

## MIELOGRAFIA DE CÃES SADIOS COM O MEIO DE CONTRASTE IOVERSOL. RESULTADOS LIQUÓRICOS E ANATOMO-HISTOPATOLÓGICOS<sup>1</sup>

### MYELOGRAPHY IN NORMAL DOGS WITH IOVERSOL CONTRAST MEDIUM. CEREBROSPINAL FLUID AND ANATOMOHISTOPATHOLOGICAL RESULTS

Luciana Virgínia Costa Sarmento<sup>2</sup> Eduardo Alberto Tudury<sup>3</sup> Miriam Nogueira Teixeira<sup>3</sup>  
Frederico Celso Lyra Maia<sup>4</sup> Éricka Rejane Correia Albuquerque<sup>5</sup>  
Patrícia Karla de Luna Magalhães<sup>6</sup>

#### RESUMO

O meio de contraste ioversol 240mg de iodo(I) por ml foi administrado na dose de 0,5ml/kg de peso por via intracisterna em 30 cães sadios, com o objetivo de verificar as possíveis alterações liquóricas e histopatológicas geradas pelo mesmo. Foram realizadas no líquido, análises físicas, contagens total e diferencial de leucócitos e determinação da concentração total de proteínas. A análise do líquido pós-mielográfica revelou aumento no número de leucócitos totais em três animais e da concentração de proteína em quatro. Alterações histopatológicas foram observadas em dois deles: infiltrado de células inflamatórias mononucleares na fissura ventral e no canal central da medula espinhal e infiltrado discreto de células inflamatórias mononucleares no canal central da medula espinhal, respectivamente. Concluiu-se que a mielografia com o meio de contraste ioversol 240mg I/ml pode causar alterações citológicas e na concentração de proteínas no líquido, e histopatológicas, porém discretas, durante o período estudado.

**Palavras-chave:** diagnóstico neurológico, coluna espinhal, cães.

#### SUMMARY

Ioversol contrast agent, at a concentration of 240mg of iodine/ml, was administered via intrathecal routes to 30

normal dogs at a dose of 0.5ml/kg weight to determine possible cerebrospinal fluid and histopathological changes. Physical analysis, total and differential white cell counts and quantitative protein determination of the cerebrospinal fluid were done. Cerebrospinal fluid analysis revealed increase in the total white cell count in three animals, and protein in four animals of different groups post-myelography. Histopathological changes were seen in spinal cords of two dogs: mononuclear infiltrate in the ventral fissure and in the central canal, and mononuclear infiltrate in the central canal, respectively. Myelography with ioversol 240mg I/ml can cause mild cytological and protein alterations, and histopathological changes under the experimental conditions.

**Key words:** myelography, ioversol, dogs.

#### INTRODUÇÃO

Desde a década de 20, quando a técnica mielográfica começou a ser realizada, os meios de contraste têm evoluído no sentido de promover baixa toxicidade. Sabe-se que os contrastes mais antigos

<sup>1</sup>Projeto financiado pela FACEPE, Humana Produtos Hospitalares, Coopers Brasil Ltda., Laboratórios Konig S.A. e Bayer do Brasil S.A.

<sup>2</sup>Médico Veterinário Autônomo, Mestre. Rua Pedro Antônio da Silva, 37, Piedade, 54400-400, Jaboatão dos Guararapes, Pe. E-mail: lvsarmento@bol.com.br. Autor para correspondência.

<sup>3</sup>Médico Veterinário, Doutor, Professor Adjunto, Departamento de Medicina Veterinária(DMV), Universidade Federal Rural de Pernambuco(UFRPE).

<sup>4</sup>Médico Veterinário, Mestre, Professor Adjunto, DMV, UFRPE.

<sup>5</sup>Médico Veterinário Autônomo.

<sup>6</sup>Acadêmico de Medicina Veterinária, bolsista PIBIC/CNPq.

como o methiodal sódico (RADBERG & WENBERG, 1973) e o etil iodofenilundecilato causavam aracnoidites com reação inflamatória das meninges e medula. O etil iodofenilundecilato, utilizado inicialmente na década de 40, provocava aumento severo de células totais no líquido e teste de Pandy (globulinas) positivo nos indivíduos estudados (WILSON *et al.*, 1976). Esses autores observaram também, alterações histológicas das meninges com infiltrados de linfócitos, monócitos e células plasmáticas nos espaços subdural e subaracnóide. O contraste de meio coloidal *thoratrast* causava infiltrados principalmente de macrófagos e linfócitos (TAYLOR, 1958).

Os meios de contraste mais utilizados atualmente nas medicina humana e veterinária para mielografia são o iohexol e o iopamidol. São produtos hidrossolúveis, não iônicos, e comprovadamente eficazes para diagnóstico, mas ainda associados a leptomeningites brandas (WIDMER, 1989). Nos últimos anos tem-se pesquisado o meio de contraste ioversol na realização de mielografias em humanos. Recentemente, o seu uso tem se estendido à medicina veterinária na concentração de 320mg de iodo(I) por ml, apresentando mínimas reações adversas, quando utilizado em cães. Entretanto, foram observados no líquido aumentos de leucócitos (32 leucócitos/mm<sup>3</sup>) e de proteína (182mg/dℓ), com predomínio de linfócitos (72%) sobre os segmentados (28%) no quarto dias pós-mielografia (TUDURY *et al.*, 1997). Administrando ioversol na concentração de 430mg I/ml, pela via intracisternal a ratos, em doses entre 0,93 a 2,79ml/kg de peso, foi verificada menor toxicidade que a dos contrastes iohexol e iopamidol (RALSTON *et al.*, 1989). Os mesmos autores administraram-no pela via intracisternal em cães anestesiados com tiopental sódico, nas doses de 0,37 e 0,56ml/kg, e não foram constatadas anormalidades macroscópicas à necropsia 14 dias pós-injeção. Na concentração de 240mg I/ml é indicado para mielografias, mas tem sido pouco estudado no que concerne a seus efeitos sobre o líquido céfalo-raquidiano (LCR), as meninges e a medula espinhal.

Objetivou-se com este estudo determinar a neurotoxicidade do meio de contraste ioversol 240mg I/ml injetado na cisterna cerebelomedular para realização de mielografias de cães saudáveis, e se verificam as alterações líquóricas e histopatológicas geradas pelo mesmo.

## MATERIAL E MÉTODOS

O experimento foi realizado nas instalações do Hospital Veterinário do Departamento

de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco. Foram utilizados 30 cães adultos, clinicamente saudáveis, sem distinção de raça e de sexo, com peso variando entre 9 e 12kg, selecionados no Centro de Vigilância Animal do Recife. Os cães foram vacinados com vacina sêxtupla<sup>a</sup> por via subcutânea em dose única e vermifugados com produto oral à base de pamoato de pirantel e praziquantel<sup>b</sup>. A sua alimentação consistiu de ração comercial e água "ad libitum".

Os animais foram separados em três grupos de 10 indivíduos (grupos I, II e III), de acordo com os dias da coleta do LCR (pré e pós-mielografia), sendo esses de 0 e 7, 0 e 14 e 0 e 28 dias para os três grupos respectivamente. Por meio das análises do dia 0, foram determinados os parâmetros de normalidade líquórica considerando-se o método utilizado. Foi utilizado o diazepam<sup>c</sup> a 0,5% na dose de 1mg/kg e após cinco minutos tiopental sódico<sup>d</sup> a 2,5% na dose de 12,5mg/kg, ambos por via intravenosa. Foram realizadas tricotomia e anti-sepsia com álcool iodado da região crânio-cervical dorsal e em seguida os cães foram entubados com sonda oro-traqueal apropriada.

O líquido foi coletado por gotejamento da cisterna cerebelomedular, depositando-o em tubos de vidro estéreis, sendo enviados imediatamente ao Laboratório de Patologia Clínica desta mesma instituição para estudo. Foram realizadas análises físicas, contagens total e diferencial de leucócitos, e concentração total de proteína.

A contagem total de leucócitos foi realizada de acordo com o método descrito por WRIGHT (1978). A contagem diferencial de leucócitos foi feita pelo método da sedimentação descrito por STEINBERG & VANDELDE (1974). A câmara de sedimentação foi confeccionada a partir de um tubo de seringa plástica, cortado e acoplado em lâmina de microscopia com cola de silicone<sup>e</sup>. O LCR foi conservado misturando-o na proporção de 1:1 com soro sanguíneo canino no próprio tubo de seringa. A lâmina foi corada com May-Grumwald e Giemsa.

A análise da concentração total de proteína foi realizada pelo método do sulfossalicílico modificado utilizando uma solução com ácido sulfossalicílico a 3% e padrões de proteína com concentrações de 20mg/dℓ, 40mg/dℓ e 80mg/dℓ. A leitura foi realizada em fotocolorímetro<sup>f</sup>, em absorvância, com filtro 420.

A mesma agulha colocada na cisterna cerebelomedular foi utilizada para a coleta do LCR, e para injetar lentamente o ioversol 240mg I/ml<sup>g</sup>, na dose de 0,5 ml/kg de peso, no espaço subaracnóide. Uma radiografia cervical foi obtida aos cinco

minutos para verificar a correta administração do contraste.

A eutanásia foi realizada aos sete dias para o primeiro grupo, 14 dias para o segundo e 28 dias para o terceiro. Primeiro os animais foram anestesiados com cloridrato de xilazina<sup>h</sup> na dose de 1mg/kg e cloridrato de ketamina<sup>i</sup> na dose de 8mg/kg, com posterior injeção de cloreto de potássio a 10%, todos por via intravenosa. No dia da eutanásia, imediatamente antes da administração do cloreto de potássio, o LCR foi novamente coletado, sendo efetuadas as mesmas análises citadas anteriormente. Os resultados das análises foram submetidos ao Teste *t* de Student para amostras pareadas, com nível de significância de 95%.

Os segmentos cervicais (C1-C7) das medulas espinhais foram coletados, analisados macroscopicamente e fixados em solução tamponada de formol a 10% até o seu processamento histológico. O processamento consistiu em desidratação, diafanização, impregnação e inclusão em parafina. Os cortes foram feitos em micrótomo com espessura de 4µm e em seguida montados em lâminas de microscopia e corados com hematoxilina e eosina. Foi feita a leitura em microscópio óptico à procura de lesões inflamatórias, degenerativas ou necróticas das meninges e medulas espinhais.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

As características físicas do LCR (cor, turbidez e coagulação) apresentaram-se normais e inalteradas em todos os animais. As análises citológicas liquóricas nos períodos pré e pós-mielografia, não demonstraram alterações compatíveis com lesões patológicas significativas, sugerindo baixa neurotoxicidade do ioversol, já citada por RALSTON *et al.* (1989). Pode-se observar, nas tabelas 1 e 2 as médias dos valores encontrados e seus respectivos desvios padrão. Os valores normais de contagem absoluta leucocitária citados por COOK & DENICOLA (1988), CHRISMAN (1992), BAILEY & VERNAU (1997) e MEINKOTH & CRYSTAL (1998) (0 a 8 leucócitos/mm<sup>3</sup>), não condizem com os valores encontrados nesta pesquisa antes da mielografia, que foram de 2 a 18 leucócitos/mm<sup>3</sup>. Na análise pós-mielográfica da contagem absoluta de leucócitos (Tabela 1), apesar das elevações nas médias

Tabela 1 - Contagem total de leucócitos presentes no líquido dos 30 cães antes e após a administração do meio de contraste ioversol.

Grupos (Dias)	Leucócitos /mm <sup>3</sup>	
	Pré-mielografia x ± s	Pós-mielografia x ± s
I: 0-7	5,40±3,30	5,90±3,54
II: 0-14	6,40±5,14	12,90±19,21
III: 0-28	7,90±6,08	19,20±20,97

\*A análise estatística não evidenciou diferença significativa (P≥0,05)

pós-mielográficas dos grupos II e III (14 e 28 dias), essas não foram estatisticamente significativas. Apenas um animal do grupo II e dois animais do grupo III, apresentando respectivamente 66, 56 e 59 leucócitos/mm<sup>3</sup>, foram responsáveis por este aumento, decorrente provavelmente de efeitos irritativos meningeais do meio de contraste, conforme citado por FELDMAN (1989).

As análises pós-mielografia da diferenciação leucocitária (Tabela 2) demonstraram aumento dos linfócitos nos grupos I e II, e de monócitoides no grupo III, porém estatisticamente não significativo. Esse aumento não foi considerado de significado patológico, já que, além de ser discreto, a proporção das células manteve-se dentro da normalidade: 60 a 80% dos leucócitos totais compostos pelos linfócitos e 20 a 40% pelos monócitoides conforme descrito por DUNCAN *et al.* (1987).

CHRISMAN (1992) e MEINKOTH & CRYSTAL (1998) citam 10 a 25mg/dl como valores normais para a concentração total de proteína liquórica cisternal, diferindo dos valores encontrados neste estudo nas análises pré-mielográfica (13-38mg/dl). Segundo CHRISMAN (1992), esses valores podem variar de laboratório para laboratório assim como pelo método utilizado. Os resultados das análises nos grupos I, II e III (Tabela 3), no período

Tabela 2 - Contagem relativa de linfócitos, monócitoides e neutrófilos presentes no líquido antes e após a administração do meio de contraste ioversol em cães.

Grupos (Dias)	Pré-mielografia (%)			Pós-mielografia (%)		
	x ± s			x ± s		
	Linfócitos	Monócitoides	Neutrófilos	Linfócitos	Monócitoides	Neutrófilos
I: 0-7	74,38±6,65	17,44±10,19	8,16±9,92	80,23±7,45	17,70±4,46	2,71±4,86
II: 0-14	72,88±9,97	20,59±7,94	5,95±2,90	76,08±6,93	20,10±6,80	3,80±3,85
III: 0-28	73,62±6,51	23,14±6,27	3,22±2,79	70,41±7,57	26,05±7,17	3,52±3,60

\*A análise estatística não evidenciou diferença significativa (P≥0,05)

pós-mielografia, evidenciaram elevações discretas e estatisticamente não significativas. No grupo I, três animais apresentaram respectivamente 50,4; 40,8 e 66mg/dℓ e no grupo III apenas um animal apresentou 39,6mg/dℓ de proteína líquórica, o que sugere discreta irritação das meninges. Os animais que apresentaram alterações citológicas não foram os mesmos que apresentaram alterações protéicas. Aumento do número de células do líquor (linfócitos, monocitóides ou neutrófilos) pode ser acompanhado ou não de aumento na concentração de proteína total e vice-versa (MEINKOTH & CRYSTAL, 1998). Alterações citológicas e protéicas do LCR semelhantes àsquelas aqui encontradas, já tinham sido citadas por TUDURY *et al.* (1997) em animais submetidos a mielografia com o ioversol, mas que após o procedimento não vieram a apresentar efeitos adversos neurológicos nem lesões histopatológicas.

Na análise macroscópica das medulas espinhais cervicais (C1-C7), foi observada a presença de sangue na porção cranial e abaixo das meninges em 13 das 30 medulas estudadas, sete do grupo I, uma do grupo II e cinco do grupo III. Esse achado foi associado à punção (MAYHEW & BEAL, 1980; COLES, 1984; COOK & DENICOLA, 1988) e também a extravasamentos sanguíneos citados por PALMER (1990) e SULLIVAN (1993), adquiridos do plexo vertebral interno quando as medulas foram separadas da cabeça por secção na junção atlanto-occipital. Nos estudos histopatológicos constataram-se hemorragias subdurais e subaracnóideas, confirmando os achados macroscópicos. Hemorragia também foi observada na substância cinzenta de duas medulas do grupo I, relacionando-se este fato à técnica de sua retirada do canal vertebral. As hemorragias encontradas não foram relacionadas ao meio de contraste, já que, conforme descrito por WELLER (1984), sete dias após uma hemorragia, as hemácias estariam ausentes devido à hemólise e remoção pelos macrófagos. Foi verificada congestão discreta nas substâncias branca e cinzenta, em 13 medulas, sendo cinco do grupo I, três do grupo II e cinco do grupo III, acreditando-se que tenham decorrido de efeitos depressores cardíacos e vasculares dos fármacos anestésicos e de eutanásia, conforme citados por JONES *et al.* (1977) e HALL & CLARKE (1983). Em uma medula do grupo II, foram observados infiltrados discretos de células inflamatórias mononucleares na fissura ventral e no canal central (Figura 1), e em outra medula do grupo III, infiltrados discretos de células inflamatórias

Tabela 3 - Concentrações totais de proteínas presentes no líquor antes e após a administração do meio de contraste ioversol em cães.

Grupos (Dias)	Proteínas Totais (mg/dℓ)	
	Pré-mielografia x ± s	Pós-mielografia x ± s
I: 0-7	26,4±7,20	33,40±15,57
II: 0-14	21,10±3,35	23,40±6,43
III: 0-28	23,20±6,57	28,90±7,00

\* A análise estatística não evidenciou diferença significativa ( $P \geq 0,05$ )

mononucleares no canal central (Figura 2). Sugere-se que esses achados estejam relacionados com o meio de contraste, já que também foram observados por TAYLOR (1958) e WILSON *et al.* (1976) utilizando o *thoratrast* e etil iodofenilundecilato respectivamente. No entanto, não indicaram irritabilidade ou neurotoxicidade significativas tendo em conta serem discretos quando comparados com os achados relacionados a esses outros autores e considerando-se que somente dois de 30 animais vieram a exibir infiltrado de células inflamatórias. Atribui-se parte dessa inocuidade, também observada por TUDURY *et al.* (1997), à rápida eliminação do ioversol do espaço subaracnóide.

## CONCLUSÃO

O meio de contraste ioversol 240mg I/mℓ, quando injetado na cisterna cerebelomedular para a realização de mielografias em cães, apresenta baixa

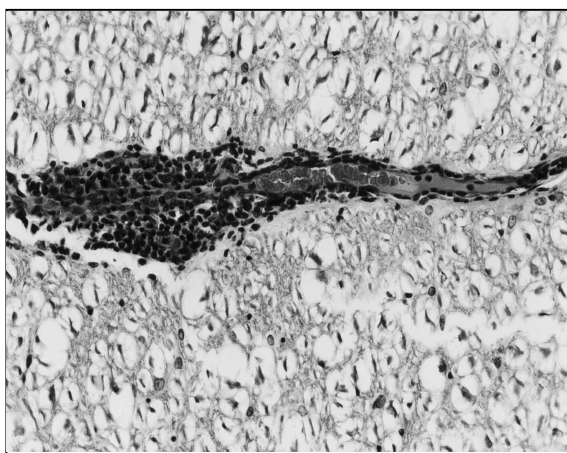


Figura 1 - Fotomicrografia da medula espinhal de cão do grupo II submetido à mielografia com o meio de contraste ioversol. Nota-se infiltrado de células inflamatórias mononucleares na fissura ventral e no canal central da medula espinhal. (Coloração Hematoxilina-Eosina, 342X).

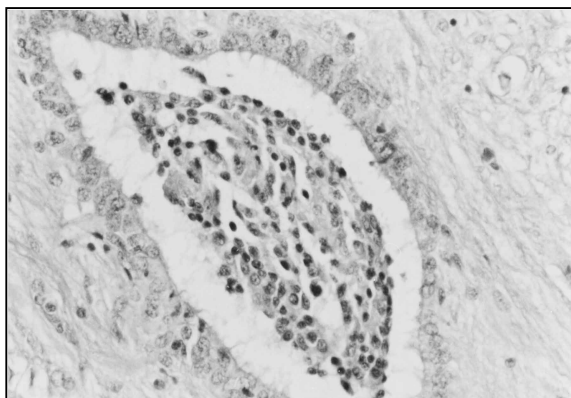


Figura 2 - Fotomicrografia da medula espinhal de cão do grupo III submetido à mielografia com o meio de contraste ioversol. Nota-se Infiltrado de células inflamatórias mononucleares no canal central da medula espinhal. (Coloração Hematoxilina-Eosina, 548X).

neurotoxicidade, sem elevar estatisticamente as contagens absoluta e diferencial dos leucócitos e os níveis de proteína total, evidenciando raras e discretas alterações histopatológicas das meninges e medula espinhal.

#### FONTES DE AQUISIÇÃO

- <sup>a</sup> Tissuvax 6-Mallinckrodt Veterinary. Coopers Brasil Ltda. Campinas-SP  
<sup>b</sup> Drontal-Bayer do Brasil S.A. São Paulo-SP  
<sup>c</sup> Diazepam-União Química Farmacêutica Nacional S.A. Embu-Guaçu-SP  
<sup>d</sup> Tiopental-Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Itapira-SP  
<sup>e</sup> Dow Corning do Brasil Ltda. Hortolândia-SP  
<sup>f</sup> Analyser 500s-Analyser Comércio Indústria Ltda. Mandaqui-SP  
<sup>g</sup> Optiray@240-Mallinckrodt Medical Inc. Humana Produtos Hospitalares Ltda. Rio de Janeiro-RJ  
<sup>h</sup> Kensol®- Laboratórios König S.A. São Paulo-SP  
<sup>i</sup> Vetanarcol®- Laboratórios König S.A. São Paulo-SP

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAILEY, C.S., VERNAU, W. Cerebrospinal fluid. In: KANEKO, J.J., HARVEY, J.W., BRUSS, M.L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. San Diego : Academic, 1997. Cap.27, p.785-827.
- CHRISMAN, C.L. Cerebrospinal fluid analysis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.22, n.4, p.781-809, 1992.
- COLES, E. H. **Patologia clínica veterinária**. 3ed. Rio de Janeiro : Manole, 1984. Cap.15: Fluido cerebrospinal: p.367-381.
- COOK, J.R., DENICOLA, D.B. Cerebrospinal fluid. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.18, n.3, p.475-499, 1988.
- DUNCAN, J.R., OLIVER, J.R., MAYHEW, I.G. Laboratory examinations. In: OLIVER, J.E., HOERLEIN, B.F., MAYHEW, I.G. **Veterinary neurology**. Philadelphia : Saunders, 1987. Cap. 3, p.57-64.
- FELDMAN, B.F. Cerebrospinal fluid. In: KANEKO, J.J. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 4.ed. San Diego : Academic, 1989. Cap. 27, p.835-865.
- HALL, L.W., CLARKE, K.W. **Veterinary anaesthesia**. 8ed. London : Baillière Tindal, 1983. 417p.
- JONES, A.B., BOOTH, N.H., Mc. DONALD, L.E. **Veterinary pharmacology and therapeutics**. 4 ed. Iowa : Iowa State University, 1977. 1380p.
- MAYHEW, I.G., BEAL, C.R. Techniques of analysis of cerebrospinal fluid. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.10, n.1, p.155-176, 1980.
- MEINKOTH, J.H., CRYSTAL, M.A. Cerebrospinal fluid analysis. In: COWELL, R.L, TYLER, R.D., JAMES, H.M. **Diagnostic cytology and hematology of the dog and the cat**. 2.ed. Saint Louis : Mosby, 1998. Cap.11, p.125-141.
- PALMER, A.C. The use and principles of neuropathology for clinicians. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v.1, n.1, p.48-58, 1990.
- RADBERG, C., WENBERG, E. Late sequelae following myelography with water-soluble contrast media. **Acta Radiologica Diagnosis**, v.14, n.5, p.507-512, 1973.
- RALSTON, W.H., ROBBINS, M.S., COVENEY, J. R., *et al.* Acute and subacute toxicity studies of ioversol in experimental animals. **Investigative Radiology**, v.24, n.1, p.2-9, 1989.
- STEINBERG, S.A., VANDELVELDE, M. A comparative study of two methods of cytological evaluation of spinal fluid in domestic animals. **Folia Veterinaria Latina**, v.4, p.235-250, 1974.
- SULLIVAN, N.D. The nervous system. In: JUBB, K.V.F., KENNEDY, P.C., PALMER, N. **Pathology of domestic animals**. 4ed. San Diego : Academic, 1993. Cap. 3, p.201-338.
- TAYLOR, D.C. The pathological effects of thorotrast myelography in the dog. **Journal of Comparative Pathology and Therapeutics**, v.68, p.213-219, 1958.
- TUDURY, E.A., ARIAS, M.V.B., CAMARGO, P.L., *et al.* Meio de contraste ioversol em neuroradiologia canina. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.27, n.4, p.1-5, 1997.
- WELLER, R.O. **Color atlas of neuropathology**. New York: Oxford University, 1984. Cap.3: Cerebral vascular disease: p.22-32.
- WIDMER, W. R. Iohexol and iopamidol: new contrast media for veterinary myelography. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.194, n.12, p.1714-1716, 1989.
- WILSON, J. M., BAHR, R. J., LEIPOLD, H. W., *et al.* Acute leptomeningeal reaction to the subarachnoid injection of ethyl iodophenylundecylate in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.169, n.4, p.415-418, 1976.
- WRIGHT, J.A. Evaluation of cerebrospinal fluid in the dog. **Veterinary Record**, v.103, p.48-51, 1978.