

- **Estudo das alterações neurológicas em cães submetidos à mielografia, utilizando os meios de contrastes iopamidol e iohexol**
- *Study of neurological alterations in dogs submitted to myelography using iopamidol and iohexol as contrast media*
- *Estudio de las alteraciones neurológicas en perros sometidos a una mielografía utilizando los medios de contrastes iopamidol e iohexol*

* **Luiz Carlos Vulcano**¹ - CRMV-SP - n° 3168-v
Flávio Augusto M. dos Santos² - CRMV-SP - n° 10.746-v
Rodrigo Mannarino³ - CRMV-SP - n° 11.249-v
Mariângela L. Cruz⁴ - CRMV-SP - n° 8211-v

* Faculdade de Medicina Veterinária e
Zootecnia - Unesp
Departamento de Reprodução Animal e
Radiologia Veterinária
Rubião Júnior - s/n
CEP: 18618-000 - Botucatu - SP

¹ Professor Doutor do Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária – FMVZ – UNESP- Botucatu.

² Médico Veterinário Residente (R2) na área de Radiologia Veterinária – FMVZ – UNESP - Botucatu.

³ Médico Veterinário Residente (R2) na área de Anestesiologia Veterinária – FMVZ – UNESP – Botucatu.

⁴ Professor Assistente do Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária – FMVZ – UNESP - Botucatu.

RESUMO

Este estudo objetivou avaliar os efeitos colaterais do emprego do iopamidol e do iohexol nos exames mielográficos com e sem retirada de líquido. Foram utilizados 24 cães, fêmeas, sadias do canil da FMVZ - UNESP - Botucatu, com peso médio de 15kg. O protocolo anestésico consistiu de levopromazina como pré-anestésico e tiopental como anestésico. A punção do espaço subaracnóide foi realizada na cisterna magna com agulha 30x8 e a dose de contraste utilizada foi de 0,3ml/kg. Os animais foram divididos aleatoriamente em quatro grupos: G1, sem retirada de líquido e emprego do iopamidol; G2, com retirada de líquido e emprego do iopamidol; G3, sem retirada do líquido e emprego do iohexol, e G4, com retirada de líquido e emprego do iohexol. Os animais foram avaliados quanto aos movimentos involuntários e repetitivos das articulações, movimentos de cabeça, movimentos tônicos-clônicos, rigidez muscular, vocalização, salivação, midríase, e convulsão. Os animais dos grupos G1 e G2 apresentaram alto índice de convulsão (66.6%) e o tempo entre a administração do contraste e o aparecimento dos sintomas neurológicos foi menor para o G2.

Palavras-chave: Alterações neurológicas. Mielografia. Cães. Iopamidol. Iohexol.

Introdução e Revisão de Literatura

A mielografia consiste no exame radiográfico contrastado da medula espinhal e das raízes nervosas emergentes, mediante administração de um meio de contraste radiopaco no espaço subaracnóide (LEUCOUTEUR; CHILD, 1992). Esta técnica permite definir a localização e a natureza do envolvimento da medula espinhal, sendo indicada quando, no exame radiográfico simples, a lesão não é visível ou quando aparecem lesões múltiplas, fazendo-se necessário determinar qual lesão é mais significativa clinicamente e verificar a existência de compatibilidade entre os sinais clínicos e radiográficos (BRAWNER, 1993).

Um aspecto importante a ser considerado quando o animal é submetido à mielografia é o protocolo anestésico, uma vez que a anestesia pode alterar o limiar convulsivo do animal. Os fenotiazínicos são contra indicados para os procedimentos mielográficos, pois reduzem o limiar convulsivo, acarretando um aumento da frequência de convulsão, proporcionando uma recuperação desfavorável ao animal (SANDE, 1992). Atualmente vem sendo amplamente utilizado nesses casos o diazepam pelo seu efeito anticonvulsivante.

Estudos realizados demonstraram a influência do protocolo anestésico na frequência das convulsões após

a realização da mielografia e, avaliando-se seis procedimentos diferentes, foi observado que, ao se utilizar o pentobarbital como agente indutor da anestesia (5mg/kg) e o metoxifluorano para a sua manutenção, ocorreu redução significativa da frequência das convulsões, mas o mesmo não ocorreu ao se utilizar para a manutenção anestésica o halotano (WIDMER et al., 1992).

Além da influência do agente anestésico no desencadeamento das convulsões, deve-se levar em conta o meio de contraste a ser utilizado, a via e técnica de administração, composição química do contraste, o aumento de pressão no espaço subaracnoideo e as condições gerais do paciente.

O iohexol e o iopamidol são meios de contrastes utilizados na rotina da mielografia por serem menos neurotóxicos, apresentarem baixa osmolaridade e, uma vez que são não-iônicos, por reduzirem as convulsões após mielografia (FATONE et al., 1997; OLSEN, 1994). Estudos com esses compostos mostraram que são excelentes contrastes para uso em cães e gatos, apresentando poucos efeitos colaterais. São recomendados na concentração de 180 a 300mg/ml, na dose de 0,25 a 0,45 ml/kg, e as convulsões, pouco comuns, que porventura ocorrerem, são controladas pelo emprego do diazepam (BRAWNER, 1993).

Estudos comparativos entre o iohexol com o iotrolan na realização de mielografias em cães mostraram que nenhum dos animais apresentou convulsão,

hipertermia ou outras alterações neurológicas nos cinco dias que foram mantidos em observação após o procedimento (VAN BREE; VAN RIJSSEN; VAN HAM, 1991).

Em um estudo no qual se utilizaram 15 cães com sintomas neurológicos, divididos em três grupos de cinco animais, para comparar o iohexol, o iopamidol e o metrizamide, concluiu-se que o iohexol é mais seguro que o iopamidol, e este, por sua vez, é melhor que o metrizamide. Em todos que receberam a acepromazina como medicação pré-anestésica não foram observados efeitos colaterais (WHEELER; DAVIES, 1985).

As reações adversas ocorridas com o uso de iohexol e iopamidol incluíram, respectivamente, 7% e 11% de convulsões, 2% e 4% de sinais neurológicos e 4% e 6% de recuperação prolongada (WIDMER, 1992). Estudo realizado com 50 cães com sinais de enfermidade nervosa submetidos à mielografia com iopamidol, mostrou a ocorrência de convulsão durante a recuperação anestésica (BUTTERWORTH; GIBBS, 1992).

O tipo de agulha usada para punção pode interferir na ocorrência de efeitos colaterais (PEDERSEN, 1996; PRAGER, 1996), assim como a dose, a concentração e a velocidade de administração do contraste são de fundamental importância para o sucesso do procedimento (LEWIS; HOSGOOD, 1992; ROBERTS; SELCER, 1993).

Este estudo teve como objetivo avaliar tanto os efeitos colaterais neurológicos do iopamidol e do iohexol em cães submetidos à mielografia, como também a influência do aumento de pressão no espaço subaracnóide nos grupos dos animais que não foram submetidos à retirada prévia de líquido antes da administração do contraste.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizadas 24 cadelas, sem raça definida (srd), adultas, com 15 kg de peso médio provenientes do canil da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – FMVZ, submetidas a jejum alimentar e hídrico de 12 horas. Todos os animais foram avaliados previamente quanto às suas condições clínicas para serem submetidos ao experimento, receberam levomepromazina^a (0,5 mg/kg/IV) como medicação pré-anestésica; após 15 minutos foram induzidos à anestesia geral com o thionembital^b (12,5 mg/kg/IV). Feita a tricotomia e anti-sepsia da região cervical dorsal no segmento da cisterna magna, foi realizada a punção subaracnoidea com agulha 30 x 8, retirou-se líquido na

quantidade de 1ml/5kg/peso, nos grupos sorteados para a retirada. O meio de contraste Iopamiron^c e Omnipaque^d foi injetado na cisterna magna no espaço subaracnóide, na dose de 0,3 ml/kg, com a velocidade de administração de 1ml/minuto, com pressão constante e a cabeça mantida elevada em relação à coluna cervical, a fim de evitar a perfusão do contraste para os ventrículos; em seguida radiografou-se a coluna cervical nas posições laterolateral e ventrodorsal. Foi tomado o tempo entre o fim da aplicação do meio de contraste e o aparecimento dos primeiros sintomas neurológicos.

Grupos experimentais:

Os animais foram divididos aleatoriamente em 4 grupos de seis animais cada.

Grupo 1 (G1): os animais foram submetidos à mielografia sem retirada de líquido utilizando o meio de contraste iopamidol.

Grupo 2 (G2): os animais foram submetidos à mielografia com retirada de líquido utilizando o meio de contraste iopamidol;

Grupo 3 (G3): os animais foram submetidos à mielografia sem retirada de líquido utilizando o meio de contraste iohexol;

Grupo 4 (G4): os animais foram submetidos à mielografia com retirada de líquido utilizando o meio de contraste iohexol.

a- Levomepromazina - Neozine^(R) - Rodhia. São Paulo-SP.

b- Pentobarbital - Thionembital^(R) - Abbot - Laboratórios do Brasil Ltda. São Paulo-SP

c- Iopamidol – Iopamiron^(R) - Schering do Brasil, Química e Farmacêutica Ltda. São Paulo – SP.

d- Omnipaque – Omnipaque^(R) - Sanofi Winthrop Farmacêutica Ltda. Rio de Janeiro – RJ.

e- Diazepam - Diazepan^(R) - União Química Farmacêutica Nacional S.A. São Paulo – SP.

Período de Recuperação Anestésica

Os animais foram avaliados até a completa recuperação anestésica, quando foram analisados os seguintes parâmetros: ocorrência de movimentos involuntários e repetitivos das articulações, movimentos de cabeça, movimentos tônico-clônicos, rigidez muscular, vocalização, salivação, midríase, convulsão e outros sinais nervosos.

Os animais que apresentaram sintomatologia nervosa receberam 0,35 mg/kg/IV de diazepam^e, sendo repetida a dose até três vezes. Nos animais em que a

sintomatologia nervosa persistiu após o uso de diazepam (LEWIS; HOSGOOD, 1992), foram administrados 15 mg/kg/IV de thionembital (BUTTERWORTH; GIBBS, 1992).

RESULTADOS

Verificou-se neste estudo que, no grupo G1, dos seis animais que receberam iopamidol (sem retirada de líquido), quatro apresentaram episódios convulsivos, e um animal apresentou opistótono; no grupo G2 (iopamidol com retirada de líquido), dos seis animais avaliados, quatro apresentaram convulsão, e um, movimento de pedalagem e mioclonia. Nos grupos de animais que receberam iohexol, G3 e G4 sem e com retirada do líquido, respectivamente, nenhum animal apresentou convulsão; apenas um animal de cada grupo apresentou movimento de pedalagem.

Na avaliação do tempo entre o final da administração do contraste e o aparecimento dos sintomas neurológicos, observou-se que a média do tempo para o surgimento dos sintomas foi ligeiramente superior nos animais em que não foi retirado o líquido (G1=21,2 min), em comparação àqueles em que se retirou o líquido previamente (G2=16,6 min).

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

O iopamidol e o iohexol são os meios de contrastes utilizados para procedimentos mielográficos em cães; apresentam uma maior segurança, por não conterem as glicosaminas que interferem no metabolismo da glicose que elevam a incidência de convulsões nos animais (WIDMER et al., 1992). A levomepromazina não deve ser administrada como fármaco pré-anestésico em cães submetidos à mielografia por induzir a diminuição do limiar convulsivo (LUMB; JONES, 1996), predispondo o surgimento de efeitos neurológicos indesejáveis e por potencializar as possíveis alterações adversas induzidas pelos contrastes sob estudo. Neste experimento, os animais tratados com iopamidol, apresentaram um elevado índice de convulsão (66,6%), resultado semelhante ao obtido em cães submetidos à mielografia com o mesmo contraste

(BUTTERWORTH; GIBBS, 1992). Também, a retirada do líquido no volume de 1ml/5kg/peso nos animais que receberam o iopamidol não diminuiu o índice de convulsões, quando comparado ao grupo sem a retirada do líquido, demonstrando que o aumento da pressão do fluido cerebroespinal, não é um fator preponderante no desencadeamento de sintomatologia nervosa.

Já os grupos G3 e G4, nos quais foi utilizado o meio de contraste iohexol, os animais não apresentaram sinais de convulsão, resultado igual ao encontrado na maior parte da literatura (WHEELER; DAVIES, 1985), embora há estudos que relatem o encontro de convulsão numa porcentagem menor para os animais que receberam iohexol quando comparados àqueles que receberam iopamidol, cujo tempo de retorno anestésico foi também mais prolongado. A não retirada de líquido do animais do G4, para a realização da mielografia não demonstrou ser um fator preponderante no desencadeamento de convulsões, ainda que o meio de contraste tenha levado a um aumento da pressão do fluido cerebroespinal

Relatos sugerem que o tipo e a posição da agulha têm impacto significativo na frequência de reações adversas (MALY et al., 1995b). Neste experimento, nos grupos que não apresentaram convulsões, G3 e G4, nos quais se utilizou agulha 30 x 8 e um procedimento padrão no ato da punção do forame magno até atingir o espaço subaracnóide, não foram observadas tais reações.

Os dois meios de contraste apresentaram adequada radiopacidade, difusão e miscibilidade com o líquido, proporcionando ótimo contraste do canal medular, resultados semelhantes aos obtidos na literatura (WIDMER et al., 1992).

Os resultados deste estudo permitiram concluir que, o uso do iohexol nas condições em que foi utilizado, representa a melhor opção como meio de contraste para os procedimentos mielográficos em cães, quando comparado ao iopamidol; com os animais apresentando melhor recuperação anestésica, menor ocorrência de efeitos indesejáveis adversos, e também não mostra reações desfavoráveis, quanto aos procedimentos de não retirar 1ml/5kg/peso do líquido antes da injeção do meio de contraste.

AGRADECIMENTO

Aos alunos de Pós-Graduação da Disciplina de Radiologia Experimental ano 1999 da FMVZ – UNESP – Botucatu.

SUMMARY

The objective of this study was to evaluate the side effects of the use of iopamidol and iohexol in myelography, with and without cerebrospinal fluid (CSF) removal. Twenty-four healthy female dogs, with an average weight of 15 kg, were studied. Methotrimeprazine was used to sedate the dogs; thiopental to induce anesthesia. The subarachnoid space was tapped through the atlanto-occipital space with a 30 x 8 needle and a 0.3 ml volume of contrast injected. The dogs were randomly divided into four groups: G1 (without CSF removal, iopamidol was used); G2 (with CSF removal, iopamidol was used); G3 (without CSF removal, iohexol was used); G4 (with CSF removal, iohexol was used). Involuntary limb and head movements, tonic-clonic contractions, muscular rigidity, vocalization, salivation, mydriasis and seizures were recorded. A 66.66% incidence of seizures was found in G1 and G2. It was also found that time between the administration of contrast and onset of neurological symptoms was shorter in G1.

Key words: Neurological effects. Myelography. Dogs. Iopamidol. Iohexol.

RESUMEN

Este estudio objetivó evaluar los efectos secundarios del empleo del iopamidol y del iohexol en los exámenes mielográficos con y sin retirada de liquor. Se utilizaron 24 hembras, saludables del criadero de la FMVZ - UNESP - Botucatu, con un peso promedio de 15kg. El protocolo anestésico consistió en levopromazina como preanestésico y tiopental como anestésico. La punción del espacio subaracnoide se realizó en la cisterna magna con una aguja 30x8 y la dosis de contraste utilizada fue de 0,3ml/kg. A los animales se les separó al azar en cuatro grupos: G1 sin retirada de liquor y empleo del iopamidol, G2 con retirada de liquor y empleo del iopamidol, G3 sin retirada del liquor y empleo de iohexol y G4 con retirada del liquor y empleo de iohexol. Los estudios efectuados aquilataron los movimientos involuntarios y repetitivos de las articulaciones, movimientos de cabeza, movimientos tónicos-clónicos, rigidez muscular, vocalización, salivación, midriasis y convulsión. Los animales de los grupos G1 y G2 acusaron un alto índice de convulsión (66.6%), siendo que el tiempo entre la administración del contraste y la aparición de los síntomas neurológicos fue inferior para el G2.

Palabras clave: Alteraciones neurológicas. Mielografía. Perros. Iopamidol. Iohexol.

REFERÊNCIAS

BRAWNER, W. R. *Neuroradiology*. In: SLATTER, D. **Textbook of small animal surgery**. 2nd ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1993. v. 1, chap. 70, p. 1008-1022

BUTTERWORTH, S. J.; GIBBS, C. A review of the usefulness of

myelography in 50 dogs. **Veterinary Record**, v. 130, n. 21, p. 534-536, 1992.

FATONE, G. et al. Myelography in the dog with non-ionic contrast media at different iodine concentrations. **Journal Small Animal Practice**, v. 38, n. 7, p. 292-294, 1997.

LECOUITEUR, A. R.; CHILD, G. Moléstias da Medula Espinhal. In: ETTINGER, S. J. **Em tratado de medicina interna veterinária**. 3. ed. São Paulo: Manole, 1992. v. 2, p. 655-736.

LEWIS, D. D.; HOSGOOD, G. Complications associated with the use of iohexol for myelography of the cervical vertebral column in dogs; 66 cases. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 200, n. 9, p. 1381-1384, 1992.

LUMB, W. V.; JONES, E. W. **Veterinary anesthesia**. 3rd ed. Philadelphia: Lea Febiger, 1996. 928 p.

MacNAMARA, J. O. Drugs effective in the Therapy of the Epilepsies. In: GOODMAN & GILMAN. **The pharmacological basis of therapeutics**. [S.l.]: International Edition, 1996. Chap.20, p. 461-86.

MALY, P. et al. Adverse reactions in myelography: correlation between animal research and clinical practice. **Acta. Radiol.**, v. 399, p. 230-237, 1995b. Supplement.

OLSEN, J. Seizures after myelography with iopamidol. **Am. J. Emerg. Med.**, v. 12, n. 3, p. 329-330, 1994.

PEDERSEN, O. N. Use of a gauge Whitacre needle to reduce the incidence of side effects after lumbar myelography. **Eur. Radiol.**, v. 6, n. 2, p. 184-187, 1996.

PRAGER, J. M. et al. Spinal headaches after myelograms: comparison of needle types. **Am. J. Roentgenol.**, v. 165, n. 5, p. 1289-1292, 1996.

ROBERTS, R. E.; SELCER, B. A. Myelography and epidurography. **Veterinary Clinics North America: Small Animal Practice**, v. 23, n. 2, p. 307-329, 1993.

SANDE, R. D. Radiography, Myelography, Computed Tomography, and Magnetic Resonance Imaging of the Spine. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 22, n. 4, p. 815-821, 1992.

VAN BREE, H.; VAN RIJSSEN, B.; VAN HAM, L. Comparison of nonionic contrast agents iohexol and iotrolan for cisternal myelography in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 52, n. 6, p. 926-933, 1991.

WHEELER, S. J.; DAVIES, J. V. Iohexol myelography in the dog and cat: a series of one hundred cases, and comparison with metrizamide and iopamidol. **Journal Small Animal Practice**. v. 26, p. 247-256, 1985.

WIDMER, W. R. et al. Iohexol and iopamidol myelography in the dog: a clinical trial comparing adverse effects and myelography quality. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 33, n. 6, p. 327-333, 1992.