

## **Insuficiência renal aguda induzida pelo contraste em pacientes submetidos à cineangiocoronariografia – análise dos métodos de prevenção\***

### **Radiocontrast - induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography – analysis of protective methods**

**Alexandre de Matos Soeiro<sup>(1)</sup>, Alexandre Stievano Carlos<sup>(1)</sup>,  
Carlos Henrique Chirnev Felício<sup>(1)</sup>, Daniel Petkevicius Luz<sup>(1)</sup>,  
Johnny Leandro Conduta Borda Aldunate<sup>(1)</sup>,  
Richard Halti Cabral<sup>(2)</sup>**

Soeiro AM, Carlos AS, Felício CHC, Luz DP, Aldunate JLCB, Cabral RH. Insuficiência renal aguda induzida pelo contraste em pacientes submetidos à cineangiocoronariografia - análise dos métodos de prevenção. Rev Med (São Paulo). 2005 abr.-jun.;84(2):72-81.

**RESUMO:** A insuficiência renal aguda induzida por contraste (IRAIC) é considerada, atualmente, uma importante causa de disfunção renal em pacientes hospitalizados submetidos à cinecoronarioangiografia (CAG). Este achado adquire maior importância quando se verifica que a IRAIC é responsável por um aumento significativo dos índices de morbidade e mortalidade hospitalar. Com o objetivo de evidenciar as principais formas de prevenção e tratamento da IRAIC, realizou-se uma revisão bibliográfica ampla, utilizando as principais bases de dados internacionais. A adoção de medidas de prevenção da instalação da IRAIC como, a utilização de N-acetil-cisteína ou do fenoldopam antes da injeção do contraste, foi o método que melhor repercutiu na sobrevivência dos pacientes estudados, principalmente naqueles que são diabéticos ou que apresentam algum prejuízo da função renal.

**DESCRITORES:** Meios de contraste/efeitos adversos. Cineangiografia. Insuficiência renal aguda/prevenção e controle. Nefroparias/induzido quimicamente.

---

\* 1º lugar, área: Monografia, 2003.

<sup>(1)</sup> Alunos da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

<sup>(2)</sup> Orientador.

**Endereço para correspondência:** Av. Dr. Augusto de Toledo nº 630, apto. 111. CEP: 09540-080. São Caetano do Sul, SP.

## INTRODUÇÃO

### Definição

**A** insuficiência renal aguda induzida por contraste (IRAIC) é definida como um aumento de pelo menos 0,5mg/dl na concentração sérica de creatinina ou por um aumento maior ou igual a 25% do seu valor basal, num intervalo de 48 horas após a administração do contraste iodado, excluindo-se outras possíveis causas de sua elevação<sup>1-6,8-10,12-23,26,28-33,35-40</sup>. Geralmente é relatado um pico do nível sérico de creatinina entre 2 a 5 dias após a utilização do contraste<sup>3,22,33</sup>, e que leva cerca de 3 a 5 dias para retornar ao nível basal<sup>9</sup>. Durante este período que caracteriza a IRAIC, muitos pacientes acabam apresentando-se assintomáticos, porém outros acabam necessitando de hemodiálise, em especial, aqueles portadores de outras doenças<sup>30</sup>.

### Epidemiologia

A IRAIC é atualmente considerada a terceira maior causa de insuficiência renal aguda (IRA) em pacientes hospitalizados<sup>10,14,15,22,30,32</sup>. Em pessoas sem fatores de risco evidentes para o desenvolvimento de IRA, a IRAIC apresenta uma incidência de 1% a 7%<sup>4,19,29,30</sup>, enquanto que nos pacientes portadores de algum fator de risco, como o diabetes mellitus e a insuficiência renal crônica, estes índices variam de 10% a 58%<sup>2,4,5,14,15,17,18,19,30,34,39</sup>. Jevnikav et al.<sup>13</sup> relatam a ocorrência de IRAIC em até 70% destes pacientes<sup>13</sup>.

Devido à IRAIC, os pacientes apresentam maior número de comorbidades e maior mortalidade<sup>2,3,5,6,9,17-19,39</sup>. Com isso, observa-se um elevado índice de complicações como sepse, sangramentos, e insuficiência respiratória<sup>3</sup>, além de um aumento nos custos e no tempo de internação hospitalar<sup>2,3,5,6,9,17,18,19,28,39</sup>. Os índices de mortalidade em pacientes que desenvolvem IRAIC oscilam em torno de 35%<sup>2,6</sup>. Allaqaband et al.<sup>2</sup> relatam uma taxa de mortalidade média de 35%, sendo que a mortalidade hospitalar chega a 25% nos pacientes que necessitam de diálise, evoluindo até 55% após um ano<sup>2</sup>. Briguori et al.<sup>6</sup> também descrevem um índice de mortalidade em dois anos de 19%<sup>6</sup>, demonstrando o impacto da IRAIC no prognóstico, na sobrevida, e na qualidade de vida dos pacientes.

Vários estudos mostram que a ocorrência da IRAIC está fortemente relacionada a alguns fatores

de risco, sendo os mais importantes: diabetes mellitus; algum grau de insuficiência renal crônica, sendo esta situação caracterizada por níveis de creatinina sérica maior que 1,5mg/dl; a quantidade e o tipo de contraste utilizado<sup>2-4,9,10,15,17,22,26,30,34,40</sup>. É relatada também a presença de fatores de risco de menor importância, como: insuficiência cardíaca congestiva, desidratação, hipotensão, hipóxia, intervalo entre diferentes procedimentos (caso seja realizada mais do que uma intervenção), idade, fumo, dislipidemia e uso de anti-inflamatórios não hormonais<sup>2,9,17,22</sup>.

Em um estudo realizado por Korr et al.<sup>19</sup> em 2001, os autores relatam uma necessidade de diálise 10 vezes maior em pacientes com insuficiência renal crônica que desenvolveram IRAIC. Em pacientes com creatinina sérica entre 1,4 e 2,25mg%, a ocorrência de IRAIC foi de 6%, enquanto que em pacientes com a creatinina maior que 2,25%, esse índice foi de 17%, demonstrando uma correlação positiva entre o grau de insuficiência renal e a probabilidade de ocorrência da IRAIC<sup>19</sup>.

Em relação ao diabetes, vários trabalhos clínicos o consideram como fator de risco independente para a ocorrência da IRAIC. Isso se deve em grande parte ao risco, já comprovado, do paciente diabético vir a desenvolver insuficiência renal secundária à própria doença. No entanto, há poucos estudos na literatura que relatam a prevalência de IRAIC em pacientes diabéticos não portadores de insuficiência renal, prejudicando a avaliação da influência do diabetes como fator de risco isolado<sup>19,27</sup>.

### HISTÓRICO

O uso de terapias percutâneas trans-catéter para o tratamento da doença arterial coronária tem crescido dramaticamente desde a primeira angioplastia por balão em 1979<sup>19</sup>. Somente no último ano nos EUA, mais do que 500.000 pessoas foram submetidas à cinecoronariangiografia (CAG). Os avanços nesta área têm reduzido significativamente os riscos de mortalidade e morbidade do procedimento na emergência e diminuído o índice de reestenose arterial<sup>19</sup>. Com o advento dos "stents" (dispositivos intra-vasculares), esse tipo de terapia se difundiu rapidamente, sendo possível a sua realização em pacientes com anatomia coronariana complexa, idade avançada, cirurgia de revascularização prévia e portadores de outras comorbidades<sup>19</sup>. O tempo de internação dos pacientes tem sido reduzido

consideravelmente, assim como as complicações hemorrágicas<sup>19</sup>. Neste contexto, a IRAIC, se apresenta como a principal e maior complicação da administração de contraste<sup>32</sup> em procedimentos de cardiologia intervencionista.

### Fisiopatologia

Atualmente, acredita-se que o contraste possa causar vasoconstrição na circulação sangüínea renal com conseqüente isquemia do parênquima, levando à formação de radicais livres, que podem lesar as células tubulares renais<sup>5,6,9,10,14-17,19,21,22,32,37,39,40</sup>. Além disso, sugere-se, também, que a IRAIC seja causada por um efeito citotóxico direto do contraste sobre as células tubulares epiteliais<sup>6,16,32,37</sup>.

Katholi et al.<sup>16</sup> em 1998, em um trabalho realizado em cães, descrevem um possível mecanismo de lesão relacionado à adenosina. Os autores relatam que a concentração e excreção urinárias da adenosina estão aumentadas após a administração do contraste. Provavelmente ocorreria uma vasoconstrição da arteríola aferente ao mesmo tempo que uma vasodilatação da arteríola eferente, resultando num decréscimo da pressão de perfusão glomerular, por ação da adenosina e de outros mediadores<sup>16</sup>.

Em 1999, um estudo conduzido por Gare et al.<sup>10</sup> descreve que o uso de contraste iodado resulta num estímulo ao sistema renina-angiotensina-aldosterona e num bloqueio das prostaglandinas renais, o que causa uma vasoconstrição renal, com redução do fluxo sangüíneo e da taxa de filtração glomerular. A associação da isquemia com algum comprometimento renal prévio, pode induzir à uma lesão celular irreversível. Mecanismos adicionais incluem: um aumento da pressão intrarenal; a presença de cálcio intra-tubular; uma mudança na morfologia das hemácias; um desvio do fluxo sangüíneo do córtex renal para a medula renal; uma alteração da permeabilidade e seletividade glomerular; toxicidade celular direta; obstrução tubular; depósitos proteináceos de ácido úrico e cristais de oxalato; dano imunológico e hipóxia medular causando lesão das células da alça ascendente<sup>10,19</sup>.

Outros autores ainda relatam a importância da hipertonicidade do contraste no aumento da osmolaridade do meio extracelular, e na indução da apoptose das células epiteliais do túbulo renal<sup>12</sup>.

### Tratamento e Prevenção

Como na maioria dos casos de IRA, o tratamento da IRAIC baseia-se: na suspensão do agente lesivo; na hidratação adequada do paciente; na manutenção de níveis adequados da pressão arterial sistêmica; na monitorização da diurese, dos níveis séricos de creatinina e dos demais parâmetros de avaliação da função renal. Além disso, é importante que sejam eliminados outros fatores de risco que possam piorar a evolução do paciente<sup>19</sup>. Além destes métodos habituais, diferentes drogas têm sido descritas como nefroprotetoras sendo recentemente preconizado o seu uso. Dentre estas drogas ressaltam-se a N-acetil-cisteína (NAC) e o Fenoldopam (FNP).

### DISCUSSÃO

A substancial mortalidade e morbidade associada a IRAIC, especialmente em paciente de alto risco com diabetes mellitus e/ou insuficiência renal prévia, reforçam a importância do emprego de uma estratégia preventiva. A monitorização da creatinina sérica antes e após a administração do contraste, uma completa avaliação dos fatores de risco, uma hidratação adequada e uma menor exposição ao contraste são fundamentais para a diminuição da incidência de IRAIC<sup>19,31</sup>.

A suspensão temporária dos medicamentos incluindo: metformina, inibidor da enzima de conversão da angiotensina, anti-inflamatórios não hormonais e diuréticos (quando prescritos por outras causas que não sejam insuficiência cardíaca congestiva) podem ajudar a minimizar os potenciais efeitos nefrotóxicos do contraste. No entanto, bloqueadores de canais de cálcio podem continuar sendo administrados como um esforço em prevenir a vasoconstrição medular, embora não tenha sido relatado benefício desta conduta em reduzir a incidência de IRAIC<sup>19</sup>.

Os estudos geralmente enfocam que a prevenção da IRAIC tem como aspecto principal a hidratação antes do procedimento, seguida de uma diurese forçada<sup>19</sup>. No entanto, em um trabalho prospectivo, aleatório, duplo-cego, controlado realizado por Stevens et al.<sup>33</sup> em 1999, pacientes que foram induzidos a uma diurese forçada, obtiveram apenas um modesto benefício contra a IRAIC<sup>33</sup>.

Trabalhos anteriores não se referem à

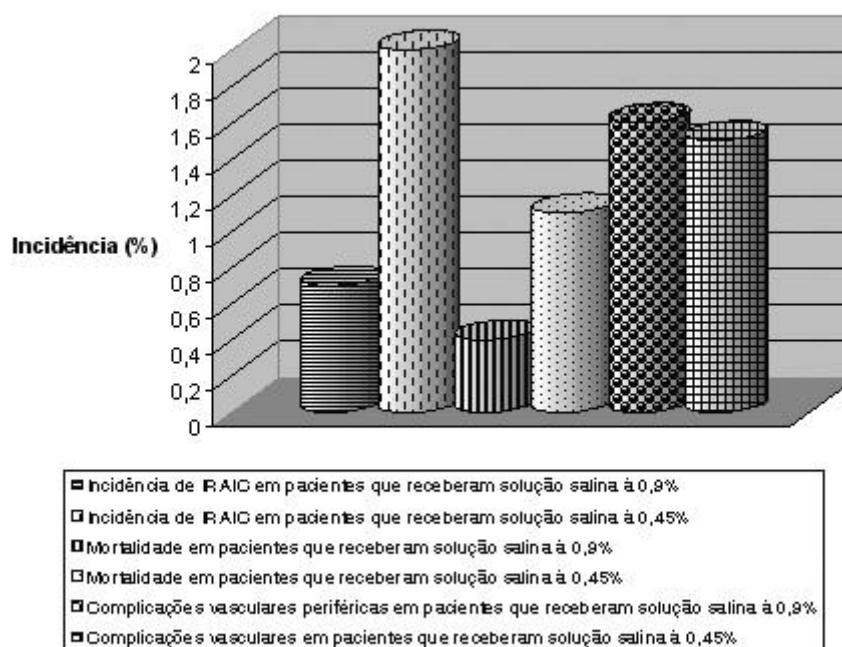
importância da hidratação. Mais recentemente, a medida direta da pressão intravascular durante a CAG tem sido usada para controlar mais precisamente a reposição volêmica. Não está claro nestes estudos se o mecanismo de profilaxia é devido a recuperação da homeostase renal ou a remoção rápida do contraste, diminuindo o tempo de exposição do rim a este<sup>19</sup>.

Existem trabalhos relatando que a hidratação com 0,45% de solução salina isoladamente é capaz de promover a melhor proteção contra a IRAIC. Parece paradoxal, mas a solução hipotônica tem mostrado um aumento na excreção renal de

prostaglandinas, o que provavelmente está associado com o aumento do fluxo sanguíneo medular<sup>19</sup>.

No entanto, um estudo aleatório, prospectivo, controlado, realizado em 2002 por Mueller et al.<sup>26</sup> (Figura 1) comparou a incidência de IRAIC com a administração de solução salina isotônica e solução hipotônica para a hidratação antes da CAG. Nesse trabalho, concluiu-se que a solução isotônica foi superior a solução hipotônica para a prevenção de IRAIC, o que exemplifica toda a discussão existente a respeito do uso da melhor solução de hidratação para a profilaxia da IRAIC<sup>26</sup>. Hoje em dia, existe uma tendência ao uso da solução isotônica.

#### Incidência de IRAIC, mortalidade e complicações vasculares periféricas em pacientes que receberam diferentes tipos de soluções de hidratação



Fonte: Mueller et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy. Arch Intern Med. 2002;162:329-36<sup>26</sup>.

**Figura 1.** Incidência de IRAIC, mortalidade e complicações vasculares periféricas, utilizando-se solução salina de hidratação à 0,45% e à 0,9%.

A utilização de drogas para aumentar o fluxo sanguíneo renal e diminuir a incidência de IRAIC tem envolvido a administração profilática de vários tipos de agentes vasodilatadores em pacientes de alto risco<sup>19</sup>. Entretanto, os resultados de vários estudos ainda são contraditórios. Nos pacientes com insuficiência renal, o fluxo sanguíneo para os rins é reduzido porém, após a administração de vasodilatadores ocorre um aumento exagerado desse fluxo sanguíneo total<sup>19</sup>. Pacientes com diabetes

mellitus têm uma preferencial dilatação do leito vascular cortical renal, agravando a isquemia medular devido ao desvio do fluxo, resultando em maior incidência de IRAIC. Dessa forma, Weisberg et al.<sup>40</sup> relatam que a dopamina em baixas doses não previne a IRAIC em pacientes de alto risco<sup>40</sup>.

No entanto, outros estudos clínicos (Tabela 1) têm demonstrado um efeito benéfico da infusão de dopamina em baixas doses durante as primeiras 6 a 12 horas após a infusão do contraste<sup>15</sup>.

**Tabela 1.** Dopamina.

| Ano  | Autor          | Título  | Incidência de IRAIC |          |
|------|----------------|---|---------------------|----------|
|      |                |   | DOPA                | Controle |
| 1993 | Weisberg, L.S. | Dopamine and renal blood flow in radiocontrast-induced nephropathy in humans.   | 3,0%                | 40,0%    |
| 1996 | Kappor, A.     | Use of dopamine in prevention of contrast induced acute renal failure - a randomized study.   | 0,0%                | 50,0%    |
| 1999 | Gare, M.       | The renal effect of low-dose dopamine in high-risk patients undergoing coronary angiography.  | 12,1%               | 6,0%     |
| 1999 | Abizaid, A.S.  | Effect fo dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency. | 50,0%               | 30,0%    |

Em um estudo prospectivo, duplo-cego, aleatório, controlado, realizado em 1999 por Gare et al.<sup>10</sup>, pacientes de alto risco foram divididos em dois grupos. Um grupo recebeu 120ml/dia de solução salina 0,9% com dopamina na dose de 2µg/Kg/min, enquanto que o segundo grupo recebeu apenas solução salina por 48 horas. A conclusão foi que não houve vantagem no uso de dopamina na prevenção de IRAIC. Além disso, a dopamina deveria ser evitada em pacientes com doença vascular periférica<sup>10</sup>.

Da mesma maneira, Abizaid et al.<sup>1</sup> afirmam que a dopamina não causa efeito profilático na incidência

de IRAIC, e que deve ser evitada depois que o paciente já desenvolveu a IRAIC<sup>1</sup>. Portanto, teoricamente a dopamina teria um efeito protetor renal, fato este ainda não demonstrado na prática clínica.

Outra droga vasodilatadora usada recentemente na tentativa de diminuir a incidência de IRAIC, é o FNP, um agonista dopaminérgico seletivo A-1 que promove o aumento do fluxo sanguíneo renal tanto na região medular como na região cortical. Inicialmente, esta terapia aparenta mostrar resultados favoráveis (Tabela 2), reduzindo a incidência de IRAIC dentre os pacientes em alto risco<sup>3,18,19,21,34</sup>.

**Tabela 2.** Outras Drogas.

| Ano  | Autor          | Título  | Incidência de IRAIC  |          |
|------|----------------|---|----------------------|----------|
|      |                |   | Droga                | Controle |
| 1999 | Abizaid, A.S.  | Effect fo dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency. | aminofilina<br>35,0% | 30,0%    |
| 1999 | Gupta, R.K.    | Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: a randomized study.  | captopril<br>-79,0%  | 29,0%    |
| 2000 | Wang, A.       | Exacerbation of radiocontrast nephrototoxicity by endothelin receptor antagonism.   | SB 209670<br>56,0%   | 29,0%    |
| 2002 | Kapoor, A.     | The role of theophylline in contrast-induced nephropathy: a case-control study.   | teofilina<br>0,0%    | 20,0%    |
| 2002 | Allaqaband, S. | Prospective randomized study of N-Acetylcysteine, fenolfopan, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy.                             | fenoldopan<br>15,7%  | 15,3%    |

Kini et al.<sup>18</sup>, em um estudo clínico controlado realizado em 2001, mostraram que em pacientes com hidratação inadequada, o FNP apresenta resultados positivos, principalmente em pacientes de alto risco<sup>18</sup>.

No entanto, o efeito protetor do FNP ainda não está totalmente esclarecido. Em um trabalho desenvolvido por Allaqaband et al.<sup>2</sup>, a utilização de FNP junto à solução salina antes e após a CAG, não trouxe benefícios em relação à redução da IRAIC em pacientes com insuficiência renal crônica<sup>2</sup>.

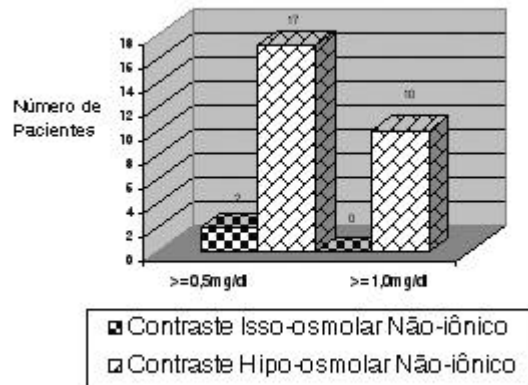
O uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) também tem sido proposto como alternativa para a prevenção da IRAIC (Tabela 2). Em um estudo aleatório e controlado, realizado por Gupta et al.<sup>11</sup>, 71 pacientes com diabetes mellitus foram divididos em dois grupos: um grupo que começou a receber captopril 1 hora antes do procedimento na dose de 25mg três vezes ao dia, por três dias, e outro grupo que recebeu apenas hidratação com soro fisiológico. Como resultado, o captopril foi capaz de reduzir o risco de desenvolvimento de IRAIC em pacientes com diabetes mellitus em até 79%, demonstrando efeito muito superior a solução salina<sup>11</sup>.

Outras drogas como a teofilina, antagonistas dos receptores da endotelina, bloqueadores de canais de cálcio, aminofilina, taurina, pepitídeo natriurético atrial, furosemide, manitol, e prostaglandinas, também são descritas como tendo sido utilizadas para a prevenção de IRAIC (Tabela 2), entretanto ainda necessitando ser melhor estudadas<sup>3,9,11,12,14,39</sup>.

O próprio tipo do contraste utilizado na CAG, pode ser modificado para tentar-se reduzir a ocorrência de IRAIC. Vários trabalhos realizados até o momento, evidenciam melhores resultados com o contraste não-iônico e de baixa osmolaridade. No entanto, novamente observa-se certa discordância entre os diferentes estudos.

Um estudo multicêntrico, aleatório, prospectivo, duplo-cego, controlado, realizado em 2003 por Aspelin et al.<sup>4</sup> (Figura 2), comparou dois tipos de contraste radiológicos: de baixa osmolaridade, não-iônico, e monomérico; e o iso-osmolar, não-iônico, e dimérico, em pacientes de alto risco. Conclui-se que a IRAIC tendeu a ser menos incidente com o uso do contraste iso-osmolar, não-iônico, e dimérico<sup>4</sup>. Este estudo coloca em xeque a conduta até hoje adotada de se utilizar contrastes de baixa osmolaridade.

### Comparação entre o efeito dos Contrastes Iso-osmolar e Hipo-osmolar sobre a Concentração Sérica de Creatinina



Fonte: Aspelin et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. N Engl J Med. 2003;348:491-9<sup>4</sup>.

**Figura 2.** As barras mostram o número de pacientes de acordo com o aumento máximo na concentração sérica de creatinina (> = 0,5mg/dl ou > = 1,0mg/dl) até o terceiro dia após a administração do contraste.

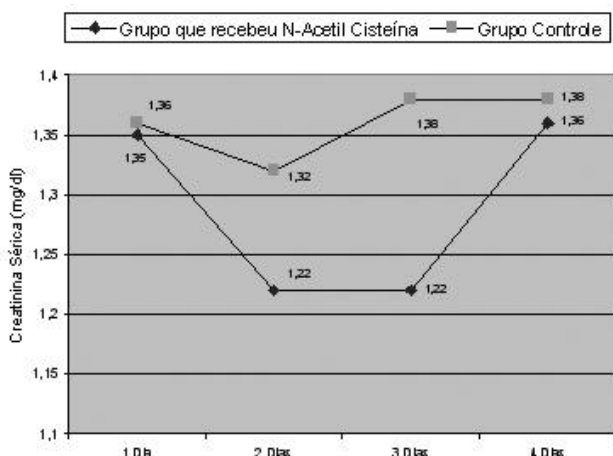
Contudo, a substância que atualmente parece ser a mais promissora é a n-acetil cisteína (NAC). Esta droga é um tipo de anti-oxidante, provavelmente dependente ou induzido por óxido nítrico<sup>7,25</sup>, que atua, justamente, diminuindo a produção de radicais livres de oxigênio no rim. Diversos estudos já realizados apontam para um benefício evidente do uso NAC (Tabela 3). Dentre estes, o que se tem relatado como resultados é um efeito protetor estatisticamente significativo da NAC em pacientes de alto risco para a ocorrência da IRAIC<sup>1,3,6,8,17,21,22,31</sup>, principalmente quando se utiliza pequena quantidade de contraste<sup>6</sup>.

Em um estudo prospectivo, aleatório, duplo-cego placebo-controlado, realizado em Hong-Kong nos anos de 2000 e 2001 por Kay et al.<sup>17</sup> (Figura 3), 200 pacientes com perda moderada da função renal foram divididos em dois grupos. O primeiro grupo recebeu NAC 600mg duas vezes ao dia, um dia antes e um dia depois da CAG, enquanto que o segundo grupo recebeu somente placebo. Como resultado, a incidência de IRAIC nos dois grupos foi respectivamente 4% e 12%. Portanto, a NAC apresentou papel protetor significativo neste estudo<sup>17</sup>.

**Tabela 3.** N-acetil cisteína (NAC).

| Ano  | Autor               | Título  | Incidência de IRAIC |          |
|------|---------------------|---|---------------------|----------|
|      |                     |   | NAC                 | Controle |
| 2000 | Tepel, M.           | Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine.                               | 2,0%                | 21,0%    |
| 2002 | Diaz-Sandoval, L.J. | Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial).  | 8,0%                | 45,0%    |
| 2002 | Shyu, K.            | Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure.    | 3,3%                | 24,5%    |
| 2002 | Durham, J.D.        | A randomized controlled trial of N-Acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography.                       | 26,3%               | 22,0%    |
| 2002 | Allaqaband, S.      | Prospective randomized study of N-Acetylcysteine, fenolfopan, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy.   | 17,7%               | 15,3%    |
| 2002 | Vallero, A.         | Contrast nephropathy in cardiac procedures: no advantages with prophylactic use of n-acetylcysteine.                            | 5,7%                | 8,8%     |
| 2003 | Briguori, C.        | Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity   | 6,5%                | 11,0%    |
| 2003 | Boccalandro, F.     | oral acetylcysteine does not protect renal function from moderate to high doses of intravenous radiographic contrast.           | 13,0%               | 12,0%    |
| 2003 | Kay, J.             | Acetylcysteine of prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention. | 4,0%                | 12,0%    |

**Mudança na concentração sérica de creatinina após a administração do contraste em pacientes que receberam N-Acetil Cisteína**



Fonte: Kay et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention. JAMA. 2003;289:553-8<sup>17</sup>.

**Figura 3.** Observa-se que a concentração sérica de creatinina entre o primeiro e o segundo dia após a administração do contraste diminuiu significativamente no grupo de pacientes que recebeu NAC em relação ao grupo controle.

A dose da NAC atualmente mais empregada, e que tem mostrado bons resultados na tentativa de prevenir a IRAIC, é a de 600mg duas vezes ao dia, um dia antes e um dia após a realização da CAG, sempre mantendo a adequada hidratação com solução salina.

No entanto, alguns estudos empregaram estratégias diferentes para a administração da NAC. Resultados relevantes foram encontrados em um estudo aleatório realizado em Taiwan por Shyu et al.<sup>31</sup>, em 2002, com 121 pacientes que possuíam insuficiência renal crônica (concentração sérica de creatinina de  $2,8 \pm 0,8$ mg/dL) que foram submetidos a um procedimento coronário. Os pacientes foram randomizados em dois grupos. O primeiro grupo recebeu NAC 400mg via oral duas vezes ao dia e solução salina 0,45% por um dia antes e um dia após a injeção do contraste. O segundo grupo recebeu Placebo e solução salina 0,45% somente, por 24 horas antes e 24 horas após o procedimento. Como resultado, o primeiro grupo teve uma incidência de 3,3% de IRAIC, enquanto que o segundo grupo apresentou uma incidência de 24,6%. Além disso, no primeiro grupo, os níveis séricos de creatinina baixaram significativamente em 48 horas ao passo

que no segundo grupo os níveis se elevaram. Desse modo, este estudo indica que a NAC tem um efeito profilático em pacientes com insuficiência renal crônica submetidos a procedimentos cardiovasculares<sup>31</sup>.

Em outro estudo aleatório, controlado, realizado nos EUA em 2002 por Durham et al.<sup>9</sup>, foram estudados pacientes com função renal comprometida previamente (níveis de creatinina sérica maiores que 1,7mg/dL) que realizaram CAG. Os pacientes foram separados em dois grupos, de modo que o primeiro grupo recebeu hidratação e NAC 1200mg uma hora antes e três horas após o procedimento, e um segundo grupo que recebeu hidratação e placebo. Os resultados deste estudo concluem que não há diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos na incidência da IRAIC<sup>9</sup>.

Através da análise dos resultados destes dois estudos, pode-se supor que a eficaz ação da NAC na prevenção da IRAIC, pode tanto estar ligada à dose da medicação, mas talvez, principalmente à estratégia da administração da droga. Uma hidratação mais prolongada e o emprego da NAC com maior antecedência, mesmo em doses bem inferiores, foi capaz de promover resultados significativamente satisfatórios<sup>31</sup>.

Tentando-se ampliar ainda mais as perspectivas a respeito da NAC, alguns autores passaram a pesquisar seu efeito sobre o sistema cardiocirculatório em pacientes com insuficiência renal crônica. Estudo recente, aleatório, prospectivo, placebo-controlado, realizado por Tepel et al.<sup>36</sup> em 2001, observou que pacientes com insuficiência renal crônica que realizam hemodálises regularmente, ao receberem NAC, têm uma diminuição na ocorrência de eventos cardiovasculares como: IAM, morte por doença cardiovascular, necessidade de CAG ou revascularização miocárdica.

Este tipo de achado pode ser de grande importância, sabendo-se que as doenças cardiovasculares são responsáveis por até metade das mortes em pacientes com insuficiência renal crônica<sup>20</sup>. Portanto, o uso da NAC nesse tipo de pacientes durante a hemodiálise, pode vir a apresentar um importante impacto nas taxas de mortalidade.

Em meio à esta realidade, há a necessidade de um maior número de trabalhos com metodologia semelhantes, para que possamos conhecer novas aplicações e alternativas de administração da NAC, e a fim de que possamos também comparar os

diferentes estudos adequadamente, evidenciando o efeito da NAC na prevenção da IRAIC<sup>24</sup>. Desta forma, seria possível identificar com maior exatidão a maioria dos fatores de risco, tentando desta forma eliminá-los ou controlá-los, se possível, antes da administração do contraste<sup>30,32</sup>.

## OBJETIVO

O objetivo do trabalho é descrever a importância da insuficiência renal aguda induzida por contraste em cinecoronariangiografias, evidenciando a análise dos métodos de prevenção.

## MÉTODOS

Foi realizada neste trabalho, uma revisão bibliográfica abrangendo o período da década de 1980 até a atualidade, a fim de buscar publicações científicas, monografias, teses de mestrado e doutorado, livros textos e revistas científicas, através de pesquisas feitas nas bases de dados Lilacs e Medline. A busca foi realizada através dos seguintes descritores: "contrast media, coronary angiogram, acute renal failure, radiocontrast-induced nephropathy".

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Baseado nos estudos descritos na literatura, concluímos que realmente a IRAIC apresenta grande relevância nos pacientes submetidos à CAG, principalmente naqueles que possuem diabetes mellitus e insuficiência renal crônica. Neste contexto, a melhor estratégia possível atualmente ainda é a prevenção, das quais quem mais se beneficia são os pacientes de alto risco.

A NAC parece ser a substância mais promissora, apresentando geralmente bons resultados em diferentes tipos de estudos. Além da NAC, o FNP, também parece mostrar boas perspectivas. No entanto, a única conduta já comprovada é a hidratação adequada, principalmente antes da realização da CAG, atualmente mais indicada com o uso de soluções salinas isotônicas.

Outros tipos de medicamentos ainda não apresentaram resultados precisos e confiáveis para seu uso na prática clínica.



Soeiro AM, Carlos AS, Felício CHC, Luz DP, Aldunate JLCB, Cabral RH. Radiocontrast - induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography - analysis of protective methods. Rev Med (São Paulo). 2005 abr.-jun.;84(2):72-81.

**ABSTRACT:** Radiocontrast-induced nephropathy (RIN) is considered an important cause of renal failure in patients undergoing coronary angiography. This data becomes more relevant when it presents a positive correlation with higher morbidity and mortality rates. The objective of the study is to identify and compare the main described therapies for RIN found in the international medical database in the last twenty years. Among the different methods it was possible to highlight the effects of the use of renal protective drugs like N-acetylcysteine and fenoldopam in diabetic patients and in patients with some degree of renal insufficiency.

**KEY WORDS:** Contrast media/adverse effects. Cineangiography. Acute renal failure/prevention and control. Kidney diseases/chemically induced.

## REFERÊNCIAS

1. Abizaid AS, Clark CE, Mintz GS, Dosa S, Popma JJ, Pichard AD, et al. Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency. *Am J Cardiol.* 1999;83(2):260-3, A5.
2. Allaqaband S, Tumuluri R, Malik AM, Gupta A, Volkert P, Shalev Y, et al. Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2002;57(3):279-83.
3. Asif A, Preston RA, Roth D. Radiocontrast-induced Nephropathy. *Am J Ther.* 2003;10(2):137-47.
4. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strausser R, Wilenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med.* 2003;348:491-9.
5. Boccacalandro F, Amhad M, Smalling RW, Sdringola S. Oral acetylcysteine does not protect renal function from moderate to high doses of intravenous radiographic contrast. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003;58(3):336-41.
6. Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, Elia PP, Golia B, Riviezzo G, et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(2):298-303.
7. Conesa EL, Valero F, Nadal JC, Fenoy FJ, Lopez B, Arregui B, et al. N-acetyl-L-cysteine improves renal medullary hypoperfusion in acute renal failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001;281(3):R730-7.
8. Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial). *Am J Cardiol.* 2002;89(3):356-8.
9. Durham JD, Caputo C, Dokko J, Zaharakis T, Pahlavan M, Keltz J, et al. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int.* 2002;62(6):2202-7.
10. Gare M, Havis YS, Ben-Yehuda A, Rubinger D, Bdolah-Abram T, Fuchs S, et al. The renal effect of low-dose dopamine in high-risk patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(6):1682-8.
11. Gupta RK, Kapoor A, Tewari S, Sinha N, Sharma RK. Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: a randomized study. *Indian Heart J.* 1999;51(5):521-6.
12. Hizoh I, Haller C. Radiocontrast-induced renal tubular cell apoptosis: hypertonic versus oxidative stress. *Invest Radiol.* 2002;37(8):428-34.
13. Jevnikar AM, Finnie KJC, Dennis B, Plummer DT, Avila A, Linton AL. Nephrotoxicity of high- and low-osmolality contrast media. *Nephron.* 1988;48:300-5.
14. Kapoor A, Kumar S, Gulati S, Gambhir S, Gambhir S, Sethi RS, et al. The role of theophylline in contrast-induced nephropathy: a case-control study. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(11):1936-41.
15. Kapoor A, Sinha N, Sharma RK, Shrivastava S, Radhakrishnam S, Goel PK, et al. Use of dopamine in prevention of contrast induced acute renal failure-a randomized study. *Int J Cardiol.* 1996;53(3):233-6.
16. Katholi RE, Woods WT Jr, Taylor GJ, Deitrick CL, Womack KA, Katholi CR, et al. Oxygen free radicals and contrast nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(1):64-71.
17. Kay J, Chow WH, Chan TM, Lo SK, Kwok OH, Yip A, et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;289(5):553-8.
18. Kini AA, Sharma SK. Managing the high-risk patient: experience with fenoldopam, a selective dopamine receptor agonist, in prevention of radiocontrast nephropathy during percutaneous coronary

- intervention. *Rev Cardiovasc Med.* 2001;2(Suppl 1):S19-25.
19. Korr KS, Reitman A. Renal implications of percutaneous coronary intervention. *Semin Nephrol.* 2001;21(1):36-46.
  20. Lemos JA, Hillis LD. Diagnosis and management of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:2044-54.
  21. Lepor NE. A review of contemporary prevention strategies for radiocontrast nephropathy: a focus on fenoldopam and N-acetylcysteine. *Rev Cardiovasc Med.* 2003;4(Suppl 1):S15-20.
  22. Lindholt JS. Radiocontrast induced nephropathy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;25(4):296-304.
  23. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med.* 1990;89:615-20.
  24. McCullough PA, Manley HJ. Prediction and prevention of contrast nephropathy. *J Interv Cardiol.* 2001;14(5):547-58.
  25. Mosley K, Waddington SN, Ebrahim H, Cook T, Cattell V. Inducible nitric oxide synthase induction in thy 1 glomerulonephritis is complement and reactive oxygen species dependent. *Exp Nephrol.* 1999;7(1):26-34.
  26. Mueller C, Buerkie G, Buetther HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med.* 2002;162(3):329-36.
  27. Park SH, Choi HJ, Lee JH, Woo CH, Kim JH, Han HJ. High glucose inhibits renal proximal tubule cell proliferation and involves PKC, oxidative stress, and TGF-beta 1. *Kidney Int.* 2001;59(5):1695-705.
  28. Rowe NR, Moore RD, Steinberg EP. Adverse reactions to contrast media: factors that determine the cost of treatment. *AJR Am J Roentgenol.* 1993;161:1089-95.
  29. Schindler R, Stahl C, Venz S, Ludat K, Krause W, Frei U. Removal of contrast media by different extracorporeal treatments. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(7):1471-4.
  30. Skulec R, Belohlavek J, Kovarnik T, Linhart A, Aschermann M. II. Interni klinika 1. Lekarske fakulty UK a VFN, Praha. *Vnitr Lek.* 2003;49(2):127-33.
  31. Shyu KG, Cheng JJ, Kuan P. Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(8):1383-8.
  32. Soma VR, Cavusoglu E, Vidhun R, Frishman WH, Sharma SK. Contrast-associated nephropathy. *Heart Dis.* 2002;4(6):372-9.
  33. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, Speck JP, Westveer DC, Guido-Allen DA, et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. Study. Prevention of radiocontrast induced nephropathy clinical evaluation. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(2):403-11.
  34. Stone GW, Tumlin JA, Madyoon H, Lepor NE, McCullough PA, Mathur VS, et al. Design and rationale of contrast – a prospective, randomized, placebo-controlled trial of fenoldopam mesylate for the prevention of radiocontrast nephropathy. *Rev Cardiovasc Med.* 2001;2(Suppl 1):S31-6.
  35. Tepel M, Van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med.* 2000;343:180-4.
  36. Tepel M, van der Giet M, Statz M, Jankowski J, Zidek W. The antioxidant acetylcysteine reduces cardiovascular events in patients with end-stage renal failure: a randomized, controlled trial. *Circulation.* 2003;107(7):992-5.
  37. Tepel M, Zidek W. Acetylcysteine and contrast media nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2002;11(5):503-6.
  38. Vallero A, Cesano G, Pozzato M, Garbo R, Minelli M, Quarello F, et al. Contrast nephropathy in cardiac procedures: no advantages with prophylactic use of N-acetylcysteine (NAC). *G Ital Nefrol.* 2002;19(5):529-33.
  39. Wang A, Holeslaw T, Bashore TM, Freed MI, Miller D, Rudnick MR, et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int.* 2000;58(5):2239.
  40. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Dopamine and renal blood flow in radiocontrast-induced nephropathy in humans. *Ren Fail.* 1993;15(1):61-8.