

## **PREVENÇÃO DA NEFROTOXICIDADE INDUZIDA POR CONTRASTE – REVISÃO DE LITERATURA**

Alexandre Bittencourt Pedreira<sup>1</sup>; Alexandre Oliosi Caliman<sup>2</sup>; Bernardo Duarte Chamon Ribeir<sup>2</sup>; Carlos Augusto Balbino Fernandes<sup>2</sup>; Mariana Pessoa Diniz<sup>2</sup>; Rafaela de Lacerda Trajano Pinei<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Docente - Faculdade Brasileira – Multivix, Vitória - ES, Brasil; Médico Nefrologista do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, Vitória – ES, Brasil

<sup>2</sup> Discente - Faculdade Brasileira – Multivix, Vitória - ES, Brasil

### **RESUMO**

A nefropatia por contraste (NC) é uma complicação potencialmente grave de procedimentos diagnósticos e terapêuticos, sendo caracterizada pelo aumento na creatinina sérica acima de 0,5 mg/dL ou 25% acima do valor de base 48 a 72 horas após a administração do contraste, com incidência que varia entre 20 e 30% em pacientes considerados de alto risco. O objetivo deste trabalho é revisar artigos dos bancos de dados PubMed, Scielo e BVS, que tratam sobre prevenção de NC e estudar, de forma inicial, os métodos preventivos desta entidade. A literatura mostra que uma maneira eficaz de prevenir danos renais pelo uso de contraste é através do uso de bicarbonato de sódio. A hidratação com solução salina a 0,9%, principalmente intravenosa, se mostrou eficaz na prevenção da NC, e quando associada à N-acetilcisteína, um antioxidante, foi altamente eficaz na prevenção desta complicação. A rosuvastatina pode desempenhar um papel importante na prevenção da NC, demonstrado em um estudo realizado em 2014. Um estudo recente demonstrou que a deficiência de vitamina D também pode estar associada a uma maior tendência no desenvolvimento de NC em ratos. Desta forma, devido à alta incidência da NC como complicações de exames diagnósticos, é fundamental o ter conhecimento sobre sua fisiopatologia e prevenção.

**PALAVRAS-CHAVE:** nefropatia, meios de contrastes, prevenção, nephropathy.

### **INTRODUÇÃO**

A Nefropatia por Contraste (NC) é uma complicação potencialmente grave, de procedimentos diagnósticos e terapêuticos que envolvam a administração parentérica de radiocontraste<sup>1</sup>.

A NC caracteriza-se pelo aumento na creatinina sérica acima de 0,5 mg/dL ou 25% acima do valor de base 48 a 72 horas após a administração do contraste, ocorrendo em aproximadamente 2 a 7% dos pacientes. Há relatos de taxas entre 20 e 30% em pacientes considerados de alto risco, incluindo os portadores de diabetes mellitus, insuficiência cardíaca congestiva, doença renal crônica, anemia e os idosos, com elevada taxa de morbidade e mortalidade, variando de 50 a 90% dos casos<sup>2,3,4</sup>.

Alguns agentes nefrotóxicos, apesar da desvantagem de poder cursar com lesão renal, são essenciais para o tratamento de doenças infecciosas, neoplásicas e diagnóstico de outras entidades<sup>4</sup>. Os exames de imagem que utilizam o contraste iodado são amplamente utilizados em exames radiológicos em todo o mundo, sendo que, anualmente mais de 10 milhões de procedimentos necessitam do uso de contraste nos Estados Unidos, número que aumenta a cada ano e eleva a probabilidade de ocorrer NC<sup>5</sup>. O risco do desenvolvimento desta complicação é insignificante quando a função renal está normal, aumentando acentuadamente quando há doença renal crônica, principalmente a nefropatia diabética<sup>2</sup>.

A NC é a terceira causa de insuficiência renal aguda em pacientes hospitalizados, ficando atrás apenas da IRA pré-renal e induzida por drogas, aumentando assim o tempo de internação, os custos do atendimento e a morbimortalidade intra-hospitalar<sup>6</sup>. Provavelmente atinja proporções maiores nos próximos anos, devido à maior necessidade de procedimentos com contraste, numa população cada vez mais envelhecida, com uma incidência crescente de diabetes mellitus<sup>1</sup>.

Apesar da significativa incidência, falta conhecimento a muitos médicos que solicitam exames contrastados, sobre o desenvolvimento dessa doença, seus fatores de risco, prevenção e tratamento<sup>7</sup>.

## **METODOLOGIA**

Foi realizada a análise da literatura sobre a prevenção da nefrotoxicidade causada por contraste, tendo como fonte de pesquisa artigos científicos publicados nos últimos 20 anos, por meio de busca nos bancos de dados PubMed, Scielo e BVS. Os idiomas para busca incluíam o português e o inglês. Os artigos que não se enquadravam nestes critérios foram excluídos da pesquisa.

## **FISIOPATOLOGIA DA NC**

A fisiopatologia da NC ainda é controversa e multifatorial. A maioria dos autores defende que o agravamento da função renal é resultado da citotoxicidade direta do contraste e da

vasoconstrição prolongada, gerando uma perturbação na autorregulação vascular renal, predispondo a formação de radicais livres que, eventualmente, levam a hipóxia medular renal<sup>1,4</sup>.

Após a administração do contraste intravascular, os efeitos deste para os rins foram bifásicos. O contraste causa primeiramente uma vasodilatação renal com conseqüente aumento do fluxo sanguíneo, que dura poucos segundos. Posteriormente ocorre uma vasoconstrição e diminuição do fluxo sanguíneo e da filtração glomerular. O mecanismo da vasoconstrição pode estar relacionado a ação direta do contraste sobre a musculatura lisa dos vasos, mediada por cálcio<sup>3,5</sup>.

O contraste pode causar mudanças sobre substâncias vasodilatadoras e contribuir para a lesão renal pela redução da síntese de óxido nítrico (NO) no córtex renal e inibição farmacológica da ação da prostaglandina e do NO, além de promover a liberação de fatores endógenos como endotelina, angiotensina II, adenosina, radicais livres e íons  $Ca^{2+}$ , promovendo a vasoconstrição da arteríola aferente, redução da taxa de filtração glomerular e aumento da resistência vascular renal<sup>3,5,8</sup>.

O aumento de radicais livres na corrente sanguínea é o principal fator de lesão celular por causar dano a proteína, ao DNA, além de danos celulares pela peroxidação lipídica da membrana. Além disso, esse estresse oxidativo parece estar aumentado na insuficiência renal crônica e diabetes mellitus<sup>4</sup>.

A diminuição do fluxo sanguíneo pode ser conseqüência da alta osmolalidade do contraste, que aumenta a pressão hidrostática intra-tubular, diminuindo a pressão de filtração glomerular, e conseqüentemente diminuindo a taxa de filtração glomerular<sup>5</sup>. Moléculas de contraste são livremente filtradas e sua concentração no ultra-filtrado inicialmente aproxima-se a do plasma. À medida que o filtrado prossegue ao longo dos túbulos, quantidades variáveis de água são absorvidas, resultando em concentrações de contraste tubulares que podem ser 50 a 100 vezes superiores à do plasma. Há apenas uma pequena quantidade de contraste que é absorvida no nível das células tubulares proximais. Como outras partículas osmóticas, o contraste no lúmen tubular reduz a quantidade de água reabsorvida, levando por isso, a um aumento da pressão intra-luminal e a uma diminuição no gradiente para a filtração nos capilares glomerulares. Este aumento no fornecimento de sódio e água aos túbulos distais ativa o mecanismo de *feedback* túbulo-glomerular que reduz a taxa de filtração glomerular (TFG)<sup>1</sup>.

## O PAPEL DA VITAMINA D

Em um estudo de 2014, publicado por Luchi WM *et al*, foi demonstrado que a deficiência de vitamina D é um fator de risco para nefrotoxicidade induzida por contraste em ratos. Nas experiências avaliou-se o potencial efeito nefrotóxico do contraste iodado e gadolínio em ratos submetidos a deficiência de vitamina D. Tal fato é de suma importância visto que uma grande parcela da população apresenta deficiência dessa vitamina e é submetida, com frequência, a exames empregando contraste radiológico<sup>9</sup>.

Ratos com deficiência de vitamina D desenvolveram lesão renal após a administração do contraste e exibiram maiores níveis de pressão arterial, resistência vascular renal e maiores níveis de renina renal em comparação aos ratos sem deficiência<sup>9</sup>.

Estudos experimentais demonstraram que a vitamina D reduz o estresse oxidativo celular, e a carência dessa vitamina associa-se a um aumento de peroxidação lipídica e disfunção endotelial. Em células endoteliais cultivadas, a 1,25-diidroxicolecalciferol induziu a produção de NO, aumentando atividade da eNOS e expressão de mRNA<sup>9</sup>.

O fluxo sanguíneo medular desempenha um importante papel no desenvolvimento de NC. Portanto, especula-se que a dissociação entre o fluxo sanguíneo renal total e a redução da TFG observados no estudo podem ser atribuídos, pelo menos em parte, a microcirculação renal com alterações hemodinâmicas associadas a disfunção endotelial nos ratos com deficiência de vitamina D<sup>9</sup>.

A partir destes resultados, seria aconselhável manter níveis adequados de vitamina D em pacientes que irão se submeter a exames radiológicos que empreguem contraste de iodo e gadolínio<sup>9</sup>.

## **FATORES DE RISCO**

Os fatores de risco da NC podem ser divididos em não modificáveis e modificáveis, a saber; não modificáveis: idade avançada, insuficiência renal prévia, diabetes mellitus, insuficiência cardíaca congestiva, instabilidade hemodinâmica, síndrome nefrótica e transplante renal; modificáveis: depleção de volume, osmolalidade e volume do meio de contraste, utilização de fármacos nefrotóxicos, hipoalbuminemia, anemia, múltiplos exames de contraste com menos de 72h de intervalo, síndrome metabólica, pré-diabetes, hiperuricemia e uso de IECA ou BRA concomitante a infusão de contraste<sup>1,3</sup>.

Pacientes diabéticos e/ou portadores de doença renal crônica são considerados de risco elevado para desenvolvimento da NC, cuja prevalência pode ser de até 50% nesses

pacientes<sup>3,4</sup>. Outros fatores de risco incluem estado de creatinina sérica elevada, uso de balão intra-aórtico ou ainda patologias como insuficiência hepática<sup>4,5</sup>.

Uma série de ferramentas de pontuação de risco para o desenvolvimento de NC foram desenvolvidas a partir de análises de grandes bancos de dados contendo pacientes expostos a contraste. Entretanto, nenhuma foi validada em qualquer estudo prospectivo<sup>10</sup>.

O modelo de avaliação de risco mais utilizado considera os fatores discutidos acima e mostra a incidência de NC, necessidade de diálise e risco de morte (Tabela 1). Contudo, não há recomendação sobre o uso desta ferramenta de avaliação de risco devido às limitações citadas acima<sup>10</sup>.

Tabela 1: Fatores de risco para lesão renal contraste-induzida e escore prevendo os riscos de: Necessidade de diálise, desenvolvimento de NC e mortalidade. Adaptado de Sadat et al<sup>9</sup>.

Fisiopatologia	Fatores de risco invariáveis	
	FATOR DE RISCO	PONTUAÇÃO
Redução da perfusão	Hipotensão	5
	Balão intra-aórtico	5
	ICC	5
Redução da capacidade vasodilatadora	Idade >75 anos	4
	Diabetes	3
Redução da liberação de O <sub>2</sub>	Anemia	3
Exposição ao contraste	Volume de contraste	1 por 100ml
		4
Disfunção renal	Cr sérica >1,5mg/dl ou	4
	TFG	2 para 40-60
	<60ml/min/1,73m <sup>2</sup>	4 para 20-40

6 para &lt;20

**ESCORE DE RISCO**

<b>Score de risco</b>	<b>de Risco NC</b>	<b>de Risco de diálise</b>	<b>de Mortalidade</b>
<5	7.5%	0.04%	2.0%
6–10	14.0%	0.12%	5.6%
11–16	26.1%	1.09%	14.5%
>16	57.3%	12.6%	31.7%

**MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

O curso clínico da NC caracteriza-se por um aumento da creatinina sérica 24 horas após a administração do meio de contraste, atingindo um pico durante o segundo ou terceiro dia. Normalmente, a retenção azotada regride em 7 a 10 dias, podendo variar em gravidade entre uma forma assintomática não-oligúrica transitória e insuficiência renal aguda oligúrica com necessidade de terapêutica substitutiva. Apesar da relevância clínica da NC não ser imediatamente evidente, dado o curso sub-clínico e a alta taxa de recuperação da função renal, algum grau de insuficiência renal residual foi reportado em até 30% dos doentes afetados e até 7% podem necessitar de diálise temporária ou progredir para IRC terminal<sup>1</sup>.

Alguns pacientes experimentam um aumento da proteinúria concomitante à infusão do contraste, que seria explicada pelo aumento da permeabilidade da membrana basal glomerular quando esta entra em contato com o contraste de osmolalidade elevada<sup>5</sup>.

**AGENTES DE CONTRASTE E SUAS CONSIDERAÇÕES**

O uso de contrastes iso-osmolares e os de baixa osmolalidade estão associados a um número menor de pacientes que cursam com NC. McCullough *et al.* em uma metanálise prospectiva, duplo-cego, randomizado, analisaram 16 ensaios clínicos controlados, concluindo que o uso de contrastes iso-osmolares reduziu a incidência de NC quando comparados a contrastes de alta osmolalidade, principalmente em pacientes com doença renal crônica e diabetes mellitus<sup>11</sup>.

Da mesma forma, a Sociedade Internacional de Nefrologia recomenda o uso de contrastes iodados de baixa osmolalidade ou iso-osmolares ao invés de contrastes de alta osmolalidade em pacientes de alto risco para NC<sup>12</sup>.

Alguns estudos mostraram que o volume de contraste também influencia no desenvolvimento desta entidade, havendo correlação diretamente proporcional entre um maior volume e uma maior incidência de NC. Esse dado, entretanto, foi paradoxal em um grande estudo recente no qual foi visto que o um maior volume de contraste se associava a menor incidência de NC<sup>1</sup>. Esse resultado pode sinalizar que o volume de contraste usado talvez não influencie no desenvolvimento da nefropatia, necessitando de novos estudos para comprovação.

A via de administração do contraste é importante para a gênese da NC. Evidências apontam que o meio de contraste é menos nefrotóxico quando administrado por via intravenosa do que por via intra-arterial, ao nível das artérias renais ou na aorta proximal até à origem dos vasos renais. A concentração renal quando da administração arterial do meio de contraste é muito mais elevada e as injeções intra-arteriais tendem a ser repetidas durante o procedimento, daí a maior nefrotoxicidade dessa via de administração<sup>1</sup>.

## **PREVENÇÃO DA NEFROPATIA POR CONTRASTE POR USO DE BICARBONATO DE SÓDIO**

A hidratação associada ao bicarbonato de sódio para prevenção da NC se baseia na premissa de que a lesão renal causada pelo contraste é potencializada pelo meio ácido tubular, sendo amenizada pela alcalinização do fluido tubular e redução da geração de radicais livres, sendo associado à prevenção de NC tão ou mais eficiente do que o uso de solução salina isolada ou associada a N-acetilcisteína<sup>5</sup>.

Resultados de estudos mostram eficácia semelhante em relação à prevenção da NC nos pacientes recebendo solução salina a 0,9% ou bicarbonato de sódio. Esta forma de prevenção pode ser particularmente útil em pacientes com limitação para infusão de volumes maiores de solução salina ou em pacientes que não possam receber a solução salina com 12 horas de antecedência ao uso do contraste<sup>5</sup>.

Em 2004, o estudo JAMA, randomizado, controlado, feito por Merten *et al.* analisou o desenvolvimento de NC em pacientes que realizaram hidratação com solução salina, comparando com pacientes que usaram bicarbonato de sódio. O desfecho foi que 8 pacientes (13,6%) que receberam infusão com solução salina desenvolveram NC, contra 1 paciente (1,7%) dentre os que receberam bicarbonato de sódio. Desta forma, os resultados

demonstraram uma redução da incidência de NC nos pacientes que fizeram uso da solução de bicarbonato<sup>13</sup>.

Uma pesquisa da escola de enfermagem da Universidade de São Paulo, feito em ratos machos, demonstrou o efeito renoprotetor antioxidante do bicarbonato de sódio quando em conjunto com o contraste iodado, reduzindo os índices de NC<sup>4</sup>.

Um estudo publicado em 2007 comparou três grupos de pacientes: em uso de solução salina, em uso de bicarbonato, e em uso de N-acetilcisteína associado à solução salina. O resultado demonstrou uma redução na incidência de NC nos pacientes que fizeram uso de bicarbonato de sódio quando comparado aos outros grupos<sup>14</sup>.

Meier *et al.* em uma análise de literatura de 17 ensaios clínicos randomizados comparando a hidratação com solução salina e bicarbonato de sódio concluíram que o uso do bicarbonato reduziu a incidência de NC, sendo essa redução superior à redução alcançada pela hidratação com cloreto de sódio<sup>15</sup>.

Assim, estudos mostraram que a hidratação com bicarbonato de sódio reduz a incidência e o desenvolvimento de NC, sendo superior quando comparado ao uso de hidratação salina isolada e associada a N-acetilcisteína<sup>5</sup>.

Resultados inconclusivos foram obtidos a partir de ensaios clínicos e meta-análises analisando o uso de bicarbonato de sódio e soluções salinas isotônicas como forma de prevenção da NC<sup>16</sup>. Diante de tais resultados, a equipe de pesquisa sobre IRA KDIGO concluiu que a expansão intravascular de volume utilizando soluções isotônicas de cloreto de sódio ou bicarbonato de sódio em paciente com alto risco de NC é recomendada, com nível de evidência IA, porém, sem discernir qual dos métodos é mais eficaz<sup>17</sup>.

Vale ressaltar que não houve diferença na necessidade de hemodiálise e na mortalidade após o uso de contraste, independente do método de prevenção adotado<sup>5</sup>.

## **OUTRAS MEDIDAS PROFILÁTICAS PARA A NC**

A hidratação com solução salina a 0,9%, tanto por via IV como por via oral são eficazes na prevenção da NC, entretanto, quando comparado à hidratação intravenosa com a hidratação por via oral, o primeiro grupo obteve maiores benefícios, evidenciados pela redução da incidência de NC<sup>1</sup>. Desta forma, é recomendado a expansão volumosa por via intravenosa, independente do uso de solução salina ou bicarbonato de sódio<sup>12</sup>. Muller *et al.* comprovam que a hidratação com solução salina a 0,9% é superior quando comparada a hidratação com soluções salinas a 0,45% na prevenção da NC<sup>18</sup>.



A N-acetilcisteína é um antioxidante que age a partir da eliminação de radicais livres de oxigênio, possuindo características que podem ser benéficas em vários pacientes, entre elas efeitos cardíacos como diminuição o stress oxidativo, aumento da reperfusão coronariana, redução do risco de infarto e preservação da função do ventrículo esquerdo<sup>6,19</sup>.

Um estudo randomizado, controlado, prospectivo, publicado em 2000 por Tepel *et al.* concluiu que o uso da N-acetilcisteína associada a hidratação com solução salina foi altamente eficaz na prevenção da NC ao comparar dois grupos: um recebendo hidratação com soro fisiológico 0,45% associado a N-acetilcisteína e outro hidratado apenas com soro fisiológico 0,45% mais placebo para N-acetilcisteína. O primeiro grupo obteve uma prevalência de 2% de NC em contraste aos 21% de casos no segundo grupo<sup>20</sup>.

Marenzi *et al.* avaliou em 2006, a hipótese de os efeitos da N-acetilcisteína serem dose-dependente, tendo como amostra 354 pacientes admitidos para cuidado coronariano. Eles foram separados em três grupos: dose recomendada de N-acetilcisteína, dose dupla de N-acetilcisteína e placebo para N-acetilcisteína. Observou-se uma redução da função renal em 29% dos pacientes do grupo controle, em 29% dos pacientes do grupo dose recomendada e 26% dos pacientes que receberam altas doses. Os índices de NC foi de 33% no grupo controle; 15% no grupo de dose recomendada e 8% no grupo de alta dose. A N-acetilcisteína também reduziu significativamente a mortalidade intra-hospitalar. No grupo controle observou-se ainda um aumento superior da concentração de creatinina. A N-acetilcisteína pareceu prevenir a NC tanto em pacientes com função renal normal quanto aqueles com função diminuída bem como naqueles com redução da função ventricular. Desta forma, observa-se que a administração de altas doses de N-acetilcisteína parece resultar em benefícios superiores ao uso de doses normais, sugerindo efeitos dose-dependentes na prevenção da NC<sup>19</sup>.

Anos depois, entretanto, um estudo com pacientes submetidos à angiografia coronária com contrastes iso-osmolares, recebendo hidratação venosa e N-acetilcisteína, chegou à conclusão que seu uso para prevenção da NC em pacientes submetidos a angiografia coronariana não é conclusivo. Outros estudos de metanálise posteriores encontraram resultados conflitantes quanto ao uso de N-acetilcisteína, demonstrando que ainda são necessárias maiores pesquisas sobre o seu uso<sup>5</sup>.

Mediante uma revisão literária que contava apenas com estudos de meta-análise heterogêneos de pouca força<sup>16/21</sup>, a equipe de pesquisa sobre IRA KDIGO sugeriu o uso oral de N-acetilcisteína, concomitante a cristaloides isotônicos intravenosos em pacientes com alto risco de NC, com nível de evidência 2D<sup>17</sup>. Somado a isto, um grande ensaio clínico

randomizado realizado após a publicação dos Guidelines KDIGO, o Acetylcysteine for Contrast-Induced Nephropathy trial, em seus resultados mostrou que não houve redução da incidência de eventos adversos no grupo em que se fez uso oral de N-acetilcisteína quando comparado ao grupo placebo<sup>22</sup>. Portanto, apesar de sugerido pelos Guidelines KDIGO, as pesquisas existentes sobre o uso oral de N-acetilcisteína na prevenção de NC não são suficientes para que seu uso constitua uma medida profilática comprovada<sup>23</sup>.

Estudos mostram que o uso da teofilina associada à hidratação e à N-acetilcisteína é superior na prevenção da NC ao uso somente da hidratação ou hidratação associada somente à N-acetilcisteína<sup>5</sup>. Entretanto, o uso único da teofilina não é recomendado para prevenção da NC<sup>12</sup>.

O uso profilático de hemofiltração associou-se à redução dos eventos adversos relacionados à NC em pacientes de alto risco. Porém, o uso precoce de diálise após o uso de contraste não mostrou benefício em relação ao desenvolvimento de esta complicação<sup>5</sup>.

Recentemente há um aumento do interesse nas estatinas como meio de prevenção da NC. A rosuvastatina é uma estatina da nova geração, que reduz níveis de LDL circulante, além de mostrar-se protetora contra inflamação, reduzir fatores trombóticos e oxidantes e melhorar a função endotelial<sup>24</sup>. A diminuição da inflamação sistêmica é refletida na diminuição dos níveis de proteína C reativa sérica, que é um dos mediadores envolvidos no processo<sup>25</sup>.

Deng *et al.* publicaram um estudo em 2015 realizado com ratos, onde mostrou-se um aumento significativo dos marcadores de injúria renal, incluindo creatinina sérica e clearance de creatinina, em ratos que receberam contraste. O pré-tratamento com rosuvastatina reverteu significativamente os efeitos do contraste, segundo a análise dos marcadores de injúria renal<sup>24</sup>.

Desta forma, concluiu-se que a rosuvastatina possui potentes propriedades anti-inflamatórias pelo aumento da biodisponibilidade do óxido nítrico, redução do estresse oxidativo, da resposta inflamatória, da injúria renal e apoptose, podendo ter papel importante na prevenção da NC<sup>24</sup>.

Um estudo de 2014, realizado por Han Y *et al.*, observou que a administração da rosuvastatina (10mg/dia) por 5 dias promoveu decréscimo na incidência de lesão renal induzida por contraste em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e com doença renal concomitante<sup>25</sup>. Esses resultados são de suma importância clínica, visto que a lesão renal induzida por contraste é uma complicação severa em pacientes que já tem alteração da função renal.

Como a inflamação é um fator patogênico de injúria renal, reduzi-la, bem como os níveis da proteína C reativa, podem ser parte do mecanismo que explica a redução da lesão renal induzida por contraste depois da administração de rosuvastatina. Portanto, neste estudo há indicação para que os pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal crônica que forem submetidos a procedimentos com uso de contraste, recebam estatina<sup>25</sup>.

A diurese euvolêmica forçada, que consiste no uso combinado de diuréticos e cristaloides com o objetivo de aumentar e manter o débito urinário e a euvolemia<sup>16</sup>, teoricamente, consistiria em uma eficaz medida preventiva para NC, uma vez que: o rápido trânsito em urina diluída diminuiria a exposição tubular renal ao contraste nefrotóxico; furosemida diminuiria o consumo de oxigênio na porção espessa ascendente da alça de Henle; e o manitol preveniria a obstrução tubular com seu efeito antioxidante. Paradoxalmente, alguns estudos mostraram que a diurese forçada euvolêmica aumenta significativamente a incidência de NC e, portanto, não está recomendada<sup>26,27,28</sup>.

Entretanto, uma pesquisa mais recente que combinava diurese forçada ao uso de um dispositivo chamado RenalGuard mostrou bons resultados. O dispositivo é usado para facilitar a manutenção do alto débito urinário pela diurese forçada com um controle de balanço de fluidos preciso, a fim de evitar complicações iatrogênicas que envolvam o próprio balanço de fluidos (edema pulmonar e hipovolemia). Neste ensaio realizado em quatro centros cardiológicos intervencionais na Itália, os autores concluíram que esta medida possui eficácia superior ao uso de bicarbonato de sódio e N-acetilcisteína na prevenção de NC em pacientes de alto risco<sup>29</sup>.

## **CONCLUSÃO**

A necessidade do uso de contrastes radiológicos vem aumentando e paralelo a isso há também o aumento das co-morbidades que são fatores de risco para NC, como a idade avançada e o diabetes<sup>1</sup>.

Uma maneira eficaz de prevenir danos renais pelo uso de contraste é através do uso de bicarbonato de sódio, baseado no fato de que a lesão renal é agravada em meio ácido e amenizada em meio alcalino. O bicarbonato de sódio no fluido intratubular reduz a formação de radicais livres gerados após a infusão do CI, sendo utilizado como agente protetor no desenvolvimento da NC e na prevenção da LRA. Desta forma, é relevante o uso do bicarbonato de sódio durante a hidratação de pacientes internados em UTI<sup>4,20</sup>. Além disso os estudos evidenciam também que a hidratação com bicarbonato de sódio é uma maneira

barata, segura, prática e simples para prevenção de insuficiência renal induzida por contraste<sup>13</sup>.

Um estudo recente demonstrou que a deficiência de vitamina D poderia se associar a uma maior tendência no desenvolvimento de NC em ratos. A baixa TFG em ratos submetidos a deficiência de vitamina D após administração de contrastes se relacionou com um desequilíbrio de intrarenal de substâncias vasoativas e estresse oxidativo, sugerindo que estes mecanismos podem parcialmente explicar a NC associada a essa deficiência vitamínica<sup>9</sup>.

A hidratação com solução salina a 0,9%, principalmente intravenosa, se mostrou eficaz na prevenção da NC<sup>1</sup>. A N-acetilcisteína, um antioxidante, quando associada a hidratação com solução salina foi altamente eficaz na prevenção da NC<sup>20</sup>. Um estudo sugeriu que os efeitos da mesma seriam dose-dependentes<sup>19</sup>. Apesar disso, estudos em pacientes submetidos à angiografia coronariana não foram conclusivos para demonstrar que a N-acetilcisteína seja um método eficaz na prevenção da NC<sup>5</sup>. Com relação à teofilina, quando usada unicamente, não é recomendada para prevenção da NC<sup>12</sup>.

Nos últimos anos houve um crescente interesse nas estatinas como meio de prevenção da NC. Um estudo recente avaliou a ação da rosuvastatina em ratos submetidos a contraste. O pré-tratamento com a droga reverteu significativamente os efeitos do contraste, segundo a análise dos marcadores de injúria renal. Deste modo, pode-se inferir que a rosuvastatina pode desempenhar um papel importante na prevenção da NC<sup>24</sup>. Outro estudo, de 2014, também pôde demonstrar os benefícios da administração da rosuvastatina em pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal crônica na prevenção da NC<sup>25</sup>. Apesar disso, novos estudos precisam ser desenvolvidos a respeito das estatinas e sua relação com a prevenção de tal complicação.

## REFERÊNCIAS

SANTOS RO, et al. **Tratado de Medicina Interna**. 18ª edição. Porto Alegre: AMGH Editora LTDA; 2013.

SELISTRE LS, et al. **Nefropatia induzida por contraste após tomografia computadorizada**. *J. Bras. Nefrol.* Março 2015.

VATTIMO MFF, DOS SANTOS JG. **O efeito protetor do bicarbonato de sódio na nefropatia induzida por contraste radiológico em ratos**. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2013; 47(3): 722-727.

DA SILVA RG, DA SILVA NG, LUCCHESI F, BURDMANN EA. **Prevenção de nefrotoxicidade por contraste com solução de bicarbonato - resultados preliminares e revisão da literatura**. *J Bras Nefrol.* 2010; 32(3): 292-302.

KRAMER CK, et al. Nefropatia induzida por contraste: medidas de prevenção. **Clinical & Biomedical Research**. 2008; 28.

KONEN E, et al. Are referring clinicians aware of patients at risk from intravenous injection of iodinated contrast media. **Clin Radiol**. 2002; 57(2): 132-5.

GOMES VO, et al. Nefropatia induzida por contraste radiológico em pacientes submetidos a cateterismo cardíaco. **Rev Bras Cardiol Invas**. 2002; 10: 43-9.

LUCHI WM, et al. Vitamin D deficiency is a potential risk factor for contrast-induced nephropathy. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol** 309: R215–R222, 2015.

SADAT U, et al. **Contrast Medium-Induced Acute Kidney Injury**. **Cardiorenal medicine** 2015; 5:219-228, Junho 2015

MCCULLOUGH PA, et al. **A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media**. **J Am Coll Cardiol**. 2006; 48(4): 692-9.

Kidney Disease: **Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group**. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. **Kidney Inter. Suppl**. 2012; 2: 1–138.

MERTEN GJ, et al. **Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial**. **JAMA**. 2004; 291(19): 2328-34.

OZCAN EE, 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.

MEIER P, et al. **Sodium bicarbonate-based hydration prevents contrast-induced nephropathy: a meta-analysis**. **BMC Med**. 2009; 13; 7-23.

MURRAY PT, LIU KD. **Acute Kidney Injury and Critical Care Nephrology**. **NephSAP**. 2013; 12(2): 99-103.

Kidney Disease: **Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group**. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. **Kidney Int Suppl**. 2012; 2: 1-138.

MUELLER C, et al. **Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty**. **Arch Intern Med**. 2002; 162(3): 329-36.

MARENZI G, et al. **N-Acetylcysteine and Contrast-Induced Nephropathy in Primary Angioplasty**. **N Engl J Med** 2006; 354:2773-2782 June 29, 2006.

TEPEL M, et al. **Prevention of radiographic contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine**. **N Engl J Med**. 2000; 343(3): 180-4.

PALEVSKY PM, MURRAY PT. **Acute kidney injury and critical care nephrology**. **NephSAP**. 2006; 5: 72–120.

ACT INVESTIGATORS. **Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography**. **Circulation**. 2011; 124: 1250–1259.

STACUL F, et al. **Contrast-induced nephropathy: Updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines.** *Eur Radiol.* 2011; 21: 2527–2541.

DENG J. **Rosuvastatin attenuates contrast-induced nephropathy through modulation of nitric oxide, inflammatory responses, oxidative stress and apoptosis in diabetic male rats.** *Journal of Translational Medicine.* 2015.

HAN Y, et al. **Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease.** *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:62–70.

SOLOMON R, et al. **Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents.** *N Engl J Med.* 1994; 331: 1416–1420.

DUSSOL B, et al. **A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients.** *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 2120–2126.

MAJUMDAR SR, et al. **Forced euvolemic diuresis with mannitol and furosemide for prevention of contrast-induced nephropathy in patients with CKD undergoing coronary angiography: A randomized controlled trial.** *Am J Kidney Dis.* 2009; 54: 602–609.

BRIGUORI C, et al. **Renal insufficiency after contrast media administration trial II (REMEDIAL II): RenalGuard system in high-risk patients for contrast-induced kidney injury.** *Circulation.* 2011; 124: 1260–1269.