RICARDO GONÇALVES DA SILVA

Prevenção de nefrotoxicidade por contraste em pacientes oncológicos, comparação de hidratação com solução a base de cloreto de sódio e bicarbonato de sódio.

Dissertação apresentada a Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Área de concentração: Nefrologia
Orientador: Prof. Dr. Emmanuel de Almeida Burdmann

São Paulo

2009

Livros Grátis

http://www.livrosgratis.com.br

Milhares de livros grátis para download.

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Catalogação na Publicação

Serviço de Documentação Médica

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Silva, Ricardo Gonçalves da

Prevenção de nefrotoxicidade por contraste em pacientes oncológicos, comparação de hidratação com solução a base de cloreto de sódio e bicarbonato de sódio / Ricardo Gonçalves da Silva. Barretos - São Paulo - SP, 2009.

Dissertação(mestrado) - 61f - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Nefrologia.

Área de concentração: Nefrologia

Orientador: Emmanuel de Almeida Burdmann

DESCRITORES: 1. NEFROPATIA DO CONTRASTE. 2. BICARBONATO. 3. PREVENÇÃO. 4. NEFROTOXICIDADE

Ricardo Gonçalves da Silva

Prevenção de nefrotoxicidade por contraste em pacientes oncológicos, comparação de hidratação com solução a base de cloreto de sódio e bicarbonato de sódio.

Dissertação apresentada a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre.
Área de concentração: Nefrologia.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

A meu pai, exemplo de vida e

a minha querida esposa, mulher de fibra e

companheira inseparável.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Emmanuel de Almeida Burdmann pelo grande apoio durante a orientação deste projeto e pelo modelo que espelha meu desenvolvimento profissional.

Ao meu irmão Dr. Nelson Gonçalves da Silva que me ensinou a paixão pela nefrologia.

Ao Dr. José Carlos Zaparoli, meu mentor.

A toda equipe da Nefrologia, em especial ao Prof. Dr. Rui Toledo de Barros, Prof. Dr. Roberto Zatz e aos secretários Eliana e Pedro, que pacientemente me ajudaram.

A Fundação PIO XII – Hospital de Câncer de Barretos, pela oportunidade de desenvolver meu trabalho.

Ao Departamento de Radiologia da Fundação PIO XII de Barretos pelo apoio no desenvolvimento do projeto.

Aos funcionários do Departamento de Radiologia e do Centro de Intercorrências Ambulatorias (CIA) da Fundação PIO XII de Barretos pela ajuda na realização deste projeto.

Ao Prof. Dr. Fabiano Lucchesi pela mão amiga desde o período de aprovação de minha dissertação.

A minha banca de qualificação nas pessoas do Prof. Dr. Antonio Carlos Seguro, Prof. Dr. Luis Yu e Profa. Dra. Dirce Zanetta, pelo carinho e correções imprescindíveis para meu aprimoramento.

Aos meus pacientes pela paciência e desprendimento.

Pedras no caminho? Guardo todas, um dia vou construir um castelo...

Fernando Pessoa

RESUMO

SILVA, R. G. **Prevenção de nefrotoxicidade por contraste em pacientes oncológicos, comparação de hidratação com solução a base de cloreto de sódio e bicarbonato de sódio.** 2009. 61 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

A incidência da nefropatia por contraste tem aumentado simultaneamente ao aumento da utilização do uso de métodos radiológicos com fins diagnósticos e de intervenção terapêutica. Infelizmente, parcela significante dos profissionais da área da saúde desconhece a sua existência e mesmo aqueles que a identificam, algumas vezes, desconhecem os fatores de risco associados ao seu desenvolvimento. A incidência da nefropatia por contraste na população geral é baixa, porém se levarmos em conta os pacientes com fatores de risco como diabetes e doença renal prévia, esta incidência aumenta exponencialmente. Várias estratégias tem sido utilizadas na tentativa de minimizar os efeitos da nefropatia por contraste sobre os indivíduos expostos ao seu uso. Entre elas, citamos o uso de drogas vasodilatadoras, de bloqueadores dos canais de cálcio, de antioxidantes, de solução fisiológica a 0,9% e a 0,45%, de solução de bicarbonato de sódio a 1,3%, do uso de contraste de baixa osmolalidade e mesmo de contrates iso-osmolares. As estratégias que tem sido descritas como mais eficazes são a hidratação com solução fisiológica (0,9% ou 0,45%), uso de contraste de baixa osmolalidade ou iso-osmolar e a infusão de bicarbonato de sódio. A N-acetilcisteína, que é uma substância antioxidante, apresentou efeito positivo nos primeiros trabalhos publicados, mas trabalhos posteriores e meta-análises mostraram inconsistência neste efeito de prevenção. O objetivo deste trabalho é revisar a literatura pertinente sobre prevenção de nefropatia do contraste e estudar, de forma inicial, a eficácia da hidratação a base de bicarbonato de sódio a 1,3% comparada à hidratação a base de cloreto de sódio a 0.9% na prevenção da nefrotoxicidade do contraste em pacientes de alto risco para o seu desenvolvimento. Para tanto, foram randomizados um total de 27 pacientes, sendo 48% do grupo bicarbonato. Todos os pacientes eram portadores de diabetes mellitus e/ou doença renal crônica prévia e diagnosticados com algum tipo de câncer. Nenhum dos 27 pacientes desenvolveu nefropatia do contraste, caracterizada como aumento de 0,5 mg/dL na creatinina

basal e/ou aumento de 25% no valor da creatinina. A revisão de literatura sugere fortemente que o uso de bicarbonato de sódio é eficaz na prevenção de nefropatia por contraste. Em relação ao estudo randomizado e controlado que foi efetuado, o pequeno número de indivíduos incluídos não permite a obtenção de conclusões definitivas. No entanto, nos pacientes estudados, o bicarbonato de sódio foi tão eficaz quanto à hidratação a base de solução fisiológica na prevenção da nefropatia por contraste.

Palavras chave: Nefropatia do Contraste. Bicarbonato de sódio. Prevenção. Solução Fisiológica. Nefrotoxicidade.

ABSTRACT

SILVA, R. G. **Prevention of contrast-induced nephropathy in oncology patients. Hydration with 0.9% sodium chloride compared to sodium bicarbonate.** 2009. 61 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

The incidence of contrast nephropathy has increased simultaneously to the augment of the use of diagnostic and interventional imaging procedures. Unfortunately, a large number of physicians do not know its existence and even when so do, sometimes do not do not know the risk factors associated to its development. The incidence of contrast nephropathy in the general population is low, but, if we consider only the patients with risk factors such as diabetes and chronic kidney disease, this incidence increases largely. Several strategies have been used in order to prevent contrast nephropathy. Among them, we include the use of vasodilators, calcium channel blockers, antioxidants, saline (0.9 or 0.45%), bicarbonate, low or iso osmolar iodinate contrast. The strategies that have proved better efficacy are saline hydration (0.9 or 0.45%), use of low or iso osmolar contrast and bicarbonate. N-acetylcysteine (an antioxidant agent), despite of the positive results obtained in the first trials, did not demonstrate the same efficacy subsequently. The aim of the current study was to review the pertinent literature and to assess the efficacy of sodium bicarbonate compared to saline in order to prevent contrast nephropathy. There were randomized 27 patients, 48% allocated in the bicarbonate group. All the patients were diabetic and/or had chronic kidney disease, and were diagnosed with some kind of cancer. No one of 27 patients developed contrast nephropathy (increase of 0.5 mg/dL in the baseline creatinine and/or a relative increase of 25% in baseline creatinine). The literature review strongly suggested that sodium bicarbonate use is valuable in then prevention of contrast nephropathy. In reference to the randomized study the small number of included patients did not allow that conclusive conclusions were obtained. However, in the group studied sodium bicarbonate demonstrated the same efficacy than saline in the prevention of contrast nephropathy.

Keywords: Contrast nephropathy. Bicarbonate. Prevention. Nephrotoxicity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Demonstração gráfica da randomização do estudo.....34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Definições de nefropatia do contraste em vários trabalhos e as prevalências baseadas nestas definições..... ...16

Tabela 2 - Comparação de meta-análises de prevenção de nefropatia do contraste com comparação entre bicarbonato e salina...30

Tabela 3 - Comparação entre os grupos bicarbonato e solução fisiológica quanto a gênero, raça, DM e DRC.....37

Tabela 4 - Comparação entre os grupos bicarbonato e solução fisiológica quanto a idade e peso.....37

Tabela 5 - Comparação dos parâmetros laboratoriais dos pacientes dos grupos Bicarbonato (BIC) e Soro Fisiológico (SF).....39

Tabela 6 - Medianas dos parâmetros laboratoriais dos pacientes dos grupos bicarbonato (BIC) e soro fisiológico (SF).....39

LISTA DE SIGLAS

NC	Nefropatia por contraste
DRC	Doença renal crônica
NAC	N-acetilcisteína
IRA	Insuficiência renal aguda
DM	Diabetes Mellitus
NO	Óxido Nítrico

SUMÁRIO

1 **INTRODUÇÃO**.....14

1.1 DEFINIÇÃO E PREVALÊNCIA.....14

1.2 FISIOPATOLOGIA.....17

1.2.1 VASOCONSTRIÇÃO.....17

1.2.2 LESÃO TUBULAR.....19

1.3 FATORES DE RISCO.....19

1.3.1 RELACIONADOS AO PACIENTE.....19

1.3.2 NÃO RELACIONADOS AO PACIENTE.....20

1.4 ESTRATÉGIAS DE PROFILAXIA DA NEFROPATIA DO CONTRASTE...21

1.4.1 HIDRATAÇÃO.....21

1.4.2 VASODILATADORES.....22

1.4.3 ANTIOXIDANTES.....24

1.4.4 DIÁLISE.....26

1.4.5 BICARBONATO.....26

2 **OBJETIVO**.....31

3 **MÉTODOS**.....32

4 **ANÁLISE ESTATÍSTICA**.....35

5 **RESULTADOS**.....36

6 **DISCUSSÃO**.....43

7 **CONCLUSÃO**.....46

REFERÊNCIAS.....47

ANEXOS.....57

1. INTRODUÇÃO

O contraste iodado é largamente utilizado em procedimentos associados aos recentes progressos nas técnicas radiológicas, ampliando sua aplicação e necessidade de uso. Ele é utilizado em mais de 10 milhões de procedimentos anuais nos Estados Unidos, o que obviamente aumenta a probabilidade de desenvolvimento de nefropatia por contraste (NC).[1-6] Esta entidade é a terceira causa de lesão renal aguda adquirida em hospitais nos Estados Unidos, com prevalência ao redor de 11%.[7] Rihal et al encontraram prevalência de lesão renal aguda após angiografia coronariana de 3,3%, mostrando que pacientes com doença renal crônica prévia tem maior risco de desenvolver esta entidade, e que a nefropatia do contraste aumenta o risco de morte intra-hospitalar e após a alta do paciente.[8] Outro estudo com 2860 pacientes encontrou prevalência de 3,7% e corrobora o fato de que pacientes com alteração de função renal prévia tem maior risco de desenvolver lesão renal aguda por contraste.[9] Diabetes mellitus também é considerado fator de risco para desenvolvimento de nefropatia por contraste, com prevalência em trabalho recente de 12,3%, em pacientes com creatinina prévia menor ou igual a 1,3 mg/dL, o que foi considerado como função renal prévia normal no estudo.[10] Infelizmente, muitos dos médicos que solicitam exame contrastado não estão familiarizados com o risco de desenvolvimento de nefropatia por contraste. Em pesquisa com 203 médicos israelenses de hospitais universitários, mais da metade não tinha conhecimento do risco potencial associado à nefropatia por contraste e menos da metade considerou diabetes mellitus tipo dois como fator de risco para complicações.[11]

1.1. DEFINIÇÃO E PREVALÊNCIA

A nefropatia por contraste tem várias definições, que tem surgido desde a década de 70 até agora. Na tabela 1 mostramos as definições mais comumente utilizadas, bem como os trabalhos onde foram citadas e/ou

estabelecidas e as prevalências de nefropatia por contraste originadas por estes estudos.

Tabela 1. Definições de nefropatia do contraste em vários trabalhos e as prevalências baseadas nestas definições.

Autor e ano de publicação [Referência]	Definição de DRP (Creatinina)	Definição de NC (aumento da Cr)	Tempo de dosagem da nova Cr (dias)	Tipo de Estudo	Prevalência de NC
Cochran ST et al (1983) [3]	≥ 1,5 mg/dL	≥ 0,3 mg/dL e > 20%	5	Re	Todos (17%) Não urêmicos (4%) Urêmicos (20%)
Van Zee BE et al (1978) [98]	> 1,5 mg/dL	≥ 1 mg/dL	7	Re	Todos (5%) Não urêmicos e não DM (0,6%) Não urêmicos e DM (0%)
Byrd L et al (1979) [99]	≥ 1,6 mg/dL	≥ 2 mg/dL	2	Re	Todas as consultas nefrológicas (0,15%)
Eisenberg RL et al (1981) [100]	≥ 1,8 mg/dL	> 1 mg/dL	1	Pro	(0%) Todos receberam 550 ml/h de SF 0,9% durante o exame como profilaxia
Harkonen S et al (1977) [101]	≥ 2 mg/dL	≥ 1 mg/dL	5	Re	Diabéticos (76%)
D'Elia JÁ et al (1982) [102]	≥ 1,5 mg/dL	≥ 1 mg/dL	3	Pro	Não urêmicos, não DM (0,5%) Não urêmicos, DM (1%) Urêmicos, não DM (10%) Urêmicos, DM (23%)
Kumar S et al (1981) [103]	≥ 1,5 mg/dL	≥ 0,5 mg/dL	2	Pro	Todos pacientes (1%)
Manske CL et al (1990) [104]	Urêmicos	> 25%	2	Pro	DM, urêmicos (50%)
Merten GJ et al (2004) [46]	≥ 1,1 mg/dL	≥ 25%	2	Pro	Bicarbonato de Sódio (2%) Solução Fisiológica (14%)

DRP: doença renal prévia; NC: nefropatia por contraste; Re: retrospectivo; Pro: prospectivo.

A definição da nefropatia por contraste ainda não é um consenso, mas atualmente tem-se adotado a definição de elevação de 0,5 mg/dL ou mais na creatinina basal em até 48 horas pós-administração de contraste iodado endovenoso e/ou a diminuição de 25% ou mais na filtração glomerular neste mesmo intervalo de tempo. Vale ressaltar que faz parte da definição de nefropatia por contraste a exclusão de outras causas de lesão renal aguda concomitantes.[6,12-14] O tipo de definição ou critério utilizado influencia o resultado obtido de prevalência de nefropatia por contraste. Por exemplo, em um trabalho japonês retrospectivo com 1157 pacientes, a prevalência de nefropatia por contraste, definida como aumento maior ou igual a 0,5 mg/dL, foi de 4%. Se utilizado o critério de aumento relativo, ou seja, aumento maior ou igual a 25% no valor da creatinina basal, foi de 13,8%. Se ambos os critérios fossem considerados, a prevalência seria de 13,9%.[95]

1.2. FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da NC é ainda controversa. Vários mecanismos tem sido incriminados como possíveis responsáveis pela lesão renal, mas a geração de radicais livres e a vasoconstrição renal tem sido considerados como os principais fatores envolvidos na gênese da lesão.

1.2.1. VASOCONSTRIÇÃO

O efeito do contraste sobre a perfusão renal pode ser dividido em duas fases. A primeira dura poucos segundos, e é caracterizada por vasodilatação renal com conseqüente aumento do fluxo sanguíneo renal. É seguida imediatamente pela segunda fase, que é caracterizada por vasoconstrição e diminuição do fluxo sanguíneo e da filtração glomerular.[16,17]

A diminuição do fluxo sanguíneo renal pode ser conseqüência da elevada osmolalidade do contraste. Esta aumentaria a pressão hidrostática intratubular, diminuindo a pressão de filtração glomerular e

conseqüentemente diminuindo a taxa de filtração glomerular. Esta teoria é reforçada pela redução destes efeitos adversos com o uso de contraste de baixa osmolalidade.[2,15,18]

Outro possível mecanismo seria a ação direta do aumento da osmolalidade sobre a musculatura do vaso, causando vasoconstrição, fenômeno mediado aparentemente pelo cálcio. Este fato é apoiado pela diminuição da vasoconstrição observada ao uso de bloqueadores de canais de cálcio em pacientes recebendo contraste iodado.[15-17,19-21]

A adenosina é um vasodilatador que age na circulação periférica, porém é um vasoconstrictor para a córtex renal. Estudos conduzidos em cães têm mostrado que a teofilina, antagonista da adenosina, e o dipiridamol, seu agonista, diminuem e acentuam, respectivamente, os efeitos vasoconstritores do contraste.[22,23]

Peptídeos como a endotelina, angiotensina II, vasopressina, peptídeo natriurético atrial e bradicinina são importantes no controle da hemodinâmica renal. A endotelina, um potente vasoconstritor, reduz o fluxo plasmático renal e a taxa de filtração glomerular. A endotelina, que é liberada pelas células endoteliais, tem sido descrita como pode tendo papel importante nas mudanças hemodinâmicas observadas na nefropatia por contraste.[24]

Mudanças causadas pelo contraste iodado sobre substâncias vasodilatadoras podem contribuir para a lesão renal aguda. O contraste causa redução da síntese de óxido nítrico (NO) no córtex renal[25], e inibição farmacológica da ação da prostaglandina e do NO.[20,26]

A presença de disfunções endoteliais causadas por diabetes, hipertensão e doença aterosclerótica pode explicar o aumento do risco de lesão renal aguda por nefropatia por contraste nestes pacientes.[6]

Tem sido sugerido que a vasoconstrição da nefropatia do contraste pode ser causada pelo mecanismo de feedback túbulo-glomerular, acionado pela mácula densa quando esta entra em contato com soluções hipertônicas. Angiotensina II, adenosina e cálcio podem participar como mediadores promovendo vasoconstrição da arteríola aferente e causando redução da taxa de filtração glomerular e aumento da resistência vascular

renal. Existem sólidas evidências de que a adenosina é o principal mediador do feedback túbulo-glomerular.[15]

1.2.2. LESÃO TUBULAR

Alguns estudos demonstram alterações do túbulo proximal produzidas pelo contraste, sugerindo causa direta de lesão, que é embasada na alteração do metabolismo energético dos túbulos em presença do contraste.[27, 28]

Obstrução tubular como causa da nefropatia por contraste tem sido aventada, com base na observação de que os nefrogramas são usualmente densos após a injeção de contraste e os rins ficam aumentados de tamanho simulando uma obstrução ureteral, fato que, se persistente, pode causar diminuição do fluxo plasmático renal. No entanto, não há evidência anátomo-patológica confirmando estes achados.[6,15,17]

O aumento da proteinúria, concomitante à injeção de contraste hipertônico, sugere que ocorre aumento da permeabilidade da membrana basal glomerular em presença do contraste iodado. O valor clínico deste achado não está elucidado e, até o momento, não tem valor para a monitorização da nefropatia por contraste.[6,29-32]

No momento, é difícil determinar com exatidão quais alterações tubulares seriam diretamente causadas pelo contraste e quais estariam associadas à isquemia com lesão celular e aumento da produção e diminuição da remoção de radicais livres.[15-16,20-21]

1.3. FATORES DE RISCO

Os fatores de risco podem ser divididos em dois grandes grupos, os relacionados e os não relacionados aos pacientes.

1.3.1 RELACIONADOS AO PACIENTE

Pacientes diabéticos e/ou com doença renal crônica prévia são aqueles

com maior risco de desenvolver nefropatia por contraste.[8-10]

Diminuição do volume circulante efetivo e hipovolemia são fatores de risco conhecidos para a nefropatia por contraste. De fato, a hidratação protege e o uso de diuréticos aumenta a frequência da nefropatia por contraste.[33-34]

Alterações que causam diminuição do volume efetivo circulante como choque cardiogênico, uso de balão intra-aórtico, hipotensão, insuficiência cardíaca congestiva e fração de ejeção menor do que 40% tem sido considerados como possíveis fatores de risco para nefropatia por contraste.[35-39]

Ser do sexo feminino era considerado como fator de risco para nefropatia por contraste em estudos antigos. No entanto, um estudo com 1383 pacientes sugeriu que este achado deve-se ao fato das mulheres submetidas a contraste serem mais idosas e apresentarem pior função renal prévia do que os homens.[40]

1.3.2 NÃO RELACIONADOS AO PACIENTE

A osmolalidade do contraste é fator de risco importante para a nefropatia do contraste, sendo que os contrastes de alta osmolalidade são mais nefrotóxicos do que contrastes iso-osmolares ou de baixa osmolalidade.[41] Por outro lado, a superioridade dos contrastes iso-osmolares sobre os de baixa osmolalidade ainda é controversa.[42] McCullough et al analisaram 16 estudos randomizados e duplo-cegos, num total de 2727 pacientes, que receberam contraste iodado de baixa osmolalidade (LOCM, n = 1345) ou contraste iodado iso-osmolar (IOCM, n = 1382). Os pacientes foram estratificados em diabéticos, portadores de doença renal crônica ou ambos. Foram analisados o valor máximo da creatinina e a incidência de nefropatia por contraste, definida com aumento de 0,5 mg/dL ou mais na creatinina basal em três dias após administração de contraste. Considerando-se o aumento máximo da creatinina no dia 3, o grupo IOCM teve um valor significantemente menor que o grupo LOCM (0,06 mg/dL versus 0,10 mg/dL, $p < 0,001$), principalmente em pacientes com doença renal crônica (0,07 mg/dL versus 0,16 mg/dL, $p = 0,004$) e doença renal

crônica associada a diabetes mellitus (0,10 mg/dL versus 0,33 mg/dL, p = 0,003). Considerando-se todos do pacientes, foi encontrada menor incidência de nefropatia por contraste no grupo IOCM (1,4% versus 3,5%, p < 0.001). Levando-se em conta somente os pacientes com doença renal crônica as incidências foram respectivamente de 2,8% versus 8,4%, p = 0.001. Considerando-se pacientes com ambas as patologias as incidências foram de 3,5% versus 15,5%, p = 0.003. Assim, esta meta análise indica que o uso de contraste iso-osmolar foi superior ao contraste de baixa osmolalidade na prevenção de nefropatia por contraste em pacientes com doença renal crônica e diabetes mellitus.[110]

O volume do contraste também tem sido relacionado como fator de risco importante para nefrotoxicidade, havendo correlação entre maior volume utilizado e aumento da freqüência de nefrotoxicidade.[43]

1.4 . ESTRATÉGIAS DE PROFILAXIA PARA NEFROPATIA POR CONTRASTE

Inicialmente não se fazia qualquer tentativa de prevenção da nefropatia do contraste, como demonstrado em alguns dos trabalhos apresentados na tabela 1, com resultado de grande prevalência de nefropatia por contraste, principalmente nos grupos de risco.[3,98,99,101,102]

1.4.1 HIDRATAÇÃO

No início da década de 80 foram publicados os primeiros trabalhos mostrando a eficácia da hidratação a base de solução salina a 0,9% na prevenção da nefropatia por contraste. Eisenberg et al estudaram 537 pacientes submetidos à angiografia, sendo que 33% dos pacientes eram portadores de diabetes mellitus e 27% deles tinham creatinina basal maior ou igual a 1,8 mg/dL e/ou uréia > 65 mg/dL. Os pacientes eram submetidos à intensa hidratação durante o procedimento (aproximadamente 550 ml/h de solução salina a 0,9%), o que resultou em prevalência de 0% de nefropatia por contraste (definida como aumento de 1 mg/dL no valor da creatinina no dia seguinte ao exame).[100] As limitações deste estudo são a definição de lesão renal aguda utilizada e o

fato da dosagem de creatinina ter sido realizado apenas um dia após o uso de contraste.

É interessante ressaltar que quando a hidratação com solução fisiológica foi usada simultaneamente com diuréticos, ocorreu aumento da frequência de nefropatia por contraste.[19,44-45]

A comparação de hidratação a base de cloreto de sódio 0,9% e a 0,45% foi avaliado em grande estudo realizado por Mueller et al, publicado em 2002. Neste trabalho, 1620 pacientes foram randomizados para receber hidratação com solução salina a 0,9% (grupo 1) ou hidratação com solução salina a 0,45% (grupo 2). A hidratação em ambos os grupos foi iniciada às 8 horas do dia do exame, com ritmo de infusão de 1 ml/Kg/h e foi mantida por 24 horas. Nefropatia por contraste foi definida como aumento na creatinina basal em pelo menos 0,5 mg/dL. Encontrou-se prevalência de 0,7% de nefropatia por contraste no grupo 1 e de 2% no grupo 2 (p = 0,04).Este estudo sugere a superioridade da hidratação com solução salina a 0,9% sobre a hidratação com solução salina a 0,45%, o que foi confirmado em trabalhos posteriores.[34,46]

A infusão de bicarbonato de sódio será abordada em tópico próprio.

1.4.2 VASODILATADORES

O uso da dopamina na dose chamada “renal” foi estudado em alguns trabalhos, sem comprovação de benefício de seu uso na prevenção de nefropatia por contraste.[19,47-49]

O fenoldopam, um agonista do receptor da dopamina foi avaliado em três estudos randomizados. A comparação entre fenoldopam e placebo em relação ao risco relativo de nefropatia por contraste favoreceu o fenoldopam, porém não houve significância estatística.[50-52] O interesse nesta droga ainda permanece apesar dos resultados desfavoráveis do estudo CONTRAST.[51] É possível que a falta de efeito desta droga deva-se ao fato de que as doses utilizadas sejam insuficientes para causarem vasodilatação renal.

O uso de teofilina ou de aminofilina foi avaliado em nove ensaios clínicos, com resultados conflitantes.[49,53-60] Um trabalho prospectivo randomizado

comparando N-acetilcisteína e N-acetilcisteína associada a teofilina na prevenção de nefropatia por contraste em pacientes com filtração glomerular prévia estimada entre 30 e 60 ml/min/1,73 m^2 (MDRD) analisou 217 pacientes, separados em três grupos. O Grupo 1 recebeu hidratação com solução fisiológica em método convencional, ou seja, hidratação endovenosa de NaCl a 0,9% 12 horas antes e 12 horas após o procedimento (n = 72). O Grupo 2 recebeu hidratação com solução fisiológica em método convencional associada a N-acetilcisteína (600 mg por via oral, duas vezes ao dia, iniciando um dia antes do exame e no dia do procedimento, n = 73). O Grupo 3 recebeu hidratação com solução fisiológica em método convencional associada a N-acetilcisteína como no grupo 2 mais teofilina (200 mg por via oral, duas vezes ao dia, iniciando um dia antes do exame e no dia do procedimento, n = 72). Nefropatia do contraste foi constatada em cinco pacientes (6.9%) do Grupo 1, sete pacientes do Grupo 2 (9.6%) e em nenhum paciente do grupo 3 (0%) ($P < 0.033$). Estes dados sugerem que o uso de teofilina associada a N-acetilcisteína e a hidratação são superiores a hidratação e hidratação mais N-acetilcisteína na prevenção de nefropatia do contraste em pacientes de risco.[97]

O uso de bloqueadores dos canais de cálcio foi pouco estudado, com resultados pouco consistentes.[61-63]

Outras drogas vasodilatadoras que não mostraram beneficio em relação ao placebo na prevenção da nefropatia do contraste foram o peptídeo natriurético atrial,[64] os antagonistas da endotelina,[65] a prostaglandina E_1,[66] os inibidores da ECA[2,67] e a L-arginina.[68] Na verdade, os antagonistas da endotelina não só não foram benéficos como aumentaram o risco de nefropatia do contraste para os pacientes que os empregaram.[65]

O mecanismo celular da nefropatia do contraste ainda é pouco conhecido. Um estudo de 2003 tenta elucidar o envolvimento da caspase neste tipo de injúria renal. Células LLC-PK1 (uma linhagem de célula tubular proximal de origem suína) foram expostas a vários tipos de contraste por 24 horas. A viabilidade das células foi avaliada pela atividade da enzima mitocondrial. A apoptose foi determinada por eletroforese de DNA e

anexina V. O dano celular induzido por contraste iodado (ioversol) foi inibido por inibidores específicos das caspases 3 e 9 e não pela 8. Assim, demonstrou-se que AMP cíclico reverte dano celular apoptótico-caspase dependente.[107] Em estudo posterior do mesmo grupo avalia o mecanismo de proteção do AMP cíclico. O ioversol causa lesão célular diminuindo o Bcl-2 e aumentando o Bax, em células LLC-PK1. Tanto a lesão celular quanto os eventos a nível celular são inibidos por AMP cíclico e por um análogo da prostaciclina, o beraprost. O AMP cíclico aumenta a fosforilação de Akt e CREB, ambos convertidos em H89, wortmanina e AKT (inibidor SH-6). Em células sem a expressão de CREB, o AMP cíclico não previne a lesão celular. Em camundongos com oclusão renal unilateral, o ioversol aumentou a excreção urinária de N-acetil-beta-d-glucosaminidase, diminuiu o RNA-m de Bcl-2, aumentou a expressão de RNAm da Bax, ativou a caspase 3, e induziu apoptose em células tubulares e intersticiais. O beraprost reverteu completamente estes efeitos danosos associados ao contraste. Assim, a elevação do AMP cíclico endógeno preveniu a nefropatia do contraste através da ativação da quinase A/quinase PI 3/Akt seguida pela fosforilação de CREB e aumento da expressão de Bcl-2.[108]

1.4.3. ANTIOXIDANTES

A N-acetilcisteína, um antioxidante, foi utilizado por Tepel et al em trabalho publicado em 2000. Neste estudo randomizado 83 pacientes foram divididos em dois grupos. O grupo N-acetilcisteína recebeu hidratação com soro fisiológico a 0,45% na velocidade de 1 ml/Kg/h, iniciando 12 horas antes e continuando 12 horas após o exame, mais N-acetilcisteína 600 mg por via oral, duas vezes ao dia, no dia anterior e no dia do exame. O grupo controle recebeu hidratação com soro fisiológico a 0,45% na velocidade de 1 ml/Kg/h, iniciando 12 horas antes e mantendo-se 12 horas após o exame mais placebo para N-acetilcisteína. O desfecho primário foi aumento de pelo menos 0,5 mg/dL na creatinina basal. A prevalência de nefropatia por contraste foi de 2% no grupo N-acetilcisteína (1/41) e de 21% no grupo controle (9/42), com p = 0,01.[104]

Assim, este trabalho inicial sugeriu que N-acetilcisteína era altamente eficaz para a prevenção da nefropatia por contraste.

Os possíveis mecanismos de proteção da N-acetilcisteína na nefropatia por contraste ainda não foram totalmente elucidados. Sabe-se que a N-acetilcisteína age como eliminador de radicais livres de oxigênio, e em estudo de Seguro et al os níveis de 15-isoprostano $F2_t$, um marcador específico de stress oxidadativo, aumentaram significativamente em pacientes submetidos a contraste iodado que não usaram N-acetilcisteína, enquanto ficaram inalterados em pacientes recebendo contraste e N-acetilcisteína.[69]

Zagler et al, realizaram meta análise de trabalhos randomizados controlados por placebo, em pacientes com creatinina basal > 1,2 mg/dL submetidos a angiografia coronária, recebendo hidratação endovenosa concomitante e usando contraste de baixa osmolalidade. O desfecho primário foi definido como aumento de 0,5 mg/dL ou de 25% na creatinina basal nas 48 horas após o exame. Foram identificados 589 trabalhos, e 13 foram selecionados a partir dos critérios acima. O número total de pacientes foi de 1892, com diminuição do risco relativo para desenvolvimento de nefropatia por contraste favorecendo o grupo N-acetilcisteína de forma limítrofe [OR 0,68 (IC 95%, 0,46-1,01)]. Os autores inferiram que a eficácia do uso de N-acetilcisteína para prevenir nefropatia do contraste em procedimentos de angiografia coronariana não é conclusiva.[80]

Gonzales et al estudaram vinte e dois estudos randomizados e controlados sobre o uso de N-acetilcisteína na prevenção de nefropatia do contraste, num total de 2746 pacientes, sem obter resultados favoráveis ao uso de N-acetilcisteína.[82]

Em síntese, a maioria das meta-análises estudando a N-acetilcisteína obtiveram resultados conflitantes, questionando se as evidências científicas sobre a utilidade do uso desta droga na prevenção da nefropatia do contraste são realmente sólidas.[70-82]

Vale ressaltar que há um estudo randomizado controlado multicêntrico brasileiro em desenvolvimento (2300 pacientes), com uso de N-acetilcisteína 600 mg por via oral de 12 em 12 horas, com duas doses

antes e duas doses após o procedimento com contraste versus placebo, em pacientes submetidos a angiografia. O desfecho inicial é a ocorrência de nefropatia do contraste, definida como aumento de 25% na creatinina basal entre 48 e 96 horas após o exame. Entre setembro de 2008 e 7 de abril de 2009 foram incluídas 810 pacientes em 35 centros, com idades médias de 69 anos, 18% com creatinina basal > 1,5 mg/dL, 57% diabéticos e 13% com história de insuficiência cardíaca. Este estudo é o maior trabalho multicêntrico até o momento, tentando determinar a eficácia da N-acetilcisteína na prevenção da nefropatia do contraste em pacientes submetidos a angiografia contrastada.[109]

1.4.4. DIÁLISE

O uso profilático de hemofiltração associou-se à redução dos eventos adversos relacionados à nefropatia do contraste em pacientes de alto risco. Por outro lado, o uso precoce de diálise após o uso de contraste não mostrou benefício em relação ao desenvolvimento de nefropatia do contraste.[83-87]

Hemodiálise profilática foi analisada em trabalho retrospectivo com 391 pacientes estratificados em três grupos: L (Creatinina ≥ 1,3 e < 2 mg/dL), M (Creatinina ≥ 2 e < 3 mg/dL) e H (Creatinina ≥ 3 mg/dL). Todos os pacientes do grupo L e 35 pacientes do grupo M receberam somente hidratação e 14 pacientes do grupo M e todos os pacientes do grupo H foram submetidos à hemodiálise. A incidência geral de nefropatia do contraste foi de 40% no grupo H, 16% no grupo M e 11% no grupo L. Separando os pacientes do grupo M submetidos a hemodiálise e aqueles que não foram dializados mas foram somente hidratados, a prevalência de nefropatia do contraste foi de 29% contra 11%, respectivamente ($p < 0,05$), mostrando que hemodiálise não preveniu a nefropatia do contraste e pode mesmo ser prejudicial para estes pacientes.[96]

1.4.5. BICARBONATO

O uso de bicarbonato de sódio na hidratação para prevenção da

nefropatia do contraste baseia-se na informação que a lesão ocasionada pelo contraste seria potencializada pelo meio ácido tubular. Em 2004, Merten e col.[46] publicaram estudo comparando a incidência de nefropatia do contraste em dois grupos, um realizando hidratação a base de solução salina e outro usando bicarbonato de sódio. O estudo mostrou diferença significativa entre os grupos, favorecendo o uso de bicarbonato. Os resultados positivos deste estudo ensejaram outras tentativas de alcalinização da urina para prevenção da nefropatia do contraste, como o uso da acetazolamida.[90]

Dois trabalhos adicionais importantes envolvendo o uso de bicarbonato de sódio na prevenção da nefropatia do contraste foram publicados. O primeiro, com 264 pacientes, prospectivo, randomizado, publicado em 2007, comparou a incidência de nefropatia do contraste em três grupos: salina, bicarbonato e N-acetilcisteína mais salina. Houve superioridade da hidratação com bicarbonato em relação à incidência de nefropatia do contraste, quando comparada aos outros dois grupos.[88] O outro trabalho, publicado pela "Mayo Clinic," foi retrospectivo, e mostrou efeito deletério do bicarbonato sobre a nefropatia do contraste. Analisaram-se 7977 pacientes submetidos a exames contrastados, variando desde tomografias a cateterismos cardíacos. As incidências de nefropatia do contraste foram respectivamente 11% no grupo não tratado, 15% no grupo tratado com bicarbonato e n-acetilcisteína, e 31% no grupo tratado com bicarbonato. No entanto, o fato do trabalho ser retrospectivo impede que tenha havido estratificação adequada dos fatores de risco, fazendo com que estes resultados sejam interpretados com grande cautela.[89]

Joannidis et al analisaram nove ensaios clínicos randomizados comparando o uso de bicarbonato com controle na prevenção de nefropatia do contraste, num total de 2043 pacientes. O OR foi de 0,45 (IC 95%, 0,26-0,79), indicando beneficio do tratamento com bicarbonato sobre o tratamento com salina. Porém, detectou-se heterogeneidade significativa nos estudos ($p = 0.016$) e evidência de viés nas publicações analisadas ($p = 0.012$). Após ajuste o OR foi de 0.65 (IC 95%, 0,36-1,20). Esta meta análise sugere, mas não confirma, a eficácia do bicarbonato na prevenção de nefropatia do contraste.[92]

Hogan et al, em análise de sete ensaios clínicos controlados e randomizados na comparação de hidratação a base de bicarbonato e salina com 1307 pacientes, encontraram diminuição significante da lesão renal aguda associada ao uso de contraste nos pacientes utilizando hidratação com bicarbonato de sódio [5,96% no braço bicarbonato versus 17.23% no braço salina, com RR de 0,37 (IC 95% 0,18-0,714, P = .005)]. Concluíram que, o uso de hidratação a base de bicarbonato de sódio mostrou-se superior a hidratação a base de cloreto de sódio na prevenção da nefropatia do contraste.[94]

Ho et al analisaram estudos clínicos randomizados controlados com bicarbonato de sódio, mostrando redução significante no risco de nefropatia do contraste (definida como aumento >25% na creatinina basal): RR = 0,22 (IC 95% 0,11 – 0,44; P < 0,0001). A prevalência de nefropatia do contraste com necessidade de diálise foi de 1,4%, não havendo diferença estatisticamente significante entre os dois grupos: RR = 0,59 (IC 95%: 0,15 – 2,42; P = 0,47). Levando-se em conta a limitação dos dados, o trabalho indica a superioridade do bicarbonato sobre a salina na prevenção da NC.[93]

Navaneethan et al analisaram doze trabalhos que comparavam a hidratação à base de bicarbonato de sódio com a hidratação a base de cloreto de sódio com ou sem o uso de N-acetilcisteína em um total de 1854 pacientes. Hidratação com bicarbonato de sódio reduziu significativamente o risco de nefropatia do contraste [RR = 0,46; (IC 95%, 0,26 – 0,82)], sem diferença significante na necessidade de diálise [(9 trabalhos com 1215 pacientes, RR = 0.50 (IC 95%, 0,16 – 1,53)], na mortalidade hospitalar [(onze trabalhos, 1640 pacientes, RR= 0, 51 (IC 95%, 0,15 – 1,69)], ou no desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva. Os autores concluíram que hidratação com bicarbonato de sódio diminuiu a incidência de nefropatia do contraste quando comparada a hidratação à base de salina.[91]

Meier et al selecionaram dezessete estudos controlados randomizados comparando hidratação a base de bicarbonato de sódio e de cloreto de sódio na prevenção da nefropatia do contraste com um total de 2633 indivíduos. Hidratação com bicarbonato associou-se a diminuição

significativa no risco de nefropatia do contraste com RR = 0,52 (IC 95% 0,34-0,80; P = 0,003). Não houve diferença na necessidade de diálise (p= 0,20) e na mortalidade (p= 0,53). Os autores concluíram que a hidratação a base de bicarbonato mostrou-se superior a hidratação a base de salina na prevenção da nefropatia do contraste.[105]

Kanbay et al definiram nefropatia do contraste como aumento absoluto (≥0,5 mg/dl) ou relativo (≥25%) dos níveis de creatinina. O desfecho primário foi definido como nefropatia do contraste e o secundário como mudança da creatinina em relação ao valor basal, necessidade de diálise e morte. Foram inseridos 17 estudos controlados e randomizados. A prevalência geral de nefropatia do contraste foi 11,3%. O RR foi de 0,54 (IC 95%, 0,36-0,83) comparando bicarbonato e salina e 0,57 (IC 95%, 0,35-0,95) comparando-se bicarbonato e n-acetilcisteína. Não houve diferenças na necessidade de diálise e no óbito. Conclui-se que hidratação com bicarbonato de sódio reduziu a prevalência de nefropatia do contraste quando comparada a outras formas de prevenção.[106]

Portanto, meta-análises recentes mostraram superioridade da hidratação com bicarbonato de sódio em relação à hidratação com cloreto de sódio na prevenção da nefropatia do contraste, como podemos ver na tabela 2.[91-94,105-106]

Tabela 2. Comparação de meta-análises de prevenção de nefropatia do contraste com comparação entre bicarbonato e salina.

Referência	Definição de Nefropatia do Contraste (Creatinina)	Número de Trabalhos	RR Bicarbonato versus Salina
Kanbay et al[106]	≥ 0,5 mg/dL ou ≥ 25%	17	0,54 (95% IC, 0,36-0,83)
Meier et al[105]	Vários*	17	0,52 (95% IC, 0,34-0,80)
Joannidis et al[92]	Não definido	9	0,45 (95% IC, 0,26-0,79)
Navaneethan et al[91]	Não definido	12	0,46 (95% IC, 0,26-0,82)
Ho et al[93]	≥ 25%	8	0,22 (95% IC, 0,11-0,44)
Hogan et al[94]	≥ 25%**	7	0,37 (95% IC, 0,18-0,714)

* 7 estudos ≥ 25%, 2 estudos ≥ 0,5 mg/dL, 6 estudos ≥ 25% e/ou ≥ 0,5 mg/dL.
** na maioria dos trabalhos

2. OBJETIVO

O objetivo do presente estudo é analisar a eficácia da hidratação com solução de bicarbonato de sódio 154 mEq/L (1,3%) comparada à hidratação com cloreto de sódio a 154 mEq/L (0,9%), na prevenção da nefrotoxicidade relacionada ao contraste iodado em pacientes oncológicos, com diabetes mellitus e/ou doença renal crônica prévia.

3. MÉTODOS

Os candidatos ao estudo eram pacientes oncológicos do Hospital do Câncer da Fundação PIO XII de Barretos, com mais de 18 anos, submetidos à tomografia computadorizada com a necessidade de contraste radiológico. Os pacientes tiveram o ritmo de filtração glomerular (RFG) estimado pela fórmula do "Modification of Diet in Renal Disease" (MDRD) maior que 30 ml/min/1,73m^2 e menor ou igual a 60 ml/min/1,73m^2 e/ou ser portador de diabetes mellitus tipo I ou tipo II (sendo classificados como diabéticos os pacientes que referiam a doença durante entrevista prévia em prontuário e utilizavam medicamento para o controle da mesma). Os pacientes foram classificados como oncológicos quando em acompanhamento pós-procedimento (cirurgia, radioterapia, quimioterapia, etc.) ou com diagnóstico confirmado em pré-tratamento. O estudo foi aprovado pelas Comissões de Ética da Fundação Pio XII de Barretos e do Hospital das Clínicas da FMUSP.
Foram admitidos no estudo pacientes que concordaram em participar do mesmo e assinaram o consentimento informado. Foram colhidos os seguintes dados na admissão no estudo: idade, gênero, raça, presença de diabetes mellitus, presença de hipertensão arterial sistêmica, peso, presença de tabagismo e quantidade (maços/ano), tipo de neoplasia e medicações em uso (inclusive quimioterápicos). Os seguintes exames foram colhidos no dia 0 e 2, ou seja, pré e 2 dias após administração do contraste: bicarbonato, potássio, pH e creatinina sanguíneos e pH urinário. Foram também anotados e analisados os volumes e tipo de contraste administrados em cada exame.

Os critérios de exclusão foram:

1. RFG estimado pela fórmula do MDRD fora da faixa de estudo, exceto se o paciente fosse diabético, pois neste caso o paciente poderia ser incluído no estudo mesmo com RFG > 60 ml/min/1,73m^2.
2. Mudança ≥ 0,5 mg/dL na creatinina nas 24 horas que antecederam o exame,
3. Paciente submetido a qualquer tipo de diálise.
4. Ocorrência de edema pulmonar no dia do exame.

5. Hipertensão arterial não controlada (PAS > 160 mmHg e/ou PAD > 100 mmHg) em pelo menos uma de duas medidas feitas com intervalo não inferior a 15 minutos.
6. Tomografia computadorizada de emergência.
7. Exposição a contraste em intervalo menor que 48 horas do novo exame.
8. Alergia ao contraste iodado.
9. Gravidez.
10. Recusa em assinar o consentimento informado.
11. Administração de dopamina, manitol, fenoldopam ou N-acetilcisteína durante o tempo do estudo.

Os pacientes que entrarem no estudo foram randomizados em dois grupos, por randomização aleatória através do programa *Epi Info*™ disponibilizado on-line no site http://www.cdc.gov/epiinfo. Cada grupo foi planejado para ter 150 indivíduos (n=150). O grupo 1 (bicarbonato) recebeu solução contendo 154 mEq/L de bicarbonato de sódio em água, em infusão contínua a 3 ml/Kg/h, iniciando uma hora antes do procedimento e a 1 ml/Kg/h durante o exame e por 6 horas após o procedimento. O peso máximo assumido para o cálculo é de 100 Kg. Em pacientes acima deste peso, o valor considerado para cálculo é de 100 Kg. O grupo 2 (soro fisiológico) recebeu solução contendo 154 mEq/L de cloreto de sódio em água, em infusão contínua a 3 ml/Kg/h, iniciando uma hora antes do procedimento e a 1 ml/Kg/h durante o exame e por 6 horas após o procedimento. O limite para cálculo com 100 Kg de peso corporal também foi usado no grupo 2.

O desfecho primário foi o desenvolvimento de nefropatia induzida por contraste, caracterizada aumento de 0,5 mg/dL na creatinina basal ou por queda de 25% no RFG ou necessidade de diálise em até 48 horas após a administração de contraste.

.

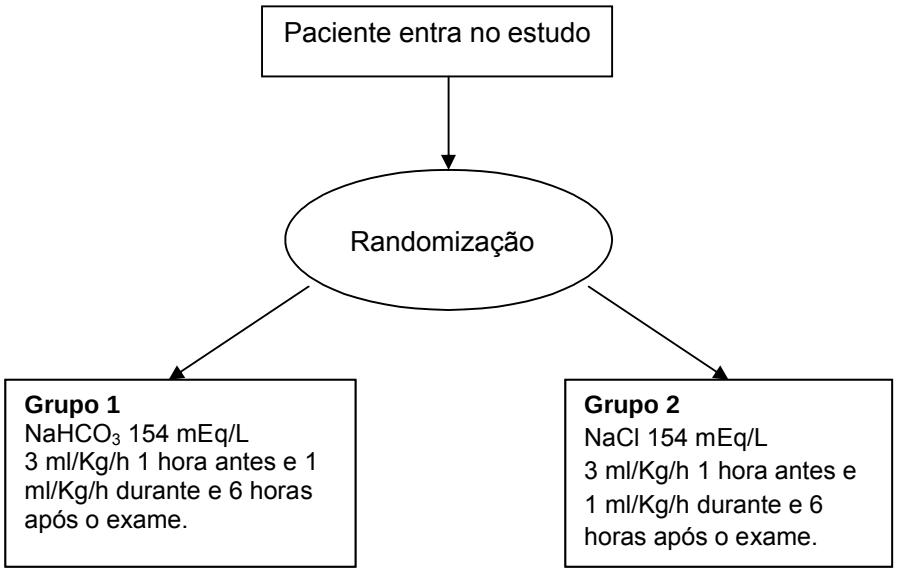

Figura 1: Demonstração gráfica da randomização do estudo

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A normalidade dos dados foi analisada pelos testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk. Como em alguns casos não houve normalidade dos dados foi utilizada metodologia não paramétrica. Para comparar as distribuições (variáveis) nos dois momentos, para cada um dos grupos, foi utilizado o teste de Wilcoxon. Para comparar a distribuição da diferença (entre os momentos) dos grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para comparar o perfil dos grupos (**pré**) nas variáveis categóricas foi usado o teste do qui-quadrado ou teste exato Fisher, e para as variáveis idade e peso foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

Todas as análises foram efetuadas em Software SPSS for Windows v.17.0 e o nível de significância para todas as comparações foi de $p<0,05$.

5. RESULTADOS

Foram incluídos no estudo um total de 27 pacientes, sendo 48% (13/27) do grupo bicarbonato (BIC) e 52% do grupo soro fisiológico (SF) (14/27). Foram incluídos pacientes com tumores de órgãos sólidos (próstata, pâncreas, pulmão, laringe, mama, esôfago, intestino, vesícula, bexiga, ovário, pele, rim e estômago) e tumores linfoproliferativos (linfoma). Pacientes que utilizavam drogas que poderiam interferir com a filtração glomerular como inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores do receptores AT_1 da angiotensina II foram orientados a interromper o tratamento durante os dois dias do estudo. Todos os pacientes receberam 100 ml de contraste do tipo iodado não iônico de baixa osmolalidade (Iodexol – 300 mg I/ml – Omnipaque®) e apenas um paciente do grupo bicarbonato recebeu 150 ml de contraste para realização do exame, fato ocorrido por exigências técnicas do exame. Nas tabelas 3 e 4 encontraremos a comparação entre os grupos bicarbonato e soro fisiológico quanto a gênero, raça, peso, idade, diabetes mellitus e doença renal crônica.

O desfecho primário (desenvolvimento de nefropatia induzida por contraste caracterizada por queda de 25% no RFG basal e/ou aumento de 0,5 mg/dL na creatinina basal e/ou necessidade de diálise em até 48 horas após a administração de contraste) não foi atingido por nenhum dos pacientes em nenhum dos grupos estudados. Nos gráficos 1 e 2 abaixo mostramos a evolução pré e pós contraste das creatininas dos pacientes individualmente, sendo o gráfico 1 dos pacientes do grupo bicarbonato e o gráfico 2 dos pacientes do grupo soro fisiológico. Na tabela 5 abaixo veremos a comparação de cada grupo dos parâmetros adquiridos previamente ao exame e quarenta e oito horas após a administração do contraste iodado.

Tabela 3: Comparação entre os grupos bicarbonato e solução fisiológica quanto a gênero, raça, DM e DRC.

		BIC	SF	p
Gênero	Feminino	9 (52,9%)	8 (47,1%)	0,695*
	Masculino	4 (40,0%)	6 (60%)	
Raça	Branco	12 (50,0%)	12 (50,0%)	1,000*
	Negro	1 (33,3%)	2 (66,7%)	
DM	Sim	6 (42,9%)	8 (57,1%)	0,568§
	Não	6 (42,9%)	8 (57,1%)	
DRC	Sim	6 (42,9%)	8 (57,1%)	0,568§
	Não	6 (42,9%)	8 (57,1%)	

* Teste exato de Fisher; § Qui-quadrado; DM = Diabetes Mellitus; DRC = Doença Renal Crônica; BIC = Administração de Bicarbonato; SF = Administração de Solução Fisiológica.

Tabela 4: Comparação entre os grupos bicarbonato e solução fisiológica quanto à idade e peso.

	BIC		SF		p
	N	Mediana	N	Mediana	
Idade	13	61,0	14	59,00	0,884
Peso	13	72,0	14	73,5	0,662

*Teste de Mann-Whitney.

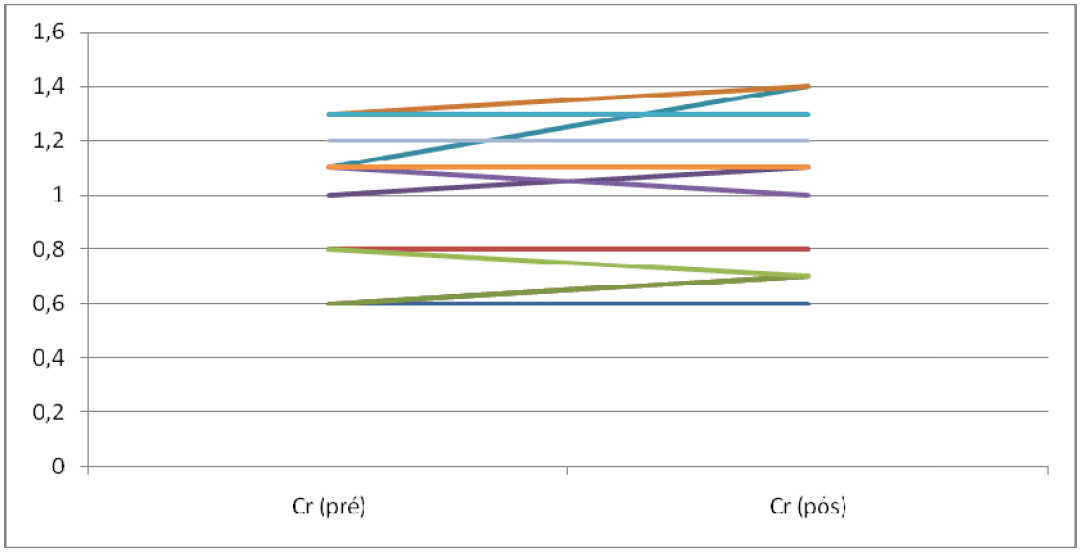

Gráfico 1: Evolução da creatinina pré e pós-contraste (Grupo BIC)

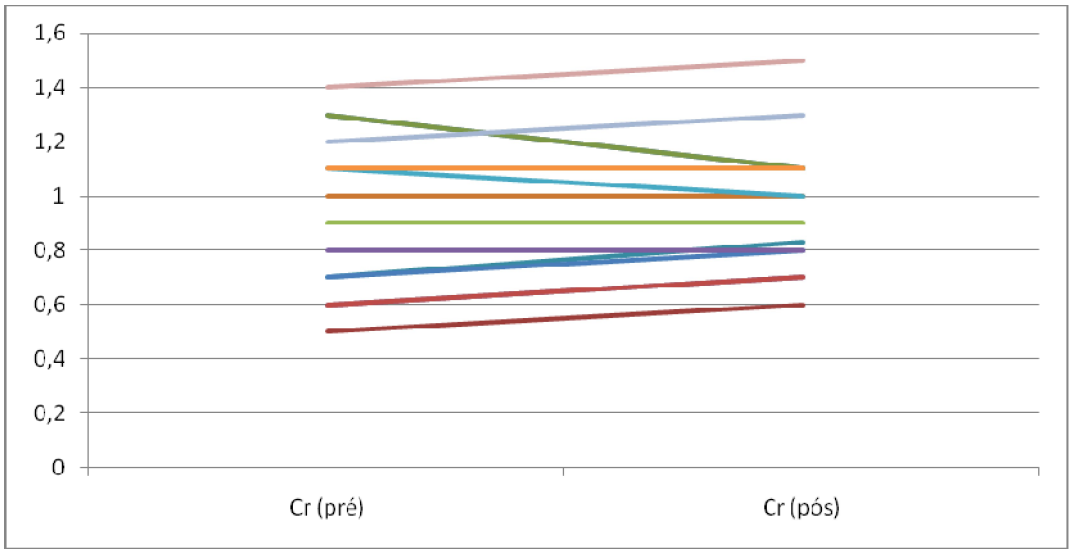

Gráfico 2: Evolução da creatinina pré e pós-contraste (Grupo SF)

Tabela 5: Comparação dos parâmetros laboratoriais dos pacientes dos grupos bicarbonato (BIC) e soro fisiológico (SF).

	BIC		SF	
	N	p	N	p
Creatinina pré x Creatinina pós (mg/dL)	13	0,206	14	0,634
Potássio pré x Potássio pós	9	0,622	14	0,008
pH sanguíneo pré x pH sanguíneo pós	11	0,082	11	0,394
Bicarbonato pré x Bicarbonato pós	11	**0,029**	11	0,689
pH urinário pré x pH urinário pós	12	0,608	13	1
RFG pré x RFG pós (mL/min/1,73m^2)	12	0,398	14	0,109

Teste de Wilcoxon.

Tabela 6: Medianas dos parâmetros laboratoriais dos pacientes dos grupos bicarbonato (BIC) e soro fisiológico (SF).

	BIC			**SF**		
	Pré	**Pós**	**p**	**Pré**	**Pós**	**p**
Creatinina	1,0	1,0	0,206	0,95	0,95	0,634
Potássio	4,10	4,15	0,622	**4,1**	**4,45**	**0,008**
pH plasma	7,38	7,39	0,082	7,39	7,39	0,394
Bicarbonato	**25,5**	**27,75**	**0,029**	25,9	26,7	0,689
pH urinário	6	6	0,068	6	6	1
RFG	58,3	66,2	0,398	88,9	78,5	0,109

Teste de Wilcoxon.

Podemos observar dois resultados com diferenças significantes na tabela 3, a comparação entre o potássio pré-contraste e o potássio pós-contraste do grupo soro fisiológico foi significantemente diferente, apresentando uma mediana pré de 4,10 e uma mediana pós-exame de 4,45, ou seja, um aumento do potássio no grupo submetido à hidratação com solução fisiológica. A comparação do bicarbonato plasmático pré e pós-administração do contraste também foi significativamente diferente sendo que a mediana pré-exame foi de 25,50 e pós-exame 27,75. Nos gráficos 3 e 4 temos a comparação entre as diferenças dos potássios pré e pós dos dois grupos, obtidas através de análise comparativa das medianas dos dois subgrupos.

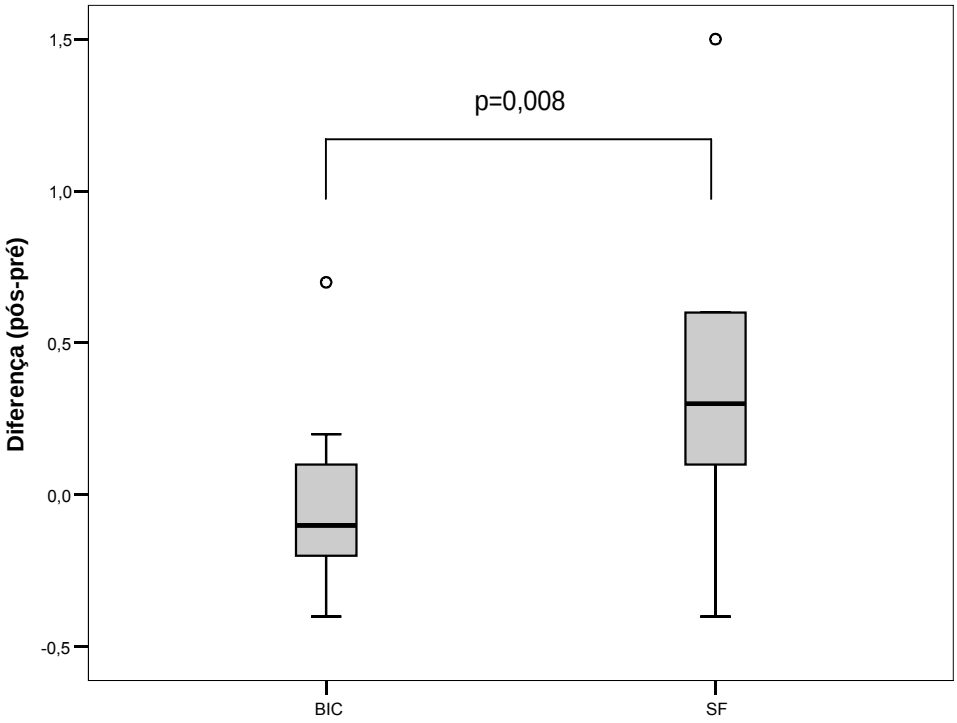

Gráfico 3. Comparação das diferenças dos valores do potássio sérico entre as medianas dos grupos bicarbonato e soro fisiológico.

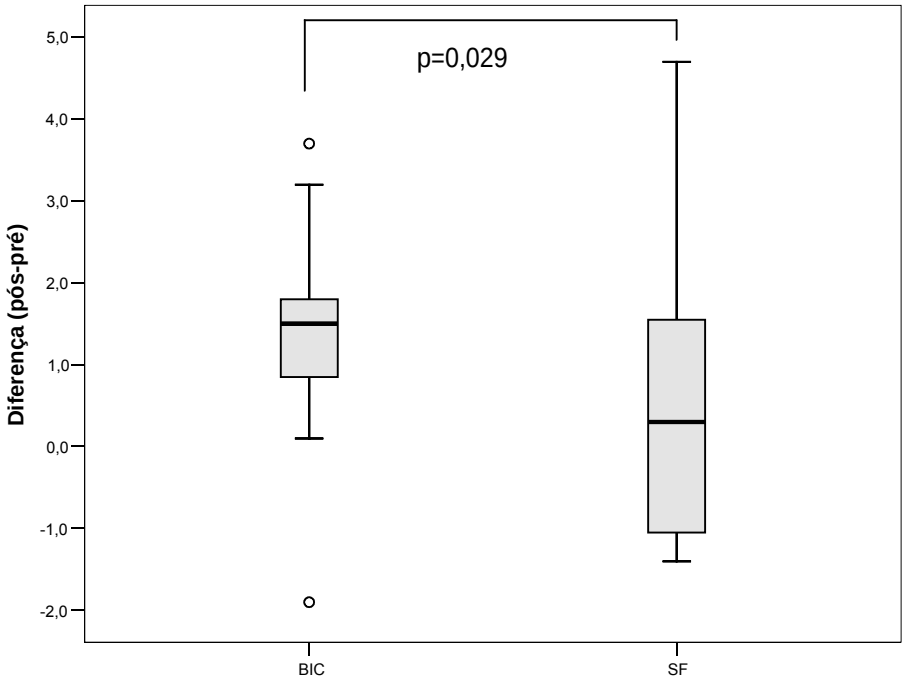

Gráfico 4. Comparação das diferenças dos valores do bicarbonato plasmático entre as medianas dos grupos bicarbonato e soro fisiológico.

6. DISCUSSÃO

O uso de contraste iodado é causa importante de nefrotoxicidade entre os pacientes considerados de alto risco, particularmente aqueles com doença renal prévia (definida como creatinina basal acima dos limites da normalidade) ou com diabetes mellitus.[8-10, 88] Nesta população, a prevalência de nefropatia do contraste pode ser de até mesmo 50%,[104] observada nos trabalhos iniciais, mais antigos, e em estudos mais recentes, usando manobras de prevenção tem ficado ao redor de 3%.[8,9] O desenvolvimento de nefropatia por contraste aumenta a duração e os custos da internação, provoca lesão renal residual em até 30% das vezes, causa doença renal crônica estágio 5 e é fator de risco independente para maior mortalidade, especialmente no grupo de pacientes de alto risco.[111] Assim, decidiu-se estabelecer como critérios de inclusão para o grupo de pacientes deste estudo a presença de doença renal prévia, definida como filtração glomerular estimada entre 30 e 60 ml/min/m^2 e/ou diagnóstico de diabetes mellitus.

O uso de estratégia de hidratação com bicarbonato de sódio baseia-se na hipótese de que a alcalinização do fluido tubular reduziria a geração de radicais livres tóxicos. De fato, quase todos os estudos usando bicarbonato resultaram em alcalinização da urina.[46-111] É interessante ressaltar que em um dos poucos trabalhos em que isto não ocorreu, não houve efeito protetor com o uso do bicarbonato.[112] No presente estudo a infusão de bicarbonato associou-se a aumento estatisticamente significante do pH sérico, mas não à alcalinização da urina.

A série de pacientes deste estudo é similar à dos outros estudos já publicados na literatura. São pacientes idosos (mediana acima de 60 anos), a maioria da raça branca e balanceados quanto ao sexo. A mediana da creatinina prévia foi de 1,0 mg/dl, a filtração glomerular calculada foi de 72,7 ml/min/1,73m^2 e a frequência de pacientes diabéticos foi de 50%. No estudo de Merten et al, o primeiro a mostrar um efeito benéfico do bicarbonato em um grupo de pacientes com doença renal prévia, a média de idade também foi acima de 60 anos, a maioria dos pacientes foi de raça branca, houve equilíbrio entre sexo masculino e feminino, a mediana da creatinina basal ficou ao redor de 1,7 mg/dl, a filtração glomerular basal foi de 41 a 45 ml/min /1,73m^2, dependendo do grupo, e a prevalência de pacientes diabéticos foi de aproximadamente 50%.[46] No estudo de Briguori et al[113] que estudou 351 pacientes divididos em três grupos, os pacientes eram ainda mais idosos, acima de 70 anos,

com predomínio do sexo masculino, creatinina basal de 1,95 mg/dl e frequência de diabetes de aproximadamente 50%. Finalmente, em outro trabalho com número elevado de pacientes,[114] foram estudados 111 pacientes coronariopatas divididos em dois gupos. A idade média dos pacientes foi ao redor de 65 anos, houve predomínio do sexo masculino, a frequência de diabetes foi aproximadamente 30%, com creatinina basal de 1,0 mg/dl e filtração glomerular basal de 75,45 ml/min /1,73m^2, bastante semelhantes ao do presente estudo.

A maioria dos estudos randomizados, controlados, com número adequado de pacientes evidenciaram benefício em relação à prevenção de nefropatia do contraste nos pacientes recebendo bicarbonato de sódio.[91-94] Da mesma forma, as meta-análises sugerem fortemente que o resultado global da análise dos trbalhos selecionados favorece o uso do contraste iodado.[105-106] Os controles mais usualmente utilizados foram infusão de solução salina isolada ou associada a N-acetilcisteína.[91-94] É importante notar, que embora o uso do bicarbonato de sódio pareça estar associado a prevenção da nefropatia do contraste, os estudos publicados não demonstraram sua eficácia em diminuir mortalidade ou necessidade de diálise.[91,105-106] É possível que a sua utilização selecione os pacientes mais graves, por prevenir a nefrotoxicidade nos menos graves. Na presente série de pacientes não detectou-se desenvolvimento de nefropatia do contraste no grupo recebendo salina ou no grupo recebendo bicarbonato. Por outro lado, considerando-se que a prevalência observada de nefropatia do contraste em pacientes com doença renal prévia ou diabetes é de aproximadamente 3%,[8-9] o número de pacientes incluidos é importante limitação para a obtenção de resultados mais sólidos do ponto de vista estatístico.

O estudo que tem sido referenciado como argumento contrário ao uso de bicarbonato de sódio na prevenção da nefropatia do contraste é aquele publicado por From et al.[89] Neste estudo os pacientes recebendo bicarbonato de sódio apresentaram maior prevalência de nefrotoxicidade, em comparação com não tratamento e com bicarbonato associado a N-acetilcisteina. Apesar do elevado número de pacientes estudados (quase 8000), o estudo é retrospectivo e obviamente não houve critério de inclusão prévio ou randomização para os grupos em que os pacientes foram divididos. É muito provável que tenha havido um viés de pacientes mais graves ou “complicados” para o grupo recebendo bicarbonato. Causa

particular estranheza o fato da prevalência de nefropatai por contraste ser menor no grupo sem tratamento do que no grupo bicarbonato.

Em resumo, a revisão de literatura sugere fortemente que o uso de bicarbonato de sódio está associado à prevenção de nefropatia do contraste tão ou mais eficiente do que o uso de solução salina isolada ou associada a N-acetilcisteina. Os resultados do presente estudo randomizado, apesar de fortemente limitados pelo número de pacientes incluídos, mostram igual eficácia em relação à prevenção da nefrotoxicidade do contraste nos pacientes recebendo solução salina a 0,9% ou bicarbonato de sódio. Esta forma de prevenção pode ser particularmente útil em pacientes com limitação para infusão de volumes maiores de solução salina ou em pacientes que não possam receber a solução salina com 12 horas de antecedência em relação ao uso de contraste.

7. CONCLUSÃO

A revisão da literatura sugere que o uso de bicarbonato de sódio é manobra eficaz para a prevenção da nefropatia do contraste.

O tamanho da amostra do estudo randomizado, controlado, efetuado não permite afirmar que um tipo de hidratação seja superior a outra na prevenção da nefropatia por contraste. No entanto, nos pacientes analisados os dois tipos de hidratação foram igualmente eficazes. Este resultado só poderá ser comprovado com aumento da amostra estudada.

REFERÊNCIAS

1. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, Singh M, Bell MR, Barsness GW, Mathew V, Garratt KN, Holmes DR. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. Circulation 2002; 105(19):2259–64.

2. Berg KJ. Nephrotoxicity related to contrast media. Scand J Urol Nephrol 2000;34(5):317–22.

3. Cochran ST, Wong WS, Roe DJ. Predicting angiography-induced acute renal function impairment: clinical risk model. AJR Am J Roentgenol 1983;141(5):1027– 33.

4. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Eur Radiol 1999;9(8):1602– 13.

5. Waybill MM, Waybill PN. Contrast media-induced nephrotoxicity: identification of patients at risk and algorithms for prevention. J Vasc Interv Radiol 2001;12(1):3–9.

6. Solomon R. Contrast-medium-induced acute renal failure. Kidney Int 1998;53(1):230– 42.

7. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, Tumlin J Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. CIN Consensus Working Panel. Am J Cardiol. 2006 Sep 18;98(6A):5K-13K.

8. Mathew, Kirk N. Garratt and David R. Holmes, Jr Patricia J. Best, Mandeep Singh, Malcolm R. Bell, Gregory W. Barsness, Verghese Charanjit S. Rihal, Stephen C. Textor, Diane E. Grill, Peter B. Berger, Henry H. Incidence and Prognostic Importance of Acute Renal Failure After Percutaneous TingCirculation 2002;105;2259-2264; originally published online Apr 22, 2002;Coronary Intervention.

9. Roghi A, Savonitto S, Cavallini C, Arraiz G, Angoli L, Castriota F, Bernardi G, Sansa M, De Servi S, Pitscheider W, Danzi GB, Reimers B, Klugmann S, Zaninotto M, Ardissino D. Impact of acute renal failure following percutaneous coronary intervention on long-term mortality; Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology Study Group and the Italian Society for Invasive Cardiology Investigators. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2008 Apr;9(4):375-81.

10. Roy P, Raya V, Okabe T, Pinto Slottow TL, Steinberg DH, Smith K, Xue Z, Satler LF, Kent KM, Suddath WO, Pichard AD, Lindsay J, Waksman R. Incidence, predictors, and outcomes of post-percutaneous coronary intervention nephropathy in patients with diabetes mellitus and normal baseline serum creatinine levels. Am J Cardiol. 2008 Jun 1;101(11):1544-9.

11. Konen E et al. Are referring clinicians aware of patients at risk from intravenous injection of iodinated contrast media? Clin Radiol 2002; 57: 132–135.

12. Gomes VO, Blaya P, Brizolara A, et al. Nefropatia induzida por contraste radiológico em pacientes submetidos a cateterismo cardíaco. Rev Brás Cardiol Invas 2002; 10: 43-9.

13. Katzberg RW. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics and nephrotoxicity. Radiology 1997; 204: 297-312.

14. Katzberg RW, Schulman G, Meggs L, et al. Mechanism of the renal response to contrast medium in dogs: decrease in renal function due to hipertonicity. Invest Radiol 1983; 18: 74-80.

15. Katzberg RW, Schulman G, Meggs L, et al. Mechanism of the renal response to contrast medium in dogs: decrease in renal function due to hipertonicity. Invest Radiol 1983; 18: 74-80.

16. Russo D, Minutolo R, Cianciaruso B, et al. Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure. J Am Soc Nephrol 1995; 6: 1451-8.

17. Barret BJ. Contrast nephrotoxicity. J Am Soc Nephrol 1994; 5: 125-37.

18. Katzberg RW, Schulman G, Meggs L, et al. Mechanism of the renal response to contrast medium in dogs: decrease in renal function due to hipertonicity. Invest Radiol 1983; 18: 74-80.

19. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. Kidney Int 1994; 45: 259-65.

20. Agmon Y, Peleg H, Greenfield Z, et al. Nitric oxid and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. J Clin Invest 1994; 94: 1069-75.

21. Bakris GL, Burnett JC. A role for calcium in radiocontrast reduction in renal hemodynamics. Kidney Int 1985: 27: 465-8.

22. Spielman WS, Thompson CI. A proposed role for adenosine in the regulation of renal hemodynamics and renin release. Am J Physiol 1982; 242: 423-35.

23. Arend LJ, Bakris GL, Burnett JC, et al. Role of intrarenal adenosine in the renal hemodynamic response to contrast media. J Lab Clin Med 1987; 110: 406-11.

24. Simonson MS. Endothelium: multifunctional renal peptides. Physiol Rev 1993; 73: 375-411.

25. Heyman SN, Reichman J, Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy. A role for medullary hypoxia. Invest Radiol 1999; 34: 685-91.

26. Brezis M, Heyman SN, Dinour D, et al. Role of nitric oxide in renal medullary oxygenation: studies in isolated and intact rat kidneys. J Clin Invest 1991; 88: 390-5.

27. Pabico RC, Katzberg RW, McKenna BA, et al. Hypertonic contrast medium and the kidney: effects on renal functions in the euvolemic and in the dehydrated dogs. In: Boch PH, Lock EA, eds. Nephrotoxicity. New York, NY: Plenum, 1989; 485-9.

28. Humes HD, Hunt DA, White MD. Direct toxic effect of the radiocontrast agent diatrizoate on renal proximal tubule cells. Am J Physiol 1987; 252: 246-55.

29. Tejler L, Almén T, Holtas S. Proteinuria following nephroangiography. I. Clinical experiences. Acta Radiol Diagn 1980; 21: 491-4.

30. Holtas S, Almén T, Hellsten S, et al. Proteinuria following nephroangiography. VI. Comparision between metrizoate and metrizamide in man. Acta Radiol Diagn 1980; 21: 491-4.

31. Parvez Z, Romanurstly S, Patel NB, et al. Enzyme markers of contrast media-induced renal failure. Invest Radiol 1990; 25: 133-4.

32. Naidu SG, Lee FT. Contrast nephrotoxicity: predictive value of urinary enzyme markers in a rat model. Acad Radiol 1994; 1: 3-9.

33. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. Nephron Clin Pract. 2003;93:C29-C34.

34. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. Arch Intern Med. 2002;162:329-336.

35. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. Am J Cardiol. 2004;93:1515-1519.

36. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, 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; 44:1393-1399.

37. Gruberg L, Mehran R, Dangas G, et al. Acute renal failure requiring dialysis after percutaneous coronary interventions. Catheter Cardiovasc Interv. 2001;52:409-416.

38. Nikolsky E, Aymong ED, Dangas G, Mehran R. Radiocontrast nephropathy: identifying the high-risk patient and the implications of exacerbating renal function. Rev Cardiovasc Med. 2003;4(suppl 1):S7- S14.

39. Freeman RV, O'Donnell M, Share D, et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. Am J Cardiol. 2002;90:1068-1073.

40. Mueller C, Buerkle G, Perruchoud AP, Buettner HJ. Female sex and risk of contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention. Can J Cardiol. 2004;20:505-509.

41. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. Radiology. 1993;188:171-178.

42. Morcos SK. Contrast-induced nephropathy: are there differences between low osmolar and iso-osmolar iodinated contrast media? Clin Radiol. 2009 May;64(5):468-72.

43. Ranucci M, Ballotta A, Kunkl A, De Benedetti D, Kandil H, Conti D, Mollichelli N, Bossone E, Mehta RHInfluence of the timing of cardiac catheterization and the amount of contrast media on acute renal failure after cardiac surgery. Am J Cardiol. 2008 Apr 15;101(8):1112-8.

44. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. Study. JAmColl Cardiol. 1999; 33:403-411.

45. Weinstein J-M, Heyman S, Brezis M. Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy. Nephron. 1992;62:413-415.

46. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. JAMA. 2004; 291:2328-2334.

47. Gare M, Haviv YS, Ben Yehuda A, et al. The renal effect of low-dose dopamine in high-risk patients undergoing coronary angiography. J Am Coll Cardiol. 1999;34:1682-1688.

48. Hans SS, Hans BA, Dhillon R, Dmuchowski C, Glover J. Effect of dopamine on renal function after arteriography in patients with pre-existing renal insufficiency. Am Surg. 1998;64:432-436.

49. Abizaid AS, Clark CE, Mintz GS, et al. Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency. AmJ Cardiol. 1999;83:260-263.

50. Allaqaband S, Tumuluri R, Malik AM, et al. Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast induced nephropathy. Catheter Cardiovasc Interv. 2002;57:279-283.

51. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast induced nephropathy: a randomized controlled trial. JAMA. 2003;290:2284-2291.

52. Tumlin JA, Wang A, Murray PT, Mathur VS. Fenoldopam mesylate blocks reductions in renal plasma flow after radiocontrast dye infusion: a pilot trial in the prevention of contrast nephropathy. Am Heart J. 2002; 143:894-903.

53. Erley CM, Duda SH, Schlepckow S, et al. Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application. Kidney Int. 1994;45:1425-1431.

54. Erley CM, Duda SH, Rehfuss D, et al. Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline. Nephrol Dial Transplant. 1999;14:1146-1149.

55. Gandhi MR, Brown P, Romanowski CA, et al. The use of theophylline, an adenosine antagonist in the prevention of contrast media induced nephrotoxicity. Br J Radiol. 1992; 65:838.

56. Huber W, Ilgmann K, Page M, et al. Effect of theophylline on contrast material-nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: controlled, randomized, double-blinded study. Radiology. 2002;223:772-779.

57. Huber W, Schipek C, Ilgmann K, et al. Effectiveness of theophylline prophylaxis of renal impairment after coronary angiography in patients with chronic renal insufficiency. Am J Cardiol. 2003;91:1157-1162.

58. Kapoor A, Kumar S, Gulati S, Gambhir S, Sethi RS, Sinha N. The role of theophylline in contrast-induced nephropathy: a case-control study. Nephrol Dial Transplant. 2002;17:1936-1941.

59. Katholi RE, Taylor GJ, McCann WP, et al. Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline. Radiology. 1995;195:17-22.

60. Kolonko A, Wiecek A, Kokot F. The nonselective adenosine antagonist theophylline does prevent renal dysfunction induced by radiographic contrast agents. J Nephrol. 1998;11:151-156.

61. Arici M, Usalan C, Altun B, et al. Radiocontrastinduced nephrotoxicity and urinary alphaglutathione S-transferase levels: effect of amlodipine administration. Int Urol Nephrol. 2003;35:255-261.

62. Carraro M, Mancini W, Artero M, et al. Dose effect of nitrendipine on urinary enzymes and microproteins following non-ionic radiocontrast administration. Nephrol Dial Transplant. 1996;11:444-448.

63. Khoury Z, Schlicht JR, Como J, et al. The effect of prophylactic nifedipine on renal function in patients administered contrast media. Pharmacotherapy. 1995;15:59-65.

64. Kurnik BRC, Allgren RL, Genter FC, Solomon RJ, Bates ER, Weisberg LS. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrastinduced nephropathy. Am J Kidney Dis. 1998;31:674-680.

65. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. Kidney Int. 2000;57: 1675-1680.

66. Koch JA, Plum J, Grabensee B, Modder U. Prostaglandin E1: a new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media? PGE1 Study Group. Nephrol Dial Transplant. 2000; 15:43-49.

67. Gupta RK, Kapoor A, Tewari S, Sinha N, Sharma RK. Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: a randomised study. Indian Heart J. 1999;51:521-526.

68. Miller HI, Dascalu A, Rassin TA, Wollman Y, Chernichowsky T, Iaina A. Effects of an acute dose of L-arginine during coronary angiography in patients with chronic renal failure: a randomized, parallel, double-blind clinical trial. Am J Nephrol. 2003;23: 91-95.

69. Drager LF, Andrade L, Barros de Toledo JF, Laurindo FR, Machado César LA, Seguro AC. Renal effects of N-acetylcysteine in patients at risk for contrast nephropathy: decrease in oxidant stress-mediated renal tubular injury. Nephrol Dial Transplant. 2004 Jul; 19(7):1803-7.

70. Bagshaw SM, Ghali WA. Acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy after intravascular angiography: a systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2004;2:38.

71. Liu R, Nair D, Ix J, Moore DH, Bent S.N-acetylcysteine for the prevention of contrastinduced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. J Gen Intern Med. 2005;20:193-200.

72. Duong MH, MacKenzie TA, Malenka DJ. N-acetylcysteine prophylaxis significantly reduces the risk of radiocontrast-induced nephropathy: comprehensive meta-analysis. Catheter Cardiovasc Interv. 2005; 64:471-479.

73. Nallamothu BK, Shojania KG, Saint S, et al. Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? a meta-analysis. Am J Med. 2004; 117: 938-947.

74. Birck R, Krzossok S, Markowetz F, Schnulle P, van der Woude FJ, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. Lancet 2003; 362:598-603.

75. Isenbarger DW, Kent SM, O'Malley PG. Metaanalysis of randomized clinical trials on the usefulness of acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy. Am J Cardiol. 2003; 92:1454-1458.

76. Alonso A, Lau J, Jaber BL, Weintraub A, Sarnak MJ. Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Am J Kidney Dis. 2004; 43:1-9.

77. Misra D, Leibowitz K,GowdaRM,ShapiroM,Khan IA. Role of N-acetylcysteine in prevention of contrastinduced nephropathy after cardiovascular procedures: a meta-analysis. Clin Cardiol. 2004; 27:607-610.

78. Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A, et al. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. J Am Soc Nephrol. 2004;15:761-769.

79. Guru V, Fremes SE. The role of N-acetylcysteine in preventing radiographic contrast-induced nephropathy. Clin Nephrol. 2004; 62:77-83.

80. Zagler A, Azadpour M, Mercado C, Hennekens CH. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 13 randomized trials. Am Heart J. 2006; 151:140-145.

81. Pannu N, Manns B, Lee H, Tonelli M. Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. Kidney Int. 2004; 65:1366-1374.

82 Gonzales DA, Norsworthy KJ, Kern SJ, Banks S, Sieving PC, Star RA, Natanson C, Danner RL. A meta-analysis of N-acetylcysteine in contrast-induced nephrotoxicity: unsupervised clustering to resolve heterogeneity. BMC Med. 2007 Nov 14; 5:32

83. Sterner G, Frennby B, Kurkus J, Nyman U. Does post-angiographic hemodialysis r educe the risk of contrast-medium nephropathy? Scand J Urol Nephrol. 2000; 34:323-326.

84. Vogt B, Ferrari P, Schonholzer C, et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. Am J Med. 2001; 111:692-698.

85. Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. N Engl J Med. 2003; 349:1333-1340.

86. Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. Am J Med. 2006; 119:155-162.

87. Frank H, Werner D, Lorusso V, et al. Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radiocontrast-induced-nephropathy in chronic renal failure. Clin Nephrol. 2003;60:176-182.

88. Ozcan EE, Guneri S, Akdeniz B, Akildiz IZ, Senaslan O, Baris N, Aslan O, Badak O. Sodium bicarbonate, N-acetylcysteine, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. A comparision of 3 regimens for protecting contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary procedures. A single-center prospective controlled trial. American Heart Journal. 2007; 154: 539-544.

89. From AM, Bartholmai BJ, Williams AW, Cha SS, Pflueger A, McDonald FS. Sodium bicarbonate is associated with an increased incidence of contrast nephropathy: a retrospective cohort study of 7977 patients at mayo clinic. Clinical JASN. 2008; 3: 10-18.

90. Assadi F. Acetazolamide for prevention of contrast-induced nephropathy: a new use for an old drug. Pediatr Cardiol. 2006; 27:238-42.

91. Navaneethan SD, Singh S, Appasamy S, Wing RE, Sehgal ARSodium bicarbonate therapy for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2009 Apr;53(4):617-27.

92. Joannidis M, Schmid M, Wiedermann CJ Prevention of contrast media-induced nephropathy by isotonic sodium bicarbonate: a meta-analysis. Wien Klin Wochenschr. 2008; 120(23-24):742-8

93. Ho KM, Morgan DJ. Use of isotonic sodium bicarbonate to prevent radiocontrast nephropathy in patients with mild pre-existing renal impairment: a meta-analysis. Anaesth Intensive Care. 2008 Sep; 36(5): 646-53.

94. Hogan SE, L'Allier P, Chetcuti S, Grossman PM, Nallamothu BK, Duvernoy C, Bates E, Moscucci M, Gurm HS Current role of sodium bicarbonate-based preprocedural hydration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis. Am Heart J. 2008 Sep;156(3):414-21.

95. Abe M, Kimura T, Morimoto T, Furukawa Y, Kita T. Incidence of and Risk Factors for Contrast-Induced Nephropathy After Cardiac Catheterization in Japanese Patients. Circ J. 2009 Jun 17.

96. Kawashima S, Takano H, Iino Y, Takayama M, Takano T. Prophylactic hemodialysis does not prevent contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization in patients with chronic renal insufficiency. Circ J. 2006 May; 70(5):553-8.

97. Baskurt M, Okcun B, Abaci O, Dogan GM, Kilickesmez K, Ozkan AA, Ersanli M, Gurmen T. N-acetylcysteine versus N-acetylcysteine + theophylline for the prevention of contrast nephropathy. Eur J Clin Invest. 2009 Jun 5.

98. Van Zoo BE, Hoy WE, Talley TE, Jaenike JR. Renal injury associated with intravenous pyelography in nondiabetic and diabetic patients. Ann Intern Med 1978;89:51-54.

99. Byrd L, Sherman RL. Radiocontrast-induced acute renal failure: a clinical and pathophysiological review. Medicine 1979;58:270-279.

100. Eisenberg RL, Bank WO, Hedgock MW. Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. AJR 1981;136:859-861.

101. Harkonen S, Kjellstrand CM. Exacerbation of diabetic renal failure following intravenous pyelography. Am J Med 1977;63:939-946.

102. DElia JA, Gleason RE, Alday M, et al. Nephrotoxicity from angiographic contrast material: a prospective study. Am J Med 1982;72:719-725.

103. Kumar 5, Hull JO, Lathi 5, et al. Low incidence of renal failure after angiography. Arch Intern Med 1981;141 :1268-1270.

104. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. N Engl J Med. 2000 Jul 20;343(3):180-4.

105. Meier P, Ko DT, Tamura A, Tamhane U, Gurm HS. Sodium bicarbonate-based hydration prevents contrast-induced nephropathy: a meta-analysis. BMC Med. 2009 May 13;7:23.

106. Kanbay M, Covic A, Coca SG, Turgut F, Akcay A, Parikh CR. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 17 randomized trials. Int Urol Nephrol. 2009 Apr 25.

107. Yano T, Itoh Y, Sendo T, Kubota T, Oishi R. Cyclic AMP reverses radiocontrast media-induced apoptosis in LLC-PK1 cells by activating A kinase/PI3 kinase. Kidney Int. 2003 Dec;64(6):2052-63.

108. Yano T, Itoh Y, Kubota T, Sendo T, Koyama T, Fujita T, Saeki K, Yuo A, Oishi R. A prostacyclin analog prevents radiocontrast nephropathy via phosphorylation of cyclic AMP response element binding protein. Am J Pathol. 2005 May;166(5):1333-42.

109. Berwanger et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Acetylcystein for Contrast-Induced nephropaThy (ACT) Trial: a pragmatic randomized controlled trial to evaluate the efficacy of acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. Trials. 2009 Jun 4;10(1):38.

110. McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, Stacul F. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. J Am Coll Cardiol. 2006 Aug 15;48(4):692-9.

111. Weisbord SD, Palevsky PM. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume expansion. Clin J Am Soc Nephrol. 2008 Jan;3(1):273-80.

112. Lin M, Sabeti M, Iskander E, Malhotra N, Pham P, Pham P. Prevention of contrast nephropathy with sodium bicarbonate [abstract]. Paper presented at American Society of Nephrology Meeting (abstract SA-PO2986): Philadelphia, PA. 2008.

113. Briguori C, Airoldi F, D'Andrea D, Bonizzoni E, Morici N, Focaccio A, Michev I, Montorfano M, Carlino M, Cosgrave J, Ricciardelli B, Colombo A. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. Circulation. 2007 Mar 13;115(10):1211-7.

114. Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B, Cózar R, Méndez I, Banerjee D, Kaski JC, Cubero J, Cruz JM. The reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention: the RENO Study. J Am Coll Cardiol. 2007 Mar 27;49(12):1283-8.

ANEXO 1 – CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

FUNDAÇÃO PIO XII DE BARRETOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE: _____

RG:_____ SEXO: M F DATA NASCIMENTO:_____/_____/____

ENDEREÇO: _____ Nº_____

BAIRRO:_____ CIDADE:_____ UF: _____

CEP:_____ TELEFONE: DDD (____) _____

2.RESPONSÁVEL LEGAL: _____

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador et_____

RG:_____ SEXO: M F DATA NASCIMENTO:_____/_____/____

ENDEREÇO: _____ Nº_____

BAIRRO:_____ CIDADE:_____

CEP:_____ TELEFONE: DDD (____) _____

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Prevenção de nefrotoxidade por contraste em pacientes oncológicos: comparação de hidratação com solução a base de cloreto de sódio e bicarbonato de sódio.**

PESQUISADOR: **Ricardo Gonçalves da Silva**

CARGO/FUNÇÃO: **Médico** INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **101.251**

UNIDADE: **Departamento de Nefrologia da Fundação PIO XII de Barretos**

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO RISCO MÍNIMO **X** RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4.DURAÇÃO DA PESQUISA: **2 anos**

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

O paciente foi encaminhado(a) para realização de um exame que requer a injeção de contraste no interior de uma veia do braço, mãos ou pés. O material de contraste exibe coloração clara em filmes de tomografia computadorizada e auxilia o médico radiologista na interpretação de imagens de órgãos e estruturas internas do corpo.

A punção com agulha não é isenta de riscos e em uma minoria dos casos pode causar danos locais, incluindo injúria de um nervo, de uma artéria ou de uma veia.

O meio de contraste endovenoso é considerado bastante seguro, tem emprego muito rotineiro e na maioria das vezes indicação inequívoca na análise de certas doenças. Não é totalmente desprovido de riscos e, em raras ocasiões, efeitos colaterais podem ser desencadeados. Os médicos e os auxiliares do departamento estão preparados para tratar estas reações adversas. Os tipos de reações que podem eventualmente ocorrer são:

1 – Reações leves (1 caso em 20 ou 5% dos casos): coceira, urticária, dor de cabeça, sudorese, formigamento, náuseas e vômitos. Estas apresentações não requerem tratamento.

2 – Reações moderadas/graves (1 caso em cada 1000 ou 0,1% dos casos): espirros, zumbido, tontura, queda da pressão, falta de ar, respiração ofegante (taquipnéia), batedeira (taquicardia), convulsões, perda da consciência, confusão mental, e finalmente, *INSUFICIÊNCIA RENAL - a incidência de lesão renal aguda após exposição ao contraste é grande em pacientes com lesão renal prévia e diabéticos e a hidratação endovenosa (soro na veia) provavelmente protege os indivíduos dessas lesões, portanto, os pacientes do estudo receberão 1 hora antes, durante e 6 horas após a tomografia m soro por via endovenosa, sendo que serão separados em dois grupos, um receberá soro fisiológico e o outro, soro a base de bicarbonato de sódio, com o intuito de prevenir ou minimizar as lesões renais causadas pelo contraste radiológico.*

3 – Morte (1 caso em 40.000 ou 0,0025% dos casos) Risco similar aquele documentado com a injeção de Penicilina.

Pacientes que apresentam maior probabilidade de desenvolver efeitos adversos por ocasião da administração de contraste são:

1 – indivíduos com história pregressa de reação moderada ou grave aos agentes do contraste em exame anterior

2 – Pessoas com alergia severa ou asma

3 – Indivíduos com doença cardíaca grave

4 – Pacientes com mieloma múltiplo, anemia falciforme, policitemia ou feocromocitoma

5 – Pacientes com doença renal grave, particularmente aquelas relacionadas ao diabetes.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

O paciente ou seu responsável legal terá acesso às informações sobre os procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa em qualquer data, mesmo que para esclarecimento de dúvidas. Pode ainda retirar seu consentimento e abandonar o estudo em qualquer tempo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

O conteúdo da pesquisa, seus pacientes bem como seus resultados são sigilosos e a privacidade do paciente será sempre preservada. O indivíduo do estudo tem a Fundação PIO XII de Barretos como hospital escolhido para tratamento de eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa. Podendo ser indenizado, pelo mesmo, por eventuais danos a saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Pesquisador Ricardo Gonçalves da Silva pode ser encontrado, para eventuais esclarecimentos e avaliações em caso de intercorrências clínicas, na Fundação PIO XII de Barretos e no telefone (17)3321-6600 ou no telefone celular: (17)8131-5558.

Orientador Emmanuel de Almeida Burdmann pode ser encontrado, para eventuais esclarecimentos e avaliações na Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto e no telefone (17)3201-5000.

VI - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

Barretos, _____ de _____ de 200__.

_____ _____

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal Pesquisador: Ricardo Gonçalves da Silva

_____ _____

Testemunha: Testemunha:

Livros Grátis

(http://www.livrosgratis.com.br)

Milhares de Livros para Download:

Baixar livros de Administração
Baixar livros de Agronomia
Baixar livros de Arquitetura
Baixar livros de Artes
Baixar livros de Astronomia
Baixar livros de Biologia Geral
Baixar livros de Ciência da Computação
Baixar livros de Ciência da Informação
Baixar livros de Ciência Política
Baixar livros de Ciências da Saúde
Baixar livros de Comunicação
Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE
Baixar livros de Defesa civil
Baixar livros de Direito
Baixar livros de Direitos humanos
Baixar livros de Economia
Baixar livros de Economia Doméstica
Baixar livros de Educação
Baixar livros de Educação - Trânsito
Baixar livros de Educação Física
Baixar livros de Engenharia Aeroespacial
Baixar livros de Farmácia
Baixar livros de Filosofia
Baixar livros de Física
Baixar livros de Geociências
Baixar livros de Geografia
Baixar livros de História
Baixar livros de Línguas

Baixar livros de Literatura
Baixar livros de Literatura de Cordel
Baixar livros de Literatura Infantil
Baixar livros de Matemática
Baixar livros de Medicina
Baixar livros de Medicina Veterinária
Baixar livros de Meio Ambiente
Baixar livros de Meteorologia
Baixar Monografias e TCC
Baixar livros Multidisciplinar
Baixar livros de Música
Baixar livros de Psicologia
Baixar livros de Química
Baixar livros de Saúde Coletiva
Baixar livros de Serviço Social
Baixar livros de Sociologia
Baixar livros de Teologia
Baixar livros de Trabalho
Baixar livros de Turismo