

# O efeito protetor do bicarbonato de sódio na nefropatia induzida por contraste radiológico em ratos

PROTECTIVE EFFECT OF SODIUM BICARBONATE ON RADIOLOGICAL CONTRAST MEDIUM-INDUCED NEPHROPATHY IN RATS

EFFECTO PROTECTOR DEL BICARBONATO DE SODIO EN NEFROPATÍA INDUCIDA POR CONTRASTE RADIOLÓGICO EN RATONES

Maria de Fátima Fernandes Vattimo<sup>1</sup>, Juliana Guareschi dos Santos<sup>2</sup>

## RESUMO

Contrastes radiológicos iodados – CI são causa de lesão renal aguda – LRA. Avaliar o efeito renoprotetor do bicarbonato de sódio (Bic) sobre a função renal (clearance de creatinina, Jaffé, Clcr-ml/min/100g) e o perfil oxidativo (excreção de peróxidos, PU e de malondealdeído urinários, FOX-2 e TBARS, nmol/mgCr) em ratos com CI. Ratos machos adultos Wistar, 250-300g, tratados 1x/dia, por 5 dias, foram divididos nos grupos: Salina (solução salina 0,9%, 3ml/kg/dia, intraperitoneal-i.p.); CI (ioxitalamato de meglumina e sódio, 3ml/kg, i.p.); Bic+Salina (Bic 3ml/kg, i.p, 1 hora antes e 1 hora depois da Salina); Bic+CI (Bic 3ml/kg, i.p, 1 hora antes e 1 hora depois do CI). CI induziu LRA e o Bic confirmou seu efeito renoprotetor antioxidante (Clcr/TBARS/PU Salina: 0,59±0,03/0,11±0,02/1,29±0,24 vs Bic+Salina 0,58±0,03/0,13±0,02/1,32±0,64 vs CI 0,22±0,02<sup>A</sup>/0,19±0,02<sup>A</sup>/4,77±0,24<sup>A</sup> vs Bic+CI 0,51±0,04<sup>B</sup>/0,13±0,3<sup>B</sup>/1,80±0,04<sup>B</sup>, A/B p<0,05). O Bic confirmou efeito protetor na LRA por CI, podendo ser considerado como possibilidade terapêutica para pacientes submetidos a CI.

## DESCRITORES

Lesão renal aguda  
Meios de contraste  
Iodo  
Bicarbonato de sódio  
Terapêutica

## ABSTRACT

Radiological iodinated contrasts (IC) agents cause acute kidney injury (AKI). To evaluate the renoprotective effect of sodium bicarbonate (Bic) on renal function (creatinine clearance [Clcr], Jaffé, and Clcr mL·min<sup>-1</sup>×100 g<sup>-1</sup>) and the oxidative profile (peroxide excretion, urinary peroxides, urinary malondialdehyde, FOX-2 expression, and thiobarbituric acid reactive substance [TBARS; nmol/mg Cr]) in rats treated with an IC agent. Adult male Wistar rats weighing 250–300 g were treated once daily for 5 days with one of the following treatments: saline (0.9%, 3 mL·kg<sup>-1</sup>×day<sup>-1</sup> intraperitoneally [i.p.]), IC agent (sodium and meglumine ioxitalamate, 3 mL/kg, i.p.), Bic + Saline (3-mL/kg Bic, i.p., 1 h before and after saline treatment), and Bic + IC (3-mL/kg Bic, i.p., 1 h before and after the IC treatment). The IC agent induced AKI, and the antioxidant renoprotective effect of Bic was confirmed (Clcr/TBARS/urinary peroxide: saline group, 0.59±0.03/0.11±0.02/1.29±0.24; Bic+Saline group, 0.58±0.03/0.13±0.02/1.32±0.64; IC group, 0.22±0.02/0.19±0.02/4.77±0.24; Bic+CI group, 0.51±0.04/0.13±0.3/1.80±0.04; p<0.05). The protective effect of Bic in the IC-induced AKI was confirmed; hence, Bic administration may be considered as a therapeutic option for patients undergoing IC-enhanced radiography.

## DESCRIPTORS

Acute kidney injury  
Contrast media  
Iodine  
Sodium bicarbonate  
Therapeutics

## RESUMEN

Contrastes radiológicos iodados - CI son causa de lesión renal aguda-LRA. Evaluar el efecto renoprotector del bicarbonato de sodio (Bic) en la función renal (clearance de creatinina, Jaffé, Clcr-ml/min/100g) y el perfil oxidativo (excreción de peróxidos, PU y de malondealdeído urinarios, FOX-2 e TBARS, nmol/mgCr) en ratones con CI. Ratones machos adultos Wistar, 250-300g, tratados 1x/día durante 5 días, fueron divididos en grupos: Salina (solución salina 0,9%, 3ml/kg/día, intraperitoneal-i.p.); CI (ioxitalamato de meglumina y sodio, 3ml/kg, i.p.); Bic+Salina (Bic 3ml/kg, i.p, 1 hora antes y 1 hora después de la Salina); Bic+CI (Bic 3ml/kg, i.p, 1 hora antes y 1 hora después del CI). CI indujo LRA y el Bic confirmó su efecto renoprotector antioxidante (Clcr/TBARS/PU Salina: 0,59±0,03/0,11±0,02/1,29±0,24 vs Bic+Salina 0,58±0,03/0,13±0,02/1,32±0,64 vs CI 0,22±0,02<sup>A</sup>/0,19±0,02<sup>A</sup>/4,77±0,24<sup>A</sup> vs Bic+CI 0,51±0,04<sup>B</sup>/0,13±0,3<sup>B</sup>/1,80±0,04<sup>B</sup>, A/B p<0,05). El Bic confirmó efecto protector en la LRA por CI, pudiendo considerárselo posibilidad terapêutica para pacientes sometidos a CI.

## DESCRIPTORES

Lesión renal aguda  
Medios de contraste  
Yodo  
Bicarbonato de sódio  
Terapêutica

<sup>1</sup> Professora Associada do Departamento de Enfermagem Médico-Cirúrgica da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil. nephron@usp.br <sup>2</sup> Graduanda da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo. Bolsista FAPESP. São Paulo, SP, Brasil. julianaguaschi@ig.com.br

## INTRODUÇÃO

A lesão renal aguda (LRA) é uma complicação que apresenta alta incidência em pacientes de Unidades de Terapia Intensiva (UTI), com uma variação de 17 a 35% dos casos. Caracteriza-se por elevados índices de morbidade e mortalidade, que variam de 50 a 90%, taxas que não apresentam melhora significativa há pelo menos duas décadas<sup>(1)</sup>. Esses dados tão significativos têm justificado investimentos contínuos em estudos que permitam elucidar sua intimidade fisiopatológica.

Alguns avanços já podem ser observados na clínica quando da aplicação da nova nomenclatura diagnóstica em que foram revalidados novos marcadores biológicos e propostos sistemas de classificação da gravidade da lesão. Essas iniciativas confirmaram que somente medidas que permitirem abordar o paciente de forma profilática poderão trazer algum alento para a epidemiologia dessa lesão, como, por exemplo, a identificação de agentes que demonstrem papel protetor na LRA.

A complexidade das patologias e os avanços científicos dos métodos diagnósticos e terapêuticos, que aumentam a sobrevivência da população, induzem ao uso de fármacos. Agentes nefrotóxicos, apesar da desvantagem do desenvolvimento de LRA, são essenciais não só no tratamento de doenças, como infecções bacterianas, inflamações e câncer, mas também em seu diagnóstico, como no caso de exames de imagem que utilizam meios de contraste radiológicos a base de iodo. Atualmente, tais agentes são considerados o segundo maior agente nefrotóxico usado na prática clínica, o que evidencia sua relevância para evolução de uma disfunção renal.

Os contrastes iodados (CI) são amplamente utilizados no diagnóstico. Destaca-se seu uso na cinecoronariangiografia, na urografia intravenosa, na tomografia computadorizada e na mielografia. Sabe-se que esses compostos absorvem radiação dos recursos diagnósticos de forma proporcional à concentração de iodo em sua solução. Essa constituição dificulta a interação com o organismo. No entanto, na prática clínica tem-se constatado seus efeitos colaterais, como reações de hipersensibilidade sistêmica, efeitos vasculares, reações adversas cardíacas e renais. No que se refere ao rim, a nefropatia induzida por contraste iodado (NIC) tem tomado dimensões clínicas alarmantes, sendo considerada no cenário atual a terceira causa de lesão renal aguda em ambiente hospitalar<sup>(2)</sup>.

Sabe-se que a severidade dos efeitos colaterais depende do volume infundido, da natureza do composto e, significativamente, da existência prévia de fatores de riscos. Estudos levam a crer que, numa comparação entre os fatores que predispoem aos efeitos indesejáveis dos radiocontrastes, o volume prevalece sobre os demais.

Um estudo<sup>(3)</sup>, com dois grupos de pacientes, verificou que aquele com diabetes como fator de risco e no qual não se restringiu o volume administrado do CI, a prevalência de LRA foi de 26%. Por outro lado, o grupo com valores de creatinina sérica maiores que 1,8 mg/dl e para o qual o volume de CI administrado foi menor, evoluiu com 2% de LR<sup>(3)</sup>.

Outros estudos têm confirmado esses achados e diversas recomendações sobre a dose têm sido divulgadas a fim de controlar seus efeitos indesejáveis<sup>(4,5)</sup>. Esses limites devem nortear o uso dos contrastes para métodos diagnósticos com o objetivo de resguardar a função renal. Contudo, na prática, tais limites são desconhecidos, não são aplicados ou são deliberadamente ultrapassados para otimizar as imagens.

Os CI apresentam características físico-químicas que permitem classificá-los segundo a dissociação em água (iônicos ou não iônicos), a concentração de iodo, o tamanho da molécula (monômero ou dímero) e sua osmolaridade em relação à solução (alta, baixa ou iso-osmolar)<sup>(6)</sup>. Assim, os CI são classificados em quatro tipos: iônicos de alta osmolaridade, iônicos de baixa osmolaridade, não iônicos de baixa osmolaridade e não iônicos iso-osmolares. Entre tantas características físico-químicas, a osmolaridade da solução é, em princípio, a que mais está relacionada ao risco de nefrotoxicidade<sup>(7)</sup>.

Ainda não é possível afirmar a superioridade dos CI de baixa osmolaridade em termos de toxicidade. Observou-se que, quando administrados em pacientes com função renal normal e na ausência de outros fatores, o risco de nefrotoxicidade era igual após o uso de ambos os agentes contrastados, tanto o de alta, quanto o de baixa osmolaridade. A vantagem dos CI de baixa osmolaridade foi evidenciada quando usados em pacientes com insuficiência renal prévia ou outros fatores de risco, que apresentaram menor incidência de LRA quando o CI de baixa osmolaridade foi administrado<sup>(8)</sup>.

A incidência de NIC, em torno de 10% dos pacientes hospitalizados<sup>(3)</sup>, pode aumentar para mais de 50% quando o paciente apresenta fatores de risco<sup>(9)</sup>, sendo que um dos fatores de maior impacto é a creatinina sérica elevada<sup>(9)</sup>.

Além da creatinina, outros fatores contribuem para a ocorrência de LRA, destacando-se: idade avançada, desidratação, administração concomitante de drogas nefrotóxicas, grande volume de contraste administrado, contraste do tipo hiperosmolar por via endovenosa ou arterial (angiografia cardíaca e da aorta abdominal), re-exposição ao contraste em intervalo curto de tempo, ou ainda patologias como mieloma múltiplo, insuficiência cardíaca e hepática, glomerulopatias, hipertensão arterial sistêmica<sup>(10)</sup>. Considerando que pacientes que necessitam de intervenção diagnóstica com o uso de contraste dificilmente estão livres de todos os

**No que se refere ao rim, a nefropatia induzida por contraste iodado (NIC) tem tomado dimensões clínicas alarmantes, sendo considerada no cenário atual a terceira causa de lesão renal aguda em ambiente hospitalar.**

fatores acima, não é surpreendente que o número de casos de nefrotoxicidade por CI seja tão preocupante.

A NIC é caracterizada pelo declínio agudo da função renal com aumento relativo de 25% ou absoluto 0,5mg/dl da creatinina sérica em relação aos níveis prévios ou aumentos da creatinina sérica de 50% ou 1 mg/dl<sup>(2)</sup> de 24 a 48 horas ou de 72 horas a 7 dias após a administração do agente, na ausência de outras causas, com duração desses níveis de dois a cinco dias e retorno aos níveis basais anteriores em 10 a 14 dias para os casos mais leves e de 14 a 21 dias para os mais graves<sup>(2,8-9)</sup>. As complicações podem incluir desde discretas alterações transitórias da creatinina até a evolução para terapia renal substitutiva, temporária ou permanente<sup>(2,8,10)</sup>, ou ainda o alarmante prognóstico de mortalidade de 34%.

Os mecanismos fisiopatológicos da NIC em humanos são complexos e não estão totalmente compreendidos. Estudos confirmam sua patogênese multifatorial. A ação conjunta da hipoxemia seletiva, dada pela vasoconstrição glomerular, assim como a obstrução e a lesão tubular direta decorrente de precipitação de proteínas e mecanismos oxidativos, parecem descrever de forma mais coerente e aceitável a fisiopatologia dessa lesão<sup>(11-12)</sup>. A dissociação completa dos efeitos da lesão tubular dos efeitos secundários da isquemia renal é de difícil realização na clínica e também em modelos animais<sup>(3)</sup>.

Diante dessas complicações, o fortalecimento das medidas profiláticas para a prevenção da NIC revigora-se, pois a maioria dos procedimentos que utiliza os meios contrastados é programada, portanto, passível da identificação das características causadoras desse quadro por meio de anamnese e exame físico. Essa atenção possibilita a adoção de medidas preventivas, tais como ajuste do volume do contraste, escolha da natureza do composto, cuidados de hidratação antes e após o exame, restrição ao uso concomitante de drogas antiinflamatórias não-hormonais e outras drogas nefrotóxicas<sup>(13)</sup> e exposição repetida ao agente radiológico em intervalos curtos de tempo. Contudo, considerando que a exclusão dos fatores de risco é quase impraticável nos cenários clínicos de urgência diagnóstica, medidas terapêuticas de prevenção tornam-se as únicas alternativas.

Algumas manobras farmacológicas tomaram forma na clínica objetivando mudar o tripé urgência, necessidade e risco não modificável. Dentre elas destacam-se o uso de diuréticos (furosemida/ manitol/captopril), o fenoldopan, o peptídeo atrial natriurético, os bloqueadores do canal de cálcio, os antagonistas não seletivos de receptor de endotelina e, com mais dados disponíveis, os antioxidantes (N-Acetilcisteína, bicarbonato de sódio).

O interesse deste estudo é o efeito antioxidante do bicarbonato de sódio. Isso se deve a sua superioridade frente à solução comumente utilizada, o cloreto de sódio 0,9%<sup>(14-15)</sup>. Essa superioridade pode ser justificada pelo efeito protetor

do bicarbonato de sódio no fluido intratubular, reduzindo a formação de radicais livres<sup>(2,12)</sup>. Essa característica antioxidante do bicarbonato de sódio ressalta sua expressão preventiva na LRA pelos CI e pode traduzir-se em benefício clínico significativo em intervenções diagnósticas.

Considerando a alta prevalência da NIC e a dificuldade de estabelecer medidas preventivas consistentes, continuam em foco as investigações sobre fármacos capazes de atenuar essa complicação, com destaque mais recente para o bicarbonato de sódio, pelas evidências já mencionadas.

Em se tratando de aspectos preventivos o enfermeiro torna-se o personagem principal para atuar nessa ação de promoção da saúde em diferentes ambientes clínicos. Nas UTI, onde os pacientes com LRA normalmente estão alocados, esse profissionais têm a oportunidade de aprimorar os cuidados tanto de prevenção de riscos, quanto de resgate de funções orgânicas por meio do conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas síndromes agudas e de aprimoramento das habilidades técnico-científicas. O detalhamento desses mecanismos e das possíveis interferências de fármacos nos cuidados intensivos ao paciente em risco ou com LRA terão impacto na epidemiologia dessa doença.

Além disso, a imersão em diferentes linhas de pesquisa, como os modelos experimentais com animais, como proposto neste estudo, possibilitará ao cenário acadêmico da enfermagem aumentar a abrangência de sua ciência e ampliar as possibilidades de divulgação desses resultados.

O objetivo deste estudo foi mensurar a função e o perfil oxidativo renal de ratos tratados com contraste radiológico iodado, por meio do clearance de creatinina, da mensuração de peróxidos e malondealdeído urinários e verificar o efeito do tratamento com bicarbonato de sódio sobre a função e o perfil oxidativo renal de ratos tratados com contraste radiológico iodado, por meio das metodologias citadas.

## MÉTODO

Estudo quantitativo, com delineamento experimental, aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de São Paulo, sob protocolo nº 43/O8/CEEA e realizado no Laboratório de Pesquisa Experimental com Modelos Animais (LEMA) da Escola de Enfermagem da USP.

Utilizou-se bicarbonato de sódio 8,4% (Farmácia de manipulação terapêutica e homeopatia Herbes Naturelles), contraste Telebrix Coronar iodado ioxitalamato de meglumina e de sódio (IMS) 100ml (50Cueber) e ratos machos, adultos, Wistar, pesando entre 250 a 300 gramas, distribuídos em quatro grupos:

- Salina (controle): recebeu 3ml/kg/dia de solução salina 0,9% (SF) intraperitoneal (i.p.), uma vez ao dia (1x/d), por cinco dias.

- Bicarbonato+ Salina (Bic+Salina): recebeu 3ml/kg/dia de bicarbonato de sódio, uma hora antes e uma hora após da administração da solução salina a 0,9 % (SF), 3ml/kg/dia 1x/d, por cinco dias.

- Contraste Iodado (CI) : recebeu 3ml/kg/dia de contraste iodado ioxitalamato de meglumina e de sódio (IMS) i.p. 1x/d, por cinco dias.

- Bicarbonato + CI (Bic+CI): recebeu 3ml/kg/dia de bicarbonato de sódio, uma hora antes e uma hora após da administração de contraste iodado ioxitalamato de meglumina e de sódio (IMS) i.p. 1x/d, por cinco dias.

Todos os grupos receberam os fármacos no mesmo horário, tiveram livre acesso a água e ração padronizadas e permaneceram em condições térmicas adequadas. No quinto dia de tratamento, após ter(em) sido administrado(s) o(s) medicamento(s), os animais foram colocados em gaiola metabólica para coleta de urina de 24 horas para posterior verificação do clearance de creatinina pelo método de Jaffé<sup>(10)</sup>, por meio de espectrofotometria com absorvância de 520nm. O clearance de creatinina, com mensuração da creatinina plasmática e urinária, foi utilizado como parâmetro para avaliação da função renal global.

Após 24h em gaiola metabólica, os animais foram submetidos a anestesia para punção da aorta abdominal por laparotomia. Foram coletados aproximadamente 10 ml de sangue aórtico que foi a amostra destinada à mensuração da creatinina plasmática. Ao final dos procedimentos, os animais foram sacrificados de acordo com as normas de recomendação para utilização de animais experimentais.

O perfil oxidativo foi interpretado pelos valores de peróxidos e malonaldeído urinários. A mensuração de peróxidos na urina foi realizada pelo método Fox-2, que consiste em determinar os níveis de hidroperóxido pelo método ferro-xilenol orange (XO) que apresenta alta seletividade com íons ferro. Essa reação produz uma coloração azul-arroxeadada e sua leitura é possível por meio de espectrofotometria em absorvância de 560nm. Os valores foram calculados pelo coeficiente para peróxidos urinários de  $4.3 \times 10^4 \text{ Mcm}^{-1}$  e estabilizados para grama de creatinina urinária<sup>(10)</sup>.

A dosagem de TBARS (substância reativas com ácido tiobarbitúrico) foi utilizada para mensurar a excreção urinária de malonaldeído (MDA). O MDA é um dos aldeídos frequentemente analisados em métodos analíticos quantitativos e qualitativos para determinação dos índices de peroxidação lipídica. O MDA é um dos principais produtos da cascata de peroxidação lipídica e pode ser detectado por vários métodos, dentre eles o uso da luz ultravioleta em sistema de cromoterapia de alta pressão (HPLC) e também do ácido tiobarbitúrico, que reage com várias substâncias, dentre elas o MDA (TBARS)<sup>(16)</sup>.

Foram utilizados os testes de Análise de Variância (ANOVA) e o Teste de Comparações Múltiplas de Tukey entre os grupos.

## RESULTADOS

Os resultados estão apresentados em tabelas contendo média e desvio padrão. O nível de significância adotado foi de 0,05. Os dados da Tabela 1 demonstram que não houve variações significantes de P (Peso) e U (Fluxo Urinário) entre os grupos.

**Tabela 1** - Resultados de peso corporal, fluxo urinário e função renal global dos grupos Salina, Bic+Salina, CI, Bic+CI - São Paulo, 2011

Grupos	n	P gramas	U ml/min	Clcr/100 g ml/min
Salina	9	253±14	0,0137±0,0004	0,59±0,03
Bic+Salina	9	251±9	0,0142±0,0004	0,58±0,03
CI	9	255±8	0,0088±0,0009	0,22±0,02 <sup>A</sup>
Bic+CI	5	252±14	0,0135±0,0004	0,51±0,04 <sup>B</sup>

Sendo: P (peso corporal), U (fluxo urinário) e Clcr/100g (clearance de creatinina/100g de peso corporal).

Os dados representam média ± erro padrão

<sup>A</sup> p<0,05 vs SALINA

<sup>B</sup> p<0,05 vs CI

Os resultados demonstram que os grupos Salina e Bic+Salina não apresentaram diferença das médias de Clcr/100g (0,59±0,03 vs 0,58±0,03), indicando que a administração de Bic não determinou comprometimento da função renal desses animais. Assim, o grupo Bic+Salina foi tomado como controle para este estudo.

O grupo de ratos que recebeu apenas contraste iodado (CI) apresentou redução relevante da taxa de filtração glomerular quando comparado com grupo Salina, visto pela média do Clcr/100g, que foi significativamente menor (0,22±0,02<sup>A</sup> vs 0,59±0,03). Esse fato confirmou o episódio de nefrotoxicidade por CI com manutenção do fluxo urinário.

Comparando o grupo de animais tratados somente com contraste (CI) com os que receberam pré-tratamento por cinco dias com Bic (Bic+CI), observou-se melhora significativa da média do Clcr/100g, de 43% (0,22±0,02<sup>A</sup> vs 0,51±0,04<sup>B</sup>), confirmando efeito renoprotetor do antioxidante Bic, quando administrado antes e após o tratamento com CI.

**Tabela 2** - Resultados referentes aos valores de TBARS urinários dos grupos Salina, Bic+Salina, CI, Bic+CI - São Paulo, 2011

Grupos	n	TBARS nmol/mgCr
Salina	9	0,11±0,02
Bic+Salina	9	0,13±0,02
CI	9	0,19±0,02 <sup>A</sup>
Bic+CI	5	0,13±0,03

Os dados representam média ± erro padrão

<sup>A</sup> p<0,05 vs SALINA

<sup>B</sup> p<0,05 vs CI

O resultado de peróxidos urinários (PU) avaliado por meio do método FOX II demonstrou que o grupo CI apresentou média de PU 3,6 vezes maior do que o grupo Salina ( $4,77 \pm 0,24^A$  vs  $1,29 \pm 0,24$ ). O contrário pode ser observado no grupo que recebeu pré-tratamento com Bic (Bic+CI), que manteve média 2,6 vezes menor e significativamente mais reduzida em comparação ao grupo CI ( $1,80 \pm 0,04^B$  vs  $4,77 \pm 0,24^A$ ).

**Tabela 3** - Resultados referentes aos valores de peróxidos urinários dos grupos: Salina, Bic+Salina, CI, Bic+CI - São Paulo, 2011

Grupos	n	FOX II nmol/mgCr
Salina	9	$1,29 \pm 0,24$
Bic+Salina	9	$1,32 \pm 0,64$
CI	9	$4,77 \pm 0,24^A$
Bic+CI	5	$1,80 \pm 0,04^B$

Os dados representam média  $\pm$  erro padrão

<sup>A</sup>  $p < 0,05$  vs SALINA

<sup>B</sup>  $p < 0,05$  vs CI

O perfil oxidativo avaliado neste estudo por meio da mensuração de malondealdeído (TBARs) urinário apresentou-se significativamente maior no grupo tratado exclusivamente com CI em comparação com os animais do grupo Salina ( $0,19 \pm 0,02^A$  vs  $0,11 \pm 0,02$ ). Esse fato reiterou que a LRA por CI tem componente oxidante em sua fisiopatologia. Por outro lado, como esperado, o grupo previamente tratado com Bic (Bic+CI) apresentou-se semelhante ao grupo controle nesse parâmetro (Bic+Salina) ( $0,13 \pm 0,02$  vs  $0,13 \pm 0,02$ ).

## DISCUSSÃO

Os contrastes iodados (CI) são amplamente utilizados na prática clínica como auxílio diagnóstico e seus efeitos deletérios são bastante conhecidos<sup>(3)</sup>. Um exemplo é a NIC, atualmente a terceira causa de LRA intra-hospitalar, que apresenta uma alarmante taxa de mortalidade de 34%<sup>(13)</sup>.

Diversos estudos mostram que a fisiopatologia da NIC é multifatorial, uma combinação sinérgica tanto de fatores vasculares, em decorrência da vasoconstrição glomerular, e também tubulares, associados ao dano celular por toxicidade direta, obstrução tubular e alterações osmóticas<sup>(3,12)</sup>. Várias causas têm sido descritas para a ocorrência desses fatores vasculares e tubulares, como o aumento de agentes vasoconstritores (endotelina, angiotensina II), diminuição de vasodilatadores (óxido nítrico, prostaglandinas) e também a formação de espécies reativas de oxigênio (ErOs).

ErOs são produzidos naturalmente e continuamente em pequenas quantidades pelo organismo em processos metabólicos oxidativos<sup>(16)</sup>. São gerados no citoplasma, nas mitocôndrias ou na membrana, pela ação catalítica de enzimas, durante os processos de transferência de elétrons que ocorrem no metabolismo celular, e pela exposição a fatores exógenos<sup>(17)</sup>. Em condições normais, esses radicais livres são de extrema utilidade e fundamentais para o crescimento

e adaptação celular, ativação do sistema imunológico, desintoxicação de drogas e produção do fator relaxante derivado do endotélio, o óxido nítrico<sup>(16)</sup>.

Quando essas substâncias encontram-se em altas concentrações na corrente sanguínea, tornam-se os principais mediadores de lesões em nível tissular, decorrente dos danos causados pelas proteínas e ao DNA e celular pela peroxidação lipídica da membrana, desenvolvendo tanto nos tecidos como nas células o que se denomina de *stress oxidativo*, quando há uma produção exacerbada de EROs ou uma redução na geração antioxidante e talvez uma combinação dessas duas causas<sup>(18)</sup>.

O modelo experimental de lesão renal aguda reproduzido neste estudo buscou, por meio da administração de CI em ratos, confirmar tanto a ocorrência da NIC, mostrada por meio da redução significativa do clearance de creatinina do grupo (CI), como também a participação do mecanismo oxidativo, pela elevação significativa dos marcadores de lesão celular, malondealdeído e peróxidos urinários, ambos exemplos de marcadores de *stress oxidativo*.

Complicações no organismo geradas por esse *stress oxidativo* incluem desde simples alterações discretas na função renal até quadros renais mais graves. De 13 a 50% dos pacientes que evoluem para diálise necessitam de terapia renal substitutiva permanentemente<sup>(10)</sup>. Porém, a escolha de estratégias tradicionais de tratamento, como os métodos de substituição de função, não tem apresentado resultado satisfatório no impacto na epidemiologia da lesão, visto que há persistência das taxas de mortalidade por LRA por mais de duas décadas, o que reforça a necessidade de estudos com abordagem preventiva.

Nos últimos anos, os agentes antioxidantes tem se destacado nesse campo e, mais recentemente, o uso do bicarbonato de sódio vem se afirmando com uma possibilidade terapêutica interessante. Em virtude disso, avaliar o efeito de antioxidantes como o bicarbonato de sódio pode ser uma maneira promissora de prevenir ou reduzir a NIC<sup>(19)</sup>. Isso porque diversos estudos demonstram sua atuação no fluido intratubular, diminuindo a formação de radicais livres gerada pelo contato do contraste com os túbulos renais<sup>(3,11)</sup>.

Evidências científicas mostram a superioridade da solução BIC frente a de cloreto de sódio a 0,9%. Em um estudo prospectivo, randomizado, a utilização dessas substâncias em concentração de 154 mEq/l em 119 indivíduos com creatinina sérica maior ou igual a 1,1 mg/dl, obteve 13,6% dos pacientes com desenvolvimento de NIC com o uso preventivo de cloreto de sódio e apenas 1,7% com o uso de bicarbonato de sódio<sup>(19)</sup>.

No presente estudo, a função preventiva do BIC foi evidenciada ao se comparar o grupo de animais tratados somente com contraste (CI) com os que receberam pré-tratamento com Bic (Bic+CI), nos quais houve uma melhora de 43% da média do Clcr/100g, confirmando o efeito renoprotetor do antioxidante Bic quando administrado antes e após o tratamento com CI, tornando assim significativa e destacada a

pesquisa, já que a amostra para o grupo previamente tratado foi menor do que aquele que desenvolveu NIC, em virtude de ser suficiente para análise estatística.

A renoproteção é fundamental para que o paciente crítico de UTI, que já apresenta diversos fatores de risco e instabilidades hemodinâmicas que predispõem ao desenvolvimento da NIC, para que este não faça parte das estatísticas das elevadas taxas de mortalidade e morbidade. A NIC, por sua vez, pode vir a exigir uma terapia dialítica ou até um transplante renal.

Por fim, é válido reforçar que conhecimento acerca dos mecanismos e o estímulo ao uso preventivo de antioxidantes como o bicarbonato de sódio em situações de risco para LRA, como a NIC, são ações do enfermeiro em favor

da segurança do paciente e também um método seguro, prático, barato e simples.

## CONCLUSÃO

O presente estudo confirmou o efeito nefrotóxico do radiocontraste iodado com a redução significativa da função renal, ilustrada pelo clearance de creatinina.

A renoproteção significativa do Bic, administrado antes e após CI, evidenciada pelo clearance superior ao do CI, e sua ação como antioxidante, demonstrada pela redução dos marcadores de lesão celular, sugerem que o mecanismo oxidativo é um dos componentes da lesão renal aguda induzida pelo CI.

## REFERÊNCIAS

1. Bernardina LD, Diccini S, Belasco AGS, Bittencourt ARC, Barbosa DA. The clinical outcome of patients with acute renal failure in intensive care unit. *Acta Paul Enferm.* 2008;21(n.esp):174-8.
2. Serau LF, Bonvechio D, Santo ACMD, Tjeng R. Contrast induced nephropathy. *Persp Med.* 2006;17(1):45-8.
3. Ultramari FT, Bueno RRL, Cunha CLP, Andrade PMP, Nercolini DC, Tarastchuk JCE, et al. Contrast media-induced nephropathy following diagnostic and therapeutic cardiac catheterization. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(3):378-90.
4. Machado MC, Castagna MTV, Reis G, Motta MS, Oliveira JV, Oliveira AL, et al. Nefropatia por radiocontraste: tendências atuais. *Rev Bras Cardiol Invasiva.* 2003;11(4):27-30.
5. Inda Filho AJA. Nefropatia induzida por contraste: podemos prevenir? *J Bras Nefrol.* 2004;26(2):84-95.
6. Santos AP, Gaivão AM, Tavares A, Ferreira S. Iodinated contrast agents. *Acta Med Portugal.* 2009;22(3):261-74.
7. Gomes VO, Tabajara C, Hickmann P, Perez-Alva J, Brito Jr F, Almeida B, et al. Hidratação com bicarbonato de sódio na prevenção de nefropatia por contraste em pacientes diabéticos: subanálise de ensaio clínico multicêntrico. *Rev Bras Cardiol Invasiva.* 2008;16(4):434-8.
8. Andrade L. Insuficiência renal aguda nefrotoxicidade induzida pelo radiocontraste *J Bras Nefrol.* 1997;19(2):208-11.
9. Costa JAC, Vieira-Neto OM, Moysés Neto MM. Insuficiência renal aguda. In: *Simpósio Urgências e Emergências em Clínica Médica. Medicina (Ribeirão Preto).* 2003;36:307-24.
10. Pinto CF, Watanabe M, Vattimo MF. Hydration and N-acetylcysteine in acute renal failure caused by iodinated contrast medium: an experiment with rats. *J Nephrol.* 2008;21(5):783-8.
11. Heyman SN, Rosen S, Kahamaisi M, Ideé JM, Rosenberger C. Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy. *Invest Radiol* 2010;45(4):188-95.
12. Hsu SP, Tsai TJ, Chien CT. Ioxitalamate induces renal tubular apoptosis via activation of renal efferent nerve-mediated adrenergic signaling, rennin activity and reactive oxygen species production in rats. *Toxicol Sci.* 2010;114(1):149-58.
13. Oliveira VCR, Tejos CR, Hosaka EM, Andrade SC, Araújo M, Vattimo MFF. Influence of the dose regimen on the gentamicin nephrotoxicity in rats. *Rev Esc Enferm USP.* 2001;35(2):200-4.
14. Santos LM, Haijar LA, Galas FRB, Fernandes Júnior CJ, Auler Júnior JOC. Proteção renal na Unidade de Terapia Intensiva Cirúrgica. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2006;18(3):282-91.
15. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291(19):2328-34.
16. Lima ES, Abdalla DSP. Peroxidação lipídica: mecanismos e avaliação em amostras biológicas. *Braz J Pharm Sci.* 2001;37(3):293-303.
17. Schneider CD, Oliveira AR. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. *Rev Bras Med Esporte.* 2004;10(4):308-13.
18. Bianchi MLP, Antune LMG. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. *Rev Nutr.* 1999;12(2):123-30.
19. Gomes VO, Tabajara C, Hickmann P, Perez-Alva JC, Brito Jr F, Almeida B, et al. Hidratação com bicarbonato de sódio na prevenção de nefropatia induzida por contraste em pacientes diabéticos: subanálise de ensaio clínico multicêntrico. *Rev Bras Cardiol Invasiva.* 2008;16(4):434-8.

### Agradecimentos

À FAPESP pelo subsídio recebido para a realização deste estudo (Processo FAPESP 2010/01008-7).