

NEFROPATIA INDUZIDA POR
CONTRASTE NA INTERVENÇÃO
CORONÁRIA

HÉLIA CRISTINA MARQUES MATEUS

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Coimbra, Portugal

Índice

Índice	2
Resumo	4
Abstract	5
Introdução.....	7
Definição	9
Fisiopatologia	10
Factores de Risco	14
Relacionados com o Paciente	15
Insuficiência Renal.....	15
Diabetes Mellitus	16
Idade.....	19
Sexo.....	19
Doenças Cardiovasculares	20
Fármacos Nefrotóxicos	23
Hipovolémia/Desidratação/ Hipotensão	24
Outros.....	25
Relacionados com o Contraste	27
Volume de contraste	27
Osmolaridade do contraste.....	28
Efeito aditivo	30

Clínica e Complicações da Nefropatia de Contraste	31
Tratamento	35
Medidas Não Farmacológicas	36
Hidratação	36
Volume de Contraste.....	40
Tipo de Contraste	40
Hemodiálise e Hemofiltração	41
Suspensão de Fármacos Nefrotóxicos	44
Medidas Farmacológicas	45
Anti-oxidantes.....	46
Vasodilatadores	53
Outros.....	65
Conclusão	68
Bibliografia.....	71

Resumo

Introdução: A Nefropatia induzida por contraste é uma complicação frequente na intervenção coronária e está associada a maior tempo de internamento, maiores taxas de mortalidade e morbidade e mais custos económicos.

Objectivos: Este trabalho pretende reunir um conjunto de informações relevantes sobre Nefropatia induzida por contraste na intervenção coronária, nomeadamente quanto à definição, fisiopatologia, factores de risco, clínica, complicações e estratégias de prevenção.

Desenvolvimento: A definição de Nefropatia induzida por contraste não é consensual entre os estudos, no entanto a Sociedade Europeia de Radiologia Urogenital define-a como um aumento da creatinina sérica de 25% em relação ao valor basal ou um aumento de 0,5 mg/dl no valor absoluto num espaço de 48 a 72 horas após a administração de contraste, sem outra causa aparente.

Também a fisiopatologia não está completamente esclarecida, aceitando-se alterações na hemodinâmica renal e citotoxicidade como os dois mecanismos fundamentais.

Diversos factores de risco têm sido descritos para o desenvolvimento de Nefropatia induzida por contraste. Aqueles que mais se relacionam com o desenvolvimento de nefropatia de contraste são insuficiência renal e diabetes mellitus nos factores dependentes do indivíduo e volume e osmolaridade do contraste nos factores dependentes do contraste. Outros factores são também mencionados.

O tratamento da Nefropatia induzida por contraste passa mais especificamente pela prevenção. Numerosos estudos têm sido realizados no sentido de avaliar diversas formas preventivas. Dentro das medidas não farmacológicas, a hidratação foi considerada como a melhor forma de prevenção de nefropatia induzida por contraste. Outras como o volume e tipo de contraste, hemodiálise, hemofiltração e suspensão de fármacos nefrotóxicos são também mencionadas. Já nas medidas farmacológicas, fármacos antioxidantes,

vasodilatadores e outros têm sido estudados. Dentro dos antioxidantes são frequentemente mencionados a acetilcisteína e o ácido ascórbico. Fármacos vasodilatadores como a dopamina, fenoldopam, antagonistas da adenosina, bloqueadores dos canais de cálcio, prostaglandinas E, péptido natriurético atrial, antagonistas da endotelina e inibidores da enzima de conversão da angiotensina. São também mencionados outros como diuréticos e estatinas.

Conclusão: Embora já existam muitos estudos acerca de Nefropatia induzida por contraste, muitos pontos como a definição, fisiopatologia e estratégias de prevenção permanecem desconhecidos, inconclusivos ou contraditórios. Assim, mantêm-se a necessidade de prosseguir com investigações nesta área, de forma a esclarecer estes pontos e diminuir a sua incidência e complicações.

Abstract

Introduction: Contrast induced nephropathy is a common complication in coronary intervention and is associated with longer hospitalization time, higher rates of mortality and morbidity as well as higher economic costs.

Objectives: This study aims to gather a set of relevant information on Contrast induced nephropathy in coronary intervention, particularly regarding the definition, pathophysiology, risk factors, clinical complications and prevention strategies.

Development: The definition of Contrast induced nephropathy is not uniform among the studies, however the European Society of Urogenital Radiology defines it as a serum creatinine increase of 25% compared to baseline or an increase of 0.5 mg/dl in absolute value within 48 to 72 hours after contrast administration, without an alternative etiology.

Also, the pathophysiology is not completely understood, accepting changes in renal hemodynamics and cytotoxicity as the two fundamental mechanisms.

Several risk factors have been described for the development of Contrast induced nephropathy. Those which are most closely related to the development of contrast nephropathy are renal failure, diabetes mellitus and volume and osmolality of contrast. Other factors are also mentioned.

The better treatment of Contrast induced nephropathy is its prevention. Numerous studies have been carried out to evaluate various forms of prevention. Within the non-pharmacological measures, hydration was regarded as the best way to prevent contrast-induced nephropathy. Others, like the volume and type of contrast, hemodialysis, hemofiltration and suspension of nephrotoxic drugs are also mentioned. In pharmacological measures, antioxidant drugs, vasodilators, and others have been studied. Within the antioxidants, the most frequently described are acetylcysteine and ascorbic acid. Vasodilators, such as, dopamine, fenoldopam, adenosine antagonists, calcium channel blockers, prostaglandin E, atrial natriuretic peptide, endothelin antagonist and inhibitors of angiotensin converting enzyme, are also described. Others are also mentioned, like diuretics and statins.

Conclusion: Although there are many studies about contrast-induced nephropathy, many points such as the definition, pathophysiology and prevention strategies remain unknown, inconclusive or contradictory. Therefore, there is still a need for continuous research in this area in order to clarify these points and to reduce its incidence and complications.

PALAVRAS-CHAVE: Nefropatia Induzida por Contraste, NIC, Intervenção Coronária, Factores de Risco, Tratamento, Fisiopatologia, Definição

Introdução

Nas últimas décadas, a cardiologia de intervenção tem tido uma grande evolução e tem sido cada vez mais utilizada como método de diagnóstico e terapêutica. No entanto, muitas destas técnicas utilizam produtos de contraste, não ficando, por isso, ausentes de complicações. Uma dessas complicações é a nefropatia induzida por contraste (NIC).

A NIC é tipicamente definida como um aumento na creatinina sérica entre as 24 horas e o 5º dia após a administração de contraste, como referem McCullough P. *et al* (2006). Os valores de creatinina sérica acima do qual se considera NIC variam entre os diversos estudos.

Segundo estes autores, a sua incidência tem diminuído nas últimas décadas (15% para 7%) devido ao melhor conhecimento e melhores estratégias de prevenção sobre este problema. Ainda assim, referem que continuam a existir alguns casos de NIC devido ao maior número de exames realizados com recurso a meio de contraste. Spargias K. *et al* (2004), consideram que na população normal submetida a angiografia coronária a incidência de NIC é inferior a 2%, enquanto nos doentes com factores de risco esta sobe para 20 a 80%. Hsieh Y. *et al* (2004), mencionam uma incidência de NIC de 1,9 a 33,9%, variando de acordo com a função renal basal e outros factores de risco, em doentes submetidos a intervenção coronária percutânea. De referir que as taxas de incidência de NIC variam muito entre os diferentes autores devido à ausência de uma definição específica.

Aguiar-Souto P. *et al* (2008) entre outros autores, referem a NIC como a terceira causa de insuficiência renal aguda adquirida no hospital, a seguir a hipovolémia renal e medicação nefrotóxica, como referem McCullough P. *et al* (2006).

Embora geralmente os efeitos adversos da NIC sejam transitórios, esta pode condicionar consequências graves a longo prazo (McCullough P., 2006), podendo atingir taxas de mortalidade de 14% como referem McCullough P. *et al* (2006). Efstratiadis G. *et al* (2008), relatam que 75% destes doentes recuperam totalmente, mas aproximadamente 10% passa a

necessitar de diálise crónica. Além disso, a NIC está associada a maior tempo de internamento, mais complicações e maiores custos económicos (Gomes V. *et al*, 2003).

Devido à frequência de ocorrência e a consequências potencialmente letais, nos últimos anos, a NIC, têm sido alvo de vários estudos no sentido de uma melhor compreensão dos seus mecanismos fisiopatológicos e incidência, bem como da identificação de factores de risco e possíveis estratégias de prevenção.

A elaboração deste trabalho tem como objectivo reunir um conjunto de informações relevantes sobre a NIC na intervenção coronária incluindo definição, fisiopatologia, factores de risco, clínica e estratégias de prevenção.

Definição

Segundo McCullough P. (2006), a NIC é considerada como um comprometimento da função renal após a administração de contraste na ausência de outras etiologias possíveis.

Em pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea (PCI), a definição de NIC não é consensual, o que leva a variações estatísticas na incidência e valor prognóstico (Harjai K.J. *et al*, 2008). Além disso, Jabara R. *et al* (2009) referem que as grandes variações na NIC e a sua falta de relação com a clínica e complicações, sublinham a necessidade de uma definição padrão clinicamente relevante.

Em 2008, Harjai K.J. *et al*, realizaram um estudo que pretendia avaliar as diferentes definições utilizadas para NIC em doentes submetido a PCI, relativamente à incidência e valor prognóstico de NIC. Os resultados obtidos permitiram verificar que apenas a definição de aumento de creatinina sérica superior a 25% ou superior a 0,5mg/dl previam consistentemente os efeitos adversos após PCI.

Estes resultados vão de encontro à descrição usada pela Sociedade Europeia de Radiologia Urogenital, que define NIC como um aumento da creatinina sérica de 25% em relação ao valor basal ou um aumento de 0,5 mg/dl no valor absoluto num espaço de 48 a 72 horas após a administração de contraste, sem outra causa aparente (McCullough P. *et al*, 2006).

Fisiopatologia

O mecanismo fisiopatológico da NIC, ainda não está completamente esclarecido. No entanto, muitos autores referem que vários mecanismos têm sido propostos, acreditando-se que possa ser multifactorial (Efstratiadis G. *et al*, 2008).

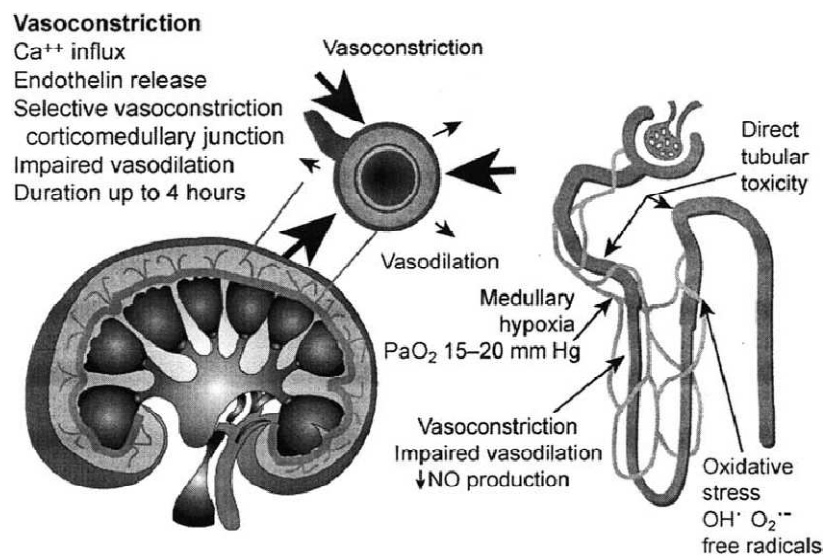


Figura 1. Factores envolvidos na fisiopatologia da NIC. (NO: óxido nítrico, OH[•]: radical hidroxil, O₂^{•-}: radical superóxido, PaO₂: Pressão arterial de oxigénio.) Adaptado de Tumlin J. *et al* (2006)

Os vários estudos realizados no sentido de compreender a fisiopatologia da NIC, mencionam duas hipóteses major para explicar este mecanismo, uma tendo por base as alterações da hemodinâmica renal provocada pelo contraste, e outra baseada na toxicidade directa sobre as células renais, como referem Gomes V. *et al* (2003), Efstratiadis G. *et al* (2008) e outros. (Figura 2.)

Tumlin J. *et al* (2006) em relação às alterações hemodinâmicas dizem que, vários estudos realizados em animais mostraram uma reacção bifásica após a administração do contraste, caracterizada por uma vasodilatação seguida de uma vasoconstrição prolongada.

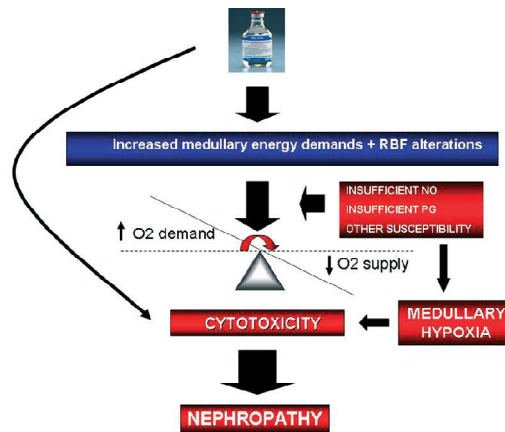


Figura 2. Resumo dos mecanismos propostos para NIC. (RBF: fluxo sanguíneo renal, NO: óxido nítrico, PG: prostaglandinas.) Adaptado de Efstratiadis G. *et al* (2008).

Embora o mecanismo desta vasoconstrição prolongada não esteja completamente esclarecido, pensa-se que esta resposta hemodinâmica à administração de contraste seja mediada por vários factores, que ao actuarem a nível renal, levam à vasoconstrição que predis põem à isquémia renal (Tumlin J. *et al*, 2006). Entre estes factores temos a endotelina, a adenosina, a angiotensina II, as espécies reactivas de oxigénio (ROS – Reactive oxygen species) e o óxido nítrico (NO).

A endotelina é um potente vasoconstritor, cuja concentração aumenta após a administração de contraste (Tumlin J. *et al*, 2006). Segundo Wong G.T.C. *et al* (2007), a sua acção leva a uma diminuição do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular, e devido ao seu efeito vasoconstritor sobre os vasa recta descendentes na medula renal, predis põem a isquémia medular. (Figura 3.)

O efeito da adenosina está dependente do tipo de receptor em que actua, tendo um efeito vasodilatador ao actuar sobre os receptores A₂, e um efeito vasoconstritor ao actuar sobre os receptores V₁, como referem Wong G.T.C. *et al* (2007). Segundo Tumlin J. *et al* (2006), a adenosina ao actuar a nível renal, tem um prolongado efeito vasoconstritor, ao contrário dos

efeitos cardíacos, o que leva a uma diminuição do fluxo sanguíneo renal, logo a hipoxia e lesão renal.

Segundo Wong G.T.C. *et al* (2007), a angiotensina II é um potente vasoconstritor da microcirculação justaglomerular cujos níveis sanguíneos aumentam com a administração de contraste. Assim, a sua administração proporciona hipoxia, condicionando lesão renal.

Relativamente às ROS, numerosos estudos demonstraram que após a administração de contraste, existe um aumento de ROS plasmático, como referem Tumlin J. *et al* (2006). Segundo Efstratiadis G. *et al* (2008), quando o aumento de ROS ultrapassa os níveis de antioxidantes, ocorre stress oxidativo e os radicais livres de oxigénio produzidos pelas ROS, reagem com o óxido nítrico, diminuindo os seus níveis plasmáticos e condicionando uma vasoconstricção medular responsável pela hipoxia e isquémia tubular. (Figura 4.)

A concentração plasmática de NO, considerado um potente vasodilatador, também diminui após a administração de contraste, como referem Tumlin J. *et al* (2006). Assim, o seu efeito vasodilatador diminui, o que condiciona isquémia e hipoxia.

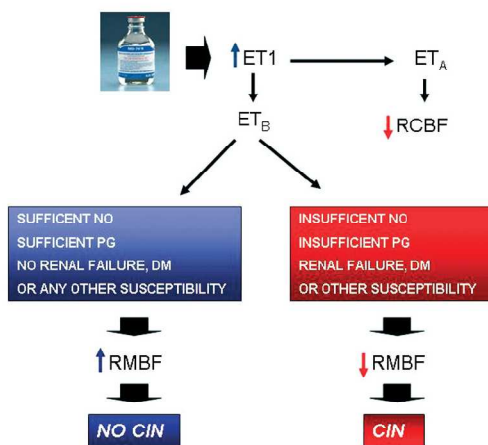


Figura 3. Proposta de mecanismo da endotelina na NIC. (ET1: endotelina 1, ET_A: receptor A da endotelina, ET_B: receptor B da endotelina, RCBF: fluxo sanguíneo renal cortical, NO: óxido nítrico, PG: prostaglandinas, DM: diabetes mellitus.) Adaptado de Efstratiadis G. *et al* (2008).

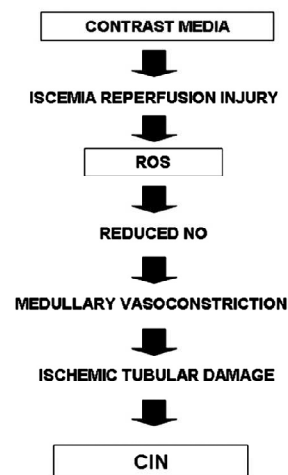


Figura 4. Proposta de mecanismo das ROS na NIC. (ROS: espécies reativas de oxigénio, NO: óxido nítrico.) Adaptado de Efstratiadis G. *et al* (2008).

Como já foi referido, além das alterações da hemodinâmica renal, também a hipótese de toxicidade directa sobre as células renais é considerada como via patogénica da NIC.

Segundo Wong G.T.C. *et al* (2007), as alterações celulares detectadas na NIC afectam primeiro as células epiteliais tubulares. Algumas das alterações celulares observadas incluem alterações da hemostase do cálcio, falha na produção de energia celular, distúrbios da polaridade da célula tubular e apoptose. Já Efstratiadis G. *et al* (2008) referem alterações como vacuolização celular, sugerindo uma lesão citoplasmática. No entanto, dizem que a relação desta vacuolização e a redução da função renal ainda não foi provada. Tumlin J. *et al* (2006) também mencionam vacuolização focal ou difusa dos túbulos proximais ou necrose tubular, como alterações histopatológicas encontradas em doentes com NIC.

Factores de Risco

Tendo em conta a incidência de NIC nos indivíduos submetidos a intervenções coronárias, facilmente se percebe a importância de detectar indivíduos portadores de factores de risco para NIC, para se poder actuar de forma preventiva.

Na literatura existem vários estudos que apontam inúmeros factores de risco. Alguns autores como Al-Ghonaim M. *et al* (2006) e McCullough P. (2006), sugerem a subdivisão destes, em factores dependentes do indivíduo e factores dependentes do meio de contraste.

Dentro dos inúmeros factores de risco existem dois que são comumente citados na literatura como sendo factores de risco independentes para NIC, sendo eles a insuficiência renal pré-intervenção e a diabetes mellitus. Além destes, também outros factores são frequentemente referidos, como a idade, o sexo, as doenças cardiovasculares, os fármacos nefrotóxicos, a hipovolémia/desidratação, entre outros. Na tabela I estão discriminados os principais factores de risco para NIC.

Tabela I. Factores de Risco para NIC.

Relacionados com o Paciente	Relacionados com o Contraste
Insuficiência Renal	Volume
Diabetes Mellitus	Osmolaridade
Idade	
Sexo	
Doenças Cardiovasculares	
Fármacos Nefrotóxicos	
Hipovolémia/Desidratação	
Outros	

Relacionados com o Paciente

Insuficiência Renal

Em relação à insuficiência renal, esta é, segundo muitos autores, considerada como o factor de risco mais importante e consistente na NIC.

Segundo McCullough P. *et al* (2006), muitos estudos descrevem alterações na função renal como factores de risco para NIC e, quase todas as análises estatísticas mostraram que insuficiência renal pré-existente era um factor de risco independente, sendo que a maioria destes estudos referiam-se ao risco de NIC em pacientes submetidos a angiografia cardíaca.

Os estudos mostram que o risco de NIC em doentes com insuficiência renal é considerado quando a taxa de filtração glomerular é inferior a 60 ml/mim/1,73m² da superfície corporal (McCullough P., 2006; McCullough P., 2008).

Facilmente se entende que estando a função renal previamente comprometida, o rim, quando submetido a um stress adicional tem menor capacidade de resposta. Além disso, a insuficiência renal crónica está associada a uma resposta vasodilatadora diminuída, o que é importante na fisiopatologia da NIC, e a clearance do contraste é mais lenta do que em indivíduos com uma função renal normal.

Num estudo levado a cabo por Marenzi G. *et al* (2004), 48 dos 208 doentes avaliados, apresentavam uma clearance de creatinina inferior a 60 ml/mim. Destes, 19 desenvolveram NIC, correspondendo a uma percentagem de 40%, em contraste com uma percentagem de 13% nos indivíduos com uma função renal normal.

Também num estudo realizado por Bartholomew B. *et al* (2004) em pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea, pacientes com clearance de creatinina normal apresentavam uma incidência de 0,6%, pacientes com insuficiência renal crónica leve apresentavam uma incidência de 1,4% e paciente com insuficiência renal moderada

apresentavam uma incidência de 6,4% de NIC. Assim, a insuficiência renal (clearance de creatinina inferior a $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) apresenta-se como um factor de risco independente para NIC.

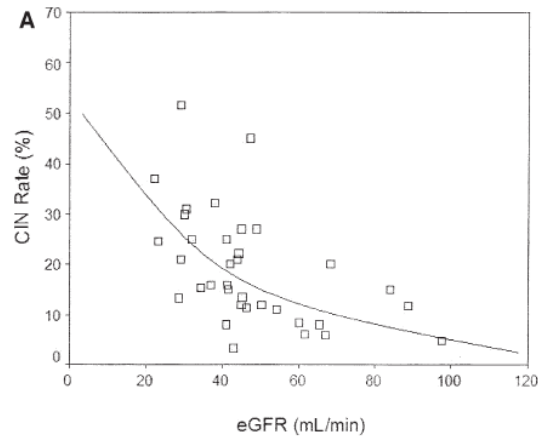


Figura 5. A Risco de NIC de acordo com a função renal basal obtido pelos estudos publicados. (eGFR: taxa de filtração glomerular estimada.) Adaptado de McCullough P. *et al* (2006).

Diabetes Mellitus

A diabetes mellitus, é também considerada por muitos dos autores como um factor de risco independente para NIC, no entanto, existe alguma inconsistência nos resultados.

Muitos dos doentes com diabetes mellitus são portadores de nefropatia diabética, o que condiciona uma diminuição da função renal, mesmo que essa ainda não se traduza nos resultados analíticos. Quando o rim é sujeito ao stress adicional condicionado pelo contraste usado nas intervenções coronárias, esse défice de função renal manifesta-se, tornando o indivíduo mais propenso a desenvolver NIC.

Segundo Toprak O. *et al* (2006), a vasodilatação renal dependente do óxido nítrico está alterada em indivíduos diabéticos, e a pO_2 da medula renal está significativamente reduzida nestes indivíduos. Referem ainda, que insuficiência renal crónica e diabetes mellitus estão associadas com uma disfunção endotelial e uma diminuição da resposta vasodilatadora.

Enquanto muitos estudos mencionam haver uma relação independente de causa consequência entre diabetes mellitus e NIC, não está claro se o risco de NIC é significativamente maior em indivíduos diabéticos sem alterações da função renal.

Chong E. *et al* (2009) efectuaram um estudo em indivíduos submetidos a intervenção coronária percutânea. Estes foram divididos em 3 grupos; um grupo A constituído por indivíduos diabéticos com função renal normal; um grupo B constituído por não diabéticos com função renal normal e um grupo C constituído por indivíduos com a função renal alterada em que 64% tinha diabetes. Os resultados obtidos mostraram que o grupo A tinha uma probabilidade significativamente maior de desenvolver NIC em relação aos indivíduos do grupo B. Além disso, o grupo C tinha um risco maior de desenvolver NIC do que o grupo A e B, mostrando assim, haver uma maior probabilidade de desenvolvimento de NIC em indivíduos diabéticos do que nos não diabéticos.

Está relatado em alguns estudos que diabetes mellitus insulino-dependente (agora denominada diabetes tipo 1) está associada com um maior risco de NIC. Este facto vai de encontro aos resultados obtidos por Chong E. *et al* (2010), que levaram a cabo um estudo onde pretendiam avaliar os factores de risco e os resultados clínicos da NIC após intervenção coronária percutânea em indivíduos com creatinina sérica normal. Os resultados obtidos mostraram não haver uma relação significativa entre a existência de diabetes e o desenvolvimento de NIC em indivíduos com uma função renal normal. No entanto, quando subdividiram os doentes diabéticos de acordo com o tratamento efectuado, verificaram que os diabéticos insulíndependentes, agora denominados diabéticos tipo 1, apesar de apresentarem valores de creatinina normais, tinham uma incidência significativamente mais alta de NIC do que dos diabéticos submetidos a um tratamento com anti-diabéticos orais ou controlo nutricional. (Figura 6). Este facto deve-se provavelmente a maior probabilidade de os diabéticos tipo 1 sofrerem de insuficiência renal sub-clínica.

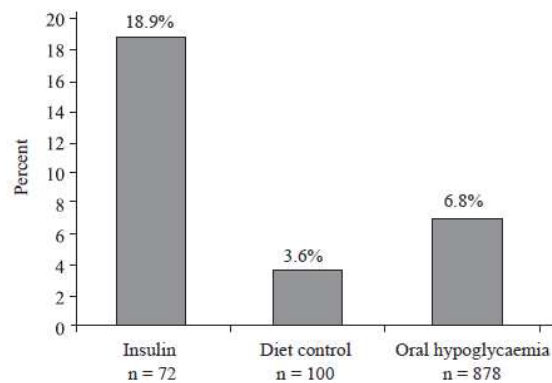


Figura 6. Incidência de NIC nos pacientes tratados com insulina, controlo dietético ou antidiabéticos orais. Adaptado de Chong E. *et al* (2010).

Embora os resultados de estudos que relacionam a ocorrência da NIC em indivíduos diabéticos com função renal normal não sejam preditivos, os autores defendem que estes doentes se encontram em risco significativo e que deviam ser sujeitos a estratégias de prevenção na rotina clínica, como é o caso de Roy P. *et al.* (2008).

Muitos autores apontam haver um efeito aditivo entre factores de risco para o aparecimento de NIC em indivíduos submetidos a intervenção coronária.

Segundo McCullough P. (2008), a diabetes mellitus parece actuar como um multiplicador do risco para a NIC, aumentando o risco de NIC em indivíduos com insuficiência renal.

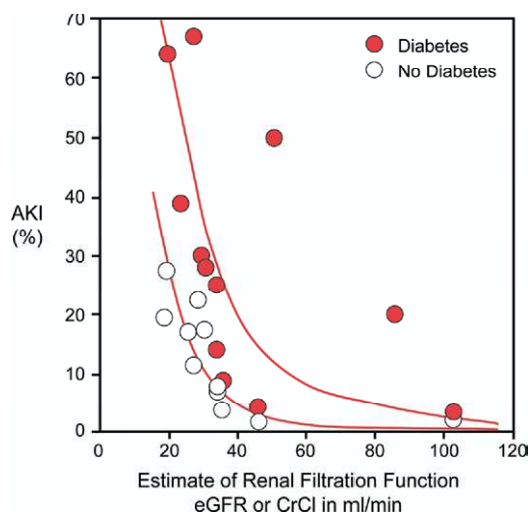


Figura 7. Risco de NIC de acordo com a função renal basal em indivíduos diabéticos (círculos vermelhos) e não diabéticos (círculos brancos). (AKI: Insuficiência Renal Aguda.) Adaptado de McCullough P. (2008).

Idade

Frequentemente a literatura refere a idade mais avançada como um factor de risco independente para NIC. No entanto, muitos outros estudos, embora considerem a idade um factor de risco para NIC, encaram que esse risco se deve as alterações associadas à idade.

Para Toprak O. *et al* (2006) a elevada incidência de NIC em indivíduos mais idosos, deve-se a alterações relacionadas com a idade, como o predomínio de vasoconstricção renal, a dificuldade do acesso vascular devido à tortuosidade dos vasos, a calcificação dos vasos com necessidades de maior volume de contraste, a diminuição da síntese de prostaglandinas, a diminuição de prostaglandina E₂, a presença de doenças renovasculares e a maior frequência de hipovolémia. Também McCullough P. *et al* (2006) referem algumas alterações relacionadas com a idade, que poderão aumentar o risco de NIC nestes doentes, como é o caso de rigidez vascular aumentada, diminuição da função endotelial que leva a uma diminuição da resposta vasodilatadora e uma diminuída capacidade de reparação vascular pelas células pluripotentes.

Num estudo realizado por Marenzi G. *et al* (2004), a idade superior a 75 anos foi considerada como um factor de risco independente para o desenvolvimento de NIC. Também Chong E. *et al* (2010) identificaram no seu estudo, idade superior a 70 anos como sendo um factor de risco independente para o desenvolvimento de NIC.

Sexo

Vários estudos têm vindo a indicar o sexo como um factor de risco para o desenvolvimento de NIC, no entanto os resultados são inconsistentes.

McCullough P. *et al* (2006) relatam a inconsistência dos vários estudos, mencionando, que estudos mais antigos indicam que o risco é maior em indivíduos do sexo masculino, enquanto estudos mais recentes mostram que a incidência é maior no sexo feminino.

Chong E. *et al* (2010) levaram a cabo um estudo que pretendia avaliar os factores de risco e os resultados clínicos da NIC, após intervenção coronária percutânea em indivíduos com creatinina sérica normal e identificaram o sexo feminino como um factor de risco independente para o desenvolvimento de NIC. Neste mesmo estudo, referiram que os mecanismos que levam a este acontecimento são ainda desconhecidos.

Toprak O. *et al* (2006) mencionam que as hormonas ováricas da mulher influenciam o sistema renina angiotensina e o fluxo de sangue renal.

Para uma conclusão definitiva relativamente à influência do sexo no desenvolvimento de NIC são necessários mais estudos.

Doenças Cardiovasculares

Insuficiência cardíaca congestiva e fracção ejeção ventricular esquerda diminuída

Toprak O. *et al* (2006) referem que vários estudos mostraram que uma fracção de ejeção ventricular esquerda diminuída ($\leq 49\%$) e insuficiência cardíaca avançada (Classe III e IV da NYHA) são factores de risco independentes para o desenvolvimento de NIC. Dizem ainda que estas duas condições são caracterizadas por uma diminuição do volume efectivo devido ao baixo débito cardíaco, um aumento da estimulação neurohormonal vasoconstritiva e uma diminuída vasodilatação renal dependente do óxido nítrico, que condicionam um défice na oxigenação medular renal. Também McCullough P. *et al* (2006) e Al-Ghonaim M. *et al* (2006) consideram a insuficiência cardíaca como um factor de risco para NIC em doentes submetidos a intervenção coronária percutânea. Noutro artigo, McCullough P. (2006), menciona novamente a insuficiência cardíaca, mas refere também a disfunção ventricular esquerda.

Num estudo realizado por Bartholomew B. *et al* (2004), a insuficiência cardíaca congestiva ficou entre os factores de risco independentes para a NIC na intervenção coronária percutânea.

Dangas G. *et al* (2005) identificaram uma maior incidência de NIC na insuficiência cardíaca congestiva (Classe > II da NYHA) e nos indivíduos com disfunção ventricular esquerda severa (fracção de ejeção <40%).

Chong E. *et al* (2010) mencionam no seu estudo a fracção de ejeção ventricular esquerda anormal (<50%) como um factor de risco independente para o desenvolvimento de NIC.

Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM)

Alguns estudos referem o EAM prévio à intervenção coronária como um factor de risco para o desenvolvimento de NIC.

Toprak O. *et al* (2006) referem um estudo realizado por Rihal *et al* (2002), onde o EAM 24 horas antes da administração de contraste é considerado como um factor de risco para o aparecimento de NIC.

Também Gomes V. *et al* (2003), McCullough P. (2006) e McCullough P. *et al* (2006) referem o EAM como um factor de risco para NIC.

Nos estudos realizados por Marenzi G. *et al* (2004), Dangas G. *et al* (2005) e Chong E. *et al* (2010), o EAM foi considerado como um factor de risco independente para a ocorrência de NIC.

Hipertensão Arterial

Vários autores referem a hipertensão como um factor de risco para o desenvolvimento de NIC.

Toprak O. *et al* (2006) mencionam que as alterações na expressão intrarenal de mediadores vasoactivos, como o sistema renina-angiotensina ou o óxido nítrico, encontradas

nos indivíduos hipertensos, podem ser factores contribuintes para o aparecimento de NIC. Dizem ainda que também o reduzido número de nefrónios encontrado nestes doentes pode ser um factor contributivo.

Num estudo levado a cabo por Conen D. *et al* (2005), que pretendia avaliar a hipertensão como um factor de risco para NIC em indivíduos submetidos a intervenção coronária percutânea, os resultados obtidos foram o desenvolvimento de NIC em 1.9% dos indivíduos hipertensos, em comparação com 0,4% dos não hipertensos, tendo concluído a existência de hipertensão como um factor de risco independente para o desenvolvimento de NIC.

Também outros autores como Bartholomew B. *et al* (2004), Dangas G. *et al* (2005), McCullough P. *et al* (2006) e Al-Ghonaim M. *et al* (2006), referem a hipertensão como um factor de risco para NIC.

Doença vascular periférica

McCullough P.A. *et al* (2006) referem no seu estudo que em indivíduos com aterosclerose, caracterizada pela presença de doença vascular periférica, o risco de NIC pode ser maior. Também Gomes V. *et al* (2003), Dangas G. *et al* (2005) e Al-Ghonaim M. *et al* (2006), mencionam a doença vascular periférica como um factor de risco para NIC.

No estudo realizado por Bartholomew B. *et al* (2004), a doença vascular periférica foi observada como um factor de risco independente para o aparecimento de NIC.

Toprak O. *et al* (2006) mencionam que a aterosclerose difusa ou acelerada está ligada ao desenvolvimento de NIC. Referem ainda, que o tratamento dos doentes portadores de uma doença vascular periférica difusa, requer um maior volume de contraste para obter uma boa imagem, o que aumenta os efeitos tóxicos do contraste na função renal e que naqueles em que a artéria renal está envolvida, o fluxo sanguíneo renal está diminuído, e o rim está mais susceptível ao desenvolvimento de NIC.

Balão Intra-aórtico (Intra-aortic ballon pump - IABP)

McCullough P. *et al* (2006) referem a existência de um IABP como um factor de risco para o desenvolvimento de NIC. Segundo o mesmo autor, o efeito do IABP na função renal é complexo e pode não reflectir o efeito do contraste, mencionando alguns mecanismos que podem contribuir para a NIC nestes doentes. Dentro destes mecanismos referiram o significado do IABP como marcador de instabilidade hemodinâmica, como indicador de complicações da técnica e como sinal de aterosclerose severa. Também consideram, que o uso de IABP pode deslocar êmbolos ateroscleróticos que podem comprometer a função renal.

Também Al-Ghonaim M. *et al* (2006) referem o IABP como um factor de risco, e Marenzi G. *et al* (2004) constataam este factor como um factor de risco independente para o desenvolvimento de NIC.

Fármacos Nefrotóxicos

Vários autores consideram os fármacos nefrotóxicos como possíveis factores de risco para a NIC, no entanto o papel destes fármacos como factor de risco independente ainda não foi determinado em estudos clínicos com uma grande amostra.

McCullough P. *et al* (2006), mencionam que seria intuitivo esperar que a adição de um factor de stress renal, como é o caso dos medicamentos nefrotóxicos, iria aumentar o risco de NIC. Referem um estudo de Alarmartine *et al* (2003) onde é reportada uma maior tendência para desenvolver NIC em doentes que usam concomitantemente fármacos nefrotóxicos (como diuréticos, anti-inflamatórios não esteroides, coxibs, aminoglicosídeos e anfotericina B).

Também Gomes V. *et al* (2003) mencionam o uso de medicamentos nefrotóxicos como um factores de risco associado com NIC.

Toprak O. *et al* (2006) referem que fármacos nefrotóxicos e inibidores das prostaglandinas têm sido descritos como factores que deixam o rim mais vulnerável ao

contraste. No seu artigo menciona sulfonamidas, aminoglicosídeos e a sua associação com furosemida; ciclosporina A; cisplatina; manitol e anfotericina B. Mencionam ainda anti-inflamatórios não esteróides e inibidores COX-2 como diminuidores da resposta vasodilatadora pelas prostaglandinas no rim, potenciando o efeito vasoconstritor do contraste.

McCullough P. *et al* (2006), consideram ainda no seu estudo, cisplatina, interleucina-2 e imunoglobulinas intravenosas, como factores relacionados com uma maior predisposição para NIC.

Em relação aos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), os resultados para considerar estes fármacos como um factor de risco para NIC, são contraditórios. McCullough P. *et al* (2006) mencionam no seu trabalho dois estudos, um cujo resultado foi no sentido de considerar os IECA como factores de risco para NIC e outro no sentido contrário. Referem ainda que tendo em conta os efeitos benéficos a longo prazo do tratamento com IECA e antagonistas dos receptores da angiotensina II, muitos autores acreditam que estes fármacos devem manter-se no tratamento base de insuficiência renal crónica e diabetes independentemente da administração de contraste. Também Toprak O. *et al* (2006), referem estudos com resultados contraditórios no que respeita a considerar os IECA como factores de risco para o desenvolvimento de NIC.

Hipovolémia/Desidratação/Hipotensão

Em relação à hipovolémia, vários estudos referem-na como sendo um factor de risco para NIC, como é o caso de Gomes V. *et al* (2003) e McCullough P. (2006). No estudo realizado por Chong E. *et al* (2010), a hipotensão é apurada como um factor de risco independente para o desenvolvimento de NIC.

McCullough P. *et al* (2006) referem que não é surpreendente o facto de a hipotensão aumentar o risco de NIC, porque ela aumenta a probabilidade da isquémia renal e é um factor

de risco significativo para insuficiência renal aguda. Já Toprak O. *et al* (2006), mencionam que a diminuição efectiva do volume circulante e a redução da perfusão renal potenciam a vasoconstrição renal após administração de contraste intravascular e que a hipovolémia origina uma absorção de sódio activa, que é um processo consumidor de oxigénio e aumenta a estimulação neurohormonal vasoconstritiva que pode comprometer a oxigenação renal. Referem ainda que os efeitos tóxicos do contraste no lúmen dos túbulos renais podem ser potenciado pela hipotensão.

Outros

Mieloma Múltiplo

Toprak O. *et al* (2006), sugerem que o mecanismo fisiopatológico para a ligação entre o mieloma múltiplo e uma maior incidência de NIC deve-se: ao facto de as moléculas do contraste precipitarem com proteínas Tamm-Horsfall e outras proteínas anormais, células epiteliais tubulares lesadas e descamadas devido à isquémia; ao efeito tóxico directo do contraste ou ao distúrbio funcional das integrinas. Refere ainda que num dos estudos em que doentes com mieloma múltiplos desenvolveram mais facilmente NIC, estes eram portadores de outros factores de risco como insuficiência renal prévia, volume circulante baixo, proteinúria, amiloidose, hiperuricémia e hipercalcémia.

Também McCullough P. *et al* (2006) referem o mieloma múltiplo nos factores de risco para NIC, considerando que o contraste e a desidratação contribuem para a precipitação das proteínas de Bence-Jones na urina, causando obstrução tubular renal. Referem no entanto um estudo onde o mieloma múltiplo não foi considerado como um factor de risco para o desenvolvimento de NIC.

Outros autores como Gomes V. *et al* (2003) mencionam o mieloma múltiplo como um factor de risco.

Anemia / Hematocrito baixo

Anemia ou baixo hematocrito foi considerado por alguns autores, como Al-Ghonaim M. *et al* (2006) e McCullough P. (2008), como um possível factor de risco para NIC. Chong E. *et al* (2010), cita no seu estudo, a anemia como um factor de risco independente para o desenvolvimento de NIC.

Toprak O. *et al* (2006) referem no seu trabalho, que a deterioração renal induzida pela isquémia devido à anemia, pode ser uma das explicações para a elevada incidência de NIC em pacientes com um hematocrito baixo. Mencionam ainda, que um valor de hematocrito inferior a 39% nos homens e inferior a 36% nas mulheres é um risco para o desenvolvimento de NIC. Também McCullough P. (2006) refere a anemia como um factor de risco, devido à hipoxia da medula renal. No entanto, este apresenta valores de hematocrito relacionados com o desenvolvimento de NIC de inferior a 41,2% para os homens e de inferior a 34,4% para as mulheres.

Hipoalbuminémia

Segundo Toprak O. *et al* (2006), existe um estudo que identifica a hipoalbuminémia como um factor de risco para NIC em indivíduos com 70 anos de idade ou mais, submetidos a cateterização cardíaca. Também mencionam que a hipoalbuminémia prejudica a função endotelial, aumenta a vasoconstrição renal, dificulta a síntese e libertação de óxido nítrico e diminui a actividade enzimática antioxidante, sugerindo estes mecanismos como possíveis causadores do aumento da NIC em indivíduos com hipoalbuminémia.

Hipercolesterolémia

Alguns estudos referem a hipercolesterolémia como factor de risco para NIC. Toprak O. *et al* (2006) mencionam o facto de a hipercolesterolémia agravar a NIC por reduzir a produção de óxido nítrico que tem um papel importante na vasodilatação renal. Também McCullough P. *et*

al (2006) referem a hipercolesterolémia, dizendo haver resultados controversos entre os estudos.

Hiperuricémia

Toprak O. *et al* (2006) referem um estudo onde pacientes com hiperuricémia são considerados com estando em risco de desenvolver NIC. Indicam ainda alguns mecanismos que podem estar na origem desta relação como o facto de o ácido úrico obstruir os túbulos renais e o facto de a hiperuricémia ser acompanhada de uma maior síntese de espécies reactivas de oxigénio, de uma activação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, um aumento dos níveis de endoteína-1 e uma diminuição da síntese de óxido nítrico, todos mecanismos implicados na fisiopatologia da NIC.

Também outros factores como a cirrose hepática, hiponatrémia, transplante renal, sépsis, edema pulmonar, síndrome metabólico e intervenção de emergência foram mencionados como factores de risco, no entanto os estudos que os referem são limitados e não existe uma opinião formada acerca do seu contributo para o desenvolvimento da NIC.

Relacionados com o Contraste

Volume de contraste

Vários autores consideram o volume de contraste como factor de risco para o desenvolvimento de NIC, mencionando ainda que devido a este facto, o volume de contraste dado deve ser o menor possível, para minimizar os efeitos, como indicam Al-Ghonaim M. *et al* (2006). Também McCullough P. (2006) refere, que grandes volumes de contraste e

injecções repetidas durante 72 horas, estão associadas com uma maior incidência de NIC em doentes submetidos a intervenção coronária percutânea.

Num estudo levado a cabo por Marenzi G. *et al* (2004), a administração de volumes de contraste iguais ou superiores a 300 ml foi identificada como um factor de risco independente para o desenvolvimento de NIC. Bartholomew B. *et al* (2004) obtiveram o mesmo resultado para volumes de contraste iguais ou superiores a 260 ml. Chong E. *et al* (2010) identificaram a utilização de grandes volumes de contraste como um risco significativo de desenvolvimento de NIC. Noutro estudo levado a cabo por Marenzi G. *et al* (2009) foi demonstrada uma associação entre um aumento de volume de contraste usado e a probabilidade e severidade de NIC. (Figura 8). Referindo ainda que o papel do contraste na fisiopatologia da NIC ainda é controverso, embora a toxicidade directa e a isquémia renal tenham um papel importante.

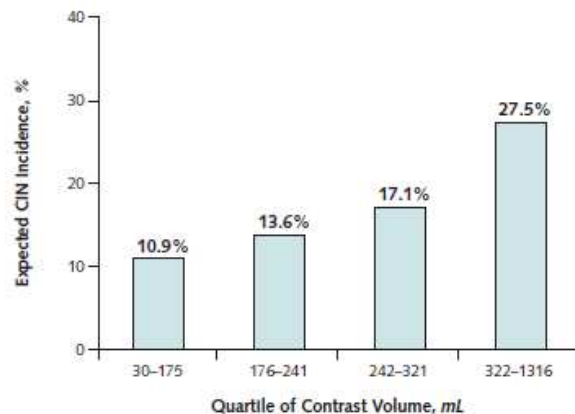


Figura 8. Probabilidade prevista de NIC por quartil de volume de contraste. Adaptado de Marenzi G. *et al* (2009).

Osmolaridade do contraste

A osmolaridade do produto de contraste usado é outro dos elementos do produto de contraste considerado como factor de risco para o desenvolvimento de NIC.

Existem três tipos de produtos de contraste relativamente à osmolaridade; os de elevada osmolaridade – high osmolar (>12,000 mOsm/kg); os de baixa osmolaridade – low osmolar

(500 a 700 mOsm/kg) e os de iso osmolaridade – iso osmolar (300 mOsm/kg). Os de elevada osmolaridade, antigamente muito usados, foram substituídos pelos de baixa osmolaridade e pelos iso-osmolares. Há que ter ainda em conta que os de baixa osmolaridade apresentam uma osmolaridade 2 ou 3 vezes superior à do sangue, como menciona McCullough P. (2006). No seu trabalho refere ainda que, o contraste com maior osmolaridade que o sangue deve ser mais difícil de excretar pelo rim, o que pode explicar a elevada incidência de NIC quando usados contraste de elevada osmolaridade.

Vários estudos mostram que o risco de NIC é maior quando se usam produtos de contraste de elevada osmolaridade. No entanto, a melhoria de resultados quando se usa um contraste iso-osmolar em relação a um de baixa osmolaridade é controverso, como está descrito no trabalho de Al-Ghonaim M. *et al* (2006).

McCullough P. (2006) refere-se também à osmolaridade do produto de contraste, considerando-o como um factor de risco para o desenvolvimento de NIC. Menciona que a incidência de NIC em paciente vulneráveis parece ser menor quando se usam contrastes iso-osmolares em vez de contrastes de baixa osmolaridade, referindo dois estudos que comprovam esta afirmação.

Hernández F. *et al* (2009) num estudo realizado em diabéticos submetidos a intervenção coronária, concluíram que o contraste iso-osmolar (iodixanol) está associado a uma menor incidência de NIC do que o contraste de baixa osmolaridade (ioversol). (Figura 9). Já Wessely R. *et al* (2009) concluíram que o uso, por rotina, do contraste iso-osmolar (iodixanol) em relação ao contraste de baixa osmolaridade (iomeprol), não está associado a uma redução significativa da NIC em doentes com insuficiência renal crónica submetidos a intervenção coronária percutânea. (Figura 10).

	Ioversol (n=132)	Iodixanol (n=118)	P
All patients, n	132	118	.047
CIN, n (%)	11 (8.3%)	3 (2.5)	
eGFR ≤60 mL/min/1.73 m ² , n	35	41	.082
CIN, n (%)	6 (17.1)	2 (4.9)	
eGFR >60 mL/min/1.73 m ² , n	97	77	.166
CIN, n (%)	5 (5.2)	1 (1.3)	
PCI, n	52	50	.031
CIN, n (%)	7 (13.5)	1 (2.0)	
Without PCI, n	80	68	.055
CIN, n (%)	4 (5.0)	2 (2.9)	

Figura 9. Incidência de NIC relacionado com administração de contraste de baixa osmolaridade (ioversol) ou iso-osmolar (iodixanol). (eGFR: taxa de filtração glomerular estimada; PCI: intervenção coronária percutânea.) Adaptado de Hernández F. *et al* (2009).

Efeito aditivo

Vários autores referem nos seus trabalhos o efeito aditivo dos vários factores de risco para a NIC. Como é o caso de McCullough P. (2006) que diz, que múltiplos factores de risco conferem um grande risco. Noutro trabalho McCullough P. *et al* (2006) referem novamente o efeito aditivo dos factores de risco, mencionando que a probabilidade de desenvolvimento de NIC aumenta nitidamente quando o número de factores de risco aumenta.

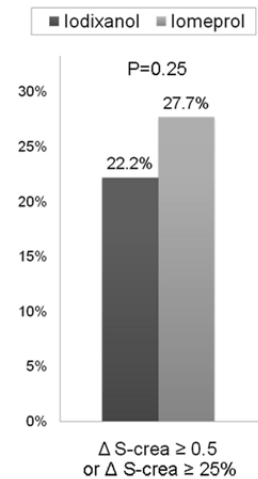


Figura 10. NIC associada ao uso de Iodixanol (iso-osmolar) e Iomeprol (baixa osmolaridade). Adaptado de Wessely R. *et al* (2009).

Clínica e Complicações da Nefropatia de Contraste

A NIC é uma das causas mais importantes de insuficiência renal aguda intra-hospitalar, aumentando significativamente o período de permanência no hospital, a morbidade, mortalidade e os custos.

O prognóstico da NIC é geralmente benigno, ocorrendo uma recuperação total e espontânea da função renal nos 15 dias seguintes à administração de contraste. No entanto, alguns pacientes desenvolvem complicações graves ou mesmo morte. (McCullough P., 2006).

Segundo Toprak O. *et al* (2006), a NIC pode manifestar-se de várias formas, entre elas: a forma assintomática, a forma de disfunção renal transitória não oligúrica e insuficiência renal severa oligúrica com necessidade de diálise permanente ou transplante renal.

Num estudo de McCullough P. (2006), pacientes com insuficiência renal crónica prévia à intervenção coronária apresentam taxas de mortalidade precoce e tardia mais elevadas, assim como uma maior incidência de complicações, como a recorrência de hospitalização e do bypass coronário. Refere ainda algumas das morbidades intra-hospitalares mais comuns como, formação de hematomas, pseudoaneurismas, AVC, coma, síndrome de dificuldade respiratória do adulto, embolia pulmonar, hemorragia gastrointestinal, alterações electrolíticas, sépsis, hemorragia e insuficiência respiratória. Menciona também uma maior incidência de eventos cardíacos adversos major (enfarte do miocárdio e reoclusão coronária) e a necessidade de diálise transitória, referindo que os doentes que necessitam diálise sofrem complicações pós intervencionais mais graves, precisando por vezes de admissão em unidades de cuidados intensivos, e apresentam maiores taxas de mortalidade intra-hospitalares e a longo termo. (Figura 11).

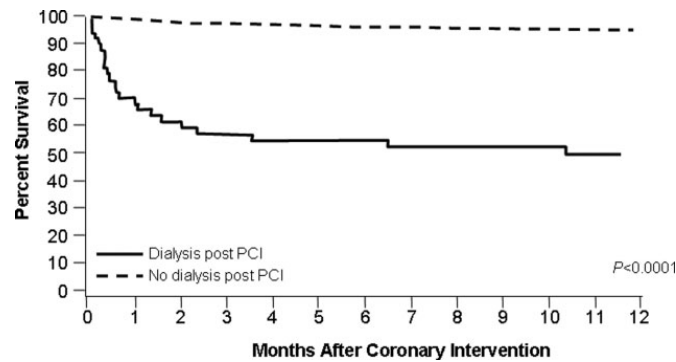


Figura 11. Taxa de sobrevivência em pacientes submetidos a PCI com necessidade (linha preenchida) ou não (linha tracejada) de diálise. Estimado por Kaplan-Meier. Adaptado de McCullough P. (2006).

Marenzi G. *et al* (2004), no seu estudo, relatam alterações da condução eléctrica com necessidade de pacemaker, fibrilhação atrial, edema pulmonar agudo, insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica, choque cardiogénico, insuficiência renal aguda com necessidade de diálise, como complicações intra-hospitalares em pacientes com enfarte agudo do miocárdio, que desenvolveram NIC quando submetidos a angioplastia. Referem ainda uma permanência 1,5 vezes mais longa no hospital e uma taxa de mortalidade maior do que nos indivíduos que não desenvolveram NIC. (Figura 12).

	CIN (n = 40)	No CIN (n = 168)	p Value
CPR, VT, or VF	3 (8%)	7 (4%)	0.41*
High-rate atrial fibrillation	6 (15%)	6 (4%)	0.01*
High-degree conduction disturbances requiring permanent pacemaker	2 (5%)	0 (0%)	0.04*
Acute pulmonary edema	5 (13%)	3 (2%)	0.008*
Respiratory failure requiring mechanical ventilation	8 (20%)	2 (1%)	<0.0001*
Cardiogenic shock requiring intra-aortic balloon counterpulsation	13 (33%)	7 (4%)	<0.0001*
Major bleeding requiring blood transfusion	4 (10%)	5 (3%)	0.07*
Acute renal failure requiring renal replacement therapy	6 (15%)	0 (0%)	<0.0001*
Patients with two or more clinical complications	14 (35%)	4 (3%)	<0.0001*

Figura 12. Complicações intra-hospitalares em pacientes submetidos a PCI. Adaptado de Marenzi G. *et al* (2004).

Também num estudo, Dangas G. *et al* (2005) mencionam complicações intra-hospitalares mais frequentes em indivíduos que desenvolveram NIC como: maior incidência de morte, especialmente cardíaca; maior necessidade de revascularização por bypass da artéria coronária; maior incidência de eventos cardíacos adversos major; maior necessidade de transfusões sanguíneas e permanência mais prolongada no hospital. (Figura 13). Dentro das complicações tardias (um ano após a intervenção coronária percutânea), Dangas *et al* mencionam, a morte hospitalar e extra-hospitalar e os eventos cardíacos adversos major, como sendo significativamente maiores nos indivíduos que desenvolveram NIC. Referem ainda que aqueles que têm necessidade de diálise têm maior risco de mortalidade. (Figura 14)

	(+) CIN (n = 381)*	(-) CIN (n = 1,599)*
Patients with CKD		
Death	6.3%	0.8%
Cardiac death	4.0%	0.5%
Coronary artery bypass grafting	5.8%	0.5%
Major adverse cardiac event	9.3%	1.1%
Packed red cell transfusion	28%	6%
Vascular surgery of access site	5.6%	2.6%
Postprocedure length of stay, mean \pm SD (d)	6.8 \pm 7.1	2.3 \pm 2.5
Patients without CKD		
Death	2.5%	0.1%
Cardiac death	2.0%	0%
Coronary artery bypass grafting	5.0%	0.7%
Major adverse cardiac events	6.8%	0.9%
Packed red cell transfusion	10%	2%
Vascular surgery of access site	4.8%	0.8%
Postprocedure length of stay (mean \pm SD) (d)	3.6 \pm 5.1	1.8 \pm 2.4

*p <0.0001 for both groups.

Figura 13. Complicações intra-hospitalares. (CKD: insuficiência renal crónica.) Adaptado de Dangas G. *et al*

	(+) CIN	(-) CIN	p Value
Patients with CKD			
Death	22.6%	6.9%	<0.0001
Out-of-hospital death	16.3%	6.1%	<0.0001
Q-wave myocardial infarction	0.3%	0.8%	0.31
Target vessel revascularization	14.0%	16.9%	0.20
Major adverse cardiac events	36.9%	24.6%	<0.0001
Patients without CKD			
Death	8.0%	2.7%	<0.0001
Out-of-hospital death	6.5%	2.6%	<0.0001
Q-wave myocardial infarction	0.6%	0.5%	0.60
Target vessel revascularization	19.8%	18.7%	0.52
Major adverse cardiac events	28.4%	21.9%	<0.0001

Figura 14. Complicações tardias (um ano) por ordem hierárquica. (CKD: insuficiência renal crónica.) Adaptado de Dangas G. *et al*

Estes dados são também referidos noutros estudos como o de Gomes V. *et al* (2003), Chen S.L. *et al* (2007) e Roy P *et al* (2008).

Da análise de dois estudos recentes, um em indivíduos com insuficiência renal crónica que desenvolveram NIC após angiografia coronária (Nomura S. *et al* (2010)) e outro em indivíduos submetidos a procedimentos coronários com contraste iso-osmolar (Cho J.Y. *et al* (2010)), constatou-se que no primeiro estudo, terapia de substituição renal, morte por choque

cardiogénico, hemodiálise, choque séptico e maior taxa de mortalidade e no segundo estudo, maior permanência no hospital, maior mortalidade intra-hospitalar, maior mortalidade no espaço de um ano após a intervenção coronária e eventos cardíacos mais graves, eram complicações da NIC.

Tratamento

O tratamento da NIC, passa mais especificamente por uma prevenção do que por uma estratégia terapêutica propriamente dita.

Dentro das várias estratégias de prevenção, podemos dividi-las em farmacológicas e não farmacológicas.

Tabela II. Medidas preventivas da NIC. (IECA- Inibidores da enzima de conversão da angiotensina)

Não Farmacológicas	Farmacológicas
Hidratação	Acetilcisteína
Volume de contraste	Vitamina C
Tipo de contraste	Dopamina
Hemodiálise	Fenoldopam
Hemofiltração	Antagonistas adenosina
Suspensão de fármacos nefrotóxicos	Bloq. Canais de cálcio
	Prostaglandinas E
	Péptido Natriurético Atrial
	Antagonistas da endotelina
	Diuréticos
	IECA
	Estatinas

Medidas Não Farmacológicas

Hidratação

A desidratação tem sido descrita por vários autores como um factor de risco, para o desenvolvimento de NIC. Como já foi referido no capítulo “Factores de Risco”, facilmente se percebe a importância da hidratação na prevenção de NIC. Além disso, como referem Maeder M. et al (2004), a hidratação peri-procedimento tornou-se standard, confiando na observação de uma maior incidência de NIC em doentes desidratados e no efeito benéfico da hidratação em relação a outras medidas de prevenção.

A hidratação tem sido descrita como a forma de prevenção de NIC mais recomendada (Al-Ghonaim *et al*, 2006), tendo um papel bem definido na redução da NIC, como referem Stacul, F. *et al* (2006).

Também, segundo Al-Ghonaim *et al* (2006), parece plausível que a hidratação adequada pode atenuar alguns dos efeitos adversos na hemodinâmica e fluxo tubular renal que podem levar a NIC.

Stacul, F. *et al* (2006), referem no seu trabalho que embora o mecanismo pelo qual a hidratação reduz a incidência de NIC não seja conhecido, vários mecanismos podem ser apontados. Dentro destes menciona: o papel da hidratação na diluição de contraste no lúmen tubular, condicionando uma menor probabilidade da precipitação do agente de contraste no interior do túbulo e de obstrução intraluminal por células epiteliais; o papel da maior distribuição de sódio no nefrónio distal, condicionando uma menor activação do sistema renina-angiotensina e por último, o papel da hidratação na redução da produção renal de óxido nítrico.

Muitos estudos têm sido realizados no sentido de avaliar a eficácia da hidratação na redução de NIC, no entanto, nenhum foi feito comparando esta estratégia com um placebo (Al-Ghonaim et al, 2006).

Dos diversos estudo realizados, vários autores mencionam o trabalho de Mueller et al (2002) que comparara a eficácia da hidratação com uma solução isotónica (0,9%) de cloreto sódio com uma solução hipotónica (0,45% + 5% glicose) na prevenção de NIC em doentes submetidos a angioplastia coronária percutânea. Estes concluíram que a incidência de NIC era significativamente menor no grupo ao qual era administrada solução isotónica (Gomes V. et al, 2003), especialmente em mulheres, diabéticos e doentes sujeitos a volume de contraste iguais ou superiores a 250ml (Wong G.T.C. et al, 2007).

Outro dos esquemas de hidratação estudados, prende-se com a utilização de bicarbonato de sódio em vez do standard cloreto de sódio. O bicarbonato de sódio tem sido avaliado tendo como base a hipótese da alcalinização tubular renal poder reduzir a formação de radicais livres, logo diminuir a NIC (Maeder M. et al, 2004).

Também para avaliar a eficácia da hidratação com bicarbonato de sódio na prevenção de NIC, têm sido realizados vários estudos. Sobre este assunto, Kunadian V. *et al* (2009) realizaram uma meta-análise em doentes com insuficiência renal. Esta abarcava 7 estudos, dos quais um incluía angiografia periférica nos seus procedimentos e outro procedimentos diagnóstico e intervencionais não especificados. (Figura 15). Com esta meta-análise, os autores concluíram que baseado nos estudos actuais, a hidratação com bicarbonato de sódio é superior à hidratação com cloreto de sódio na redução da NIC. No entanto, alertam para a heterogeneidade e existência de viés de publicação dos estudos, referindo que é necessário um estudo de larga escala para determinar o papel da hidratação com bicarbonato de sódio na prevenção de NIC.

Study (reference)	Study period	Renal disease	Procedure	Sample size Total n = 1734	Trial design	Type of contrast media Dose of NaHCO ₃	Primary endpoint	Result
Brar et al. [9]	01/06–01/07	Yes (eGFR <60 ml/min/ 1.73 m ²)	CA	353	NaCl versus NaHCO ₃	Ioxilan, a non-ionic, low-osmolar contrast medium 3 ml/kg for 1 h before CA, decreased to 1.5 ml/kg/h during the procedure and for 4 h after the procedure	≥25% decrease in GFR on days 1–4 post-procedure	No difference
Maioli et al. [10]	01/05–03/06	Yes (GFR <60 ml/min)	CA, PCI	502	NaCl versus NaHCO ₃	Iodixanol, a non-ionic, dimeric iso-osmolar contrast medium 3 ml/kg for 1 h before CM, followed by an infusion of 1 ml/kg/h for 6 h after the procedure	An absolute increase of SCr >0.5 mg/dl measured within 5 days	No difference
Brigouri et al. [11]	01/05–08/06	Yes (eGFR <40 ml/min/ 1.73 m ²)	CA, PA, PCI	326	NaCl + NAC versus NaCl + NaHCO ₃ versus ascorbic acid + NAC	Iodixanol, a non-ionic, dimeric iso-osmolar contrast medium 3 ml/kg/h for 1 h immediately before CM and patients received the same fluid at a rate of 1 ml/kg/h during contrast exposure and for 6 h after the procedure	≥25% increase in the SCr concentration 48 h after the procedure	NaHCO ₃ superior to saline and ascorbic acid
Masuda et al. [12]	04/05–06/06	Yes (eGFR <60 ml/min or SCr >1.1 mg/dl)	Emergency CA and PCI	59	NaCl versus NaHCO ₃	Iopamidol, a non-ionic, low-osmolar contrast medium 3 ml/kg for 1 h before CM, followed by an infusion of 1 ml/kg/h for 6 h after the procedure	>0.5 mg/dl or ≥25% increase in SCr within 2 days of the procedure	NaHCO ₃ superior to saline
Merten et al. [13]	09/02–06/03	Yes (SCr > 1.1 mg/dl)	Diagnostic & interventional procedures	119	NaCl versus NaHCO ₃	Iopamidol, a non-ionic, low-osmolar contrast medium 3 ml/kg for 1 h before CM, followed by an infusion of 1 ml/kg/h for 6 h after the procedure	≥25% increase in SCr within 2 days of the procedure	NaHCO ₃ superior to saline
Ozcan et al. [14]	N/A	Yes (SCr > 1.2 mg/dl)	CA, PCI	264	NaCl versus NaHCO ₃ versus NaCl + NAC	Ioxaglate, a low-osmolar, ionic contrast medium 1 ml/kg/h (upper limit 100 ml/h) for 6 h before and 6 h after the procedure	>25% or 0.5 mg/dl increase in SCr after 48 h	NaHCO ₃ superior to saline
Recio-Mayoral et al. [15]	12/04–05/05	No	Urgent or emergency CA, PCI	111	NaCl + NAC versus NaCl + NaHCO ₃	Iomeprol, a non-ionic, low-osmolar contrast medium An initial IV bolus of 5 ml/kg/h administered in the 60 min preceding CM exposure followed by 1.5 ml/kg/h for 12 h after the procedure	≥0.5 mg/dl increase from baseline in SCr value in the 3 days after PCI	NaHCO ₃ superior to saline

eGFR—estimated glomerular filtration rate, SCr—serum creatinine, CA—coronary angiography, PCI—percutaneous coronary intervention, NaCl—sodium chloride, NaHCO₃—sodium bicarbonate, PA—peripheral angiography, CM—contrast media, NAC—N-acetyl cysteine, and N/A—not available.

Figura 15. Estudos randomizados incluídos na meta-análise. Adaptado de Kunadian V. *et al* (2009).

Como a administração de hidratação intravenosa não é possível em ambulatório, e tendo isto em conta, vários autores realizaram estudos no sentido de comparar a hidratação oral e intravenosa nas estratégias de prevenção da NIC.

Um pequeno estudo realizado por Taylor A.J. *et al* (1998) referido por Stacul, F. *et al* (2006) que avaliava doentes submetidos a cateterização cardíaca, sugere que a hidratação oral em ambulatório (1000mL durante 10 horas) associada a hidratação de altas doses no início do procedimento (continuada por 6 horas – 300mL/h) tem resultados semelhantes a hidratação intravenosa (cloreto de sódio 0,45%) iniciada 12 horas antes do procedimento e continuada por 12 horas após este.

Também Al-Ghonaim *et al* (2006) mencionam um estudo realizado por Dussol B. *et al* (2006) onde os autores concluíram que a hidratação oral com cloreto de sódio era tão eficaz como a hidratação intravenosa na prevenção de NIC. Refere ainda outros dois estudos que

sugeriam a hidratação oral como menos eficiente na redução da NIC em relação à hidratação intravenosa.

Assim, a evidência da comparação entre hidratação oral e hidratação intravenosa é inconclusiva (Wong G.T.C. *et al*, 2007).

Relativamente ao ritmo e duração da infusão ainda não há evidências que guiem a sua escolha (McCullough P., 2008). Quanto ao início da infusão, antes ou após o procedimento, segundo Wong G.T.C. *et al* (2007), a eficácia da hidratação na prevenção de NIC, parece ser mais benéfica quando administrada antes do procedimento. Enquanto o *CIN Consensus Working Panel* refere que a expansão de volume após o procedimento pode ser mais importante do que a hidratação pré-procedimento (Stacul, F. *et al*, 2006).

Stacul, F. *et al* (2006) mencionam diferentes protocolos de hidratação, referindo que após a avaliação dos estudos existentes, o *CIN Consensus Working Panel*, menciona o protocolo de 1 a 1,5mL/kg/hora de solução cristalóide isotónica intravenosa iniciado 12 horas antes do procedimento e prolongado por 6 a 24 horas após o procedimento, como o protocolo óptimo para redução da NIC. O *CIN Consensus Working Panel* refere ainda, que os pacientes não hospitalizados, no qual este protocolo é impraticável, devem realizar hidratação intravenosa com cristalóide durante mais de 3 horas antes do procedimento e mais de 12 horas após, dependendo do momento de procedimento e do tempo de exposição esperado.

Estes autores mencionam ainda considerações do *CIN Consensus Working Panel* relativamente ao risco de sobrecarga de volume e de edema pulmonar associado a elevada administração de fluidos em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Consideram, que nestes doentes é necessária alguma precaução, no entanto, por vezes o risco de sobrecarga de volume é inferior ao que se pensa. Mencionam ainda, que nos doentes de ambulatório com ICC compensada, a administração de fluidos deve ser realizada lentamente, nos doentes com ICC descompensada os diuréticos não devem ser suspensos e que se deve

dar importância à cateterização cardíaca direita para a monitorização hemodinâmica, com adequado ajuste do ritmo de infusão.

Relativamente às situações emergentes, o *CIN Consensus Working Panel* refere que, devido ao benefício da intervenção superar os riscos de espera, o procedimento deve ser realizado sem conhecimento da função renal e portanto da estratificação de risco. A hidratação intravenosa pós-procedimento deve ser administrada (Stacul, F. *et al*, 2006).

Apesar dos estudos, como referem Al-Ghonaim *et al* (2006), permanecem dúvidas sobre qual o tipo, ritmo, volume e duração de administração de fluidos intravenosos.

Volume de Contraste

Sendo o volume de contraste um factor de risco independente para o desenvolvimento de NIC descrito por vários autores já referido anteriormente, a prevenção passa obviamente pelo controlo deste factor.

Como descrito no capítulo dos “Factores de Risco”, grandes volumes e administrações repetidas de contraste estão associadas a maior risco de NIC. Assim, o uso de pequenos volumes de contraste está associado a uma menor risco de NIC (Gomes V. *et al*, 2003). Também Al-Ghonaim *et al* (2006), referem que apesar dos estudos realizados para identificar o limite superior da dose de contraste associada a NIC, os resultados apenas sugerem que maiores doses de contraste estão associadas a maior risco de NIC, sendo recomendado o uso da menor dose possível.

Tipo de Contraste

Como exposto no capítulo dos “Factores de Risco”, a osmolaridade do produto de contraste é considerada por vários autores como um factor de risco para o desenvolvimento de NIC.

Dos vários tipos de contraste existentes, aqueles que são mais vezes descritos como causadores de NIC são os de elevada osmolaridade. Em relação aos iso-osmolares e aos de baixa osmolaridade os resultados são controversos.

Relativamente à ionicidade do contraste, como referem Al-Ghonaim *et al* (2006), os vários estudos realizados apresentam resultados condicionados pela osmolaridade do produto de contraste.

Assim, os resultados dos diferentes estudos não são conclusivos quanto ao tipo de contraste com menor risco de NIC, devendo preferir-se os iso-osmolares e de baixa osmolaridade.

Hemodiálise e Hemofiltração

Hemodiálise

A hemodiálise tem sido estudada relativamente ao seu papel na redução da incidência de NIC, devido à sua eficácia na remoção de contraste da circulação sanguínea (Maeder M. *et al*, 2004; Stacul, F. *et al*, 2006).

Têm sido feitos diversos estudos para avaliar a eficácia da hemodiálise na prevenção da NIC.

Em 2007, Lee P. *et al*, efectuaram um estudo para avaliar o efeito da hemodiálise profilática na redução da incidência de NIC em doentes com insuficiência renal avançada submetidos a angiografia coronária. Os resultados obtidos por estes autores, mostraram haver uma menor diminuição da clearance de creatinina 72 horas após a administração de contraste, bem como uma menor concentração de creatinina no 4º dia após o procedimento no grupo submetido a hemodiálise comparativamente com o grupo de controlo. Além disso a necessidade de diálise temporária após o procedimento, foi significativamente mais elevada no grupo de controlo. (Figura 16). Estes resultados levaram os autores a concluir que a

hemodiálise profilática neste tipo de doentes reduz a falência renal aguda devido à exposição de contraste.

Contrariamente, Hsieh Y. *et al* (2004), num estudo realizado para avaliar a eficácia a curto e longo prazo da hemodiálise após cateterizações cardiovasculares em pacientes com insuficiência renal severa, verificaram que este procedimento não trazia melhorias nos efeitos a curto e longo prazo na função renal destes pacientes (Figura 17), o que está de acordo com vários outros estudos mencionados pelos autores e por Stacul, F. *et al* (2006) no seu trabalho.

Assim, embora se tenha verificado que a hemodiálise é eficaz na remoção de meio de contraste da circulação sanguínea, não se mostrou eficaz na redução da incidência de NIC quando realizada após ou durante a exposição ao contraste (Al-Ghonaim M. *et al*, 2006). No entanto, como referem Stacul, F. *et al* (2006), o *CIN Consensus Working Panel* concorda que nos pacientes com insuficiência renal severa que necessitem administração de contraste, a preparação para estes procedimentos deve incluir o planeamento de hemodiálise, caso se desenvolva NIC apesar das medidas de prevenção.

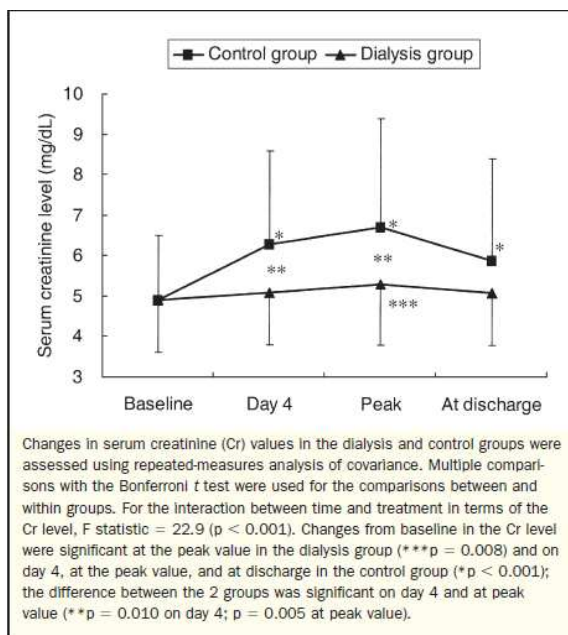


Figura 16. Níveis de creatinina antes da angiografia coronária, ao 4º dia, no pico máximo e na alta hospitalar. Adaptado de Lee P. *et al* (2007).

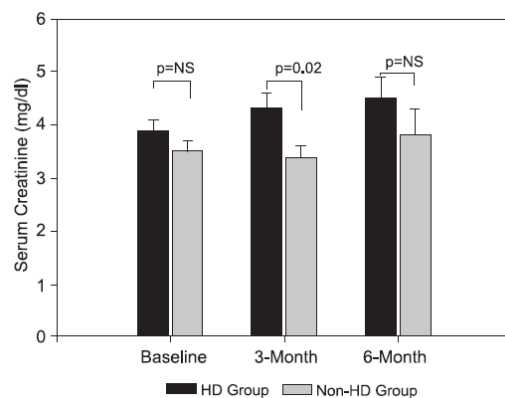


Figura 17. Creatinina sérica de base, e nos *follow-up* aos 3 e 6 meses nos dois grupos de estudo. (HD: hemodiálise.) Adaptado de Hsieh Y. *et al* (2004).

Hemofiltração

Marenzi G. *et al* (2003), realizaram um estudo para avaliar a eficácia da hemofiltração comparativamente à hidratação na prevenção de NIC em doentes com insuficiência renal submetidos a intervenção coronária. Os resultados obtidos permitiram concluir que a hemofiltração peri-intervenção (iniciada 4 a 8 horas antes e continuada por 18 a 24 horas após o procedimento) parece benéfica na redução da NIC, bem como dos efeitos a curto e longo prazo, nestes doentes. (Figura 18).

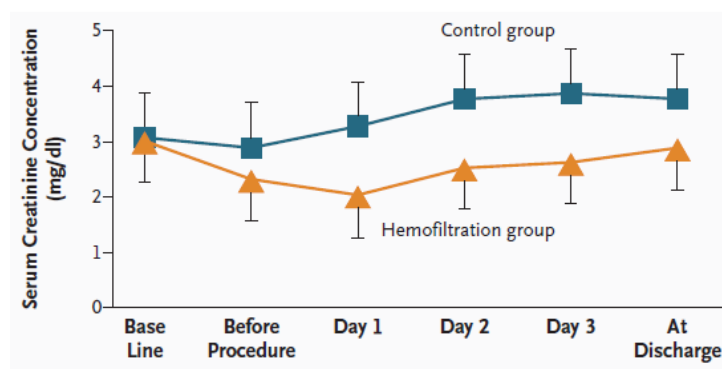


Figura 18. Concentração sérica de creatinina antes de PCI, no 1º, 2º e 3º dias após o procedimento e na alta hospitalar. Adaptado de Marenzi G. *et al* (2003).

As possíveis causas para o efeito benéfico da hemofiltração apontadas por estes autores são: o facto de a hemofiltração ser uma técnica de substituição renal contínua associada a uma estabilidade hemodinâmica, diminuindo a hipoperfusão renal e por permitir uma hidratação controlada e uma remoção do contraste da circulação, diminuindo o tempo de exposição do rim a este.

Em 2006, Marenzi G. *et al*, realizaram um estudo para comparar dois protocolos de hemofiltração na prevenção da NIC em doentes com insuficiência renal crónica submetidos a procedimentos cardiovasculares. Os resultados obtidos permitiram verificar uma menor incidência de NIC, necessidade de hemodiálise pós-intervenção e mortalidade intra-hospitalar nos doentes tratados com hemofiltração antes e após o procedimento, comparativamente aos

que só realizaram hemofiltração pós-procedimento e ao grupo controlo. (Figura 19). Os autores concluíram, que a hemofiltração é uma estratégia efectiva na prevenção de NIC, tendo a hemofiltração pré-procedimento um papel importante, sugerindo a forte hidratação prévia à administração de contraste como um dos mecanismos mais importantes neste efeito.

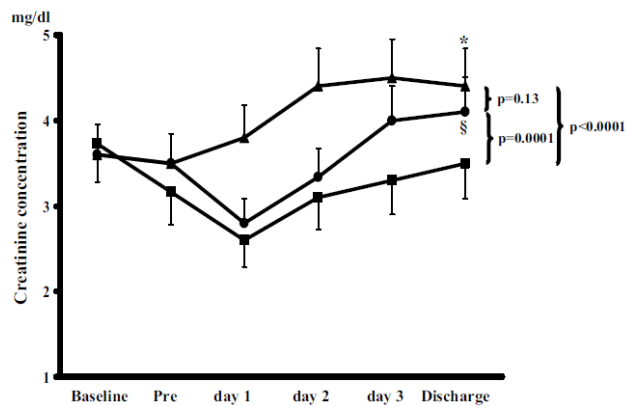


Figura 19. Concentração sérica de creatinina antes da administração de contraste, no 1º, 2º e 3º dia após a administração de contraste e na alta hospitalar em pacientes tratados com hidratação (triângulos), hemofiltração pré e pós-procedimento (quadrados) e pós-procedimento (círculos).

Embora apresente resultados promissores, e o *CIN Consensus Working Panel*, considere que a hemofiltração deva ser melhor estudada, estes referem que o seu uso pode estar limitado devido ao elevado custo e à necessidade de admissão numa unidade de cuidados intensivos (Stacul, F. *et al*, 2006).

Suspensão de Fármacos Nefrotóxicos

Stacul, F. *et al* (2006) e McCullough P. (2008), referem nos seus trabalhos a suspensão de fármacos nefrotóxicos como uma forma de prevenção para a NIC, no entanto referem não haver estudos direccionados para esta avaliação.

McCullough P. (2008) menciona a suspensão de anti-inflamatórios não esteroides, altas doses de diuréticos de ansa, aminoglicosídeos e outros fármacos nefrotóxicos, se possível, durante alguns dias antes do procedimento.

Relativamente à metformina, estes dois autores consideram que a associação entre a toma deste fármaco e de desenvolvimento de acidose láctica em doentes com insuficiência renal aguda, pode condicionar complicações potencialmente letais. Assim, esta deve ser suspensa antes do procedimento e só deve ser introduzida depois de se verificar a normalidade da função renal.

Relativamente aos bloqueadores do sistema renina-angiotensina, McCullough P. (2008) considera que a sua suspensão é controversa, devendo estes fármacos serem continuados.

O *CIN Consensus Working Panel* concorda que em pacientes de risco, fármacos potencialmente nefrotóxicos devem ser suspensos durante períodos superiores ou iguais a 24 horas, antes da administração de contraste (Stacul, F. *et al*, 2006).

Medidas Farmacológicas

Nas estratégias farmacológicas para prevenir o desenvolvimento de NIC, têm sido indicados vários fármacos. De seguida serão apresentados e referidos estudos específicos para cada um.

Tabela III. Medidas farmacológicas de prevenção da NIC, com base no mecanismo de acção. (IECA- Inibidores da enzima de conversão da angiotensina)

Anti-Oxidantes	Vasodilatadores	Outros
Acetilcisteína	Dopamina	Diuréticos
Acido Ascórbico	Fenoldopam	Estatinas
	Antagonistas da Adenosina	
	Bloq. Canais de Cálcio	
	Prostaglandinas E	

	Péptido Natriurético Atrial	
	Antagonistas da Endotelina	
	IECA	

Anti-oxidantes

Acetilcisteína

A N-Acetilcisteína é a forma acetilada do aminoácido L-cisteína, e é um importante produtor de grupos sulfidril cujos metabolitos funcionam como captadores de radicais livres (Wong G.T.C. *et al*, 2007).

Como está descrito na fisiopatologia da NIC, e segundo Gomes V. *et al* (2003), após a administração de contraste, a produção de radicais livres de oxigénio aumenta no rim. Assim, e tendo em conta a actividade de potente antioxidante da acetilcisteína, este é um fármaco a ter em conta na prevenção da NIC.

Além das propriedades antioxidantes, a acetilcisteína actua também na hemodinâmica renal, como vasodilatador directo e aumenta os níveis de óxido nítrico, como referem Sanaei-Ardekani M. *et al*. (2005).

Posto isto, pode pensar-se que a acetilcisteína pode contribuir para a prevenção da NIC por vários mecanismos (Gomes V. *et al*, 2003).

Em relação à acetilcisteína, têm sido desenvolvidos vários estudos para avaliar a sua eficácia, sendo este o fármaco mais extensamente estudado para a profilaxia na NIC, como referem Al-Ghonaim M. *et al*. (2006).

Várias meta-análise têm sido publicadas em relação ao uso de acetilcisteína na prevenção de NIC.

Bagshaw, S.M. *et al* (2004), levaram a cabo uma meta-análise, onde pretendiam estudar a eficácia da acetilcisteína na prevenção da NIC em indivíduos submetidos a angiografia. Nesta meta-análise, incluíram 14 estudos que comparavam a eficácia profilática de um protocolo de hidratação associado a acetilcisteína com um protocolo de hidratação sem associações, em doentes submetidos a angiografia.

Os resultados obtidos por esta meta-análise, podem levar a concluir que a administração de acetilcisteína pode condicionar uma redução na incidência de NIC, no entanto, os próprios autores advertem para o facto de estes resultados poderem ser prematuros, pois existe uma heterogeneidade significativa dos resultados obtidos pelos estudos englobados.

Assim, concluem que, embora a acetilcisteína seja barata, fácil de usar e segura, o seu uso por rotina na prevenção de NIC é prematuro e a sua eficácia em prevenir a NIC não está provada. Considerando, estes autores ser necessário a realização de mais estudos.

Outra meta-análise realizada por Misra D. *et al* (2004), para avaliar o papel da acetilcisteína na prevenção da NIC após procedimentos cardiovasculares, incluiu 5 estudos. Esta conclui que a administração oral de acetilcisteína associada a hidratação intravenosa, tem um efeito benéfico na prevenção da NIC após procedimentos cardiovasculares em doentes com comprometimento da função renal. No entanto, também estes autores referem que existe uma heterogeneidade significativa, referindo a necessidade de estudos mais alargados em relação ao papel da acetilcisteína. Além disso realça, que as meta-análises estão sujeitas a um viés de publicação, uma vez que analisa resultados de estudos publicados, e há maior tendência a publicar estudos com resultados positivos do que estudos com resultados negativos.

Além destas duas meta-análises, outras têm sido realizadas no sentido de avaliar a eficácia da acetilcisteína na prevenção da NIC, no entanto, estas englobam estudos com administração de contraste sem ser no contexto de intervenção cardíaca. Ainda assim, os

resultados obtidos são similares aos referidos pelas duas meta-análises supracitadas, mencionando o efeito preventivo da acetilcisteína, mas também heterogeneidade entre os estudos e a necessidade de melhores estudos para obter resultados concretos (Pannu, N *et al*, 2004 e Nallamotheu, B.K., 2004).

Trivedi H. *et al* realizaram em 2009 uma meta-análise sobre o efeito de elevadas doses de acetilcisteína na prevenção de NIC. O seu estudo incluiu 16 estudos, dois dos quais não estão relacionados com intervenção cardíaca, e permitiu concluir aos autores, que elevadas doses de acetilcisteína diminuem a incidência de NIC. De referir, que os autores mencionam no seu trabalho a inexistência de heterogeneidade significativa entre os diversos estudos. No entanto, referem algumas limitações do seu estudo e consideram que para obter uma conclusão sobre que dose deve ser usada para a prevenção da NIC, têm que ser realizados mais estudos.

Em 2007, Chen, S.L. *et al* estudaram o efeito preventivo da hidratação associada a acetilcisteína em doentes de alto risco, nomeadamente doentes com comprometimento da função renal. Os resultados obtidos no estudo permitiu aos autores concluir que a terapêutica combinada pode reduzir a incidência de NIC em doentes de alto risco.

Koc, F *et al* em 2010, levaram a cabo um estudo, para avaliar o efeito de acetilcisteína intravenosa associada a protocolos de hidratação em altas doses em relação a protocolo de hidratação em altas doses e a protocolo standard de hidratação na prevenção de NIC em pacientes submetidos a intervenção coronária. Este estudo permitiu concluir, que o uso de terapêutica associada de acetilcisteína intravenosa e elevadas doses de hidratação, condicionavam uma menor incidência de NIC do que o protocolo standard ou o uso de elevadas doses de hidratação, em pacientes com comprometimento moderado a severo da função renal prévio à intervenção. (Figura 20).

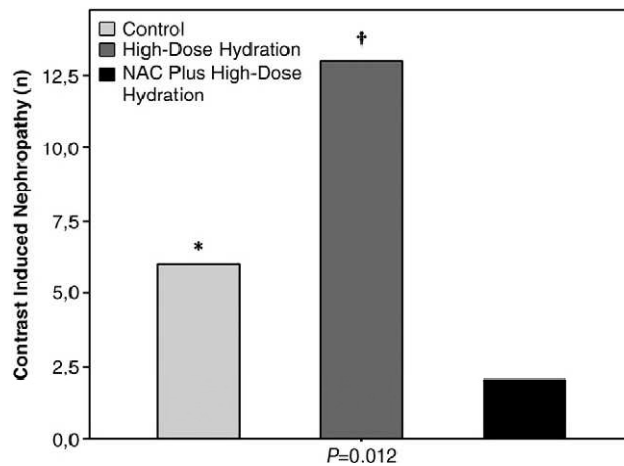


Figura 20. Incidência de NIC nos grupos de estudo. (NAC – acetilcisteína, * NAC com alta dose de hidratação vs. Controlo P=0,07; †NAC com alta dose de hidratação vs. Alta dose de hidratação P=0,006.) Adaptado de Koc, F *et al* (2010).

Em 2006, Carbonell N. *et al*, realizaram um estudo para avaliar o efeito da acetilcisteína intravenosa na prevenção de NIC em doentes com elevado risco cardiovascular e função renal normal prévia, submetidos a angiografia coronária de emergência. Nos resultados obtidos verificaram que a administração profilática de acetilcisteína nestes doentes, não tinha um efeito benéfico adicional em relação à hidratação. No entanto, quando efectuaram estudos específicos sobre os doentes com hipertensão arterial e diabetes mellitus, obtiveram resultados diferentes, com uma tendência para um efeito benéfico neste grupo. (Figura 21). De referir que os próprios autores alertam para o reduzido número de doentes nestes subgrupos de risco, mencionando a necessidade de estudos mais alargados para obter resultados mais precisos.

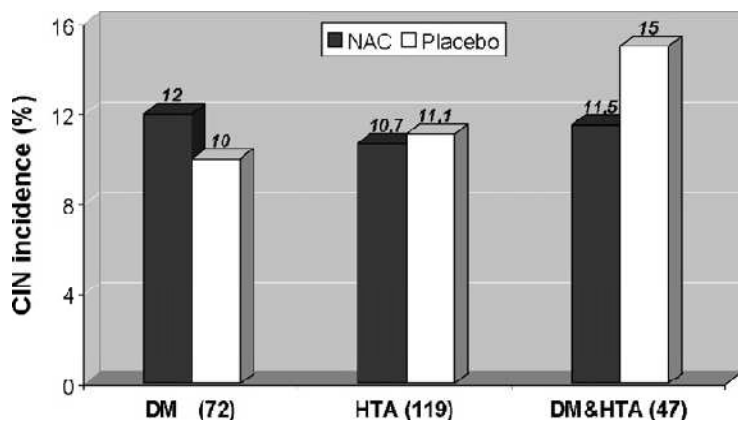


Figura 21. Incidência de NIC no grupo de controlo e no grupo de NAC de acordo com o grupo de risco. (NAC: acetilcisteína; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensão arterial.) (P=NS em todos os grupos).

Em 2009, Thiele H. *et al*, levaram a cabo um estudo onde analisaram o efeito de elevadas doses de acetilcisteína na NIC em doentes EAM com elevação do segmento ST submetidos a intervenção coronária percutânea. Concluíram que, a utilização de elevadas doses de acetilcisteína na prevenção de NIC nestes doentes, não tinha um efeito benéfico em relação ao grupo tratado com o placebo. (Figura 22).

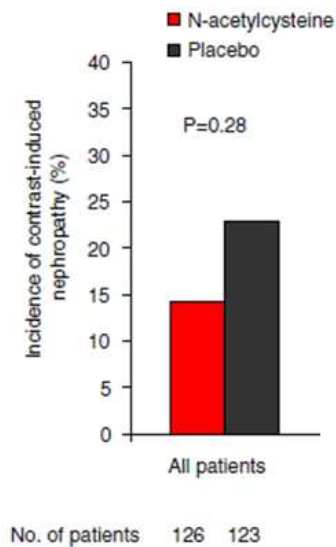


Figura 21. Incidência de NIC nos diferentes grupos estudados. Adaptado de Thiele H. *et al* (2009).

Também Rashid, S.T. *et al* (2009), concluíram no seu estudo que pretendia avaliar a eficácia da acetilcisteína intravenosa na prevenção de NIC em pacientes com doenças vasculares submetidos a angiografia, que a acetilcisteína não tinha um efeito positivo.

Em 2007, Ozcan, E.E. *et al* realizaram um estudo para avaliar a eficácia de 3 regimes diferentes para a protecção de NIC em doentes submetidos a procedimentos coronários, que mostrou não haver benefício na associação de acetilcisteína com hidratação com cloreto de sódio, em relação ao uso de cloreto de sódio sem associação. (Figura 22). Assim, este estudo vai de encontro a outros já referidos.

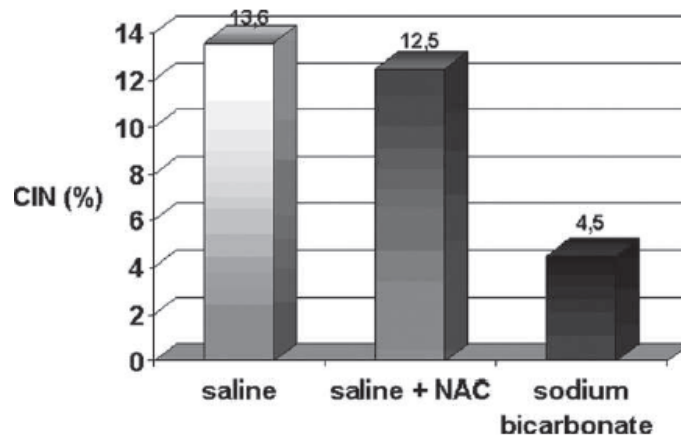


Figura 22. Incidência de NIC nos diferentes grupos. (NAC: acetilcisteína.) Adaptado de Ozcan, E.E. *et al* (2007).

Em contraste, no estudo realizado por Kinbara T. *et al* em 2009, que pretendia estudar o efeito benéfico da acetilcisteína e da aminofilina associadas a hidratação em comparação com a hidratação sem associações na prevenção da NIC em doentes submetidos a intervenção coronária, apresentou resultados benéficos na prevenção da NIC em doentes submetidos a protocolo de hidratação associado a acetilcisteína em relação aos que fizeram apenas hidratação. (Figura 23).

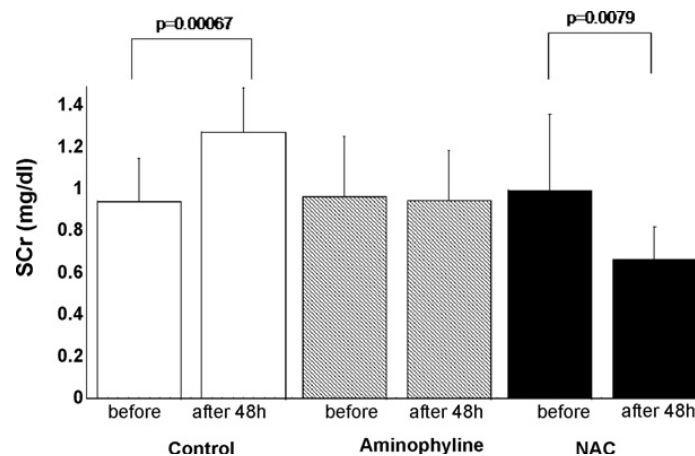


Figura 23. Diferenças na concentração sérica de creatinina (SCr) antes e 48 horas após o procedimento. Desvio padrão assinalado. Adaptado de Kinbara T. *et al* (2009).

Assim, mesmo nos estudos mais recentes, não contemplados nas meta-análises supracitadas, pode reconhecer-se a existência de resultados inconstantes relativamente à eficácia da acetilcisteína na prevenção de NIC em doentes submetidos a intervenção coronária.

Acido Ascórbico

O ácido ascórbico, ou vitamina C, tem também sido referido por vários autores no tratamento da NIC devido às suas propriedades antioxidantes (Al-Ghonaim, M. *et al*, 2006; Stacul, F. *et al*, 2006; Wong, G.T.C. *et al*, 2007 e McCullough, 2008).

A vitamina C, é usada frequentemente em humanos como suplemento vitamínico, e é bem tolerada, tem uma segurança ampla e tem uma biodisponibilidade de 36 a 44% quando administradas 2 a 3g por via oral (Spargias, K. *et al*, 2004).

Tendo em conta as suas propriedades de antioxidante potente, solúvel em água, capaz de captar espécies reactivas de oxigénio e regenerar outros antioxidantes, funcionando como co-antioxidante, este tem sido proposto no tratamento da NIC (Spargias, k. *et al*, 2004).

Em 2004, Spargias, K. *et al*, levaram a cabo um estudo que pretendia avaliar a eficácia do ácido ascórbico na prevenção da NIC em doentes com comprometimento da função renal, submetidos a procedimentos coronários.

No seu estudo, eram administradas 3g de ácido ascórbico 2 horas antes do procedimento e 2g na noite do procedimento e na manhã seguinte ao procedimento.

Os resultados obtidos mostraram que a administração oral profilática de ácido ascórbico pode prevenir a NIC em doentes com comprometimento renal, submetidos a procedimentos coronários. No entanto, como referem Wong, G.T.C. *et al* (2007), mais estudos devem ser feitos para validar estes resultados.

Jo, S. *et al*, 2008, no estudo que realizaram pretendiam comparar a eficácia da acetilcisteína versus ácido ascórbico na prevenção da NIC em pacientes com comprometimento da função renal submetidos a angiografias coronárias.

Os resultados obtidos por estes autores levam a concluir que elevadas doses de acetilcisteína parecem ter um efeito benéfico superior ao do ácido ascórbico na prevenção de NIC nestes doentes, especialmente, nos de alto risco, como os diabéticos. (Figura 24). No entanto, também referem que devem ser realizados mais estudos numa população de elevado risco mais extensa.

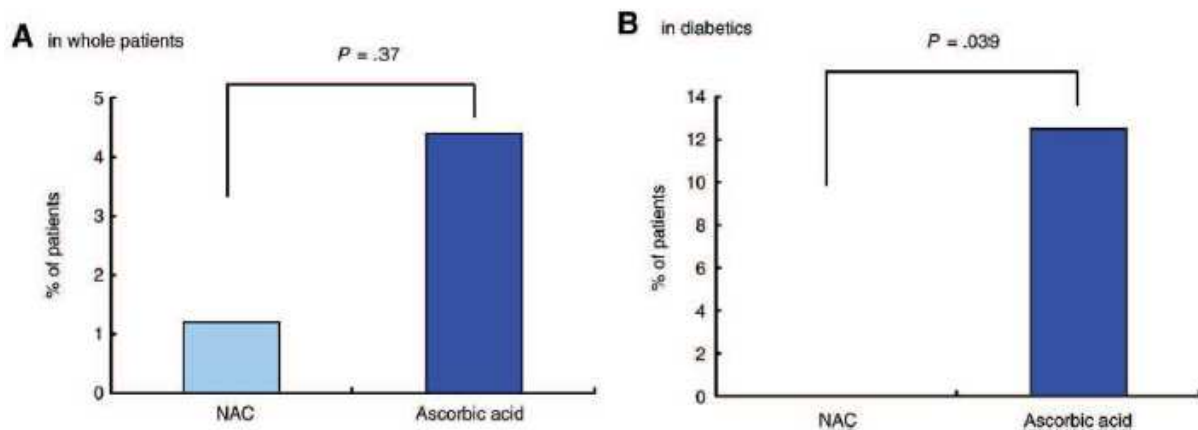


Figura 24. Incidência de NIC nos grupos NAC vs ácido ascórbico. **A** na população total **B** nos diabéticos. (NAC: acetilcisteína.) Adaptado de Jo, S. *et al* (2008).

Vasodilatadores

Dopamina

A dopamina é um neurotransmissor, que actua de forma inespecífica nos receptores DA1 e DA2 e também nos receptores alfa e beta-adrenérgicos, quando administrados em doses elevadas.

Ao actuar ao nível dos receptores DA1 e DA2, dá origem a respostas diferentes a nível renal, tendo uma acção vasodilatadora e natriurética, quando actua em DA1 e uma acção

vasoconstritora ao actuar em DA2 e nos receptores adrenérgicos. Segundo Gomes, V. *et al* (2003), a utilização de baixas doses de dopamina causam um efeito vasodilatador renal levando a um aumento da taxa de filtração glomerular e do fluxo sanguíneo renal.

Tendo em conta o efeito hemodinâmico renal deste neurotransmissor, vários estudos foram realizados, no sentido de apurar a sua acção profilática na NIC.

Como referem Stacul, F. *et al* (2006), existem vários estudos com resultados controversos, na avaliação da dopamina na prevenção de NIC. No seu trabalho referem 4 estudos realizados em pacientes submetidos a intervenção coronária.

Destes 4 estudos, um conclui não haver benefício no uso de dopamina em relação à solução salina sem associação; outro conclui que o uso de dopamina em doses terapêuticas renais previne a NIC. Um terceiro estudo sugere que o uso de dopamina pode ser protector em indivíduos sem Diabetes Mellitus, mas que nos que apresentam esta comorbilidade, o efeito da dopamina aumenta o risco de NIC. O último estudo conclui também não haver um efeito benéfico da dopamina em relação à solução salina, referindo que em doentes com doença vascular periférica, o uso de dopamina deve ser evitado.

Há que referir que esta discrepância de resultados, pode dever-se a diferenças entre os estudos, já que as doses de dopamina e a definição de NIC não são iguais entre os vários estudos.

Devido aos resultados controversos no uso de dopamina na prevenção de NIC, este, por rotina, não é aconselhado com a intenção de evitar a NIC.

Fenoldopam

O Fenoldopam, é um agonista selectivo dos receptores DA1, sendo responsável por uma acção vasodilatadora potente tanto a nível sistémico, como a nível renal. A sua acção vasodilatadora renal é dependente da dose, como referem Tumlin *et al* (2001) no seu estudo.

Kini, A.S. *et al* (2001), referem-no como um agente reno-protectivo de isquémia renal durante a intervenção coronária percutânea.

Devido à sua acção na hemodinâmica renal, este fármaco foi alvo de estudos para apurar a sua acção na prevenção da NIC.

Assim, pretendendo avaliar a eficácia do fenoldopam na prevenção de NIC em pacientes de alto risco submetidos a intervenção coronária percutânea, Kini, A.S. *et al* (2001) realizaram um estudo. Com este estudo, os autores concluíram que o uso do fenoldopam em associação com hidratação, mostra-se benéfico na prevenção da NIC em doentes de alto risco, quando comparado com o uso exclusivo de hidratação. Mencionando ainda, que este fármaco é especialmente reno-protectivo em pacientes com uma creatinina basal ≥ 2 mg/dl, com ou sem diabetes mellitus.

No estudo realizado por Tumlin, J.A. *et al* (2001), sobre o papel do fenoldopam na prevenção da NIC em pacientes com insuficiência renal moderada em indivíduos submetidos a angiografia coronária ou periférica, observaram que nos indivíduos sujeitos a terapêutica com fenoldopam, havia um fluxo sanguíneo renal maior após administração de contraste, a incidência de NIC era menor nos pacientes aos quais foi administrado o fármaco e que o pico de creatinina sérica 72 horas após o procedimento era menor nos pacientes do grupo do fenoldopam. Os autores referem como efeito adverso a ocorrência de crises hipotensivas em alguns indivíduos do grupo tratado com fenoldopam. Com o seu estudo, concluíram, que o uso de fenoldopam é promissor na profilaxia da NIC. No entanto, referem que mais estudos devem ser realizados para provar a eficácia deste agente.

Ao contrário dos dois estudos mencionados, Stone G.W. *et al* (2003) que realizaram um estudo para avaliar o efeito profilático do fenoldopam na NIC em pacientes com insuficiência renal crónica submetidos a procedimentos cardiovasculares invasivos, concluíram não haver um efeito benéfico no uso de fenoldopam em relação à solução salina.

Em 2004 e 2005, foram realizados dois estudos para comparar o efeito da acetilcisteína versus fenoldopam na prevenção de NIC.

Briguori *et al* (2004), estudaram o efeito dos dois agentes em indivíduos com insuficiência renal crónica, concluindo que a acetilcisteína tinha uma melhor eficácia na prevenção da NIC do que o fenoldopam, com uma incidência de 4,1% e 13,7% de NIC respectivamente. (Figura 25).

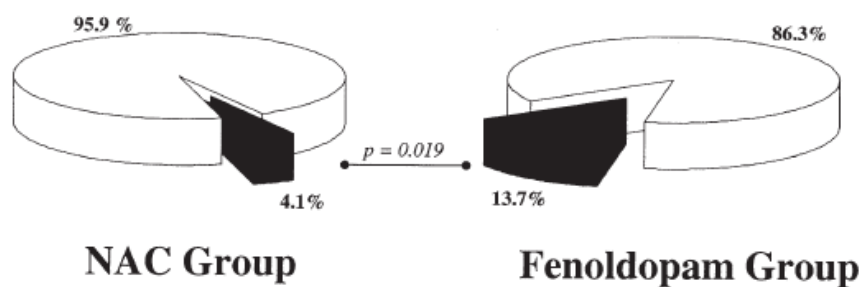


Figura 25. Incidência de NIC nos dois grupos estudados. A negro casos de NIC, a branco casos sem NIC. (NAC: acetilcisteína.) Adaptado de Briguori *et al* (2004)

Já Ng, T.M.H. *et al* (2005), que compararam estes dois agentes na prevenção de NIC em doentes com insuficiência renal prévia e estável, submetidos a cateterização cardíaca, não obtiveram uma diferença significativa na incidência de NIC entre o uso de acetilcisteína e fenoldopam. (Figura 26)

	N-acetylcysteine	Fenoldopam	p-value
N	44	40	
CIN, n (%)	5 (11.4)	8 (20.0)	0.4

CIN=contrast-induced nephropathy.

Figura 26. Comparação da incidência de NIC nos dois grupos estudados. Adaptado de Ng, T.M.H. *et al* (2005).

Assim, devido aos controversos resultados em relação ao uso deste agente na prevenção de NIC, mais estudos devem ser realizados. No entanto, como referem Al-Ghonaim M. *et al*

(2006), é difícil justificar mais estudos devido à toxicidade associada, como a hipotensão e arritmias cardíacas.

Antagonistas da Adenosina

Como foi descrito no capítulo da “Fisiopatologia” da NIC, a adenosina ao actuar sobre o rim têm um efeito vasoconstritor prolongado, o que condiciona a hipoxia renal.

Assim, faz sentido pensar em agentes antagonistas do efeito da adenosina para a prevenção de NIC.

A teofilina e a aminofilina, são dois antagonistas da adenosina frequentemente estudados na prevenção da NIC.

Teofilina e Aminofilina

Stacul, F. *et al* (2006), referem 11 estudos realizados para avaliar a função da teofilina e da aminofilina na prevenção da NIC. Destes, apenas 6 estavam direccionados para a intervenção cardíaca.

Destes 6 estudos, 3 concluíram não haver um efeito benéfico na utilização de antagonistas de adenosina na prevenção de NIC, 2 mostraram haver benefício na utilização de teofilina na prevenção de NIC (um em pacientes com diabetes mellitus e outro em doentes com insuficiência renal) e o estudo restante não tinha como objectivo o estudo da utilização de teofilina na prevenção de NIC.

Em relação à utilização da teofilina e da aminofilina na prevenção da NIC, foram realizadas duas meta-análises (Ix, J.H. *et al*, 2004 e Bagshaw, S. *et al*, 2005), que concluíram que a administração de antagonistas da adenosina pode originar um efeito benéfico na redução da NIC, referindo ambos a necessidade da realização de um estudo mais alargado e bem desenhado antes de se poder usar a teofilina na prevenção de NIC.

No entanto, há que ter em conta que estas duas meta-análises, englobam outros estudos para além dos realizados em doentes submetidos a intervenção cardíaca. Contudo, os estudos utilizados que abordavam a utilização destes agentes em doentes submetidos a intervenção cardíaca, coincidiam com os estudos mencionados previamente por Stacul, F. *et al* (2006).

Assim, como referem Maeder M. (2004) e Al-Ghonaim M. (2006), e devido aos resultados díspares e ao intervalo terapêutico estreito, podendo originar efeitos secundários (como por exemplo taquicardia), são necessários mais estudos antes de estes agentes farmacológicos serem recomendados nas estratégias profiláticas da NIC.

Mais recentemente, Kinbara T. *et al* (2009) levaram a cabo um estudo onde se pretendia estudar o efeito benéfico da acetilcisteína e da aminofilina associadas a hidratação em comparação com a hidratação sem associações na prevenção da NIC em doentes submetidos a intervenção coronária. Os resultados obtidos permitiram concluir, que a administração de aminofilina associada a hidratação tinha um efeito preventivo na NIC. (Figura 23). No entanto, os próprios autores referem limitações ao seu estudo, entre elas a pequena amostra estudada, o facto de ser um estudo num único centro e o facto de não haver um controlo de resultados a longo termo.

Bloqueadores dos Canais de Cálcio

Os bloqueadores de canais de cálcio têm propriedades vasodilatadoras, tendo sido considerados na prevenção da NIC por melhorar a isquémia renal e a lesão tóxica condicionada pelo meio de contraste.

Stacul, F. *et al* (2006), referem que dentro dos bloqueadores de canais de cálcio, vários têm sido estudados na prevenção da NIC, entre eles a Nifedipina, Nitrendipina, Felodipina e Amlodipina. Refere ainda que não houve uma evidência consistente entre os resultados destes estudos.

De encontro ao supracitado, também Wong G.T.C. *et al* (2007) referem a existência de vários estudos para avaliar a eficácia dos bloqueadores de canais de cálcio na prevenção da NIC, com resultados contraditórios.

Deve referir-se que o número de ensaios clínicos publicados sobre estes fármacos é reduzido e que a amostra estudada é frequentemente reduzida (Gomes V., 2003), podendo condicionar os resultados, sendo por isso necessária a realização de estudos com amostras significativas para avaliar o papel destes agentes farmacológicos na profilaxia da NIC.

Prostaglandinas E

As prostaglandinas E1 (PTGE1) ao inibirem a transcrição da endotelina, proporcionam um efeito vasodilatador o que condiciona um aumento do fluxo sanguíneo a nível renal. Este mecanismo pode ser considerado na prevenção da NIC. Gomes V. *et al* (2003) referem ainda que também foi descrito um efeito citoprotectivo deste fármaco. Assim, estes agentes farmacológicos foram estudados no sentido de avaliar o seu efeito na prevenção da NIC.

Em 2001, Koch, J. *et al*, levaram a cabo um estudo que pretendia avaliar o uso profilático da PTGE1 em pacientes com insuficiência renal submetidos a angiografia coronária e periférica. Estudaram o efeito de 3 doses diferentes de PTGE1 (10, 20 e 40 mg/kg/mim) administradas por via intravenosa durante 6 horas, com início uma hora antes do procedimento.

Os resultados obtidos permitiram concluir que o uso de PTGE1 na profilaxia da NIC pode ser eficaz e seguro em pacientes com insuficiência renal, especialmente na dose de 20 mg/kg/mim (com uma diferença estatística significativa em relação às outras duas doses). (Figura 27).

Stacul, F. *et al* (2006), referem ainda outros dois estudos também com resultados positivos no uso de PTGE1 na prevenção de NIC.

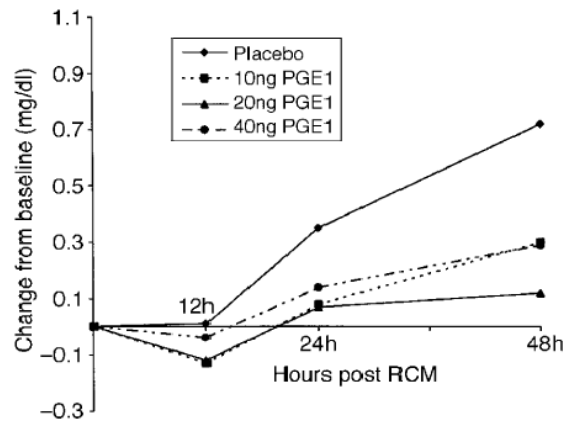


Figura 27. Diferenças no valor de creatinina sérica após a administração de contraste comparado com o valor de base nos diferentes grupos de estudo. (PGE1: prostaglandinas E1.) Adaptado de Koch, J. *et al* (2001)

Péptido Natriurético Atrial

O péptido natriurético atrial (ANP) é um inibidor da síntese de vasopressina ou hormona antidiurética, que é um potente vasoconstritor. Assim, tendo em conta o seu efeito bloqueador da vasoconstrição, leva a uma melhoria no fluxo sanguíneo renal podendo reduzir a incidência da NIC (Gomes V. *et al*, 2003).

Segundo Stacul, F. *et al* (2006), estudos em animais para a prevenção de NIC por este agente farmacológico mostraram um efeito benéfico.

Tanto este autor como Gomes V. *et al* (2003) referem no seu trabalho, um estudo realizado por Kurnik BR. *et al*, em 1998, em que analisaram 247 doentes com insuficiência renal crónica que foram seleccionados aleatoriamente para receber diferentes doses (0,01, 0,05 e 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mim}$ durante 30 minutos antes e depois da intervenção) de ANP ou placebo. Os resultados obtidos mostraram que nenhuma das doses de ANP administradas eram eficazes na prevenção da NIC nestes doentes.

Recentemente, Morikawa S. *et al* (2008) realizaram um estudo com o intuito de analisar o efeito do ANP na ocorrência de NIC em doentes com insuficiência renal submetidos a

intervenções ou angiografias coronárias. Estudaram 254 doentes com insuficiência renal que foram submetidos a terapêutica com ANP (0,042µg/kg/mim, n=126) associada a hidratação ou hidratação sem associação (n=128) 4 a 6 horas antes da angiografia/intervenção coronária e prolongada por 48 horas. Os resultados obtidos foram uma diminuição da NIC no grupo tratado com ANP em relação ao grupo sujeito a hidratação. (Figura 28). Também a incidência de NIC 1 mês após o procedimento era inferior no grupo sujeito a administração de ANP. Com estes resultados, os autores, concluíram que a administração de ANP associado a hidratação em doentes com insuficiência renal, tinha um efeito benéfico na prevenção da NIC.

No entanto apontam algumas limitações do estudo, referindo a necessidade de realização de um estudo mais alargado e bem desenhado para confirmar o efeito benéfico do ANP na NIC e para determinar a dose e duração da terapêutica adequada, o que coincide com o descrito por Chen H.H. (2009).

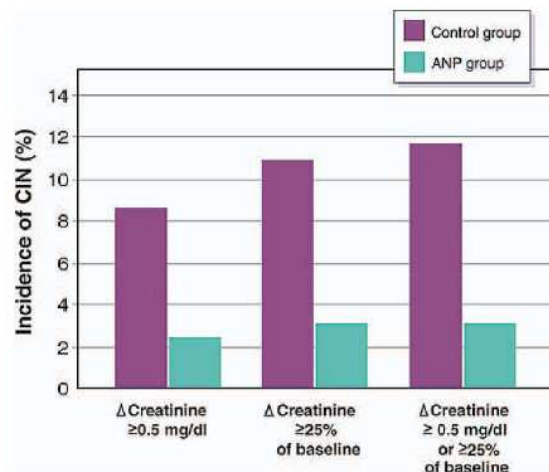


Figura 28. Incidência de NIC no grupo ANP em comparação com o controlo. Adaptado de Morikawa S. *et al* (2008)

Antagonistas da Endotelina

A endotelina é um péptido que ao actuar a nível dos receptores ET1 e ET2 dos vasos sanguíneos humanos origina uma potente resposta vasoconstritiva.

Assim, a possibilidade de os antagonistas da endotelina participarem de forma benéfica na prevenção da NIC tem de se ter em conta.

Em 2000, Wang A. *et al*, realizaram um estudo onde pretendiam avaliar a eficácia de um antagonista não selectivo dos receptores da endotelina na prevenção de NIC em doentes com insuficiência renal crónica submetidos a angiografia cardíaca. A amostra estudada incluía 158 doentes seleccionados aleatoriamente, para receber o antagonista da endotelina associado a protocolo de hidratação ou hidratação sem associação. Os resultados obtidos por estes investigadores, foram decepcionantes. A incidência de NIC foi de 56% no grupo que recebeu antagonistas da endotelina, em relação a 29% no grupo de controlo. Este efeito negativo dos antagonistas da endotelina foi verificado tanto nos indivíduos diabéticos como nos não diabéticos.

Com este estudo, estes autores concluíram que a utilização de antagonistas não selectivos da endotelina associados a hidratação em pacientes com insuficiência renal submetidos a angiografia cardíaca aumentava a NIC.

Outros estudos seriam necessários para avaliar a eficácia de antagonistas selectivos dos receptores da endotelina na prevenção da NIC para uma conclusão decisiva sobre o papel destes agentes na profilaxia da NIC.

Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) são referidos por Gomes V. *et al* (2003) como possíveis fármacos na prevenção da NIC, devido ao provável efeito de isquémia medular renal potenciado pelo sistema renina-angiotensina.

Os efeitos dos IECA na prevenção da NIC, consistem na inibição de produção de angiotensina II, um potente vasoconstritor da microcirculação justaglomerular.

Devido a este efeito, os IECA foram considerados como possíveis fármacos na prevenção da NIC, tendo sido realizados diversos estudos para avaliar a sua eficácia.

Recentemente, Patel K. *et al* (2010) publicaram um artigo, onde fazem uma revisão de alguns estudos sobre o efeito dos IECA na prevenção de NIC. (Figura 29)

Summary of the studies reviewed				
Study	n	Study description	Results	P value
Gupta et al. (1999) [15]	71	Captopril prevention of CIN in diabetic patients	ACEI group: 6% Control group: 29%	<.02
Toprak et al. (2003) [18]	80	Captopril prevention of CIN in patients with normal kidney function	ACEI group: 10.4% Control: 3.1%	.02
Cirit et al. (2006) [19]	230	Chronic ACEI users with mild-moderate renal impairment and the risk of developing CIN post-PCI	ACEI group: 15.6% Control group: 5.8%	.015
Rosenstock et al. (2008) [3]	283	The effect of ACEI withdrawal in patients with CKD and chronic ACEI users prior to PCI and the incidence of CIN	Chronic ACEI in continuation group: 6.2% Chronic ACEI in discontinuation group: 3.7% ACEI naïve group: 6.3%	.66

Figura 29. Sumario dos artigos revistos por Patel K. *et al*. (ACEI: inibidores da enzima de conversão da angiotensina.) Adaptado de Patel K. *et al* (2010)

No seu artigo, referem o trabalho de Gupta *et al* realizado em 1999 como um dos primeiros estudos sobre o efeito dos IECA na prevenção de NIC. Estes autores realizaram um estudo em pacientes diabéticos submetidos a cateterização cardíaca que foram escolhidos aleatoriamente para receberem tratamento com Captopril após o procedimento ou não receberem tratamento com o IECA. Os resultados obtidos, mostraram haver uma diminuição da incidência de NIC no grupo tratado com IECA relativamente ao grupo sem este tratamento, de 6% e 29% respectivamente. O que lhe permitiu verificar um efeito benéfico deste grupo de fármacos na prevenção de NIC em doentes diabéticos.

Já no estudo realizado por Toprak *et al* em 2003, também referido por Patel K. *et al* (2010), concluem que o Captopril é um factor de risco para o desenvolvimento de NIC em pacientes com valores de creatinina inferiores a 2 mg/dl submetidos a angiografia coronária. Toprak *et al* estudaram 80 indivíduos, tendo 48 deles recebido tratamento com Captopril antes do procedimento e 32 não recebido tratamento com o IECA. Os resultados obtidos mostram haver uma diferença estatisticamente significativa na incidência de NIC entre estes dois

grupos, com o desenvolvimento desta em 8,3% dos doentes aos quais foi administrado Captopril, comparativamente com 3% no grupo que não recebeu este tratamento.

Patel K. *et al* (2010) referem alguns factores que limitam as conclusões destes autores, e que são tidas em conta noutros dois estudos mencionados no seu trabalho.

Um destes estudos foi realizado por Cirit *et al* em 2006 e pretendia avaliar o papel do uso crónico de IECA no desenvolvimento de NIC em doentes submetidos a angiografia coronária. No seu estudo, avaliaram 230 doentes com insuficiência renal que dividiram em dois grupos correspondentes ao uso ou não de IECA. Verificaram que 15,6% dos doentes com IECA crónico desenvolveram NIC, comparativamente a 5,8% dos que não faziam essa medicação, concluindo que a terapêutica crónica com IECA é um factor de risco para o desenvolvimento de NIC em doentes idosos com insuficiência renal.

O outro estudo, realizado por Rosenstock *et al* em 2008, pretendia estudar o efeito da suspensão do uso crónico de IECA 24 horas antes da angiografia coronária, na incidência da NIC em doentes com insuficiência renal crónica. Estes autores verificaram que não havia uma diferença estatística significativa na incidência de NIC entre os 3 grupos estudados (suspensão, continuação de IACE ou ausência de IAEC crónico), concluído que a suspensão dos IECA antes da angiografia coronária não tinha influência na incidência de NIC nestes doentes.

Assim Patel K. *et al* (2010) mencionam que os estudos mostram resultados conflituosos relativamente ao papel de IECA na prevenção de NIC, não podendo estes fármacos serem usados na profilaxia de NIC com base nas evidências actuais.

Outros

Diuréticos

Furosemida e Manitol

Tendo como base a ideia que a indução ou a manutenção da diurese pós-contraste e que o bloqueio do exigente processo de transporte activo medular preveniriam a NIC, a furosemida foi dada como profilaxia. (Maeder M. *et al*, 2004)

Solomon R. *et al* (1994) realizaram um estudo que pretendia avaliar a eficácia da furosemida e do manitol na prevenção de NIC em insuficientes renais crónicos submetidos a angiografia coronária. No seu estudo avaliaram 78 indivíduos que dividiram em 3 grupos, um controlo aos quais foi administrada solução salina, um ao qual foi associado furosemida e outro ao qual foi associado manitol. Nos resultados obtidos, verificou-se que a incidência de NIC era maior nos grupos tratados com diuréticos (40% e 28% respectivamente) relativamente ao grupo controlo (11%). Isto levou os autores a concluir que nenhum dos diuréticos oferecia um efeito benéfico adicional em relação à hidratação neste grupo de doentes.

No seu trabalho, Stacul, F. *et al* (2006), referem ainda outros estudos que não mostram benefício, ou mostram um efeito prejudicial no uso destes dois diuréticos na prevenção de NIC e outros que apresentam melhores resultados. No entanto classificam-nos como sendo potencialmente prejudiciais na profilaxia da NIC.

Assim, e como referem Wong G.T.C. *et al* (2007), o seu uso na profilaxia de NIC não é recomendado, sendo aconselhado a sua suspensão antes da administração de contraste, sempre que possível, como mencionam Maeder M. *et al* (2004).

Estatinas

As estatinas, ou inibidores da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-Coenzima A (HMG-CoA) redutase, têm vindo a ser consideradas na prevenção da NIC devido aos seus efeitos benéficos sobre o endotélio ao manterem a produção de óxido nítrico e ao reduzir o stress oxidativo. (Stacul, F. *et al*, 2006)

Em 2005, Khanal S. *et al*, levaram a cabo um estudo de larga coorte no qual pretendiam avaliar o efeito das estatinas na prevenção de NIC em doentes submetidos a intervenção coronária percutânea. Foram estudados dois grupos: um ao qual eram administradas estatinas antes do procedimento e outro que não recebia este tipo de medicação. Os resultados obtidos mostraram uma diminuição estatisticamente significativa da incidência de NIC e de nefropatia com necessidade de diálise no grupo tratado com estatinas relativamente ao grupo sem este tratamento, mesmo após a realização de ajustes devido às comorbilidades. (Figura 30) Neste estudo concluíram que o uso de estatinas pré-procedimento estava associada a uma menor incidência de NIC.

Variable	Prestatins n = 10 831	No prestatins n = 18 040	P value
Contrast nephropathy (≥ 0.5 mg/dL increase) (%)	4.37	5.93	<0.0001
≥ 0.5 mg/dL and/or >25% creatinine increase (%)	8.8	11.9	<0.0001
Renal failure requiring dialysis (%)	0.32	0.49	0.03

Figura 30. NIC e necessidade de diálise pós-procedimento nos dois grupos de estudo. Adaptado de Khanal S. *et al* (2005)

No estudo realizado por Yoshida S. *et al* em 2009, que pretendia avaliar o efeito da terapêutica crónica com pravastatina, previa a procedimentos coronários, na incidência de NIC em doentes com insuficiência renal, obtiveram resultados que mostravam uma maior incidência de NIC nos doentes não tratados com pravastatina, o que lhes permitiu concluir o uso crónico destes fármacos como forma de diminuição da incidência de NIC nestes doentes.

Relativamente à dose usada, Xinwei J. *et al* (2009) realizaram um estudo, onde pretendiam comparar o efeito da sinvastatina na dose de 20 mg e 80 mg na prevenção da NIC em pacientes com síndrome coronário agudo submetidos a intervenção coronária percutânea. Os resultados obtidos permitiu-lhes concluir que, o uso de 80 mg de sinvastatina antes do procedimento têm um efeito mais marcado na redução de NIC do que a dose de 20 mg. (Figura 31).

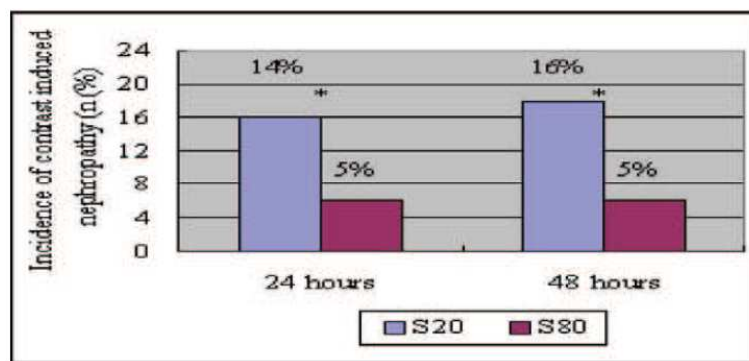


Figura 31. Incidência de NIC nos dois grupos estudados. * $P < 0.05$. Adaptado de Xinwei J. *et al* (2009).

Já Toso A. *et al* (2010) realizaram um estudo que pretendia avaliar o efeito de curtos períodos (48 horas antes e depois do procedimento) de altas doses (80mg/dia) de atrovastatina na incidência de NIC em doentes com insuficiência renal crónica submetidos a procedimentos coronários. Os resultados obtidos permitiram aos autores concluir que este esquema terapêutico com atrovastatina associada ao esquema de hidratação e acetilcisteína, não diminuía a incidência de NIC nestes doentes.

Assim, com referem Stacul, F. *et al* (2006), não há evidência suficiente que indique o uso de estatinas na prevenção de NIC, no entanto considera haver um benefício potencial do uso deste grupo de fármacos na redução de NIC.

Conclusão

Este trabalho, permite reforçar a importância do estudo da NIC em doentes submetidos a intervenção coronária, uma vez que esta é considerada como a terceira causa de insuficiência renal aguda intra-hospitalar, bem como de um maior período de internamento, maiores taxas de mortalidade e morbidade e mais custos económicos.

Embora a NIC, seja uma consequência da administração de contraste já conhecida há alguns anos, existem ainda muitos pontos desconhecidos, inconclusivos e contraditórios relativamente a ela.

Um desses pontos é a definição. A definição de NIC, varia entre diferentes autores. Isto, impossibilita a comparação entre os diferentes estudos, impedindo tirar conclusões específicas. Assim, torna-se urgente o estabelecimento de uma definição específica e consensual que passe a ser aceite e utilizada por todos os autores.

Além da definição, outro dos pontos que permanece desconhecido, pelos menos parcialmente, é o mecanismo fisiopatológico que condiciona o desenvolvimento de NIC.

Muitos estudos têm sido feitos no sentido de avaliar estes mecanismos, no entanto a fisiopatologia da NIC continua parcialmente conhecida. Os diversos autores apontam alterações da hemodinâmica renal e citotoxicidade directa como possíveis mecanismos fisiopatológicos da NIC. No entanto mais estudos devem ser realizados para uma compreensão completa da fisiopatologia, que possa orientar estratégias preventivas.

Relativamente aos factores de risco, numerosos estudos têm sido realizados no sentido de avaliar factores pessoais e associados a contraste que condicionem uma maior incidência de NIC. Até agora, insuficiência renal e diabetes mellitus são descritos como os dois principais factores de risco dependentes do indivíduo, relacionados com uma maior probabilidade de desenvolver NIC. Além destes, outros como idade, doenças cardiovasculares, fármacos nefrotóxicos, hipovolémia/desidratação e outros são também mencionados. Dentro dos

factores associados ao contraste, volume e osmolaridade do contraste, são referidos como factores que influenciam a incidência de NIC.

Sendo a NIC, uma condição cuja incidência tem vindo a diminuir, mas com morbilidade e mortalidade significativa, a adopção de estratégias de prevenção é uma medida importante.

Vários estudos têm sido feitos no sentido de identificar os melhores métodos de evitar o desenvolvimento de NIC, no entanto muitos dos métodos estudados apontam ainda resultados inconclusivos. Até agora, a hidratação mostrou ser a melhor estratégia de prevenção de NIC, sendo esta usada por rotina na sua prevenção. Também a utilização de pequenos volumes de contraste e de contraste iso-osmolar ou de baixa osmolaridade é aconselhado. Relativamente há hemodiálise, esta não se mostrou eficaz na prevenção de NIC, e a hemofiltração apresenta ainda resultados inconclusivos. A suspensão de fármacos nefrotóxicos é aconselhada em doentes de risco sempre que possível.

Em relação a medidas de prevenção farmacológica, vários agentes farmacológicos têm sido estudados. Dentro destes, o ácido ascórbico, os antagonistas da adenosina, as prostaglandinas E e as estatinas têm apresentado resultados potencialmente benéficos na prevenção da NIC, enquanto a acetilcisteína, dopamina, fenoldopam, bloqueadores dos canais de cálcio, péptido natriurético atrial e inibidores de enzima de conversão da angiotensina apresentam resultados controversos. Os diuréticos e os antagonistas da endotelina, mostraram resultados negativos na prevenção de NIC.

Segundo Solomon R. *et al* (2006), as recomendações práticas na prevenção da NIC passam por: avaliação do risco individual de NIC; optimização da hidratação no momento de exposição ao contraste; administração, em doentes de alto risco, de medidas farmacológicas profiláticas se tiverem evidência clínica benéfica; utilização de contraste de baixa osmolaridade ou iso-osmolar em todos os doentes; suspensão de fármacos nefrotóxicos antes

do procedimento e seguimento, nos doentes de elevado risco, da creatinina sérica entre as 24 e as 72 horas após a administração de contraste.

Como se pode verificar embora se tenham feito progressos na compreensão e no estudo profilático da NIC, há ainda necessidade de prosseguir com investigações nesta área para um entendimento total da fisiopatologia e estabelecimento de orientações profiláticas gerais, levando a uma menor incidência e consequentemente menores complicações.

Bibliografia

1. Aguiar-Souto, P., Ferrante, G., Furia, F. D., Barlis, P., Khurana, R., & Mario, C. D. (2008). Frequency and predictors of contrast-induced nephropathy after angioplasty for chronic total occlusions. *Int J Cardiol* , 139: 68–74.
2. Al-Ghonaim, M., & Pannu, N. (2006). Prevention and Treatment of Contrast-Induced Nephropathy. *Tech Vasc Interventional Rad* , 9: 42-49.
3. Bagshaw, S. M., & Ghali, W. A. (2004). Acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy after intravascular angiography: A systematic review and meta-analysis. *BMC Med* , 2: 38.
4. Bagshaw, S. M., & Ghali, W. A. (2005). Theophylline for Prevention of Contrast-Induced Nephropathy - A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Intern Med* , 165: 1087-1093.
5. Bartholomew, B. A., Harjai, K. J., Dukkupati, S., Boura, J. A., Yerkey, M. W., Glazier, S., et al. (2004). Impact of Nephropathy After Percutaneous Coronary Intervention and a Method for Risk Stratification. *Am J Cardiol* , 93: 1515–1519.
6. Briguori, C., Colombo, A., Airolidi, F., Violante, A., Castelli, A., Balestrieri, P., et al. (2004). N-Acetylcysteine Versus Fenoldopam Mesylate to Prevent Contrast Agent-Associated Nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* , 44: 762–5.
7. Carbonell, N., Blasco, M., Sanjuán, R., Pérez-Sancho, E., Sanchis, J., Insa, L., et al. (2006). Intravenous N-acetylcysteine for preventing contrast-induced nephropathy: A randomised trial. *Int J Cardiol* , 115: 57–62.

8. Chen, H. H. (2009). Atrial Natriuretic Peptide for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy- What's Old Is New But at the Right Dose and Duration of Therapy! *J Am Coll Cardiol* , 53: 1047-1049.
9. Chen, S. L., Zhang, J., Yei, F., Zhu, Z., Liu, Z., Lin, S., et al. (2007). Clinical outcomes of contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A prospective, multicenter, randomized study to analyze the effect of hydration and acetylcysteine. *Int J Cardiol* , 126: 407–413.
10. Cho, J. Y., Jeong, M. H., Park, S. H., Kim, I. S., Park, K. H., Sim, D. S., et al. (2010). Effect of contrast-induced nephropathy on cardiac outcomes after use of nonionic isosmolar contrast media during coronary procedure. *Journal of Cardiology* , 56: 300—306.
11. Chong, E., Poh, K. K., Liang, S., & Tan, H. C. (2010). Risk Factors and Clinical Outcomes for Contrast-induced Nephropathy After Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Normal Serum Creatinine. *Ann Acad Med Singapore* , 39: 374-80.
12. Chong, E., Poh, K. K., Shen, L., Chai, P., & Tan, H. C. (2009). Diabetic patients with normal baseline renal function are at increased risk of developing contrast-induced nephropathy post-percutaneous coronary intervention. *Singapore Med J* , 50(3): 250-254.
13. Conen, D., Buerkle, G., Perruchoud, A. P., Buettner, H. J., & Mueller, C. (2005). Hypertension is an independent risk factor for contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* , 110: 237 – 241.
14. Dangas, G., Iakovou, I., Nikolsky, E., Aymong, E. D., Mintz, G. S., Kipshidze, N. N., et al. (2005). Contrast-Induced Nephropathy After Percutaneous Coronary Interventions in

- Relation to Chronic Kidney Disease and Hemodynamic Variables. *Am J Cardiol* , 95: 13–19.
15. Efstratiadis, G., Pateinakis, P., Tambakoudis, G., Pantzaki, A., Economidou, D., & Memmos, D. (2008). Contrast media-induced nephropathy: case report and review of the literature focusing on pathogenesis. *HIPPOKRATIA* , 12 (2): 87-93.
 16. Gomes, V. O., Blaya, P., Figueiredo, C. E., Manfroi, W., & Caramori, P. (2003). Contrast-Media Induced Nephropathy in Patients Undergoing Coronary Angiography. *J Invasive Cardiol* , 15 (6).
 17. Harjai, K. J., Raizada, A., Shenoy, C., Sattur, S., Orshaw, P., Yaeger, K., et al. (2008). A Comparison of Contemporary Definitions of Contrast Nephropathy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention and a Proposal for a Novel Nephropathy Grading System. *Am J Cardiol* , 101: 812– 819.
 18. Hernández, F., Mora, L., García-Tejada, J., Velázquez, M., Gómez-Blázquez, I., Bastante, T., et al. (2009). Comparison of Iodixanol and Ioversol for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy in Diabetic Patients After Coronary Angiography or Angioplasty. *Rev Esp Cardiol.* , 62 (12): 1373-80.
 19. Hsieh, Y., Ting, C., Liu, T., Wang, C., Chen, Y., & Lee, W. (2004). Short- and long-term renal outcomes of immediate prophylactic hemodialysis after cardiovascular catheterizations in patients with severe renal insufficiency. *Int J Cardiol* , 101: 407–413.
 20. Ix, J. H., McCulloch, C. E., Chertow, g., & Chertow, G. M. (2004). Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* , 19 (11): 2747-53.

21. Jabara, R., Gadesam, R. R., Pendyala, L. K., Knopf, W. D., Chronos, N., Chen, J. P., et al. (2009). Impact of the Definition Utilized on the Rate of Contrast-Induced Nephropathy in Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* , 103: 1657–1662.
22. Jo, S., Koo, B., Park, J., Kang, H., Kim, Y., Kim, H., et al. (2009). N-acetylcysteine versus Ascorbic acid for Preventing contrast-Induced nephropathy in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: NASPI study—a prospective randomized controlled trial. *Am Heart J* , 157: 576-83.
23. Khanal, S., Attallah, N., Smith, D. E., Kline-Rogers, E., Share, D., O'Donnell, M. J., et al. (2005). Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: An analysis of contemporary percutaneous interventions. *Am J Med* , 118: 843–849.
24. Kinbara, T., Hayano, T., Ohtani, N., Furutani, Y., Moritani, K., & Matsuzaki, M. (2009). Efficacy of N-acetylcysteine and aminophylline in preventing contrast-induced nephropathy. *J Cardiol* , 55: 174 - 179.
25. Kini, A. S., Mitre, C. A., Kamran, M., Suleman, J., Kim, M., Duffy, M. E., et al. (2001). Changing Trends in Incidence and Predictors of Radiographic Contrast Nephropathy After Percutaneous Coronary Intervention With Use of Fenoldopam. *Am J Cardiol* , 89: 999-1002.
26. Koc, F., Ozdemir, K., Kaya, M. G., Dogdu, O., Vatankulu, M. A., Ayhan, S., et al. (2010). 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. *Int J Cardiol* , In-Press.

27. Koch, J.-A., Plum, J., Grabensee, B., & Mödder, U. (2000). Prostaglandin E1: a new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media? *Nephrol Dial Transplant.* , 15: 43-9.
28. Kunadian, V., Zaman, A., Spyridopoulos, I., & Qiu, W. (2009). Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced nephropathy: A meta-analysis of published clinical trials. *Eur J Radiol* , In-Press.
29. Lee, P.-T., Chou, K.-J., Liu, C.-P., Mar, G.-Y., Chen, C.-L., Hsu, C.-Y., et al. (2007). Renal Protection for Coronary Angiography in Advanced Renal Failure Patients by Prophylactic Hemodialysis. *J Am Coll Cardiol* , 50: 1015–20.
30. Maeder, M., Klein, M., Fehr, T., & Rickli, H. (2004). Contrast Nephropathy: Review Focusing on Prevention. *J Am Coll Cardiol* , 44: 1763–71.
31. Marenzi, G., Assanelli, E., Campodonico, J., Lauri, G., Marana, I., Metrio, M. D., et al. (2009). Contrast Volume During Primary Percutaneous Coronary Intervention and Subsequent Contrast-Induced Nephropathy and Mortality. *Ann Intern Med.* , 150: 170-177.
32. Marenzi, G., Lauri, G., Assanelli, E., Campodonico, J., Metrio, M. D., Marana, I., et al. (2004). Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* , 44: 1780–5.
33. Marenzi, G., Lauri, G., Campodonico, J., Marana, I., Assanelli, E., Metrio, M. D., et al. (2006). Comparison of Two Hemofiltration Protocols for Prevention of Contrast-induced Nephropathy in High-risk Patients. *Am J Med* , 119: 155-162.

34. Marenzi, G., Marana, I., Lauri, G., Assanelli, E., Grazi, M., Campodonico, J., et al. (2003). The Prevention of Radiocontrast-Agent-Induced Nephropathy by Hemofiltration. *N Engl J Med* , 349: 1333-40.
35. McCullough, P. A. (2008). Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *J Am Coll Cardiol* , 51: 1419–28.
36. McCullough, P. A., Adam, A., Becker, C. R., Davidson, C., Lameire, N., Stacul, F., et al. (2006). Epidemiology and Prognostic Implications of Contrast-Induced Nephropathy. *Am J Cardiol* , 98[suppl]: 5K–13K.
37. McCullough, P. A., Adam, A., Becker, C. R., Davidson, C., Lameire, N., Stacul, F., et al. (2006). Risk Prediction of Contrast-Induced Nephropathy. *Am J Cardiol* , 98[suppl]: 27K–36K.
38. McCullough, P. (2006). Outcomes of Contrast-Induced Nephropathy: Experience in Patients Undergoing Cardiovascular Intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* , 67: 335–343.
39. Misra, D., Leibowitz, K., Gowda, R. M., Shapiro, M., & Khan, I. A. (2004). Role of N-Acetylcysteine in Prevention of Contrast-Induced Nephropathy after Cardiovascular Procedures: A Meta-Analysis. *Clin. Cardiol.* , 27: 607–610.
40. Morikawa, S., Sone, T., Tsuboi, H., Mukawa, H., Morishima, I., Uesugi, M., et al. (2009). Renal Protective Effects and the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy by Atrial Natriuretic Peptide. *Am Coll Cardiol* , 53: 1040–6.

41. Nallamothu, B. K., Shojania, K. G., Saint, S., Hofer, T. P., Humes, H. D., Moscucci, M., et al. (2004). Is Acetylcysteine Effective in Preventing Contrast-Related Nephropathy? A Meta-analysis. *Am J Med.* , 117: 938–947.
42. Ng, T. M., Shurmur, S. W., Silver, M., Nissen, L. R., O’Leary, E. L., Rigmaiden, R. S., et al. (2005). Comparison of N-acetylcysteine and fenoldopam for preventing contrast-induced nephropathy (CAFCIN). *Int J Cardiol* , 109: 322 – 328.
43. Nomura, S., Taki, F., Tamagaki, K., Futatsuyama, M., Nishihara, S., Anzai, H., et al. (2010). Renal outcome of contrast-induced nephropathy after coronary angiography in patients with chronic kidney disease. *Int J Cardiol* , In-Press.
44. Ozcan, E. E., Guneri, S., Akdeniz, B., Akyllldlz, I. Z., Senaslan, O., Baris, N., et al. (2007). Sodium bicarbonate, N-acetylcysteine, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. A comparison of 3 regimens for protecting contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary procedures. A single-center prospective controlled. *Am Heart J* , 154: 539-44.
45. Pannu, N., Manns, B., Lee, H., & Tonelli, M. (2004). Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int* , 65: 1366–1374.
46. Patel, K., King, C. A., & Jovin, I. S. (2010). Angiotensin-converting enzyme inhibitors and their effects on contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization or percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Revasc Med* , In-Press.
47. Rashid, S. T., Salman, M., Myint, F., Baker, D. M., Agarwal, S., Sweny, P., et al. (2004). Prevention of contrast-induced nephropathy in vascular patients undergoing angiography: A randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine. *J Vasc Surg* , 40: 1136-41.

48. Roy, P., Raya, V., Okabe, T., Slottow, T. L., Steinberg, D. H., Smith, K., et al. (2008). Incidence, Predictors, and Outcomes of Post-Percutaneous Coronary Intervention Nephropathy in Patients With Diabetes Mellitus and Normal Baseline Serum Creatinine Levels. *Am J Cardiol* , 101: 1544 –1549.
49. Sanaei-Ardekani, M., Movahed, M.-R., Movafagh, S., & Ghahramani, N. (2005). Contrast-induced nephropathy: a review. *Cardiovasc Revasc Med* , 6: 82–88.
50. Solomon, R., & Deray, G. (2006). How to prevent contrast-induced nephropathy and manage risk patients: Practical recommendations. *Kidney Int* , 69: S51–S53.
51. Solomon, R., Werner, G., Mann, D., D'Elia, J., & Silva, P. (1994). Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med.* , 331: 1416-20.
52. Spargias, K., Alexopoulos, E., Kyrzopoulos, S., Iacovis, P., Greenwood, D. C., Manginas, A., et al. (2004). Ascorbic Acid Prevents Contrast-Mediated Nephropathy in Patients With Renal Dysfunction Undergoing Coronary Angiography or Intervention. *Circulation* , 110: 2837-2842.
53. Stacul, F., Adam, A., Becker, C. R., Davidson, C., Lameire, N., McCullough, P. A., et al. (2006). Strategies to Reduce the Risk of Contrast-Induced Nephropathy. *Am J Cardiol* , 98[*suppl*]: 59K–77K.
54. Stone, G. W., McCullough, P. A., Tumlin, J. A., Lepor, N. E., Madyoon, H., Murray, P., et al. (2003). Fenoldopam Mesylate for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy. *JAMA* , 290: 2284-2291.

55. Thiele, H., Hildebrand, L., Schirdewahn, C., Eitel, I., Adams, V., Fuernau, G., et al. (2010). 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. *J Am Coll Cardiol* , 55: 2201–9.
56. Toprak, O., & Cirit, M. (2006). Risk Factors for Contrast-Induced Nephropathy. *Kidney Blood Press Res* , 29: 84–93.
57. Toso, A., Maioli, M., Leoncini, M., Gallopin, M., Tedeschi, D., Micheletti, C., et al. (2010). Usefulness of Atorvastatin (80 mg) in Prevention of Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Chronic Renal Disease. *Am J Cardiol* , 105: 288 –292.
58. Trivedi, H., Daram, S., Szabo, A., Bartorelli, A. L., & Marenzi, G. (2009). High-dose N-acetylcysteine for the Prevention of Contrast-induced Nephropathy. *Am J Med* , 122: 874.e9-874.e15.
59. Tumlin, J. A., Wang, A., Murray, P. T., & Mathur, V. S. (2001). Fenoldopam mesylate blocks reductions in renal plasma flow after radiocontrast dye infusion: A pilot trial in the prevention of contrast nephropathy. *Am Heart J* , 143: 894-903.
60. Tumlin, J., Stacul, F., Adam, A., Becker, C. R., Davidson, C., Lameire, N., et al. (2006). Pathophysiology of Contrast-Induced Nephropathy. *Am J Cardiol* , 98[suppl]: 14K–20K.
61. Wang, A., Holcslaw, T., Bashore, T. M., Freed, M. I., Miller, D., Rudnick, M. R., et al. (2000). Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* , 57: 1675–1680.

62. Wessely, R., Koppa, T., Bradaric, C., Vorpahl, M., Braun, S., Schulz, S., et al. (2009). Choice of Contrast Medium in Patients With Impaired Renal Function Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Circ Cardiovasc Intervent.* , 2: 430-437.
63. Wong, G. T., & Irwin, M. G. (2007). Contrast-induced nephropathy. *Br J Anaesth* , 99: 474–83.
64. Xinwei, J., Xianghua, F., Jing, Z., Xinshun, G., Ling, X., Weize, F., et al. (2009). Comparison of Usefulness of Simvastatin 20 mg Versus 80 mg in Preventing Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* , 104: 519 –524.
65. Yoshida, S., Kamihata, H., Nakamura, S., Senoo, T., Manabe, K., Motohiro, M., et al. (2009). Prevention of contrast-induced nephropathy by chronic pravastatin treatment in patients with cardiovascular disease and renal insufficiency. *J Cardiol* , 54: 192—198.