

Potencial Irritativo do Lipiodoluf e Hexabrix 320 utilizados em Sialografia

Halim Nagem Filho^{*}, Haline Drumond Nagem^{**}, Kennedy Queiroz Coutinho^{***}

Paulo Afonso Silveira Francisconi^{****}, Mauro Lúcio Cardoso Dilácio^{*****}

Resumo: As alterações vasculares do tecido conjuntivo subcutâneo de ratos, induzidas por substâncias de contraste radiográfico iodadas, foram comparadas com as induzidas por soro fisiológico (controlo negativo) e Furacin (controlo positivo), durante a fase exsudativa do processo inflamatório. Com esse propósito, injectaram-se, intravenosamente, na veia dorsal do pénis de ratos, 20 mg/kg de peso corporal de azul de Evans e em seguida inocularam-se no tecido subcutâneo 0,1 ml de cada substância a ser analisada. Após intervalo de 3 horas os animais foram sacrificados e suas peles excisadas e recortadas. As peças foram imersas imediatamente em 8 ml de formamida e levadas ao banho-maria a 37°C, durante 72 horas, para remoção do corante. O líquido contendo o corante extravasado foi filtrado, analisado no espectrofotómetro (620 nm).. O potencial irritativo dos produtos, após análise estatística, se apresentou, em ordem decrescente da seguinte forma: Furacin (severo), Lipiodol UF e Hexabrix 320 (discreto), Soro fisiológico (não significativo)...Baseados nas experiências realizadas, concluímos que os contrastes usados podem ser recomendados, dependendo das suas propriedades físicas a escolha para cada caso particular. Não é recomendável injectar Lipiodol UF ou Hexabrix 320 no tecido conjuntivo pelo facto de terem uma reabsorção muito lenta.

Palavras-Chave: Sialografia; Biocompatibilidade; Contraste radiográfico

Abstract: The vascular changes induced in the subcutaneous connective tissue of rats, by iodinated substances for radiographic contrast, were compared with physiological serum (negative control) and Furacin (positive control), during the exudative phase of the inflammatory process. Twenty mg/kg of Evan's blue were injected intravenously in the dorsal vein of the rat penis, after which 0,1ml of each substance tested were inoculated subcutaneously. Three hours later the animals were sacrificed and their skins were excised, cut and punched out. The pieces were immediately immersed in 8ml of formamide and taken to a double boiler for 72 hours at 37°C, to remove the dye. The liquid containing the overflowed dye was filtered, analyzed in spectrophotometer T (620nm).. The ranking of the irritating potential of the products, by decreasing order was as follows: Furacin (severe) Lipiodol UF and Hexabrix 320 (moderate), Physiological Serum (nonsignificant). Based on these results, both contrasts can be recommended, their choice depending on each particular clinical case.. It is not recommended to inject Lipiodol UF or Hexabrix 320 in the connective because of their very slow reabsorption.

Key-words: Sialography; Biocompatibility; Radiographic contrasts

(Nagem-Filho H, Nagem HD, Coutinho KQ, Francisconi PAS, Dilácio MLC. Potencial Irritativo do Lipiodoluf e Hexabrix 320 utilizados em Sialografia. Rev Port Estomatol Cir Maxilofac 2007;48:95-101)

*Prof. Titular de Materiais Dentários da FOB-USP

**Doutora em Materiais Dentários da FOB-USP

***Prof. de Dentística – Faculdade de Odontologia São Lucas

****Prof. Dr. de Materiais Dentários – FOB-USP

*****Prof. Mestre em dentística pela UFMG.

INTRODUÇÃO

As glândulas salivares são com assídua ocorrência sede de quadros patológicos, quer de carácter local quer oriundos de enfermidades gerais. A manifestação clínica dessas doenças se revela por aumento de volume e distúrbios na secreção, tornando-se imprescindível, portanto, o emprego de exames complementares para o seu diagnóstico. Dentre os diversos exames, a sialografia é reconhecidamente um método de avaliação radiográfica de incontestável utilidade e que vem sendo usado de longa data para o estudo das glândulas parótida e submandibular⁽¹⁾. Consiste na injeção do Lipiodol, contraste radio-opaco, através da desembocadura intraoral dos condutos de *Stenon* ou *Wharton*.

O Lipiodol UF, um lipídio usado como substância de contraste radiológico em sialografia, tem a capacidade de produzir uma imagem nítida demonstrando certos detalhes da glândula⁽²⁾ como, por exemplo, a estenose dos ductos. Contudo nem todos os radiologistas estão de acordo sobre o tipo de contraste a utilizar. Uns preferem contraste hidrossolúvel, já que os lipossolúveis, embora permitam uma melhor opacificação dos condutos, podem produzir uma reacção tecidual de corpo estranho no parênquima glandular. Outros preferem os contrastes oleosos ultrafluídos, uma vez que as soluções aquosas proporcionam imagens difusas e não permitem o estudo do esvaziamento lento do lipiodol⁽³⁾.

Muitos meios de contraste lipossolúveis ou hidrossolúveis podem ser usados na sialografia. De acordo com Idir et al.⁽⁴⁾, os três critérios principais de escolha são o custo, a qualidade do preenchimento, particularmente do parênquima, e a tolerância ao esvaziamento. O Duroliopaque possui propriedades físico-químicas muito similares às do Lipiodol F mas o preenchimento do parênquima não é suficientemente satisfatório. A comparação de Lipiodol UF e de Hexabrix na imagem de contraste da glândula parótida e submaxilar mostrou boa tolerância clínica para ambos os produtos, mas o preenchimento do parênquima com Lipiodol UF foi melhor. Entretanto, o esvaziamento glandular mais eficaz com Hexabrix faz deste produto o mais apropriado no momento actual para a exploração morfológica das glândulas salivares. Entretanto, Nicholson⁽⁵⁾ comparando a qualidade de imagens e os efeitos colaterais dos contrastes Lipiodol UF e Urografin 290, verificou que ambos os agentes produziram opacificação adequada dos ductos mas o Lipiodol UF apresentou um preenchimento intraglandular mais pobre, revelando efeitos colaterais significativamente mais severos. Em conclusão, Nicholson⁽⁵⁾ considerou que o

Urografin 290 é o melhor agente de contraste para sialografia porque tem opacidade satisfatória e maior tolerância clínica. Contudo, há um reconhecimento cada vez maior de que estes agentes podem alterar as funções das células e sua viabilidade.

MATERIAIS E MÉTODOS

Duas soluções iodadas usadas para contrastes radiográficos foram selecionadas para esta investigação. O Furacin foi utilizado como controlo positivo e o soro fisiológico como controlo negativo. As características das substâncias estão especificadas na Tabela 1.

Dez ratos pesando aproximadamente 250g cada um foram anestesiados por vapores de éter etílico e submetidos a tricotomia das regiões dorsal, escapular e pélvica. Após 2 horas, novamente anestesiados, injectaram-se, na veia dorsal do pénis, 20mg/Kg do corante azul de Evans a 2%, e imediatamente a seguir no tecido conjuntivo subcutâneo do dorso do animal. 0,1ml das substâncias a serem testadas (Figuras 1, 2 e 3).



Figura 1 - Dorso do rato tricotomizado



Figura 2 - Injeção na veia dorsal do pénis do rato

SUBSTÂNCIAS	FABRICANTE	COMPOSIÇÃO
Lipiodol UF	Lab. André Guerbert, Aulnay, França	Ésteres etílicos dos ácidos graxos do óleo de papoula iodados a 38%
Hexabrix 320	Lab. Guerbet Prods. Radiológicos Ltda, Brasil	Ácido ioxáglico Meglumina Hidróxido de sódio Calciedetato de sódio Água para injetáveis q.s.p.
Furacin	Lab. Eaton do Brasil Ltda	5-nitro 2-furaldeido semicarbasona Hidrocarboneto Diperedon Nifuroxima Polietileno Glicol
Soro Fisiológico	Farmoquímica, SP, Brasil	NaCl 0,9% Água destilada q.s.p.

Tabela 1 - Características das substâncias testadas



Figura 3 - Injeção no tecido subcutâneo do rato

Decorridos intervalos de 3 horas, os animais foram sacrificados e suas peles dorsais excisadas, recortadas nos limites dos halos azulados e reduzidas a pequenos fragmentos que, imersos em 6 ml de formamida permaneceram em banho-maria a 37°C por 72 horas⁽⁶⁾ O líquido sobrenadante foi filtrado em fibras de vidro e vazado nos tubos apropriados para a leitura em espectrofotômetro (Femto 432C), regulado em comprimento de onda de 620nm e calibrado para leituras de densidade óptica. Os resultados

foram classificados em intenso,, moderado ou não significativo⁽⁷⁾. Os valores obtidos em densidade óptica foram submetidos a ANOVA a um critério ($p < 0,05$).

RESULTADOS

O método empregado permitiu uma rápida avaliação da biocompatibilidade do poder irritativo das substâncias testadas. A vantagem residiu em que a análise do exsudado extravasado se pôde fazer na primeira fase do processo inflamatório facilitando o estudo dos valores quantitativos do exsudado pela determinação da difusão extracáprilar do corante injectado intravenosamente.

A Tabela 2 abaixo apresenta os valores das médias com respectivos desvios-padrão dos dados resultantes da extração do corante no local das lesões. O extravasamento do complexo corante-plasma, durante a fase exsudativa do processo inflamatório caracterizou-se pela presença, nas áreas de inoculação das substâncias, de edema de coloração azulada, evidenciando assim o grau das alterações produzidas pela acção irritativa daquelas.

SUBSTÂNCIAS	MÉDIA DESVIO-PADRÃO
Lipiodol UF	0,282±0,011 a
Hexabrix 320	0,275±0,017 a
Furacin	1,055±0,033 b
Soro Fisiológico	0,106±0,007 c

Tabela 2 - Médias e desvios-padrão do potencial irritativo dos materiais estudados estimados pela mensuração da quantidade de corante exsudato no local da lesão (densidade óptica)

FONTES DE VARIACÃO	S.Q	G.L.	Q.M.	F	Probab.
Materiais	5.41491140	3	2.80497047	4573.855	0.00000
Resíduo	0.01420660	36	0.00039463		
Total	5.42911800	39			

Fc = 0.000126

Tabela 3 - Análise de variância - Um critério de classificação (p < 0,05)

Lipiodol – Hexabrix = 0,006	Furacin – Lipiodol= 0,773*
Lipiodol – Soro = 0,175*	Furacin – Hexabrix= 0,779*
Hexabrix – Soro = 0,169*	Furacin – Soro = 0,948*

DHS = 0,02393562 * = significante

Tabela 4 - Diferença entre os valores das médias (em densidade óptica) dos tratamentos, teste de Tukey

Os valores das médias seguidas de uma mesma letra minúscula, não diferem quanto ao material ($p < 0,05$), ou seja, não houve diferença estatisticamente significativa.

Observando as mensurações em todos os espécimes, de acordo com Nagem Filho e Pereira⁽⁷⁾, a do soro fisiológico abaixo de 0,124 considerou-se não significativa, enquanto que o grau de irritabilidade com Furacin obteve valores acima de 1,000, o que é considerado como severo. As substâncias de contraste radiográfico apresentaram resultados na faixa de 0,125 a 0,309, portanto, enquadrando-se como moderados. Os resultados foram submetidos a uma análise ANOVA (Tabela 3) e ao teste de comparações individuais.

Os resultados obtidos pela análise de variância a um critério (Tabela 3) a fim de avaliar os efeitos principais ou a resposta exsudativa em função do material injectado, demonstraram diferenças significativas entre os valores fornecidos pelas substâncias testadas, o que é confirmado pelos confrontos entre elas, através do contraste de Tukey (Tabela 4). Foram realizados contrastes entre as médias,

relativos ao potencial médio irritativo das substâncias empregadas nesta experiência⁽⁸⁾.

Os contrastes individuais obtidos pelo método de Tukey⁽⁸⁾ apresentaram diferenças significativas entre os resultados obtidos entre Furacin, soluto fisiológico e materiais de contraste, mas não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre as duas substâncias lipossolúveis estudadas.

DISCUSSÃO

Embora o Lipiodol UF seja considerado a substância de contraste preferida para avaliação das glândulas salivares, ele deve ser evitado em pacientes alérgicos ao iodo, prevenindo desta forma uma irritação local ou sistêmica⁽⁹⁾. Opções por materiais alternativos, tais como suspensões de sulfato de bário, não são adequadas para realizar sialografias porque suas partículas são grandes. Outros sim,

perante pacientes com uma história de alergia ao iodo, outras técnicas como ultra-sonografia podem ser usadas como substitutas para visualizar possíveis patologias das glândulas salivares.

O Hexabrix como substância de contraste pode perfeitamente ser selecionado para sialografias, contudo pode provocar reacções adversas que variam de uma sensação de calor a náuseas. O Hexabrix 320 como agente de contraste tende a produzir uma subida da histamina plasmática, resultando em um grande edema.

Entre os efeitos colaterais graves, encontramos as manifestações alérgicas que podem chegar ao edema da glote e ao choque, não relacionados nem com a quantidade do produto injetado nem com a velocidade de injeção.

Kalk *et al.*⁽²⁾ acreditam que se os contrastes oleosos permanecerem retidos no lume do ducto durante a infusão, não haverá riscos de efeitos adversos e desta forma, o Lipiodol continua sendo o preferido porque é lipossolúvel, ao contrário do contraste hidrossolúvel que difunde mais facilmente através do epitélio do ducto e desaparece da circulação pelo rim ou fígado. Contudo, reacções adversas dos contrastes lipossolúveis podem ocorrer. Se uma falha iatrogénica ocorrer durante os procedimentos de rotina de infusão do contraste a expectativa de uma resposta desfavorável é evidente porque em tais situações a permanência por longa duração induz uma inflamação crónica granulomatosa⁽¹⁰⁾. Os dados revelados nesta pesquisa mostraram que tanto o Lipiodol UF como o Hexabrix 320, não produziram edema de conseqüências sérias no tecido conjuntivo; isto significa que, levando em consideração a quantidade de corante extravasado, os valores médios de $0,279 \pm 0,097$, e $282 \pm 0,107$ respectivamente (Tabela 2) equivalem a uma reacção discreta.

Os dois contrastes não têm o mesmo teor de iodo e por serem lipossolúveis, as viscosidades podem ser, provavelmente as responsáveis pelo não extravasamento do corante. As quantidades existentes na composição demonstraram existir uma diferença entre o Lipiodol UF com 38% e Hexabrix 320 com 59% de teor de iodo, mas na realidade isso não significa uma divergência da potencialidade porque os resultados foram do mesmo grau de magnitude. O que parece mais evidente e que deve ter devido à desigualdade na quantidade de corante extravasado é a diluição diversa do iodo. Verhoeven⁽¹¹⁾ também constatou esta qualidade indesejável deste meio de contraste. Inoculando o Lipiodol no subcutâneo de ratos verificou a retenção desta substância após 70 dias. As análises histopatológicas, após sete dias, revelaram fibrose do parênquima

glandular acompanhada por processo inflamatório crónico e nas glândulas com repleção intensa, áreas de necrose no parênquima.

A selecção da droga ideal baseia-se exclusivamente nas normas fundamentadas por Idir *et al.*⁽⁴⁾. Como os componentes dos materiais de contraste não são inertes, existe a possibilidade de reacções de intolerância de gravidade variável, as quais são sempre imprevisíveis, ocorrendo mais freqüentemente em pacientes que já tenham apresentado intolerância a um produto iodado ou com antecedentes alérgicos. Incidentes benignos, tais como, sensação de calor, rubor; raramente náuseas e vômitos, são porém transitórios e sem conseqüências. Os halos azuis expostos na pele do rato provavelmente resultam de uma irritação devida à permanência da solução por tempo prolongado no local sem diluição e por essa razão deverem-se mais a uma reacção física do que a uma reacção química. Isto pode ser verdadeiro porque a reacção encontrada na glândula é uma reacção granulomatosa do tipo corpo estranho o que significa um retardamento do processo reparativo e não inaceitabilidade do material pelo organismo.

A biocompatibilidade do Furacin usado nesta pesquisa diverge dos resultados de Dodd⁽¹²⁾; Shipley e Dodd⁽¹³⁾ que obtiveram bons resultados com o uso do Furacin em feridas crónicas ou ulceradas. Todos esses autores atribuem a esse medicamento um poder desinfectante, não irritante, de baixa toxicidade e de não interferência na granulação e epiteliação do processo de reparo.

Nagem Filho e Pereira⁽⁷⁾ usando metodologia idêntica à deste trabalho, encontraram reacção severa para o Furacin. Interessante ressaltar que Pinto⁽¹⁴⁾ também empregando metodologia semelhante e analisando soro fisiológico, Furacin e mistura Furacin/tTergentol em várias concentrações, concluiu que o Furacin não é bem tolerado pelo tecido subcutâneo do rato, apresentando grau de magnitude severa na fase exsudativa do processo inflamatório enquanto o soro fisiológico é bem tolerado pelo mesmo tecido. Zerlotti Filho⁽¹⁵⁾ verificou que a mistura Furacin/Paramonoclorofenol é inócua para o tecido subcutâneo de cobaias.

Fundamentados nestes trabalhos, nós usámos as substâncias Furacin e soro fisiológico como substâncias-controlo do teste.

A sistemática dos valores do grau do potencial irritativo, na fase exsudativa do processo inflamatório, das substâncias testadas neste ensaio, tiveram tendências diferentes. Os resultados obtidos, de acordo com a classificação adotada por Nagem Filho e Pereira⁽⁷⁾, ordenados em sentido

decrecente de agressividade foram: Furacin, Hexabrix 320, Lipiodol UF e soro fisiológico. As duas substâncias de contraste radiográfico, consideradas discretas do ponto de vista irritativo, têm em sua composição o iodo. Estas substâncias têm permanência prolongada no tecido conjuntivo e são responsáveis pelo aumento do halo que aparece na pele (Figuras 4 e 5).

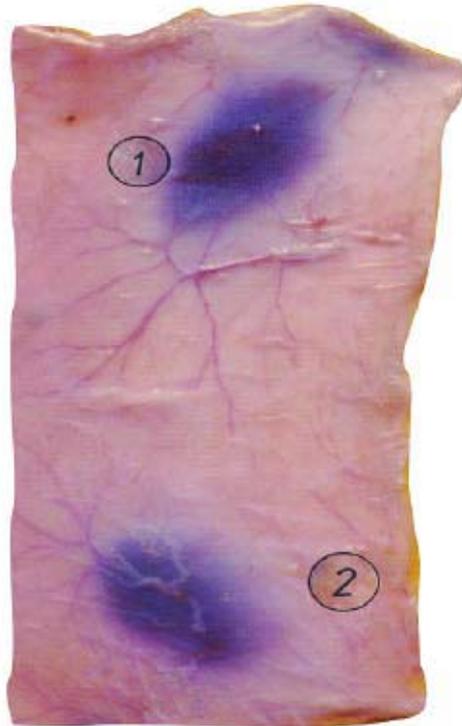


Figura 4 - Halos azuis provocados pelo extravasamento vascular do complexo corante-proteína, na fase exsudativa do processo inflamatório (período de três horas). 1-Hexabrix; 2-Lipiodol.



Figura 5 - Halos azuis provocados pelo extravasamento vascular do complexo corante-proteína, na fase exsudativa do processo inflamatório (período de três horas): 3-Furacin; 4-Soro fisiológico.

CONCLUSÕES

As substâncias Lipiodol UF e Hexabrix 320 foram bem toleradas pelo tecido conjuntivo apresentando um potencial irritativo de magnitude discreta. Pode-se inferir, desta forma, que esses dois contrastes podem ser indicados para o uso em sialografia porque possuem capacidade de produzir uma imagem nítida demonstrando os detalhes da glândula, sem provocarem efeitos colaterais.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Di Hipólito Junior O et al. Sialografia de parótidas clinicamente normais classificação anatômica e correlação com a função glandular. Rev Odontol Univ São Paulo 1997; 11: 139-145.
- 2 - Kalk WW, Vissink A, Spijkervet FK, Moller JM, Roodenburg JL. Morbidity from parotid sialography. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001; 92: 572-575.
- 3 - Ruiz JG. Glândulas Salivares Técnicas de Imagen. Disponível em: <http://www.otorrinoweb.com/_izquie/temas/79.1glsalv/tecnicas_imagen_7.htm>. Acesso em 2005. 11
- 4 - Idir AB et al. Comparative study of Hexabrix and Lipiodol UF in sialography, J Radiol. 1985; 66: 463-467.
- 5 - Nicholson DA. Contrast media in sialography: a comparison of Lipiodol Ultra Fluid and Urografin 290. Clin Radiol 1990; 42: 423-426.
- 6 - Nagem-Filho H et al. Effect of dental adhesives on the exudative phase of the inflammatory process in subcutaneous tissue of rats, Pesqui. Odontol. Bras, 2003; 17:109-112.

- 7 - Nagem Filho H, Pereira JC. Evaluation of the irritative potential of some intracanal medicaments in the exudative phase of inflammatory process. *Estomat. & Cult* 1976; 10: 1-6.
- 8 - Tukey JW. The analysis of covariance. In: Sheffé, H. *The analysis of variance*. New York: John Wiley, 1959; 76-77.
- 9 - Stiller M, Golder W, Döring E, Kliem, K. Diagnostic value of sialography with both the conventional and digital subtraction techniques in children with primary and secondary Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 620-627.
- 10 - Suzuki S, Kawashima K. Sialographic study of diseases of the major salivary glands. *Acta Radiol Diagn* 1969; 8: 465-478.
- 11 - Verhoeven JW. Choice of contrast medium in sialography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984; 57: 323-37.
- 12 - Dodd MC. The chemotherapeutic properties of 5-nitro-2-furaldehyde semicarbazone (furacin). *J Pharmacol Exp Ther* 1946; 86: 311-323.
- 13 - Shipley ER, Dodd MC. Clinical observation on furacin soluble dressing in the treatment of surface infections. *Surg. Gynecol. Obstet* 1947; 84: 366-372.
- 14 - Zerlotti Filho E. Estudos in vitro das propriedades das pastas e cimentos obturadores dos condutos radiculares. *Rev Assoc Paul Cirurg Dent* 1959; 13: 275-277.
- 15 - Pinto LV Avaliação do potencial irritativo do composto furacin/tergentol, na fase exsudativa do processo inflamatório. *Rev Estomatol Cult* 1976; 10: 209-218.

