

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA**

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

Tese de doutorado

Hidratação com Bicarbonato de Sódio na
Prevenção de Nefropatia Induzida por
Contraste: Estudo Clínico Multicêntrico

Vitor Osório Gomes

Orientador: Prof. Dr. Paulo Ricardo Avancini Caramori

Porto Alegre, março de 2009

Dedicatoria

Dedico esse trabalho a quem realmente importa:

À minha família, aos que já partiram, aos que estão comigo, e, especialmente, aos que estão chegando e dão sentido a tudo, Valentina e Arthur.

Agradecimentos

Agradeço, especialmente, ao Dr. Paulo Caramori, meu amigo, e orientador dessa tese, cujos conselhos e intervenções nos momentos adequados tornaram mais fácil a realização desse trabalho.

Ao Dr. Luis Eduardo Rohde, coordenador do curso de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul pela compreensão e apoio constantes.

À enfermeira de pesquisa Patrícia Hickmann, ao amigo e colega Dr. Ricardo Lasevitch e aos demais pesquisadores do Centro de Pesquisa Cardiovascular do Hospital São Lucas – PUCRS, pela ajuda fundamental na realização desse projeto.

A todos os colegas que participaram como co-autores dos estudos aqui apresentados que tornaram esse trabalho possível.

Sumário

Artigo de Revisão	05
Nefropatia Induzida por Contraste em Pacientes Submetidos a Cateterismo Cardíaco	06
Hipótese	46
Artigo Original 1	48
Hydration with Sodium Bicarbonate for Prevention of Contrast-Induced Nephropathy: A Multicenter Clinical Trial	49
Summary	49
Introduction	51
Methods	52
Results	55
Discussion	58
Conclusion	63
Tables	64
References	68
Artigo Original 2	73
Hidratação com Bicarbonato de Sódio na Prevenção de Nefropatia Induzida por Contraste em Pacientes Diabéticos: Subanálise de Ensaio Clínico Multicêntrico	74
Resumo	74
Introdução	75
Métodos	75
Resultados	76
Discussão	76
Conclusão	77
Referências	77

I. Artigo de Revisão

Nefropatia Induzida por Contraste em Pacientes Submetidos a Cateterismo Cardíaco

Nefropatia Induzida por Contraste em Pacientes Submetidos a Cateterismo Cardíaco

INTRODUÇÃO

A diminuição da função renal associada ao uso de contraste radiológico foi descrita pela primeira vez em 1942 por Pedergrass e cols (1) que relatou 16 óbitos em pacientes que realizaram urografia excretora, sendo que, 9 desses óbitos estavam relacionadas à insuficiência renal aguda (IRA). Em 1954 houve o primeiro relato de IRA oligúrica associado objetivamente ao uso de contraste (2), desde então, a nefropatia induzida por contraste (NIC), vem sendo foco de estudos visando entender sua fisiopatogenia e desenvolver estratégias para sua prevenção.

Com o rápido desenvolvimento da cardiologia intervencionista nas últimas décadas, a cineangiocoronariografia e a angioplastia coronariana têm se tornado parte fundamental da estratégia diagnóstica e terapêutica de pacientes com cardiopatia isquêmica. A NIC, sendo uma complicação potencial desses procedimentos, passou a ter uma relevância clínica progressivamente maior. Sua incidência é relativamente alta e varia de acordo com a definição usada, sendo mais freqüente em determinados subgrupos de pacientes.

De fato, a NIC é uma das causas mais comuns de insuficiência renal aguda (IRA) adquirida em ambiente hospitalar, aumentando de forma substancial a morbi-mortalidade intra-hospitalar, prolongando o tempo de

internação e acarretando aumento nos custos (3,4). Solomon e cols. mostraram que mesmo um pequeno aumento da creatinina sérica (Cr) está relacionado a um aumento médio de 4 dias na internação hospitalar (5).

DEFINIÇÃO

Não existe, ainda hoje, uma definição uniformemente aceita para a NIC. Tipicamente, NIC é definida como um aumento na creatinina sérica que ocorre a partir de 24 horas após o uso de contraste radiológico com um pico em até 5 dias. Na maioria dos casos o aumento na creatinina é expresso em termos absolutos (0,5 a 1,0 mg/dL) ou proporcional (25 a 50%). Atualmente, a definição mais usada em ensaios clínicos considera NIC o aumento de 25% na creatinina sérica basal ou o aumento absoluto de 0,5 mg/dL da creatinina, medida entre 48 e 72 horas após exposição ao meio de contraste. Poucos estudos definem NIC como aumento da Cr de 1,0 mg/dl ou aumento de 50% em relação aos valores basais.

FISIOPATOGENIA

A fisiopatogenia da insuficiência renal aguda pós-contraste não é completamente entendida. Existem evidências que suportam a hipótese de que há dois mecanismos principais envolvidos: a isquemia da medula renal e a lesão direta nas células dos túbulos renais.

A medula renal é extremamente suscetível às alterações hemodinâmicas, portanto, mesmo que pequenas elas são suficientes para quebrar o equilíbrio existente entre a alta necessidade metabólica e a oferta de oxigênio tissular (6). O leito vascular renal reage às injeções de soluções hiperosmolares com vasodilatação inicial, seguida de uma prolongada vasoconstricção (8) causadas pela liberação de adenosina e endotelina. Além disso, o íon cálcio parece ter papel importante na fase de vasoconstricção após a infusão de contraste. Em modelos animais, o uso de bloqueadores de canais de cálcio diminuiu marcadamente o período de vasoconstricção (7). Tem sido demonstrado que, após a infusão de contraste iodado, ocorre hipoperfusão renal que é proporcional a osmolaridade do mesmo (8,9). Isso seria suficiente para causar isquemia da medula renal e, conseqüentemente, perda de função renal após a administração de contraste iodado.

Em adição à vasoconstricção direta renal, evidências originadas de estudos *in vitro* demonstram que contraste iodado também interfere na produção de óxido nítrico, bloqueando uma importante via de vasodilatação e autoregulação (10). Embora esses achados não tenham sido confirmados em estudos *in vivo*, é possível que esse também seja um mecanismo importante presente na fisiopatogênese da NIC.

A hipótese de dano tubular direto ocasionado pelo contraste foi levantada há mais de duas décadas (11), mas somente nos últimos anos ela vem sendo estudada mais profundamente. Existem evidências que após infusão de contraste ocorre aumento na produção renal de radicais livres (12). Em modelos animais, a infusão de contraste faz aumentar a peroxidação

lipídica (13) que é um marcador de *stress* oxidativo, fazendo crer que o dano tubular direto gerado pelo contraste tenha papel fundamental na gênese da NIC.

Em um estudo para avaliar a injúria oxidativa após a infusão de contraste, Sandhu e cols. mediram o aumento na relação entre malondialdeído / creatinina urinária como marcador de stress oxidativo, a relação aumentou após a infusão de contraste, sugerindo associação entre a infusão de contraste e a geração de radicais livres (14). Em outro estudo envolvendo 24 pacientes submetidos à angiografia coronária, Drager e colaboradores utilizando o F2-Isoprostano como marcador de stress oxidativo, demonstraram o desenvolvimento de injúria mediada por radicais livres em pacientes com insuficiência renal crônica imediatamente após o procedimento (15).

INCIDÊNCIA E FATORES DE RISCO

A incidência de NIC diminuiu na última década de aproximadamente 15% para 7% na população geral, principalmente em decorrência de um melhor conhecimento do problema e de medidas de prevenção (16). No entanto, muitos casos de NIC continuam ocorrendo devido ao grande aumento no número de exames radiológicos contrastados. A NIC é a terceira causa de IRA intra-hospitalar e sua incidência varia de 1% em pacientes previamente hígidos, até mais de 50% em grupos com múltiplos fatores de risco (17-19). Essa diferença pode ser atribuída não só a população estudada,

mas também a definição utilizada. O desenvolvimento de NIC acarreta aumento de tempo de internação e de morbi-mortalidade.

Em um registro com 5967 pacientes após ACTP, a presença de NIC esteve associada a aumento no risco de IAM e revascularização do vaso alvo em 1 ano (20). Diversas séries já demonstraram uma correlação entre o desenvolvimento de NIC e aumento de risco de mortalidade. Em um estudo retrospectivo que incluiu 16000 pacientes hospitalizados que realizaram diversos exames radiológicos com contraste iodado, a incidência de NIC foi < 2%, entretanto, o risco de morte durante a hospitalização foi de 34% para os pacientes com NIC (4). Em outro estudo retrospectivo de grande porte, envolvendo 7586 pacientes submetidos a intervenção coronariana, a incidência de NIC, definida como aumento absoluto da creatinina sérica $\geq 0,5$ mg/dL 48h após o procedimento, foi 3,3% com uma taxa de mortalidade intra-hospitalar de 22% nesses pacientes (21).

Os dois principais fatores de risco para o desenvolvimento de NIC são diminuição prévia da função renal (22-24) e diabetes mellitus (DM) (25).

A perda prévia de função renal é o principal fator de risco para NIC. Diversas séries demonstraram por análise multivariada que a perda prévia de função renal é preditor independente da NIC (16,21,26). O risco de desenvolver NIC é aumentado em pacientes com taxa de filtração glomerular < 60 ml/mim/1,73 m² e cuidados especiais devem ser tomados nesses pacientes. Gruberg e cols (27) analisaram uma série consecutiva de 439 pacientes com creatinina basal acima de 1.7mg/dL submetidos à intervenção

coronariana. Desenvolveram deterioração da função renal 37% dos pacientes, sendo que 7% necessitaram de hemodiálise. No estudo de Rihal e cols., citado anteriormente (21), o principal fator de risco independente para o desenvolvimento de NIC foi a perda prévia de função renal. Os pacientes com Cr acima de 2 mg/dL apresentaram aproximadamente 7 vezes mais NIC.

A DM foi primeiramente associada à NIC em 1973 por Barshay e cols (28). Após, vários outros estudos comprovaram que DM é um fator de risco importante para NIC (29-32). Essa relação é independente da presença de nefropatia diabética clinicamente detectável, (33) sendo o risco elevado mesmo em pacientes com níveis normais de creatinina sérica (21). Porém, o risco é cumulativo, determinando que pacientes diabéticos com nefropatia associada apresentem um risco maior de desenvolver essa complicação. Em diabéticos com Cr entre 2.0 mg/dL e 4.0 mg/dL a incidência de NIC é de aproximadamente 30% e naqueles com Cr acima de 4.0 mg/dL chega a 80% (34). Em outro estudo que avaliou pacientes diabéticos com azotemia submetidos à angiografia coronariana um aumento de 25% na Cr ocorreu em 50% dos casos e 12% necessitaram de hemodiálise (35).

Além de perda de função renal e de DM, outros fatores de risco são descritos na literatura. Diversas séries de casos com pacientes submetidos à angioplastia coronariana têm mostrado associação entre NIC e indicadores de instabilidade hemodinâmica, como hipotensão durante o procedimento e uso de balão intra-aórtico (BIA) (16,36,37). A hipotensão é facilmente explicada por aumentar a probabilidade de isquemia da medula renal. O papel do BIA é mais complexo de ser explicado, é possível que seu uso reflita maior

comprometimento aterosclerótico sistêmico. O uso de BIA também pode estar associado ao deslocamento de êmbolos ateroscleróticos para a circulação renal (16,38).

Quanto a associação do uso drogas nefrotóxicas e NIC há pouca evidência na literatura, especialmente com uso de anti-inflamatórios não esteróides. O uso de inibidor da enzima de conversão (IECA) apresenta resultados controversos. Em pacientes com perda de função renal prévia em uso de IECA parecem ter aumento de risco de desenvolver NIC (39). Recentemente, em um estudo com 412 pacientes com creatinina sérica > 1,3mg/dl submetidos à angiografia coronariana, a análise multivariada demonstrou que o uso de IECA aumentou de risco de NIC (*odds ratio* 6,16 IC 95% 2,01- 18,93) (40). Por outro lado, Dangas e cols. demonstraram em um grande registro que o uso de IECA esteve associado à menor risco de desenvolver NIC em pacientes com doença renal crônica (38). Portanto o papel dos inibidores da ECA como fator de risco para o desenvolvimento de NIC não está bem estabelecido.

Foi demonstrado, que hematócrito baixo é preditor de NIC em pacientes submetidos à angioplastia coronariana, em um estudo em que 6773 pacientes foram divididos em quintis, de acordo com os níveis de hematócrito. Aqueles que estavam no quintil mais baixo apresentaram incidência de NIC significativamente mais alta do que os que estavam no quintil mais elevado 23,3% vs. 10,3%, $p=0,001$ (41). A anemia pode aumentar a susceptibilidade a vasoconstrição causada pelo contraste, diminuindo a oferta de oxigênio na medula renal causando hipóxia da medular renal.

Além disso, outros fatores de risco independentes identificados não homogeneamente nas diferentes séries incluem volume de contraste utilizado (21), idade (21), história de infarto do miocárdio nas últimas 24h (21), de insuficiência cardíaca (21) e doença vascular periférica (21). Outros fatores de risco freqüentemente associados à NIC são a presença de mieloma múltiplo, a depleção de volume e a disfunção ventricular esquerda (25).

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A Creatinina sérica é o principal marcador empregado clinicamente para o diagnóstico de NIC. A principal manifestação da nefropatia induzida por contraste é o aumento progressivo da creatinina sérica, iniciando 24h após a exposição ao contraste (42). O pico da Cr ocorre em 48-72h, retornando aos valores basais em torno de 7dias (43). Embora outras definições de NIC tenham sido utilizadas (44-47), o aumento da creatinina sérica é a medida padrão aceita universalmente.

Alguns estudos avaliaram as alterações em parâmetros urinários como métodos diagnósticos precoces de NIC (48,49), porém as alterações na fração de excreção de sódio, proteinúria transitória e enzimúria não se mostraram úteis como métodos diagnóstico de NIC (42,50). Sugeriu-se que albumina urinária e excreção urinária de gamma-Glutamyl transferase e de *N*-acetil- β -D-glucosídeo (NAG) são marcadores sensíveis para diagnóstico de

NIC sub-clínica (51), porém, não há evidências suficientes que suportem a utilização destes na prática clínica.

IMPACTO CLÍNICO DA NEFROPATIA INDUZIDA POR CONTRASTE

A maioria dos pacientes com NIC apresenta aumento da creatinina sérica sem repercussão clínica aparente, porém alguns pacientes podem apresentar oligúria que é, na grande maioria dos casos, transitória.

No entanto, a NIC aumenta o tempo de internação e a morbi-mortalidade intra-hospitalar, sendo preditor independente de mortalidade (21). No estudo de Rihal e cols (21), com 7586 pacientes consecutivos submetidos à intervenção coronariana, a mortalidade intra-hospitalar foi 22% no grupo com NIC (aumento absoluto da Cr $\geq 0,5$ mg/dL 48h após o procedimento) e 1,4% no grupo sem NIC. Um estudo caso-controle com 183 pacientes com creatinina média de 1,6 mg/dL submetidos a procedimentos radiológicos contrastados que desenvolveram NIC (aumento da Cr maior ou igual a 25% em relação à basal em 48h) relata mortalidade de 34% no grupo dos casos contra 7% na população controle (4). McCullough e cols (25) relataram 7,1% de mortalidade nos pacientes com IRA pós-contraste versus 1,1% no grupo sem IRA em uma série de pacientes consecutivos submetidos a ACTP. Além disso, pacientes que desenvolvem NIC apresentam tempo de internação hospitalar 3 vezes maior dos que não desenvolvem assim como também o

tempo de internação em unidade de tratamento intensivo é significativamente aumentado (52).

Um número pequeno de pacientes que desenvolvem NIC necessita de hemodiálise, em torno de 1,4% de todos os pacientes que com perda de função renal pós-contraste irá necessitar deste tipo de tratamento (53). Porém, em subgrupos de pacientes de alto risco esse índice pode chegar a 12% (4). Além de apresentarem maior mortalidade intra-hospitalares pacientes com NIC têm pior prognóstico a médio e longo prazo. Em pacientes de alto risco para desenvolver NIC, a mortalidade em 1 ano foi de 38% no grupo com NIC e 20% nos pacientes em que não houve aumento de creatinina (27). Dados semelhantes são apresentados por Rihal e cols (21) que observaram, nos pacientes com NIC, mortalidade de 12% e 45% em 6 meses e 1 ano, respectivamente, versus 3,7% e 14,5% nos pacientes sem NIC. Entre pacientes que necessitaram hemodiálise a mortalidade intra-hospitalar fica entre 25% e 35,7% (25,54), podendo atingir 55% no final de 1 ano (54). NIC também está associada a piores desfechos cardiovasculares tardios. Os pacientes que desenvolvem NIC apresentam maior incidência de infarto agudo do miocárdio e de revascularização miocárdica em 1 ano (21).

MEDIDAS DE PREVENÇÃO

Uma vez que não existe tratamento específico e efetivo para NIC, as pesquisas têm sido direcionadas na tentativa de se buscar medidas

preventivas eficazes. A seguir são discutidas as medidas de prevenção mais estudadas até o momento.

1. Hidratação

A hidratação com solução com cloreto de sódio tem sido uniformemente aceita como medida profilática de NIC, ainda que não existam ensaios clínicos comparando hidratação e não hidratação. Em pacientes com maior risco para NIC a hidratação endovenosa com cloreto de sódio 0,45% isolado (de 12 h antes até 12h após o procedimento) é superior a hidratação associada a diurese induzida tanto com furosemida como com manitol (5). Mueller e cols. (55), em um estudo randomizado envolvendo 1620 pacientes consecutivos submetidos à ACTP, avaliaram dois regimes de hidratação, soro fisiológico isotônico (cloreto de sódio 0,9%) e soro hipotônico (cloreto de sódio 0,45% + glicose 5%). A incidência de NIC foi significativamente menor com o uso de soro isotônico (0,7% vs. 2,0%). Esse estudo determinou claramente que a melhor estratégia de hidratação é com soro fisiológico 0,9%.

Entretanto a hidratação por 24h nem sempre é factível. Tendo isso em vista, um pequeno estudo sugeriu que um regime de hidratação via oral domiciliar associado a hidratação endovenosa no início do procedimento produz resultados semelhantes ao da hidratação endovenosa com cloreto de sódio 0,45% de 12h antes até 12h após o procedimento (56). Essa estratégia de hidratação ambulatorial poderia ser uma alternativa para procedimentos eletivos em pacientes com perda de função renal.

Hidratação com bicarbonato de sódio

Uma vez que o meio ácido observado no túbulo renal pode estar associado ao desenvolvimento de NIC, Merten e cols desenvolveram um estudo avaliando o papel da hidratação com bicarbonato de sódio na prevenção de NIC (57). Sua hipótese era que alcalinizando o meio renal diminuiria o risco de NIC. Nesse estudo que incluiu pacientes submetidos a uma série de procedimentos contrastados, o bicarbonato de sódio foi eficaz em reduzir a incidência de NIC. Porém, resultados de estudos posteriores não confirmaram estes achados uniformemente. Dos três estudos que avaliaram isoladamente a hidratação com bicarbonato, 2 deles mostram superioridade do bicarbonato de sódio (58,59), e, em 1 o bicarbonato de sódio não foi superior a hidratação com cloreto de sódio (60).

Alguns estudos avaliaram a associação da hidratação como bicarbonato de sódio associada a N-acetilcisteína, também aqui há resultados conflitantes. Dois estudos demonstram benefício da associação bicarbonato de sódio + N-acetilcisteína na prevenção de NIC (61,62) enquanto outros em 2 estudos não houve diferença significativa a favor de nenhuma estratégia testada (63,64).

Os estudos que avaliaram essa estratégia tanto isoladamente, quanto em associação com N-acetilcisteína, apresentam algumas diferenças importantes que podem ter influenciado nos resultados inconclusivos, tais como o tipo de contraste e a dose de bicarbonato utilizada. Portanto, embora inicialmente promissora, a hidratação com bicarbonato de sódio não se mostrou claramente superior a hidratação com SF na prevenção de NIC até o

momento. Estudos maiores são necessários para que se possa definir o papel dessa estratégia como profilaxia de NIC.

2. Tipo de contraste

Os contrastes iodados variam de acordo com sua ionicidade e osmolaridade. Os primeiros contrastes desenvolvidos foram iônicos de alta osmolaridade. Esse tipo de contraste possui osmolaridade, aproximadamente, 8 vezes maior do que o plasma. Após, surgiram os contraste de baixa osmolaridade que podem ser iônicos (Hexaglate®) ou não iônicos (Iohexol®, Iopamidol®, Iopromide®, entre outros). Os contrastes de baixa osmolaridade apesar de terem menor osmolaridade em relação aos contrastes iniciais ainda têm osmolaridade de 2 a 3 vezes maior que o plasma. Mais recentemente, foi desenvolvido o contraste não-iônico Iodixanol®, considerado isosmolar (290 mOsm/Kg). Dentre as características físico-químicas dos contrastes iodados, a osmolaridade é a que está mais fortemente relacionada aos efeitos adversos dos contrastes, especialmente, ao desenvolvimento de NIC (65).

Diversos estudos compararam o efeito dos contrastes na incidência de NIC:

a. Contraste de alta osmolaridade vs Contraste de baixa osmolaridade:

Uma grande meta-análise que incluiu 31 estudos randomizados comparando contraste de alta e de baixa osmolaridade demonstrou benefício do uso de contraste da baixa osmolaridade na redução de NIC. No entanto, este benefício ocorreu apenas nos sub-grupos de mais alto risco, como os pacientes com perda de função renal. O *odds ratio* para pacientes com perda

de função renal foi 0,50 (95% IC 0,36-0,68) e de 0,75 (95% IC, 0,52 – 1,1) para aqueles sem perda de função renal (66).

Após a publicação dessa meta-análise, foi publicado o maior estudo randomizado comparando esses 2 tipos de contraste. Esse estudo incluiu 1196 pacientes que foram randomizados para receber contraste de alta osmolaridade versus contraste de baixa osmolaridade. A incidência de NIC foi significativamente menor no grupo recebeu contraste de baixa osmolaridade 3,2% versus 7,1%. Assim como na meta-análise citada anteriormente, o benefício se deu quase que totalmente no grupo de pacientes de alto risco, especialmente diabéticos e aqueles com perda de função renal prévia (67).

b. Contraste de baixa osmolaridade vs Contraste de baixa osmolaridade

Alguns estudos pequenos compararam diferentes tipos de contraste de baixa osmolaridade (68,69) e não mostraram diferença na incidência de NIC entre os agentes avaliados. Um estudo de maior porte comparou três diferentes tipos de contraste de baixa osmolaridade (loxaglate®, lopamidol® e lohexol®), os resultados indicam que não há superioridade de nenhum deles quanto à profilaxia de NIC (70).

c. Contraste isosmolar vs Contraste de baixa osmolaridade

O primeiro estudo que avaliou o papel do contraste isosmolar na prevenção de NIC incluiu 129 pacientes com diabetes mellitus e creatinina sérica > 1,5 mg/dl que foram randomizados para receber contraste isosmolar ou contraste de baixa osmolaridade. Seus resultados demonstraram que o

contraste isomolar é significativamente superior na redução do pico de creatinina 3 dias o procedimento (0,13 mg/dl e 0,55 mg/dl, iodixanol® e iohexol®, respectivamente) e na redução da incidência de NIC (3% vs 26%, iodixanol® e iohexol®, respectivamente) (71). Recentemente foi publicada uma meta-análise de 16 ensaios clínicos envolvendo 2727 pacientes comparando o uso de contraste isomolar e contrastes e baixa osmolaridade (72). Nesse estudo a incidência de NIC foi menor nos pacientes que recebem contraste isomolar (1,3% vs 3,5%, $p < 0,001$).

3. Volume de Contraste

É consenso que quanto menor o volume de contraste usado, menor o risco de NIC, sendo o volume de contraste um preditor independente de NIC (21). Em um registro envolvendo mais de 16000 intervenções coronarianas, o volume de contraste ajustado pelo peso e creatinina sérica $[(5\text{ml} \times \text{peso (Kg)} / \text{creatinina (mg/dl)}]$ foi um forte preditor de NIC necessitando diálise. Nos pacientes que receberam volume de contraste acima do que o volume ajustado, o risco de desenvolver NIC foi significativamente maior (OR 6.2; 95% IC, 3.0-12.8) (73). No entanto, em pacientes de risco, pequenos volumes de contraste podem levar a perda de função renal. Manske e colaboradores em um estudo com pacientes com creatinina média de 5,9 mg/dl, relatam que 26% dos pacientes que desenvolveram NIC tinham recebido menos de 30ml de contraste (35).

Atualmente, é recomendado que em pacientes de risco deve-se tentar utilizar volume de contraste menor que 100 ml (65).

4. Prostaglandina

A prostaglandina E1 (PGE1) tem efeito vasodilatador por inibir a transcrição da endotelina (74), aumentando o fluxo sanguíneo medular renal, tendo também efeito citoprotetor renal (75). Koch e cols. (76) avaliaram, em um estudo duplo-cego randomizado, o uso profilático de prostaglandina E1 (PGE1) em 117 pacientes com perda prévia de função renal submetidos a diversos procedimentos diagnósticos com uso de contraste. As doses de PGE1 testadas foram 10, 20 e 40 ng/Kg/min, via endovenosa por 6 horas, iniciando 1 hora antes do procedimento. O uso de PGE1 na dose 20ng/Kg/min foi superior ao placebo e às outras doses da droga na prevenção de NIC. Porém este foi um estudo com pequeno número de pacientes que apenas sugere que essa droga possa ser benéfica, sendo necessários estudos maiores para confirmar essa hipótese.

5. Antagonistas dos Canais de Cálcio

Estudos experimentais sugerem que os bloqueadores dos canais de cálcio poderiam ter benefício na prevenção da NIC, melhorando a injúria isquêmica renal (9). No entanto, existem poucos ensaios clínicos, todos com um número reduzido de pacientes e com resultados contraditórios. Em um estudo randomizado placebo-controlado (77) envolvendo 85 pacientes submetidos a exames de imagem com contraste radiológico o uso profilático de nifedipina não demonstrou benefício na prevenção de NIC. Outro estudo duplo-cego randomizado avaliou o uso profilático de nitrendipina em 35

pacientes submetidos a exames radiológicos (78). No grupo randomizado para o tratamento ativo não houve alteração da função renal enquanto no grupo placebo houve uma diminuição significativa da taxa de filtração glomerular de 27%.

6. Fenoldopan

Essa droga é um potente vasodilatador que atua como agonista seletivo dos receptores dopaminérgicos D1, sendo usada no tratamento de crise hipertensiva. No rim, diferentemente dos outros vasodilatadores, aumenta o fluxo sanguíneo tanto cortical quanto medular. Em dois pequenos estudos caso-controle, o uso de fenoldopam foi eficaz na profilaxia de NIC em pacientes com perda prévia de função renal (79,80).

Entretanto, esses resultados não foram confirmados por em estudo multicêntrico envolvendo 315 pacientes que foram randomizado para receber fenoldopam ou placebo. Nesse estudo, a incidência de NIC foi semelhante entre os dois grupos (81). Esse resultado determinou a falta de eficácia do fenoldopam como medida de prevenção de NIC.

7. Hemodiálise e Hemofiltração

A diálise é efetiva em retirar o contraste da circulação. No entanto, os estudos randomizados que testaram hemodiálise como medida de profilaxia não demonstraram benefício dessa estratégia em reduzir o risco de NIC. Inicialmente, Lehnert e cols. (82), em um pequeno estudo randomizado envolvendo 30 pacientes, avaliaram o uso profilático de hemodiálise por 3 h,

iniciando, o mais rápido possível, após o exame radiológico. A incidência de NIC foi semelhante entre os grupos. Em outro estudo randomizado de pequeno porte, foi demonstrado que embora a hemodiálise reduza os níveis de contraste na circulação, a incidência de NIC não é alterada (83). Recentemente, a falta de eficácia da hemodiálise como medida de prevenção de NIC foi confirmada em um estudo randomizado que estudou 424 pacientes com perda de função renal submetidos à angiografia coronária (84). A incidência de NIC foi 15,9% no grupo submetido à diálise após o procedimento versus 6,1% que recebeu apenas hidratação.

A hemofiltração venosa contínua também foi avaliada na profilaxia de NIC em 114 pacientes de alto risco ($Cr > 2,0\text{mg/dl}$) submetidos a ACTP. Os resultados foram favoráveis a hemofiltração em relação à NIC, 5% vs 50%; em relação à mortalidade intra-hospitalar 2% vs 14% e necessidade de hemodiálise 3% vs. 25% respectivamente (85). Estudos maiores devem ser realizados para confirmar esses resultados. Além disso deve-se levar em consideração que este procedimento é invasivo e de alto custo.

8. Teofilina

A teofilina, um antagonista não-seletivo dos receptores da adenosina, foi avaliada na prevenção de NIC, porém com resultados não conclusivos. Em estudo randomizado placebo-controlado (86) envolvendo 100 pacientes com perda prévia de função renal, a incidência de NIC no grupo que recebeu teofilina foi 4% vs 16% no grupo placebo em 48h. Em outro estudo prospectivo randomizado (87) envolvendo 60 pacientes com as mesmas

características, a aminofilina + hidratação foi comparada a hidratação isolada e a dopamina + hidratação. Não houve diferença significativa na incidência de NIC nos 3 grupos estudados (35% vs 30% vs 50%, respectivamente). Eraly e cols. (88) também avaliaram o uso de teofilina em um estudo duplo-cego randomizado comparado a hidratação envolvendo 80 pacientes com insuficiência renal crônica. O uso da droga não demonstrou benefício adicional à hidratação.

9. Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina (ECA)

O possível papel da isquemia medular mediada pelo sistema renina-angiotensina fez com que fosse levantada a hipótese do uso de drogas inibidoras da ECA fossem úteis como medida de prevenção de NIC. O uso profilático de Captopril foi avaliado em pacientes diabéticos submetidos à angiografia coronariana (89). Os resultados demonstraram que a droga foi útil na prevenção de NIC em pacientes diabéticos, com uma redução de risco de 79%. No entanto, nesse estudo randomizado apenas 71 pacientes foram incluídos. Portanto, é necessário que ensaios clínicos maiores sejam realizados para que os efeitos benéficos dos inibidores da ECA sejam comprovados nesse subgrupo de pacientes.

10. Dopamina

Baixas doses de dopamina têm efeito vasodilatador renal, causando aumento da taxa de filtração glomerular e do fluxo sanguíneo renal. Dois estudos randomizados testaram o uso de baixas doses de dopamina na

prevenção de NIC. Um desses estudos (87) comparou o uso de dopamina associada à hidratação, aminofilina associada à hidratação e hidratação isolada. Outro estudo com dopamina envolveu 66 pacientes randomizados para receber dopamina na dose de 2 µg/Kg/min associada à solução salina 0,45%, ou somente solução salina 0,45% (90). Os resultados de ambos os estudos não comprovaram o potencial benefício desta droga na prevenção de NIC. Além disso, em pacientes com doença vascular periférica, o uso de dopamina pode levar a uma piora significativa da função renal comparado ao placebo (90).

11. Peptídeo atrial natriurético

O peptídeo atrial natriurético é um inibidor da síntese de vasopressina, a qual é um potente vasoconstritor. Portanto, melhorando o fluxo sanguíneo renal, o peptídeo atrial natriurético poderia reduzir a incidência de NIC. Essa droga foi avaliada em pacientes de risco em um estudo prospectivo envolvendo 247 pacientes (91), no qual os pacientes foram randomizados para receber placebo ou peptídeo atrial natriurético em 3 doses distintas. Os resultados demonstraram que em nenhuma das doses testadas o peptídeo atrial natriurético foi capaz de reduzir a incidência de NIC em relação ao placebo.

12. Estatinas

Foi sugerido que as estatinas poderiam reduzir o risco de NIC por ter efeito benéfico na função endotelial mantendo a produção de óxido nítrico e

reduzindo o stress oxidativo. Em um grande registro incluindo mais de 29000 pacientes (92), os pacientes em uso de estatina tiveram significativamente menor risco de desenvolver NIC do que aqueles que não usavam estatina (4,3% vs 5,9%, $p = 0,001$)

Drogas Anti-Oxidantes

Baseando-se na hipótese que o stress oxidativo e a formação de radicais-livres na circulação renal tenham papel importante na fisiopatogenia da nefropatia por contraste, algumas drogas anti-oxidantes têm sido testadas como medida de prevenção de NIC.

13. N-acetilcisteína

Existem evidências que a produção de radicais livres no rim aumenta após a administração de contraste (13). A N-acetilcisteína, um anti-oxidante, tem também propriedades vasodilatadoras por aumentar a expressão da enzima óxido nítrico sintetase (93) e poderia prevenir a insuficiência renal induzida por contraste tanto por reduzir o dano oxidativo direto quanto por melhorar as condições hemodinâmicas do rim. Tepel e cols. (94) demonstraram que em pacientes com perda de função renal prévia que se submeteram a tomografia contrastada, o uso da N-acetilcisteína na dose de 600mg 12/12h por 2 dias reduziu a incidência de disfunção renal causada pelo contraste de 21% no grupo que recebeu placebo para 2% no grupo que recebeu a droga. Após esse estudo inicial, diversos ensaios clínicos foram realizados testando N-acetilcisteína na prevenção de NIC com resultados

conflitantes (95). Esses estudos variaram em relação à definição de NIC utilizada, quanto à via de administração e dose da droga e quanto ao tipo de contraste utilizada. Nós publicamos o único estudo multicêntrico incluindo pacientes com perda de função renal que foram submetidos a cateterismo cardíaco utilizando contraste iônico de baixa osmolaridade (ioxaglate®) (96). Em nosso estudo a N-acetilcisteína não foi superior a placebo na prevenção de NIC.

Várias meta-análises foram publicadas e todas relatam significativa heterogeneidade entre os estudos, não permitindo conclusões definitivas a respeito do benefício da N-acetilcisteína na prevenção de NIC (97-106). Devido à grande inconsistência dos resultados dos estudos, atualmente, a N-acetilcisteína não tem seu uso recomendado como medida de profilaxia de NIC pelas principais entidades mundiais de cardiologia e cardiologia intervencionista (95).

14. Ácido Ascórbico

O ácido ascórbico foi testado para prevenção de NIC, inicialmente, em um estudo que randomizou 231 pacientes para receber droga ativa ou placebo (107). O desfecho avaliado foi incidência de NIC, definida como aumento da creatinina sérica $\geq 0,5\text{mg/dl}$ ou aumento de 25% da creatinina em relação à creatinina basal. Nesse estudo, os autores relatam benefício do uso de ácido ascórbico com incidência de NIC de 19,5% no grupo placebo e 8,5% no grupo que recebeu droga ativa, $p=0,02$. No entanto, esse estudo é sujeito a críticas, uma vez que, o benefício descrito se dá apenas quando o desfecho

avaliado foi o aumento de creatinina de 25% em relação à creatinina basal. Quando se avaliou NIC como aumento de creatinina $\geq 0,5\text{mg/dl}$, incidência foi a mesma nos 2 grupos, 5,9% e 8,0%, $p=0,61$; ácido ascórbico e placebo, respectivamente.

Em um estudo randomizado com 143 pacientes com perda prévia de função renal, o uso de ácido ascórbico não se mostrou eficaz na prevenção de NIC. A incidência de NIC foi maior no grupo que recebeu ácido ascórbico 6,8% versus 4,3% no grupo placebo, $p=\text{NS}$ (108).

15. Probucol

O probucol é uma droga redutora do colesterol com propriedades antioxidantes, foi recentemente testado como profilaxia de NIC em um estudo randomizado que incluiu 205 pacientes submetidos a cineangiocoronariografia ou angioplastia coronariana. Nesse estudo, os pacientes que receberam probucol apresentaram uma tendência de menor incidência de NIC, mas sem significado estatístico (7,8% vs. 14,6%, $p=\text{NS}$) , entretanto, o pico de creatinina e o aumento da creatinina em relação à creatinina basal foi significativamente menor no grupo que recebeu droga ativa (109).

CONCLUSÃO

A nefropatia induzida por contraste em pacientes submetidos a cateterismo cardíaco apresenta incidência bastante variável de acordo com a definição usada e com o subgrupo analisado, tornando-se bastante elevada em pacientes de alto risco. Pacientes com perda prévia de função renal são os que apresentam maior risco, dessa forma, deve se ter cuidados especiais ao se realizar procedimentos intervencionistas nesse subgrupo de pacientes.

Apesar de ter um curso benigno na maioria dos casos, a NIC está associada a um maior tempo de internação hospitalar e elevada morbimortalidade tanto intra-hospitalar quanto tardia. Até o momento, a hidratação com soro isotônico iniciando, idealmente, 12h antes do procedimento é a medida recomendada, devendo ser sistematicamente implementada em todos os pacientes.. Em pacientes de risco de desenvolver NIC, como aqueles com insuficiência renal crônica e com diabetes mellitus, contraste isosmolar deve ser utilizado.

Medidas recentemente estudadas como N-acetilcisteína e hidratação com bicarbonato de sódio não devem ser recomendadas, uma vez que, até o presente momento, os resultados dos estudos avaliando essas estratégias apresentam resultados não conclusivos.

REFERÊNCIAS

1. Pendergrass EP, Chamberlin GW, Godfrey EW, Burdick ED. A survey of deaths and unfavorable sequelae following the administration of contrast media. *Am J Radiol* 1942; 48: 741-62
2. Bartels ED, Brun GC, Gammeltoft A, Gjorup PA. Acute anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis. *Acta Med Scand* 1954; 40: 297-302
3. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harlinjton JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983;74: 243-48
4. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996;275:1489-94
5. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994;331:1416-20
6. Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla- its implication for disease. *N Engl J Med* 1995;332:647-55
7. Bakris GL, Burnett JC Jr. A role for calcium in radiocontrast-induced reduction in renal hemodynamics. *Kidney Int* 1985;27:465-68
8. Lund G, Einzig S, Rysavy J. Role of ischemia in contrast-induced renal damage: an experimental study. *Circulation* 1984;9:783-89
9. Russo D, Minutolo R, Cianciaruso B, Memoli B, Conte D, De Nicola L. Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995;6(5):1451-58

10. Ribeiro L, de Assunção e Silva F, Kurihara RS et al. Evaluation of nitric oxide production in rat renal artery smooth muscle cells culture exposed to radiocontrast agents. *Kidney Int* 2004;65:589-96
11. Ziegler TW, Ludens JH, Fanesti DD, Talner LB. Inhibition of active sodium transport by radiographic contrast media. *Kidney Int* 1975;7:68-75
12. Bakris GL, Lass N, Gaber AO, Jones JD, Burnett JC Jr. Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. *Am J Physiol* 1990;258:F115-20
13. Parvez Z, Rahman MA, Moncada R. Contrast media-induced lipid peroxidation in the rat kidney. *Invest Radiol* 1989;24:697-702
14. Sandhu C, Newman DJ, Morgan R et al. The role of oxygen free radicals in contrast induced nephrotoxicity. *Acad Radiol* 2002;9:S436-37
15. Drager LF, Andrade L, Barros de Toledo JF et al. Renal effects of N-acetylcysteine in patients at risk for contrast nephropathy: decrease in oxidant stress-mediated renal tubular injury. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1803-07
16. Bartholomew BA, Harjaj KJ, Dukkupati S et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardio* 2004;93:1515-19
17. Gross P, Bussemaker E. Endothelin: what role in acute contrast nephropathy? *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1716-18
18. Cronin RE. Renal failure following radiologic procedures. *Am J med Sci* 1989;298:342-56
19. Porter GA. Contrast-associated nephropathy. *Am J Cardiol* 1989;64:22E-26E

20. Lindsay J, Apple S, Pinnow E et al. Percutaneous coronary intervention-associated nephropathy foreshadows increased risk of late adverse events in patients with normal baseline serum creatinine. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;59:338-43
21. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105:2259-64
22. Taliercio CP, Vlietstra RE, Fisher LD, Burnett JC. Risks for renal dysfunction with cardiac angiography. *Ann Int Med* 1986;104:501-4
23. Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. *Arch Intern Med* 1990;150:1237-42
24. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989;320:143-49
25. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors and relationship to mortality. *Am J Med* 1997;103:368-75
26. McCullough PA, Soman SS. Contrast-induced nephropathy. *Crit Care Clin* 2005;21:261-80
27. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Dangas G et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1542-48

28. Barshay ME, Kaye JH, Goldman R, Coburn JW. Acute renal failure in diabetic patients after intravenous infusion pyelography. *Clin Nephrol* 1973;1:35-39
29. Diaz-Brujo JA, Wagoner RD, Palumbo PG. Acute renal failure after excretory urography in diabetic patients. *Ann Intern Med* 1995;83:155-58
30. Ansari Z, Baldwin BS. Acute renal failure due to radiocontrast agents. *Nephron* 1976;17:28-40
31. Harkolen S, Kjellstrand CN. Exacerbation of diabetic renal failure following intravenous pyelography. *Am J Med* 1977;63:939-46
32. Weinrauch LA, Healy RW, Leland OS et al. Coronary angiography and acute renal failure in diabetic azotemic nephropathy. *Ann Intern Med* 1977;86:56-59
33. Solomon R. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney int* 1998;53:230-42
34. Berns AS. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int* 1989;36:730-40
35. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990;89:615-20
36. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1393-99
37. Lindsay J, Canos DA, Apple S et al. Causes of acute renal dysfunction after percutaneous coronary intervention and comparison of late mortality

- rates with postprocedure rise of creatine kinase-MB versus rise of serum creatinine. *Am J Cardiol* 2004;94:786-89.
38. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 2005;95:13-19.
39. Louis BM, Hoch BS, Hernandez C et al. Protection from the nephrotoxicity of contrast dye. *Ren Fail* 1996;18:639-46.
40. Holscher B, Heitmeyer C, Fobker M et al. Predictors for contrast media-induced nephropathy and long-term survival: prospectively assessed data from the randomized controlled Dialysis-Versus-Diuresis (DVD) trial. *Can J Cardiol* 2008 Nov;24(11):845-50
41. Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z et al. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney int* 2005;6:706-13.
42. Porter GA. Radiocontrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9(4):146-56
43. Baim D, Grossmann W. In: Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention, 6th Edition. Lipincott Williams & Wilkins. pp. 35-65.
44. Bader BD, Berger ED, Heede MB et al. What is the best regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity? *Clin Nephrol* 2004;6:1-7
45. Webb JG, Pate GE, Humphries KH et al. A randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization: lack of effect. *Am Heart J* 2004;148:422-29

46. Kerstein MD, Puyau FA. Value of periangiography hydration. *Surgery* 1984;96:919-22
47. Eisenberg RL, Bank WO, Hedgock MW. Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. *AJR* 1981;136:859-61
48. Fang LST, Sirota RA, Ebert TH, Lichenstein NS. Low fraction excretion of sodium with contrast media induced acute renal failure. *Arch Intern Med* 1980;140:531-33
49. Anto HR, Chou SY, Porush JG, Shapiro WB. Infusion intravenous pyelography and renal function: effects of hypertonic mannitol in patient with chronic renal insufficiency. *Arch Intern Med* 1981;141:1652-56
50. Gelman ML, Rowe JW, Coggins CH, Anthanasoulis C. Effects of an angiographic contrast agent on renal function. *Cardiovasc Med* 1979;4:313-20
51. Duan SB, Wu HW, Luo JA, Liu FY. Assesment of renal function in the early stages of nephrotoxicity induced by iodinated contrast media. *Nephron* 1999;83:122-25
52. Iakovou I et al. Incidence, predictors, and economic impact of contrast induced nephropathy: Results in 8,628 patients treated with percutaneous coronary interventions. Presented at ACC 2002, Atlanta
53. Tommaso CL. Contrast-induced nephrotoxicity in patients undergoing cardiac catheterization. *Cath Cardiovasc Diagn* 1994;31:316-21
54. Gruberg L, Mehran R, Dangas G et al. Acute renal failure requiring hemodialysis after percutaneous coronary intervention: in hospital and one-year outcomes. *Proceedings of ACC. Anaheim, CA; 2000.p 1129-75*

55. Mueller C, Buerkle G, Buettner H et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002;162:329-36
56. Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe JM. A randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *CHEST* 1998;114:1570-74
57. Merten G, Burgess WP, Gray L, Holleman J et al. Prevention of Contrast-Induced Nephropathy with Sodium Bicarbonate. *JAMA* 2004;291:2328-34
58. Masuda M, Yamada T, Mine T et al. Comparison of usefulness of sodium bicarbonate versus sodium chloride to prevent contrast-induced nephropathy in patients undergoing an emergent coronary procedure. *Am J Cardiol* 2007;100:781-86
59. Ozcan E, Guneri S, Akdeniz B, Akyidiz I et al. 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 Trial. *Am Heart J* 2007;154:539-44
60. Adolph E, Holdt-Lehmann B, Chatterjee T et al. Renal Insufficiency Following Radiocantrast Exposure Trial (REINFORCE): a randomized comparison of sodium bicarbonate versus sodium chloride hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Coronary Artery Disease* 2008;19:413-19

61. Brigouri C, Airoidi F, D'Andrea D, Bonizzoni E et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL). *Circulation* 2007;115:1211-17
62. Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B et al. The Reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention (RENO study). *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1283-88
63. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Gallopin M et al. Sodium Bicarbonate Versus Saline for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Renal Dysfunction Undergoing Coronary Angiography or Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:599-604
64. Brar S, Shen A, Jorgensen M et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *JAMA* 2008;300(9):1038-46
65. Davidson C, Stacul F, McCullough PA et al. Contrast Medium Use. *Am J Cardiol* 2006;98[suppl]:42k-58k
66. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993;188:171-78
67. Rudnick MR, Goldfarb s, Wexler L et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. *Kidney Int* 1995;47:254-61
68. Hayami S, Ishigooka M, Suzuki Y et al. Comparison of the nephrotoxicity between ioversol and iohexol. In *Urol Nephrol* 1996;28:615-19

69. Jakobsen JA, Berg KJ, Brodahl U et al. Renal effects of nonionic contrast media after cardioangiography. *Acta Radiol J* 1990;41:133-37
70. Campbell DR, Fleming BK, Mason WF et al. A comparative study of the nephrotoxicity of iohexol, iopamidol and ioxaglate in peripheral angiography. *Can Assoc Radiol J* 1994;35:191-96
71. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003;348:491-99
72. McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA et al. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:692-99
73. Freeman RV, O'Donnell N, Share D et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 2002;90:1068-73
74. Prins BA, Hu RM, Nazario B et al. Prostaglandin E2 and prostacyclin inhibit the production and secretion of endothelin from cultured endothelial cells. *J Biol Chem* 1994;269(16):11938-44
75. Paller MS, Manivel JC. Prostaglandins protect kidneys against ischemic and toxic injury by a cellular effect. *Kidney Int* 1992;42(6):1345-54
76. Koch JA, Plum J, Grabensee B, Mödder U et al. Prostaglandin E1: a new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media? *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:43-49
77. Khoury Z, Schlicht JR, Como J, Karschner JK, Shapiro AP, Mook WJ, Weber RJ. The effect of prophylactic nifedipine on renal function in patients administered contrast media. *Pharmacotherapy* 1995;15(11):59-65

78. Neumayer HH, Junge W, Kufner A, Wenning A. Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: a prospective randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4(12):1030-36
79. Madyoon H, Croushore L, Weaver D, Mathur V. Use of fenoldopam to prevent radiocontrast nephropathy in high risk patients. *Cathet Cardiovasc Diagn* 2001;53:341-45
80. Kini AS, Mitre CA, Kim M, Kamran M, Reich D, Sharma SK. A protocol for prevention of radiographic contrast nephropathy during percutaneous coronary intervention: effect of selective dopamine receptor agonist fenoldopam. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002 Feb;55(2):169-73.
81. Stone GW, McCulough PA, Tumlin JA et al. Fenoldopan mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2284-91
82. Lehnert T, Keller E, Gondolf K et al. Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:358-62.
83. Frank H, Werner D, Lorusso V et al. Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radiocontrast-induced nephropathy in chronic renal failure. *Clin Nephrol*. 2003 Sep;60(3):176-82.
84. Reinecke H, Fobker M, Wellmann J et al. A randomized controlled trial comparing hydration therapy to additional hemodialysis or N-acetylcysteine for the prevention of contrast medium-induced nephropathy: the Dialysis-versus-Diuresis (DVD) Trial. *Clin Res Cardiol*. 2007 Mar;96(3):130-9.

85. Marenzi G, Marana I, Lauri G et al. The prevention of radio-contrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003;349:1333-40
86. Huber W, Ilgmann K, Page M, Hennig M, et al. Effect of Theophylline on Contrast Material-induced Nephropathy in Patients with Chronic Renal Insufficiency: Controlled, Randomized, Double-blinded Study. *Radiology*. 2002 Jun;223(3):772-79.
87. Abizaid AS, Clark CE, Mintz GS, Dosa S, 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 Jan 15;83(2):260-63, A5.
88. Erley CM, Duda SH, et al. Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(5): 1146-49
89. Gupta RK, Kapoor A, Tewari S, Sinha N, Sharma RK. Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: a randomised study. *Indian Heart J*. 1999 Sep-Oct;51(5):521-26.
90. Gare M, Haviv YS, et al. The renal effect of low-dose dopamine in high-risk patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(6): 1682-88.
91. Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC, Solomon RJ, Bates ER, Weisberg LS. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(4): 674-80

92. Khanal S, Attallah N, Smith De et al. Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: an analysis of contemporary percutaneous interventions. *Am J Med* 2005;118:843-49
93. Safirstein R, Andrade L, Vieira JM. Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents: a new use for an old drug. *N Engl J Med* 2000; 343:209-12
94. Tepel N, Van der Giet N, 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;343:180-84
95. Stacul F, Adam A, Becker C et al. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98[suppl]:59K-77K
96. Gomes VO, Poli de Figueredo CE, Caramori P et al. N-acetylcysteine does not prevent contrast induced nephropathy after cardiac catheterisation with an ionic low osmolality contrast medium: a multicentre clinical trial. *Heart*. 2005 Jun;91(6):774-8
97. Pannu N, Manns B, Lee H et al. Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int* 2004;65:1366-74
98. Alonso A, Lau J, Jaber BL et al. Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004;43:1-9
99. Birck R, Krzossok S, Markowitz F et al. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 2003;362:598-603
100. Guru V, Fremes SE. The role of N-acetylcysteine in preventing radiographic contrast-induced nephropathy. *Clin Nephrol* 2004;62:77-83

101. Isenbarger DW, Kent SM, O'Malley PG et al. Meta-analysis of randomized clinical trials on the usefulness of acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy. *Am J Cardiol* 2003;92:1454-58
102. Bagshaw SM, Ghali WA. Acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy after intravascular angiography: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2004;2:38
103. Misra D, Leibowitz K, Gowda Ramesh M et al. Role of N-acetylcysteine in prevention of contrast-induced nephropathy after cardiovascular procedures: a meta-analysis. *Clin Cardiol* 2004;27:607-10
104. Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A et al. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:761-69
105. Nallamotheu BK, Shojania KG, Saint F et al. Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis. *Am J Med* 2004;117:938-47
106. Zagler A, Azadpour M, Mercado C, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 13 randomized trials *Am Heart J* 2006;151(1):140-5
107. Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 2004;110(18):2837-42
108. Boscheri A, Weinbrenner C, Botzek B et al. Failure of ascorbic acid to prevent contrast-media induced nephropathy in patients with renal dysfunction *Clin Nephrol* 2007;68(5):279-86

109. Li G, Yin L, Liu T et al. Role of probucol in preventing contrast-induced acute kidney injury after coronary interventional procedure. *Am J Cardiol* 2009;103(4):512-4

II. Hipótese

Hipótese

A hidratação com bicarbonato de sódio é superior a hidratação com soro fisiológico na prevenção de nefropatia induzida por contraste em pacientes com perda prévia de função renal submetidos a cateterismo cardíaco diagnóstico ou terapêutico

III. Artigo Original 1

Hydration with Sodium Bicarbonate for Prevention of Contrast-Induced Nephropathy: A Multicenter Clinical Trial

Hydration with Sodium Bicarbonate for Prevention of Contrast-Induced Nephropathy: A Multicenter Clinical Trial

SUMMARY

Introduction: Radiographic contrast media exposition can cause acute renal function impairment. Hydration with sodium bicarbonate has shown to be useful in the prevention of contrast induced nephropathy in a study involving patients with chronic kidney disease undergoing contrast procedures. However, there is limited data in patients undergoing cardiac catheterization. The present study was aimed at determining whether sodium bicarbonate is superior to hydration with saline to prevent contrast-medium-induced nephropathy in patients at risk undergoing cardiac catheterization.

Methods: Three hundred and one patients undergoing elective coronary angiography of percutaneous coronary intervention with serum creatinine \geq 1.2mg/dL or glomerular filtration rate (GFR) $<$ 50ml/min were randomized in a multicenter study to receive hydration with sodium bicarbonate starting 1 hour before the procedure and 6 hours after the procedure, or hydration with 0.9% saline solution. Only low-osmolality ionic contrast media was used. Serum creatinine was measured at baseline and 48h after the procedure. Contrast-

medium induced nephropathy was defined as an increase of 0.5mg/dL in creatinine 48h.

Results: Eighteen patients (5.9%) developed contrast induced nephropathy: 9 patients in the bicarbonate group (6.1%) and 9 patients in the saline group (6.0%), $p = 0.97$. The change in serum creatinine was similar in both groups, 0.01 ± 0.26 mg/dL in the bicarbonate group and 0.01 ± 0.35 mg/dL in the saline group, $p = 0.9$. No statistical difference was observed between the change in glomerular filtration rate (0.89 ± 9 ml/min and 2.29 ± 10 ml/min, bicarbonate group and saline group, respectively, $p = 0.2$).

Conclusion: Hydration with sodium bicarbonate was not superior to saline infusion to prevent contrast media induced nephropathy in patients at risk undergoing cardiac catheterization.

INTRODUCTION

Contrast induced nephropathy (CIN) is one potential and important complication of the use of iodized radiological contrast. The development of CIN is associated with higher morbidity and mortality rates (1-4) and increased length of hospitalization (5) in patients undergoing cardiac catheterization.

One of the most used definition of CIN is an increase in serum creatinine greater than 0.5 mg/dL, occurring 48 hours after exposure to contrast media (1,6). In patients undergoing contrast-enhanced radiographic procedures, the incidence of CIN is approximately 3.5% (1), ranging from 1% in previously healthy patients to more than 50% in high-risk groups (7-9). The main risk factors for CIN are previously impaired renal function (1,10-12) and diabetes mellitus (1). Moreover, other important risk factors are age (1) and the volume of contrast media administered during the procedure (1,11).

Although effective preventive measures have been exhaustively sought (13), only a few, such as hydration (14) and the use of low-osmolality (15) or isosmolar (16) contrast agents, have proved useful.

In a small study, hydration with sodium bicarbonate demonstrated benefit over hydration with saline infusion for the prevention of CIN (17). However, other studies testing this strategy presented conflicting results (18-24).

This is a multicenter, randomized clinical trial, which was carried out to evaluate the effect of hydration with sodium bicarbonate for prevention of CIN in patients at risk undergoing coronary angiography or percutaneous coronary interventions (PCI).

METHODS

Patients

The study randomized 301 patients at moderate to high risk for developing CIN who were referred for elective coronary angiography or PCI at 9 centers.

Patients were eligible for the study if they had one of the following criteria: serum creatinine ≥ 1.2 mg/dL or glomerular filtration rate (GFR) < 50 mL/min. The GFR was calculated using the Modification of Diet in Renal Disease group equation (MDRD) (25). The exclusion criteria were as follows: age < 18 years, use of radiographic contrast media during the last 21 days, history of dialysis, cardiac insufficiency class III-IV NYHA, and emergency procedures. The study protocol was approved by the ethics committees of the 9 hospitals. Written informed consent was obtained from all patients included in the study.

Protocol of the Study

The patients were randomized to receive hydration with sodium bicarbonate, or 0,9% saline by randomly drawing sealed envelopes. Randomization was performed in a stratified manner, the type of the procedure to be performed (coronary angiography or PCI) being the stratifying factor. The patients randomized for the sodium bicarbonate group received 154 mEq/l of sodium bicarbonate in 5% dextrose and H₂O, and patients randomized for

saline solution received hydration with 0.9% saline infusion, according to the protocol reported by Merten et al (17). The initial intravenous bolus was 3 mL/kg/h for 1 hour immediately before contrast injection. After that, patients received the same fluid at a rate of 1 mL/kg/h during contrast exposure and for 6 hours after the procedure. The 2 fluids were administered in an open-label basis.

All the procedures were performed with low-osmolality ionic contrast medium (Hexabrix[®], ioxaglate; Guerbet Ltda, Rio de Janeiro, Brazil).

Outcomes

Serum creatinine was measured 24 hours before (baseline creatinine) and 48 hours after the procedure (post-procedure creatinine).

The primary outcomes were predefined as follow: 1) the occurrence of CIN, defined as an increase in serum creatinine ≥ 0.5 mg/dL 48 hours after exposure to contrast medium; 2) the variation in serum creatinine (post-procedure Cr – baseline Cr); and 3) the variation in GFR (post-procedure GFR – baseline GFR).

Secondary outcomes were need for dialysis during hospitalization, and length of hospitalization, and in-hospital mortality.

The effect of sodium bicarbonate was also assessed in the following predefined subgroups: age > 70 years, baseline creatinine > 1.5 mg/dL, and patients receiving a contrast media volume ≥ 1.5 ml/Kg.

Analysis Statistics

Analysis was conducted on an intention to treat basis. The categorical variables were analyzed with the chi-square test or Fisher exact test as appropriate, and the continuous variables were analyzed with the Student *t* test for independent samples. Data were expressed as mean \pm SD. For variables with nonparametric distribution, the Mann-Whitney test was used, data being expressed as median (25 percentile – 75 percentile).

Sample size was calculated as 298 individuals, to detect a 50% change in the relative risk for CIN associated with the hydration with sodium bicarbonate (17,19), assuming a 10% incidence of CIN in the study population, with a power of 80% and α error of 0.05. Statistical analyses was carried out with the SPSS software, version 11.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA).

RESULTS

A total of 301 patients were randomized, 151 to receive saline infusion and 150 to sodium bicarbonate. The mean baseline serum creatinine and GFR of the study population were 1.50 ± 0.49 mg/dL and 51.2 ± 13 mL/min respectively.

The baseline clinical characteristics and procedure related variables are shown in table 1. The mean age was 65.2 years. The groups were well balanced with respect to age, gender, blood pressure, diabetes mellitus, and drug therapy.

The volume of contrast medium used during the procedures and the distribution of diagnostic and therapeutic catheterizations were similar in both groups. No patient had adverse reaction to hydration.

Primary outcomes

Hydration with sodium bicarbonate was not superior to saline for prevention of CIN. The incidence of CIN was similar in the 2 groups, occurring in 9 patients (6.1%) in the sodium bicarbonate group and in 9 patients (6.0%) in the saline group ($p = 1,0$) (table 2).

The changes in serum creatinine from baseline to 48h after contrast exposition in the sodium bicarbonate and saline groups were also similar (0.01 ± 0.26 mg/dL and 0.01 ± 0.35 mg/dL, $p = 0.9$ respectively) (Table 2).

No significant difference was found when the changes in GFR were compared between the groups (0.9 ± 8.0 ml/min in the sodium bicarbonate group and 2.3 ± 10 ml/min in the saline group, $p = 0.2$) (Table 2).

Secondary outcomes

No difference was observed between the groups in regard to the secondary outcomes (Table 2). The length of hospitalization, need for hemodialysis, and in-hospital death were similar in both groups. A total of 13 (4.3%) patients died, six in the sodium bicarbonate group and seven in the saline group. In the sodium bicarbonate group, 2 patients died in the catheterization laboratory by procedure's complications, 2 patients died by postoperative complications of coronary bypass graft (CABG) surgery and 2

patients died of no cardiac causes. Only 1 of these deaths occurred in patient who developed CIN.

Of the 7 deaths that had occurred in the saline infusion patients, four were related to postoperative complications in patients who underwent CABG, two died of cardiac causes and 1 patient died due to no cardiac cause. None of the patients of this group who died developed CIN.

Analysis of Sub-groups

The hydration with sodium bicarbonate provided no significant effect to any of the subgroups analyzed.

One hundred and thirteen patients (37.5%) had serum creatinine greater than 1.5 mg/dL. In this group of patients the incidence of CIN was 12.5%, being 13.8% in the saline group and 11.1% in the sodium bicarbonate group ($p = 0.7$; OR 0.8; CI 0.22 – 2.45). In patients with serum creatinine lower than 1.5 mg/dL, the incidence of CIN was 1.1% in the saline group and 3.2% in the sodium bicarbonate group ($p = 0.6$; OR 3.0; CI 0.31 – 29.7).

A total of 98 (32.5%) patients > 70 years were included in the study. The incidence of CIN was 8.2% in this group of patients. No significant difference was observed between the groups; the incidence of CIN was 5.5% and 11.6% respectively saline group and sodium bicarbonate group ($p = 0.3$; OR 2.28; CI 0.51 – 10.1). Among patients \leq 70 years, the incidence of CIN was 6.3% in the saline group and 3.8% in the sodium bicarbonate group ($p = 0.4$; OR 0.60; CI 0.16 – 2.17).

In patients receiving a contrast-medium volume ≥ 1.5 ml/Kg (43.8%) CIN occurred in 10 patients, 10.7% in the saline group and 4.4% in the sodium bicarbonate group ($p = 0.20$; OR 0.38; CI 0.09 – 1.52). In patients receiving smaller volumes of contrast, the incidence of CIN in the groups sodium bicarbonate and saline was 7.6% and 2.7% respectively ($p = 0.25$; OR 3.0; CI 0.56 – 15.9).

DISCUSSION

The main finding of this multicenter clinical trial is that, in patients with mild to moderate renal dysfunction, hydration with sodium bicarbonate is not superior to saline infusion to reduce the incidence of CIN after cardiac catheterization. Moreover, hydration with sodium bicarbonate demonstrated no benefit in any of the predefined subgroups.

The pathophysiology of CIN is poorly understood. It certainly involves the interplay of multiples factors; however, little is know about the underlying cellular mechanisms (26). Evidence suggests that free radicals have important role in the physiopathogenesis of CIN associated with direct injury to the tubular epithelium (27-29). Once the acidic environment typical of renal tubules propitiates the formation of free radicals is possible that alkalinization of urine may reduce the incidence of CIN. In animal models of ischemic acute renal insufficiency, sodium bicarbonate is more protective than saline solution (30).

Merten and cols (17) were the first to demonstrate an important reduction in the risk of CIN in patients hydrated with sodium bicarbonate (1.7% versus 13.6% $p= 0.02$, sodium bicarbonate and saline solution, respectively). However, that was a single-center study that involved only 119 patients who underwent many types of procedures with radiological contrast and not only cardiac catheterization. Moreover, they used more than one type of contrast and the administration route of the contrast agent was not only intra-arterial.

Posterior studies evaluated sodium bicarbonate in the prevention of CIN in patients submitted to the angiography and/or PCI produced conflicting results (18-24). Some of these studies evaluated the use of sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine (18,20,22,24) and, therefore, do not allow for a definitive conclusion regarding the benefit of isolated sodium bicarbonate in CIN prophylaxis, once the evaluation of two drugs simultaneously is an important confusion bias.

Among studies that compared only sodium bicarbonate and saline solution (19,21,23) the results are also inconsistent (table 3). The present study is the only multicenter and has the largest sample size among the studies that evaluated hydration with bicarbonate for CIN prophylaxis. There are important differences among studies assessing bicarbonate for CIN prophylaxis. First, different definitions of CIN have been used in literature. Previous studies define CIN either as an absolute rise in serum creatinine of 0,5 mg/dl, or an increase of 25% in relation to baseline. In this study, we elect to use an absolute increase in serum creatinine of 0.5mg/dl as primary end point because we consider this definition has superior clinical relevance. This definition determines that the

diagnosis of CIN is restricted to a smaller number of patients. It is conceivable that diverse results were obtained if a different CIN definition was used (31,32).

Variation in hydration protocols may account for different results. We use the same hydration protocol and bicarbonate administration carried out by the initial study of Merten and cols (17). Only one additional study evaluated the same bicarbonate protocol and showed superiority of bicarbonate. However, that was a single-center study and included only 59 patients (21).

Another potential source of variability is the type of contrast used by studies evaluating CIN prophylaxis. In our study, all patients received ionic low osmolality contrast media. Previous studies had tested sodium bicarbonate in patients that received ionic and nonionic contrast agents with different osmolality (table 4). This may also contribute to the inconsistent results seen in literature, once contrast agent osmolality is related to the development of CIN (33).

Two meta-analyses recently published indicate superiority of the hydration with sodium bicarbonate in the prevention of the CIN. In both of them, the authors demonstrated significant heterogeneity between studies and evidence of publication bias favoring sodium bicarbonate therapy (34,35). Moreover, the findings were importantly influenced by the dramatic effect of the treatment demonstrated in small studies (34). Therefore, the results of these meta-analyses must be interpreted with caution because of those limitations.

Our study found no benefit of hydration with sodium bicarbonate in patients with moderate severe renal dysfunction. However, this does not allow us to draw definite conclusion about the effect of sodium bicarbonate on very high

risk patients, once only 3.6% of the patients had serum creatinine ≥ 2.5 mg/dl. Nevertheless, considering that only 4% of the population who undergo cardiac catheterization present serum creatinine $> 2,0$ mg/dl (1), the present findings can be applied to the majority of the patients at risk for developing CIN.

The incidence of CIN observed in our study was lower in both groups compared to that of previous studies with a similar patient population (24,36). There are a number of possible explanations for this difference. Our study was specifically designed to compare two hydration protocols that were rigorously executed in the control and bicarbonate groups. It is conceivable to assume that; adequate hydration determined the low incidence of NIC regardless of sodium bicarbonate use.

Once the rise of creatinine is a surrogate end-point, we also evaluate the effect of hydration with sodium bicarbonate in hard outcomes (in-hospital mortality, necessity of dialysis and length of hospitalization). Our study did not show any advantage of sodium bicarbonate over saline infusion. Higher than expected in-hospital mortality observed in this study can be explained by the high cardiovascular risk of patients, since that most deaths were due to complications of CABG.

Limitations of the Study

This study has some potential limitations. First, serum creatinine was measured 48h after the procedure. Although most clinical trials on preventive measures for CIN have assessed creatinine during that period it is possible that

a later increase in serum creatinine may have passed unnoticed in some patients.

Second, urinary pH was not measured after the procedure to determine the effectiveness of sodium bicarbonate.

Third, the physicians performing cardiac catheterization were not blinded to treatment assignment, however laboratory personnel processing the samples were.

Fourth, only ionic low osmolality contrast media was used; therefore, the findings of this study can not be applied to patients who receive another type of contrast. Finally, sample size was calculated aiming at reaching statistical difference in primary outcomes. Therefore, although no trends were observed in subgroups, our study has limited statistical power for this analysis.

CONCLUSION

The results of this multicenter study suggest that hydration with sodium bicarbonate was not superior to hydration with saline infusion in patients with mild to moderate renal dysfunction who were undergoing coronary angiography.

Table 1. Baseline clinical characteristics and procedure related variables.

	Saline n =151	Bicarbonate n = 150	p
Age, years (SD)	64.5 (\pm 12)	64.1 (\pm 12)	0.74
Male gender (%)	74.8	69.3	0.28
Black race (%)	16.0	14.9	0.78
Creatinine, mg/dL (SD)	1.49 (\pm 0.5)	1.50 (\pm 0.4)	0.85
Creatinine \geq 2.5 mg/dL, n (%)	4 (2.6%)	7 (4.7%)	0.35
GFR, mL/min (SD)	51.9 (\pm 13)	50.5 (\pm 13)	0.36
Blood Pressure (mm/Hg)			
Systolic	129.3 (\pm 21)	130.0 (\pm 20)	0.73
Diastolic	75.9 (\pm 12)	78.1 (\pm 12)	0.10
History of hypertension (%)	74.2	77.3	0.52
Diabetes mellitus (%)	29.8	28.7	0.83
Insulin (%)	11.3	12.0	0.84
Medical therapy			
Diuretics (%)	29.1	34.0	0.36
Ca ⁺⁺ channel blocker (%)	12.6	13.3	0.84
ACE Inhibitor (%)	63.6	64.0	0.94
Angiographic findings (%)			0.81
Non-obstructive disease	26.5	25.0	
1 vessel disease	29.1	30.4	
2 vessel disease	19.2	18.2	
3 vessel disease	25.2	26.4	
LV ejection fraction, % (SD)	56 \pm 21	52 \pm 17	0.35
Procedure type			0.44
Coronary angiography (%)	84.8	81.3	
PCI (%)	15.2	18.7	
Contrast Volume (mL)	125 (\pm 87)	124 (\pm 65)	0.86

GFR = Glomerular filtration rate; ACE = angiotensin-converting enzyme; LV = left ventricular; PCI = Percutaneous coronary intervention;

Table 2. Outcomes

	Saline (n =151)	Bicarbonate (n = 150)	p
Primary Outcomes			
Incidence of CIN (%)	6.0	6.1	0.97
Change in Cr, mg/dl	0.01 ± 0.3	0.01± 0.2	0.92
Change in GFR, ml/min	2.29 ± 10	0.89 ± 9	0.20
Secondary Outcomes			
Length of hospitalization, days	8.6 ± 9.7	7.5 ± 10	0.35
Dialysis (%)	0	0	1.00
Death (%)	3.4%	4.7	0.81

Table 3. Clinicals trials evaluating only sodium bicarbonate vs. saline

	N	CIN definition	Contrast Agent	Contrast Volume	CIN incidence Saline vs. Bicarbonate
Masuda et al ²¹	59	↑ Cr 0.5 mg/dl or ↑25%	Non-ionic low osmolality	115 ml	35% vs 7%, p= 0.01
Ozcan et al ¹⁹	264	↑ Cr 0.5 mg/dl or ↑25%	Ionic low osmolality	110 ml	13.6% vs 4.5%, p=0.006
Adolph et al ²³	145	↑ Cr 0.5 mg/dl or ↑25%	Non-ionic Isosmolar	140 ml	2.7% vs 4.2%, p=0.6
Gomes et AL	301	↑ Cr 0.5 mg/dl	Ionic low osmolality	125 ml	6.0% vs 6.1%, p=0.97

REFERENCES

1. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105:2259-64
2. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996;275:1489-94
3. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors and relationship to mortality. *Am J Med* 1997;103:368-75
4. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Dangas G et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1542-48
5. Iakovou I et al. Incidence, predictors, and economic impact of contrast induced nephropathy: Results in 8,628 patients treated with percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(5) Suppl A, pag 2A
6. Barret BJ, Parfrey PS. Prevention of Nephrotoxicity Induced by Radiocontrast Agents. *N Engl J Med* 1994; 331:1449-50
7. Cronin RE. Renal failure following radiologic procedures. *Am J med Sci* 1989;298:342-56
8. Porter GA. Contrast-associated nephropathy. *Am J Cardiol* 1989;64:22E-26E

9. Porter GA. Experimental contrast-associated nephropaty and its clinical implications. *Am J Cardiol* 1990;66:18F-22F
10. Taliercio CP, Vlietstra RE, Fisher LD, Burnett JC. Risks for renal dysfunction with cardiac angiography. *Ann Int Med* 1986;104:501-04
11. Rich MW, Crecelios CA. Incidence, risk factors and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. *Arch Intern Med* 1990;150:1237-42
12. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989;320:143-49
13. Gomes VO, Blaya P, Poli de Figueiredo CE et al. Contrast-Media Induced Nephropathy in Patients Undergoing Coronary Angiography. *J Inv Cardiol* 2003; 15:304-10
14. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994;331:1416-20
15. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188(1):171-78
16. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348: 491-99.

17. Merten G, Burgess WP, Gray L, Holleman J et al. Prevention of Contrast-Induced Nephropathy with Sodium Bicarbonate. *JAMA* 2004;291:2328-34
18. Briguori C, Airolidi F, D'Andrea D, Bonizzoni E et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL). *Circulation* 2007;115:1211-17
19. Ozcan E, Guneri S, Akdeniz B, Akyidiz I et al. 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 Trial. *Am Heart J* 2007;154:539-44
20. Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B, Cózar R et al. The Renoprotective Effect of Hydration With Sodium Bicarbonate Plus N-acetylcysteine in Patients Undergoing Emergency Percutaneous Coronary Intervention (RENO Study). *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1283-88
21. Masuda M, Yamada T, Mine T, Morita T et al. Comparison of Usefulness of Sodium Bicarbonate Versus Sodium Chloride to Prevent Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing an Emergent Coronary Procedure. *Am J Cardiol* 2007;100:781-86
22. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Gallopin M et al. Sodium Bicarbonate Versus Saline for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Renal Dysfunction Undergoing Coronary Angiography or Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:599-604

23. Adolph E, Holdt-Lehmann B, Chatterjee T et al. Renal Insufficiency Following Radioccontrast Exposure Trial (REINFORCE): a randomized comparison of sodium bicarbonate versus sodium chloride hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Coronary Artery Disease* 2008;19:413-19
24. Brar S, Shen A, Jorgensen M et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *JAMA* 2008;300(9):1038-46
25. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation: Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;103:461-70
26. Tumlin J, Stacul F, Adam A, Becker C et al. Pathophysiology of Contrast-Induced Nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98(suppl):14K-20K
27. Bakris GL, Lass N, Gaber AO, Jones JD, Burnett JC Jr. Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. *Am J Physiol* 1990;258:F115-20
28. Baliga R, Ueda N, Walker PD, Shan SV. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1997;29:467-77
29. Alpern RJ, Renal acidification mechanisms. In: Brenner BM, ed. *The Kidney*. 6th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders;2000:455-519
30. Atkins JL. Effect of sodium bicarbonate preloading on ischemic renal failure. *Nephron.* 1986;44:70-74

31. Harjai K, Raizada A, Shenoy C et al. 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* 2008;101:812-19
32. Spargias, K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 2004;110:2837-42
33. Davidson C, Stacul F, McCullough P et al. Contrast medium use. *Am J Cardiol* 2006;98(suppl):42K-58K
34. Hogan S, Lallier P, Chetcuti S et al. Current role of sodium bicarbonate-based preprocedural hydration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: A meta-analysis. *Am Heart J* 2008;156:414-21
35. Navaneethan S, Singh S, Appasamy S et al. Sodium bicarbonate therapy for prevention of contrast-induced nephropathy: a systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*,2008 (in press)
36. Gomes VO, Poli de Figueiredo CE, Caramori P et al. N-acetylcysteine does not prevent contrast induced nephropathy after cardiac catheterization with an ionic low osmolality contrast medium: a multicentre clinical trial. *Heart* 2005;91:774-78

IV. Artigo original 2

Hidratação com Bicarbonato de Sódio na
Prevenção de Nefropatia Induzida por Contraste
em Pacientes Diabéticos: Sub-análise de Ensaio
Clínico Multicêntrico

Hidratação com Bicarbonato de Sódio na Prevenção de Nefropatia Induzida por Contraste em Pacientes Diabéticos: Subanálise de Ensaio Clínico Multicêntrico

Vitor Osório Gomes^{1,2,3}, Camila Tabajara¹, Patrícia Hickmann^{1,3}, Juan Carlos Perez-Alva⁴, Fábio Brito Jr.⁵, Breno Almeida⁶, Valter Lima⁷, Bruno Machado⁸, Airton Arruda⁸, José Eduardo T. de Paula⁹, Ricardo Lasevitch^{1,2,3}, Paulo Caramori^{1,2,3}

RESUMO

Introdução: Nefropatia induzida por contraste (NIC) está associada a piores desfechos intra-hospitalar e a longo prazo. Estudos recentes sugerem que hidratação com bicarbonato de sódio possa ser útil na sua prevenção; no entanto, essa medida de prevenção de NIC não foi, ainda, avaliada em pacientes diabéticos. **Método:** Subanálise de um estudo multicêntrico envolvendo 301 pacientes com creatinina sérica $\geq 1,2$ mg/dl ou depuração de creatinina endógena (DCE) < 50 ml/min submetidos a cineangiocoronariografia ou angioplastia coronária, randomizados para receber hidratação com bicarbonato de sódio ou solução salina (soro fisiológico – SF) a 0,9%. Todos os procedimentos foram realizados com contraste iônico de baixa osmolaridade. Os desfechos avaliados foram incidência de NIC (definida como aumento de 0,5 mg/dl) e variação da creatinina e da DCE em 48 horas após o procedimento. Da totalidade de pacientes, 87 tinham diabetes melito e foram incluídos nesse subestudo. **Resultados:** Não houve diferença entre os grupos em relação a características demográficas, volume de contraste e níveis basais de creatinina e DCE. Entre os pacientes avaliados, 8 desenvolveram NIC: 4 (9,8%) pacientes no grupo bicarbonato e 4 (8,9%) no grupo SF 0,9% ($p = 0,9$). A variação da creatinina sérica e da DCE foi similar entre os grupos.

SUMMARY

Sodium-Bicarbonate to Prevent Contrast-Induced Nephropathy in Diabetic Patients: a Sub-Analysis of a Multicenter Clinical Trial

Background: Contrast-induced nephropathy (CIN) is associated with worse clinical outcomes both at short and long-term follow-up. Recent evidence indicates that intravenous hydration with sodium-bicarbonate may reduce the incidence of CIN. However, this strategy has not been reported in diabetic patients. **Methods:** Sub-analysis of a multicenter study involving 301 patients with serum creatinine $\geq 1,2$ mg/dL or creatinine clearance < 50 mL/min submitted to coronary angiography or percutaneous coronary intervention and randomized to intravenous hydration with sodium-bicarbonate or normal saline. All patients received low-osmolar contrast media. We assessed the incidence of CIN (defined as creatinine increase $\geq 0,5$ mg/dL), and the average change in creatinine and creatinine clearance 48 hours after the procedure. A total of 87 diabetic patients were analyzed. **Results:** There was no difference between groups regarding baseline characteristics, contrast volume used, baseline creatinine levels and creatinine clearance. Eight patients presented CIN: 4 (9.8%) in the bicarbonate group and 4 (8.9%) in the saline group ($p = 0.9$). The

¹ Hospital São Lucas - PUCRS - Porto Alegre, RS.

² Hospital Mãe de Deus - Porto Alegre, RS.

³ Centro de Pesquisa Cardiovascular - Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares - UFRGS - Porto Alegre, RS.

⁴ Hospital General de Puebla - Puebla, México.

⁵ Hospital São Camilo - São Paulo, SP.

⁶ Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo, SP.

⁷ Hospital São Paulo - São Paulo, SP.

⁸ Hospital da Unimed - Cariacica, ES/Hospital Intercath Meridional - Vitória, ES.

⁹ Hospital Unicor - Linhares, ES.

Suporte Financeiro: CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

Correspondência: Vitor Osório Gomes. Av. Lageado, 969/401 - Petrópolis - Porto Alegre, RS - CEP 90460-110

E-mail: vigomes@terra.com.br

Recebido em: 22/9/2008 • Aceito em: 20/11/2008

Conclusão: Hidratação com bicarbonato de sódio não demonstrou benefício em reduzir a incidência de NIC em pacientes diabéticos submetidos a cateterismo cardíaco ou angioplastia coronária em comparação à hidratação com SF 0,9%.

DESCRIPTORIOS: Meios de contraste. Nefropatias/induzido quimicamente. Insuficiência renal. Bicarbonato de sódio/uso terapêutico.

Nefropatia induzida por contraste (NIC) é uma das potenciais complicações observadas em pacientes submetidos a cateterismo cardíaco. Os pacientes que desenvolvem NIC apresentam aumento do tempo de internação hospitalar¹ e significativo aumento da morbidade e da mortalidade intra-hospitalar e a longo prazo². Os dois principais fatores de risco para a NIC são perda prévia de função renal e presença de diabetes melito, e sua incidência nessa população pode variar entre 15% e 30%³.

Nos últimos anos, várias medidas de prevenção têm sido estudadas⁴; no entanto, apenas hidratação⁵, especialmente com solução salina⁶, e uso de contrastes de baixa osmolaridade ou isosmolares⁷ têm uniformemente se mostrado efetivos. Recentemente, Merten et al.⁸ demonstraram superioridade da hidratação com bicarbonato de sódio em relação à hidratação padrão com solução salina na prevenção de NIC. Após esse estudo inicial, tem-se tentado reproduzir esses resultados, porém com achados conflitantes⁹⁻¹³.

O presente estudo é uma subanálise de um estudo multicêntrico randomizado avaliando a hidratação com bicarbonato de sódio na prevenção de NIC em pacientes diabéticos submetidos a cateterismo cardíaco.

MÉTODOS

Foram incluídos neste estudo pacientes de risco para desenvolver NIC encaminhados eletivamente para realizar cineangiogramia ou angioplastia coronariana em 11 hospitais de referência. Foram considerados pacientes de risco aqueles com creatinina sérica > 1,2 mg/dl ou depuração de creatinina endógena (DCE) < 50 ml/min. A DCE foi estimada utilizando-se a fórmula de Cockcroft-Gault: $DCE = ([140 - idade] \times \text{peso (kg)} / \text{creatinina sérica (mg/dl)} \times 72)$, com ajuste para o sexo feminino: $DCE \text{ feminino} = DCE \times 0,85^{14}$.

Os critérios de exclusão foram: idade < 18 anos, uso de contraste radiográfico nas duas últimas semanas prévias à randomização, pacientes em programa de diálise, insuficiência cardíaca classe IV, procedimentos realizados em caráter de urgência e negativa em participar do estudo.

average change in serum creatinine and creatinine clearance were similar between groups. **Conclusion:** Intravenous hydration with sodium-bicarbonate did not reduce the incidence of CIN in diabetic patients undergoing coronary angiography or percutaneous coronary intervention as compared to hydration with normal saline.

DESCRIPTORS: Contrast media. Kidney diseases/chemically induced. Renal insufficiency. Sodium bicarbonate/therapeutic use.

No período de outubro de 2004 a fevereiro de 2008, 301 pacientes foram arrolados no estudo principal. Desse total de pacientes, 87 tinham diabetes melito em tratamento farmacológico e foram incluídos nesse subestudo, dos quais 45 receberam hidratação com soro fisiológico (SF) e 42, com bicarbonato de sódio.

O protocolo do estudo foi aprovado pelos comitês de ética dos centros participantes e o consentimento informado foi obtido de todos os pacientes incluídos no estudo.

Desenho do estudo

Os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1, por meio de sorteio de envelopes lacrados, para receber hidratação com bicarbonato de sódio ou com solução salina. A randomização foi estratificada pelo tipo de procedimento (coronariografia ou angioplastia coronariana). Os pacientes alocados no grupo bicarbonato receberam 154 mEq/l de bicarbonato de sódio em soro glicosado 5% e os pacientes do grupo solução salina receberam hidratação com SF 0,9%. Todos os pacientes receberam 3 ml/kg EV na primeira hora, seguidos de infusão de 1 ml/kg/h EV por mais seis horas da solução para a qual tinham sido randomizados.

A creatinina sérica era medida dentro das 24 horas prévias (creatinina basal) e 48 horas após o procedimento. Todos os procedimentos foram realizados com contraste iônico de baixa osmolaridade (Ioxaglate, Hexabrix®, Guerbet Ltda., Rio de Janeiro, RJ, Brasil).

Os desfechos avaliados no estudo foram: ocorrência de NIC, definida como aumento da creatinina sérica $\geq 0,5$ mg/dl 48 horas após a exposição ao contraste; variação da creatinina sérica (creatinina pós-procedimento - creatinina basal); e variação da DCE (DCE pós-procedimento - DCE basal).

As variáveis categóricas foram comparadas com teste de qui-quadrado ou teste de Fischer e as variáveis contínuas, pelo teste *t* de Student. Os dados foram analisados utilizando-se o *software* SPSS, versão 10.1 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

RESULTADOS

A média de idade da população foi de 65,2 anos \pm 10 anos e 70% dos pacientes eram do sexo masculino. A creatinina média basal e a DCE da população do estudo foram de 1,57 mg/dl \pm 0,7 mg/dl e 51,7 ml/min \pm 18 ml/min, respectivamente. As características clínicas basais e do procedimento são relatadas na Tabela 1.

Os dois grupos foram semelhantes quanto às características demográficas e aos fatores de risco. Os níveis de creatinina basal foram de 1,57 mg/dl \pm 0,4 mg/dl, no grupo bicarbonato, e de 1,58 mg/dl \pm 0,9 mg/dl, no grupo SF. O volume e o contraste usados nos procedimentos foram os mesmos entre os grupos e não foram observadas reações adversas durante o estudo.

Não houve diferença na incidência de NIC entre os grupos bicarbonato e SF 0,9% (9,8% vs. 8,9%, respectivamente; $p = 0,9$) (Figura 1), bem como na variação da creatinina e da DCE (Tabela 2).

DISCUSSÃO

Esse é, ao nosso conhecimento, o primeiro estudo avaliando a eficácia da hidratação com bicarbonato de sódio na prevenção de NIC em pacientes diabéticos.

O principal achado de nosso estudo é que a hidratação com bicarbonato de sódio não foi mais eficaz que a hidratação com SF 0,9% na prevenção de NIC em pacientes com diabetes melito.

Sabe-se que diabetes melito é um importante fator de risco para o desenvolvimento de NIC². Além disso, em pacientes com perda prévia de função renal, a DM parece atuar como um multiplicador de risco¹⁵. É possível especular que isso decorra do maior comprometimento aterosclerótico vascular sistêmico (incluindo renal) observado em pacientes diabéticos. Dessa forma, a incidência de NIC em pacientes diabéticos

que apresentam nefropatia diabética chega a 30%¹⁶. No presente estudo, além de diabetes melito, os pacientes apresentavam níveis elevados de creatinina basal, sendo, portanto, uma população que apresentava considerável risco para desenvolver NIC.

Hidratação é a principal medida de prevenção de NIC¹⁷. Estudos iniciais demonstraram que a taxa de redução da incidência de NIC com hidratação isolada com SF 0,45% é maior que a da hidratação associada a diuréticos, como manitol e furosemida¹⁸. No entanto, quando se compararam dois tipos de hidratação em um estudo randomizado¹⁹, ficou estabelecido o

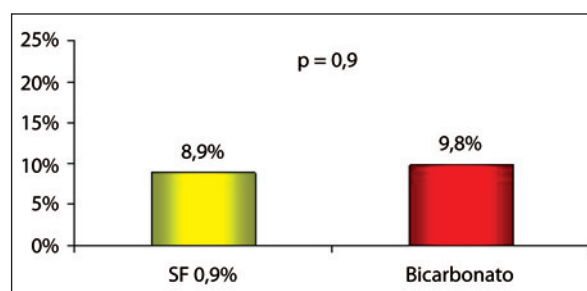


Figura 1 - Incidência de nefropatia induzida por contraste. SF = soro fisiológico.

TABELA 2
Variação da creatinina sérica e da depuração de creatinina endógena

	SF 0,9%	Bicarbonato	p
* Δ Cr, mg/dl	0,10 \pm 0,5	0,05 \pm 0,3	0,6
** Δ DCE, ml/min	0,8 \pm 10	-0,8 \pm 10	0,5

* Variação da creatinina. ** Variação da depuração de creatinina endógena.
Cr = creatinina; DCE depuração de creatinina endógena; SF = soro fisiológico.

TABELA 1
Características clínicas e do procedimento

	SF 0,9%	Bicarbonato	p
Sexo masculino, n (%)	31 (69)	30 (71)	0,8
Raça branca, n (%)	40 (90)	33 (79)	0,1
Idade, anos	64 \pm 11	66 \pm 9	0,5
Hipertensão arterial sistêmica, n (%)	33 (73)	36 (85)	0,1
Insulina, n (%)	16 (36)	17 (43)	0,5
CAT/ACTP, %	78/22	71/29	0,5
Volume de contraste, ml	151 \pm 120	143 \pm 70	0,7
Creatinina pré, mg/dl	1,58 \pm 0,9	1,57 \pm 0,5	0,9
DCE pré, ml/min	51,7 \pm 19	51,7 \pm 17	1,0

ACTP = angioplastia coronariana transluminal percutânea; CAT = cinecoronariografia; DCE = depuração de creatinina endógena; n = número de pacientes; SF = soro fisiológico.

benefício da hidratação com SF 0,9% quando comparado ao SF 0,45%, sendo essa a recomendação atual.

Embora os mecanismos pelos quais o contraste radiológico induz dano renal não sejam totalmente compreendidos, há evidências de que a liberação de radicais livres associada à infusão de contraste possa ter papel importante, causando dano direto no epitélio tubular^{20,21}. Uma vez que o meio ácido observado no túbulo renal promove a geração de radicais-livres²², é possível que a alcalinização do meio diminua o dano tubular direto e, conseqüentemente, a incidência de NIC.

Baseando-se nesse racional teórico, Merten et al.⁸ demonstraram significativa redução da incidência de NIC em pacientes hidratados com bicarbonato de sódio comparativamente à hidratação com SF 0,9% (1,7% vs. 13,6%; $p = 0,02$). Esse resultado inicial gerou considerável entusiasmo a respeito dessa estratégia de hidratação; no entanto, deve-se ressaltar que esse foi um estudo com apenas 119 pacientes, unicêntrico, e que envolveu pacientes submetidos a mais de um tipo de procedimento com contraste e não apenas a cateterismo cardíaco. Resultados de estudos posteriores testando hidratação com bicarbonato têm apresentado resultados conflitantes⁹⁻¹³. É importante salientar que a maioria desses estudos avaliou a associação bicarbonato com N-acetilcisteína o que, sem dúvida, gera um fator de confusão na análise dos resultados.

Dois desses estudos avaliaram hidratação com bicarbonato de sódio isoladamente. Ozcan et al.¹², em um estudo envolvendo 264 pacientes, relataram menor incidência de NIC no grupo hidratado com bicarbonato de sódio que no grupo SF 0,9% (4,5% vs. 13,6%; $p = 0,03$). No entanto, a definição de NIC utilizada foi mais ampla. Esses autores consideraram NIC como aumento da creatinina $> 0,5$ mg/dl ou $> 25\%$ em relação à creatinina basal. Já o estudo de Masuda et al.¹³ incluiu apenas 59 pacientes submetidos a cateterismo de urgência e também houve benefício do uso de bicarbonato. As diferenças de definição de NIC e de critérios de inclusão entre os estudos podem explicar os resultados discrepantes em relação ao presente estudo.

Recentemente, uma meta-análise demonstrou superioridade da hidratação com bicarbonato de sódio sobre o SF na redução de NIC (5,96% vs. 17,23%; $p = 0,005$); no entanto, os autores salientam que houve grande heterogeneidade entre os estudos e o viés de publicação²³, o que dificulta a interpretação dos resultados.

Em nosso estudo, chama a atenção a baixa incidência de NIC observada nos dois grupos, tendo em vista as características da população, como comentado anteriormente. Em nosso ponto de vista, isso sugere que hidratação sistemática e rigorosa, independentemente do uso de bicarbonato, seja, de fato, a medida de prevenção a ser adotada.

A principal limitação deste subestudo diz respeito ao tamanho da amostra, que foi calculada para o estudo principal. Outra potencial limitação é o fato de a creatinina ter sido medida 48 horas após o procedimento. Embora a maioria dos estudos testando medidas de prevenção de NIC avalie a creatinina nesse intervalo de tempo, é possível que um aumento tardio de creatinina não tenha sido detectado em alguns pacientes.

CONCLUSÃO

Neste estudo multicêntrico, randomizado, a hidratação com bicarbonato de sódio não demonstrou benefício em reduzir a incidência de NIC em pacientes diabéticos submetidos a cateterismo cardíaco em comparação com a hidratação padrão com SF 0,9%.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Iakovou I, Dangas G, Lansky AJ, Mint G, Ashby D, Losquadro M, et al. Incidence, predictors, and economic impact of contrast induced nephropathy: results in 8,628 patients treated with percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(5 Suppl A):2A.
2. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2002;105(19):2259-64.
3. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, et al. Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006;98(6A):5K-13K.
4. Gomes VO, Blaya P, Poli de Figueiredo CE, Manfroí W, Caramori P. Contrast-media induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *J Invasive Cardiol.* 2003;15(6):304-10.
5. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med.* 1994;331(21):1416-20.
6. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1,620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med.* 2002;162(3):329-36.
7. Rudnick MR, Kesselheim A, Goldfarb S. Contrast-induced nephropathy: how it develops, how to prevent it. *Cleve Clin J Med.* 2006;73(1):75-80, 83-7.
8. 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.
9. Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B, Cózar R, Méndez I, Banerjee D, et al. The reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention: the RENO Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(12):1283-8.
10. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Gallopin M, Tedeschi D, Micheletti C, et al. Sodium bicarbonate versus saline for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(8):599-604.

11. Briguori C, Airoldi F, D'Andrea D, Bonizzoni E, Morici N, Focaccio A, et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation.* 2007;115(10):1211-7.
12. Ozcan EE, Guneri S, Akdeniz B, Akyildiz IZ, Senaslan O, Baris N, et al. 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 trial. *Am Heart J.* 2007;154(3):539-44.
13. Masuda M, Yamada T, Mine T, Morita T, Tamaki S, Tsukamoto Y, et al. Comparison of usefulness of sodium bicarbonate versus sodium chloride to prevent contrast-induced nephropathy in patients undergoing an emergent coronary procedure. *Am J Cardiol.* 2007;100(5):781-6.
14. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
15. McCullough P. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(15):1419-28.
16. Berns AS. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int.* 1989;36(4):730-40.
17. Erley CM. Does hydration prevent radiocontrast-induced acute renal failure? *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(5):1064-6.
18. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med.* 1994;331(21):1416-20.
19. Mueller C, Buerkle G, Buettner H, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1,620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med.* 2002;162(3):329-36.
20. Bakris GL, Lass N, Gaber AO, Jones JD, Burnett JC Jr. Radiocontrast-medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. *Am J Physiol.* 1990; 258(1 Pt 2):F115-20.
21. Baliga R, Ueda N, Walker PD, Shah SV. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1997; 29(3):465-77.
22. Alpern RJ. Renal acidification mechanisms. In: Brenner BM, ed. *The kidney.* 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p.455-519.
23. Hogan SE, L'Allier P, Chetcuti S, Grossman PM, Nallamothu BK, Duvernoy C, et al. Current role of sodium bicarbonate-based preprocedural hydration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis. *Am Heart J.* 2008;156(3):414-21.