

**FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE**

MARIA CONCEIÇÃO DA COSTA PROENÇA

**NEFROPATIA INDUZIDA POR CONTRASTE E
USO CONCOMITANTE DE MEDICAMENTOS
EM TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA**

**Porto Alegre
2011**

MARIA CONCEIÇÃO DA COSTA PROENÇA

**NEFROPATIA INDUZIDA POR CONTRASTE E
USO CONCOMITANTE DE MEDICAMENTOS
EM TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina e Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Área de Concentração em Nefrologia.

Orientador: Prof. Dr. Domingos d' Avila

Coorientador: Prof. Dr. David Saitovitch

Porto Alegre

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

P964n Proença, Maria Conceição da Costa
Nefropatia induzida por contraste e uso concomitante de medicamentos em tomografia computadorizada. / Maria Conceição da Costa Proença. – Porto Alegre, 2011.
61 f.

Dissertação (Mestrado em Medicina e Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS.

Orientação: Prof. Dr. Domingos d'Avila.

Co-orientador: Prof. Dr. David Saitovitch.

1. Medicina. 2. Clínica Médica. 3. Nefrologia. 4. Contraste Radiológico. 5. Nefropatia. 6. Tomografia Computadorizada.
I. D'Avila, Domingos. II. Saitovitch, David. II. Título.

CDD 616.61

Ficha elaborada pela bibliotecária Cíntia Borges Greff CRB 10/1437

MARIA CONCEIÇÃO DA COSTA PROENÇA

**NEFROPATIA INDUZIDA POR CONTRASTE E
USO CONCOMITANTE DE MEDICAMENTOS
EM TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina e Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Área de Concentração em Nefrologia.

Aprovada em 16 de março de 2011.

Banca Examinadora:

Orientador: Prof. Dr. Domingos d' Avila
PUCRS

Carlos Abaeté de Los Santos
PUCRS

Bartira Ercília Pinheiro da Costa
PUCRS

Ivan Carlos Ferreira Antonello
PUCRS

Regina Helena Medeiros
UCS

AGRADECIMENTOS

A Luciano da Silva Selistre agradeço a oportunidade de compartilharmos o banco de dados, sua atenção e parceria nesta caminhada.

A Vandrea Carla de Souza, agradeço pela valiosa contribuição na digitação dos dados.

À CAPES pelo auxílio referente à bolsa, sem a qual este sonho não teria se tornado uma realidade.

Aos professores do curso de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, em especial aos professores Dr. Ivan, Dr. Poli, Dr. David, Dr. Domingos e Dra. Bartira pela ética, competência, valorização das pessoas e disposição para orientação nos momentos necessários.

À professora Leda Lísia pelo conhecimento, disposição e alegria transmitidos durante as aulas na disciplina de Metodologia do Ensino Superior.

Aos secretários Ernesto e Vanessa, do curso de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, que, sempre com a mesma disposição e carinho, nos auxiliaram nos momentos de dúvidas, contribuindo com informações importantes no decorrer do curso por meio de uma comunicação efetiva.

Às minhas colegas de trabalho, Adriana Tessari, Alessandra Vicari, Célia Mariana de Souza, Cinthia Dallasta Caetano Fujji e Karen Fengler, que gentilmente se dispuseram a auxiliar na cobertura dos meus horários de trabalho para que eu pudesse realizar as disciplinas.

Aos meus colegas do curso de mestrado, pelos momentos de convivência, apoio, troca de informações e aprendizado.

Ao curso de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde pela oportunidade e pelo aprendizado.

Aos funcionários da biblioteca da FAMED, em especial à Rosália, que não mede esforços no auxílio e nos encaminhamentos.

À estatística Ceres de Oliveira pelas aulas e pelo apoio na análise estatística.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À minha família, que muitas vezes foi privada da minha companhia e também do meu auxílio em momentos de dificuldades.

Ao meu esposo, Cláudio, e meu filho, João Pedro, pelo carinho e pela compreensão em todos os momentos, principalmente naqueles em que estive ausente.

Aos professores Dr. David Saitovitch e Dr. Domingos d'Ávila, orientadores deste estudo, pela confiança e pelo apoio demonstrados em todos os momentos e pela solicitude durante a orientação, que foram fundamentais para o alcance dos objetivos propostos.

Ao Doutor Luciano Passamani Diogo toda minha gratidão, pelo exemplo de comprometimento com a ciência, transmissão de conhecimentos, competência na idealização e organização do banco de dados que originou esta pesquisa.

À enfermeira Célia Mariana Barbosa de Souza, chefe do serviço de hemodiálise do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo apoio e pelas palavras de incentivo nos momentos de dificuldades.

À minha colega Caroline Reinhardt, pela companhia, amizade, carinho e apoio em todos os momentos durante o curso.

Aos pacientes que aceitaram participar deste estudo, toda a minha gratidão, pois, sem eles, este objetivo não seria concluído.

RESUMO

Introdução: O termo nefropatia induzida por contraste é amplamente utilizado para se referir a uma redução da função renal após administração de contraste radiológico. É definida pelo aumento absoluto na concentração de creatinina sérica de, pelo menos, 0,5 mg/dL ou por aumento relativo de, no mínimo, 25% do valor de base em 48 a 72 horas após a infusão, na ausência de causa alternativa. **Objetivo:** Avaliar a associação entre nefropatia induzida por contraste e o uso concomitante de medicamentos e/ou fatores de risco, em pacientes submetidos a Tomografia Computadorizada. **Materiais e métodos:** Coorte com 400 pacientes que realizaram exame tomográfico com contraste iodado. As variáveis analisadas foram: sexo, idade, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular encefálico, obesidade, perda de função renal, medicamentos em uso (metformina, ácido acetilsalicílico, inibidores da enzima conversora da angiotensina, anti-inflamatórios não esteróides, betabloqueadores) e uso de medidas preventivas. Dosou-se creatinina sérica antes e 48 horas após o exame para avaliar a presença de nefropatia do contraste. A presença de fatores de risco foi avaliada em pacientes que desenvolveram ou não nefropatia. **Resultados:** A incidência de nefropatia induzida por contraste, usando ambos os critérios, foi de 20,6% (28/136) em pacientes que utilizaram medicação e de 12,9% (34/264) nos que não utilizaram ($p=0,061$). Por aumento percentual, a incidência foi de 19,9% e de 12,9%, respectivamente ($p=0,091$), e, por aumento absoluto, foi de 8,8% e 1,1%, respectivamente ($p<0,001$). Na análise bivariada, foram significativamente associados a creatinina 48 horas após o exame: sexo masculino, idosos, obesos, pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, diabetes, insuficiência renal, hipertensão, sem uso de medidas preventivas, ácido acetilsalicílico, inibidores da enzima conversora da angiotensina e betabloqueador. Em modelo multivariado, permaneceram positivamente associados: Insuficiência renal, insuficiência cardíaca e diabetes. Medidas preventivas e uso de metformina foram negativamente associados. **Conclusão:** A incidência de nefropatia do contraste foi maior em pacientes com função renal e cardíaca previamente comprometida ou em portadores de diabetes mellitus. Medidas preventivas e o uso prévio de metformina foram protetores.

Palavras-chave: Contraste radiológico. Insuficiência renal. Diabetes. Cardiopatia.

ABSTRACT

Introduction: Contrast-induced nephropathy is a widely used expression referring to a decrease in renal function after contrast administration. It has been characterized as an absolute increase in serum creatinine concentration of at least 0.5 mg/dL or an of at least 25% increase, from baseline, 48 to 72 hours after intravenous contrast infusion, in the absence of another cause. **Objective:** To evaluate the association between contrast-induced nephropathy and the concomitant use of drugs or risk factors, in patients undergoing computerized tomography. **Materials and methods:** A cohort of 400 patients undergoing computerized tomography with iodine contrast. Evaluated variables were: gender, age, co-morbidities (diabetes, hypertension, congestive heart failure, stroke, obesity and renal failure), use of medication (metformin, acetilsalysilic acid, angiotensin-converting enzyme inhibitors, nonsteroidal anti-inflammatory, betablockers) and use of preventive measures. Serum creatinine was measured before, and 48 hours after contrast infusion. Current definitions were used throughout to characterize contrast-induced nephropathy occurrence. Risk factors were evaluated by a multivariate linear regression model. **Results:** Contrast-induced nephropathy incidence was 20.6% (28/136) in patient using drugs and 12.9% (34/264) in patient not using ($p=0.061$). It was 19.9% and 12.9% ($p=0.091$), respectively, by the percent increase criterion. Yet, by the absolute creatinine level increase, the incidence was 8.8% and 1.1% ($p\leq 0.001$), respectively. Factors significantly associated with increased post-infusion creatinine levels were: male gender, old age, obesity, congestive heart failure, diabetes, decreased renal function, hypertension, no preventive measures, acetilsalysilic acid, angiotensin-converting enzyme inhibitors and betablockers use. Presence of congestive heart failure, reduced kidney function and diabetes remained positively associated in a multivariate regression model, whereas use of preventive measures and metformin were negatively associated. **Conclusion:** Incidence of contrast-induced nephropathy was higher in patients with previous diabetes, kidney or heart disease. Preventive measures and use of metformin may protective against it.

Key-words: Iodine contrast. Diabetes. Heart failure. Reduced kidney function.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Avaliação dos critérios para Nefropatia Induzida por Contraste (NIC) conforme uso concomitante de medicação	25
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Característica da amostra	23
Tabela 2 - Tipos de tomografia e volume de contraste	24
Tabela 3 - Nefropatia Induzida por Contraste (NIC) associado ao tipo de medicação ...	26
Tabela 4 - Fatores de risco associados à Nefropatia Induzida por Contraste (NIC).....	27
Tabela 5 - Associação da creatinina após 48 horas com as variáveis Demográficas e clínicas (continuação).....	28
Tabela 6 - Análise de regressão linear multivariada*	29

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 JUSTIFICATIVA	17
3 OBJETIVOS	18
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL	18
3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	18
4 PACIENTES E MÉTODO	19
4.1 DELINEAMENTO	19
4.1.1 Pacientes	19
4.1.2 Critérios de inclusão	20
4.1.3 Critérios de exclusão	20
4.1.4 Método	20
4.1.5 Análise estatística	21
5 RESULTADOS	23
5.1 ANÁLISE DE DADOS CONFORME CRITÉRIO NIC	24
5.2 ANÁLISE DOS DADOS CONFORME CREATININA 48 HORAS APÓS TC	27
6 DISCUSSÃO	30
7 CONCLUSÕES	34

REFERÊNCIAS	35
APÊNDICES	39
APÊNDICE A - Artigo Submetido a Revista	40
APÊNDICE B - Comprovação da submissão do artigo para Journal Of Diabetes Nursing via Correio Eletrônico	56
APÊNDICE C - Justificativa para não apresentação do Termo de Consentimento.....	57
ANEXOS	58
ANEXO A - Aprovação do trabalho no comitê científico.....	59
ANEXO B - Aprovação no comitê de ética	60

LISTAS DE ABREVIATURAS

AAS	-	Ácido acetilsalicílico
AVE	-	Acidente vascular encefálico
BB	-	Betabloqueadores
CEP	-	Comitê de Ética e Pesquisa
CONEP	-	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
Cr	-	Creatinina
Cr _{pós}	-	Creatinina 48 horas após o exame de tomografia
Cr _{pré}	-	Creatinina prévia ao exame de tomografia
DM	-	Diabete mellitus
DP	-	Desvio padrão
HAS	-	Hipertensão arterial sistêmica
HSL	-	Hospital São Lucas
ICC	-	Insuficiência cardíaca congestiva
IECA	-	Inibidores da enzima conversão da angiotensina
IMC	-	Índice de massa corporal
INES	-	Anti-inflamatórios não esteróides
IR	-	Insuficiência renal
IRA	-	Insuficiência renal aguda
mL	-	Mililitros
mg/dL	-	Miligramas/decilitro
N	-	Número
NIC	-	Nefropatia induzida por contraste
POA	-	Porto Alegre

PUC/RS - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

SBN - Sociedade Brasileira de Nefrologia

SPSS - Statistical Package for the Social Sciences

TC - Tomografia computadorizada

Vol - Volume

χ^2 - Teste quadrado de Pearson

1 INTRODUÇÃO

A fisiopatologia da Nefropatia Induzida por Contraste (NIC) é complexa e alguns mecanismos ainda não são bem conhecidos devido à grande quantidade de fatores que influenciam, como: idade acima de 75 anos, situações de diminuição do volume circulante (insuficiência cardíaca, cirrose, desidratação), creatinina prévia alterada, uso de altas doses de contraste, diabetes e uso de drogas nefrotóxicas (GLEESON, et al., 2004; PANNU, et al., 2005).

As duas principais teorias são a da lesão tubular, que ocorre possivelmente devido à toxicidade direta ou em associação com a geração de radicais livres de oxigênio, e a da vasoconstrição arteriolar renal, provocando hipoxia medular, mediados pela liberação de ácido nítrico, endotelina, adenosina direta e efeito citotóxico dos meios de contraste (RUDNICK, et al., 2009).

A Nefropatia Induzida por Contraste (NIC) é mais comumente definida como um declínio da função renal seguido da administração de meios de contraste, manifestado por um aumento na concentração da creatinina sérica de, pelo menos, 0,5 mg/dL ou por um aumento relativo de, no mínimo, 25% do valor de base, dentro de 48 a 72 horas da administração de meios de contraste, na ausência de uma causa alternativa (GLEESON, et al., 2004; McCULLOUGH, et al., 2006; MEHRAN, et al., 2006). A evolução da nefropatia é aparente entre o segundo e o terceiro dia após a administração do contraste, tem um pico no quinto e sétimo dia, e a regressão ocorre por volta do décimo quarto dia (McCULLOUGH P, et al., 2006).

Muitos episódios de NIC não são detectados clinicamente porque os pacientes são assintomáticos. Entretanto, a NIC pode ser um fator de risco para Insuficiência Renal Aguda (IRA) e evoluir para necessidade de terapia renal

substitutiva. Quando acontece, está associada a maior tempo de internação, maior morbidade, aumento da mortalidade e, conseqüentemente, maior custo (WEISBORD, et al., 2008).

A demanda por procedimentos radiológicos diagnósticos e terapêuticos com uso de meios contrastados tem aumentado significativamente (MEHRAN, et al., 2006). Alternativas terapêuticas estão sendo estudadas e aplicadas, com o objetivo de proteger o rim dos efeitos induzidos por meios de contraste. Essas alternativas incluem o uso de n-acetilcisteína, hidratação, bicarbonato de sódio endovenoso e uso de meios de contraste de baixa osmolaridade (GOMES, et al., 2005; RECIO-MAYORAL, et al., 2007; MAIOLI, et al., 2008; NAVANEETHAN, et al., 2009). Tais medidas preventivas são controversas, exceto a expansão do volume circulante com solução salina, que está bem documentada (MUELLER, et al., 2006). Parece que a suplementação de volume pode ser considerada em todos os pacientes submetidos a procedimentos envolvendo o uso de meios de contraste endovenoso e/ou intra-arterial, especialmente em pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento de NIC (MUELLER, et al., 2006). A suplementação de volume por via endovenosa requer a colocação de um acesso venoso e a aplicação durante várias horas de infusão, previamente ao procedimento. O procedimento não é totalmente inócuo, uma vez que há um risco de sobrecarga de volume e edema pulmonar.

A incidência da NIC tem variado entre zero e 10% dos procedimentos, em pacientes com função renal normal, podendo chegar a mais de 50% em pacientes com doença renal preexistente e/ou outros fatores de risco associados. A incidência, em pacientes diabéticos e com doença renal moderada, varia entre 9% e 40%, sendo de até 90% nos que têm doença renal crônica avançada (GLEESON, et al., 2004).

Herts, et al. (2008) analisaram retrospectivamente 2.689 pacientes que realizaram TC em regime de ambulatório, comparando a taxa de filtração glomerular e o nível de creatinina sérica antes da TC. Os dados sugerem que a taxa de filtração glomerular estimada, em comparação com a creatinina prévia, é significativamente melhor para detectar pacientes com insuficiência renal prévia e com maior risco de NIC.

A incidência de NIC foi analisada com base nos valores prévios de creatinina, sugerindo que, para valores da $Cr_{pré} \leq 1,2\text{mg/dL}$, o risco de NIC é de 2%; para valores de $Cr_{pré}$ entre 1,4 e 1,9mg/dL, o risco de NIC foi de 10,4%; e, para os pacientes com creatinina basal $\geq 2,2\text{mg/dL}$, mais da metade deles (62%), posteriormente, desenvolveu NIC (MEHRAN, et al., 2006).

Toprak, et al. (2007) sugerem resultado semelhante em seu estudo com 421 pacientes com IR estágio III e IV, no qual diabetes foi definido como glicemia de jejum $\geq 126\text{mg/dL}$ e NIC utilizando percentual de aumento relativo da creatinina prévia $\geq 25\%$ após 48 horas. O risco relativo para desenvolver NIC foi 3,6 vezes maior nos com diabetes.

Outro estudo prospectivo avaliou os efeitos do uso de contraste em TC em 421 pacientes com taxa de filtração glomerular estimada $< 60\text{mL/min por } 1,7\text{m}^2$, submetidos a TC. O estudo sugeriu uma incidência de NIC de 6,5% e 3,5% considerando o critério de elevação do valor relativo creatinina sérica de $\geq 25\%$ e um aumento absoluto da creatinina sérica $\geq 0,5\text{ mg/dL}$ respectivamente (WEISBORD, et al., 2008).

Um maior risco de NIC existe nos pacientes que são submetidos a múltiplas doses de contraste no período de 72 horas e naqueles que recebem uma dose maior de contraste (PERING, et al., 2009). A incidência de NIC em pacientes com DM e doença renal crônica após a administração de contraste de baixa osmolaridade (iopamidol 370, 796 mOsm/kg) e o isoosmolar (iodixanol 320,290

mOsm/kg) em pacientes com diabetes e doença renal crônica foi de 5,6% e 4,9%, respectivamente, mostrando que a osmolaridade do contraste não teve diferença estatística entre os grupos (KUHN, et al., 2008).

A ocorrência de NIC e sua progressão para quadros mais severos de lesão renal aguda, com necessidade de terapia renal substitutiva, estão associadas a maior tempo de internação e aumento da mortalidade (GOLDBERG, et al., 2005; WEISBORD, et al., 2008; BANSAL, et al., 2009). A taxa de mortalidade em pacientes hospitalizados é maior naqueles que desenvolvem NIC do que naqueles sem NIC – 21,4%, VS 0,9% e $P < 0,001$, respectivamente (MARENZI, et al., 2009). Poucos estudos abordaram a taxa de mortalidade em pacientes que realizam TC com uso de meios de contraste. Um único estudo com pacientes que realizaram TC sugere mortalidade de 2,4%; porém, a mortalidade não foi associada à NIC (WEISBORD, et al., 2008).

A realização de maior número de procedimentos radiológicos em pacientes com múltiplas co-morbidades, idade avançada e em uso de medicamentos pode ser potencialmente nociva à função renal (MORCOS, et al., 2005; RECIO-MAYORAL, et al., 2006; ERLEY, 2006).

O presente estudo tem com objetivo avaliar a associação entre nefropatia induzida por contraste com o uso concomitante de medicamentos, fatores de risco e medidas preventivas em pacientes submetidos à tomografia computadorizada com a utilização de meios de contraste ionizado. Com base no descrito acima, neste estudo decidiu-se por avaliar a associação entre nefropatia induzida por contraste e o uso concomitante de medicamentos e, fatores de risco em pacientes submetidos à tomografia computadorizada. Este estudo investigou a probabilidade dos pacientes em uso de medicamentos e a utilização concomitante de contraste iodado desenvolverem diferentes incidências de nefropatia.

2 JUSTIFICATIVA

A justificativa para este estudo se fundamenta no pequeno número de estudos que abordam a associação existente entre o desenvolvimento da NIC, em pacientes submetidos a exame tomográfico com meios de contraste, e a utilização concomitante de medicamentos com potencial conhecido ou não para o desenvolvimento de nefropatia. A maioria dos estudos sobre NIC concentra-se em pacientes submetidos a procedimentos angiográficos; poucos estudos avaliaram a NIC no exame de tomografia computadorizada.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar a associação entre nefropatia induzida por contraste e o uso concomitante de medicamentos e fatores de risco em pacientes submetidos à tomografia computadorizada.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- a) Verificar a associação entre os níveis de creatinina 48 horas pós TC com contraste e o uso concomitante de medicamentos: antiinflamatórios não esteróides, ácido acetilsalicílico, betabloqueadores, metformina e inibidores da enzima conversão da angiotensina;
- b) relacionar esses níveis com fatores de risco presentes no momento do exame: diabetes mellitus, acidente vascular encefálico, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência renal prévia, obesidade e idoso;
- c) verificar a associação entre os níveis de creatinina 48 horas pós TC com contraste e o uso de medidas preventivas.

4 PACIENTES E MÉTODO

A pesquisa foi realizada dentro dos critérios da resolução 196/96 do CONEP. Os participantes do estudo assinaram um termo de consentimento informado antes da coleta dos dados. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da PUC/RS com o protocolo do CEP nº 06/03461, em 15 de janeiro de 2007.

4.1 DELINEAMENTO

Estudo de coorte.

4.1.1 Pacientes

O presente estudo foi realizado a partir da utilização de um Banco de Dados, com uma amostra de 400 pacientes internados, cujos dados foram coletados prospectivamente, com idade superior a 18 anos, de ambos os sexos e função renal estável, que realizaram o exame de tomografia com uso de meios de contraste iodado no Hospital São Lucas (HSL) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC/RS), no período de maio de 2007 a fevereiro de 2008.

4.1.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, submetidos a tomografia computadorizada com uso de meios de contraste endovenoso internados no HSL/PUCRS no período de 01/05/2007 a 28/02/2008.

4.1.3 Critérios de exclusão

Pacientes com contra-indicação ao uso de meios de contraste, pacientes em terapia renal substitutiva e paciente em regime ambulatorial.

4.1.4 Método

Os dados foram coletados de forma prospectiva e registrados em programa Excel [versão 7,0 para Windows, Porto Alegre (POA), Brasil] por dois digitadores, posteriormente, os dados foram comparados ao mesmo tempo pelos dois digitadores; as discrepâncias foram verificadas e corrigidas com base nos prontuários. O estudo foi realizado por meio do aproveitamento de um banco de dados, inicialmente utilizado para a dissertação de mestrado “Nefropatia Induzida por Contraste após Tomografia Computadorizada” (SELISTRE, 2010).

Analisaram-se as variáveis: idade, sexo, fatores de risco, [diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), acidente vascular encefálico (AVE), obesidade, ser idoso, perda de função renal (IR)], medicamentos em uso [metformina, ácido acetilsalicílico (AAS), inibidores da enzima

conversora da angiotensina (IECA), anti-inflamatórios não esteróides (AINES), betabloqueadores (BB)] e medidas preventivas. Foi coletada creatinina sérica prévia ao exame ($Cr_{pré}$), 48 horas após o exame ($Cr_{pós}$). O tipo de contraste utilizado foi o mesmo para todos os tipos de tomografia (Telebrix 30[®], Laboratório Guebert, endovenoso), com osmolaridade igual a 1650 mOsm/kgH₂O. A presença de NIC foi definida como, aumento absoluto na concentração de creatinina sérica de, pelo menos, 0,5 mg/dL e/ou por aumento relativo de, no mínimo, 25% do valor de base, 48 a 72 horas após a infusão de contraste endovenoso. Outro critério utilizado para definir NIC foi o valor da creatinina 48 horas após TC. Idoso foi definido por idade ≥ 65 anos; obesidade: índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m². O diagnóstico de HAS, DM, AVE e ICC foi incluído conforme dados contidos no prontuário (ter diagnóstico próprio e/ou estar usando medicamentos para tais condições). O uso de medicamentos foi determinado por entrevista com paciente ou familiar ou por meio de receita médica. IR foi definida por creatinina prévia ao exame $\geq 1,4$ mg/dL. Medidas preventivas ou hidratação: utilização de soro fisiológico e/ou solução de bicarbonato de sódio endovenoso.

4.1.5 Análise estatística

Variáveis contínuas foram descritas como média e desvio padrão (DP); variáveis categóricas, como frequência e porcentagem. Teste *t* de *Student* foi usado para comparações de uma variável contínua entre dois grupos; variáveis categóricas foram comparadas pelo testes qui-quadrado de Pearson (χ^2) ou exato de Fisher. Usaram-se, ainda, análise de regressão linear multivariada pelo método *Stepwise** para avaliar fatores independentemente associados com os níveis de creatinina 48 horas após exame tomografia computadorizada. O critério para a entrada da variável

no modelo de regressão teve base na literatura e a análise bivariada.

Para análise dos dados, utilizou-se o programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences* versão 17.0 para Windows POA. Brasil). O nível de significância adotado foi de $p \leq 0,05$.

5 RESULTADOS

Foram analisados os dados de 400 participantes. Entre os incluídos, 136 (34%) estavam utilizando medicamentos no momento do estudo, sendo que 87 (21,8%) usavam apenas um medicamento e 49 (12,3%) usavam dois tipos de medicamentos concomitantemente. A idade mínima foi de 19 e a máxima de 100 anos. As proporções de homens e mulheres foram semelhantes na amostra. As características demográficas e clínicas da amostra são mostradas na Tabela 1.

Tabela 1 - Característica da amostra

Variável	n = 400
Idade (anos): média ± DP	59,2 ± 14,8
Sexo masculino: n (%)	203 (50,8)
Idoso (≥ 65 anos): n (%)	204 (51,0)
Hipertensão: n (%)	140 (35,0)
Diabetes Mellitus: n (%)	73 (18,3)
Obesidade (IMC≥30 kg/m ²): n (%)	59 (14,9)
IR pré (Cr≥1,4 mg/dL): n (%)	37 (9,3)
ICC: n (%)	30 (7,5)
AVE: n (%)	24 (6,0)
Volume do contraste ≥ 150 mL: n (%)	140 (80,0)
Uso de drogas: n (%)	136 (34,0)
Uso de medidas preventivas: n (%)	73 (18,3)

DP: Desvio padrão; IR: Insuficiência renal; Cr: Creatinina; ICC: Insuficiência cardíaca congestiva; AVE: Acidente vascular encefálico; IMC: Índice de massa corporal.

O volume mínimo de contraste infundido foi de 40mL, e o volume máximo de 280mL, sendo o volume médio de 140 mL (40-280 mL), conforme apresentação na Tabela 2.

Tabela 2 - Tipo de exame tomográfico e volume de contraste

Órgão	Volume infundido
Tórax, pelve, abdome, cervical e crânio	40 mL
Crânio	80 mL
Tórax, abdome, pelve	140 mL
Pelve e abdome	140 mL
Crânio, tórax e abdome	140 mL
Tórax	160 mL
Tórax, abdome e pelve	180 mL
Tórax	200 mL
Abdome, cervical e crânio	280 mL

5.1 ANÁLISE DE DADOS CONFORME CRITÉRIOS NIC

A incidência geral de NIC utilizando os dois critérios ($Cr_{pós}/Cr_{pré} \geq 25\%$ e/ou aumento da $Cr_{pós} \geq 0,5\text{mg/dL}$) foi de 15,5% (IC 95%: 12,2% a 19,3%; 62 pacientes). Considerando como critério aumento da creatinina pós $\geq 25\%$ (n=61; 15,3%) e, para o aumento da $Cr_{pós} \geq 0,5\text{mg/dL}$, relativo à $Cr_{pré}$ (n=15; 3,8%).

Nos pacientes que estavam utilizando medicação (n=136), 28 (20,6%) apresentaram NIC, ao passo que, nos pacientes que não utilizaram medicação (n=264), 34 (12,9%) apresentaram NIC (p=0,061), considerando o critério $Cr_{pós}/Cr_{pré} \geq 25\%$, nos pacientes que utilizavam medicação a incidência foi de 19,9%, e de 12,9% nos que não utilizavam medicação (p=0,091). Considerando aumento da $Cr_{pós} \geq 0,5\text{mg/dL}$, nos que utilizavam ou não medicação as incidências foram de, respectivamente, 8,8% e 1,1%, com (p<0,001). conforme representação da figura 1.

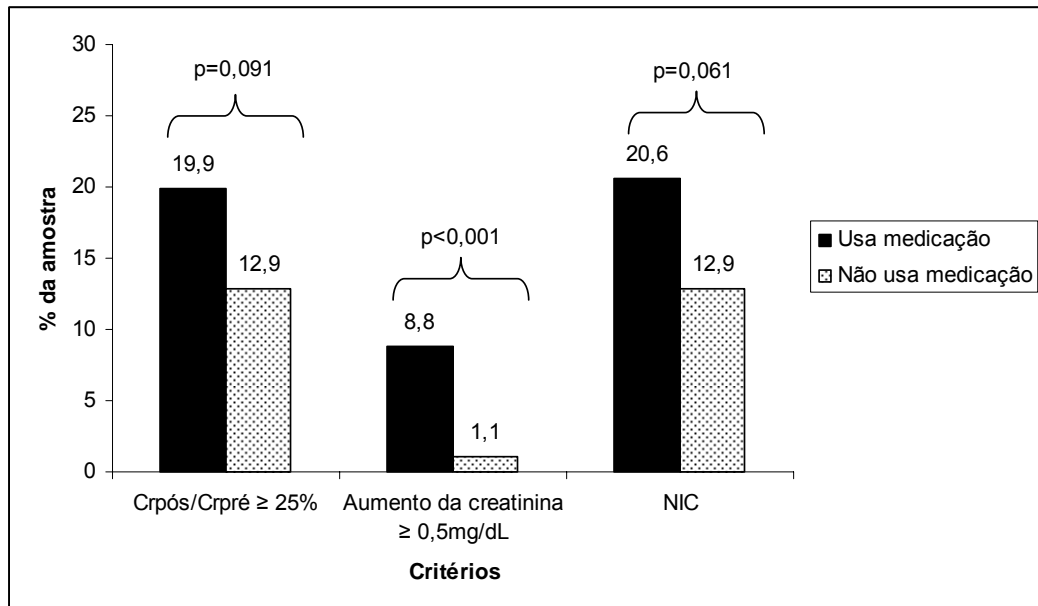


Figura 1 - Avaliação dos critérios para Nefropatia induzida por contraste, conforme uso concomitante de medicação. NIC: critério $Cr_{pós}/Cr_{pré} \geq 25\%$ e/ou aumento da $Cr_{pós} \geq 0,5$ mg/dL; $Cr_{pós}$: Creatinina 48 horas pós contraste; $Cr_{pré}$: Creatinina pré-contraste.

As Tabelas 3 e 4 apresentam a associação entre os fatores em estudo com a NIC (análise bivariada). Os fatores significativamente associados com os níveis elevados NIC foram: DM, ICC, IECA e metformina.

Não foi possível realizar uma análise multivariada com a variável NIC como desfecho devido à pouca precisão nos intervalos de confiança.

Tabela 3 - Nefropatia Induzida por Contraste e tipo de medicação

Droga	NIC		P
	Sim (N=62)	Não (N=338)	
AAS			
Sim	13 (21,0)	49 (14,5)	0,063*
Não	49 (79,0)	289 (85,5)	
AINES			
Sim	2 (3,2)	5 (1,5)	0,219**
Não	60 (96,8)	333 (98,5)	
IECA			
Sim	22 (35,5)	75 (22,3)	0,012*
Não	40 (64,5)	262 (77,7)	
Metformina			
Sim	7 (11,3)	18 (5,3)	0,048**
Não	55 (88,7)	320 (94,7)	
Betabloqueadores			
Sim	10 (16,1)	62 (18,3)	0,135*
Não	52 (83,9)	276 (81,7)	
Medidas preventivas			
Sim	11 (17,7)	86 (25,4)	0,254*
Não	51 (82,3)	252 (74,6)	
Volume de contraste (mL)			
<150	10 (16,1)	44 (13,0)	0,648*
≥150	52 (83,9)	294 (87,0)	

AAS: Ácido acetilsalicílico; AINES: Antiinflamatórios não esteróides; IECA: Inibidores da enzima conversora da angiotensina; * teste qui-quadrado. ** teste exato de Fisher.

Tabela 4 - Fatores de risco e Nefropatia Induzida por Contraste

Variável	NIC		P
	Sim (N=62) N (%)	Não (N=338) N (%)	
DM			
Sim	24 (38,7)	49 (14,5)	<0,001*
Não	38 (61,3)	289 (85,5)	
ICC			
Sim	9 (14,5)	21 (6,2)	0,033**
Não	53 (85,5)	317 (93,8)	
IR			
Sim	6 (9,7)	31 (9,2)	1,000**
Não	56 (90,3)	307 (90,8)	
AVE			
Sim	4 (6,5)	20 (5,9)	0,776**
Não	58 (93,5)	318 (94,1)	
Obesidade			
Sim	13 (21,0)	46 (13,8)	0,205*
Não	49 (79,0)	288 (86,2)	
Sexo			
Masculino	27 (43,5)	176 (52,1)	0,273*
Feminino	35 (56,5)	162 (47,9)	
Idoso			
Sim	32 (51,6)	172 (50,9)	1,000*
Não	30 (48,4)	166 (49,1)	

HAS:Hipertensão arterial sistêmica; DM: Diabetes mellitus; IR: Insuficiência renal; Cr: Creatinina; ICC: Insuficiência cardíaca congestiva; AVE: Acidente vascular encefálico; * teste qui-quadrado de Pearson; ** teste de exato de Fisher.

5.2 ANÁLISE DOS DADOS CONFORME CREATININA 48 HORAS APÓS TC.

Os fatores significativamente associados com a Cr_{pós} foram ser: homem, idoso, hipertenso, obeso, ter insuficiência cardíaca congestiva, diabetes, insuficiência renal, não utilizar medidas preventivas, usar AAS, IECA ou betabloqueador. Estão representados na Tabela 5.

Tabela 5 – Creatinina, variáveis demográficas e clínicas após 48 horas

Variável	Creatinina após 48 horas		P*
	N	Média ± DP	
Sexo			
Masculino	203	1,12 ± 0,51	<0,001
Feminino	197	0,89 ± 0,41	
Idoso			
Sim	204	1,11 ± 0,59	<0,001
Não	196	0,90 ± 0,28	
Hipertensão arterial sistêmica			
Sim	140	1,18 ± 0,63	<0,001
Não	260	0,92 ± 0,33	
Insuficiência cardíaca congestiva			
Sim	30	1,37 ± 0,74	0,008
Não	370	0,98 ± 0,44	
Diabetes mellitus			
Sim	73	1,29 ± 0,84	0,001
Não	327	0,94 ± 0,31	
Obesidade			
Sim	59	1,15 ± 0,55	0,017
Não	337	0,99 ± 0,46	
Insuficiência renal			
Sim	37	1,79 ± 0,87	<0,001
Não	363	0,93 ± 0,32	
Acidente vascular encefálico			
Sim	24	1,08 ± 0,41	0,422
Não	376	1,00 ± 0,48	
Volume de contraste (mL)			
<150	346	1,00 ± 0,50	0,159
≥150	54	1,09 ± 0,30	
Medidas preventivas			
Sim	97	0,89 ± 0,40	0,007
Não	303	1,04 ± 0,49	
Ácido acetilsalicílico			
Sim	62	1,35 ± 0,85	0,001
Não	338	0,95 ± 0,34	
AINES			
Sim	7	0,94 ± 0,38	0,716
Não	393	1,01 ± 0,48	
IEACA			
Sim	97	1,20 ± 0,50	<0,001
Não	302	0,95 ± 0,45	
Metformina			
Sim	25	1,08 ± 0,36	0,464
Não	375	1,00 ± 0,48	
Betabloqueador			
Sim	72	1,21 ± 0,57	0,364
Não	328	0,96 ± 0,44	

DP: Desvio-padrão; AINES: Antiinflamatório não-esteróide; IECA: Inibidores da enzima conversora de angiotensina; * teste t-Student.

No modelo multivariado, as variáveis que permaneceram positivamente associadas com $Cr_{pós}$ foram: IR, ICC e DM. Medidas preventivas e metformina foram negativamente associadas com $Cr_{pós}$, conforme Tabela 6.

Tabela 6 - Análise de regressão linear multivariada*

Variável	Coefficiente angular β	IC 95%	Beta	P
IR	0,973	0,906 a 1,039	0,787	<0,001
ICC	0,131	0,033 a 0,229	0,073	0,010
Medidas preventivas	-0,088	-0,147 a -0,029	-0,079	0,004
DM	0,198	0,119 a 0,276	0,162	<0,001
Metformina	-0,170	-0,295 a -0,045	-0,084	0,008

* Método *Stepwise forward*. IC: Intervalo de confiança; IR: Insuficiência renal; ICC: Insuficiência cardíaca congestiva; DM: Diabetes mellitus.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a incidência de nefropatia induzida por contraste, e a sua relação com o uso concomitante de medicamentos e/ou presença de fatores de risco em pacientes que foram submetidos a tomografia computadorizada, utilizando meios de contraste ionizado endovenoso. A incidência de NIC neste estudo utilizando como critério $Cr_{pós}/Cr_{pré} \geq 25\%$ foi de 15,3% e de 3,8%, considerando aumento da $Cr_{pós} \geq 0,5\text{mg/dL}$, relativo à $Cr_{pré}$. Poucos estudos prévios avaliaram a incidência de NIC em exame de tomográfico. Um deles encontrou incidências de 6,5% e 3,5% para os respectivos critérios (WEISBORD, et al., 2008). A incidência da NIC pode variar de acordo com os critérios utilizados para o diagnóstico, uma vez que não há uma definição-padrão nem se conhecem claramente os fatores de risco envolvidos (McCULLOUGH, et al., 2006; RUDNICK, et al., 2009).

Quando se associa o uso de medicamentos com os níveis de creatinina 48 horas após TC, a metformina, curiosamente, mostrou uma associação negativa, sugerindo haver proteção com o seu uso. Metformina tem sido o medicamento oral de escolha para o tratamento do diabetes tipo II, reduzindo morbidades e a mortalidade total em comparação com outros hipoglicemiantes (SALPETER, et al., 2006). Entretanto, há uma preocupação com relação ao uso da mesma juntamente com meios de contraste. A redução da função renal induzida por meios de contraste, em pacientes com diabetes poderia causar aumento das concentrações de metformina e levar a complicações potencialmente graves, como acidose láctica. Entretanto, não há estudos que sustentem esta hipótese (HERRINGTON, et al., 2008). Em revisão sistemática incluindo cinco *guidelines* internacionais, suspender a administração de metformina antes do uso

de meios de contraste sugerem baixo nível de evidências para sustentar tais recomendações (GOERGEN, et al., 2010). Os dados do presente estudo confirmam a falta de evidencia para o aumento do risco para NIC pela administração concomitante de meios de contraste e metformina. Por outro lado, não foram encontrados estudos que demonstrem que a metformina seja um fator de proteção. O estudo atual sugere este efeito, talvez possa ser atribuído a melhor controle glicêmico com uso de metformina (SALPETER, et al., 2006; McCULLOCH, et al., 2010; HERRINGTON, et al., 2008; GOERGEN, et al., 2010). Outra possibilidade que explicaria o efeito protetor da metformina são as características da população incluída no estudo atual e o ponto de corte para definir IR – $C_{pré} \geq 1,4\text{mg/dL}$. Adicionalmente, a segurança no uso de metformina foi confirmada em uma grande meta-análise em que foram incluídos cerca de 28.244 pacientes/ano incluindo pacientes com insuficiência renal moderada (creatinina sérica de $1,5\text{mg/dL}$), não houve nenhum caso de acidose láctica nesses estudos (SALPETER, et al., 2006).

A creatinina prévia elevada tem sido considerada um fator de risco para a ocorrência de NIC. O estudo atual sugere que, para o aumento de 1mg/dL na $C_{pré}$, em relação a creatinina 48 horas aumenta em média $0,973\text{mg/dL}$. Quanto maior o valor da $C_{pré}$, maior é o risco de NIC. Sugere-se que, para os valores da $C_{pré} \leq 1,2\text{mg/dL}$, o risco de NIC é de 2%; para valores de $C_{pré}$ entre $1,4$ e $1,9\text{mg/dL}$, o risco de NIC foi de 10,4%; e, para os pacientes com creatinina basal $\geq 2,2\text{mg/dL}$, mais da metade deles (62%), posteriormente, desenvolveram NIC (MEHRAN, et. al., 2006).

Insuficiência Cardíaca Congestiva foi outro fator de risco para NIC neste estudo. Pacientes com ICC têm, em média, $0,131\text{mg/dL}$ a mais nos níveis de $C_{pós}$ quando comparados aos que não têm ICC. A incidência de NIC foi de 3,3% em pacientes com ICC, aumentando em até 19%, nos casos em que há necessidades

de intervenções terapêuticas e/ou diagnósticas envolvendo o uso de contraste. (MARENZI, et al., 2004; MEHRAN, et al., 2006).

A infusão de solução fisiológica e bicarbonato de sódio e de outras medidas preventivas, embora não exista um protocolo estabelecido na instituição, mostrou que pacientes que fizeram uso de alguma medida de preventiva tiveram, em média, 0,088 mg/dL a menos nos níveis de creatinina após 48 horas, quando comparados com os que não fizeram uso de medidas preventivas.

Mueller, et al. (2002), sugere diminuição significativa na frequência de NIC para o grupo que utilizou soro isotônico (0,7% contra 2,0%). Outros estudos, também, sugerem o uso de medidas preventivas para diminuir o risco de NIC (KELLY, et al., 2008; RECIO-MAYORAL, et al., 2007; NAVANEETHAN, et al., 2009).

Pacientes com diabetes representam uma parcela significativa da população exposta ao uso de meios de contraste, devido a uma grande prevalência da doença na população geral, causando um amplo espectro de doenças cardiovasculares que exigem procedimentos radiológicos (MEHRAN, et al., 2006). O presente estudo sugere que pacientes com DM têm, em média, 0,20 mg/dL a mais nos níveis de creatinina 48 horas após o exame, comparativamente a pacientes sem DM. A ocorrência de NIC para pacientes portadores de diabetes pode chegar a 20%; em pré-diabéticos, 11,4%; e de 5,5% em não diabéticos (TOPRAK, et al., 2009).

O estudo apresenta algumas limitações: A dose dos medicamentos e os níveis glicêmicos não foram incluídos no momento da coleta de dados, o que, no caso da metformina, seria importante para justificar a possível proteção que a análise multivariada apresentou para esse cofator. A inexistência de um protocolo formal como medidas de prevenção da nefropatia induzida por contraste e as

discrepâncias entre as doses de contraste para um mesmo tipo de tomografia, também são limitações neste estudo.

7 CONCLUSÕES

A utilização concomitante de medicamentos e o uso de meios de contraste em exame tomografia computadorizada mostraram ser um fator de risco; especialmente quando associados ao critério de aumento da creatinina $\geq 0,5\text{mg/dL}$.

A ocorrência de NIC foi maior em pacientes com comprometimento da função cardíaca e renal ou portadores de diabetes mellitus. O uso de medidas preventivas, bem como o uso prévio de metformina, foram protetores quando avaliados pelo critério da creatinina após 48 horas.

REFERÊNCIAS

BANSAL, G. J; DARBY, M. Measurement of change in estimated glomerular filtration rate in patients with renal insufficiency after contrast-enhanced computed tomography: a case-control study. *Journal of Computer Assisted Tomography* . 2009 may-june;33(3):455-9.

BECKER, C. R; DAVIDSON, C; LAMEIRE, N. et al. High-Risk situations and procedures. **The American Journal of Cardiology**. v.98(6A)18 september, 2006.

DIOGO, Luciano Passamani. **Associação do uso dos antiinflamatórios não esteróides e nefropatia induzida por contraste em pacientes submetidos a cateterismo cardíaco**. (Tese de Doutorado em Medicina e Ciências da Saúde) - Programa de Pós-Graduação em Nefrologia, Faculdade de Medicina - PUCRS, Porto Alegre, 2008, p. 61.

ERLEY, C. **Concomitant drugs with exposure to contrast media**. *Kidney International*. Suppl. 2006 apr;(100):S20-4.

GLEESON, T. G; BULUGAHAPITIVA, S. Contrast-induced nephropathy. **American Journal Roentgenol**. December, 2004:183,1673-1689.

GOERGEN, S. K; RUMBOLD, G; COMPTON, G. et al. **Sistematic review of Current Guidelines, and their evidence base, on Risk of Lactic Acidosis after Administration of contrast medium for Patients receiving Metformin**. *Radiology*. v.245,jan.2010.

GOLDBERG, A; HAMMERMAN, H; PETCHERSKI. Inhospital and 1-year mortality of patients who develop worsening renal function following acute ST- elevation myocardial infarction. **American Heart Journal** 2005 aug:150(2);330-7.

GOMES, V. O; POLI, C. E. de Figueiredo; 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**. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/>> . Acesso em: 12 out. 2010.

HERRINGTON, W. G; LEVY, J. B. **Metformin: effective and safe in renal disease?** *International Urology and nephrology*. 40: 411-417. 2008.

HERTS, B. R; SCHNEIDER, E; POGGIO, E. D. **Identifying Outpatients with Renal insufficiency CT by Using Estimated Glomerular Filtration Rates versus Serum Creatinine Levels.** Radiology, v.248: n.1, jul. 2008.

KAKKAR, R; SOBIESZCZYK, P; BINKERT, C. A. et al. **Prevention of endovenous contrast-induced nephropathy in hospital inpatients.** Critical. Pathways in Cardiology, mar 2008;7(1):1-4.

KANDZARI, D. E; REBEIZ, A. G; WANG, A. SKETCH M. H. et al. Contrast nephropathy: an evidence-based approach to prevention. **American Journal of Cardiovascular Drugs.** 2003,3(6):395-405.

KELLY, A. M; DWAMENA, B; CRONIN, P. **Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy.** Annals of Internal Medicine. 2008 Feb.19;148(4):284-94. Erratum in: Annals of Internal Medicine 2008 Aug ;149(3):219.

KUHN, M. J; CHEN, N; SAHANI, D. V. The Predict Study: A Randomized Double-Blind comparison fo contrast-Induced Nephropathy After Low - or isoosmolar Contrast Agent Exposure. 191: 151-157 **AJR: American Journal Roentgenol.** July 2008.

MAIOLI, M; TOSO, A; LEONCINI, M. et al. Sodium Bicarbonate Versus Saline for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Renal Dysfunction Undergoing Coronary Angiography or Intervention. **Journal of the American College of Cardiology.** v.52,n.8. aug. 19. 2008: 599-604.

MARENZI, G; ASSANELLI, E; CAMPODONICO, J. et al. **Contrast volume during primary percutaneous conorary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality.** Annals of Internal Medicine 2009 feb 3;150(3):170-7.

McCULLOCH, D. K; HOLMAN, R. R; MULDER, J. E. **Metformin in the treatment of diabetes mellitus.** Literatue review version 18.2: maio 2010.Disponível em: <<http://www.uptodate.com/>>. Acesso em: 19 out. 2010.

McCULLOUGH, P. A; ADAM, A; BECKER, C. R. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. **The American Journal of Cardiology.** 2006 sept 18;98(6A):27K-36K.

MEHRAN, R; NIKOLSKY, E. **Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk.** Kidney International, 2006. (69)s11- S15.

MORCOS, S. K; THOMSEN, H. S; EXLEY, C. M. **Contrast media: interactions with other drugs and clinical test.** European Radiology. (2005) 15: 1463-1468.

MUELLER, C; BUERKLER, G; H. J. et. al. **Prevention of Contrast media-associated nephropathy: Randomized comparison of two hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty.** Archives of Internal Medicine 2002; 329-336.

_____. **Prevention of contrast-induced nephropaty with volume supplementation.** Kidney International. 2006 69,516-519. Disponível em: <<http://www.kidney-international.org>>. Acesso em: 26 out. 2010.

NAVANEETHAN, S. D; SINGH, S; APPASAMY, S. Sodium bicarbonate therapy for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. **American Journal Kidney Diseases.** 2009 apr;53(4):617-27.

NGUYEN, S. A; SURANYI, P; RAVENEL, J. G. et. al. **Iso-Osmolality versus low-osmolality Iodinated contrast medium at endovenous contrast-enhanced CT: effect on kidney function.** Radiology: v. 248, n. 1- july 2008.

PALEVSKY, M. P. Defining contrast-Induced nephropathy. **Clinical Journal Society Nephrology.** 4: 1151- 1153, 2009.

PANNU, Neesh; WIEBE, Natasha; TONELLI, Marcello; et. al. **Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy.** JAMA. 2006;295(23):2765-2779.

PERING, C; LENGSELD, P; SEIDENSTICKER, P. **Iso-versus low-osmolar contrast media and contrast medium-induced nephropathy.** Radiology. 2009 jan;250(1):298-9.

PILMORE, H. Metformin: potential benefits and use in chronic kidney disease. **Journal compilation** © 2010 Asian Pacific Society of Nephrology. 15:412-418. march 2010.

RECIO-MAYORAL, A; CHAPARRO, M; PRADO, B. et al. The reno-protective effect of hidration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention: the RENO study. **Journal of the American College of Cardiology.** 2007 mar. 27;49(12):1283-8.

RUDNICK, M; TUMLIN J. A. **Pathogenesis, clinical features, and diagnosis of contrast-induced nephropathy.** Disponível em: <<http://www.uptodate.com/>>. Acesso em: 05 nov. 2009.

SALPETER, S; GREYBER, E; PASTERNAK, G; **Risco of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus.** Meta-analysis. *Cochrane. Database systematic review.* 25(1): 2006.

SELISTRE, Luciano. **Nefropatia induzida por contraste após tomografia computadorizada.** (Dissertação de Mestrado em Medicina e Ciências da Saúde) - Programa de Pós-Graduação em Nefrologia, Faculdade de Medicina - PUCRS, Porto Alegre, 2009, p. 100.

TOPRAK, O; CIRIT, M; YESIL, M. et.al. **Impact of diabetic and pre-diabetic state on development of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease.** *Nephrology Dialysis Transplantation;* 2007. 22; 819-826.

WEISBORD, S. D; MOR, M. K; RESNICK, A. L. et al. Incidence and outcomes of contrast-induced AKI following computed tomography. **Clinical Journal Society Nephrology.** September, 2008, 3(5):1274-81.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Artigo submetido a Revista

**EFFECT OF MEDICATIONS ON CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY
AFTER COMPUTERIZED TOMOGRAPHY IMAGING**

Maria Conceição da Costa Proença,¹ Luciano Passamani Diogo,² Luciano Selistre,³ Laura Fuchs Bahlis,⁴ David Saitovitch,⁵ Domingos O. d'Avila.⁵

¹ Post-Graduate Program in Medicine and Health Sciences, School of Medicine, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brazil.

² Professor Assistente do departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina e Ciências da Saúde da PUCRS. Doutor do Curso de Pós Graduação em Clínica Médica e Ciências da Saúde.

³ Mestre em Nefrologia pela Faculdade de Medicina e Ciências da Saúde da PUCRS. Professor auxiliar da faculdade de Medicina da universidade de Caxias do Sul.

⁴ Estudante do Curso de Graduação da Faculdade de Medicina da PUCRS. Porto Alegre – Rio Grande do Sul. Brasil.

⁵ Doutor Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da PUCRS.

Corresponding author:

Maria Conceição Costa Proença

Rua Dona Laura, 60 apt 302

CEP: 90430-090 - Porto Alegre/RS – Brazil

Phone: +55 51 3222 9741

E-mail: conceicaoproenca@terra.com.br

ABSTRACT

Objective. To evaluate the association between CIN and medications or risk factors in patients that undergo CT. **Materials and methods.** Four hundred patients received iodinated contrast before CT. The variables were: sex, age, comorbidities, use of medication (metformin, acetylsalicylic acid, angiotensin-converting enzyme inhibitors, nonsteroidal anti-inflammatory agent, betablockers) and preventive measures. Serum creatinine concentration 48 hours after contrast infusion was used to define CIN. **Results.** CIN incidence was 20.6% (28/136) in patients using drugs and 12.9% (34/264) in the other patients ($p = 0.061$). Factors significantly associated with elevated creatinine concentrations in multivariate analysis were: Congestive heart failure, reduced kidney function and diabetes remained positively associated, whereas use of preventive measures and metformin were negatively associated. **Conclusion.** Incidence of CIN was higher in patients with diabetes, kidney or heart disease. Preventive measures and use of metformin may protect against CIN.

Key words: Nephropathy. Contrast. CT. Drugs.

INTRODUCTION

Contrast-induced nephropathy (CIN) is a term widely used to refer to a decrease in renal function after radiologic contrast administration (Gleeson and Bulugahapitiva, 2004; Mehran and Nikolsky, 2006). CIN incidence ranges from zero to 10% in patients with normal renal function, and may be over 50% among patients with preexisting kidney disease or other associated risk factors (McCullough et al, 2006; Weisbord et al, 2008).

Undergoing radiological procedures in patients with multiple comorbidities and using medications may be potentially harmful to the renal function (Erley, 2006; Morcos et al, 2005).

The current study evaluated the association between CIN and the concomitant use of medication or the presence of risk factors in patients that underwent CT.

MATERIAL AND METHODS

The study enrolled 400 patients aged 18 years or older who underwent CT with iodinated contrast in Hospital São Lucas of Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil, from May 2007 to February 2008. All the enrolled patients signed an informed consent term before inclusion. The study was approved by the local Research Ethics Committee.

The following variables were evaluated: Age; sex; risk factors – diabetes, hypertension, congestive heart failure (CHF), stroke, obesity, old age, renal failure (RF); use of medication - metformin, acetylsalicylic acid (ASA), angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), betablockers; and adoption of preventive measures. Creatinine serum samples were collected before (Cr_{pre}) and 48 hours after (Cr_{post}) contrast infusion. The same contrast (IV, Telebrix 30®; osmolarity: 1650 mOsm/kgH₂O; Laboratório Guebert, São Paulo) was used in all CT procedures. CIN was defined as an absolute increase of at least 0.5 mg/dl of the serum creatinine concentration or a relative increase of at least 25% over baseline value, 48 hours after IV contrast infusion. Old age as age as ≥ 65 years. Obesity as body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m². Diagnoses of hypertension, diabetes, stroke and CHF were established by evaluating data contained in patients' charts. The use of medication was recorded according to information provided by the patient or a relative - during the interview -, or according to review of medical prescriptions. Renal failure was defined as creatinine ≥ 1.4 mg/dL before the exam. Cr_{post} was defined as the

creatinine concentration 48 hours after the exam. Use of IV saline solution, IV sodium bicarbonate solution, or both, were considered as preventive measures.

Data were recorded using an Excel 7.0 for Windows (Microsoft Brasil, São Paulo, Brazil) spreadsheet by two independent operators. Results were later compared to exclude possible discrepancies, and corrected.

Continuous variables are presented as mean and standard deviation (SD); categorical variables, as frequency and percentage. Student *t* test was used to compare two groups of continuous variables. The chi-square test (χ^2) - or Fisher exact test – was used to compare categorical variables. Stepwise multivariate linear regression analysis was used to evaluate independent factors associated with the creatinine concentration 48 hours after CT. The criteria to enter the variable in the regression model were findings in the literature and results of a bivariate analysis. A Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 17.0 for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL) was used for all statistical analyses. The level of significance was set at $p \leq 0.05$.

RESULTS

Among all the participants, 136 (34%) were concomitantly using some medication: 87 (21.8%) used only one medication and 49 (12.3%), two medicines. Demographic and clinical characteristics of the study population are shown in Table 1. The youngest participant was 19 years, and the oldest one, 100 years. Mean infused contrast volume was 140 ± 31 mL. The overall incidence of CIN was 15.5% (95% CI: 12.2% - 19.3%). Patients concomitantly using medication had a higher risk of CIN, regardless of criteria used. However, only creatinine increase ≥ 0.5 mg/dL resulted in statistically significant difference (Figure 1). Bivariate analysis of associations between factors under study and CIN are shown at Tables 2 and 3. Significantly associated factors were: diabetes, CHF, ACEI and metformin. Low precision of the confidence interval

precluded the use of CIN as the dependent variable in multivariate logistical analysis. Table 4 depicts associations between the factors under study and creatinine concentrations 48 hours after CT. In bivariate analysis, factors significantly associated with creatinine levels after 48 hours (Cr_{post}) were: male sex, old age, obesity, hypertension, heart failure, diabetes, RF, no preventive measures, ASA, ACEI and use of betablockers. However, after multivariate analysis, the variables that remained positively associated with elevated CR_{post} were RF, CHF and diabetes. Use of preventive measures and metformin were negatively associated, as shown in Table 5.

DISCUSSION

The current study evaluated the association between CIN and the concomitant use of medications or the presence of risk factors, in patients that underwent CT with IV infusion of ionized contrast medium. Incidence of CIN in the study was 15.3% by the $Cr_{post}/Cr_{pre} \geq 25\%$ and 3.8% when the $Cr_{post} \geq 0.5 \text{ mg/dL} > Cr_{pre}$ condition was used. Few prior studies evaluated the incidence of CIN after CT procedures. One study found incidences of 6.5% and 3.5%, respectively, using the same criteria applied in the current study (Weisbord et al, 2008). Therefore, the incidence of CIN may vary, depending on the criteria used for diagnosis, as a standard definition for CIN has not been agreed upon and risk factors have not been clearly defined yet (McCullough et al, 2006).

Analysis of associations between medications and creatinine concentrations 48 hours after CT surprisingly revealed that metformin had a negative association, suggesting a possibly protective effect. Metformin is a largely used drug for type II diabetes that reduces morbidity and overall mortality, compared to other oral glucose-reducing agents (Salpeter et al, 2010). However, concerns have been raised exactly about its use associated with radiological contrast

media. Impaired drug clearance accompanying a reduced kidney function induced by contrast infusion - in patients with diabetes - might lead to augmented metformin concentrations and to potentially severe complications, such as lactic acidosis. Yet there are no study findings to support such hypothesis (Herrington and Levy, 2008). In a systematic review that included five international guidelines, a low level of evidence was found to suggest discontinuing metformin before contrast media employ. Contrary to that, the current study suggests a protective effect, instead of an increased risk of CIN by the concurrent administration of contrast medium and metformin. The protective effect of metformin may be assigned to a better serum glucose control (Herrington and Levy, 2008; Goergen et al, 2010; McCulloch et al, 2010; Pilmore, 2010). Factors such as characteristics of the included population and the selected cut-off point to define RF ($C_{pre} \geq 1.4$ mg/dL) cannot be ruled out as explanations to the current results.

An increased serum creatinine concentration prior to a CT examination is considered a definite risk factor for CIN. The current findings suggest that for each 1,00 μ mol/dL in C_{pre} increase above the normal range, the C_{post} may increase by 0.98 mg/dL, and that the higher the concentration of C_{pre} , the greater the risk of CIN. For $C_{pre} \leq 1.2$ mg/dL, the risk of CIN was 2%; for C_{pre} between 1.4 to 1.9 mg/dL, it was 10.4%; and, for patients whose baseline creatinine concentration was ≥ 2.2 mg/dL, more than half of them (62%) progressed to CIN (Mehran and Nikolsky, 2006).

CHF was also a risk factor for CIN in the current study. Patients with CHF had a mean C_{post} concentration that was 0.13 mg/dL higher, compared to participants without CHF. Incidence of CIN has been suggested to be approximately 3.3% in patients with CHF, increasing to 19% in patients undergoing therapeutic or diagnostic procedures with contrast media (Marenzi, 2009; Mehran and Nikolsky, 2006).

Saline or sodium bicarbonate infusion, as well as other preventive measures - although no established protocol had been in use -, demonstrated that patients undergoing any

preventive measure had a lower mean Cr_{post} by 0.09 mg/dL, compared with individuals not receiving them. Also, patients receiving preventive measures had significantly decreased CIN frequency (Mueller et al, 2002; Kelly et al, 2008; Navaneethan et al, 2009).

Patients with diabetes may present with different cardiovascular conditions requiring radiological procedures (Marenzi et al, 2009). Our study suggests that patients with diabetes may achieve a mean Cr_{post} 0.20 mg/dL higher than patients with no diabetes. Incidence of CIN in patients with diabetes may reach 20%, 11.4% in patients with pre-diabetes and has been estimated at about 5.5%, in patients without diabetes (Toprak et al, 2007).

One possible limitation of the current study may be the fact that medication doses and glucose levels were not recorded concomitant with data collection, but retrieved from the hospital records. The absence of a protocol of preventive measures for CIN and, therefore, the varying approaches taken in individual patients must be recognized as an additional limitation.

CONCLUSION

The concurrent use of medications in patients undergoing CT is a risk factor for CIN, particularly if defined as a ≥ 0.5 mg/dL Cr_{post} increase over Cr_{pre} .

Patients with previously compromised renal and cardiac functions or with diabetes are at increased risk for CIN of. Preventive measures and the previous use of metformin may add protection to the procedure.

REFERENCES

- Erley C (2006) Concomitant drugs with exposure to contrast media. *Kidney International Supplement* (100): S20–4.
- Gleeson TG, Bulugahapitiva S (2004) Contrast-induced nephropathy. *American Journal of Roentgenology* 183: 1673–89.
- Goergen SK, Rumbold G, Compton G, Harris C (2010) Systematic review of current guidelines, and their evidence base, on risk of lactic acidosis after administration of contrast medium for patients receiving metformin. *Radiology* 245: 261–9.
- Herrington WG, Levy JB (2008) Metformin: effective and safe in renal disease? *International Urology and Nephrology* 40: 411–7.
- Kelly AM, Dwamena B, Cronin P et al (2008) Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Annals of Internal Medicine* 148: 284–94.
Erratum in: *Annals of Internal Medicine* 149: 219.
- Marenzi G, Lauri G, Assanelli E et al (2009) Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 44: 1780–5.
- McCullough PA, Adam A, Becker CR, et al; CIN Consensus Working Panel (2006) Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *The American Journal of Cardiology* 98(6A): 5K–13K.
- McCulloch DK, Holman RR, Mulder JE (2010) *Metformin in the treatment of diabetes mellitus*. Literature review version 18.2: May 2010. Available at <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~kkkICtsosMVNwg> (accessed 19.10.2010).

- Mehran R, Nikolsky E (2006) Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney International Supplement* (100): S11–5.
- Morcos SK, Thomsen HS, Exley CM; Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR) (2005) Contrast media: interactions with other drugs and clinical tests. *European Radiology* 15: 1463–8.
- Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ et al (2002) Prevention of contrast media associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Archives of Internal Medicine* 162: 329–36. In: Mehran R, Nikolsky E (2006) Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney International Supplement* (100): S11–5.
- Navaneethan SD, Singh S, Appasamy S et al (2009) Sodium bicarbonate therapy for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases* 53: 617–27.
- Pilmore HL (2010) Review: metformin: Potential benefits and use in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 15: 412–8.
- Salpeter S, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE (2010) Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Systematic Reviews* (4): CD002967.
- Toprak O, Cirit M, Yesil, M et al (2007) Impact of diabetic and pre-diabetic state on development of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 22: 819–26.
- Weisbord SD, Mor MK, Resnick AL et al (2008) Incidence and outcomes of contrast-induced AKI following computed tomography. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 3: 1274–81.

TABLES

Table 1 - Sample characteristics.

Variables	n = 400
Age (years): mean \pm SD	59.2 \pm 14.8
Male sex n (%)	203 (50.8)
Old age (\geq 65 years) n (%)	204 (51.0)
Hypertension: n (%)	140 (35.0)
Diabetes: n (%)	73 (18.3)
Obesity (BMI \geq 30 kg/m ²): n (%)	59 (14.9)
Previous RF (Cr \geq 1.4 mg/dL): n (%)	37 (9.3)
CHF: n (%)	30 (7.5)
Stroke: n (%)	24 (6.0)
Contrast volume \geq 150 ml: n (%)	140 (80.0)
Medication: n (%)	136 (34.0)
Preventive measures: n (%)	73 (18.3)

SD: standard deviation; BMI: body mass index; RF: renal failure;

Cr: creatinine; CHF: congestive heart failure.

Table 2 - Association of CIN with medications.

Variables	CIN		p
	Yes (n = 62)	No (n = 338)	
	n (%)	n (%)	
ASA			
Yes	13 (21.0)	49 (14.5)	0.063*
No	49 (79.0)	289 (85.5)	
NSAID			
Yes	2 (3.2)	5 (1.5)	0.219**
No	60 (96.8)	333 (98.5)	
ACEI			
Yes	22 (35.5)	75 (22.3)	0.012*
No	40 (64.5)	262 (77.7)	
Metformin			
Yes	7 (11.3)	18 (5.3)	0.048**
No	55 (88.7)	320 (94.7)	
Betablockers			
Yes	10 (16.1)	62 (18.3)	0.135*
No	52 (83.9)	276 (81.7)	
Preventive measures			
Yes	11 (17.7)	86 (25.4)	0.254*
No	51 (82.3)	252 (74.6)	
Contrast volume (ml)			
< 150	10 (16.1)	44 (13.0)	0.648*
≥ 150	52 (83.9)	294 (87.0)	

* Pearson chi-square test; ** Fisher exact test.

CIN: Contrast-induced nephropathy; ASA acetylsalicylic acid; NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitors.

Table 3 - Risk factors associated with CIN.

Variables	CIN		p
	Yes (n = 62)	No (n = 338)	
	n (%)	n (%)	
Diabetes			
Yes	24 (38.7)	49 (14.5)	< 0.001*
No	38 (61.3)	289 (85.5)	
CHF			
Yes	9 (14.5)	21 (6.2)	0.033**
No	53 (85.5)	317 (93.8)	
RF (Cr \geq 1.4 mg/dL):			
Yes	6 (9.7)	31 (9.2)	1.000**
No	56 (90.3)	307 (90.8)	
Stroke			
Yes	4 (6.5)	20 (5.9)	0.776**
No	58 (93.5)	318 (94.1)	
Obesity (BMI \geq 30 kg/m ²)			
Yes	13 (21.0)	46 (13.8)	0.205*
No	49 (79.0)	288 (86.2)	
Sex			
Men	27 (43.5)	176 (52.1)	0.273*
Women	35 (56.5)	162 (47.9)	
Old age (\geq 65 years)			
Yes	32 (51.6)	172 (50.9)	1.000*
No	30 (48.4)	166 (49.1)	

* Pearson chi-square test; ** Fisher exact test;

CIN: Contrast-induced nephropathy; CHF: congestive heart failure; RF: renal failure; Cr: creatinine; BMI: body mass index.

Table 4 - Demographic and clinical variables and 48-hour Creatinine levels.

Variables	Creatinine after 48 h		p*
	n	Mean ± SD	
Sex			
Men	203	1.12 ± 0.51	< 0.001
Women	197	0.89 ± 0.41	
Old age (≥ 65 years)			
Yes	204	1.11 ± 0.59	< 0.001
No	196	0.90 ± 0.28	
Hypertension			
Yes	140	1.18 ± 0.63	< 0.001
No	260	0.92 ± 0.33	
CHF			
Yes	30	1.37 ± 0.74	0.008
No	370	0.98 ± 0.44	
Diabetes			
Yes	73	1.29 ± 0.84	0.001
No	327	0.94 ± 0.31	
Obesity (BMI ≥ 30 kg/m ²)			
Yes	59	1.15 ± 0.55	0.017
No	337	0.99 ± 0.46	
RF (Cr ≥ 1.4 mg/dL):			
Yes	37	1.79 ± 0.87	< 0.001
No	363	0.93 ± 0.32	
Stroke			
Yes	24	1.08 ± 0.41	0.422
No	376	1.00 ± 0.48	
Contrast volume (ml)			
< 150	346	1.00 ± 0.50	0.159
≥ 150	54	1.09 ± 0.30	
Preventive measures			
Yes	97	0.89 ± 0.40	0.007
No	303	1.04 ± 0.49	

(continucion tables 4)

Variables	Creatinine after 48 h		p*
	n	Mean ± SD	
ASA			
Yes	62	1.35 ± 0.85	0.001
No	338	0.95 ± 0.34	
NSAID			
Yes	7	0.94 ± 0.38	0.716
No	393	1.01 ± 0.48	
ACEI			
Yes	97	1.20 ± 0.50	< 0.001
No	302	0.95 ± 0.45	
Metformin			
Yes	25	1.08 ± 0.35	0.464
No	375	1.00 ± 0.48	
Betablockers			
Yes	72	1.21 ± 0.57	0.001
No	328	0.96 ± 0.44	

Student *t* test; SD: Standard deviation; CHF: congestive heart failure; BMI: body mass index; RF: renal failure; Cr: creatinine; ASA: acetylsalicylic acid; NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitors.

Table 5 - Multivariate linear regression analysis*.

Variables**	Angular coefficient (B)	95% CI	β	p
RF	0.973	0.906 to 1.039	0.787	< 0.001
CHF	0.131	0.033 to 0.229	0.073	0.010
Preventive measures	-0.088	-0.147 to -0.029	-0.079	0.004
Diabetes	0.198	0.119 to 0.276	0.162	< 0.001
Metformin	-0.170	-0.295 to -0.045	-0.084	0.008

* Results of variance analysis for the following regression: $F_{(5,389)} = 200.2$; $p < 0.001$; $R^2 = 72.0\%$

** Stepwise analysis excluded the following variables: age, BMI: body mass index, sex, hypertension. CI: 95% confidence interval; RF: renal failure; CHF: congestive heart failure.

FIGURES

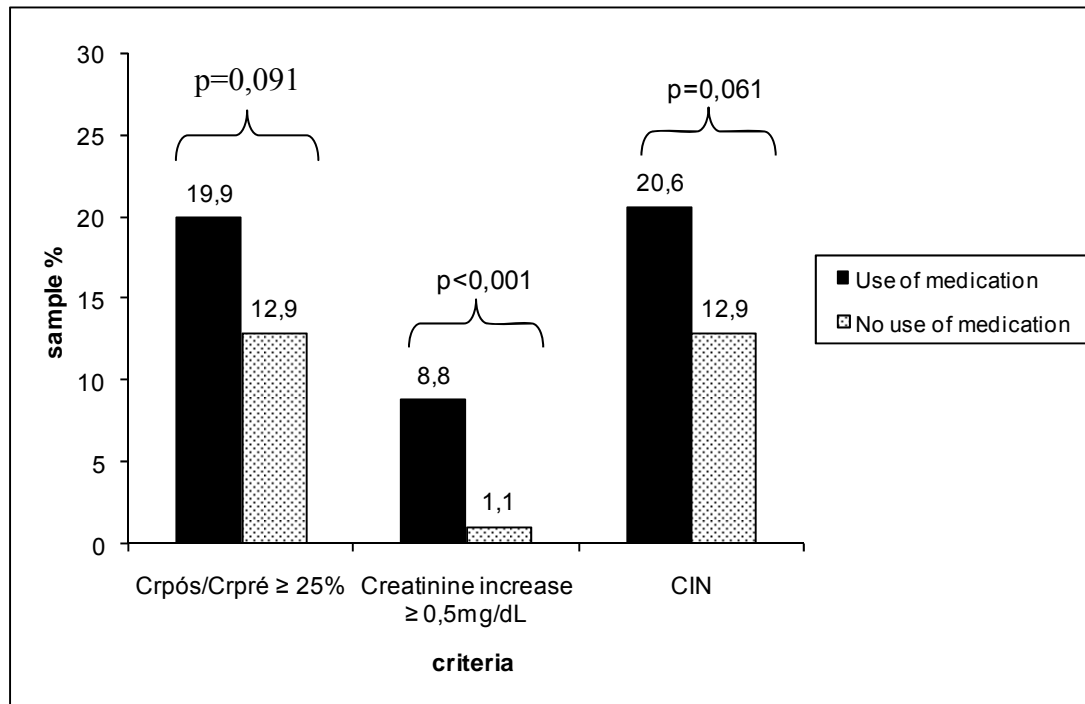


Figure 1 - Evaluation of CIN criteria according to concurrent use of medication.

CIN: criterion = $Cr_{post}/Cr_{pre} \geq 25\%$ and/or $Cr_{post} \geq 0.5 \text{ mg/dL}$; Cr_{post} : creatinine concentration 48 hours after contrast infusion; Cr_{pre} : creatinine concentration before infusion.

APENDICE B - Comprovação da submissão do artigo para Journal
Of Diabetes Nursing via Correio Eletrônico

De: <jdn@sbcommunicationsgroup.com>

Enviado: Qui 27/01/11 19:02

Para: conceicaoproenca@terra.com.br,jdn@sbcommunicationsgroup.com

Prioridade: Normal

Assunto: [jdn] 2011:7:1 Article Submission

Thank you for submitting your article to the Journal of Diabetes Nursing. It has arrived safely and will soon be reviewed - this process takes between 4 and 8 weeks. If you have any questions then please do not hesitate to contact me. I would be grateful if you could quote your article reference number which appears below in all correspondence:

2011:7:1 Effect of Medications on Contrast-Induced Nephropathy After CT Imaging

With best wishes,

Asa Bailey
Managing Editor, Journal of Diabetes Nursing
SB Communications Group
A Schofield Healthcare Media Company
3.05 Enterprise House
1-2 Hatfields
London SE1 9PG

T +44 (0) 20 7627 1510

F +44 (0) 20 7627 1570

www.sbcommunicationsgroup.com

APÊNDICE C - Justificativa para não apresentação do Termo de Consentimento

O Projeto de Pesquisa “Nefropatia induzida por contraste e o uso concomitante de medicamentos em tomografia computadorizada” refere-se a um estudo que será realizado através do aproveitamento de um banco de dados, coletados no período de 01/05/2007 a 28/02/2008, com uma amostra de 400 pacientes, que realizaram o exame de tomografia computadorizada no Hospital São Lucas da PUCRS. O presente estudo não terá termo de consentimento informado, uma vez que os dados utilizados para esta pesquisa já constam da assinatura do termo de consentimento de todos os pacientes e da aprovação pelo comitê de ética em pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul com o protocolo do CEP nº06/03461, em 15 de janeiro de 2007. Sendo assim, comprometo-me a cumprir as normas da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde relacionado em IV.1.g. “a garantia do sigilo que assegure a privacidade dos sujeitos quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa”.

Atenciosamente,

Porto Alegre, 03 de setembro de 2009.

Prof. Dr. Domingos d’Avila

ANEXOS

ANEXO A - Aprovação no Comitê Científico



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

Of. 345/09-PG

Porto Alegre, 25 de agosto de 2009.

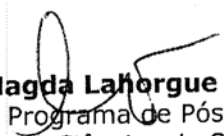
A Pós-Graduanda
Maria Conceição da Costa Proença
N/Faculdade

Prezada Pós-Graduanda:

Comunicamos que a proposta de dissertação intitulada **“Nefropatia induzida por contraste e uso concomitante de medicamentos em tomografia computadorizada”** foi aprovada pela Comissão Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde.

A mesma deverá ser encaminhada ao Comitê de Ética em Pesquisa, através do setor de **Pesquisas e Estágios**, 2º andar do Hospital São Lucas/PUCRS. Após aprovação do CEP entregar cópia na secretaria do Programa. Em anexo, cópia da avaliação.

Atenciosamente,


Prof. Dr. Magda Lahorgue Nunes
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação
em Medicina e Ciências da Saúde

C/c: Prof. Dr. Domingos d'Ávila

PUCRS

Campus Central
Av. Ipiranga, 6690 – P. 60 – 3º andar – CEP 90610-000
Porto Alegre – RS - Brasil
Fone: (51) 3320-3318 – Fax (51) 3320-3316
E-mail: medicina-pg@pucrs.br
www.pucrs.br/famed/pos

ANEXO B - Aprovação no comitê de ética



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF.CEP-1194/09

Porto Alegre, 18 de setembro de 2009.

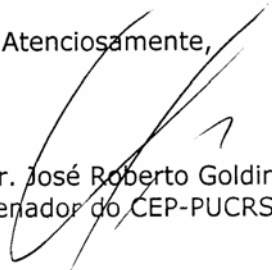
Senhor Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 09/04812 intitulado **"Nefropatia induzida por contraste e uso concomitante de medicamentos em tomografia computadorizada"**.

Salientamos que seu estudo pode ser iniciado a partir desta data.

Os relatórios parciais e final deverão ser encaminhados a este CEP.

Atenciosamente,



Prof. Dr. José Roberto Goldim
Coordenador do CEP-PUCRS

Ilmo. Sr.
Dr. Domingos d' Avila
Nesta Universidade

PUCRS

Campus Central
Av. Ipiranga, 6690 - 3º andar - CEP: 90610-000
Sala 314 - Fone Fax: (51) 3320-3345
E-mail: cep@pucrs.br
www.pucrs.br/prppg/cep



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

RELATÓRIO DE ACOMPANHAMENTO DE PESQUISA

Senhor(a) Pesquisador(a):

É dever do CEP acompanhar e zelar pela realização da pesquisa da forma como foi aprovada, solicitando relatórios aos pesquisadores. De acordo com o item VII.13.d., da Resolução CNS 196/96, tais relatórios deverão ser anuais (parciais ou finais, em função da duração da pesquisa) Nos trabalhos sobre "Fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos ou não registrados no país"(área temática especial número 03), os relatórios deverão ser semestrais (Resolução CNS 251/97, item V.1.c). Portanto, solicitamos a Vossa Senhoria encaminhar ao CEP, relatório de sua pesquisa conforme situação da pesquisa acima discriminada.

Título do Projeto: "Nefropatia induzida por contraste e uso concomitante de medicamentos em tomografia computadorizada"	
Pesquisador: Dr. Domingos d' Avila	
Aprovação: 18/09/2009	Aprovação CONEP: data:
Relatórios Entregues: Relatório(s) do pesquisador responsável previsto(s) para: Data: 18/09/2010 data: "	
Relatório 1: data:	Relatório 3: data:
Relatório 2: data:	Relatório 4: data:
Tipo de Pesquisa: SIM NÃO	
Residente: <input type="checkbox"/>	Projeto multicêntrico: <input type="checkbox"/> Fase: <input type="checkbox"/>
Doutorado: <input type="checkbox"/>	Nacional: <input type="checkbox"/> Mestrado: <input type="checkbox"/>
Internacional: <input type="checkbox"/>	Trabalho conclusão: <input type="checkbox"/>
1. Situação atual do projeto Não iniciado <input type="checkbox"/> retirado data: Em execução: <input type="checkbox"/> Data início: Data término: Interrompido temporariamente data: Encerrado data:	2. Nº de pessoas pesquisadas: Pessoas Previstas: Pessoas incluídas: Pessoas em outras Instituições: 3. Nº de participantes excluídos: 4. Eventos adversos graves: No centro: <input type="checkbox"/> em outros centros: <input type="checkbox"/>
5. Recursos financeiros necessários: Ainda não disponíveis <input type="checkbox"/> Já disponíveis <input type="checkbox"/> Insuficientes <input type="checkbox"/>	
6. Resultado total (local)	
7. Observações:	
8. Parecer CEP:	

Obs: Confira e atualize os dados acima, referentes ao seu Projeto de Pesquisa, e encaminhe nesta mesma folha para o CEP.

Ass. Pesquisador

PUCRS

Campus Central
Av. Ipiranga, 6690 – 3º andar – CEP: 90610-000
Sala 314 – Fone Fax: (51) 3320-3345
E-mail: cep@pucrs.br
www.pucrs.br/prppg/cep