



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

**Lesão renal aguda induzida por contrastes
radiológicos: revisão sistemática das medidas
preventivas**

Alexsandra dos Santos Vasconcelos

Salvador (Bahia)
Dezembro, 2014

UFBA/SIBI/Biblioteca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

V331 Vasconcelos, Alexandra dos Santos
Lesão renal aguda induzida por contrastes radiológicos: revisão sistemática das medidas preventivas / Alexandra dos Santos Vasconcelos. Salvador: AS, Vasconcelos, 2014.

vii; 37p. : il.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Professora orientadora: Maria Ermecilia Almeida Melo

1. Lesão renal aguda. 2. Contrastes radiológicos. 3. Tratamento preventivo.
I. Melo, Maria Ermecilia Almeida. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 616.61-08



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Lesão renal aguda induzida por contrastes radiológicos: revisão sistemática das medidas preventivas

Alexsandra dos Santos Vasconcelos

Professora orientadora: **Maria Ermecilia Almeida Melo**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Dezembro, 2014

Monografia: *Lesão renal aguda induzida por contrastes radiológicos: revisão sistemática das medidas preventivas*, de **Alexsandra dos Santos Vasconcelos**.

Professora orientadora: **Maria Ermecilia Almeida Melo**

COMISSÃO REVISORA:

- **Maria Ermecilia Almeida Melo** (Presidente), Professora Adjunta 4 do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico (DEPMD) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Maria do Socorro Heitz Fontoura**, Professora Associada 1 do Departamento de Pediatria (DPED) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Adson Roberto Santos Neves**, Professor Auxiliar 1 do Departamento de Anestesiologia e Cirurgia (DAC) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Sumaia Boaventura André**, Professora Adjunta 4 do Departamento de Medicina Preventiva e Social (DMPS) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Juliana Ribeiro de Freitas**, Doutoranda do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Patologia (PPgPat) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VIII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ____ de _____ de 2014.

*“Lute com determinação, abrace com paixão, perca com classe e vença com ousadia, porque o mundo pertence a quem se atreve e a vida é muito bela para ser insignificante.”***(Charles Chaplin)**

Aos meus pais João Miguel Vasconcelos e Jeze Vasconcelos e a minhas irmãs Carmelita de Cássia Oliveira e Ana Paula Vasconcelos.

AGRADECIMENTOS

À minha professora orientadora Dra Maria Ermecília de Almeida Melo, pela atenção, disponibilidade e contínuo apoio na elaboração deste trabalho. Exemplo de profissionalismo e competência;

Aos meus pais e minhas irmãs que me apoiaram e tiveram paciência e compreensão e são o meu alicerce;

À Diego Cabral, meu amor, pelo apoio e contribuição no desenvolvimento deste trabalho.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS E QUADROS	1
ÍNDICE DE SIGLAS E ABREVIATURAS	2
I. RESUMO	3
II. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	4
III. OBJETIVOS	6
IV. REVISÃO DE LITERATURA	7
IV.1 Definição e diagnóstico de LRA	7
IV.2 Incidência e prevalência de LRA	9
IV.3 Fatores de risco de NIC	10
IV.4 Tipos de contrastes radiológicos	11
IV.5 Patogênese de NIC	13
IV.6 Diagnóstico de NIC	14
IV.7 Medidas preventivas de NIC	14
IV. METODOLOGIA	17
V. RESULTADOS	18
VI. DISCUSSÃO	27
VII. CONCLUSÕES	30
VIII. SUMMARY	31
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

ÍNDICE DE FIGURAS E QUADROS

FIGURAS

FIGURA I- Classificação RIFLE

FIGURA II - Classificação AKIN

FIGURA III - Escore de risco para NIC

FIGURA IV - Percentual de Hemodiálise por escore

QUADROS

QUADRO I- Fatores de risco para o desenvolvimento de LRA induzida por CRs

QUADRO 1- Avaliação qualitativa dos artigos incluídos no estudo

QUADRO 2- Fatores de risco para NIC em pacientes submetidos a exames contrastados presentes nos ensaios clínicos

QUADRO 3- Tipo e volume dos CRs utilizados nos ensaios clínicos em exames de imagem cardiovasculares

QUADRO 4- Protocolo de prevenção e a incidência de NIC nos ensaios clínicos

ÍNDICE DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADQI – - Acute Dialysis Quality Initiative

AINES – Antiinflamatório não esteroide

AKIN - Acute Kidney Injury Network (Escala de lesão renal aguda – 2007)

BIA – Balão intraaórtico

CCI – Clearance de Creatinina

Cr - Creatinina

CysC - Cistatina C

DM – Diabetes Mellitus

DRC – Doença Renal Crônica

DU – Débito urinário

FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FSR – Fluxo sanguíneo renal

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

ICP – Intervenção coronária percutânea

LRA - Lesão Renal Aguda

NAC – N- acetilcisteína

NIC – Nefrotoxicidade induzida por contraste

NTA – Necrose tubular aguda

NYHA - New York Heart Association

Pmh – por milhão de habitantes

RIFLE - Risk, Injury, Failure, Loss and End stage (Escala de lesão renal aguda – 2004)

sCr - Creatinina sérica

TFG - Taxa de filtração glomerular

TSR - Terapia de substituição renal

I. RESUMO

LESÃO RENAL AGUDA INDUZIDA POR CONTRASTES RADIOLÓGICOS: REVISÃO SISTEMÁTICA DAS MEDIDAS PREVENTIVAS.

Fundamentação teórica: A Lesão Renal Aguda (LRA) apresenta altas taxas de incidência de morbimortalidade. O uso de contrastes radiológicos (CRs) aplicados nos exames de imagem com finalidade diagnóstica e terapêutica é um dos fatores de risco para nefrotoxicidade quando associados a comorbidades preexistentes como: Diabetes Mellitus (DM), Hipertensão arterial sistêmica (HAS), Doença Renal Crônica (DRC), Insuficiência Cardíaca (IC). A incidência de internações hospitalares associada ao aumento da morbimortalidade por Nefrotoxicidade Induzida por Contraste (NIC) e a não padronização das medidas preventivas é o objeto dessa revisão sistemática.

Objetivo: Comparar as principais medidas preventivas aplicadas na LRA induzida por contrastes radiológicos: hidratação e/ou N-acetilcisteína (NAC). **Metodologia:** Revisão sistemática da literatura através do principal banco de dados mundial: o Pubmed. Os dados para a elaboração dessa revisão foram extraídos de ensaios clínicos publicados de 2009 a 2014. **Resultados:** Foram estudados 19 ensaios clínicos nos quais a definição de NIC foi caracterizada por alterações nos valores séricos de creatinina basal (sCr) com aumento de 25% e para valores absolutos, >0,5mg/dl em 48-72h após o uso do CR. A idade mínima dos pacientes foi de 18anos e a máxima de 80 anos. Os exames de imagem cardiovasculares, como a intervenção coronária percutânea (ICP) foram realizados na maioria dos estudos. O valor sCr foi acima de >1,1mg/dl e a TFG<60ml/min antes da realização dos exames. A incidência da NIC foi linear em todos os estudos e a hidratação mostrou benefício em comparação ao uso de NAC (N-acetilcisteína) com uso de CRs hipoosmolar e isoosmolar. **Discussão:** A incidência de NIC é crescente, principalmente, em pacientes com fatores de risco associados. Na tentativa de minimizar a LRA induzida por CRs, além do controle da dose e escolha do contraste, medidas preventivas como hidratação salina pré e pós o procedimento são recomendadas como estratégia eficaz, superior ao uso de NAC, a qual mostrou benefício apenas num pequeno grupo de pacientes diabéticos. **Conclusões:** O uso de hidratação salina como tratamento preventivo para NIC é superior ao uso de NAC a qual ainda apresenta resultados inconsistentes nos trabalhos científicos.

Palavras-chaves: 1. Lesão Renal Aguda; 2. Contrastes radiológicos; 3. Tratamento preventivo.

II. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A Nefrotoxicidade induzida por contraste (NIC) é definida por muitos autores como o desenvolvimento de Lesão Renal Aguda (LRA) após a exposição a contrastes radiológicos (CRs). O parâmetro laboratorial é uma elevação de 25% da creatinina sérica (sCr) basal ou seu aumento absoluto de 0,5mg/dL dois a sete dias subsequentes ao procedimento (PANNU et al. 2006).

A morbimortalidade por (LRA) é uma condição que ocorre em mais de 18% dos pacientes internados em unidades hospitalares, principalmente aqueles considerados de alto risco por apresentar diminuição da perfusão renal, hipovolemia, sepse ou exposição exacerbada a substâncias nefrotóxicas (FTOUH E LEWINGTON, 2014).

Os CRs têm sido amplamente utilizados nos procedimentos diagnósticos e terapêuticos, principalmente na área cardiovascular. E com isso, a incidência de LRA iatrogênica causada pela exposição a essas substâncias nefrotóxicas tem aumentado. Mehran e Nikolsky (2006), afirmam que os CRs são responsáveis por 11% dos casos de insuficiência renal adquirida no hospital, sendo a terceira causa mais comum de falência renal seguida de hipoperfusão e medicamentos nefrotóxicos.

A incidência de LRA induzida por CRs tem contribuído para aumentar o tempo de internação e custos hospitalares e a necessidade de Terapia de Substituição Renal (TSR), sendo mais incidente nos pacientes com fatores de risco preexistentes em comparação com a população geral. Destacando como fatores de risco relacionados ao pacientes (HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica; DM – Diabetes Mellitus; DRC – Doença renal crônica; IC – Insuficiência cardíaca; diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo; e relacionados ao procedimento: tipo de contraste e a dose utilizada (MEHRAN, *et al.* 2004).

Neste contexto, algumas medidas preventivas da NIC têm sido objeto de vários estudos científicos, principalmente o uso de hidratação salina e N-acetilcisteína (NAC) para minimizar o risco de LRA, em especial nos pacientes que apresentam fatores de risco intrínsecos. Algumas terapêuticas preventivas já são assumidas em muitas instituições de saúde, porém ainda percebemos elevação na incidência da NIC. Estudos científicos recentes apontam para a utilização da hidratação em comparação a NAC, embora esse medicamento ainda seja motivo de discussão no meio científico pela sua ação antioxidante e ter demonstrado benefício em pacientes diabéticos. No entanto, esta medida preventiva carece de mais estudos.

A alta incidência de NIC e o aumento das internações e os altos custos hospitalares associados a uma maior morbimortalidade por LRA iatrogênica induzida por CRs motivou a realização desta revisão sistemática da literatura.

III. OBJETIVOS

Principal:

Comparar as principais medidas preventivas aplicadas na LRA induzida por contrastes radiológicos: hidratação e/ou N-acetilcisteína (NAC).

Secundário:

Descrever os principais fatores de risco que potencializam o desenvolvimento da LRA induzida por contrastes radiológicos.

IV. REVISÃO DE LITERATURA

IV.1. Definição e diagnóstico da LRA

A LRA é definida como perda significativa e abrupta da função renal suficiente para alterar os níveis séricos de escórias nitrogenadas e creatinina (Cr) no corpo. Seu diagnóstico clínico-laboratorial evidencia-se pela presença de oligúria com alteração na Taxa de Filtração Glomerular (TFG) (estimada pelo Clearance de creatinina - CCl) e marcadores biológicos como a cistatina C (CysC) e a sCr. É potencialmente reversível, embora esteja associada a alta taxa de mortalidade a depender do mecanismo envolvido, seja pré-renal, renal e pós-renal (YU *et al.* 2011; TSAGALIS, 2011).

A agressão renal aguda ocorre devido a vários fatores, dentre os quais o uso de drogas nefrotóxicas. Pinto *et al.*(2009), numa coorte retrospectiva com 234 pacientes, dos quais 12% correspondiam a LRA nefrotóxica isolada e 24% à LRA multifatorial associada ao uso de drogas nefrotóxicas mostraram que dentre as drogas nefrotóxicas mais usadas, 87% eram bactericidas e antivirais. Entre elas, o uso da vancomicina (12%), aminoglicosídeos (8%), aciclovir (2,5%), além de quimioterápicos (2,5%), AINES (2,5%) e os meios de CRs (2,5%). Concluem que as principais drogas nefrotóxicas, tanto em pacientes com LRA intra-hospitalar quanto comunitária são antibióticos, AINES e CRs.

Embora ainda existam dificuldades para se estabelecer uma definição universal de LRA, bem como para seus mecanismos fisiopatológicos, um grupo internacional de pesquisadores formado por intensivistas e nefrologistas (ADQI- *Acute Dialysis Quality Initiative*), desenvolveu, em 2002, uma definição da LRA baseada na gravidade da lesão renal, o acrônimo RIFLE – *Risk, Injury, Failure, Loss and End stage* – que propôs um consenso baseado nas alterações da sCr e DU (Figura I). Os três primeiros estágios (*Risk, Injury, Failure*) se correlacionam com a progressão da lesão renal e os dois últimos (*Loss and End-stage*) representam critérios de desfecho (TSAGALIS, 2011; NINA *et al.* 2013).

Figura I – Classificação RIFLE.

Classification	Glomerular filtration rate	Urine output
Without ARF	Increased SCr < 1.5 x baseline or decrease in GFR \geq 25%	\leq 0.5 ml/kg/h
Risk (RIFLE-R)	Increased SCr from 1.5 to < 2.0 x baseline or decrease in GFR between 25-50%	<0.5 ml/kg/h for 6h
Injury (RIFLE-I)	Increased SCr from 2.0 to <3.0 x baseline or decrease in GFR > 50-75%	<0.5 ml/kg/h in 12 hours
Failure (RIFLE-F)	Increased SCr from 3.0 x baseline or decrease in GFR > 75% or Crs > 4mg/dL	<0.3 ml/kg/h in 24 hours or anuria for 12h
Loss	Complete loss of renal function; loss for more than 4 weeks	
CKD stage 5	Final stage of the disease for more than 3 months	

Source: Adapted from Bellomo, 2004. SCr = serum creatinine, GFR = glomerular filtration rate; CKD stage 5 = chronic kidney disease with = GFR <15 ml/min/1.73m²

FONTE: NINA *et al.* 2013

Recentemente, em 2005, a *Acute Kidney Injury Network (AKIN)*, propôs uma modificação no critério RIFLE, adotando pontos de corte mais baixo para os valores de sCr com o intuito de uma detecção mais precoce da LRA (NINA *et al.* 2013) (Figura II).

Figura II – Classificação AKIN.

Stage	Serum creatinine criteria	Urine output criteria
1	Increased SCr > or = 0.3 mg/dl (> or = 26.4 micromol/L) or increased > or = 150 - 200% (1.5 to 2-fold) from baseline	< 0.5 ml/kg/h for more than 6 hours
2	Increase SCr > at 200 - 300% (> 23 times the basal value)	< 0.5 ml/kg/h for more than 12 hours
3	Increased SCr > 300% (3 times) the basal value (or Scr > or = 4mg/dl) with surge increase greater than 0.5 mg/dL	< 0.3 ml/kg/h for 24 hours or anuria for 12 hours

Source: Adapted from Mehta, 2007. SCr = serum creatinine

FONTE: NINA *et al.* 2013.

Assim, a AKIN considera a LRA antes da falência renal propriamente dita e a TFG com diminuição de 25%, correspondente ao primeiro estágio de RIFLE, já implica em aumento da mortalidade (NINA *et al.* 2013).

Vários estudos tentam definir, diagnosticar e aplicar intervenções terapêuticas para prevenir o desenvolvimento da LRA. Nestes foram observados que muitos pacientes com diagnóstico de LRA apresentam comorbidades associadas como DM, HAS, DRC, uso de AINES e de CRs. Assim, todas essas condições clínicas associadas à idade contribuem para o desenvolvimento da LRA (BARRET *et al.* 2006; RUDNICK *et al.* 2008; COCA *et al.* 2012).

IV.2. Incidência e prevalência da LRA

A LRA é responsável por 1% dos internamentos hospitalares e 7% das complicações em pacientes hospitalizados, principalmente naqueles com o diagnóstico prévio de DRC. Apresenta uma alta taxa de mortalidade que varia de 20 a 90% a depender dos fatores de risco presentes na população (PINTO *et al.*2009).

A morbidade por LRA tem aumentado nos últimos anos, mesmo com o uso de novas terapêuticas e identificação de novos mecanismos moleculares envolvidos na sua gênese, ainda não bem esclarecidos pela literatura. Talvez esteja relacionada a três aspectos importantes: 1) estabelecimento de uma definição clínica efetiva; 2) identificação dos fatores de risco dos pacientes; 3) identificação de marcadores para o diagnóstico precoce da LRA (TSAGALIS, 2011; COCA *et al.*2012).

Yu *et al.*(2011) refere que os pacientes que desenvolvem LRA têm maior prevalência de comorbidades e lesões de múltiplos órgãos em decorrência da presença de fatores de risco como a idade, alterações vasculares generalizadas, DM, IC, HAS e doença coronariana (DC) com uma taxa de incidência alta nos pacientes hospitalizados. Lee *et al.* (2007), afirma que a LRA apresenta alta incidência, principalmente em pacientes hospitalizados.

Dentre as causas de LRA, principalmente relacionada a procedimentos médicos, a NIC tem apresentado alta incidência nos últimos anos devido a realização do maior número de procedimentos com finalidade diagnóstica e terapêutica aplicados na área cardiológica. Ultramari *et al.* (2006), refere que 6.000 e 2.000 procedimentos cardíacos de cateterismos pmh/ano são realizados nos países ocidentais para fins diagnósticos e terapêuticos, respectivamente. E requer uma demanda anual de 1.800 toneladas de iodo no mundo para a fabricação de CRs.

A NIC tem grande importância clínica, porque aumenta o tempo de internação, eleva os custos intra-hospitalares, aumenta a morbimortalidade por comprometimento da função renal. Observa-se um aumento da taxa de mortalidade intra-hospitalar de 34% para 62% na presença de lesão renal em pacientes submetidos aos CRs, principalmente naqueles que requerem TRS. Nas últimas duas décadas, o número de tomografias computadorizadas (TC) aumentou em 800% e cateterização cardíaca (CC) elevou em 390%. Em adição, a prevalência dos fatores de risco para NIC é crescente. (HEINRICH *et al.* 2009).

IV. 3. Fatores de risco para NIC

Os pacientes com fatores de risco são mais susceptíveis ao desenvolvimento de NIC, principalmente os pacientes diabéticos, hipertensos, idosos e DRC prévia. Outras condições clínicas que causam hipovolemia, como o choque cardiogênico, uso de balão intra-aórtico (BIA), hipotensão, insuficiência cardíaca congestiva e fração de ejeção menor que 40% também são relacionados como fatores de risco para o desenvolvimento de NIC (BARRET et al.2006; RUDNICK et al. 2008; COCA et al.2012).

Heyman *et al.* (2007), apontam dois grupos de fatores de risco para o desenvolvimento de LRA induzida por CRs: 1) relacionados ao paciente e 2) relacionados ao procedimento (Quadro I).

Quadro I – Fatores de risco para o desenvolvimento de LRA induzida por CRs

Fatores relacionados ao paciente	Fatores relacionados ao procedimento
Insuficiência renal Idade Depleção efetiva de volume: desidratação; ICC; DHC; síndrome nefrótica; hipotensão; sepse. Drogas nefrotóxicas concomitantes: medicamentos; AINES Mieloma Sexo masculino HAS Tensplante renal Hiperuricemia Proteinúria Anemia	Tipo do radiocontraste: alta osmolaridade>baixa ou isoosmolar Exposição repetida ao radiocontraste dentro de 72h Dose do radiocontraste Modo de administração: intraarterial>intravenoso PCI em IAM

FONTE: ADAPTADO DE HEYMAN, et al. 2007.

Mehran *et al.* (2004) , realizou estudo avaliando 5.571 pacientes, desenvolvendo um escore de risco simples de NIC após intervenção coronária percutânea ICP, estratificou e identificou oito variáveis subdivididas em dois grupos: 1) relacionadas ao paciente (idade, ICC, DM, admissão com edema agudo de pulmão, hipotensão, anemia e DRC) e 2) relacionadas ao procedimento (uso de BIA ou CRs). Sendo demonstrado que há uma relação proporcional entre o valor do escore e o risco de NIC e necessidade de TRS, conforme demonstrado nas figuras III e IV.

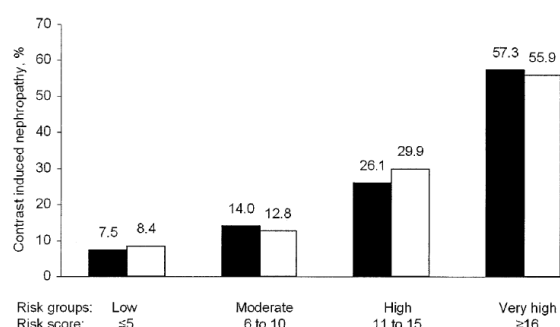
Figura III – Escore de risco para NIC

Figure 2. The contrast-induced nephropathy risk score derived from the development dataset predicted this complication in the validation set, as well. **Solid bars** = development dataset; **open bars** = validation dataset.

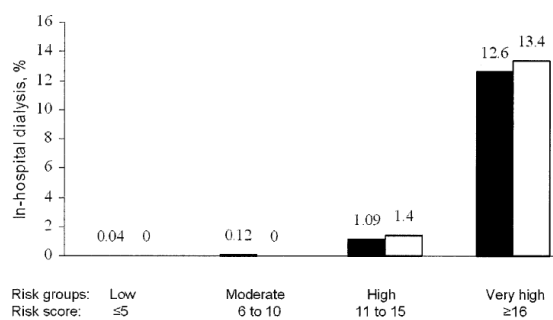
Figura IV – Percentual de Hemodiálise por escore

Figure 3. In-hospital hemodialysis can be predicted by a high or very high risk score value similarly in the development and validation datasets. **Solid bars** = development dataset; **open bars** = validation dataset.

FONTE: MEHRAN, *et al.* 2004

McCullough *et al.* (1997), analisaram 1.826 pacientes submetidos a intervenção coronária, detectando NIC em 14,5% dos casos e destes 0,77% necessitou de diálise. Ao avaliar os pacientes que foram submetidos a diálise observou que 43% dos pacientes eram diabéticos e com $CCI \leq 20$ ml/min.

VI.4. Tipos de CRs

A NIC está relacionada não somente a fatores associados diretamente ao paciente, como exemplo HAS, DM, DRC, FEVE diminuída, mas também ao tipo e a dose ou volume do meio de contraste utilizado. Dessa forma, a literatura tem demonstrado que esta condição renal poderá ocorrer em todos os expostos aos CRs, independentemente da presença de fatores de risco inerentes ao paciente, embora os estudos revelem uma maior incidência de NIC em pacientes de alto risco: diabéticos e renais crônicos (PANNU *et al.* 2006).

A osmolalidade e os volumes dos CRs, em especial os iodados, são considerados como potenciais riscos para NIC, pois apresentam uma relação proporcional quanto à lesão renal. Alguns estudos apontam para o risco diminuído quanto ao uso do contraste isoosmolar e hipoosmolar em relação ao hiperosmolar. Entretanto, quando foram avaliados os CRs de baixa osmolalidade em comparação aos isoosmolares, estes têm menor risco de causar NIC (MCCULLOUGH *et al.* 2006). O uso dos hipoosmolares está associado a menor taxa de incidência, < 2% para NIC. (BOLOGNESE *et al.* 2012).

Rudnick *et al.* (2008), realizou um estudo prospectivo duplo-cego com 337 pacientes com DRC submetidos a angiografia para avaliar nefrotoxicidade em pacientes submetidos a contrastes

isoosmolar (iodixanol) e hipoosmolar (ioversol). Demonstrou que a NIC foi de 21,8% nos indivíduos iodixanol e 23,8% nos indivíduos ioversol ($P = 0,78$). Para todos os pacientes, a média de pico na variação percentual foi de 14,7% com iodixanol e 20,0% com ioversol ($P = 0,06$), enquanto que no subgrupo de pacientes diabéticos, esse valor foi significativamente mais baixo no iodixanol (12,9%) em comparação com os pacientes de ioversol (22,4%, $P = 0,01$). Dessa forma, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre o uso do iodixanol e ioversol para o desenvolvimento de NIC. Nos pacientes diabéticos esta comparação foi estatisticamente significativa.

Sang-Ho *et al.* (2006), em um estudo prospectivo, randomizado com 300 pacientes com clearance de creatinina ($\text{ClCr} \leq 60 \text{ ml / min}$), avaliou o uso de iodixanol e o ioxaglato (iônico de baixa osmolalidade) em pacientes submetidos a angiografia coronária com ou sem a intervenção coronária percutânea e o risco de NIC. A incidência de NIC foi significativamente menor com iodixanol (7,9%) do que com ioxaglato (17,0%, $p = 0,021$). Assim como foi menor em pacientes com DRC em uso de iodixanol ($p = 0,023$) ou diabetes concomitante ($p = 0,041$).

Heinrich *et al.* (2009), em um estudo de meta-análise avaliou 25 ensaios clínicos controlados (1950 – 2007) comparando os níveis de creatinina sérica antes e após 24-72h da administração de iodixanol e outro contraste de baixa osmolalidade, em pacientes submetidos a exames contrastados. Concluíram que o Iodixanol não estava associado com um risco reduzido de NIC quando comparado com os CRs hipoosmolares. Entretanto, em pacientes DRC, que usou iodixanol o risco foi significativamente menor em comparação ao iohexol, quando comparado a outros hipoosmolares não tiveram significância estatística.

McCullough *et al.* (2006) estudou 2.727 pacientes de 16 ensaios clínicos randomizados, duplo-cego que usaram iodixanol e outro CRs de baixa osmolalidade. Ele evidenciou que o aumento de sCr após 3 dias de administração do CRs foi menor no grupo de iodixanol comparado com o outro grupo (0,06 mg / dl versus 0,10 mg / dl, $p = 0,001$), particularmente em pacientes com DRC (0,07 mg / dl versus 0,16 mg / dl, $p = 0,004$). A NIC foi menos frequente em iodixanol do que em hipoosmolares em todos os pacientes.

Reed *et al.* (2009) em um estudo de meta-análise comparou o uso de contrastes de baixa osmolaridade com um contraste isoosmolar, o iodixanol. Foram incluídos 16 estudos randomizados, com um total de 2.763 pacientes. Observou uma menor incidência de NIC quando analisados os diferentes tipos de contraste de baixa osmolaridade individualmente, sendo que o iodixanol (isoosmolar) causou menos lesão renal em comparação ao ioxaglate (RR: 0,58; $p = 0,022$) e iohexol (RR: 0,19; $p = 0,002$). Portanto, observa-se benefício no uso de contrastes isoosmolares aos de baixa osmolalidade.

Desse modo, ao analisar esses estudos, observa-se que ainda há necessidade da realização de novas pesquisas para avaliar a influência da osmolalidade dos CRs utilizados, principalmente em pacientes de alto risco.

IV. 5. Patogênese de NIC

O mecanismo fisiopatológico da NIC ainda não é muito elucidado, porém estudos experimentais revelam efeitos diretos sobre o endotélio e indiretos que levam à vasoconstrição com diminuição do fluxo sanguíneo renal (FSR), o que resulta em isquemia tubular (BOLOGNESE *et al.* 2012).

Para muitos autores, os efeitos vasculares apresentam duas fases: uma inicial, de curta duração com vasodilatação renal e aumento do FSR e outra imediata caracterizada pela vasoconstrição com diminuição do FSR. São desencadeados por ação direta dos CRs sobre o endotélio ou por feedback na mácula densa, causando vasoconstrição, assim como podem atuar sobre as substâncias vasodilatadoras. Esses efeitos apresentam características distintas quando utilizados contrastes de osmolalidade diferentes (SILVA *et al.* 2010, ULTRAMARI *et al.* 2006)

Os CRs estimulam a liberação de vários componentes do endotélio, como a endotelina, a qual é um potente vasoconstrictor renal que leva a redução do FSR e da TFG (SILVA *et al.* 2010). No entanto, assim como a angiotensina II, apresenta ação sobre a arteríola eferente e contribui para aumentar a TFG. É necessário realizar estudos que esclareçam o papel da endotelina na patogênese da NIC. A ação vasodilatadora induzida pelos CRs é devido a redução do óxido nítrico no córtex renal, assim como a inibição na síntese de prostaglandinas, o que aumenta a nefrotoxicidade aos CRs (ULTRAMARI *et al.* 2006). Assim, pacientes que apresentam comorbidades que

resultem em alterações endoteliais, como diabéticos, hipertensos e portadores de doenças ateroscleróticas tem um maior risco de desenvolver NIC (SILVA *et al.* 2010).

Os efeitos tubulares estão relacionados a lesão direta de células teciduais causadas pelos CRs, evidenciados pela histologia com a presença de vacúolos intracelulares nos túbulos proximais, o que resulta em Necrose Tubular Aguda (NTA). Pacientes idosos, principalmente, aqueles que utilizaram AINES e foram submetidos ao uso de CRs foram mais susceptíveis ao desenvolvimento de LRA (ULTRAMARI *et al.* 2006).

IV.6. Diagnóstico de NIC

A NIC é uma causa importante de LRA cujo diagnóstico é baseado na alteração dos valores da sCr e/ou da CysC basais após a exposição aos meios de contrastes radiológicos. O principal sinal clínico é a presença de oligúria dentro de 48 a 72 horas de exposição ao CR. Entretanto, o aumento da sCr sérica basal deve ser investigado no que diz respeito às causas de sua alteração e avaliação de possíveis diagnósticos diferenciais como causa da diminuição da TFG: causas pré e pós-renais de LRA, sepse e exposição a outros agentes nefrotóxicos. A persistência do aumento da sCr 24 a 48 horas é uma característica, mas não um fator patognomônico de NIC (HEYMAN, 2007)

Vários autores estabeleceram como critérios da NIC o declínio agudo da função renal evidenciado por um aumento relativo da creatinina sérica basal de 25% ou um aumento absoluto de 0,5 mg/dl, 48 a 72 horas após a administração de contraste, na ausência de outras causas (SILVA *et al.* 2011). Outros conceitos são aceitos como o aumento da taxa de creatinina sérica de 50% e de 1mg/dl (ULTRAMARI *et al.* 2006). A dificuldade de se obter uma definição única contribui para os subdiagnósticos e os profissionais médicos ficam limitados a estabelecer medidas de controle e terapêuticas que tenham eficácia nos pacientes, em especial, naqueles com fatores de risco para NIC.

IV.7. Medidas preventivas

A instituição de medidas preventivas para minimizar a incidência de NIC em procedimentos radiológicos com uso de contrastes vem sendo cada vez mais estudada para evitar ou minimizar o desenvolvimento de LRA. Algumas medidas são aplicadas, isoladamente ou associadas, para prevenir o desenvolvimento de NIC. Dentre elas, a

hidratação com solução salina normal e/ou o uso de NAC (NAVANEETHAN *et al.*2009).

Estas medidas utilizadas em muitas instituições de saúde são indispensáveis para a redução da agressão renal, em especial naqueles pacientes nos quais foram identificados fatores de riscos. A administração de fluidos é preconizada na prática médica. Barrett *et al.*(2006) traz as orientações das diretrizes da Sociedade Européia de Radiologia Urogenital e Colégio Americano de Radiologia, as quais enfatizam o uso da hidratação como primeira escolha na prevenção de NIC em pacientes com fatores de risco, sendo feita até 12h antes e após o procedimento. Desaconselha o uso de NAC, uma vez que os resultados dos ensaios clínicos são inconsistentes.

Em uma pesquisa prospectiva, randomizada envolvendo 1.620 pacientes submetidos a angioplastia coronária, Mueller *et al.*(2002), avaliaram dois regimes de hidratação: solução salina isotônica e soro hipotônico (cloreto de sódio 0,45% mais glicose 5%), iniciados na manhã do procedimento eletivo ou imediatamente antes nos casos emergenciais. A frequência de NIC foi significativamente menor no grupo do soro isotônico (0,7% contra 2,0%). Três subgrupos pré-definidos foram beneficiados, em particular, pela hidratação isotônica: mulheres, diabéticos e os que receberam 250 ml ou mais de contraste.

A NAC é uma das estratégias de prevenção e objeto de vários ensaios clínicos devido apresentar características que incentivam seu uso: 1) alto poder antioxidante; 2) ação vasodilatadora por aumentar a expressão da enzima óxido nítrico sintetase; 3) baixo custo; 4) via oral de administração; 5) ampla disponibilidade; 6) efeitos adversos limitados (ULTRAMARI *et al.* 2006). Estudos como o de Marenzi *et al.*(2006), randomizado, com 354 pacientes submetidos a angiografia primária (fevereiro de 2003 – maio de 2005) foi avaliado o desenvolvimento de NIC e o uso de NAC. Eles demonstraram que a concentração de sCr aumentou 25% ou mais da linha de base após angioplastia primária em 39 dos pacientes do grupo controle (33 %), 17 dos pacientes que receberam a dose padrão de NAC (15 %), e 10 pacientes que receberam alta dose de NAC (8 %, $P < 0,001$). Geral de mortalidade intra-hospitalar foi maior em pacientes com NIC do que naqueles sem essa nefropatia.

Em contrapartida, muitos estudos têm mostrado que o uso de NAC não traz benefício significativo na proteção contra a LRA. Sadat *et.al* (2011), refere que o efeito protetor da NAC é controverso na literatura e aponta tal afirmativa para as variáveis:

população variada com fatores de risco e graus de DRC diferentes, biomarcadores utilizados e as doses administradas.

Outras medidas podem ser utilizadas na prevenção de NIC, como o uso de bicarbonato, diuréticos, prostaglandinas, bloqueadores dos canais de cálcio, antagonistas de endotelina. Entretanto os estudos realizados não demonstraram benefícios em comparação a hidratação com uso de solução salina.

O panorama da NIC no mundo e suas repercussões com aumento das internações hospitalares e da morbimortalidade associada à LRA por CRs, tem sido objeto de vários estudos. Nesse sentido buscamos realizar uma análise sistemática da literatura das medidas preventivas comparando as principais estratégias preventivas, hidratação e/ou NAC aplicadas na LRA induzida por CRs e conhecer e divulgar esta situação que preocupa a comunidade científica.

IV. METODOLOGIA

Revisão sistemática da literatura por meio do banco de dados mundial o PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Para a confecção da revisão foram obtidos artigos de metaanálises, de revisão e originais. Já para a produção dos resultados, apenas ensaios clínicos foram analisados.

A definição dos termos para a busca dos ensaios clínicos foi através do estudo das técnicas de busca de cinco metaanálises que destacaram a NIC nos últimos cinco anos. Assim, definimos os termos: “*Contrast media, Contrast, Radiocontrast, Contrast medium, Contrast dye, Radiocontrast media, Radiocontrast medium, Contrast agent; AND Renal insufficiency, Renal failure, Nephritis, Nephropathy, Contrast-induced nephropathy, Contrast associated nephropathy, Acute kidney injury; AND n-acetylcysteine, acetylcysteine, hydration, volume expansion.*” A interseção destes termos foi através dos conectivos *OR* entre si e do *AND* com os demais. Foram utilizados os filtros: data da publicação (últimos cinco anos); espécie (humanos); linguagem (português e inglês) e tipo de estudo (ensaios clínicos).

Os critérios de elegibilidade dos artigos, além dos filtros já citados foram: 1) artigos que avaliaram exames de imagem com utilização de contraste iodado; 2) artigos que avaliaram o uso da hidratação e NAC como principais medidas preventivas da NIC. A exclusão de alguns artigos foi através dos seguintes critérios: 1) ensaios clínicos com enfoque em outras medidas preventivas que não hidratação ou NAC; 2) artigos avaliando a NIC por exames de imagem com outros meios de contraste que não o iodo; 3) NIC associada a RNM; 4) artigos que abordaram a temática em crianças e adolescentes.

Com isso, identificamos 533 artigos e selecionamos 99 artigos pertinentes com a temática por meio da leitura dos títulos, dos quais, 19 foram definidos, com a leitura dos resumos, para serem utilizados na produção dos resultados uma vez que abordam medidas preventivas para NIC com ênfase na hidratação e NAC.

V. RESULTADOS

O total de artigos da busca foi de 533, sendo selecionados 99 artigos através da leitura dos títulos. Destes, 19 trabalhos foram escolhidos por meio da leitura dos resumos para a produção desta revisão, pois estão de acordo com os critérios de inclusão supracitados.

A avaliação da validade interna dos ensaios clínicos (Quadro 1) permitiu uma maior confiabilidade dos resultados apresentados, uma vez que 100% destes teve sua amostra alocada de maneira aleatória, o que minimiza os vieses da pesquisa. Embora os estudos duplo cegos sejam relevantes na avaliação da validade interna, dos 19 artigos estudados, apenas cinco utilizaram esse recurso metodológico e 8 não registraram essa informação.

No que se refere ao NNT (Número Necessário para Tratar), apenas 4 estudos utilizaram essa medida para avaliar quantos pacientes precisam ser tratados para obtenção de 1 resultado benéfico da intervenção. Verifica-se que 5 dos ensaios tiveram perda de seguimento, seja por morte dos pacientes envolvidos na pesquisa ou dificuldade de aferição da sCr no seguimento do estudo. Todos esses estudos avaliaram a eficácia da hidratação e/ou NAC como estratégia de prevenção de NIC.

Quadro 1 - Avaliação qualitativa dos artigos incluídos no estudo

Autores (n)	Randomizado	Duplo-cego	NNT	Perda de seguimento	Período do estudo
Amini, 2009, n=90	S	S	SD	S	Abril 2006 – Outubro 2006
Angoulvant, 2009 N=201	S	N	N	N	Setembro 2000 – Março 2001
Berwanger, 2013 n= 1395	S	S	S	N	SD
Briguori, 2011 N=294	S	S	SD	S	Janeiro 2009 – dezembro 2010
Carbonell,2010 N= 81	S	N	S	S	Março 2002 – Dezembro 2006
Castini,2008 N=156	S	SD	SD	N	SD
Cho, 2010 N= 91	S	SD	S	N	Fevereiro 2005 – fevereiro 2010
D-g. Kong, 2012 N=120	S	SD	SD	N	Janeiro 2010 – Outubro 2010
Droppa, 2011 N=251	S	N	SD	N	SD
					CONTINUA

Quadro 1 – (Continuação)

Ferrario, 2009 N=200	S	SD	SD	N	Marco 2003 – janeiro 2005
Gomes, 2012 N=301	S	SD	S	N	SD
Jaffery,2012 N=398	S	S	SD	N	Janeiro 2007 – outubro 2010
Koc, 2012 n=220	S	SD	SD	N	SD
Lee, 2011 n=423	S	S	SD	S	Fevereiro 2008 – agosto 2009
Maioli, 2011 N=450	S	N	SD	S	Julho 2004 – dezembro 2008
Sadat, 2010 N=40	S	SD	SD	N	SD
Sar, 2010 N= 45	S	N	SD	N	SD
Thiele, 2010 N=251	S	N	SD	N	Novembro 2006 – janeiro 2008
Wróbel,2010 N=102	S	SD	SD	N	SD

Legenda: S: sim; N: não; SD: sem dados; NNT: número necessário para tratar.

A idade mínima dos pacientes que compuseram essa amostra no geral foi de 18anos e a máxima em torno de 80 anos. Os exames de imagem cardiovasculares, como a angiografia coronariana e a ICP foram quase a totalidade dos estudos. Na grande maioria, o valor sCr está acima de $>1,1\text{mg/dl}$ e a TFG $<60\text{ml/min}$, o que mostra uma evidência de comprometimento renal prévio à realização dos exames em comparação a outros que estudaram pessoas com função renal normal.

A totalidade dos artigos envolveu pacientes com pelo menos um dos fatores de risco para NIC, como HAS, DM, história prévia de DRC, insuficiência cardíaca evidenciada pela FEVE ou mesmo pela classificação de NYHA. Observa-se que 18 artigos são de exames na área cardiovascular (angiografias, PCI, PTCA, angioplastias) e apenas o trabalho de Sar *et al.*(2010, n=45) realizou TC, não especificando anatomia segmentar (Quadro 2).

Quadro 2 – Fatores de risco para NIC em pacientes submetidos a exames contrastados presentes nos ensaios clínicos.

Autores (n)	HAS n (%)	DM n (%)	Histórico de DRC n (%)	IC n (%)
Amini, 2009 n=90	SD	90 (100)	90 (100)	FEVE(%) Grupo NAC: 49,45 ± 10,99 Grupo Placebo: 46,83 ± 14,15
Angoulvant, 2009 n=201	SD	SD	SD	FEVE (%) Grupo de Infusão: 61 (1,8) Controle: 59.8 (1,3)
Berwanger, 2013 n= 1395	NAC: 85 (11,9) Placebo: 91 (13,4)	1395 (100)	NAC: 101 (14,1) Placebo: 79 (11,7)	NAC: 52 (7,3) Placebo 54 (8,0)
Briguori, 2011 n=294	Controle: 144 (98) RenalGuard: 143 (98)	Controle: 104 (71) RenalGuard: 101(69)	Controle: 32±7 RenalGuard: 32±9	FEVE≤30% Controle: 20 (13,5) RenalGuard: 22 (15)
Carbonell, 2010 n=81	NAC: 31 (80) Placebo: 30 (71)	NAC: 20 (51) Placebo: 18 (43)	81(100)	FEVE (%) NAC: 47 (16) Placebo: 49 (11)
Castini,2008 n=156	Grupo A (HS, IV): 40 (78) Grupo B (NAC): 44 (83) Grupo C (SB): 37 (71)	Grupo A (HS, IV): 10 (20) Grupo B (NAC): 14 (26) Grupo C (SB): 18 (35)	156 (100)	SD
Cho, 2010 n= 91	Grupo 1(Hidr. IV): 27 Grupo 2(BC+Hidr IV): 19 Grupo 3(Hidr. Oral): 21 Grupo4 (Hidr. Oral +BC): 20	Grupo 1(Hidr. IV): 8 Grupo 2(BC+Hidr): 9 Grupo 3(Hidr. Oral): 8 Grupo4 (Hidr. Oral +BC): 10	SD	FEVE<45% Grupo 1(Hidr. IV): 5 Grupo 2(BC+Hidr IV): 2 Grupo 3(Hidr. Oral): 3 Grupo4 (Hidr. Oral +BC): 6
D-g. Kong, 2012 n=120	Grupo A: 7(17) Grupo B: 8(20) Grupo C: 6(15)	Grupo A:10 (25) Grupo B: 9 (23) Grupo C: 11 (27)	SD	NYHA I/II Grupo A: 38(95)/2(5) Grupo B: 36(90)/4(10) Grupo C: 37(92,5)/3(7,5)
Droppa, 2011 n=251	NAC: 89 (71) Placebo:92 (74)	NAC: 32(25) Placebo 41 (33)	SD	SD

CONTINUA

Quadro 2 – (continuação)

Ferrario, 2009 n=200	Grupo NAC:79 (80) Grupo Placebo: 84 (83)	Grupo NAC: 25 (25%) Grupo Placebo: 25 (25%)	200 (100)	FEVE(%) Grupo NAC: 7 (7) Grupo Placebo: 6 (6)
Gomes, 2012 n=301	SS: (74,2) BC:(77,3)	SS: (29,8) BC: (28,7)	TFG (mL/min) SS: 51,9±13 BC: 50,5 ±13	SD
Jaffery,2012 n=398	Total: 290(72,9) NAC: 152 (73,8) Placebo: 138 (71,9)	NAC:73(35,4) Placebo: 64 (33,3)	NAC: 57(27,7) Placebo: 41(21,4)	FEVE<40% NAC:33(17,5) Placebo: 29 (17,2)
Koc, 2012 n=220	NAC+Hidr.: 49 (54) Hidr.: 38 (48) Controle: 32 (53)	NAC+Hidr.: 30 (38) Hidr.: 21 (26) Controle: 24 (40)	220 (100)	FEVE (%) média ± DP NAC+Hidr.= 44±12 Hidr.: 47±13 Controle: 46±12
Lee, 2011 n=423	Grupo NaCl: 151 (79,9) Grupo BC: 149 (77,2)	Grupo NaCl:180 (95,2) Grupo BC: 181 (93,8)	Grupo NaCl: 46 (37–53) Grupo BC: 46 (34– 53)	FEVE % Grupo NaCl: 60 (50–65) Grupo BC: 58 (48–64)
Maioli, 2011 n=450	Controle: 66(44) Hidr. pré: 71(47,3) Hid. pós: 66(44)	Controle: 34(22,7) Hidr. pré: 31(20,7) Hidr. pós: 31(20,7)	Controle: 34(22,7) Hidr. pré: 40 (26,7) Hidr. pós: 46(30,7)	FEVE≤40% Controle: 61 (41,7) Hidr. pré: 56 (37,3) Hidr. pós: 58(38,7)
Sadat, 2010 n=40	Grupo 1(Hidr.): 8 Grupo 2(NAC): 14	Grupo 1(Hidr.): 3 Grupo 2(NAC): 5	0	SD
Sar, 2010 n= 45	SD	45 (100)	0	SD
Thiele, 2010 n=251	NAC: 89 (71) Placebo: 92 (74)	NAC: 32 (25) Placebo: 41 (33)	SD	SD
Wróbel,2010 n=102	102 (100)	102 (100)	102(100)	SD

Legenda: SD: sem dados; PAS: pressão arterial sistólica; HS: hidratação salina; PAD: pressão arterial diastólica;SS:solução salina hidr.: hidratação; BC: bicarbonato; NAC: N-acetilcisteína.

A distribuição dos pacientes com HAS, em todos os artigos é semelhante entre os grupos dos ensaios, não mostrando discrepância de valores. Também, no que se refere a DM, houve equivalência entre os grupos estudados, entretanto, dois estudos, o de Berwanger, *et al.* (2013, n=1395) e Amini *et al.* (2009, n=90) avaliaram o benefício da NAC e hidratação como prevenção de NIC numa população de diabéticos, por esse ser um dos principais fatores de risco. Além disso, a DRC, evidenciada pelos autores ou

pela sCr aumentada ou pela TFG <60mL/min, calculada em todos os artigos usando a equação MDRD (Modificação da Dieta na Doença Renal), foi alvo de estudos e sua apresentação nos pacientes envolvidos, seja no grupo de intervenção ou no placebo assumiram valores bem próximos de indivíduos com lesão renal já instalada. Em alguns estudos Ferrario *et al.*, 2009, n=200; Carbonell *et al.*, 2010, n=81; Amini *et al.*, 2009, n=90; Koc *et al.*, 2012, n=220), um dos critérios de inclusão na pesquisa era ter DRC. Em se tratando de insuficiência cardíaca todos os pacientes dos estudos apresentavam algum grau de comprometimento cardíaco, o que em muitos ensaios foi critério direto de inclusão na pesquisa e em outros como avaliação de fatores de risco para NIC, estimado pela FEVE, principalmente, com valores abaixo de 45% (Quadro 2).

As características dos contrastes usados em relação a osmolaridade e ionicidade são apresentadas no Quadro 3. Somente dois artigos não mostraram dados a respeito do uso de contraste utilizado. E dois artigos usaram contraste de alta osmolaridade, porém em associação com de baixa e isoosmolar. Os demais foram isoosmolar e de baixa osmolaridade, sendo a maioria não iônicos. O volume de contraste variou numa média de 100 a 300mL nos grupos.

Quadro 3 - Tipo e volume dos CRs utilizados nos ensaios clínicos em exames de imagem cardiovasculares

Autores (n)	Tipo do CR	Volume do CR (mL)
Amini, 2009 n=90	Baixa osmolaridade e não iônico (iohexol) ou isoosmolar não iônico (iodixanol e/ou alta osmolaridade iônico (Diatrizoate meglumine/sódio)	NAC: 118±35,2 Placebo: 121,11±43,95
Angoulvant, 2009 n=201	Iônico de baixa osmolaridade (ioxaglate)	Grupo de infusão: 231,4 Controle: 242,7
Berwanger, 2013 n= 1395	Alta e baixa osmolaridade e isoosmolar.	NAC e Placebo: 100(70-130)
Briguori, 2011 n=294	Isoosmolar, não iônico (iodixanol)	Grupo controle: 145±79 RenalGuard: 135±76
Carbonell,2010 n= 81	Baixa osmolaridade não iônico (iopromide)	NAC: 134,79 Placebo: 184,66
Castini,2008 n=156	Isoosmolar, não iônico (iodixanol)	Grupo A: 196,4 ± 127,7 Grupo B: 210,5± 140,6 Grupo C: 179,2 ± 125,1
Cho, 2010 n= 91	SD	Grupo 1: 122,59 Grupo2: 136,31 Grupo3: 118,57 Grupo 4: 136,5
CONTINUA		

Quadro – 3 (Continuação)

D-g. Kong, 2012 n=120	Baixa osmolatidade, iônico (iopromide)	SD
Droppa, 2011 n=251	Isoosmolar	NAC: 195±88 Placebo: 186±94
Ferrario, 2009 n=200	Não iônico, isoosmolar (iodixanol)	NAC: 180±104,4 Placebo: 168±103,3
Gomes, 2012 n=301	Baixa osmolaridade, iônico (ioxaglate)	Grupo SF0,9%: 125±87 Grupo SB: 124±65
Jaffery, 2012 n=398	isoosmolar, não iônico (iodixanol)	NAC: 169,5± 94,5 Placebo: 161,3 ± 83,4 Total: 165,6 ±89,3
Koc, 2012 n=220	Baixa osmolaridade, não iônico (iohexol)	NAC e Alta dose de hidratação: 130 (100–155) Alta dose de hidratação: 120 (100–150) Controle: 130 (119–150)
Lee, 2011 n=423	Isoosmolar, não iônico (iodixanol)	Grupo NaCl: 120 (79–223) Grupo BC: 113 (80–220)
Maioli, 2011 n=450	Isoosmolar, não iônico (iodixanol)	Grupo Hidratação pós: 216±101 Grupo hidratação pré 208±92 Controle: 224±94
Sadat, 2010 n=40	Baixa osmolaridade, não iônico (Iopamidol)	SD
Sar, 2010 n= 45	Baixa osmolaridade, não iônico (iohexol)	100mg (300mg/mL)
Thiele, 2010 n=251	Baixa osmolaridade, não iônico (iopromide)	NAC: 180 (140–230) Placebo: 160 (120–220)
Wróbel, 2010 n=102	SD	Grupo 1: 101,1 ± 36,62 Grupo 2: 110,4 ± 65,28

SD: sem dados; HS: hidratação salina; SS: solução salina; hidr.: hidratação; BC: bicarbonato; NAC: N-acetilcisteína.

A análise de todos os estudos foi baseada na definição de NIC, sendo um aumento da sCr basal > 25% ou em valor absoluto de >0,5mg/dl em 48 a 72 horas após o uso do contraste. Entretanto, no estudo de Berwanger *et al*, o tempo máximo para medida da sCr basal foi de 96 horas. Em todos os artigos a sCr foi um dos biomarcadores utilizados para estimar a lesão renal aguda, sendo usada também outras medidas como a uréia sérica, albumina, CysC, eletrólitos como sódio (Na) e potássio (K). Apenas um estudo utilizou como único parâmetro a CysC, o de Droppa *et al*, (2011), os quais avaliaram em 251 pacientes submetidos a ICP primária, uso de contraste isoosmolar e fatores de risco como idade, HAS e DM, para o testar o benefício da NAC na profilaxia contra NIC.

O protocolo da utilização de NAC pré e pós-intervenção foi estabelecido por cada estudo, nos quais foram feitas doses de 600mg ou 1200mg, seja IV ou VO, antes, durante e após uso do contraste. Todos os artigos (12 ensaios clínicos) que avaliaram o uso da NAC teve como placebo a hidratação, seja com solução salina ou uso de

bicarbonato de sódio. E em relação ao uso da hidratação, 7 ensaios clínicos avaliaram o uso de solução salina e bicarbonato, até mesmo água mineral e sucos por via oral. Houve diferenças em relação à dose e a via de administração, tanto para NAC, solução de bicarbonato de sódio e solução salina isotônica. No entanto, a dosagem da SF 0,9%, IV, 1 ml/kg/h foi o parâmetro para a hidratação em quase todos os artigos. Também foi utilizada SG 0,5% para diluição do bicarbonato em alguns estudos (Quadro 4).

Quadro 4 – Protocolo de prevenção e incidência de NIC utilizados nos ensaios clínicos

Autores (n)	Protocolo de prevenção (pré, durante e pós-intervenção)	Incidência de NIC (%) Valor de p
Amini, 2009 n=90	NAC: 600mg, VO, 2doses pré e 2 doses pós. NAC e Placebo: suco de fruta (1600mL) pré. Ambos: SF0,9%, IV, 1000mL pós	NAC: 5(11,1) Placebo: 6(14,3) p=0,656
Angoulvant, 2009 n=201	Grupo de infusão: SF 0,9%, 1000mL antes e até 24h Controle: não teve adição Ambos: 2000mL de água mineral pré.	24h/72h Grupo de infusão: 6(6)/ 5 (5) Controle: 4 (3,9)/7(6,9)
Berwanger, 2013 n= 1395	NAC: 1200mg, VO, 2 doses pré e pós; Placebo: SF0,9%(1mL/kg/h), 6-12h pré e pós.	NAC: 97 Placebo: 98 p=0,643
Briguori, 2011 n=294	Grupo controle: 154mEq/L de BNa, IV, 3mL/Kg/h, 1h pré; e 1mL/kg/h durante e 6h pós + NAC, VO, 1200mg, 2doses/dia, por dois dias pré e 1dose, IV no pós. Grupo RenalGuard: 1500mg de NAC, IV, pré, durante e pós.	Grupo controle: 30(20,5) Grupo RenalGuard: 16(11)
Carbonell, 2010 n= 81	NAC: 600mg, IV, 4 doses – pré; Placebo: SS 0,9%, IV, 4 doses-pré Ambos: SH(1m/kg/h), 6h pré até 12h pós.	NAC: 2(5,1) Placebo: 10 (23,8) p=0,027
Castini,2008 n=156	Grupo A (Hidr. IV): SF 0,9%, 1mL/Kg/h, 12h pré e pós. Grupo B (NAC plus +Hidr., IV):NAC(600mg), 2 doses, 24 h pré e pós; SF 0,9%, 1mL/Kg/h, 12h pré e pós. Grupo C: (SB,IV): 154 mL de 1000 mEq/L SB com 846 mL de dextrose a 5%, pré e pós.	NIC1 Grupo A: 7 (14) Grupo B: 9 (17) Grupo C: 7 (14) p=0,85 NIC2 Grupo A: 4 (8) Grupo B: 5 (9) Grupo C: 6 (12) p=0,82
Cho, 2010 n= 91	Grupo 1: SS, IV, 3ml/kg/h, 1h pré; 1mL/kg/h, por 6h no pós. Grupo 2: SS, IV, : SB, IV, 3ml/kg/h, 1h pré; 1mL/kg/h, por 6h no pós. Grupo 3: 500mLágua, VO, 4h até 2h pré; 600mL no pós. Grupo 4: 500mL água, VO, 4h até 2h pré com adição de 3,9g de bicarbonato de Na 20min pré; 600mL de água + 1,95g de bicarbonato de sódio, 2-4h pós.	Grupo1: 6 Grupo 2: 2 Grupo 3: 1 Grupo 4: 1 p= 0,86 (sCr) p= 0,41 (FEVE<45%)
CONTINUA		

Quadro 4 – (continuação)

Gomes, 2012 n=301	Grupo SF0,9%: protocolo de Merten Grupo SB: 154mEq/L em dextrose a 5% e água, (3mL/kg/h) 1h pré e (1mL/kg/h) durante e 6h pós	Grupo SF0,9%:(6) Grupo SB: (6,1) p=0,97
Jaffery, 2012 n=398	NAC:1200mg (200mg/h em 2h) pré; Placebo e Grupo NAC: SF0,9%, (1mL/kg/h) em 24h pós	NAC: 33 (16) Placebo: 25 (13) p=0,4
Koc, 2012 n=220	NAC e Alta dose de hidratação: NAC, IV, 600mg, 2 doses pré e SS0,9%, 1mL/kg/h 24h pré e pós; Alta dose de hidratação: SS0,9%, 1mL/kg/h 24h pré e pós. Controle: : SS0,9%, 1mL/kg/h 12h pré e pós.	NAC e Alta dose de hidratação: 2 (2,5) Alta dose de hidratação: 13 (16,3) Controle: 6 (10) p= 0,012
Lee, 2011 n=423	Grupo NaCl: SF0,9%, 1mL/kg/h, 12pré e pós. Grupo BNa: SB (154mEq/L), IV, 3mL/kg/h pré e 1mL/kg/h durante e até 6h pós. Ambos: 1200mg, 2doses/24h em 48h pré.	Grupo NaCl: 187(5,3) Grupo BNa: 188 (9) p=0,17
Maioli, 2011 n=450	Grupo hidratação pré: 154mEq/L de SB em dextrose à 5%(3mL/kg), IV, 1h pré e (1mL/kg) 12h pós; Grupo Hidratação pós: SF0,9%, 1mL/kg, IV, 12hpós;	Controle:18 (34,6) Grupo Hidratação pós: 14 (30,4) Grupo Hidratação pré: 11 (24,4) p=0,28
Sadat, 2010 n=40	Grupo1: SF0,9%, 1000mL, IV, 12h pré e pós; Grupo 2: NAC, 600mg, VO, 2 doses pré e pós.	Grupo 1: 1 (0,4) p=0,04 Grupo 2: 3 (1,2) p=0,33
Sar, 2010 n= 45	Grupo 1: NAC 1200mg, VO, 1h pré; 1200mg/24h em 48h pós; SF0,9%, 1mL/kg/h por 12h pré e 24h pós. Grupo 2: SF0,9%, 1mL/kg/h, por 12h pré e 24h pós.	Grupo 1:0 Grupo 2: 3
Thiele, 2010 n=251	NAC: 1200mg, IV, <i>bolus</i> , pré e 1200mg, IV, 2 doses até 48h pós. Placebo: 10ml de SF0,9% em cada injeção Ambos: SF0,9%, 1mL/kg/h, por 12h.	NAC: 18(14) Placebo:25(20) p=0,28
Wróbel,2010 n=102	Grupo 1: SF0,9%, 1ml/kg/h, IV, 6 h pré e 12h pós; Grupo2: 1mL/kg/h, água mineral, VO, 6h pré e 12h pós.	Grupo 1: 3 (5,77) Grupo 2: 2 (4)

A maioria dos artigos que avaliaram o benefício da NAC para prevenção contra NIC em pacientes submetidos a contrastes mesmo com baixa osmolaridade ou isoosmolares, não mostrou significância estatística nos resultados de incidência para NIC. O número de pacientes que desenvolveram NIC no grupo de NAC e nos placebos foi muito semelhante e no estudo de Carbonell *et al* (2010), com 81 indivíduos submetidos a contraste de baixa osmolaridade e não iônico, o resultado da incidência de NIC teve significância estatística (p=0,027), com 2 (5,1%) e 10 (23,8%) de incidência da lesão renal em pacientes tratados profilaticamente com NAC e hidratação, respectivamente. Em outro estudo de Koc *et al.*, (2012) com 220 indivíduos, o uso de NAC associada a altas doses de hidratação mostrou proteção para a NIC, sendo estatisticamente significativa (p=0,012). Em contrapartida, pacientes (n=398)

submetidos ao mesmo contraste supracitado, no artigo de Jaferry *et al* (2012), mostrou uma incidência de NIC maior no grupo de NAC do que no placebo (hidratação salina 0,9%), 33 (16%) e 25 (13%), respectivamente, porém não foi estatisticamente significativa ($p=0,4$) (Quadro 4).

VI. DISCUSSÃO

A NIC é uma significativa causa de LRA iatrogênica que contribui para o aumento na taxa de morbimortalidade, no tempo de hospitalização e gera altos custos hospitalares (MAIOLI *et al.*, 2011). Nesse contexto, muitos estudos científicos principalmente sobre medidas preventivas são realizados no intuito de uniformizar os protocolos e estabelecer homogeneidade na prática médica.

Nesta revisão, embora todos os artigos discutam medidas de prevenção como hidratação e/ou uso de NAC na prevenção da LRA induzida por CRs, há heterogeneidade das amostras, destacando os critérios de inclusão e protocolos de estudos utilizados que dificultam a comparação entre si, porém faremos uma análise geral de seus resultados.

A realização de exames de imagem com uso de CRs tem melhorado os resultados diagnósticos e contribuído para o avanço de novas medidas terapêuticas. A maioria dos pacientes que utilizam tais serviços apresenta algum dos fatores de risco para NIC: HAS, DM, DRC, IC, idade superior a 70anos. Essas variáveis se comportam como risco independente para NIC e a coexistência de mais de uma aumenta proporcionalmente a incidência desta LRA (HEYMAN *et al.*,2007). Nossos resultados constataam que grande parte dos pacientes apresenta algum desses fatores isolados ou mesmo associados, tendo diabéticos e portadores de DRC como populações alvo de alguns dos estudos, já que os exames radiológicos, principalmente na área cardiovascular utilizam meios de contrastes e, em geral, a prevalência dessas doenças é alta nos pacientes com comprometimento cardíaco. Desse modo, ao estudar essa população que Mehran *et al.* (2004) , desenvolveram um escore de risco para NIC avaliando 5.571 pacientes após ICP. Estratificaram e identificaram variáveis relacionadas ao paciente (idade, ICC, DM, admissão com edema agudo de pulmão, hipotensão, anemia e DRC) e ao procedimento (uso de BIA ou CRs), corroborando que há uma relação proporcional entre o valor do escore e o risco de NIC e necessidade de TRS.

Além disso, os tipos e a dose/volume de contrastes radiológicos utilizados são considerados variáveis independentes e potencializadoras do risco quando associados aqueles relacionados ao paciente. Desse modo, as diretrizes para uso de contraste iodado em pacientes portadores de DRC (2012) trazem que uma dose ideal a ser utilizada nessa população é de 5mL/kg de peso corpóreo X massa corpórea/ sCr (mg/dL), sendo 300mL o valor máximo permitido, independente dos valores obtidos pelo cálculo. Nos artigos

dessa revisão, percebemos que independente de considerar a DRC como doença de base, na maioria dos estudos esse critério foi atendido, uma vez que a dose variou de 100 a 300mL, em média. Em adição, quanto à osmolaridade a Diretriz para realização de exames diagnósticos e terapêuticos em hemodinâmica (2004) recomenda a escolha de CRs hipo ou isoosmolares não-iônicos confirmado o menor risco de NIC em vários estudos. Porém o elevado custo em relação aos de alta osmolaridade é um fator de restrição, utilizado por várias instituições médicas apenas em pacientes com fatores de risco associados, como instabilidade hemodinâmica, insuficiência cardíaca descompensada ou pacientes com classe funcional IV (NYHA), insuficiência renal, história de alergia prévia ao contraste, estenose aórtica grave, lesão do tronco da coronária esquerda e síndromes coronarianas agudas.

Muitos autores consideram a definição da LRA induzida por contraste o aumento de 25% da sCr basal ou um aumento absoluto de 0,5ml/dl no período de 24 a 72h após o uso de CRs na ausência de outras causas (SILVA *et al.* 2011). Essa definição foi utilizada como parâmetro nos artigos avaliados, embora alguns tenham acompanhado o comprometimento renal após esse período no que diz respeito a evolução da LRA para crônica com necessidade de TRS, tempo de hospitalização e mortalidade. Sabemos que a NIC ocorre em 1 a 6% da população submetida a angiografia coronária seguida da necessidade de diálise em 0,3% dos casos (BURCHARDT *et al.*, 2013).

A hidratação como estratégia profilática é mais eficaz na prevenção de NIC. Possivelmente por expansão do volume intravascular e diluição do CR com consequente redução da sua concentração no FSR e seu efeito tóxico direto, além de minimizar a vasoconstrição renal por inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona (MOHAMMED *et al.*, 2013). A recomendação das diretrizes para o uso de contrastes iodados em pacientes com doença renal crônica de 2012 é a utilização de solução salina isotônica (0,9% de NaCl) e solução de bicarbonato intravenosa antes e após o procedimento radiológico. Estudo como o de Lee, *et al* (n=423), comparou o uso de hidratação isotônica (0,9% de NaCl) com solução de bicarbonato em pacientes diabéticos e com DRC e mostraram que não houve benefício do bicarbonato em relação à solução isotônica, com uma incidência de NIC de 9% e 5,3%, respectivamente. Porém traz como limitação do estudo a aferição da sCr em apenas 48h pós procedimento, não aguardando até 72h para avaliar a função renal, sendo que muitas vezes ela pode ocorrer neste intervalo de tempo. Gomes *et al* (n=301) comparou o uso dessas duas soluções (salina e bicarbonato) numa população de pacientes com comprometimento renal prévio

leve e moderado, não mostrando benefício da solução de bicarbonato em relação ao uso de hidratação isotônica, com equivalência da incidência de NIC de 6,1% e 6%, respectivamente.

Os estudos que avaliaram o uso de NAC na prevenção de NIC não mostraram resultados eficazes quanto ao seu benefício na minimização da LRA induzida por CRs. Alguns ensaios clínicos pequenos, como o estudo de Sar *et al* (n=45), que avaliou o uso de NAC na população de diabéticos mostrou positividade nos resultados em relação aos que utilizaram apenas hidratação e argumentaram o efeito antioxidante da substância que é benéfico em pacientes diabéticos. Porém outros estudos referentes ao uso de NAC são inconsistentes e apresentam divergências. No ensaio de Berwanger *et al* (n=1395) com uma população de diabéticos, o uso de NAC não mostrou benefício na redução de NIC e também em relação a tempo de hospitalização, mortalidade e necessidade de diálise em 30 dias após procedimento.

A NAC tem um efeito antioxidante o que pode levar a melhoria da vasodilatação endotélio-dependente. NAC oral e intravenosa têm sido estudadas na prevenção de NIC em doentes com ou sem insuficiência renal (MOHAMMED *et al.*, 2013). No entanto, os estudos não têm mostrado consistência nos resultados que justifiquem o seu uso na prática médica. Quando é avaliado seu efeito associada com hidratação, como no estudo de Koc *et al* (n=220) verifica-se benefício no seu uso na população de renais crônicos com uma menor incidência de NIC.

VII . CONCLUSÕES

- 1) Os fatores de risco nos estudos foram idade, HAS, DM, IC, DRC, tipo e dose dos CRs, que são variáveis independentes e sua associação aumenta proporcionalmente a incidência de NIC;
- 2) Os tipos de contrastes radiológicos recomendados para uso na prática médica foram os hipo ou isoosmolares não-iônicos;
- 3) NAC com hidratação mostrou benefício em pequenos estudos com pacientes diabéticos;
- 4) NAC com hidratação mostrou benefício em pacientes renais crônicos com menor incidência de NIC;
- 5) A hidratação como estratégia preventiva da LRA induzida por contraste é mais eficaz e deve ser aplicada como primeira escolha na prática médica.

VIII. SUMMARY

ACUTE RENAL INJURY INDUCED CONTRAST RADIOLOGICAL: SYSTEMATIC REVIEW OF PREVENTIVE MEASURES.

Theoretical basis: The Acute Kidney Injury (AKI) has high rates of morbidity and mortality. The use of radiological contrast (RCs) applied on imaging studies for diagnostic purposes and therapy is one of the risk factors for nephrotoxicity when associated with preexisting comorbidities such as diabetes mellitus (DM), systemic arterial hypertension (SAH), Chronic Kidney Disease (CKD), Heart Failure (HF). The incidence of hospitalizations associated with increased morbidity and mortality for Nephrotoxicity Induced Contrast (NIC) and the non-standardization of preventive measures is the object of this systematic review. **Objective:** To compare the main preventive measures applied in radiological contrast-induced AKI: hydration and / or N-acetylcysteine (NAC). **Methods:** A systematic literature review by leading global database: Pubmed. Data for this revision were extracted from clinical trials published from 2009 to 2014. **Results:** 19 trials in which the definition of CIN was characterized by changes in serum baseline creatinine (sCR) with a 25% increase were studied and for absolute values > 0.5 mg / dl in 48-72 hours after use of the RC. The minimum age of the patients was 18anos and a maximum of 80 years. Examinations of cardiovascular image, such as percutaneous coronary intervention (PCI) were performed in most studies. The sCR value was above > 1.1mg / dl and GFR <60ml / min before carrying out tests. The incidence of CIN was linear in all studies and hydration showed benefit compared to the use of NAC (N-acetylcysteine) using RCs osmolar and isosmolar. **Discussion:** The incidence of CIN is increasing, especially in patients with associated risk factors. In an attempt to minimize induced CRs beyond the control of the dose and choice of contrast, preventive measures such as saline hydration pre and post LRA procedure is recommended as an effective strategy, superior to the use of NAC, which showed benefit only a small group of diabetic patients. **Conclusions:** The use of saline hydration as a preventative treatment for CIN is superior to the use of NAC which still shows inconsistent results in scientific papers.

Keywords: 1. Acute kidney injury; 2. radiological contrasts; 3. Preventive treatment.

IX. REFEREÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amini M, Salarifar M, Amirbaigloo A, Masoudkabar F, Esfahani F. N-acetylcysteine does not prevent contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a randomized clinical trial. *Trials*. 2009, jun 29, 10:45.
2. Angoulvant D, Cucherat M, Rioufolo G, Fineta G, Beaune J, Revela D, et al. Preventing acute decrease in renal function induced by coronary angiography (PRECORD): a prospective randomized trial. *Archives of Cardiovascular Disease*. 2009, 102, 761—767.
3. Barrett B J, Parfrey P S. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006, 354:379-86.
4. Berwanger O, Cavalcanti A B, Sousa A M G, Buehler A, Castello-Júnior H J, Cantarelli M J C, et al. Acetylcysteine for the prevention of renal outcomes in patients with diabetes mellitus undergoing coronary and peripheral vascular angiography: a substudy of the acetylcysteine for contrast-induced nephropathy trial. *Circulation cardiovascular interventions*. 2013, abr 9, 6: 139-145.
5. Bolognese L, Falsini G, Schwenke C, Grotti S, Limbruno U, Liistro F, et al. Impact of Iso-Osmolar Versus Low-Osmolar Contrast Agents on Contrast-Induced Nephropathy and Tissue Reperfusion in Unselected Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention (From the Contrast Media and Nephrotoxicity Following Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction [CONTRAST-AMI] Trial). *Am J Cardiol*. 2012, 109:67–74.
6. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, Airoldi F, Valgimigli M, Sangiorgi G M, et al. Renal Insufficiency After Contrast Media Administration Trial II (REMEDIAL II): the REMEDIAL II Investigators. *Circulation cardiovascular interventions*. 2011, august 15, 124:1260-1269.
7. Carbonell N, Sanjuán R, Blasco M, Jordá Á, Miguelb A. N-acetylcysteine: short-term clinical benefits after coronary angiography in high-risk renal patients. *Rev Esp Cardiol*. 2010, 63(1),12-9.

8. Castini D, Lucreziotti S, Bosotti L, Uriarte D S, Sponzilli C, Verzoni A, Lombardi F. Prevention of contrast-induced nephropathy: a single center randomized study. *Clin. Cardiol.* 2010, 33, 3, E63–E68.
9. Cho R, Javed N, Traub D, Kodali S, Atem F, Srinivasan V. Oral hydration and alkalinization is noninferior to intravenous therapy for prevention of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *J Interven Cardiol.* 2010, 23:460–466.
10. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *kidney international.* Nature Publishing Group. 2012, 81(5):442–8.
11. Droppa M, Desch S, Blase P, Eitel I, Fuernau G, Schuler G, et al. Impact of N-acetylcysteine on contrast-induced nephropathy defined by cystatin C in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty. *Clin Res Cardiol.* 2011, june 28, 100:1037–1043.
12. Ferrario F, Barone M T, Landoni G, Genderini A, Heidemperger M, Trezzi M, et al. Acetylcysteine and non-ionic isosmolar contrast-induced nephropathy—a randomized controlled study. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24: 3103–3107.
13. Ftouh S and Lewington A. Prevention, detection and management of acute kidney injury: concise guideline. *Clinical Medicine*, 2014, 14 (1): 61–5.
14. Gomes V O, Lasevitch R, Lima V C, Brito Jr F S, Perez-Alva J C, Moulin B, et al. Hidratação com Bicarbonato de Sódio não Previne a Nefropatia de Contraste: Ensaio Clínico Multicêntrico. *Arq Bras Cardiol.* 2012, mar 15, 99(6):1129-1134.
15. Heinrich M C, Haerberle L, Müller V, Bautz W, Uder M. Nephrotoxicity of iso-osmolar nonionic low-osmolar contrast controlled. *Radiology.* 2009, January, 250 (1).
16. Jaffery Z, Verma A, White C J, Grant A G, Collins T J, Grise M A, et al. A Randomized Trial of Intravenous N-Acetylcysteine to Prevent Contrast Induced Nephropathy in Acute Coronary Syndromes. *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* 2012, nov 30, 79:921–926.
17. JSN, JRS and JCS Joint Working Group. Guidelines on the use of iodinated contrast media in patients with kidney disease 2012. *Circulation Journal.* July 2013,77: 1883 – 1914.

18. Jo S-H, Youn T-J, Koo B-K, Park J-S, Kang H-J, Cho Y-S, et al. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography the recover study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006, 48:924–30.
19. Koc F, Ozdemir K, Kaya M G, Dogdu O, Vatankulu M A, Ayhan S, et al. Intravenous N-acetylcysteine plus high-dose hydration versus high-dose hydration and standard hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy: CASIS—A multicenter prospective controlled trial. *International Journal of Cardiology*. 2012, nov 23, 155: 418–423.
20. Kong De-Gui, Hou Yan-Fang, Ma Long-Le, Yao Dao-Kuo, Wang Le-Xin. Comparison of oral and intravenous hydration strategies for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography or angioplasty: a randomized clinical trial. *Acta Cardio*. 2012, abr 3, 67(5): 565-569.
21. Lee S W, Kim W J, Kim Y H, Park S W, Park D W, Yun S C, et al. Preventive Strategies of Renal Insufficiency in Patients With Diabetes Undergoing Intervention or Arteriography (the PREVENT Trial). *The American Journal of Cardiology*. 2011, jan 19, 107:1447–1452.
22. Lee VWS, Harris D, Anderson RJ, Schrier RW. Acute renal failure. Schrier RW. *Diseases of the kidney e urinary tract*. Philadelphia (USA), Editora: Lippincott Williams e Wilkins, 8th ed. 2007, p. 986-1025.
23. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Micheletti C, Bellandi F. Effects of Hydration in Contrast-Induced Acute Kidney Injury After Primary Angioplasty: A Randomized, Controlled Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011, oct, 4, 4:456-462.
24. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, Lauri G, Campodonico J, Grazi M, et al. N-Acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med*. 2006, june 29, 354:2773-82.
25. McCullough P A, Bertrand M E, Brinker J A, Stacul F. A Meta-Analysis of the Renal Safety of Isosmolar Iodixanol Compared With Low-Osmolar Contrast Media. *JACC*. 2006, august 15, 48(4):692–9.
26. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, Neill WWO, Oak R. Incidence , risk factors , and relationship to mortality. *The American Journal of Medicine*. 1997, 103, (4):368–75.

27. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol*. 2004, oct 6,44(7):1393–9.
28. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney International*. 2006, 69, S11–S15.
29. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy. *Arch intern med*. 2002, feb 11;162(3):329.
30. Navaneethan SD, Singh S, Appasamy S, Wing RE, Sehgal AR. Sodium bicarbonate therapy for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2009, Apr, 53(4):617–27.
31. Nina V J S, Matias M M, Brito D J A, Figueiredo Neto J A, Coutinho L B, Rodrigues R F, et al. Acute kidney injury after coronary artery bypass grafting: assessment using RIFLE and AKIN criteria. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2013, march 7, 28(2):231-7.
32. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA*. 2006, june 21, 295:2765-2779.
33. Pinto P S, Carminatti M, Lacet T, Rodrigues D F, Nogueira L O, Bastos MG, Fernandes N. Insuficiência renal aguda nefrotóxica: prevalência, evolução clínica e desfecho. *J. Bras Nefrol*. 2009, 31(3):183-189.
34. Reed M, Meier P, Tamhane UU, Welch KB, Moscucci M, Gurm HS. The relative renal safety of iodixanol compared with low-osmolar contrast media a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2009, 2:645–54.
35. Rudnick MR, Davidson C, Laskey W, Stafford JL, Sherwin PF. Nephrotoxicity of iodixanol versus ioversol in patients with chronic kidney disease: the visipaque angiography/interventions with laboratory outcomes in renal insufficiency (valor) trial. *american heart journal*. 2008 oct 13, 156(4):776–82.
36. Sadat U, Walsh S R, Norden A G, Gillard J H, Boyle R J. Disease Undergoing Peripheral Angiography? A Randomized-Controlled Study Does Oral N-Acetylcysteine Reduce Contrast-Induced Renal Injury in Patients With Peripheral Arterial. *Angiology*. 2011, august 3, 62: 225.

37. Sar F, Saler T, Ecebay A, Saglam, Z A, Ozturk S, Kazancioglu, R. The efficacy of n-acetylcysteine in preventing contrast-induced nephropathy in type 2 diabetic patients without nephropathy. *JNephrol.* 2010, 23(04): 478-482.
38. Shemirani H, Pourmoghaddas M. A Randomized Trial of Saline Hydration to Prevent Contrast-Induced Nephropathy in Patients on Regular Captopril or Furosemide Therapy Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012;23(2):280-285.
39. Silva RG, Silva NG, Lucchesi F, Burdmann EA. Prevenção de nefrotoxicidade por contraste com solução de bicarbonato - resultados preliminares e revisão da literatura. *J Bras Nefrol.* 2010, 32(3):292-302.
40. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz para realização de exames diagnósticos e terapêuticos em hemodinâmica. *Arq Bras Cardiol.* 2004, 82 (SI).
41. Thiele H, Hildebrand L, Schirdewahn C, Eitel I, Adams V, Fuernau G, et al. Impact of high-dose n-acetylcysteine versus placebo on contrast-induced nephropathy and myocardial reperfusion injury in unselected patients with st-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention the lipsia-n-acc (prospective, single-blind, placebo-controlled, randomized leipzig immediate percutaneous coronary intervention acute myocardial infarction n-acc) trial. *Journal of the American College of Cardiology.* 2010, may 18, 55:2201–9.
42. Tsagalis G. Update of acute kidney injury: intensive care nephrology. *Hippokratia.* 2011, Jan15, (1):53–68.
43. Ultramari F T, Bueno R R L, Cunha C L P, Andrade P M P, Nercolini D C, Tarastchuk J C E, et al. Contrast media-induced nephropathy following diagnostic and therapeutic cardiac catheterization. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2006, 87(3).
44. Wróbel W, Sinkiewicz W, Gordon M, Woźniak W A. Oral versus intravenous hydration and renal function in diabetic patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Kardiologia Polska.* 2010, jun 23, 68, 9: 1015–1020.
45. Yu L, Burdmann E A, Seguro A C, Helou C M B, Zatz R. Insuficiência (injúria) renal aguda. Zatz R, Seguro A C, Malnic G. *Bases fisiológicas da nefrologia.* São Paulo: Editora Atheneu; 2011. p. 291-314.