

# Avaliação de meios de contraste submetidos à radiação ionizante\*

*Evaluation of contrast media submitted to ionizing radiation*

Kátia Elisa Prus Pinho<sup>1</sup>, Pedro Miguel Gewehr<sup>2</sup>, Caroline Werner Pereira da Silva<sup>3</sup>, Andersson Barison<sup>4</sup>, João Gilberto Tilly Júnior<sup>5</sup>, Danyel Scheidegger Soboll<sup>6</sup>

**Resumo** OBJETIVO: O presente estudo consistiu em investigar a influência da radiação ionizante por raios X e raios gama sobre a estabilidade molecular de diversos meios de contraste radiológicos utilizados em exames de diagnóstico por imagem, por meio da espectroscopia de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. MATERIAIS E MÉTODOS: Oito diferentes meios de contraste iodados (três iônicos e cinco não iônicos) foram expostos à radiação por raios X e raios gama. Em seguida, espectros de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} foram coletados. RESULTADOS: Os espectros de ressonância magnética nuclear de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} de ambos os meios de contraste iônicos e não iônicos irradiados por raios X ou raios gama mostraram que não houve alterações na composição química desses contrastes. CONCLUSÃO: Não há problemas em armazenar as amostras nas salas, ou próximo aos equipamentos em que são realizados os exames. Enfatiza-se que a radiação recebida pelas amostras durante os ensaios foi direta, enquanto em uma sala de exames de radiodiagnóstico a radiação é indireta e, portanto, os níveis de radiações nestes casos são bastante inferiores àqueles empregados neste estudo.

*Unitermos:* Diagnóstico por imagem; Meios de contraste; Radiação ionizante; Espectroscopia de ressonância magnética nuclear; Raios X; Raios gama.

**Abstract** OBJECTIVE: The purpose of the present study was to investigate the influence of ionizing radiation from x-rays and gamma rays on the molecular structure stability of several radiologic contrast media employed in diagnostic imaging by means of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance spectroscopy. MATERIALS AND METHODS: Eight different types of iodinated contrast media (three ionic and five non-ionic) were exposed to x-rays and gamma rays irradiation. Subsequently, the <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} nuclear magnetic resonance spectra of these contrast media were collected. RESULTS: The <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} nuclear magnetic resonance spectra of both ionic and non-ionic contrast media irradiated by x-rays or gamma rays demonstrated the absence of any alteration of the contrast media chemical composition. CONCLUSION: There is no problem in keeping contrast media inside examination rooms or close to radiological equipment. It is important to mention that, during the tests, the samples were directly irradiated, while in a radiology examination room, the irradiation is not direct and, therefore, radiation levels in these cases are much lower than those employed in the present study.

*Keywords:* Imaging diagnosis; Contrast media; Ionizing radiation; Nuclear magnetic resonance spectroscopy; X-rays; Gamma rays.

Pinho KEP, Gewehr PM, Silva CWP, Barison A, Tilly J, Soboll DS. Avaliação de meios de contraste submetidos à radiação ionizante. Radiol Bras. 2009;42(5):309-313.

## INTRODUÇÃO

Os meios de contraste radiológicos são compostos introduzidos no organismo por diferentes vias, que permitem aumentar a definição das imagens radiográficas, graças ao aumento de contraste provocado por eles, possibilitando, desse modo, a obtenção de imagens de alta definição e, com isso, maior precisão em exames de diagnóstico

por imagem<sup>(1,2)</sup>. A utilização de compostos com a finalidade de melhorar a qualidade das imagens radiológicas é bastante antiga, cerca de mais de meio século<sup>(3)</sup>. Desde então, reações adversas resultantes da introdução de uma substância estranha ao corpo humano, administrada via oral ou intravenosa, têm sido relatadas, uma vez que nem sempre estas substâncias são inofensivas e algumas vezes podem alterar a circulação sanguínea causando reações inesperadas<sup>(4,5)</sup>. Partindo deste princípio, diversas precauções devem ser tomadas tanto com os pacientes, como no preparo e armazenamento dos meios de contraste<sup>(6,7)</sup>.

\* Trabalho realizado na Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR), em parceria com o Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear do Departamento de Química da Universidade Federal do Paraná (UFPR) e o Departamento de Radioterapia do Hospital Erasto Gaertner, Curitiba, PR, Brasil.

1. Mestre, Coordenadora de Extensão e Professora do Curso de Tecnologia em Radiologia da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR), Curitiba, PR, Brasil.

2. Doutor, Professor da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR), Curitiba, PR, Brasil.

3. Química, Mestranda em Química da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil.

4. Doutor, Professor e Pesquisador do Departamento de Química da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil.

5. Físico Responsável pela Radiologia Geral do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil.

6. Doutorando em Engenharia Biomédica, Professor do Departamento de Física da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR), Curitiba, PR, Brasil.

Endereço para correspondência: Kátia Elisa Prus Pinho. Universidade Tecnológica Federal do Paraná – Diretoria de Extensão. Avenida Sete de Setembro, 3165, Rebouças. Curitiba, PR, Brasil, 80230-901. E-mail: katiaprus35@gmail.com

Recebido para publicação em 21/5/2009. Aceito, após revisão, em 21/8/2009.

Todos os meios de contraste iodados usados atualmente são derivados do ácido 2,4,6-triidobenzoico (Figura 1). São classificados com base nas suas características físico-químicas, incluindo sua estrutura química, osmolalidade, viscosidade, quantidade de átomos de iodo na estrutura, propriedades biológicas, capacidade de ionização em solução, hidrossolubilidade, lipofilia e toxicidade<sup>(6)</sup>. Os meios de contraste iônicos são aqueles capazes de se dissociar em soluções aquosas formando íons cátions e ânions, enquanto os não iônicos não se dissociam (Figura 1), porém interagem com moléculas de água por meio de interações intermoleculares<sup>(5)</sup>. Alguns cuidados no armazenamento e assepsia dos meios de contraste são imprescindíveis, incluindo armazená-los ao abrigo de luz, uma vez que são fotossensíveis, e distantes da incidência de raios X, pela possibilidade da radiação ionizante causar a degradação das moléculas, alterando assim a estrutura do meio de contraste e, com isso, suas propriedades de contraste nas imagens radiológicas. Além disso, é importante mantê-los na temperatura de 15 a 25°C, uma vez que em baixas temperaturas pode ocorrer a formação de cristais, verificar prazos de validade e não utilizar os frascos e ampolas abertos por mais de 24 horas, devido ao risco de contaminação por microorganismos<sup>(8)</sup>.

No presente trabalho foi investigada a influência da radiação ionizante de raios X e gama sobre a estabilidade da estrutura molecular de diversos meios de contraste comerciais amplamente usados na radiologia em exames de diagnóstico por imagem de raios X e tomografia computadorizada, por meio da espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. Buscou-se avaliar possíveis alterações nas estruturas moleculares dos meios de contraste, pela incidência da radiação, o que poderia causar mudanças nas suas propriedades físico-químicas e biológicas, bem como na toxicidade, comprovando assim os resultados presentes da literatura<sup>(8)</sup>.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Amostras

Oito diferentes meios de contraste iodados, sendo três iônicos e cinco não iônicos (Figura 1), foram cedidos por quatro fabri-

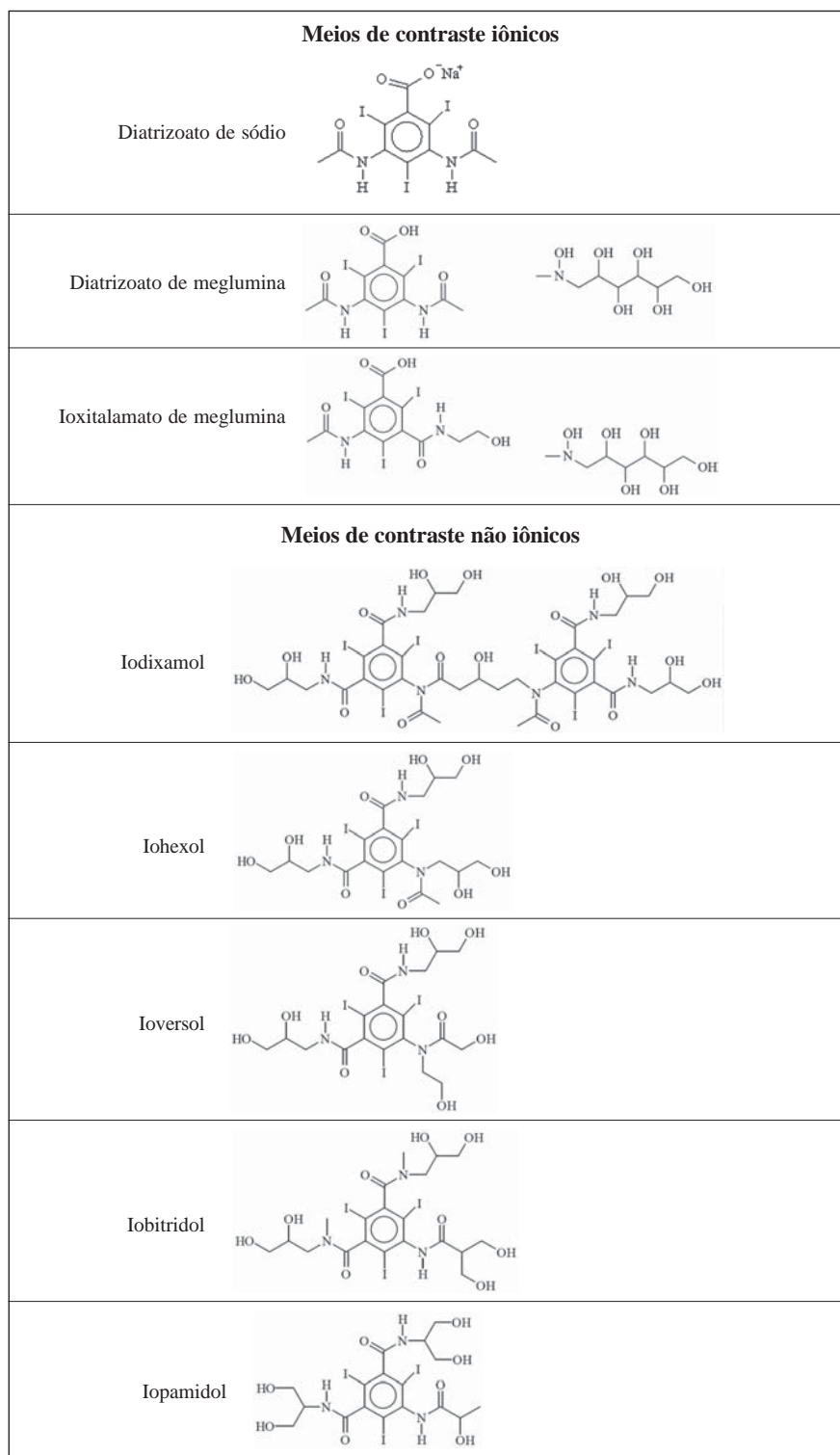


Figura 1. Estrutura molecular dos meios de contraste iodados avaliados.

cantes que os disponibilizam no Brasil. Os contrastes, e respectivos fabricantes, são: Iopamiron 300 e Pielograf 76% (Bayer Schering Pharma; Berlim, Alemanha), Omnipaque e Visipaque (Farmasa; São Paulo,

Brasil), Henetix e Telebrix (Guerbet; Paris, França), Optiray 320 e Optiray 350 (Mallinckrodt; Saint Louis, EUA). De cada meio de contraste, oito alíquotas foram tomadas, das quais quatro foram submetidas à radia-

ção por raios X, duas à radiação por raios gama e duas foram mantidas para controle, não sendo expostas a nenhuma radiação. Para proceder a irradiação dos meios de contraste, estes foram dispostos em tubos de microcentrífuga contendo 1,7 ml de cada meio, identificados por letras, para evitar que o operador dos instrumentos soubesse a origem deles. O preparo das amostras foi realizado no Laboratório de Química da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR), seguindo normas de assepsia para cada frasco aberto e aspirado<sup>(9)</sup>.

### Irradiação por raios X

A irradiação das amostras por raios X foi realizada no Setor de Radioterapia do Hospital Erasto Gaertner, Curitiba, PR, utilizando-se um monitor de radiação Radcal 9010 (Radcal Corp.; Monrovia, EUA) e uma câmara de ionização Radcal 10X5-6 (Radcal Corp.; Monrovia, EUA), com volume sensível de 6 cm<sup>3</sup> calibrados para faixa de energia de radiodiagnóstico, determinando-se a radiação exata que as amostras estavam recebendo. Como fonte de radiação foi utilizado tubo de raios X de um simulador de tratamentos de radioterapia RMX 625 R (Raytheon Medical Systems; Melrose Park, EUA), de filtração inerente equivalente a 0,5 mm de alumínio. As amostras foram expostas a diferentes doses de radiação por raios X, variando-se de 9,85 a 10.200 mR (Tabela 1), a uma distância de 50 cm da fonte e tensão de 90 kV<sup>(10)</sup>.

### Irradiação por raios gama

A irradiação das amostras por raios gama foi realizada utilizando-se a energia média de 1,25 MeV, proveniente de uma fonte de cobalto-60 instalada em uma máquina de teleterapia Theratron 780 C (MDS Nordion; Ontário, Canadá), empregando *bolus* de 0,5 cm de espessura de gel sobre as amostras. A distância fonte-superfície adotada foi de 50 cm e o rendimento a esta distância foi de 5 Gy/min. As amostras foram expostas a duas doses de radiação: 0,1 e 10 Gy<sup>(10)</sup>. Em ambos os equipamentos as amostras foram irradiadas em um campo de 8 × 8 cm<sup>2</sup>.

### Análises de RMN

Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} foram adquiridos em um espectrômetro

**Tabela 1** Doses de radiação por raios X, aos quais as amostras foram submetidas.

mAs	Corrente no filamento (mA)	Foco	Dose de irradiação (mR)
1,70	50	Fino	9,85
10	200	Grosso	95,4
100	200	Grosso	945
1.200	200	Grosso	10.200

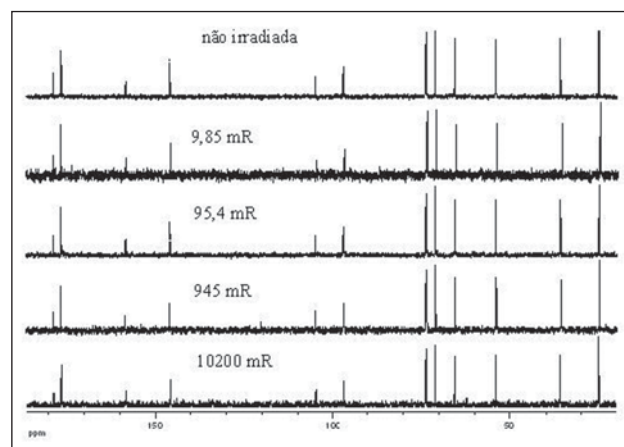
Bruker Avance 400 (Bruker; Karlsruhe, Alemanha) de campo magnético de 9,4 tesla, instalado no Laboratório de RMN da Universidade Federal do Paraná, observando-se os núcleos de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C a 400,13 e 100,62 MHz, respectivamente, em D<sub>2</sub>O (água deuterada) à temperatura ambiente de aproximadamente 22°C em uma sonda multinuclear de observação direta de 5 mm. Para isso, alíquotas de 0,2 ml de cada meio de contraste foram filtradas em algodão diretamente para tubos de RMN de 5 mm, com auxílio de pipetas Pasteur, os quais foram completados com 0,4 ml de D<sub>2</sub>O contendo 2,2,3,3-tetradeutério-3-trimetilsililpropionato (TMSP-*d*<sub>4</sub> – referência interna)<sup>(11)</sup>. Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H foram adquiridos com a sequência de pulsos *zg*, acumulando-se quatro varreduras, 64 K pontos (1 K = 1.024) e janela espectral de ~13 ppm<sup>(11,12)</sup>. Em algumas amostras foi necessária a pré-saturação do sinal da água, utilizando-se a sequência de pulsos *zgpr*. Por sua vez, os espectros de RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} foram adquiridos com a sequência de pulsos *zgpg30*, acumulando-se 1.024 varreduras, 32 K pontos e janela espectral de ~255 ppm. Ambos os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} foram processados com auxílio do programa TopSpin (Bruker; Karlsruhe,

Alemanha), aplicando-se multiplicações exponenciais dos *free induction decays* (FIDs) por fatores de 0,3 e 3,0 Hz para a construção dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C com 64 K e 32 K pontos, respectivamente. Os deslocamentos químicos em ambos os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} foram calibrados em relação ao sinal do TMSP-*d*<sub>4</sub> em 0,0 ppm<sup>(11)</sup>.

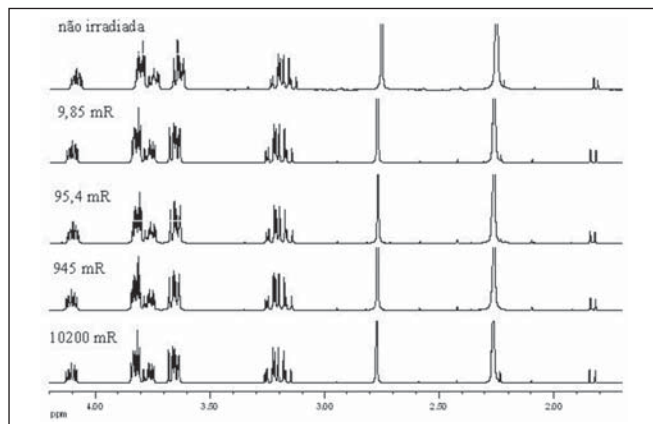
### RESULTADOS

Com o objetivo de avaliar o efeito da aplicação de radiações ionizantes sobre os meios de contraste empregados em radiologia, espectros de RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} e <sup>1</sup>H foram obtidos das amostras após sofrerem irradiações por raios X ou raios gama. Da mesma forma, espectros de RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} e <sup>1</sup>H foram adquiridos de amostras dos mesmos meios de contraste, porém sem sofrer irradiação alguma, os quais foram utilizados como referência para comparação com os espectros de RMN das amostras irradiadas.

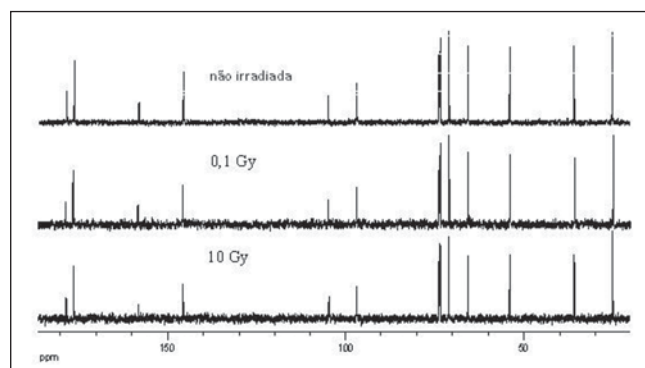
As Figuras 2 e 3 mostram a comparação entre os espectros de RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} e <sup>1</sup>H, respectivamente, de uma amostra de meio de contraste iônico exposta a diferentes doses de radiação com raios X, enquanto as



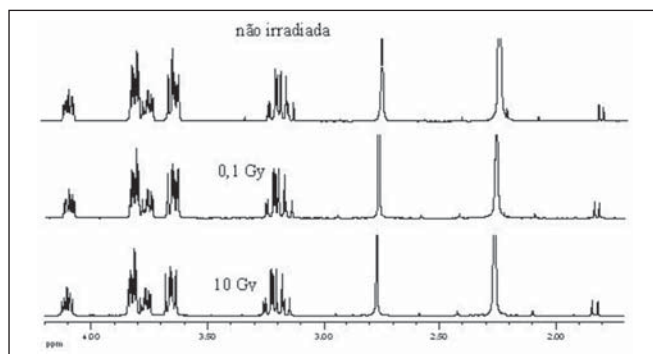
**Figura 2.** Comparação entre os espectros de RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (ampliação da região de 20 a 186 ppm) de um meio contraste iônico exposto a diferentes doses de radiação com raios X.



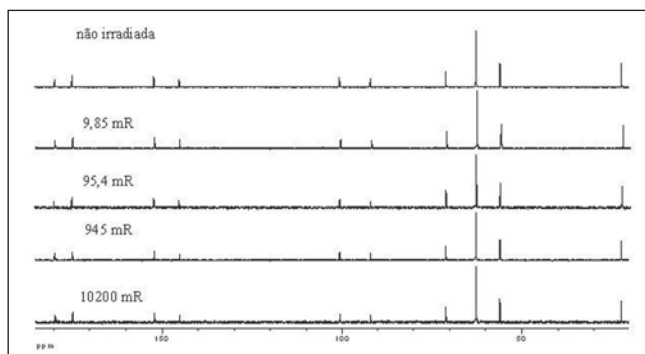
**Figura 3.** Comparação entre os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (ampliação da região de 1,5 a 4,2 ppm) de um meio contraste iônico exposto a diferentes doses de radiação com raios X.



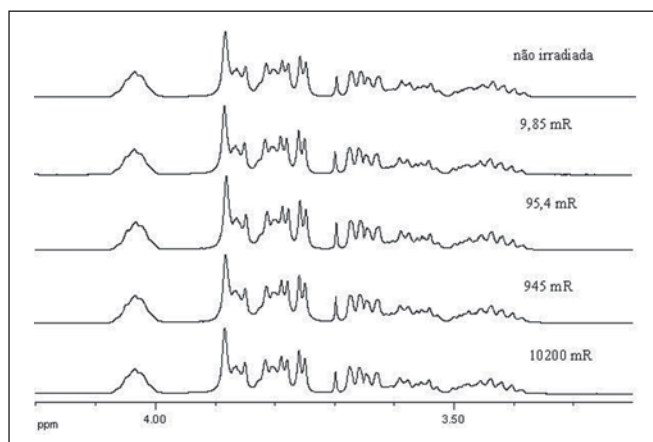
**Figura 4.** Comparação entre os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (ampliação da região de 20 a 186 ppm) de um meio contraste iônico exposto a diferentes doses de radiação com raios gama.



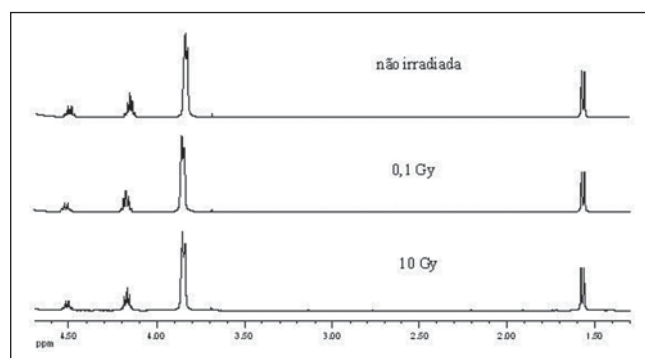
**Figura 5.** Comparação entre os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (ampliação da região de 1,7 a 4,2 ppm) de um meio contraste iônico exposto a diferentes doses de radiação com raios gama.



**Figura 6.** Comparação entre os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (ampliação da região de 20 a 185 ppm) de um meio contraste não iônico exposto a diferentes doses de radiação com raios X.



**Figura 7.** Comparação entre os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (ampliação da região de 3,2 a 4,2 ppm) de um meio contraste não iônico exposto a diferentes doses de radiação com raios X.



**Figura 8.** Comparação entre os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (ampliação da região de 1,3 a 4,7 ppm) de um meio contraste não iônico exposto a diferentes doses de radiação com raios gama.

Figuras 4 e 5 mostram a comparação entre os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  e  $^1\text{H}$ , respectivamente, de uma amostra de meio de contraste iônico que sofreu diferentes doses de radiação com raios gama.

As Figuras 6 e 7 mostram a comparação entre os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  e  $^1\text{H}$ , respectivamente, de uma amostra de meio de contraste não iônico exposta a diferentes doses de radiação com raios X, en-

quanto a Figura 8 mostra a comparação entre os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de uma amostra de meio de contraste não iônico que sofreu diferentes doses de radiação com raios gama.

## DISCUSSÃO

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de ambos os meios de contraste, iônicos e não iônicos, irradiados por raios X ou raios gama mostraram que os níveis de energia utilizados não causaram alterações nas estruturas moleculares dos meios de contraste investigados, como se observa nas Figuras 2, 4 e 6 para um determinado meio de contraste. Da mesma forma, os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , que apresentam sensibilidade muito superior aos de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ <sup>(11)</sup>, também mostraram não haver nenhuma modificação química dos meios de contraste analisados, como observado nas Figuras 3, 5, 7 e 8. Ou seja, não houve degradação dos meios de contraste analisados, pois não há evidências do surgimento de novos sinais nos espectros RMN, o que seria um indicativo da decomposição dos meios de contraste, com a consequente formação de novos compostos. Isto fica claro ao se comparar os espectros de RMN das amostras mantidas para controle, as quais não sofreram radiação com as amostras irradiadas, seja por raios X ou raios gama, uma vez que todas as amostras apresentam mesmo perfil espectral nas análises de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (Figuras 2 a 8). Sendo assim, garante-se a integridade molecular dos meios de contraste estudados, ou seja, de que eles não são alterados quando irradiados com raios X ou raios gama e, portanto, não há problemas em armazenar as amostras nas salas, ou próximo aos equipamentos em que são realizados os exames. Enfatiza-se que a radiação recebida pelas amostras durante os ensaios foi direta, enquanto em um exame

real a radiação é indireta e, portanto, os níveis de radiações nestes casos são diferentes daqueles empregados neste estudo.

Apesar de alguns fabricantes de meios de contraste recomendarem que estes não sejam mantidos na presença de radiações ionizantes dispersas, este estudo não detectou nenhuma influência da radiação ionizante por raios X ou raios gama na estrutura molecular dos meios de contraste iodados avaliados nas condições utilizadas. Provavelmente, essa observação dos fabricantes deve-se a uma precaução geral no sentido de se preservar e manipular apenas quantidades suficientes de meio de contraste para os exames diários, uma vez que quantidades maiores poderiam, em alguns casos, serem armazenadas na sala de exame, acarretando uma exposição desnecessária e tornando uma prática constante nas unidades de diagnóstico por imagem.

## CONCLUSÃO

As investigações mostraram que as radiações ionizantes utilizadas na radiologia em exames de diagnósticos por imagem de raios X e tomografia computadorizada não provocam alterações na estrutura molecular (degradação) dos meios de contraste atualmente utilizados, independentemente dos níveis de exposição à irradiação por raios X ou raios gama a que os meios de contraste são submetidos, viabilizando assim o uso clínico desses contrastes.

## Agradecimentos

Às empresas Bayer Schering Pharma, Farmasa, Guerbet e Mallinckrodt, que gen-

tilmente cederam amostras de meios de contraste e tornaram possível a realização deste estudo. Aos Laboratórios de Química da UTFPR e UFPR e ao Hospital Erasto Gaertner, por disponibilizarem os equipamentos para a realização deste trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. Falgas BJ, Hurlé ADG, Lecumberri VN, et al. Farmacia hospitalaria. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalar; 2002.
2. Bontrager LK. Tratado de técnica radiológica e base anatômica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999.
3. Bettmann MA. Frequently asked questions: iodinated contrast agents. Radiographics. 2004;24 Suppl 1:S3-10.
4. Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica. Reacciones adversas a medios de contraste radiológicos: criterios y conductas. AAAeC y SAR. 2001;32:101-5.
5. Schild H. Todo sobre medios de contraste: ver o no ver. España: Schering AG; 1995.
6. Pinho KEP. Avaliação de fatores de riscos na utilização de contrastes iodados em exames de urografia excretora [dissertação de mestrado]. Curitiba: CPGEI/UTFPR; 2006.
7. Colégio Brasileiro de Radiologia. Assistência à vida em radiologia. São Paulo: CBR; 2000.
8. Sugawara AM, Daros KAC. Manual de meios de contraste em raios X. São Paulo: São Camilo; 2004.
9. Nischimura L, Potenza M, Cesaretti I. Enfermagem nas unidades de diagnóstico por imagem. São Paulo: Atheneu; 1999.
10. Stanton R, Stinson D. Applied physics for radiation oncology. Madison: Medical Physics Pub; 1996.
11. Günter H. NMR spectroscopy: basic principles, concepts, and applications in chemistry. Chichester: John Wiley & Sons; 1995.
12. Willard HH, Merritt LL Jr, Dean JA, et al. Instrumental methods of analysis. Belmont: Wadsworth Pub; 1988.