacientes não distinguem se as reações reportadas foram de

hipersensibilidade ou não hipersensibilidade, sendo mais provável que esses fatores de risco estejam associados à outras reações adversas (não alérgicas), uma vez que não há reação cruzada entre os MCI e outros alérgenos. Portanto, para asmáticos com doença controlada e atópicos, não é contraindicado o uso do meio de contraste e não é recomendada a pré-medicação (ACR, 2020; SPR, 2020).

A associação entre algumas condições médicas pré-existentes (broncoespasmo, alterações hemodinâmicas, doenças metabólicas, insuficiência renal aguda ou crônica, mastocitose e uso concomitante de medicamentos como inibidores da enzima conversora da angiotensina, betabloqueadores e inibidores da bomba de prótons) e aumento do risco de reações adversas ainda é controverso, com resultados divergentes na literatura (SPR, 2020; INGELMO et al., 2016; Li et al., 2016). Por conseguinte, também não se contraindica o uso do MCI e não se indica o uso da pré-medicação baseado somente nestes antecedentes (SPR, 2020).

Pacientes em terapia com interleucina-2 possuem risco aumentado em duas a quadro vezes para reações de hipersensibilidade não-imediatas, uma vez que a interleucina-2 vem sendo reportada como responsável pela redução do limiar da ativação das células T, aumentando as chances de manifestações clínicas (SPR, 2020).

Vale ressaltar a publicação de 2019 de Sánchez-Borges et al. no qual consideram que pacientes com antecedente de reação tardia ao MCI do tipo SHID, SSJ e NET tem contraindicação ao uso de MCI, podendo ser letal quando expostos ao mesmo meio de contraste. A pré-medicação nesses pacientes

também é contraindicada e a escolha de outros meios de contraste deve ser avaliada com muito cuidado (SPR, 2020).

2.1.2 Contraste à base de gadolínio

O gadolínio é um elemento de metal pesado, de coloração branco-prateada e deve estar em sua forma iônica para dissolver na água e funcionar como meio de contraste (BEHZADI et al., 2018).

Em sua forma livre é considerado altamente tóxico, com risco de precipitação nos órgãos, para que possa ser utilizado como meio de contraste de uso clínico, necessita estar fortemente ligado a um quelante, para que se evitem os efeitos tóxicos relacionados à sua forma livre (SPR, 2020).

Desde sua aprovação regulatória no fim da década de 1980, em estudos de Ressonância Magnética, estima-se que mais de 450 milhões de doses de meios de contraste à base de gadolínio foram administradas mundialmente (BECKETT; MORIARITY; LANGER, 2015), sendo extremamente bem tolerados pela maioria dos pacientes (ACR, 2020).

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

ocorre em altas concentrações de gadolínio, o que dificilmente é detectado em doses para uso clínico (SPR, 2020).

Assim como os MCI, os contrastes à base de gadolínio são diferenciados em consonância às suas propriedades físicas e químicas, bem como compartilham uma estrutura comum de um ligante orgânico que se liga firmemente, melhorando a estabilidade, solubilidade e segurança do íon de metal pesado do gadolínio central (SPR, 2020).

Basicamente, são divididos de acordo com a estrutura ligante do quelante (lineares ou cíclicos) e com a sua ionicidade (iônicos e não iônicos) (INGELMO et al., 2016).

Os meios de contraste cíclicos apresentam uma formação anelar rígida em sua estrutura, a qual “aprisiona” o íon gadolínio no seu interior, determinando mais proteção do íon gadolínio no interior da molécula. Em contrapartida, os meios de contraste lineares apresentam uma estrutura molecular mais “aberta” e flexível, oferecendo menos proteção e mais exposição do íon gadolínio (SPR, 2020).

Segundo a SPR (2020) outro fator que pode influenciar na estabilidade da ligação do gadolínio é a sua ionicidade. A ionicidade dos meios de contraste é determinada de acordo com os seus ligantes. Nos meios de contraste iônicos, dos oito ligantes do íon gadolínio, cinco são ácidos carboxílicos e três são átomos aminonitrogênicos. A presença de sais de meglumina ou sódio no composto iônico contribui para a característica iônica da molécula. Já os meios de contraste não iônicos, são compostos por três ácidos carboxílicos os quais neutralizam as três cargas positivas do íon gadolínio (Gd^{3+}), deixando o meio de contraste em um estado “neutro”; e por duas metilamidas não iônicas as quais

apresentam ligações mais fracas ao gadolínio quando comparadas aos ácidos carboxílicos.

De modo geral, os contrastes cíclicos e iônicos são aqueles com maior estabilidade, e os lineares e não iônicos, os de menor estabilidade, estando relacionados a maior risco de eventos adversos (INGELMO et al., 2016).

A figura 3 ilustra os quatro tipos principais de meios de contraste à base de gadolínio, de acordo com suas propriedades químicas.

Figura 3 - Classificação dos quelatos de gadolínio comercialmente disponíveis para Ressonância Magnética

Composto	Abreviatura	Nome comercial	Companhia	Estrutura	Ano disponível
Gadopentato dimeglumina	Gd-DTPA	Magnevist®/ Magnevistan®	Schering, Alemanha	Linear/ Iônica	1988
Gadoterato meglumina	Gd-DOTA	Dotarem®	Guebert, França	Macrocíclica/ Iônica	1989
Gadoteridol	Gd-HP- DO3A	ProHance®	Bracco, Itália	Macrocíclica/ Não iônica	1992
Gadodiamida	Gd-DTPA BMA	Omniscan®	GE, Reino Unido	Linear/ Não iônica	1993
Gadoversamida	Gd-DTPA BEMA	OptiMARK®	Tyco, EUA	Linear/ Iônica	1999
Gadobutrol	Gd-BT- DO3A	Gadovist®	Schering, Alemanha	Macrocíclica/ Não iônica	2001
Gadobenato dimeglumina	Gd-BOPTA	Multihance®	Bracco, Itália	Linear/ Iônica	2004
Ácido Gadoxetic sal dissódico	Gd-EOB DTPA	Primovist®/ Eovist®	Schering, Alemanha	Linear/ Iônica	2004
Gadofosveset trissódico	MS325	Vasovist®	Schering, Alemanha	Linear/ Iônica	2005

Adaptado de Ingelmo et al. (2016)

Quanto a sua osmolaridade, os contraste iônicos tendem a apresentar maior osmolalidade e estão associados a uma maior taxa de reações adversas, bem como a uma maior toxicidade tecidual local. Essas associações são muito mais comuns para o uso de MCI, sendo clinicamente menos relevantes para os

contraste à base de gadolínio (INGELMO et al., 2016). Uma das explicações para essa menor associação está no fato de apresentarem uma carga osmolar bem mais baixa quando comparadas aos contrastes iodados (SPR, 2020).

a) Reações adversas ao gadolínio

Considera-se que os agentes à base de gadolínio são muito mais seguros que os contrastes iodados, no entanto, existem complicações que devem ser reconhecidas para o tratamento adequado e para orientações antes da realização do exame (INGELMO et al., 2016).

As reações adversas aos contrastes à base de gadolínio ocorrem com menor frequência e podem ter diferenças relacionadas à estrutura química, ionicidade e afinidade por proteínas séricas (BEHZADI et al., 2018).

As reações de hipersensibilidade imediata foram relatadas em aproximadamente 0,07% das administrações de gadolínio em adultos (SCHÖNMANN; BROCKOW, 2020), principalmente associadas ao gadobenato de dimeglumina e ao gadoteridol (INGELMO et al., 2016).

A maioria dos casos (74%) são reações leves (urticária localizada, prurido, congestão nasal, espirros e rinorréia) e, geralmente são autolimitadas e não exigem tratamento; 19% são reações moderadas (urticária e eritema difusos, edema facial e broncoespasmo sem dispneia) que exigem tratamento imediato e 7% são reações graves (edema difuso ou edema facial com dispneia, eritema difuso com hipotensão e choque anafilático) que exigem hospitalização (SCHÖNMANN; BROCKOW, 2020).

Os sintomas mais comumente observados de reações de hipersensibilidade imediata ao gadolínio são a urticária (50% a 90% dos casos) e náuseas (SCHÖNMANN; BROCKOW, 2020).

A anafilaxia é rara, com incidência de 0,004% a 0,01% (INGELMO et al., 2016) e a taxa de mortalidade é estimada pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 8 em 100.000 doses de MC à base de gadolínio administradas (SPR, 2020).

Ingelmo et al. (2016) propuseram o envolvimento de IgE específica com base em resultados de testes cutâneos positivos em pacientes com reações anafiláticas ao gadolínio, porém faz-se necessário mais esclarecimentos.

Até 2018, não haviam relatos de reação não-imediata ao MC à base de gadolínio na literatura, contudo no mesmo ano foi publicado um relato de caso de uma mulher de 64 anos, portadora de osteomielite e sinusopatia, que apresentou reação de hipersensibilidade com manifestações cutâneas e cardíacas após dois dias da injeção de gadobutrol (SPR, 2020).

Efeitos tóxicos atribuíveis ao gadolínio hipertônico, incluindo desconforto no local da injeção, tromboflebite, mialgia/artralgia, parestesia, dor de cabeça, tontura e náusea ocorrem mais frequentemente do que as reações de hipersensibilidade (BEHZADI et al., 2018).

Uma importante reação tardia não alérgica ao MC à base de gadolínio, especialmente em pacientes com função renal alterada, é a fibrose sistêmica nefrogênica, que causa fibrose principalmente da pele e do tecido subcutâneo. No entanto, órgãos internos, músculos esqueléticos e articulações podem estar envolvidos, e fatalidades foram relatadas. Portanto, os radiologistas devem ter

cuidado especial com pacientes com baixa taxa de filtração glomerular ao administrar o gadolínio (SPR, 2020).

Os MC à base de gadolínio cíclicos tiveram uma taxa maior de reações em comparação aos lineares, contrastando com a baixa estabilidade destes últimos, aumentando o risco de fibrose nefrogênica sistêmica. Essa maior taxa de reações alérgicas deve ser considerada com outros aspectos de segurança, incluindo a estabilidade favorável de agentes cíclicos que reduzem o risco de fibrose sistêmica nefrogênica. Logo, uma avaliação geral de segurança não deve se concentrar apenas em uma única propriedade do gadolínio (BEHZADI et al., 2018).

Entretanto, os agentes lineares não-iônicos podem ser considerados à pacientes com função renal normal e que apresentam maior risco de reações alérgicas (BEHZADI et al., 2018).

Assim como para os MCI, o principal fator de risco à ocorrência de reações ao gadolínio é uma história anterior de reação (ACR, 2020); pacientes com história de reação prévia ao gadolínio possuem um risco oito vezes maior para uma nova reação, geralmente mais grave (ASBAI, 2016).

Reforça-se que não há reatividade cruzada entre as diferentes classes de meios de contraste, bem como uma reação anterior ao gadolínio não prevê uma reação futura ao meio de contraste iodado ou vice-versa (ACR, 2020).

Além disso, atópicos e asmáticos que requerem tratamento médico também são considerados de risco, embora não sejam de alto risco (ACR, 2020; ESUR, 2018).

2.1.3 Sulfato de bário

É um agente radiológico que contém em sua estrutura o elemento químico Bário (BA), um composto mineral inorgânico, quimicamente inerte e não antigênico. Por ser composto de alta densidade e de baixa absorção é frequentemente utilizado na forma de sal insolúvel para estudo do sistema gastrointestinal e administrado por via oral, retal ou através de ostomias (INGELMO et al., 2016).

As características mais importantes desse meio de contraste, segundo Ingelmo et al. (2016), são o tamanho das partículas e a viscosidade, uma vez que determinam a velocidade de sedimentação das partículas e sua maior ou menor capacidade de revestir as mucosas.

a) Reações adversas ao sulfato de bário

Por ser um composto insolúvel, a principal e mais grave complicação descrita do sulfato de bário é o extravasamento do contraste para as cavidades mediastinal ou peritoneal, evoluindo com mediastinite ou peritonite. Logo, é contraindicado na suspeita de perfuração intestinal, sendo preferível o uso de agentes iodados (BECKETT; MORIARITY; LANGER, 2015).

Outra situação potencialmente fatal pelo risco de insuficiência respiratória grave e pneumonia é a aspiração do sulfato de bário (BECKETT; MORIARITY; LANGER, 2015) por indivíduos portadores de patologias que cursam com alteração da deglutição, como algumas doenças neurológicas e tumores da cabeça e pescoço, todos fatores relacionados a um maior risco de aspiração (ZHANG *et al.*, 2015).

Reações de hipersensibilidade são raras, com uma prevalência estimada, segundo dados publicados por Ingelmo et al. (2016), inferior a dois casos por milhão. Em sua maioria, são leves e não necessitam de tratamento.

Variações na mucosa entérica, segundo Zhang et al. (2015), são fatores importantes na escolha do contraste de bário para o alcance do resultado desejado. Para tal, são utilizados diversos aditivos, que apesar de induzirem pouca irritação, podem estar implicados em algumas reações adversas (anafilaxia e hemorragia digestiva) (INGELMO et al., 2016).

2.1.4 Fluoresceína

É um composto orgânico de baixa massa molecular, hidrossolúvel, altamente fotoluminescente, sintetizado pela primeira vez em 1871 por Adolf Von Baeyer (FERREIRA et al., 2015). Nos transtornos coriorretinianos, a angiografia com fluoresceína é o método diagnóstico mais utilizado (LEE et al., 2018).

a) Reações adversas à fluoresceína

É um método considerado seguro, uma vez que reações adversas ao uso endovenoso da fluoresceína são incomuns, variando entre 3 a 20%, incluindo náuseas, vômitos e urticária como sintomas mais descritos (FERREIRA et al., 2015). A incidência de anafilaxia encontrada foi de 0,05 a 1% (LEE et al., 2018).

De acordo com Ferreira et al. (2015), história de reação adversa anterior parece constituir um forte fator de risco para exames futuros, com 48% de probabilidade de nova reação, sugerindo uma eventual sensibilização. Contudo, se desconhece a prevalência de eventos alérgicos à fluoresceína.

Alguns mecanismos têm sido responsáveis pelas reações, por exemplo, a reação vaso-vagal, resposta imediata relacionada ao medicamento, reação antígeno-anticorpo, ansiedade relacionada à descarga medular simpática, efeito tóxico direto, contaminação por drogas e uma combinação dos mecanismos citados (KORNBLAU; EL-ANNAN, 2019).

2.2 PROTOCOLOS DE PRÉ-MEDICAÇÃO

Para Specjalski et al (2020) não existem padrões amplamente aceitos para o uso de MCI em pacientes com histórico de eventos adversos a estes agentes. Considerando os diferentes mecanismos fisiopatológicos envolvidos que implicam em abordagens diferentes, não existe um tratamento único que previna o aparecimento de qualquer reação.

Por outro lado, acredita-se que os pacientes com sintomas vaso-vagais leves não precisam de nenhuma atenção especial, pois geralmente toleram bem os MCI de baixa osmolaridade (SPECJALSKI et al., 2020).

Embora a pré-medicação seja usada há mais de 40 anos com o objetivo de reduzir as chances de ocorrência de uma reação adversa moderada a grave aos MC em pacientes de alto risco (SPR, 2020), a indicação deste tipo de profilaxia aos pacientes com história de reação de hipersensibilidade leve a moderada, ainda é controversa entre os especialistas (MARCELINO et al., 2019; SPECJALSKI et al., 2020). Na grande maioria dos casos, tanto as reações imediatas quanto as não-imediatas relacionadas ao MCI, tem um caráter leve (SPECJALSKI et al., 2020).

Não há evidências que suportem o uso da pré-medicação para MCI iso-osmolares ou MC à base de gadolínio na população geral, bem como não

existem publicações com nível I de evidência, segundo a SPR (2020), que comprovem a eficácia da profilaxia com corticoides em pacientes de alto risco (presença de reação adversa prévia à mesma classe de contraste), para qualquer classe de meio de contraste.

Consoante com Specjalski et al., 2020, nenhum regime de pré-medicação foi padronizado e vários protocolos foram propostos com base na administração de corticoides e anti-histamínicos, com diferenças entre as recomendações europeia e americana.

O consenso do Comitê de Segurança em Meio de Contraste *European Society of Urogenital Radiology (ESUR)*, versão 10.0 (2018), não recomenda o uso da pré-medicação por não haver evidências de sua efetividade.

A todos os pacientes que farão uso de MCI, a ESUR (2018) recomenda o uso de MCI não-iônicos. Aos pacientes de alto risco, recomenda-se considerar utilizar uma classe de meio de contraste diferente da que o paciente apresentou reação prévia, preferencialmente após consultar um alergista, sem a necessidade da pré-medicação.

Enquanto que, o manual do meio de contraste do *American College of Radiology (ACR)*, versão 2020, recomenda a pré-medicação aos pacientes com reação adversa prévia (de hipersensibilidade ou não) à mesma classe de meio de contraste que será utilizada; com a ressalva de que a presença de reação grave à mesma classe de contraste é uma contraindicação relativa, devendo-se idealmente buscar alternativas de MC ao paciente. Todavia, não recomenda o uso da pré-medicação de rotina e não contraindica o uso do contraste aos pacientes com asma, alergia a substâncias, alimentos ou drogas.

Ainda de acordo com o manual da ACR (2020), a depender da condição clínica do paciente, diferentes protocolos de pré-medicação são propostos, conforme figura 4.

Figura 4 - Regimes de pré-medicação de acordo com o *American College of Radiology*

1. Via Oral (VO)
Regime de 12 horas: <ul style="list-style-type: none"> • Metilprednisolona 32 mg VO 12 horas e 2 horas antes.
Regime de 13 horas: <ul style="list-style-type: none"> • Prednisona 50 mg VO 13 horas, 7 horas e 1 hora antes e; • Difenidramina 50 mg VO 1 hora antes.
2. Via Endovenosa (EV)
<ul style="list-style-type: none"> • Hidrocortisona 200 mg EV imediatamente e a cada 4 horas até o exame e; • Difenidramina 50 mg EV 1 hora antes.

Adaptado ACR (2020).

A administração via oral (regime de 12 e 13 horas) é reservada aos pacientes ambulatoriais ou de emergência/internados (desde que não atrapalhe ou atrase o exame de imagem). A via endovenosa (emergencial) é destinada aos pacientes ambulatoriais encaminhados ao serviço de imagem em que o exame não pode ser reagendado e, aos pacientes de emergência/internados em que o uso do esquema oral pode atrasar as condutas terapêuticas (ACR, 2020).

Em situações que a urgência do exame contrastado supere os benefícios da pré-medicação aos pacientes de alto risco, deve-se proceder com a administração dos agentes de contraste sem o uso da profilaxia (ACR, 2020).

Vale ressaltar que, na maioria das vezes, a pré-medicação oral é preferível quando comparada à endovenosa devido ao menor custo, maior conveniência e mais suporte de literatura, segundo a SPR (2020).

O uso da prednisona ou metilprednisolona (igualmente eficazes) é preferível em razão de que os glicocorticoides se ligam e bloqueiam interleucinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1, produzindo efeitos anti-inflamatórios; bem como prejudicam a migração de neutrófilos, a função de macrófagos, produção de citocinas e a desgranulação de mastócitos, resultando em diminuição da eficácia do sistema imunológico inato (MARCELINO et al., 2019).

Em face disso, os corticosteroides parecem reduzir reações consideradas leves ou moderadas. Entretanto, o mesmo não foi observado nas reações graves.

O uso adicional de anti-histamínicos parece reduzir a frequência dos sintomas imediatos (urticária, angioedema e sintomas respiratórios) (ACR, 2020).

Em posicionamento sobre contrastes em radiologia, publicado em 2016, pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI), é indicado a pré-medicação aos pacientes que apresentaram uma reação prévia moderada ou grave ao meio de contraste. Todavia, o uso desta profilaxia não é indicado para os casos de reação prévia leve ao MC, alergia a substâncias (alimentos ou medicamentos), asma ou atopia.

Enquanto o ACR (2020) sugere que o mesmo protocolo de pré-medicação utilizado na prevenção de reações aos MCI possa ser extrapolado aos agentes de gadolínio e de bário, reforça-se a ausência de publicação que confirme a eficácia desta abordagem.

Conforme o ACR (2020), os riscos diretos da pré-medicação são pequenos, com relatos de leucocitose e hiperglicemia transitória após uso do corticoide e, sonolência após uso de anti-histamínicos (difenidramina). Os riscos

indiretos estão relacionados ao atraso da realização do exame, podendo haver atraso na conduta diagnóstica e terapêutica, com conseqüente aumento do tempo de internação, do risco de infecções e morbimortalidade.

2.3 APLICABILIDADES DO IODO

O termo “alergia ao iodo” é comumente utilizado e geralmente se refere a uma história de reação alérgica a MC iodados ou uma alergia a antissépticos à base de iodo. Entretanto, este termo no contexto com MC iodado é o mito radiológico mais prevalente e que precisa ser desmistificado, uma vez que não é a presença do iodo nos MCI a causa das reações, bem como o antecedente de alergia a antissépticos não contraindica o uso destes agentes (KATELARIS; SMITH, 2009).

Teoricamente, não é possível ser alérgico ao iodo elementar ou aos sais de iodeto simples (iodeto de potássio), não havendo nenhum relato de alergia ou anafilaxia relacionada com o elemento (KATELARIS; SMITH, 2009).

De acordo com Santos e Afonso (2012), o iodo (I) é um elemento raro na crosta terrestre e na água do mar, sendo obtido a partir de cinzas de algas marinhas (na forma de iodeto), do processamento do salitre-do-chile (forma de iodato) e outras salmouras. Em sua forma pura, é um sólido altamente volátil em temperatura ambiente e obtido, somente, por meio de reações químicas.

No final do século XIX, descobriu-se a presença do iodo nos tecidos e fluidos corporais, principalmente na glândula tireoide, sendo um elemento indispensável e essencial para a biossíntese dos hormônios do órgão: a tiroxina (T4) e a triiodotironina (T3), responsáveis pelo estímulo do metabolismo celular (SILVA; MELCHERT, 2019).

Em torno de 90% do iodo consumido provém da dieta, seja através do consumo de alimentos ricos em iodo como carne bovina, peixes, crustáceos, subprodutos de origem animal (leite), leguminosas e oleaginosas (fontes com menores quantidades de iodo); ou pelo consumo de sal marinho (SILVA; MELCHERT, 2019).

Segundo Schabelman e Witting (2009), o iodo, na forma de iodato de potássio, é adicionado ao sal de cozinha como medida de Saúde Pública para prevenir a deficiência de iodo, um processo considerado simples, de baixo custo e com ampla cobertura, tendo em vista seu consumo universal. Portanto, sem iodo no corpo, uma pessoa não pode sobreviver.

O iodo também está presente em alguns medicamentos (amiodarona e expectorantes) e antissépticos utilizados frequentemente na prática clínica como bactericidas, como o iodo-povidona, um complexo de polivinilpirrolidona com iodo (PVPI) (KATELARIS; SMITH, 2009).

De acordo com Katelaris e Smith (2009), reações de hipersensibilidade a estes medicamentos não se correlacionam com a presença do iodo, logo não há reatividade cruzada entre a amiodarona e MCI. Enquanto que reações de dermatite de contato foram descritas com o uso do PVPI e, mais raramente, reações sistêmicas como urticária generalizada e anafilaxia. Entretanto, tanto a IgE específica quanto os testes alérgicos foram positivos para a povidona isolada. Assim sendo, nesses raros casos, a alergia é contra a povidona e o iodo provavelmente não desempenha nenhum papel.

2.4 ALERGIA ALIMENTAR A FRUTOS DE MAR

Dados recentes apresentados por Solé et al. (2018) consideram alergia alimentar um problema de Saúde Pública e a definem como uma resposta imunológica anômala após contato ou ingestão de determinados alimentos. No Brasil, dados sobre sua prevalência ainda são escassos e limitados a grupos populacionais, o que dificulta uma avaliação mais próxima da realidade.

Embora mais de 170 alimentos tenham sido reconhecidos como potencialmente alergênicos, somente uma pequena parcela é responsável pela maioria das reações. Na infância, alimentos como leite de vaca, ovo, trigo e soja são os mais implicados nas alergias alimentares e menos de 10% dos casos persistem até a vida adulta. Enquanto que, entre os adultos, os alimentos mais identificados são amendoim, castanhas, peixe e frutos do mar (SOLEÉ et al., 2018).

Ainda conforme Solé et al. (2018), os alérgenos alimentares, em sua maioria, glicoproteínas hidrossolúveis, são substâncias capazes de estimular uma resposta de hipersensibilidade, podem sofrer modificações pelo processamento ou pela digestão dos alimentos, resultando no aumento ou redução de sua alergenicidade.

Ressalta-se que o conceito amplamente difundido de que o iodo contido nos frutos do mar possa ter uma reação cruzada com o MCI é equivocado, não havendo nenhuma comprovação entre a associação de frutos do mar e meios de contraste iodado (BÖHM et al., 2017).

Na realidade, os frutos do mar constituem peixes ósseos e cartilagosos, do filo *Cordata*, e mariscos (crustáceos e moluscos) dos filios *Arthropoda* e *Molusca* (RUETHERS et al., 2018).

Os peixes ósseos são os maiores grupos de vertebrados e incluem todos os peixes comestíveis, logo, são os de maior relevância clínica. Enquanto que os crustáceos comestíveis incluem o caranguejo, o siri, a lagosta e o camarão, sendo este último a espécie mais cultivada e consumida no mundo (RUETHERS et al., 2018). Moluscos são o segundo maior filo do reino *Animalia*, com 104 espécies comestíveis registradas pelo Fundo para a Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO), tendo como espécimes mais comuns a ostra, o mexilhão, a vieira, a amêijoia, o caracol, a lula e o polvo (RUETHERS et al., 2018).

Já foram identificadas diversas proteínas alergênicas nos tecidos muscular e ósseo, líquido seminal e sangue de espécies de frutos do mar consumidas pela humanidade. Tais proteínas são frequentemente estáveis e solúveis em água e, de acordo com sua reatividade, foram designadas e registradas pela OMS como alérgenos maiores e menores (RUETHERS et al., 2018).

As principais sequências alergênicas identificadas incluem a parvalbumina, a tropomiosina, a aldolase A, a β -enolase, a vitelogenina e a arginina quinase (RUETHERS et al., 2018).

A parvalbumina é uma pequena proteína muscular com extrema estabilidade térmica e digestão enzimática, responsável por 70 a 100% dos casos de reações alérgicas a peixes. Entretanto, sugere-se que sua reatividade reduz após seu aquecimento (DEWACHTER; MOUTON-FAIVRE, 2015).

Enquanto que a enolase e a aldolase são proteínas sensíveis ao calor e identificadas nos tecidos musculares de alguns peixes (bacalhau, salmão e

atum), já a vitelogenina é o principal alérgeno de ovas de peixes (caviar) (DEWACHTER; MOUTON-FAIVRE, 2015).

Um dos alérgenos do camarão é a arginina quinase, presente em altas concentrações no tecido muscular, contudo, lábil ao calor, já tendo sido identificada em caranguejos, lagostas e polvos.

Já a tropomiosina é considerada o principal alérgeno do camarão é responsável pela maioria das reações relacionadas a este crustáceo. É uma proteína muscular altamente conservada, estável e capaz de suportar altas temperaturas e pressões mantendo sua alergenicidade. Juntamente com a actina e miosina, também é encontrada na maioria das espécies de frutos do mar consumidas, como na lagosta, na ostra, na lula e no mexilhão (RUETHERS et al., 2018).

A homologia de sequências entre as diferentes tropomiosinas explica a reatividade cruzada frequente entre os crustáceos e moluscos (DEWACHTER; MOUTON-FAIVRE, 2015). Por conseguinte, os crustáceos estão intimamente relacionados aos aracnídeos (ácaros, aranhas etc.) e aos insetos (baratas) por apresentarem filogenia comum. Em ácaros da poeira doméstica, identificou-se a presença da tropomiosina, sendo considerado um alérgeno menor dos dermatofagóides (*pteronyssinus e farinae*) (RUETHERS et al., 2018). Dessa forma, segundo Dewachter e Mouton-Faivre (2015), a sensibilização inicial aos crustáceos acontece por via inalatória e a alergia alimentar seria expressa em um segundo momento (DEWACHTER; MOUTON-FAIVRE, 2015).

De maneira irrefutável, nem os frutos do mar e MCI, nem o PVPI e MCI apresentam alguma semelhança em suas arquiteturas moleculares, de modo

que a reatividade imunológica cruzada entre eles deve ser totalmente excluída (BÖHM et al., 2017).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o conhecimento de médicos atuantes no Estado do Pará a respeito das reações de hipersensibilidade aos meios de contraste.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar o conhecimento dos médicos sobre as condições clínicas associadas ao aumento do risco de reações;
- Identificar o conhecimento dos médicos a respeito das medidas gerais necessárias à prevenção de reações aos meios de contraste;
- Elaborar uma cartilha com orientações práticas sobre as principais reações adversas aos meios de contrastes e medidas relacionadas à sua prevenção, diagnóstico e tratamento.

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE PESQUISA

Foi realizada uma pesquisa quantitativa, observacional, analítica e transversal, envolvendo médicos do Estado do Pará, registrados regularmente no Conselho Federal de Medicina (CFM).

4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população deste estudo incluía todos os 8.579 médicos do Estado do Pará, com inscrições ativas e regulares (inscrição primária e secundária), segundo última estatística médica do Pará (atualizado em 27 de fevereiro de 2020) do CFM.

4.3 PERÍODO DE REALIZAÇÃO DA PESQUISA

O período de coleta ocorreu entre os meses de agosto e novembro de 2020 e, para a divulgação do instrumento foram postados *links* em diversos ambientes virtuais, como e-mail e *WhatsApp*®.

4.4 ETAPAS DO ESTUDO

4.4.1 Primeira fase

A primeira fase consistiu na elaboração do questionário que seria utilizado como instrumento de coleta de dados deste projeto. Para sua construção inicial foi utilizado um modelo de formulário de pesquisa do *Google* fundamentado em questionários pré-existentes sobre o tema após extensa revisão bibliográfica.

Posteriormente esse questionário foi enviado, em formato *on-line* por meio de correio eletrônico (*e-mail*), para 14 médicos com residência fixa no Estado do

Pará, escolhidos aleatoriamente, com o objetivo de analisar seu conteúdo e identificar possíveis deficiências, como questões mal elaboradas que dificultassem o entendimento ou questões desnecessárias a serem eliminadas.

Entretanto, dos 14 (100%) médicos escolhidos nesta etapa da pesquisa, apenas 3 (21%) responderam ao questionário, mas apesar do número reduzido de respostas, houve sugestões de melhorias e reprodutibilidade valiosas para a finalização do questionário, como mudanças na ordem das afirmativas, ajustes de linguagem e mudanças no tipo de formulário de pesquisa utilizado.

A participação dos médicos foi voluntária, após serem esclarecidos e orientados por *e-mail* (não houve aplicação do TCLE) como deveriam preencher e responder ao questionário.

4.4.2 Segunda fase

Após seu aperfeiçoamento e validação, foi elaborado um questionário (Apêndice A) segmentado em duas seções:

Seção 1: perguntas abertas de cunho demográfico - Tempo de Formação Médica e Especialidade Médica (se este a tivesse);

Seção 2: constituída de quatro blocos de afirmativas que abordavam aspectos relacionados à indicação e contra-indicação de um exame contrastado; necessidade do uso de pré-medicação e fatores de risco relacionados à administração dos contrastes.

Ao total, soma-se 15 questões de múltipla escolha baseadas em uma escala de mensuração tipo *Likert*, por meio da qual era solicitado ao respondente manifestar seu grau de concordância (1= discordo totalmente, 2= discordo em parte, 3= indiferente, 4= concordo em parte, 5= concordo totalmente). O

profissional também tinha a opção de não responder às afirmativas, marcando a opção “sem condições de opinar”.

4.4.3 Terceira fase

Posteriormente, este questionário foi transportado para uma plataforma de pesquisa on-line, a *SurveyMonkey*®, visando a facilitar o acesso e participação dos médicos envolvidos na pesquisa¹.

Em seguida, o *link* da pesquisa juntamente com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice B) foi enviado aos médicos por meio dos diversos ambientes virtuais, como *e-mail* e *WhatsApp*®, que assinalavam a opção que melhor definia seu grau de concordância com cada uma das afirmações contidas no questionário.

Ressalta-se que sua participação ocorreu de maneira anônima e voluntária (somente após o aceite do TCLE) e, foi permitido somente o preenchimento de um questionário por endereço de *IP - Internet Protocol*. Esta medida foi adotada visando impedir a duplicidade de questionários respondidos por um mesmo participante.

4.5 ANÁLISE DE DADOS

Os resultados obtidos a partir da aplicação dos questionários virtuais foram organizados em uma base de dados criada no *SurveyMonkey*® e, posteriormente exportados para o *Microsoft Excel*®, no qual passaram por depuração e verificação das respostas.

¹ O questionário completo utilizado pode ser visualizado em <https://pt.surveymonkey.com/r/alergiaacontrastes>.

Procedeu-se com a análise das estatísticas descritivas e aplicou-se o Índice de Confiabilidade *Alfa de Cronbach*, no IBM SPSS versão 26, objetivando estimar o grau de homogeneidade entre os itens do questionário aplicado e, conseqüentemente, avaliar sua efetividade.

A análise gráfica das respostas na escala *Likert* foi realizada no R (versão 4.0.3) e RStudio (versão 1.3.1093), por meio do pacote *Likert*.

4.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Questionários com respostas parciais insuficientes para a análise.

5 PRODUTO DESENVOLVIDO

Os achados do presente estudo foram a base para a elaboração de uma cartilha educativa para melhorar o conhecimento, padronizar condutas e reforçar orientações verbalizadas sobre o uso de contrastes nos exames de imagem.

A cartilha foi construída conforme as recomendações para concepção e eficácia de materiais educativos, de acordo com as características: conteúdo, linguagem, organização, layout, ilustração, aprendizagem e motivação.

Dessa maneira, a elaboração da cartilha com orientações práticas tem como finalidade esclarecer aos profissionais de saúde, de forma simples, sintetizada e atualizada as principais reações adversas aos meios de contrastes e medidas relacionadas à sua prevenção, diagnóstico e identificação de pacientes de risco, na tentativa de padronizar e normatizar condutas clínicas baseadas nas evidências científicas, principalmente àqueles que não estão familiarizados ou desconhecem as diretrizes atuais sobre os meios de contrastes.

6 RESULTADOS

Foram enviados 162 *links* com o questionário virtual foram enviados, 13 foram devolvidos (endereço eletrônico inexistente) e somente 48 questionários foram completamente e corretamente preenchidos, incluindo o TCLE virtual, e puderam participar deste estudo. Com isso a taxa de aproveitamento das respostas foi de 29,6%.

Ao analisar o perfil demográfico dos participantes, a maioria (95,8%) declarava possuir alguma especialidade médica (tabela 1).

Tabela 1 – Declaração de Especialidade Médica

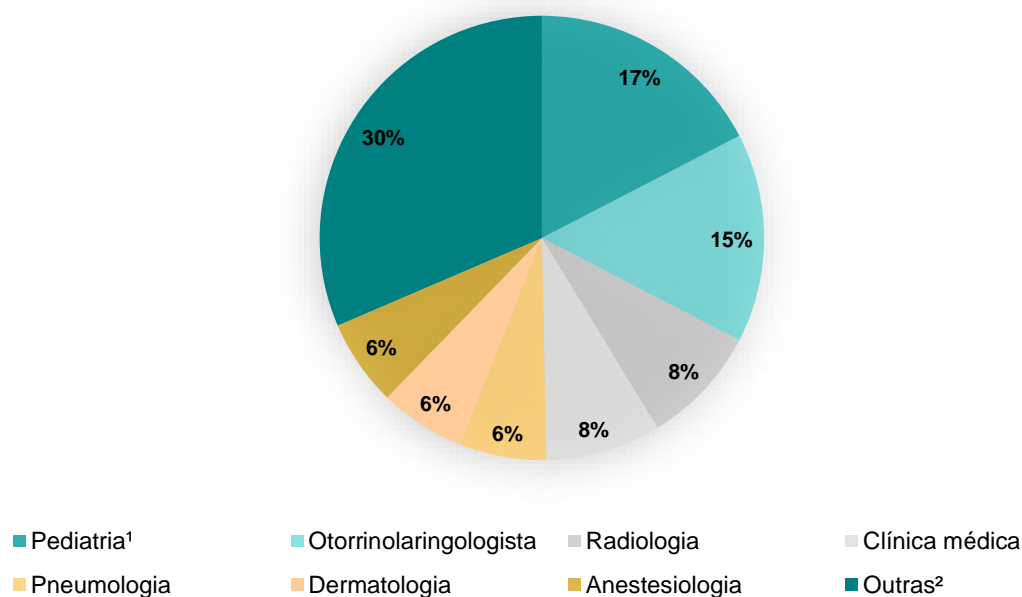
Variável	Frequência absoluta (n=48)	Frequência relativa (%)
Especialidade médica		
Sim	46	95,8%
Não	2	4,1%

Fonte: Trabalho atual

Dentre as especialidades mais declaradas, a Pediatria foi a mais prevalente com oito participantes, dois destes profissionais declararam que também atuavam como alergistas e imunologistas.

Otorrinolaringologia (15%) foi a segunda especialidade mais declarada, seguida pela Clínica Médica e Radiologia, com 8,6% respectivamente. Já especialidades como Endocrinologia, Nefrologia, Reumatologia, Alergia e Imunologia, Cirurgia Geral, Ginecologia, Gastroenterologia, Hematologia, Infectologia, Oftalmologia e Urologia somaram 30%.

Figura 5 – Porcentagem das especialidades médicas declaradas alteram as respostas dos tecidos à radiação eletromagnética



Fonte: Trabalho atual

¹ Do total de oito pediatras, seis declararam a Pediatría como única formação e dois declararam Pediatría e Alergia/Imunologia como formação médica.

² Outras: Endocrinologia (2), Nefrologia (2), Reumatologia (2), Alergia e Imunologia (1), Cirurgia geral (1), Ginecologia (1), Gastroenterologia (1), Hematologia (1), Infectologia (1), Oftalmologia (1) e Urologia (1).

No que tange ao tempo de formação médica, mais da metade dos profissionais (52%) possuem mais de 15 anos de formação contra 6% com 1 a 5 anos de atuação profissional (Tabela 2).

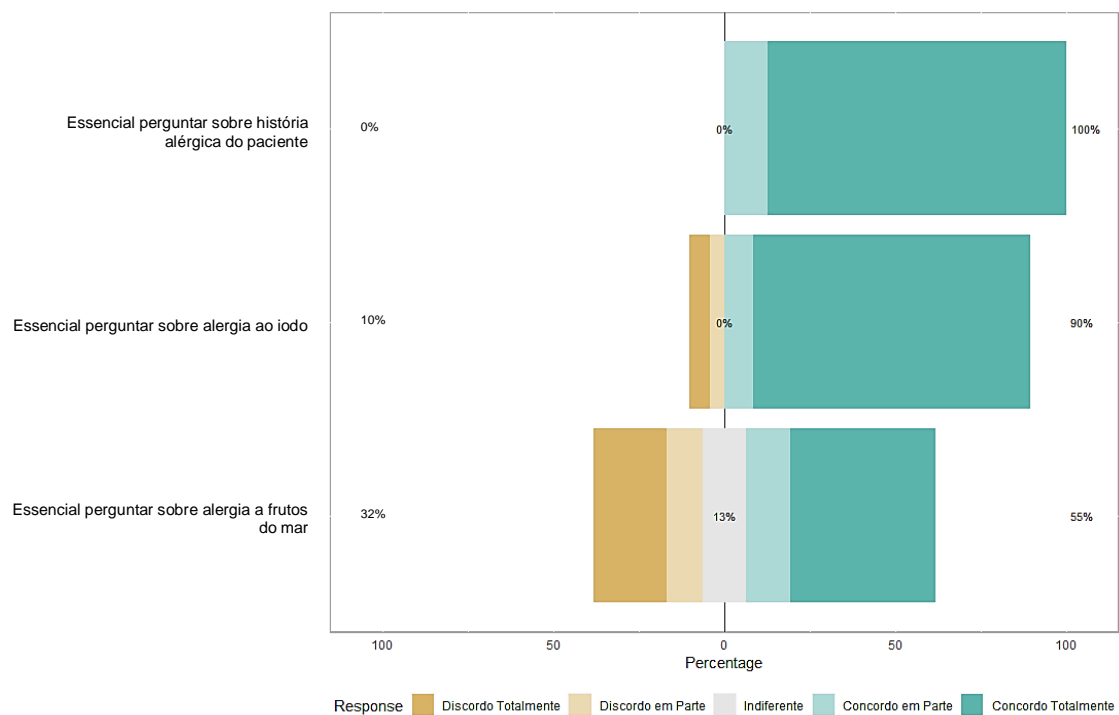
Tabela 2 – Tempo de Formação Médica

Variável	Frequência absoluta (n=48)	Frequência relativa (%)
Tempo de formação médica		
1 a 5 anos	3	6%
6 a 10 anos	9	18,7%
11 a 15 anos	11	22,9%
Mais de 15 anos	25	52%

Fonte: Trabalho atual

A figura 6 se refere ao grau de concordância dos médicos ao indicarem um exame contrastado, revelando que todos (100%) concordam ser essencial questionar sobre a história alérgica dos pacientes, bem como 90% também concordam ser essencial saber sobre a história prévia de alergia a iodo e 55% sobre alergia a frutos do mar. Em contrapartida, apenas 10% discordam da necessidade de questionar sobre alergia a iodo, dentre eles, um clínico geral e quatro pediatras, sendo dois alergistas.

Figura 6 – Grau de concordância para as assertivas relacionadas à pergunta: “se houvesse necessidade de solicitar algum exame contrastado:”



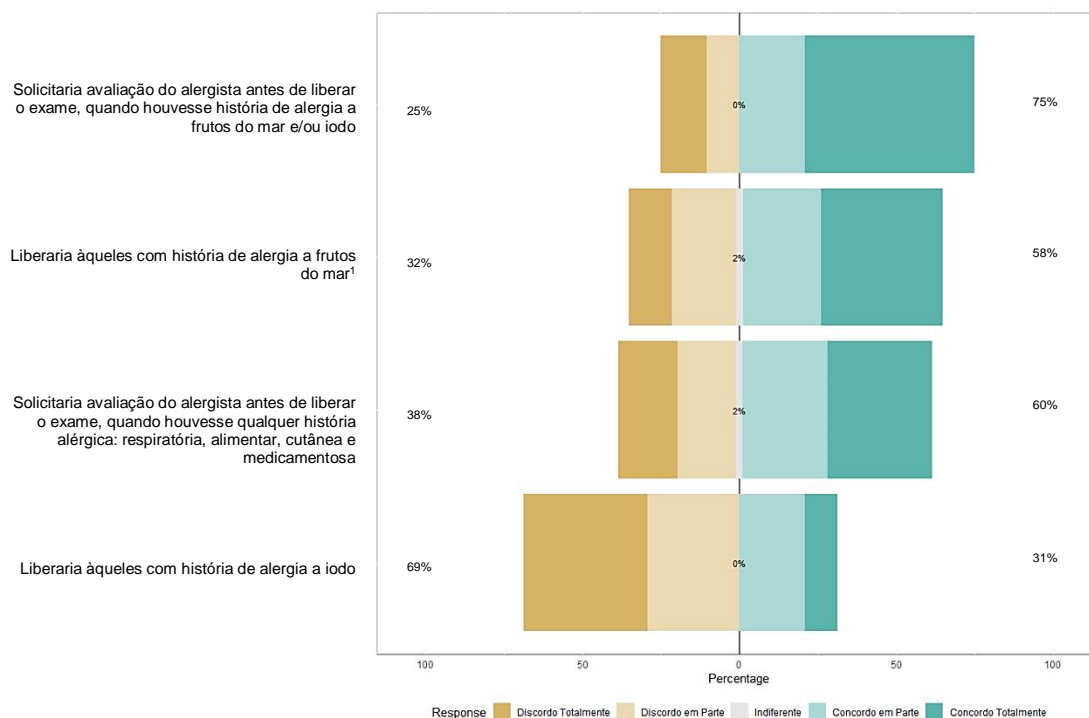
Fonte: Trabalho atual

Quando foram solicitados a opinar sobre seu grau de concordância em relação à liberação de exames com contraste, mais da metade (58%) concorda em liberar o exame para aqueles com alergia a frutos do mar, já 32% discordam desta afirmativa.

Entretanto, 69% discordavam da assertiva que libera a realização de exames em pacientes com alergia a iodo e, 75% concordavam em liberar o exame somente após avaliação prévia de um alergista em casos de alergia a frutos do mar e/ou iodo.

Assim como mais da metade (60%) dos médicos também concordava em liberar o uso do contraste em pacientes com outras alergias (medicamentosa, respiratória, cutânea e alimentar) somente após avaliação de alergista (Figura 7).

Figura 7 - Grau de concordância para as assertivas relacionadas à pergunta: “se fosse solicitado sua orientação quanto à liberação de um paciente para realizar um exame contrastado:”



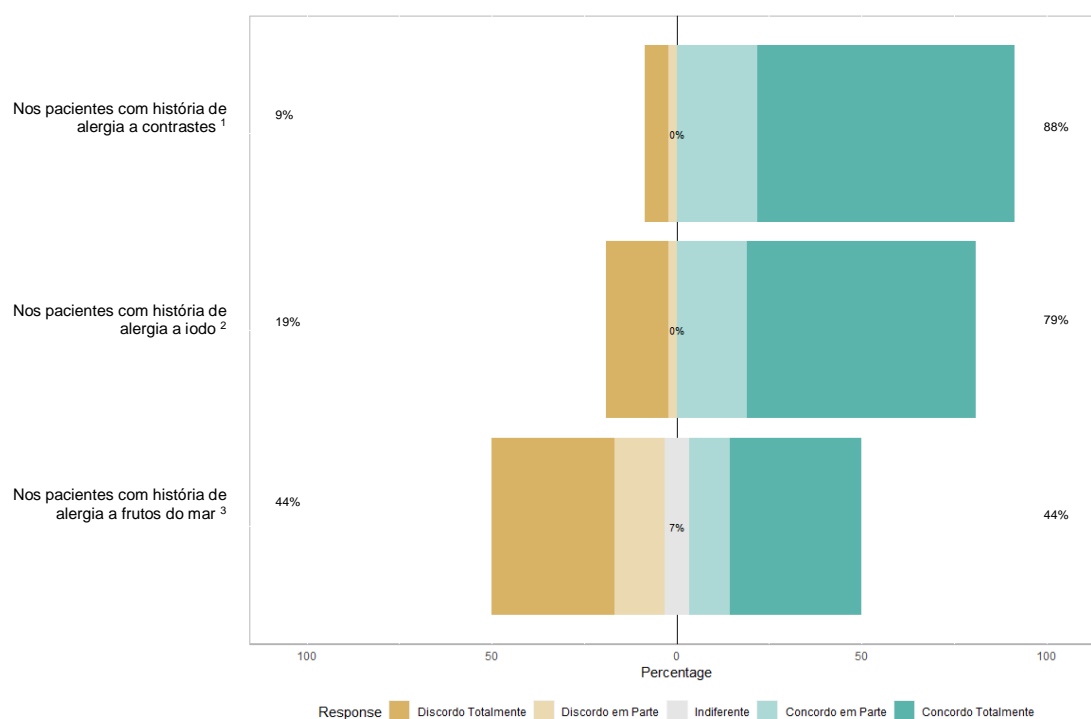
¹18% da amostra não teve condições de opinar a despeito desta assertiva.

Fonte: Trabalho atual

A figura abaixo evidencia que é igual (44%) a proporção de médicos que concordam e discordam com a indicação de pré-medicação aos pacientes com alergia a frutos do mar, enquanto que 79% concordam com a indicação da pré-

medicação aos alérgicos a iodo, já para o contraste tem-se 88% de concordância.

Figura 8 - Grau de concordância para as assertivas relacionadas à pergunta: “havendo necessidade no uso do contraste, indicaria pré-medicação (profilaxia com antialérgicos e/ou corticoides):”



¹ 4% desta amostra não teve condições de opinar.

² 2% desta amostra não teve condições de opinar.

³ 6% desta amostra não teve condições de opinar.

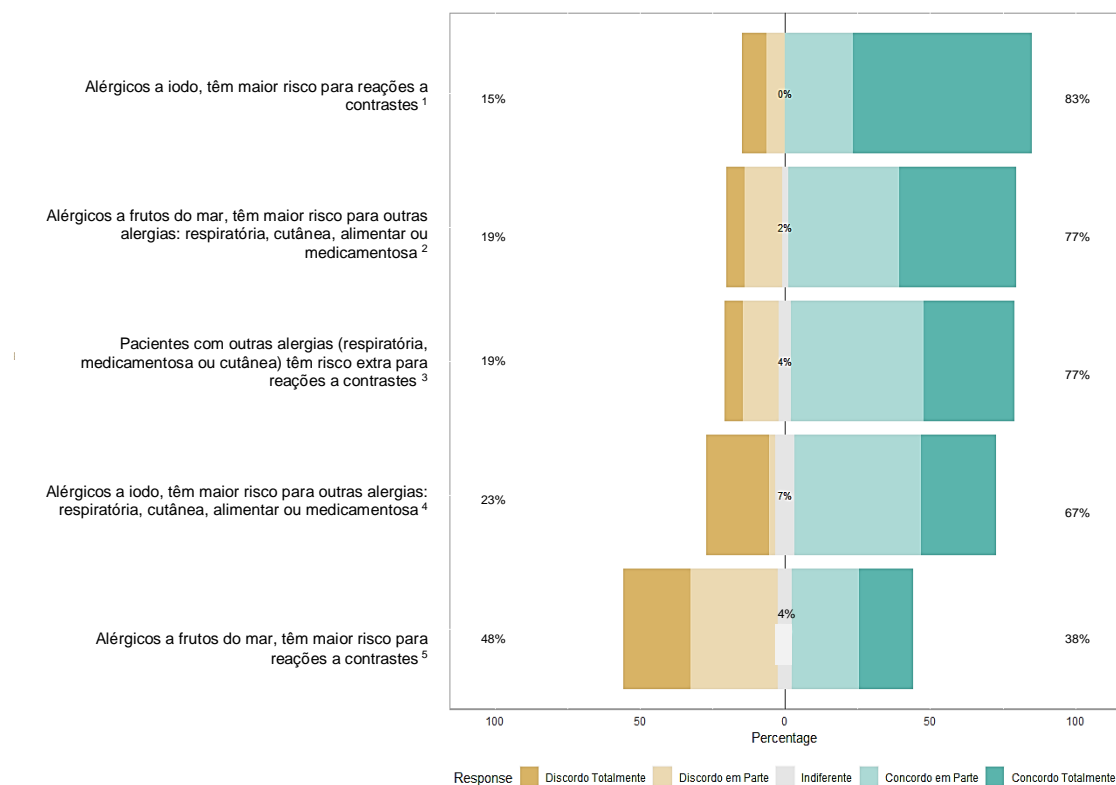
Fonte: Trabalho atual

Foram também avaliados os fatores de risco associados ao uso de contraste, conforme demonstrado na figura 9, constatou-se que há uma divisão de opiniões em relação aos pacientes alérgicos a frutos do mar terem maior risco de reação a contraste, com um grau de discordância de 48% e de concordância de 38%. No entanto, 77% concordam com a assertiva de que esses pacientes têm risco maior para outras alergias.

Quase a totalidade dos respondentes (83%) concorda que ter alergia a iodo é fator de risco para reações a contrastes, do mesmo modo, 67% também concordam que essa condição é fator de risco para o desenvolvimento de outras alergias (respiratória, medicamentosa, alimentar ou cutânea).

Aproximadamente 77% dos médicos concordam que pacientes com histórico de alergias em geral tem fator de risco extra para o desenvolvimento de reações a contrastes.

Figura 9 - Grau de concordância para as assertivas relacionadas à pergunta: “em relação aos fatores de risco:”



- ¹ 2% da amostra não teve condições de opinar a despeito desta assertiva.
² 2% da amostra não teve condições de opinar a despeito desta assertiva.
³ 2% da amostra não teve condições de opinar a despeito desta assertiva.
⁴ 4% da amostra não teve condições de opinar a despeito desta assertiva.
⁵ 10% da amostra não teve condições de opinar a despeito desta assertiva.

Fonte: Trabalho atual

Ao final, avaliou-se a distribuição de todas as respostas do questionário e 68% delas são concordantes com as assertivas propostas, contrapondo aos 26,6% de respostas discordantes. Já respostas, como “sem condições de opinar” e indiferente somam 5,4% do total coletado, conforme tabela abaixo.

Tabela 3 – Distribuição Total das Respostas

Respostas	Frequência absoluta N	Frequência relativa (%)
Sem condições de opinar	20	2,8%
Discordo totalmente	110	15,3%
Discordo em parte	81	11,3%
Indiferente	19	2,6%
Concordo em parte	165	22,9%
Concordo totalmente	325	45,1%
Total	720	100%

Fonte: Trabalho atual

7 DISCUSSÃO

Apesar da utilização de um questionário *on-line* como uma estratégia de coleta de dados, visando facilitar o acesso e participação dos envolvidos na pesquisa, bem como a opção de escolha da escala *Likert* como opção de resposta ao questionário, facilitando a forma de responder e tornando as perguntas mais claras, ainda houve inúmeras limitações a este estudo, dentre elas, a dificuldade de acesso aos médicos por meio de seus correios eletrônicos e/ou número de contato, baixas taxas de participação no estudo e o período que a coleta dos dados foi realizada, uma vez que o mundo encontra-se em pandemia por conta da Covid-19.

Inicialmente, a amostra calculada para esta pesquisa foi de 368 médicos, no entanto, apenas 48 médicos preencheram corretamente o questionário e aceitaram o TCLE proposto.

Frente a tantos desafios, tornou-se extremamente importante a validação das respostas válidas através de um instrumento de medição para conferir relevância a esta pesquisa. A aplicação do Coeficiente *Alfa de Cronbach* determina confiabilidade ao questionário, avaliando como cada item se reflete na pesquisa.

De modo geral, a confiabilidade do alfa varia normalmente entre 0 e 1, com um valor mínimo aceitável de 0,70. Valores abaixo deste limite tornam a consistência interna dos itens da escala baixa. Por outro lado, o valor máximo esperado é 0,90, uma vez que valores acima deste limite podem significar a presença de redundância dos itens do questionário. O resultado da análise do alfa de *Cronbach* do questionário e a consistência das respostas foram de 0,700, o que é substancial, conforme postula Landis e Koch (1977).

Cabe também ressaltar que não houve ausência de respostas, uma vez que a ferramenta virtual utilizada para o desenvolvimento do questionário possuía a opção que não permitia ao participante mudar de página sem ter respondido a todas as respostas solicitadas.

Diante disto, conforme demonstrado nos resultados, mais de 50% dos médicos possuíam mais de 15 anos de formação médica e, especificamente os pediatras, apresentaram em média 25 anos de formação, pressupondo-se que esta amostra é composta por profissionais com maior experiência clínica.

E isto pode ser evidenciando quando todos os médicos da amostra concordaram ser essencial perguntar a seus pacientes sobre histórico pessoal de alergia, estando em concordância com as orientações da Sociedade Paulista de Radiologia (2020) e do *American College of Radiology* (2020) no qual relacionam diversos fatores de risco relacionados às reações de hipersensibilidade (imediatas e não-imediatas), especialmente a presença de atopia e asma, entretanto não as considera de alto risco para reações.

Mitos ainda circundam estas questões, já que muitos indivíduos achavam correto questionar sobre alergia a iodo (90%) e alergia a frutos do mar (50%). Proporção semelhante foi encontrada por Confino-Cohen e Goldberg (2004) em estudo semelhante, que contou com a participação de médicos radiologistas e não-radiologistas, no qual 77% dos participantes pensavam que as contraindicações absolutas para a administração de meios de contraste incluíam síncope após administração anterior de contraste, alergia a frutos do mar, erupção cutânea após aplicação local de antissépticos contendo iodo, asma, alergia à penicilina e hipersensibilidade ao iodo radioativo.

Nesse estudo os autores ainda encontraram maior proporção de acertos estatisticamente significantes entre os médicos radiologistas, contudo em nossa amostra 75% dos radiologistas e 100% dos pneumologistas ainda questionam seus pacientes sobre alergia a frutos do antes da solicitação de exames contrastados.

Mas, embora não haja contraindicação absoluta para a administração dos MC, reconhecer pacientes em risco potencial torna-se essencial, especialmente porque algumas destas reações podem ser evitadas.

Em outro extremo, também foi observada curiosa concordância quanto ao desconhecimento sobre alguns fatores de risco, já que 69% não liberam o uso do contraste naqueles alérgicos a iodo. Existem ainda, condições clínicas que se mantem controversas na literatura ou ainda apresentam redução significativa no número de reações ao uso dos contrastes como é o caso da alergia a frutos do mar/iodo e pacientes atópicos. Em nosso estudo, 32% dos médicos ainda não libera o uso do contraste naqueles alérgicos a frutos do mar. E outro fato curioso é que mais da metade da amostra (75%) solicitaria avaliação prévia de um alergista naqueles com alergia a frutos do mar/iodo e 60% nos portadores de alergias diversas (portadores de eczema, alergia a medicações, alimentos ou outras substâncias).

Atualmente, no *Manual sobre Meios de Contraste* (ACR, 2020) se recomenda que antes da liberação ao uso de contrastes faz-se necessário coletar história clínica do paciente baseada apenas nos fatores de risco de fato relacionados ao maior risco de reações, incluindo elementos históricos que afetarão a tomada de decisão no período de seleção e preparação do paciente, uma vez que apesar dos pacientes portadores de alergias diversas possuírem

duas a três vezes mais risco de reações aos MC, este é considerado modesto, ou seja, de muito baixo risco de reações, não contraindicando a utilização do contraste tampouco indicando a necessidade de avaliação prévia do especialista (alergista).

E uma possível explicação para esta correlação, segundo a SPR (2020), é que dados da literatura sobre esses pacientes não distinguem se as reações reportadas foram de hipersensibilidade ou não hipersensibilidade, sendo mais provável que esses fatores de risco estejam associados à outras reações adversas (não alérgicas), uma vez que não há reação cruzada entre os MCI e outros alérgenos.

Além disso, o fator de risco mais importante e comumente aceito para reações de hipersensibilidade aos MCI é a história prévia de reação a mesma classe de MCI (SCHÖNMANN; BROCKOW, 2020), apesar de não ser um preditor absoluto à sua contraindicação (ACR, 2020). Vale ressaltar a publicação de 2019 de Sánchez-Borges et al. no qual consideram que pacientes com antecedente de reação tardia ao MCI do tipo SHID, SSJ e NET tem contraindicação ao uso de MCI, podendo ser letal quando expostos ao mesmo meio de contraste.

Com o aumento no número de procedimentos radiológicos que requerem o uso de contrastes, a prevenção de reações é possível que permaneça uma questão importante não só aos radiologistas que realizam o procedimento mas também aos médicos que encaminham paciente a estas investigações.

Dessa maneira, também abordamos em nosso estudo a indicação ao uso de pré-medicação e 88% da nossa amostra indicaram corretamente o uso da pré-medicação em pacientes com história prévia de alergia a contrastes, e neste

caso o esquema a ser utilizado não foi abordado. No estudo de Trindade et al (2007), 84,5% também sugeriram a utilização da pré-medicação nos pacientes com história prévia de reação aos contrastes. No estudo de Confino-Cohen e Goldberg (2004), 64% sugeriram também a utilização de pré-medicação associada ao uso de contraste hipo-osmolar, mas em nosso estudo o tipo de contraste não foi abordado por ter sido realizado fora de ambiente hospitalar.

Em revisão sistemática realizada por Umakoshi et al. (2020) foi observado que haviam poucos estudos que avaliavam os tratamentos para prevenir reações anafiláticas aos contrastes intravenosos e que os estudos disponíveis geralmente não eram de boa qualidade. Frente a isto, nenhuma estratégia perfeita foi estabelecida para mitigar o risco de reações graves de hipersensibilidade induzidas por meio de contraste. A pré-medicação costuma falhar e pode induzir efeitos adversos, como hiperglicemia induzida por corticosteroides, e indiretamente contribuiu para a hospitalização prolongada.

Até o momento não existem padrões amplamente aceitos para o uso de MC em pacientes com histórico de eventos adversos, uma vez que por razões óbvias se ocorrer uma reação de hipersensibilidade severa, a administração de meios de contraste é estritamente proibida, segundo recente estudo publicado por Specjalski et al. (2020).

Diferentemente, em nosso estudo, 79% da amostra ainda indica o uso da pré-medicação aos pacientes alérgicos a iodo e metade (50%) indica aos alérgicos a frutos do mar, enquanto que o ESUR (2018) não recomenda o uso da pré-medicação por não haver evidências de sua eficácia e o ACR (2020) também não o recomenda de rotina.

Fatores de risco supostos para reações induzidas por meio de contraste predizem reações de qualquer gravidade, mas não predizem especificamente reações agudas com risco de vida. Nenhum estudo foi suficientemente relevante para avaliar a eficácia da pré-medicação na prevenção de reações moderadas ou graves, bem como nenhum estudo avaliou a eficácia da pré-medicação em pacientes de alto risco, antes da administração de contrastes orais ou à base de gadolínio (Specjalski et al., 2020).

A relação entre o contraste iodado e substâncias contendo iodo em sua composição é histórica e foi sugerida em dois estudos da década de 70. O primeiro, publicado por Witten et al. (1973), observou que 6% dos pacientes que tinham reação aguda aos contrastes tinham histórico de alergia a frutos do mar, asma, urticária de causa desconhecida e alergias alimentares diversas. E o segundo, publicado por Shehadi (1975), também evidenciou que pacientes portadores de qualquer alergia (alimentos, medicamentos e asmáticos) tinham 2,2 vezes mais chances de reação aos meios de contrastes do que aqueles sem histórico alérgico. Em ambas as publicações, o contraste iodado utilizado à época era de alta osmolaridade, diferentemente dos atuais de baixa osmolaridade.

Entretanto, publicações mais recentes não confirmam tais achados, concluindo que história prévia de alergia a frutos do mar ou a quaisquer produtos contendo iodo, como anti-sépticos tópicos, não tiveram valor preditivo para reações adversas a meios de contrastes (ACR, 2020). Apesar disso, este conceito ainda é adotado por grande parcela de médicos, onde 83% e 38% da nossa amostra considerou que o iodo e os frutos do mar, respectivamente, eram considerados fatores de risco ao desenvolvimento de reações aos meios de

contraste. No estudo de Trindade et al. (2007) apenas 6,5% dos entrevistados não restringiam a ingestão de frutos do mar diante do histórico de reação ao contraste, enquanto que 22% recomendavam evitar a ingestão de frutos do mar e 45,5% evitariam o uso de antissépticos iodados. Já no estudo de Confino-Cohen e Goldenberg (2004), 69% da amostra tomava uma série de precauções irrelevantes em relação a ingestão de frutos do mar e uso de antissépticos contendo iodo nos pacientes com história de reação prévia ao contraste.

Avaliamos em nosso estudo a relação entre atopia e risco extra de desenvolver reações aos meios de contrastes e encontramos que 77% da amostra acredita existir esta correlação, estando em concordância com o preconizado nas diretrizes de 2020 da SPR no qual classifica pacientes de alto risco para reações agudas aos meios de contrastes não só aqueles com antecedente de reação prévia ao MC, mas também pacientes com asma (não controlada e/ou com exacerbação recente). E como já descrito anteriormente, os pacientes alérgicos de uma maneira geral possuem risco aumentado de reações aos contraste, contudo reitera-se ser um risco modesto não contraindicando a execução do exame contrastado nestes pacientes.

Por fim, foi também questionado a relação entre alergia a frutos do mar e iodo como fatores de risco para outras alergias (alimentar, respiratória, medicamentosa e cutânea) e 77% e 67%, respectivamente, concordam haver esta correlação. E, embora nenhum fator de risco individual tenha sido suficiente para elucidar essa alteração na prevalência de doenças atópicas, a hipótese da higiene (exposição reduzida a produtos de doenças infecciosas que levariam a um estímulo de resposta imune via linfócitos T helper tipo 1, desvia para a estimulação de uma resposta via linfócitos T helper tipo 2, resultando e

predisposição a doenças alérgicas) tem sido proposta como um fator contribuinte. Os principais fatores de risco ambientais considerados até hoje estão relacionados à história pessoal e familiar de doenças alérgicas. Porém, observa-se também como importantes fatores de risco ao desenvolvimento de doenças alérgicas a exposição a aeroalérgenos (ácaros, fungos, proteínas de animais, pólenes), idade gestacional, tabagismo na gestação, fatores socioeconômicos e ambientais (SOLE et al., 2018).

Infelizmente, estes conceitos equivocados trazem inúmeras consequências, como a apreensão/ansiedade dos pacientes gerando estresse psicológico que pode levar ao desenvolvimento de sintomas que mimetizam reações alérgicas e possíveis atrasos na realização dos exames.

Diversos fatores de risco para reações imediatas e não imediatas vêm sendo discutidas ao longo dos anos, no entanto, a atual recomendação do ACR é de que apenas uma reação alérgica anterior ao MCI seja o fator de risco mais substancial e comumente aceito para um evento adverso alérgico recorrente.

De uma maneira geral, este estudo evidenciou que a crença sobre alergia a iodo parece estar mais arraigada do que a alergia a mariscos.

Uma possível justificativa para este achado se deve pelo maior nível de conhecimento sobre reações aos frutos do mar do que em relação ao iodo, consoante com o observado na publicação de Westermann-Clark et al. (2015), que avaliaram o impacto de intervenção educacional nas crenças sobre contrastes em um grupo de 252 profissionais da saúde (residentes, estagiários, médicos assistentes de diferentes especialidades e enfermeiros).

Cabe aqui ressaltar que este artigo foi o grande “propulsor” à realização desta dissertação, uma vez que foi possível demonstrar o impacto significativo

de uma simples intervenção educacional nas crenças dos profissionais de saúde de acordo com a relação entre alergias a frutos do mar, iodo e contrastes.

Indiscutivelmente, algumas assertivas presentes no questionário desta pesquisa podem não ter uma resposta “correta”, uma vez que protocolos institucionais podem influenciar no comportamento clínico dos médicos, independentemente de seus conhecimentos e crenças subjacentes, mas acredita-se que os profissionais de saúde podem se sentir mais confortáveis ao solicitarem exames de imagem apropriados aos seus pacientes que relatam alergias a mariscos ou iodo, evitando o uso excessivo e descabido da pré-medicação.

8 CONCLUSÃO

Diante dos resultados aqui observados pudemos concluir que:

- Em nossa amostra, os médicos questionam corretamente sobre o histórico alérgico dos pacientes antes da indicação de exames radiológicos contrastados.
- Não houve validação estatística entre as especialidades médicas avaliadas em relação ao seu grau de conhecimento.
- Há tendência de maior conhecimento acerca das alergias a frutos do mar, uma vez que a maioria reconhece que este tipo de alergia não altera o risco de reação ao contraste.
- Em nossa amostra, muitos médicos ainda não estão familiarizados com as contraindicações ao uso de contrastes, uma vez que ainda questionam sobre alergia a iodo, mesmo não havendo qualquer relevância para reações a contrastes.
- Embora o uso da pré-medicação ainda seja motivo de controversas, no estudo os médicos mostraram-se conhecedores da sua principal indicação, contudo ainda há pouco conhecimento em relação aos alérgicos a frutos do mar e iodo.
- Os médicos do estudo ainda consideram que os alérgicos a iodo possuem risco aumentado para reações aos contrastes e para outras alergias em geral.
- Diante das dificuldades encontradas neste estudo, bem como o limitado número de médicos da amostra, acreditamos que a elaboração de uma Cartilha com orientações sobre o uso dos contrastes ainda se faz necessário,

com o objetivo de estimular boas práticas clínicas desenvolvidas pelos profissionais da área da saúde e na cultura da educação médica.

REFERÊNCIAS

AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY. ACR Committee on Drugs and Contrast Media. **ACR Manual on Contrast Media**. 2019. Disponível em: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf>. Acesso em: 30 dez. 2020.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOLOGIA. Posicionamento da ASBAI sobre contrastes em radiologia. **Informações e orientações sobre a utilização da pré-medicação**. 2016. Disponível em: <http://www.sbai.org.br/imagebank/2016-09-26-USO-DE-CONTRASTYE-IODADO_Sem-Papel-Carta.pdf>. Acesso em: 6 ago. 2019.

BAIG, M. et al. Shellfish allergy and relation to iodinated contrast media: United Kingdom survey. **World J Cardiol**, 6, 3, p. 107 – 111, 2014.

BECKETT, Katrina R.; MORIARITY, Andrew K.; LANGER, Jess M. Safe use of contrast media: what the radiologist needs to know. **RadioGraphics**, 35, 6, p. 1738 – 1750, 2015.

BEHZADI, Ashkan H.; et al. Immediate Allergic Reactions to Gadolinium-based Contrast Agents. **Radiology**, 286, 2, 2018.

BÖHM, Ingrid et al. Iodinated contrast media and the alleged “iodine allergy”: An inexact diagnosis leading to inferior radiologic management and adverse drug reactions. **RöFo**, 189, 4, p. 326 – 332, 2017.

BROCKOW, Knut. Immediate and delayed reactions to radiocontrast media: Is there an allergic mechanism? **Immunol. Allergy Clin. N. Am.**, 29, p. 453 – 468, 2009.

BROCKOW, Knut; RING, Johannes. Classification and pathophysiology of radiocontrast media hypersensitivity. Anaphylaxis. **Chem. Immunol. Allergy**, 95, p. 157 – 69, 2010.

CONFINO-COHEN, Ronit; GOLDBERG, Arnon. Safe administration of contrast media: what do physicians know? **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, 93, 2, 166 – 170, 2004.

DEWACHTER, Pascale; MOUTON-FAIVRE, Claudie. Allergie aux médicaments et aliments iodés: la séquence allergénique n'est pas l'iode. **La Presse Médicale**, 44,11, p. 1136 – 1145, 2015.

EUROPEAN SOCIETY OF UROGENITAL RADIOLOGY (ESUR). Contrast Media Safety Committee. Guidelines on Contrast Agents. **Eur Radiol.**, v. 10.0, 2018. Disponível em: <http://www.esur.org/fileadmin/content/2019/ESUR_Guidelines_10.0_Final_Version.pdf>. Acesso em: 20 fev. 2021.

FELIX, Mara et al. Diagnóstico das reações imediatas aos meios de contraste iodados. **Braz. J. Allergy. Immunol.**, 1, 6, p. 305 –12, 2013.

FERREIRA, Ruben Duarte et al. Hipersensibilidade à fluoresceína – Revisão a propósito de um caso clínico. **Rev. Port. Imunoalergologia**, 23, 4, p. 231– 235, 2015.

GIAVINA-BIANCHI, Pedro; AUN, Marcelo V.; KALIL, Jorge. Drug-induced anaphylaxis: is it na epidemic? **Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.**, 18, 1, p. 59 – 65, 2017.

INGELMO, Rosado et al. Clinical practice guidelines for diagnosis and management of hypersensitivity reactions to contrast media. **J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.**, 26, p. 3, p. 144 - 155, 2016.

IORDACHE, Andrei Mihai et al. The incidence of skin lesions in contrast media-induced chemical hypersensitivity. **Experimental and Therapeutic Medicine**, 17, p. 1113 - 1124, 2019.

JUCHEM, Beatriz Cavalcanti; DALL'AGNOL, Clarice Maria. Reações adversas imediatas ao contraste iodado intravenoso em tomografia computadorizada. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, 15, 1, p. 78 - 83, 2007.

KATELARIS, Constance H.; SMITH, Willian B. 'Iodine allergy' label is misleading. **Aust Prescr.**, 32, 5, p. 125 - 8, 2009.

KORNBLAU, Ilyse S.; EL-ANNAN, Jaafar F. Adverse reactions to fluorescein angiography: A comprehensive review of the literature. **Survey of Ophthalmology**, 64, p. 679 - 693, 2019.

LEE, Toy et al. Anaphylactic shock after intravenous fluorescein administration for intraoperative cystoscopy. **Obstet. Gyneco.**, 0, p. 1 – 3, 2018.

LI Xue et al. Clinical observation of adverse drug reactions to nonionic iodinated contrast media in population with underlying diseases and risk factors. **The British Journal of Radiology**, 90, p.1070, 2016.

LOHRKE, J. et al. 25 years of contrast-enhanced MRI: developments, current challenges and future perspectives. **Adv. Ther.**, 33, p. 1 – 28, 2016.

MACY, Erik M. Current epidemiology and management of radiocontrast - associated acute - and delayed - onset hypersensitivity: A review of the literature. **Perm J.**, 22, p. 17 – 72, 2018.

MARCELINO, João et al. Reações adversas a meios de contraste iodados. **Ver. Port. Imunoalergologia**, 27, 1, p. 9 – 20. 2019.

PASTERNAK, Jeffrey J.; WILLIAMSON, Eric E. Clinical pharmacology, uses, and adverse reactions of iodinated contrast agents: A primer for the non-radiologist. **Mayo Clin. Proc.**, 87, 4, p. 390 – 402, 2012.

POLLACK, HM. History of iodinated contrast media. In: **Trends in contrast media**. 3–19, 1999. Disponível em:<http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-59814-2_1>.

ROSE, Trevor A.; CHOI, Jung. Intravenous imaging contrast media complications: The basics that every clinician needs to know. **The American Journal of Medicine**, 128, 9, p. 943 – 949, 2015.

RUETHERS, Thimo et al. Seafood allergy: A comprehensive review of fish and shellfish allergens. **Molecular Immunology**, 100, p. 28 – 57, 2018.

SANTOS, Vanessa da Mata; AFONSO, Júlio Carlos. Recuperação de compostos de iodo de reagentes e soluções laboratoriais. **Quím. Nova**, 35, 2, p. 398 - 402, 2012.

SCHABELMAN, Esteban; WITTING, Michael. The relationship of radiocontrast, iodine, and seafood allergies: a medical myth exposed. **The Journal of Emergency Medicine**, 39, 5, p. 701 – 707, 2010.

SCHÖNMANN, Christine; BROCKOW, Knut. Adverse reactions during procedures. Hypersensitivity to contrast agents and dyes. **Ann Allergy Asthma Immunol.**, 124, p. 156 – 164, 2020.

SHEHADI, Willian H. Adverses reactions to intravascularly administered contrast media. A comprehensive study based on a prospective survey. **Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.**, 124, p. 145 –152, 1975.

SPECJALSKI, Krzysztof; et al. Oral premedication in patients with a history suggesting hypersensitivity to iodinated contrast media. **Adv Dermatol Allergol.**, 4, p. 520 – 523, 2020.

SILVA, Amanda; MELCHERT, Wanessa. Iodo: riscos e benefícios para a saúde humana. **Cienc. Cult.**, 71, 2, p. 58 – 60, 2019.

SOCIEDADE PAULISTA DE RADIOLOGIA E DIAGNÓSTICO POR IMAGEM (SPR). **Meios de contraste: conceitos e diretrizes**. 1. ed., p. 1 - 257, 2020. Disponível em: <<https://manual.spr.org.br/meios-de-contraste/meios-de-contraste-completo.pdf>>. Acesso em: 20 fev. 2021.

SOLÉ, Dirceu et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 2. **Arq. Asma Alerg. Imunol.**, 2, 1, p. 39 – 82, 2018.

TRINDADE, Ronald et al. Evaluation of nonradiologist physician's knowledge about adverse reactions to iodinated contrast media. **Radiol. Bras.**, 40, 5, p. 321– 326, 2007.

UMAKOSHI, Hiroyasu et al. Pharmacologic and non-pharmacologic interventions to prevent hypersensitivity reactions of non-ionic iodinated contrast media: a systematic review protocol. **BMJ Open**. 10, 3, 2020.

WESTERMANN-CLARK, Emma et al. Debunking myths about “allergy” to radiocontrast media in an academic institution. **Postgraduate Medicine**, 127, 3, p. 295 – 300, 2015.

WITTEN, David M.; HIRSCH, Frederick D.; HARTMAN, G.W. Acute reactions to urographic contrast medium: incidence, clinical characteristics and relationship to history of hipersensitivity states. **Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med.**, 119, p. 832–840, 1973.

ZHANG, Lin et al. Barium sulfate aspiration: Severe chemical pneumonia induced by a massive reflux of contrast medium during small bowel barium enema. **Forensic Science International**, 253, p. e16 – e19, 2015.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Questionário digital enviado aos médicos entrevistados

Este questionário tem como objetivo avaliar o conhecimento dos médicos do estado do Pará, conforme seu grau de concordância com afirmações sobre os meios de contrastes.

IDENTIFICAÇÃO:

1. Ano de formação médica:

2. Possui especialidade?

Se sim, qual:

DADOS INERENTES À TEMÁTICA:

Assinalar a opção, em uma escala de 1 (discordo totalmente) a 5 (concordo totalmente), que melhor define seu grau de concordância com cada uma das afirmações abaixo (marque apenas uma única opção). Caso não sinta-se à vontade de expressar sua opinião, assinale o quesito “sem condições de opinar”.

1. Se houvesse a necessidade de solicitar algum exame contrastado:						
	Discordo totalmente 1	Discordo em parte 2	Indiferente 3	Concordo em parte 4	Concordo totalmente 5	Sem condições de opinar
Seria essencial perguntar sobre história alérgica do paciente						
Seria essencial perguntar sobre alergia a frutos do mar						
Seria essencial perguntar sobre alergia ao iodo						
2. Se fosse solicitada sua orientação quanto a liberação de um exame contrastado:						
	Discordo totalmente 1	Discordo em parte 2	Indiferente 3	Concordo em parte 4	Concordo totalmente 5	Sem condições de opinar
Liberaria àqueles com história de alergia a frutos do mar						
Liberaria àqueles com história de alergia a iodo						
Solicitaria avaliação do alergista antes de liberar o exame, quando houvesse história de alergia a frutos do mar e/ou iodo						

Solicitaria avaliação do alergista antes de liberar o exame, quando houvesse <u>qualquer história alérgica</u> : respiratória, alimentar, cutânea e medicamentosa.						
--	--	--	--	--	--	--

3. Havendo necessidade de uso do contraste, indico a pré-medicação (profilaxia com antialérgicos e/ou corticoides):

	Discordo totalmente 1	Discordo em parte 2	Indiferente 3	Concordo em parte 4	Concordo totalmente 5	Sem condições de opinar
Nos pacientes com história de alergia a <u>frutos do mar</u>						
Nos pacientes com história de <u>alergia a iodo</u>						
Nos pacientes com história de alergia a <u>contrastes</u>						

4. Em relação aos fatores de risco:

	Discordo totalmente 1	Discordo em parte 2	Indiferente 3	Concordo em parte 4	Concordo totalmente 5	Sem condições de opinar
Pacientes alérgicos a <u>frutos do mar</u> , têm maior risco para reações a contrastes.						
Pacientes alérgicos a <u>frutos do mar</u> , têm maior risco para outras alergias: respiratória, cutânea, alimentar ou medicamentosa.						
Pacientes alérgicos a <u>iodo</u> , têm maior risco para reações a contrastes.						
Pacientes alérgicos a <u>iodo</u> , têm maior risco para outras alergias: respiratória, cutânea, alimentar ou medicamentosa.						
Pacientes com outras alergias (respiratória, medicamentosa ou cutânea) têm risco extra para reações a contrastes.						

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convido o(a) Sr(a). a participar como voluntário(a) da pesquisa intitulada de: **“REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE AOS MEIOS DE CONTRASTE: AVALIAÇÃO DO CONHECIMENTO DE MÉDICOS DO ESTADO DO PARÁ”**. Este documento visa assegurar seus direitos e deveres como participante. Você deve salvar ou imprimir uma cópia deste documento e guardá-lo com você.

Esta pesquisa tem como objetivo avaliar o conhecimento dos médicos atuantes no Pará sobre reações adversas aos meios de contrastes.

Sua participação consistirá em responder, em uma plataforma virtual, um questionário contendo duas questões abertas sobre tempo de formação e especialidade médica; e quatro blocos de perguntas relacionados as seguintes temáticas: indicação e contra-indicação ao uso de contrastes, necessidade do uso de pré-medicação e fatores risco relacionados a administração dos contrastes.

No total são 15 questões de múltipla escolha que variam de acordo com seu grau de concordância em uma escala de 1 (discordo totalmente) até 5 (concordo totalmente). Entretanto, haverá a opção de não responder aos questionamentos, marcando a opção “sem condições de opinar”.

O tempo de duração no preenchimento do questionário é cerca de 4 minutos.

SIGILO E PRIVACIDADE:

Todas as informações que o(a) Sr.(a) nos fornecer serão utilizadas somente para esta pesquisa. Suas respostas serão guardadas na confidencialidade e, por não haver necessidade de identificação pessoal no preenchimento do questionário, seu nome não aparecerá durante a pesquisa e

nem após os resultados. Seus dados de contato não serão repassados. Os dados obtidos no questionário ficarão guardados por um período de 5 anos. Assim sendo, estabelecer-se-á o sigilo das informações.

RISCOS E BENEFÍCIOS:

A participação nesta pesquisa é voluntária. Caso o(a) Sr.(a) aceite participar, não receberá nenhuma compensação financeira e não sofrerá nenhum prejuízo se não aceitar ou se desistir após ter iniciado a pesquisa. Existe apenas uma mínima possibilidade de quebra de sigilo das informações, o que pode gerar constrangimentos. Tal risco será vigiado e minimizado por parte da pesquisadora, pois entende-se que este projeto tem como objetivo apenas a investigação científica, respeitando as normas preconizadas pela resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

Quanto aos benefícios, a partir da socialização das informações obtidas espera-se que estas possam ser de grande utilidade à classe médica atuante na rede pública e privada de saúde, com um melhor direcionamento e ajuste das práticas orientadas em relação aos efeitos adversos aos meios de contraste (redução no uso indiscriminado da pré-medicação, redução de custos e o não retardo ao diagnóstico do paciente), além de estimular novos estudos sobre novas ferramentas que possam auxiliar na Educação Médica continuada.

CONTATO:

Se houver dúvidas a respeito dos objetivos da pesquisa e/ou dos métodos utilizados, você deverá procurar o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA), localizado na Avenida Nazaré, nº 630, Bairro: Nazaré – Belém/Pará. CEP: 66040 – 143; através dos telefones: (91) 4009 - 2100/ (91) 4009 – 2155 ou do endereço eletrônico: cep@cesupa.br

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Esta pesquisa é parte do projeto de dissertação da aluna Carolina Tavares de Alcântara para obtenção do título de Mestre em Educação em Saúde conferido pelo Centro Universitário do Pará (CESUPA).

A aluna poderá ser contatada através do telefone: (91) 99166 - 5092 ou do endereço eletrônico: carolina.alergia@gmail.com

Após a leitura desse documento, preencha o formulário com seus dados e envie, assim estará automaticamente concordando em participar da pesquisa.

DECLARAÇÃO:

Eu _____ (nome completo do participante), declaro ter recebido todas as informações sobre o estudo, concordando em participar da pesquisa intitulada: **“REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE AOS MEIOS DE CONTRASTE: AVALIAÇÃO DO CONHECIMENTO DE MÉDICOS DO ESTADO DO PARÁ”**.

Declaro estar ciente do objetivo proposto neste estudo; da segurança em relação ao anonimato e da liberdade de manifestar recusa em participar deste estudo a qualquer momento, sem penalidades, prejuízos ou perda de qualquer benefício que possa ter adquirido.

Belém (PA), de _____ de 2020

(Assinatura do voluntário)

Carolina Tavares de Alcântara

ANEXOS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: REAÇÕES ADVERSAS AOS MEIOS DE CONTRASTE: AVALIAÇÃO DO CONHECIMENTO DOS MÉDICOS DO ESTADO DO PARÁ

Pesquisador: CAROLINA TAVARES DE ALCANTARA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 32925020.0.0000.5169

Instituição Proponente: Associação Cultural Educacional do Para

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.138.853

Apresentação do Projeto:

Será realizada uma pesquisa quantitativa, observacional, analítica e transversal, envolvendo 368 médicos atuantes no estado do Pará (inscrições ativas e regulares no CRM/PA). Estes serão convidados a preencher, através de link eletrônico, um questionário segmentado em 2 seções: questões abertas de cunho demográfico e as demais de múltipla escolha, abordando diversos aspectos relacionados a indicação e contraíndicação aos meios de contraste, necessidade de uso de pré-medicação e fatores risco. A participação será voluntária e anônima após a assinatura do TCLE. Espera-se que os resultados desta pesquisa possam gerar subsídios essenciais para a elaboração de um guia de orientações sobre reações adversas aos agentes de contraste.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o conhecimento dos médicos atuantes no estado do Pará a respeito das reações adversas aos meios de contraste.

Objetivo Secundário:

Identificar o conhecimento dos médicos sobre as condições clínicas associadas ao aumento do

Endereço: Av. Governador José Malcher, 1963

Bairro: São Brás

CEP: 66.060-232

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)4009-9100

E-mail: cep@cesupa.br



Continuação do Parecer: 4.138.853

risco de reações. Identificar o conhecimento dos médicos a respeito das medidas gerais necessárias a prevenção de reações aos meios de contraste. Comparar os diferentes perfis demográficos dos médicos, relacionando-os com o grau de conhecimento a respeito dos meios de contrastes. Elaborar um guia prático de orientações sobre as principais reações adversas aos meios de contrastes e medidas relacionadas à sua prevenção, diagnóstico e tratamento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A participação neste projeto será voluntária e ficará condicionada à leitura, compreensão e assinatura prévia do TCLE. Os riscos em que os médicos voluntários estarão submetidos são extremamente baixos, uma vez que os dados são obtidos pela análise de questionários e sem identificação.

Contudo, existe uma mínima possibilidade de quebra de sigilo das informações podendo gerar constrangimentos. Tal risco será vigiado e minimizado por parte da pesquisadora, pois entende-se que este projeto tem como objetivo apenas a investigação científica, respeitando as normas preconizadas pela resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Aos pesquisadores, por sua vez, não se observa nenhum tipo de risco.

Benefícios:

Quanto aos benefícios, a partir da socialização das informações obtidas espera-se que estas possam ser de grande utilidade à classe médica em seu ambiente de trabalho, com um melhor direcionamento e ajustes das práticas orientadas em relação aos efeitos adversos aos meios de contraste, tendo em vista a redução no uso indiscriminado da pré-medicação (redução de custos) e o não retardo ao diagnóstico do paciente. À ciência, não se percebe riscos apenas benefícios, quais sejam no que tange ao aumento do conhecimento da literatura científica ao agregar mais informações sobre o tema, como também melhorar o desempenho dos profissionais de saúde atuantes nas redes públicas e privadas. Além de estimular novos estudos sobre novas ferramentas, que possam auxiliar na Educação Médica continuada.

Endereço: Av. Governador José Malcher, 1963

Bairro: São Brás

CEP: 66.060-232

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)4009-9100

E-mail: cep@cesupa.br



Continuação do Parecer: 4.138.853

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto apto para início e de grande valia para o conhecimento médico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

1. Inserir que irá utilizar códigos visando não identificar os participantes da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Ver acima.

Considerações Finais a critério do CEP:

Ver parecer consubstanciado na pasta "Pareceres"

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1523608.pdf	24/06/2020 23:56:19		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_2_versao.pdf	24/06/2020 23:55:42	CAROLINA TAVARES DE ALCANTARA	Aceito
Outros	DeclaracaodeAceite_LocaldePesquisa.pdf	11/05/2020 18:59:17	CAROLINA TAVARES DE ALCANTARA	Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	DeclaracaodeAceite_Orientador.pdf	11/05/2020 18:56:56	CAROLINA TAVARES DE ALCANTARA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CarolinaAlcantara.pdf	16/03/2020 20:49:33	CAROLINA TAVARES DE ALCANTARA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	16/03/2020 20:45:53	CAROLINA TAVARES DE ALCANTARA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Governador José Malcher, 1963

Bairro: São Brás

CEP: 66.060-232

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)4009-9100

E-mail: cep@cesupa.br



CENTRO UNIVERSITÁRIO DO
PARÁ - CESUPA



Continuação do Parecer: 4.138.853

BELEM, 07 de Julho de 2020

Assinado por:
PATRICK ABDALA FONSECA GOMES
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Governador José Malcher, 1963

Bairro: São Brás

UF: PA

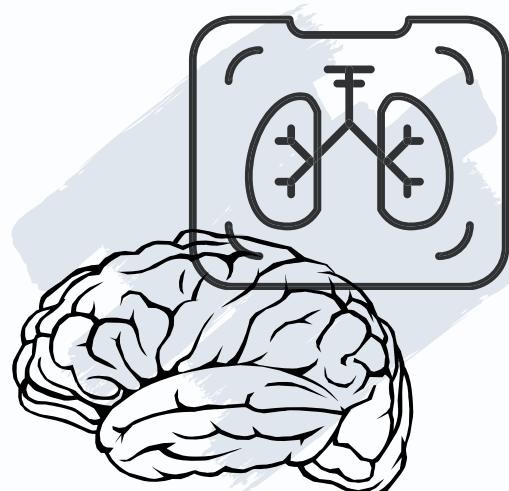
Município: BELEM

CEP: 66.060-232

Telefone: (91)4009-9100

E-mail: cep@cesupa.br

Reações de hipersensibilidade aos contrastes: o que devemos saber!



OS CONTRASTE SÃO OS FÁRMACOS MAIS UTILIZADOS NA MEDICINA MODERNA DE DIAGNÓSTICO E SUA UTILIZAÇÃO PROPORCIONA DIVERSOS BENEFÍCIOS AOS PACIENTES.

Em contrapartida, sua utilização não é isenta de riscos e complicações ao seu uso podem ocorrer.

Os tipos mais amplamente utilizados são: IODADO, GADOLÍNIO, SULFATO DE BÁRIO E FLUORESCÉINA.



Tipos de reações

TOXICIDADE

Autolimitadas

Náuseas, vômitos, sensação de calor e sintomas vaso-vagais

EVENTO NÃO RELACIONADO

Sintomas inespecíficos

DE HIPERSENSIBILIDADE OU "ALÉRGICAS"

RARAS

Imediatas (até 1h): prurido, urticária, angioedema, broncoespasmo, anafilaxia

Não imediatas (1h até 10 dias): DRESS, eritema fixo, exantema flexural e intertriginoso, Steven Jonhson.

Reações alérgicas aos contrastes são incomuns e a presença de algumas doenças aumentam o risco destas reações, entretanto não garantem que necessariamente ocorrerá a reação.

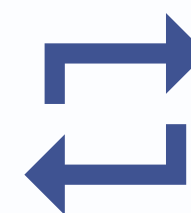
PACIENTES COM ALTO RISCO DE REAÇÃO:

HISTÓRICO DE REAÇÃO PRÉVIA AO USO DO CONTRASTE

Há risco 5x maior de nova reação quando reexposto ao mesmo contraste comparado aqueles que nunca receberam contraste e/ou não apresentaram reação.

Não existe reatividade cruzada entre as classes de contrastes iodados e nem entre os tipos de contrastes (iodado, gadolínio, sulfato de bário, fluoresceína)

Antes de novo exame, solicitar avaliação do alergista e/ou indicar uso da pré-medicação (se urgência)



Não há contraindicação a realização do exame de imagem. Avaliar individualmente a necessidade de pré-medicação

PACIENTES COM BAIXO RISCO DE REAÇÃO:

ASMÁTICOS (mesmo os mal controlados)
PORTADORES DE URTICÁRIA E ANGIOEDEMA (mesmo em atividade)

PORTADORES DE MASTOCITOSE
HISTÓRICO DE ANAFILAXIA (causa desconhecida)



ATENÇÃO!



HISTÓRIA PESSOAL DE ALERGIA A FRUTOS DO MAR E/OU ALERGIA A IODO NÃO CONTRAINDICA O USO DE QUALQUER TIPO DE CONTRASTE

Não há nenhuma evidência que sustente esta correlação, logo não há contraindicação ao uso de contraste, tampouco há a necessidade de indicação da pré-medicação

USO DA PRÉ-MEDICAÇÃO

- CONTROVERSO
- PACIENTES DE ALTO RISCO: AVALIAR RISCO X BENEFÍCIO
- REGIMES VIA ORAL OU EV
- SEM NECESSIDADE DE INTERNAÇÃO PRÉVIA

