

Allergic or pseudo-allergic reactions to iodide contrast medium?

Mauro E. C. Gracitelli¹, Registila L. Beltrame², Anete S. Grumach³

1 - Acadêmico de 4º ano da Faculdade de Medicina do ABC; 2 - Professora Titular da Disciplina de Microbiologia e Imunologia da Faculdade de Medicina do ABC; 3 - Professora do Depto. de Clínica Médica da Faculdade de Medicina do ABC e Pesquisadora do Laboratório de Investigação Médica em Alergia e Imunologia (LIM-56) da Faculdade de Medicina da USP.

Resumo

Objetivo: Avaliar os conceitos mais recentes sobre os mecanismos envolvidos nas reações alérgicas aos meios de contrastes radiológicos, bem como o seu diagnóstico e tratamento.

Método: Foi realizada uma revisão da literatura médica sobre o tema proposto, nos últimos 25 anos.

Resultados: As reações alérgicas aos contrastes radiológicos continuam sendo motivo de controvérsias. O uso de contrastes iodados não iônicos de baixa osmolaridade reduziu a frequência destas reações, entre-tanto, o seu custo tem impedido sua aplicação na prática diária. Os autores apresentam as formas disponíveis de contrastes radiológicos e suas características, assim como, os mecanismos mediados por IgE (alérgicos) e pseudo-alérgicos envolvidos nas reações adversas.

Conclusões: Não há um consenso na escolha do contraste a ser utilizado, apesar da menor frequência de reações aos contrastes de baixa osmolaridade não iônicos. O diagnóstico através de testes cutâneos ou in vitro poderiam ser aplicados nos quadros alérgicos, entretanto, não há produtos comerciais adequados para sua realização. O tratamento das reações adversas aplicado é o mesmo que nas reações alérgicas, uma vez que o quadro clínico não permite distinguir estas das reações anafilatóides. A prevenção com corticosteróides e anti-histamínicos tem sido utilizada em indivíduos suscetíveis.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2001; 24(3):136-145 reação alérgica, contraste radiológico, reação anafilatóide.

Abstract

Objective: To evaluate the most recent standings about the mechanisms involved in allergic reactions to radiologic contrasts, as well as its diagnosis and treatment.

Method: It has been done a medical literature review about the proposed subject, over the last 25 years.

Alguns autores relacionam as reações imediatas leves com a ativação do complemento³³, enquanto outros relatos discordam desta afirmativa^{31,34,35}. Um aumento de C3a e C4a em três pacientes com reações graves, indicaram ativação direta e mediada pelo complemento¹³. Outros autores^{36,37} demonstraram que a enzima triptase, liberada pelos mastócitos pode ativar o sistema complemento *in vitro*. A ativação de C3a também foi demonstrada em humanos (*in vivo*) durante picadas de abelhas, reação comprovadamente mediada por IgE (hipersensibilidade imediata)³⁸. Conseqüentemente, a ativação do complemento, se presente, pode ser devido a ação da triptase e não um dos mecanismos que iniciam a liberação de histamina.

Outras observações também argumentam a possibilidade da ocorrência de uma reação realmente anafilática aos contrastes. Os principais **fatores de risco** para reações graves aos contrastes são reações prévias ou algumas alergias graves¹². Os mesmos fatores de risco são encontrados em reações de hipersensibilidade a relaxantes musculares³⁹. Além disso, a taxa de recorrência a reações alérgicas aos contrastes é de 16% a 44% em pacientes com reação prévia¹⁵, que mostra-se semelhante aos 39% observados em pacientes com reação a picada de abelha (mecanismo IgE dependente)⁴⁰.

Outro argumento importante consiste na maior **frequência de reações aos contrastes iônicos** (alta ou baixa osmolaridade) que aos **contrastos não iônicos**^{13,14}. Para moléculas pequenas, a interação com proteínas mostra-se como um dos mecanismos prévios antes da ligação com IgE e são mais propícias no material iônico⁴¹. Além disso, pacientes com reação prévia a contrastes iônicos reagem menos freqüentemente quando recebem contrastes não iônicos¹⁵.

Em resumo, provavelmente, as reações leves estão relacionadas à liberação não específica de histamina, ou seja, sem indução por imunoglobulinas, correspondendo às

Results: *Allergic reactions to radiologic contrasts have been the focus of controversies. The administration of non ionic iodide contrasts with low osmolality reduced the frequency of the reactions, nevertheless, the cost prevented its application. The authors present the available forms of radiologic contrasts and their characteristics, as well as IgE mediated mechanisms (allergic) and pseudo allergic involved in adverse reactions.*

Conclusions: *There is no agreement in the choice of the contrast to be used, instead of the lower frequency of the reactions to non ionic low osmolality iodide contrasts. The diagnosis with cutaneous or in vitro tests could be applied for allergic manifestations, but, there is no commercial products available for them. The applied treatment is similar to allergic reactions, since clinical symptoms do not permit to distinguish those from anaphylactoid reactions. Prevention with corticosteroids and anti-histamines have been used in susceptible individuals.*

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2001; 24(3):136-145 allergic reaction, radiologic contrast, anaphylactoid reaction.

Introdução

Cerca de 15% a 30% dos pacientes internados apresentam alguma reação adversa a drogas e entre 0,2% a 29,3% das pessoas necessitam de internação devido a estas ocorrências. Os quadros alérgicos são responsáveis por cerca de 6% a 10% das reações adversas observadas em uma população de pacientes internados e o risco de reações alérgicas para a maioria das drogas é de 1% a 3%. No ambiente hospitalar, as fatalidades ocorrem com uma frequência de 1 em 10.000 reações alérgicas a drogas. Fatalidades associadas a drogas são documentadas em 0,01% de pacientes cirúrgicos internados e em 0,1% de pacientes da clínica médica. Os quadros fatais estão frequentemente associados a processos alérgicos¹.

Várias classificações têm sido utilizadas para as reações adversas a drogas. Rawlins e Thompson² destacaram duas categorias: a) reações pre-visíveis, mais comuns e ocorrem em qualquer paciente e b) reações imprevisíveis, menos frequentes e observadas em pacientes com suscetibilidade específica.

As **reações previsíveis** consistem em cerca de 80% das reações adversas a drogas e são, geralmente, dose-dependentes, sendo produzidas por ações farmacológicas conhecidas das drogas. Estão incluídas nesta categoria, as seguintes reações: 1) a dosagem excessiva ou toxicidade, isto é, efeitos farmacológicos característicos produzidos por uma dosagem acima da terapêutica; 2) efeitos colaterais, expressões exacerbadas de efeitos farmacológicos conhecidos que ocorrem nas doses recomendadas; 3) efeitos secundários decorrentes de uma ação indireta da droga, não atribuída a superdosagem; 4) reações entre drogas devido a atividade simultânea de duas ou mais drogas; 5) drogas

reações anafilactóides⁴². Esse fato é ainda comprovado pelo fato de os contrastes induzirem, em reações leves, apenas a liberação de mediadores pré-formados (histamina, por exemplo), não induzindo a formação de mediadores como os leucotrienos, que geram respostas mais amplificadas, e conseqüentemente graves. Esse achado justifica, também, o sucesso de medicação prévia com anti-histamínicos para as reações leves⁴³. Por outro lado, as reações mais graves devem ser mediadas por IgE, fato reforçado ainda mais pela presença de níveis de IgE maiores nos pacientes com reações graves do que nos controles^{13,44}.

Diagnóstico da alergia aos contrastes radiológicos

A forma mais comum de teste diagnóstico para confirmação de reação alérgica a drogas tem sido o teste cutâneo. Somente deve ser aplicado no diagnóstico das reações imunológicas, mais especificamente aquelas com hipersensibilidade imediata (Tipo I). A base dos testes cutâneos é a introdução na pele de um alérgeno em baixas concentrações contra a substância a qual o paciente produz IgE específico³².

Testes cutâneos positivos aos contrastes iodados foram documentados^{45,46} em pacientes, sendo que um deles teve recorrência da reação. Em outro estudo, testes cutâneos positivos foram documentados apenas nos pacientes com reações graves, apesar de não serem positivos em todos os pacientes com estes quadros¹³. Este achado sugere que alguns alérgenos dos contrastes podem estar ausentes quando a droga é administrada na pele ou outros mecanismos imunogênicos estão envolvidos. Nilsson⁴⁷ relata que os antígenos responsáveis pela reação podem ser proteínas do soro do paciente iodadas durante a irradiação com a presença de meios de contrastes iodados.

Variações individuais nas vias de metabolização podem contribuir para uma suscetibilidade individual de alergia a drogas. O componente familiar pode envolver vias metabólicas e de processamento antigênico geneticamente determinados. Isto explicaria o fenômeno de hipersensibilidade a drogas em familiares, mas, um certo padrão individual não seria herdado³².

Segundo Brasch²², uma outra possibilidade de diagnóstico prévio é representada pelos imunoenaios específicos para IgE, que poderiam evidenciar o maior risco de reações alérgicas aos contrastes, entretanto, não há produtos comerciais capazes de detectar estas reações.

Tratamento e prevenção das reações aos contrastes

A prevenção às reações aos contrastes baseia-se na realização de uma anamnese minuciosa, para levantamento dos fatores de risco do paciente e na pré-medicação, quando existem riscos potenciais de reação³². Existe, no entanto, muita controvérsia na literatura sobre quais medidas profiláticas são realmente úteis no sentido de prevenir ou

capazes de gerar defeitos de desenvolvimento do feto são denominadas de teratogênicas.

As **reações não previsíveis** abrangem as reações idiossincráticas, as de hipersensibilidade ou alérgicas e a intolerância. Uma reação idiossincrática consiste em resposta não característica decorrente da administração da droga, não evidenciando uma relação com as ações farmacológicas da mesma. Nas reações de hipersensibilidade está envolvido o mecanismo imunológico e independe da dose ou volume da droga administrada (vide adiante). A intolerância às drogas caracteriza-se como um efeito farmacológico indesejado que ocorre em doses abaixo da terapêutica.

As reações adversas podem, também, ser classificadas de acordo com o grau de gravidade, segundo os principais sinais e sintomas, em **leves, moderadas, graves e fatais**³⁻⁵.

Meios de contraste radiológicos iodados

Os meios de contraste iodados possuem estrutura básica formada por um anel benzênico com átomos de iodo e grupamentos complementares agregados. A molécula do contraste iodado pode possuir apenas um anel benzênico, formando monômeros, ou dois anéis benzênicos, formando dímeros⁶. O **anel benzênico** possui moléculas de iodo localizadas nas posições 2, 4 e 6 do anel, deixando livres as posições 1, 3 e 5 para os **grupamentos complementares**⁷. Dentre os grupamentos complementares situam-se os **ácidos e substitutos orgânicos**, que influenciam diretamente a toxicidade e excreção dos meios de contraste⁶. O grupo ácido (H+) presente na molécula do contraste é substituído por um cátion (sódio ou meglutamina), originando os meios de **contraste iônicos**, ou por aminas com grupos hidroxila (R = radical orgânico), gerando, nesse caso, os meios de **contraste não-iônicos**⁸.

Considerando-se as características apresentadas, os contrastes iodados podem ser agrupados em quatro diferentes grupos: **monômeros iônicos, dímeros iônicos, monômeros não iônicos e dímeros não iônicos**.

Os **monômeros iônicos** dissociam-se, em solução, em duas partículas, um ânion radiopaco e um cátion (sódio ou meglutamina) não radiopaco, possuindo, portanto, três átomos de iodo para duas "partículas" (relação = 1,5). Com isso, apresentam a maior osmolalidade entre todos os meios de contraste. São isotônicos, ou seja, possuem a mesma osmolalidade do sangue aproximadamente 70 mg iodo/mL⁹.

Assim como os monômeros iônicos, os **dímeros iônicos**, dissociam-se em duas partículas, sendo o ânion radiopaco o loxaglato. Liberam, portanto, em solução, seis átomos de iodo (pois possuem dois anéis benzênicos) para duas "partículas" (relação = 3,0). São isotônicos aproximadamente 150 mg de iodo/mL⁹.

pelo menos minimizar as reações adversas aos contrastes⁴⁸.

O esquema mais efetivo de **pré-medicação** baseia-se no uso de anti-histamínicos, corticóides e agonistas β -adrenérgicos^{8,32,49,50}. O regime básico de utilização consiste em: a) prednisona, na dose de 1mg/kg até 50mg em 13,7 e 1 hora antes do procedimento; b) difenidramina, na dose de 1,5 mg/kg até 50mg, por via oral ou intramuscular, 1 hora antes do procedimento; c) efedrina, na dose de 25mg, por via oral, 1 hora antes do procedimento (exceto em pacientes cardíacos)³².

Sabe-se, entretanto, que a pré-medicação pode ajudar a diminuir principalmente as reações leves, mas mostra-se incapaz de prevenir todas as reações graves ou fatais^{48,49,51}. Pacientes podem apresentar reações graves até mesmo após tratamento com pré-medicação por diversos dias^{13,22}. Por isso, é de extrema importância a preparação de radiologistas e equipe para que possam iniciar o **tratamento de urgência** para o choque anafilático.

Conclusões

As reações aos contrastes iodados não são previsíveis e podem envolver dois mecanismos principais: as reações alérgicas (mediadas por IgE) ou pseudo alérgicas. Diversos achados sugerem um mecanismo de hipersensibilidade imediata: 1) aumento dramático nas concentrações de triptase e histamina, 2) presença de IgE específica, 3) ativação da via clássica do complemento, 4) falha na prevenção das reações com pré-medicação e 5) história prévia de reações aos contrastes.

As reações aos contrastes de baixa osmolalidade não iônicos é significativamente menor que as reações aos iônicos e menor ainda, com produtos de baixa osmolalidade, entretanto, não há um consenso na escolha do contraste a ser utilizado.

O diagnóstico prévio das reações aos contrastes iodados poderia ser realizado através de testes alérgicos, porém, vários fatores podem influir nos seus resultados e os estudos têm mostrado maior utilidade para os quadros graves.

Enquanto não se estabelece um critério diagnóstico para a prevenção das reações aos contrastes, sugere-se o uso de esquemas com o uso de corticosteróides e anti-histamínicos em indivíduos suscetíveis, além de treinamento específico da equipe de radiologia para tratamento rápido de possível choque anafilático.

Referências bibliográficas

1. DeShazo RD, Kemp SF. Allergic reactions to drugs and biologic agents. JAMA. 1997;278: 1895-1906.
2. Rawlins MD, Thompson W. Mechanisms of adverse drug reaction. In: Davies DM, ed. Textbook of adverse drug reactions. New York, NY: Oxford University Press. 1991:18-45.

Tanto os monômeros quanto os dímeros **não iônicos** não se dissociam em solução, permanecendo com apenas uma “partícula” para três átomos de iodo (monômeros) ou para seis átomos de iodo (dímeros). Os monômeros não iônicos apresentam relação entre átomos de iodo e “partículas” de três unidades, enquanto essa relação para os dímeros é igual a seis unidades, sendo isotônicos de 150 e 300 mg de iodo/mL, respectivamente. Os dímeros não iônicos possuem o maior peso molecular, responsável por sua grande viscosidade⁹.

Quanto maior a concentração de iodo, melhor será a opacidade do contraste aos exames radiológicos. No entanto, uma alta concentração do contraste em vasos sanguíneos ou no trato urinário predispõe a reações adversas mais intensas. Dentre as reações adversas devido à hipertonicidade dos contrastes destacam-se: sensação de calor e náuseas na infusão, dor ou extravasamento em excesso do subcutâneo, desconforto prolongado na venografia, lesão do endotélio vascular e hemólise⁷.

Com o intuito de aumentar a concentração de iodo em relação à molécula dos meios de contraste foram desenvolvidos os **contrastos de baixa osmolalidade**, conhecidos também como a terceira geração de meios de contraste iodados. Essa menor osmolalidade significa menor hipertonicidade do contraste no sangue, possuindo este maior concentração de iodo em relação às suas “partículas” do que os contrastes de alta osmolalidade^{7,8 (a)}.

Contraste de alta osmolalidade são formados por moléculas de contraste iônicas e os de **baixa osmolalidade** possuem contraste predominantemente não iônicos, já que estes não dissociam cátions e ânion em solução, apresentando, consequentemente, menos partículas por volume. Existem, também, contrastes iônicos com baixa osmolalidade, sendo o único disponível o ioxaglate¹⁰.

A classificação dos meios de contraste utilizados nos principais exames radiológicos estão descritos na [tabela 1](#).

Reações adversas a meios de contraste iodados: noções gerais

Katayama *et al*¹¹ classificaram as reações adversas mais comuns aos contrastes como não previsíveis, englobando as anafiláticas e anafilatóides, destacando-se as seguintes manifestações clínicas: reação grave ou fatal; hipotensão; perda da consciência; convulsão; edema pulmonar; urticária; edema laríngeo e facial; broncoespasmo; parada cardíaca, rinite e manifestações cutâneas. Lasser *et al*¹⁴ indicam as manifestações cutâneas, rinite, edema facial e dispnéia como geralmente anafilatóides, comparando-as de acordo com o meio de contraste utilizado ([tabela 2](#)).

Diversos autores relataram uma diferença entre a

3. Baxter A. Management of adverse reactions to iodinated contrast media. *Applied Radiology*. 1993; 186 (suppl march):9.
4. Bush Jr WH. Acute reactions to intravascular contrast media: types, risk factors, recognition and specific treatment. *AJR*. 1991;157:1153.
5. Cohan RH. Extravasation of radiographic contrast material: review article. *AJR*. 1988;151:263.
6. Chuang S. Contrast agents in pediatric neuroimaging. *AJNR*. 1992;13:785.
7. Lieberman P. Anaphylactoid reactions to radio-contrast material. *Clin Rev Allergy*. 1991;9:319-338.
8. da Silva EA. Meios de contraste iodados. In: As-sistência à vida em radiologia: guia teórico prático. Colégio Brasileiro de Radiologia. Revinter, Rio de Janeiro, RJ. 2000;16-52.
9. Morris TW. X-ray contrast media: where are we now, and where are we going? *Radiology*. 1993; 188:426-432.
10. Krause W. Physicochemical parameters of x-ray contrast media. *Invest Radiol*. 1994;29:72.
11. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashi-ma T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. *Radiology*. 1990;175:621-628.
12. Bettmann MA, Heeren T, Greenfield A, Goudey C, for the SCVIR Contrast Agent Registry Investigators. Adverse events with radiographic contrast agents: results of the SCVIR Contrast Agent Registry. *Radiology*. 1997;203:611-620.
13. Larouche D, Aimone-Gastin I, Dubois F. Mechanism of severe, immediate reactions to iodinated contrast material. *Radiology*. 1998; 209:183-190.
14. Lasser EC, Lyon SG, Berry CC. Reports of contrast media reactions: analysis of data from reports to the U.S. Food and Drug Administration. *Radiology*. 1997;203:605-610.
15. Siegle RL, Halvorsen RA, Dillon J, Gavant ML, Halpern E. The use of iohexol in patients with previous reactions to ionic contrast material: a multicenter clinical trial. *Invest Radiol*. 1991;26: 411-416.
16. Ellis JH, Cohan RH, Sonnad SS, Cohan NS. Selective use of radiographic low-osmolality contrast media in the 1990s. *Radiology*. 1996;200:297-311.
17. Levin DC. Cost containment in the use of low-osmolar contrast agents: effect of guidelines, monitoring and feedback mechanisms. *Radiology*. 1993;189:753.
18. Palmer FJ. The RACR survey of intravenous contrast media reactions: final report. *Australas Radiol*. 1988;32:426.
19. Cohan RH. Use of low osmolar agents and premedication to reduce frequency of adverse reactions to radiographic contrast media: a survey of the society of urology. *Radiology*. 1995;194:357.
20. Bernardino ME. Comparison of iohexol 300 and diatrizoate meglumine 60 for body CT: image quality, adverse reactions, and aborted/repeated examinations. *AJR*. 1992;158:665.
21. Sullivan TJ, Ong RC, Gilliam LK. Studies of the multiple drug allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;83:270.
22. Brasch RC. The case strengthens for allergy to contrast media (letter). *Radiology*. 1998;209:35-36.
23. Abbas KA, Lichman AH, Pober JS. *Imunologia celular e molecular*. Revinter, Rio de Janeiro, RJ. 2000;305-321.
24. Rasmussen F, Antonsen S, Gerogsen J. Granulocyte enzymes and complement after an anaphylactoid reaction to coronary angiography. *Eur J Radiol*. 1991;13:46-49.
25. Larouche D, Dubois F, Gérard JL. Radioimmunoassay for plasma histamine: study of false positive and false negative values. *Br J Anesth*. 1995;

incidência de reações adversas com contrastes de alta e baixa osmolalidade e iônicos ou não. A frequência de reações imediatas nos procedimentos com contrastes de baixa osmolalidade não iônicos mostrou-se significativamente menor que as reações com contrastes iônicos de baixa ou alta osmolalidade ([tabela 3](#))¹²⁻¹⁴.

Nos estudos de Larouche *et al*¹³ e Lasse *et al*¹⁴, 90% das reações, incluindo as graves, com risco de vida, ocorreram quando foram aplicados contrastes iônicos, com baixa e alta osmolalidade, em frequência semelhante. Entretanto, pacientes com reações prévias a contrastes iônicos apresentavam menor frequência de sintomas quando usavam contrastes de baixa osmolalidade não iônicos^{13,15}.

Levantado questões sobre a **relação custo-benefício** do uso de contrastes de baixa osmolalidade e a real incidência de reações mais graves com contrastes de alta osmolalidade.

De acordo com Ellis *et al*¹⁶, não é economicamente viável a aplicação de contrastes não iônicos a todos os pacientes. Segundo amplo estudo de Bettmann *et al*¹², o benefício em relação à segurança dos contrastes de baixa osmolalidade é limitado, recomendando-se o seu uso em casos especiais e de maior risco, apenas. Os pacientes a serem beneficiados são aqueles que já tiveram uma reação adversa, aqueles com insuficiência cardíaca congestiva (graus III ou IV) ou os pacientes com mais de um fator de risco. De acordo com o mesmo autor, a aplicação de contrastes de baixa osmolalidade não iônicos apresenta maior vantagem em procedimentos cardíacos, não apresentando verdadeiros benefícios em outros procedimentos (como estudos venosos). Outros autores^{11,14,15} demonstraram, também, que os meios de contrastes não iônicos podem não ser completamente seguros.

Por outro lado, Levin¹⁷, em estudo da frequência de reações adversas em 11.371 pacientes, propõe o uso seletivo dos contrastes não iônicos de baixa osmolalidade. Palmer¹⁸ avaliou o risco de reações graves e moderadas em 109.546 pacientes que utilizaram contrastes iônicos e não-iônicos. O autor concluiu que é muito mais arriscado o uso de contrastes iônicos em indivíduos sem fatores de risco do que o uso de contrastes não iônicos em indivíduos com algum fator de risco (como alergia grave, doença cardíaca, reação prévia a contrastes, idade avançada e desidratação), qualificando como inaceitável e antiética a exposição de um paciente de baixo risco a meios de contraste iodados iônicos.

Cohan¹⁹ relata a preferência de alguns médicos em utilizar contrastes não-iônicos em todos os pacientes submetidos a exames onde as diferentes fases de impregnação de um tecido precisam ser avaliadas (exemplo: análise de lesões hepáticas, onde se quer observar a fase arterial, a venosa portal e a venosa hepática). Segundo o

74:430-437.

26. Keyzer JJ, Udding H, de Vries K. Measurement of N tau-methylhistamine concentrations in urine as a parameter for histamine release by a radiographic contrast media. *Diagn Imaging Clin Med*. 1984;53:67-72.

27. Larouche D, Vergnaud MC, Sillard B, Soufarapis H, Bricard H. Biochemical markers of anaphylactoid reactions to drugs: comparison of plasma histamine and tryptase. *Anesthesiology*. 1991;75: 945-949.

28. Schwartz LB, Yunginger JW, Miller J, Bokhari R, Dull D. Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J Clin Invest*. 1989;83: 1551-1555.

29. Van der Linden PW, Hack CE, Poortman J, Vivié-Kipp YC, Struyvenberd A, Van der Zwan JK. Insect sting challenge in 138 patients: relation between clinical severity of anaphylaxis and mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol*. 1992; 90:110-118.

30. Manning ME, Steverson DD. Pseudoallergic drug reaction: aspirin, nonsteroidal antiinflammatory drugs, dyes, additives, and preservatives. *Immunol Allergy Clin North Am*. 1991;11:679-694.

31. Van Arsdel PP Jr. Pseudoallergic drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am*. 1984;11:635-644.

32. Grumach AS, Sarti W. Reações adversas a drogas. In: Grumach AS. Princípios e práticas em alergia e imunologia pediátricas, Atheneu, São Paulo, SP. 2001 (no prelo).

33. Eloy R, Corot C, Belleville J. Contrast media for angiography: physicochemical properties, pharmacokinetics and biocompatibility. *Clin Mater*. 1991; 7:89-197.

34. Lasser EC, Lang JH, Lyon SG, Hamblin AE. Changes in complement and coagulation factors in a patient suffering a severe anaphylactoid reaction to injected contrast material: some considerations of pathogenesis. *Invest Radiol*. 1980;15 (suppl 6): S6-S12.

35. Sigle RL, Lieberman P. Measurement of histamine, complement components and immune complex during patient reactions to iodinated contrast material. *Invest Radiol*. 1979;11:98-101.

36. Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, Earl H, Sullivan T. Tryptase levels as an indicator of mast cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Engl J Med*. 1987;316:1622-1626.

37. Swartz LB, Kawahara MS, Hugli TE, Vik D, Fearon DT, Austen KF. Generation of C3a anaphylatoxin from human C3 by human mast cell tryptase. *J Immunol*. 1983;130:1891-1895.

38. Van der Linden PWG, Hack CE, Kerckhaert JAM, Struyvenberd A, Van der Zwan JK. Preliminary report: complement activation in a wasp-sting anaphylaxis. *Lancet*. 1990;2:904-906.

39. Fisher MM, Baldo BA. The incidence and clinical features during anaesthesia in Austrália. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1993;12:97-104.

40. Franken HH, Dubois AEJ, Minkema HJ, Van der Heide S, de Monchy JGR. Lack of reproducibility of a single negative sting challenge response in the assessment of anaphylactic risk in patients with suspected yellow jacket hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93:431-436.

41. Baldo BA, Pham NH. Structure-activity studies on drug-induced anaphylactic reactions. *Chem Res Toxicol*. 1994;7:703-721.

42. Stellato C, de Crescenzo G, Patella V, Mastrorandini P, Mazzarella B, Marone G. Human basophil/mast cell releasability. XI. Heterogeneity of the effects of contrast media on mediator release. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97:838-850.

43. Genovese A, Stellato C, Patella V, Lamparter-Shummert B, Crescenzo AdM, Marone G. Contrast media are incomplete secretagogues acting on human and mast cells isolated from heart and lungs, but not skin tissue. *Int J Clin Lab Res*. 1996;26:192-198.

44. Brasch RC, Caldwell JL. The allergic theory of radiocontrast agent toxicity: demonstration of antibody activity in sera of patients suffering major radiocontrast agent reactions. *Invest Radiol*. 1976;11:347-356.

autor, a justificativa dos médicos baseia-se no fato de que mesmo reações leves poderiam prejudicar a qualidade do exame. Com o objetivo de avaliar essa indicação, Bernardino²⁰ estudou de forma prospectiva e “randômica” a **qualidade de imagem** de 600 tomografias computadorizadas de abdome e a incidência de exames que tiveram de ser repetidos porque o paciente apresentou reações adversas. O autor concluiu que as diferenças apresentadas ([tabela 4](#)) não justificam o uso de contrastes não iônicos com a finalidade de evitar reações adversas durante o exame, pois não houve prejuízo considerável na imagem e nem foi necessário abortar ou repetir um número significativo de estudos com a utilização de contrastes iônicos.

Mecanismos envolvidos nas reações a contrastes iodados

Os quadros alérgicos por drogas estão relacionados a três formas de resposta imunológica: as **reações de hipersensibilidade** decorrentes da ativação farmacológica por determinantes antigênicos da droga; a **reação pseudoalérgica** ou **anafilatóide** e a **resposta auto-imune** induzida por drogas²¹. O reconhecimento e caracterização dos sistemas imunes efetores têm permitido, conseqüentemente, a compreensão dos mecanismos imunopatogênicos induzidos por medicamentos.

Os mecanismos pelos quais ocorrem as reações alérgicas aos meios de contraste iodados são alvo de debates, nos quais, a maior divergência decorre da caracterização da reação como anafilática (com reações imunológicas de hipersensibilidade tipo I) ou anafilatóide (com ativação direta dos sistemas efetores e liberação dos mediadores). Embora o mecanismo pelo qual ocorreram as reações seja discutido, a consequência da reação é semelhante, com a ativação de mastócitos e basófilos e eliminação de seus mediadores, variando em intensidade de acordo com o mecanismo desencadeante²².

Diversas evidências sugerem que os meios de contrastes iodados podem desencadear uma resposta imune **pseudoalérgica** (ou anafilatóide) assim como uma **hipersensibilidade imediata** (reação anafilática).

Um dos mecanismos efetores mais poderosos do sistema imune decorre de uma reação iniciada pela imunoglobulina E (IgE) sobre os mastócitos teciduais e basófilos, seus análogos circulantes no sangue. Quando o antígeno se liga às imunoglobulinas pré-fixadas à superfície dessa célula, há uma liberação rápida de mediadores que, coletivamente, determinam aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação, contração da musculatura lisa brônquica e visceral e inflamação local. Essa reação é chamada de **hipersensibilidade imediata ou do tipo I**, pois começa rapidamente, poucos minutos após a provocação pelo antígeno. Na forma sistêmica mais extrema essa reação, denominada de anafilaxia, os mediadores liberados podem provocar constrição das vias respiratórias e produzir colapso

45. Kanny G, Maria Y, Mentre B, Moneret-Vautrin DA. Case report: recurrent anaphylactic shock to radiographic contrast media-evidence supporting an exceptional IgE-mediated reaction. *Allerg Immunol (Paris)*. 1993;25:425-430.

46. Wakkers-Garritsen BG, Houwerziji J, Nater JP, Wakkers PJM. IgE-mediated adverse reactivity to a radiographic contrast medium. *Ann Allergy*. 1976;11:347-356.

47. Nilsson R, Ehrenberg L, Fedorcsak I. Formation of potential antigens from radiographic contrast media. *Acta Radiol*. 1987;28:473-477.

48. Marshall GD, Lieberman PL. Comparison of three pretreatment protocols to prevent anaphylactoid reactions to radiocontrast media. *Ann Allergy*. 1991;67:70-74.

49. Lasser EC, Berry CC, Talner LB. Pretreatment with corticosteroids to alleviate reactions to intra-venous contrast material. *N Engl J Med*. 1987; 317:845-849.

50. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet*. 1977;1:466-468.

51. Madowitz JS, Schweiger MJ. Severe anaphylactoid reactions to radiographic contrast media: recurrence despite premedication with diphenhydramine and prednisone. *JAMA*. 1979;241:2813-2815.

Endereço para correspondência

Mauro E. C. Gracitelli
Rua Corrientes, 68 / 82 - Lapa
05076-010 - São Paulo - SP
Fax: 0XX-11-3081.7190
E-mail: mgracitelli@uol.com.br

cardiovascular, levando o paciente à morte. É importante destacar o conceito de que os indivíduos predispostos a manifestar fortes respostas de hipersensibilidade são considerados atópicos²³.

A típica seqüência de eventos na hipersensibilidade imediata é como se segue: 1) produção de IgE em resposta à primeira exposição ao antígeno, 2) ligação da IgE aos receptores para Fc específicos nas superfícies dos mastócitos e dos basófilos, e 3) interação do antígeno reintroduzido com a IgE ligada, induzindo a 4) ativação das células e liberação de mediadores, alguns dos quais acumulados nos grânulos citoplasmáticos dos mastócitos e basófilos²³.

Larouche *et al*, analisando somente reações graves imediatas a contrastes iodados verificaram diversas características típicas de reações mediadas por IgE, incluindo-as como reação anafilática (**hipersensibilidade imediata**)¹³. Todos os sinais observados foram caracterizados como resultantes da ação da **histamina** nos receptores H1 e H2, conseguindo detectar concentrações de histamina 1.000 vezes mais elevadas nas reações graves imediatas¹³, com níveis decrescentes com o decorrer do tempo de coleta^{25,26}. Larouche *et al*, observaram, ainda, que os níveis da **triptase** sangüínea (liberada imediatamente nos tecidos pelos mastócitos) estavam aumentados e os picos condiziam com a gravidade da reação. Diferentemente da histamina, os níveis continuavam em valor patológico por horas e indicavam uma de-granulação maciça dos mastócitos. Resultados semelhantes foram encontrados em pacientes que sofreram uma picada de abelha ou uma reação a relaxante muscular, que são mecanismos comprovados de hipersensibilidade imediata (com IgE específicas)²⁷⁻²⁹.

As reações pseudo-alérgicas consistem na ativação farmacológica dos sistemas imunes efetores, resultando em sintomas clínicos que lembram ou são muito semelhantes à ativação por imunoglobulina E (hipersensibilidade imediata) do sistema imune^{21,30,31}. Uma das características típicas da reação pseudoalérgica é o “fenômeno da primeira dose”: a primeira exposição a uma dose recomendada da substância (no caso, o contraste) pode causar uma reação²¹. Este fenômeno deve ser diferenciado da exposição oculta a antígenos da substância, que pode gerar sensibilização (por produção de imunoglobulinas) e simular o “fenômeno da primeira dose”. Outra característica típica das reações pseudoalérgicas é a habilidade dos agentes em causarem uma ativação previsível do sistema efetor em modelos experimentais, permitindo sua diferenciação de reações idiossincráticas. A reação pseudoalérgica parece, também, não estar relacionada a alérgenos como haptenos ou antígenos completos³².

As reações anafilatóides podem ser desencadeadas pelos seguintes mecanismos: ativação direta de mastócitos e basófilos, anafilatoxinas derivadas do sistema

complemento e alterações no metabolismo do ácido araquidônico³². Segundo diversos autores, o mecanismo pelo qual as reações anafilatóides ocorrem não está completamente elucidado.



Tabela 1 – Meios de contraste radiológicos.

Opacidade	Classificação e substâncias		Uso
Contrastes negativos	Gases		Tubo gastrointestinal
Contrastes positivos	Sulfato de bário		Tubo gastrointestinal
	Contrastes iodados hidrossolúveis	Iônicos de alta osmolalidade	Exames do aparelho urogenital, exames intravasculares, mielografia, histerossalpingografia, amniografia, colangiografia, artrografia
		Iônicos de baixa osmolalidade	
Não iônicos de baixa osmolalidade			

Fonte: adaptado de Bettmann *et al*¹³

(a) Por definição, a osmolalidade é uma função que representa o número de partículas de uma solução (independente de sua carga elétrica ou massa) por unidade de volume (mOsm/kg de água). Com isso, a osmolalidade representa o poder osmótico que a solução exerce sobre as moléculas de água sendo influenciada pela concentração, peso molecular, efeitos de associação/dissociação e hidratação da substância química utilizada.

Tabela 2 – Manifestações anafiláticas e anafilatóides das reações aos meios de contraste.

Manifestação (% sobre casos totais)	Meio de contraste		
	Iônico	Não iônico	Iônico de baixa osmolalidade
Cutânea	62,6	36,0	48,1
Rinite	7,5	4,0	5,7
Edema facial	7,5	4,8	6,6
Dispneia	11,3	12,9	6,8

Fonte: adaptado de Lasser *et al*¹⁴.

Tabela 3 – Frequência das reações adversas a contrastes iodados.

Reação (por milhão de exames)	Meio de contraste		
	Iônico	Não iônico	Iônico de baixa osmolalidade
Total de reações	193,77	44,44	142,52
Reações graves	37,44	10,52	33,61
Reações fatais	3,90	2,07	6,39

Fonte: adaptado de Lasser *et al*¹⁴.

Tabela 4 – Qualidade do exame radiológico em pacientes com reação prévia a contrastes.

Contraste	Exames repetidos	Exames terminados	Ótima qualidade	Adequado
Iônico	3,0%	94%	62%	97,7%
Não iônico	0,7%	97%	71%	99,6%

Fonte: Bernardino²⁰.

[\[Home Page SBAI\]](#) [\[Índice Geral\]](#) [\[Índice do Fascículo\]](#)

A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.
Copyright 2001- SBAI -Av. Prof. Ascendino Reis, 455 - São Paulo - SP - Brasil - CEP: 04027-000