

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA**

LUCIANO DA SILVA SELISTRE

**NEFROPATIA INDUZIDA POR CONTRASTE APÓS TOMOGRAFIA
COMPUTADORIZADA.**

PORTO ALEGRE

2009

LUCIANO DA SILVA SELISTRE

**NEFROPATIA INDUZIDA POR CONTRASTE APÓS TOMOGRAFIA
COMPUTADORIZADA.**

Dissertação apresentada como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Clínica Médica, pelo programa de Pós-Graduação da em Medicina e Ciências da Saúde Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

ORIENTADOR: Professor Doutor David Saitovitch

PORTO ALEGRE

2009

FONTES FINANCIADORAS

Pontifícia Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) através do programa Probolsa para o Mestrando Luciano da Silva Selistre

Este trabalho foi desenvolvido na Pontifícia Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) no Serviço de Radiologia do Hospital São Lucas da PUCRS e enfermarias do mesmo nosocômio.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

S465n Selistre, Luciano da Silva
Nefropatia induzida por contraste após tomografia computadorizada /
Luciano da Silva Selistre. Porto Alegre: PUCRS, 2009.

100 p.: il. tab.

Orientador: Prof. Dr. David Saitovich.

Dissertação (Mestrado) - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Área de concentração: Nefrologia.

1. NEFROPATIAS/induzido quimicamente. 2. MEIOS DE CONTRASTE /toxicidade. 3. TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA/efeitos adversos. 4. INSUFICIÊNCIA RENAL. 5. INCIDÊNCIA. 6. FATORES DE RISCO. 7. HOSPITALIZAÇÃO. 8. ESTUDOS DE COORTE. I. Saitovich, David. II. Título.

C.D.D. 616.61
C.D.U. 616.61-073(043.3)
N.L.M. WJ 342

FOLHA DE APROVAÇÃO

LUCIANO DA SILVA SELISTRE

**NEFROPATIA INDUZIDA POR CONTRASTE APÓS TOMOGRAFIA
COMPUTADORIZADA.**

Dissertação apresentada como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Clínica Médica, pelo programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: DAVID SAITOVITCH

Aprovada em 11 de janeiro de 2010.

BANCA EXAMINADORA

IVAN ANTONELLO - PUCRS

VINICIUS DUVAL DA SILVA - PUCRS

CLOTILDE DUCK GARCIA - UFSCMPA

ELIZETE KEITEL – UFSCMPA

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais pelo maior bem: a vida.

Ao meu orientador David Saitovitch e co-autor Luciano Passiani Diogo pelo processo de aprendizado.

A minha esposa Vandrea Carla de Souza pela paciência e ajuda no trabalho de digitação e correção.

Ao Doutor Mário Wagner, pelos frutíferos debates a respeito da metodologia empregada e da análise estatística.

Ao serviço de Nefrologia da PUCRS que acreditou na minha capacidade de implementar esse projeto.

EPÍGRAFE

“Une expérience scientifique est une expérience qui contredit l'expérience commune”

“Uma experiência científica é um experiência que contradiz a experiência comum.”

Gaston Bachelard (*La Formation de l'esprit scientifique*)

SUMÁRIO

Lista de ilustrações -----	09
Considerações sobre a dissertação -----	10
Introdução ao projeto -----	11
Bibliografia -----	24
Capítulo 1 – Artigo Revisão --- -----	28
Capítulo 2 – Artigo Original -----	42
Capítulo 3 – Artigo Original (Versão Inglês) -----	69
Anexos -----	95

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabela 1 – Dados demográficos -----	61
Tabela 2 – Volume de contraste e Função Renal-----	62
Tabela 3 – Impacto na variação da creatinina em porcentagem por 100 ml de contraste---	63
Tabela 4 – Impacto na variação da creatinina em mg/dl por 100 ml de contraste -----	63
Tabela 5 – Impacto na variação da D.C.E estimada (C.G) por 100 ml de contraste-----	64
Tabela 6 – Impacto na variação da D.C.E estimada (MDRD) a cada 100 ml de contraste-	64
Tabela 7 – Fatores de risco por análise multivariada para NIC (CrS aumenta >0,5 mg/dl)-	65
Tabela 8 – Fatores de risco por análise multivariada para NIC (CrS aumenta $\geq 25\%$)-----	65
Gráfico 1 – Variação no aumento da creatinina após uso de contraste endovenoso-----	66
Gráfico 2 – Variação na redução da taxa de filtração glomerular estimada por MDRD após uso de contraste endovenoso-----	67
Gráfico 3 – Variação na redução da taxa de filtração glomerular estimada por Cockcroft-Gault após uso de contraste endovenoso-----	68

CONSIDERAÇÕES SOBRE A DISSERTAÇÃO

O programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde – FAMED/PUCRS não exige um formato específico para apresentação da dissertação de mestrado. Assim, o formato segue a preferência do autor, sendo a mesma escrita conforme as recomendações de *Spector*⁽¹⁾. As referências bibliográficas seguem as normas de *Vancouver* e as citações indicadas no texto seguiram o sistema de citações em sequência⁽²⁾.

O desenvolvimento de insuficiência renal aguda intra-hospitalar implica em aumento da morbi-mortalidade do paciente, sendo que os meios de contraste contribuem como fator de risco para esse desfecho. Não há trabalhos no nosso Brasil que avaliem a tomografia computadorizada como fator de nefropatia por contraste, com escassos trabalhos na literatura que avaliem esse parâmetro nos pacientes submetidos à tomografia computadorizada.

Objetivando à publicação dos resultados, realizaram-se três artigos sobre o tema de nefropatia por contraste com aplicação endovenosa. O primeiro manuscrito foi o artigo original que deu o escopo para o tema, sendo redigido conforme as normas da revista internacional *Radiology* para a qual foi submetido à apreciação. Os dois artigos de revisão foram encaminhados para a **Revista Radiologia Brasileira (ISSN 0100-3984)** que versa sobre os assuntos relacionados à nefropatia por contraste, como medidas preventivas (artigo 2) e o uso de contraste endovenoso (artigo 3).

INTRODUÇÃO

NEFROPATIA POR CONTRASTE

A administração de radiocontraste aumenta risco de insuficiência renal aguda, sendo a terceira causa de perda da função renal em pacientes hospitalizados⁽³⁻⁸⁾. Estudos mostram fortes indícios de necrose tubular aguda (NTA), com mecanismos fisiopatológicos pouco esclarecidos⁽¹¹⁻¹⁵⁾. Entretanto, as duas principais teorias são vasoconstrição renal possivelmente mediada por alterações de óxido nítrico, endotelina e adenosina, com efeitos citotóxicos pelo contraste⁽¹¹⁻³⁰⁾, resultando em hipoxemia medular.

A NTA ocasionada por contraste leva à recuperação na função renal rapidamente, quando comparada as outras causas de NTA. Há pelo menos duas possibilidades para explicar estas conclusões⁽¹⁻⁵⁾:

- Grau de ruptura do citoesqueleto tubular é muito menos grave;
- Função tubular é pouco prejudicada;

A vasoconstrição renal é um achado comum em nefropatia contraste; sendo mediada por liberação de endotelina e de adenosina devido à hiperosmolalidade do contraste⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. Concomitantemente, a redução no fluxo sanguíneo medular pode ocorrer devido a efeitos de viscosidade, sendo alterada pela hiperosmolalidade dos contrastes⁽¹⁶⁾.

O diabetes mellitus e a insuficiência cardíaca aumentam o risco de insuficiência renal induzida por contraste em seres humanos associados principalmente com a redução do óxido nítrico glomerular⁽¹⁹⁾. A lesão tubular decorreria dos efeitos citotóxicos pela geração de radicais livres de oxigênio⁽¹⁴⁻¹⁹⁾, descritos preferencialmente em modelos

animais nos quais a diminuição da atividade protetora das enzimas antioxidantes descreveria a lesão pelo contraste na hipovolemia ⁽¹⁹⁾.

INCIDÊNCIA

As publicações sobre a incidência de nefropatia por contraste são heterogêneas, com séries que demonstram incidências de zero a mais de 50 por cento. Esta amplitude de resultados deve-se ⁽²⁻¹⁰⁾:

- Às diferentes definições de nefropatia induzida por contraste;
- À quantidade e tipo de agente administrado;
- Aos estudos prospectivos e retrospectivos;
- Ao tipo de procedimento radiológico;
- Ao fato da maioria dos estudos não excluir outras causas de insuficiência renal aguda que possam estar associadas ao procedimento radiológico.

São comuns estudos prospectivos que encontram discreto aumento na concentração plasmática de creatinina (média 0,2 mg/dl) após o uso de contraste endovenoso ⁽⁵⁾.

A incidência de perda da função renal cresce nos pacientes com múltiplos fatores de risco, quando se utiliza como critério de nefropatia por contraste o aumento superior a 50% ou a elevação de 1 mg nos valores basais da creatinina sérica ^(4,11). A chance de nefropatia aumenta em 40 % em portadores de disfunção renal prévia, hipovolemia, insuficiência cardíaca grave, ou múltiplos estudos no período de 72 horas. Alguns estudos demonstram que 9 à 38% dos pacientes diabéticos com disfunção renal levemente reduzida submetidos a contraste pioram a creatinina sérica ^(3,7).

Pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea (ICP) para a doença coronariana representam outro grupo de alto risco ⁽²¹⁻²²⁾. Em uma revisão de mais de 7500 desses pacientes, foram relatadas as seguintes conclusões ⁽²¹⁾:

1. Insuficiência renal aguda, definida como um aumento da creatinina plasmática basal em mais de 0,5 mg/dl, que ocorreu em 3,3%; e, nos indivíduos que possuíam creatinina basal acima de 2 mg/dl, 25 % apresentaram piora da função renal.
2. Insuficiência renal aguda foi associada a aumentos significativos nas taxas de mortalidade intra-hospitalar (22 versus 1,4 por cento sem insuficiência renal).
3. Similar taxa de insuficiência renal aguda após PCI associada ao aumento da mortalidade intra-hospitalar foram observadas em duas outras grandes séries ^(28,29).
No entanto, esses estudos não estabeleceram as causas da insuficiência renal.

A taxa de insuficiência renal aguda que exige diálise, após administração contraste, parece ser muito baixa. Em uma revisão retrospectiva de 58.000 procedimentos coronarianos, apenas 10 e 49 pacientes necessitaram de diálise no período entre a primeira e quarta semana da administração contraste (menos de 0,1 %) ⁽²⁹⁾.

FATORES DE RISCO

A diminuição mais acentuada na taxa de filtração glomerular ocorre principalmente em pacientes com um ou mais dos seguintes fatores de risco ⁽³⁻³⁰⁾:

1. Subjacente à insuficiência renal, com a creatinina plasmática superior a 1,5 mg/ a taxa de filtração glomerular inferior a 60 ml/min por 1,73 m²;
2. Nefropatia diabética com insuficiência renal;
3. Insuficiência cardíaca avançada ou outras causas de diminuição de perfusão renal (tais como hipovolemia);
4. Intervenção coronária percutânea;
5. Mieloma múltiplo em idosos;
6. Altas doses de contraste.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A insuficiência renal induzida por contraste inicia entre 12 e 24 horas após a infusão do contraste. A insuficiência renal é não-oligúrica para a grande maioria dos doentes. Em quase todos os casos, a diminuição da função renal é ligeira e transitória, com a recuperação da função renal geralmente dentro de três a cinco dias ⁽³⁻¹⁰⁾.

Os fatores de risco para nefrotoxicidade do radiocontraste incluem: insuficiência renal subjacente, com risco aumentado progressivamente para creatinina $\geq 1,5$ mg/dl; nefropatia diabética com insuficiência renal, insuficiência cardíaca avançada ou outras causas de diminuição de perfusão renal (tais como hipovolemia); dose total e a osmolalidade do agente; mieloma múltiplo e cateterismo cardíaco ou de intervenção ⁽¹⁻²⁸⁾.

A necessidade de diálise em nefropatia por contraste foi melhor descrita em pacientes submetidos a procedimentos coronarianos. Esses pacientes representam um grupo de doentes com uma elevada taxa de mortalidade. De <1 a 12 por cento dos doentes sucumbem à diálise, a vasta gama provavelmente influenciada por função renal previamente reduzida ^(23,24). Os melhores dados provêm de uma revisão de mais de 1800 pacientes consecutivos que sofreram uma intervenção coronária, que exigiu a utilização de contraste ⁽²³⁾. A incidência de insuficiência renal aguda foi 14,4 % e de diálise ocorreu em 0,8%. A mortalidade intra-hospitalar no grupo de diálise foi significativamente maior do que naqueles sem insuficiência renal aguda (36% versus 1%, respectivamente). A sobrevivência em dois anos no grupo de diálise foi de apenas 19 %.

OBJETIVOS

1.0 - Geral

Analisar fatores de risco para desenvolvimento de Nefropatia Induzida por Contraste após tomografia computadorizada.

1.1 - Específicos:

Analisar os seguintes fatores de risco com à nefropatia induzida por contraste:

1. Hipertensão arterial sistêmica;
2. Diabetes;
3. Dislipidemia;
4. Doença Cardiovascular;
5. Neoplasia;
6. Obesidade;
7. Uso prévio de drogas anti-hipertensivas e AINES.

PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Definição de Termos

Variáveis de confusão: aquelas cujas modificações durante o período do estudo pudessem interferir na associação.

Nefropatia por contraste: é definida com aumento da creatinina sérica (Cs) no mínimo de 0,5 mg/dl, ou 25% da Cs basal nas primeiras 48 horas^(2,3).

Idoso: O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) considera idosas as pessoas com 60 anos ou mais, sendo o mesmo limite de idade considerado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para os países em desenvolvimento. Devido as características específicas do estado do Rio Grande do Sul, segundo o IBGE, definiu-se a idade acima de 65 anos como fator de risco⁽³¹⁾.

Pressão arterial média (PAM): A PAM, fornecida pelo aparelho, correspondeu ao resultado da fórmula de *Poiseuille* $PAM=PAD+[(PAS-PAD)/3]$, em que PAS e PAD significam pressão arterial sistólica e diastólica, respectivamente. Foi avaliada por esfigmomanometria digital através da artéria braquial (direita ou esquerda) colocando o manguito firmemente cerca de 2 cm a 3 cm acima da fossa antecubital, centralizando a bolsa de borracha sobre a artéria braquial. A largura da bolsa de borracha do manguito correspondeu a 40% da circunferência do braço e seu comprimento, envolvendo pelo menos 80% do braço.

Índice de Massa Corpórea (IMC): classificado pela seguinte fórmula peso=(kg)/(altura)² (m²)

- **Desnutrição:** IMC menor que 18 kg/m².
- **Saudável:** IMC=19-24,9 kg/m².
- **Sobrepeso:** IMC=25-29,9 kg/m².
- **Obesidade:**
 - Grau I: IMC=30-34,9 kg/m².
 - Grau II: IMC=35-39,9 kg/m².
 - Grau III: IMC= acima de 40 kg/m².

Infecções: qualquer quadro infeccioso bacteriano, viral, fúngico ou parasitário, independente de sua gravidade, que necessitou de tratamento sistêmico.

Disfunção renal Prévia: definimos como uma creatinina maior ou igual a 1,5 mg/dl.

Diabetes: utilizamos o conceito e classificação do “*Consenso Brasileiro de Diabetes 2009*”⁽³²⁾.

Hidratação Preventiva: uso de qualquer tipo de solução hidrossalina endovenosa antes da infusão do contraste.

Doença cardiovascular: doença cardíaca isquêmica, doença vascular cerebral e/ou doença vascular periférica.

Neoplasia: confirmação histológica no prontuário.

Insuficiência Cardíaca (IC): A insuficiência cardíaca é a incapacidade do coração de fornecer um suprimento adequado de sangue aos tecidos para suprir as suas necessidades metabólicas, ou fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento. Utilizamos a seguinte classificação ⁽³³⁾:

CLASSE	CRITÉRIOS DA NEW YORK HEART ASSOCIATION
I	Sem limitações: atividade física usual não causa fadiga, dispnéia ou palpitações
II	Discreta limitação à atividade física: esses pacientes estão confortáveis no repouso. Atividade física usual resulta em fadiga, palpitações, dispnéia e angina
III	Limitação significativa da atividade física: apesar de os pacientes permanecerem confortáveis em repouso, a menor atividade física usual pode levar o paciente a apresentar sintomas
IV	Inabilidade em realizar qualquer atividade física sem desconforto: os sintomas da IC estão presentes até no repouso e qualquer atividade física leva a desconforto

3.2 Delineamento do Estudo

- Estudo de um banco de dados de uma coorte prospectiva com os pacientes do Hospital São Lucas no período de 01 de abril de 2007 à 14 de fevereiro de 2008 após tomografia computadorizada com contraste.

3.3 Amostra

A amostra do estudo foi constituída por um banco de dados de 400 indivíduos que realizaram TC com contraste endovenoso internados no Hospital São Lucas de Porto Alegre no período supracitado.

3.3.1 Análise Estatística

Analisou-se o banco de dados de uma coorte prospectiva no serviço de radiologia do Hospital São Lucas (PUCRS) que preencheram os critérios de inclusão durante o período de 01 de janeiro de 2007 à 31 de março de 2008.

O banco de dados sofreu processo de dupla digitação e posterior processamento das incongruências.

Utilizou-se o teste de *Kolmogorov-Smirnov* para avaliar a normalização dos dados quantitativos e a logaritimização dos dados quantitativos, quando esses não apresentavam distribuição numa curva normal.

Os dados são apresentados em porcentagens, medianas e médias. As comparações entre médias foram realizadas pelo uso de teste “t” de Student bicaudal ou em casos de múltiplas comparações pelo teste “ANOVA one way”, entre as medianas pelo teste de Mann-Whitney ou Fisher.

Considerou-se como potenciais riscos para NIC a diabete melito (DM), neoplasia, anemia, insuficiência cardíaca (IC), acidente vascular encefálico (AVE), obesidade, baixo-peso, insuficiência renal ou não, sexo feminino, hipotensão arterial no dia do exame. Optou-se pela dicotomização dos seguintes fatores: idoso (≥ 65 versus < 65 anos), obeso ou não-obeso ($IMC \geq 30$ ou < 30 kg/m^2), baixo peso ou não ($IMC < 18,5$ ou $\leq 18,5$ kg/m^2),

insuficiência função renal pré-exame ($\text{CrS} \geq 1,5$ mg/dl versus $< 1,5$ mg/dl), hipotensão arterial ou não ($\text{PAM} < 80$ mmHg ou ≥ 80 mmHg), anemia ou não ($\text{Ht} < 36$ ou $\geq 36\%$).

Foi utilizada análise multivariada com modelo de regressão logística (*backward stepwise*) associando a nova variável aos previamente registrados.

Considerou-se como significativos os valores de $p < 0,05$.

Usou-se o programa SPSS versão 17 para Windows.

3.3 Período de Realização do Estudo

1. **Início da coleta de dados** : 04/2007
2. **Término da coleta de dados**: 02/2008
3. **Análise dos dados**: 03/2008 a 12/2008
4. **Confecção dos artigos para publicação**: 01/2009 a 10/2009.

3.4 Critérios de Inclusão

1. Submetidos à tomografia computadorizada;
2. Ambos os gêneros;
3. Idade igual ou superior a 18 anos;
4. Consentimento informado assinado pelo paciente;

3.5 Critérios de Exclusão

- Paciente com alta programada anterior a 48 horas;

3.6 Desfechos de Interesse

- Função Renal;
- Hemodiálise;
- Anemia;

3.7 Variáveis Analisadas

Dados

- Idade;
- Gênero;
- Índice de Massa Corporal;
- Hipertensão Arterial Sistêmica;
- Insuficiência Cardíaca;
- Desidratação;
- Diabetes;
- Volume de Contraste;
- Disfunção renal Prévia – (creatinina maior ou igual a 1,5 mg/dl);
- Neoplasia;
- Idade acima de 65 anos;
- Hidratação Preventiva;
- Pressão arterial média no momento do exame contrastado;
- Creatinina sérica no dia do exame e 48 horas após;
- Hematimetria;

3.8 Acompanhamento dos Pacientes

Os pacientes foram alocados no estudo sendo acompanhados segundo o cronograma.

Procedimentos	Basal	48 horas
Consentimento informado assinado	X	
Dados Clínicos*	X	X
Creatinina sérica	X	X
Hemograma.	X	X

* Dados demográficos, doença básica, tipo de hidratação, presença de diabete, doença cardiovascular prévia, medicações, índice de massa corporal.

3.9 Tamanho da População

Pacientes que foram submetidos à tomografia computadorizada no Hospital São Lucas, totalizando 400 indivíduos.

3.10 Custos do Projeto e fonte pagadora

Os custos foram divididos em:

- Fotocópias: R\$ 200,00
- Epidemiologista: R\$ 3.000,00
- Transporte: R\$ 2.000,00
- Tradução e revisão ortográfica: 1.000,00

Total de: R\$ 6.200,00

3.12 Aspectos Éticos

O estudo encontra-se dentro das normas e diretrizes regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, conforme a Resolução nº 196/96, do Conselho Nacional de Saúde.

Considera-se que toda pesquisa com seres humanos envolve risco, podendo causar dano eventual imediato ou tardio, comprometendo o indivíduo ou a coletividade. Não obstante, os riscos potenciais do presente estudo são admissíveis, pois o estudo oferece elevada possibilidade de gerar conhecimento para entender, prevenir ou aliviar um problema que afeta o bem-estar dos sujeitos da pesquisa e de outros indivíduos.

O estudo já se encontra aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (anexos).

RESULTADOS

A pesquisa gerou dois artigos que foram encaminhados para publicação. Segue em anexo, os artigos.

BIBLIOGRAFIA

1. Spector, N. Manual para a redação de teses, projetos de pesquisa e artigos científicos. 2ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 150, 2001.
2. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. Bethesda; NLM; 2004. [updated 2003 nov; cited 2004 jun 12]. Available from: <http://www.icmje.org>
3. Parfrey, PS, Griffiths, SM, Barrett, BJ, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989; 320:143.
4. Rudnick, MR, Goldfarb, S, Wexler, L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial. *Kidney Int* 1995; 47:254.
5. Davidson, CJ, Hlatky, M, Morris, KG, et al. Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization. A prospective trial. *Ann Intern Med* 1989; 110:119.
6. Cigarroa, RG, Lange, RA, Williams, RH, Hillis, LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989; 86:649.
7. Rudnick, MR, Berns, JS, Cohen, RM, Goldfarb, S. Nephrotoxic risks of renal angiography: Contrast-media associated nephrotoxicity and atheroembolism — A critical review. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:713.
8. Barrett, BJ. Contrast nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5:125.
9. Solomon, R. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int* 1998; 53:230.

10. Weisbord, SD, Palevsky, PM. Radiocontrast-induced acute renal failure. *J Intensive Care Med* 2005; 20:63.
11. Aspelin, P, Aubry, P, Fransson, SG, et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348:491.
12. Sandler, CM. Contrast-agent-induced acute renal dysfunction--is iodixanol the answer?. *N Engl J Med* 2003; 348:551.
13. Detrenis, S, Meschi, M, Musini, S, Savazzi, G. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1542.
14. Persson, PB, Hansell, P, Liss, P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68:14.
15. Heyman, SN, Rosenberger, C, Rosen, S. Regional alterations in renal haemodynamics and oxygenation: a role in contrast medium-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 Suppl 1:i6.
16. Agmon, Y, Peleg, H, Greenfield, Z, et al. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest* 1994; 94:1069.
17. Weisberg, LS, Kurnik, PB, Kurnik, BR. Radiocontrast-induced nephropathy in humans. Role of renal vasoconstriction. *Kidney Int* 1992; 41:1408.
18. Cantley, LG, Clark, BA, et al. Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery constriction. *Kidney Int* 1993; 44:1217.
19. Goodman, AI, Olszanecki, R, Yang, LM, et al. Heme oxygenase-1 protects against radiocontrast-induced acute kidney injury by regulating anti-apoptotic proteins. *Kidney Int* 2007; 72:945.

20. Pflueger, A, Larson, TS, Nath, KA, et al. Role of adenosine in contrast media-induced acute renal failure in diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:1275.
21. Rihal, CS, Textor, SC, Grill, DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105:2259.
22. Nikolsky, E, Mehran, R, Lasic, Z, et al. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int* 2005; 67:706.
23. McCullough, PA, Wolyn, R, Rocher, LL, et al. Acute renal failure after coronary intervention: Incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103:368.
24. Weisbord, SD, Palevsky, PM. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume expansion. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:273.
25. Wang, A, Holcslaw, T, Bashore, TM, et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000; 57:1675.
26. Heyman, SN, Rosen, S, Rosenberger, C. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:288.
27. Goodman, AI, Olszanecki, R, Yang, LM, et al. Heme oxygenase-1 protects against radiocontrast-induced acute kidney injury by regulating anti-apoptotic proteins. *Kidney Int* 2007; 72:945.
28. Mehran, R, Aymong, ED, Nikolsky, E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1393.

29. Liss, P, Persson, PB, Hansell, P, Lagerqvist, B. Renal failure in 57 925 patients undergoing coronary procedures using iso-osmolar or low-osmolar contrast media. *Kidney Int* 2006; 70:1811.
30. Gruberg, L, Mintz, G, Mehran, R, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1542.
31. www.ibge.gov.br/home/mapa_site/mapa_site.php#populacao
32. Sociedade Brasileira de Diabetes. Consenso Brasileiro sobre diabetes. Diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito tipo 2. Rio de Janeiro: Diagraphic; 2003.
33. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005; 26: 1115-40.

ARTIGO DE REVISÃO

NEFROPATIA DO CONTRASTE: MANEJO PREVENTIVO***CONTRAST NEPHROPATHY: PREVENTIVE MANAGEMENT***

Luciano da Silva Selistre^I; Laura Fuchs Bahlis^{IV}, Cinthia Fonseca O'Keeffe^{IV}, Vandrea Carla de Souza^{III}; Mário Bernardes Wagner^{II}; João Rubião Hoefel Filho^{II}; David Saitovitch^{II}; Luciano Passamani Diogo^{II}.

^IMestrando em Clínica Médica pelo programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) Porto Alegre, RS, Brasil. Professor da Universidade de Caxias do Sul, RS.

^{II} Doutor, professor da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, Brasil.

^{III} Médica Nefrologista Pediátrica no Serviço de Nefrologia do Hospital Geral de Caxias do Sul (HGCS), Caxias do Sul, RS, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi desenvolvido:

Hospital São Lucas da PUCRS

Autor responsável para correspondência:

Luciano da Silva Selistre

Rua Adelino Roldo, 310 – CEP 95052-020 – Caxias do Sul - RS

Telefone: (54) 3202-2540/ 9122-4798/ 3218-7200 ramal 277.

Correio eletrônico: selistre71@gmail.com

RESUMO

A nefropatia por contraste (NIC) é definida como uma piora na função renal que se segue à administração de contraste parenteral, tendo sido excluídas outras causas. A NIC manifesta-se, usualmente, como uma insuficiência renal aguda não oligúrica. Por definição, deve haver um aumento na creatinina basal de 25-50% ou um aumento superior a 0,5 mg/dl de 24 a 48 horas após o uso vascular de contraste. As medidas de prevenção são baseadas na correção dos fatores que levam ao desenvolvimento da NIC e dividem-se em: escolha de agentes de contrastes menos nefrotóxicos (não-iônicos) e utilização de doses menores; melhora no estado clínico do paciente com hidratação; uso de drogas que reduzam vasoconstrição renal e estresse oxidativo; e suspensão temporária de drogas com potencial nefrotóxico ou prejudiciais, no caso de diminuição da filtração glomerular. Essa revisão tem o objetivo de examinar as principais recomendações de manejo para prevenir sua ocorrência.

Unitermos: Insuficiência Renal Aguda, Nefropatia por contraste, prevenção.

ABSTRACT

Contrast-induced nephropathy (CIN) is defined as worsening in renal function after administration of parenteral contrast and exclusion of other causes. CIN is usually manifested as acute non-oliguric renal failures. Cases of CIN are usually defined by a fixed (0.5 mg/dl) or proportionate (25%) rise in serum creatinine levels 24-48 hours after exposure to the contrast medium. Prevention strategies are based on the correction of factors leading to the development of CIN and are divided into choice of less nephrotoxic contrast (non-ionic); improvement in the patient's clinical status through hydration; use of drugs that reduce renal vasoconstriction and oxidative stress; and temporary suspension of drugs with nephrotoxic potential or that are harmful in case of reduced glomerular filtration. This review aims on the management recommendations to prevent its occurrence.

Keywords: Acute renal failure, contrast-induced nephropathy, prevention.

Introdução

A disfunção renal causada por radiocontraste ou nefropatia do contraste (NIC) é uma complicação potencialmente séria das angiografias e cateterismo cardíaco, sejam exames diagnósticos ou intervenções terapêuticas ¹⁻³. A sua definição, embora varie na literatura, é mais comumente aceita como o aumento de 25 a 50% da medida basal ou aumento absoluto de 0,5 a 1 mg/dl da creatinina sérica. Estima-se, de maneira geral, que até 5% dos pacientes submetidos à cineangiocoronariografia possam ter, ao menos, elevação transitória da creatinina ³.

Usualmente, esta disfunção tem evolução benigna, não oligúrica e o aumento de escórias nitrogenadas se dá em 24 a 48 horas e retorna ao normal em 7 a 14 dias ². Entretanto, esta incidência varia de acordo com as condições clínicas e os fatores de risco preexistentes, havendo nitidamente subgrupos de maior risco para esta complicação ³. Ainda mais, para os pacientes que evoluem com lesão permanente dos rins, os efeitos podem ser catastróficos. Está comprovada morbimortalidade elevada nos indivíduos com lesão renal após o procedimento, de até cinco vezes mais que a esperada, quando comparada ao grupo que mantém sua função renal intacta ³.

Entretanto, no nosso serviço, apenas 23% dos pacientes submetidos à TC com contraste realizaram alguma medida preventiva (dados ainda não publicados).

Visamos nesse artigo revisar os principais tratamentos para prevenção de NIC nos principais serviços de radiologia convencional.

Medidas não-farmacológicas para prevenção de NIC

Quando a insuficiência renal aguda desenvolve, a conduta deve ser como por qualquer outra causa de necrose tubular aguda, no foco na manutenção equilíbrio hidroeletrólítico. A melhor conduta para disfunção renal induzida por contraste é a prevenção¹⁻³.

Uma série de medidas preventivas pode reduzir o risco de contraste nefropatia²:

- Uso de doses mais baixas de contraste;
- Evitar repetir estudos com contraste, respeitando o intervalo mínimo de 48 horas entre infusões;
- Evitar depleção de volume;
- A administração intravenosa de soro fisiológico ou de bicarbonato de sódio;
- Não uso concomitantemente antiinflamatórios não-esteróides, metformina ou outras drogas com potencial nefrotóxico;
- O uso contrastes com baixa ou iso-osmolalidade;

Tratamento Farmacológico

Diuréticos

Vários ensaios pequenos têm investigado o efeito dos diuréticos. Em um deles, 78 pacientes com insuficiência renal crônica estável (média de concentração plasmática de creatinina 2,1 mg/dl) foram submetidos a angiografia coronária e distribuídos aleatoriamente em três regimes⁴:

1. Isotônica (0,45 % de sódio) salina a uma taxa de 1 ml / kg por hora para 12 horas antes e 12 horas após a angiografias;

2. Isotônica (0,45 % de sódio) com 25 g de manitol infusão intravenosa durante o procedimento;
3. Isotônica (0,45 % de sódio) com 80 mg de furosemida intravenosa antes das angiografias;

A NIC foi menor no grupo tratado apenas com soro fisiológico. A infusão de manitol não ocasionou benefício adicional. Já o uso de furosemida aumentou ligeiramente o risco.

Outro estudo avaliou 50 pacientes (24 dos quais eram diabéticos) com insuficiência renal crônica moderada submetidos à coronariografia (creatinina sérica média de 2,5 mg/dl) que comparou o uso de dopamina, peptídeo natriurético atrial, manitol, ⁵. A administração de solução salina foi associada a uma incidência de 40 % na disfunção renal, contra 75% a 83% com o uso dopamina, peptídeo natriurético e manitol. O trabalho indicou apenas o uso de solução salina.

N-acetilcisteína

A N-acetilcisteína é um composto com propriedades antioxidantes e vasodilatador. Embora não seja bem compreendido o seu mecanismo na prevenção da nefropatia do contraste, essa medicação apresenta a capacidade de evitar a vasoconstrição e geração radicais livres de oxigênio ⁶⁻¹³.

Existe uma grande heterogeneidade e resultados conflitantes disponíveis em ensaios clínicos e meta-análises que examinam a eficácia dos acetilcisteina na prevenção da nefropatia contraste ⁸⁻¹².

Duas metas-análise sugerem um benefício substancial, com reduções no risco de até 50% ^{10,11}.

A maior meta-análise que utilizou dados de vinte ensaios randomizados do uso oral acetilcisteína totalizando uma população de 2.195 doentes encontrou redução em 27% (OR 0,73, IC 95% 0,52-1,0) para desenvolvimento de nefropatia. Infelizmente esses dados não obtiveram significado estatístico ¹².

Outras drogas

A redução na taxa de filtração glomerular aguda induzida por contraste pode ser teoricamente minimizada ou evitada em alguns pacientes com teofilina ou aminofilina, presumivelmente por inibição do efeito de adenosina. Em 2005 uma meta-análise de nove ensaios controlados com 585 pacientes em uso de teofilina constatou que essa droga pode trazer alguns benefícios ¹³.

Um ensaio randomizado prospectivo avaliou a eficácia do fenoldopam em 315 doentes. Não houve redução da incidência de nefropatia com contraste no grupo fenoldopam com placebo (34 versus 30%) ¹⁴.

A possível importância da endotelina na indução de vasoconstrição renal levou à avaliação de um receptor antagonista não-seletivo em um estudo multicêntrico, duplo-cego e randomizado em modelo animal submetidos à angiografia coronária ¹⁵. Esse trabalho descreveu redução na nefropatia do contraste quando comparada ao uso de placebo (56 versus 29 %).

Nenhum benefício foi observado em estudos multicêntricos, prospectivos, duplo-cego, controlados por placebo e randomizados no uso de peptídeo natriurético atrial, estatina e ácido ascórbico ¹⁶⁻¹⁸.

Finalmente o uso de trimetazidina, um celular agente antiisquêmico, ofereceu proteção adicional com a solução salina em um pequeno estudo prospectivo

randomizado¹⁹. Estudo adicional em um número maior de pacientes é necessário para caracterizar melhor a eficácia deste agente.

Hemofiltração e hemodiálise

A eficácia do hemofiltração em pacientes de alto risco para nefropatia do contraste após a administração desse agente foi descrita no mesmo grupo europeu²⁰. A comparação entre solução salina isotônica e hemofiltração demonstrou redução na elevação da creatinina: hemofiltração com 5% versus 50% no grupo solução. A necessidade de diálise após o contraste foi de 3 % para hemofiltração versus 25% no grupo salino. Outro trabalho do mesmo grupo descobriu que hemofiltração após administração contraste trouxe resultados intermediários entre hemofiltração profilática e solução salina isotônica²¹.

Outro método profilático proposto para grupos com alto risco para NIC é hemodiálise profilática após o contraste. Uma revisão de oito estudos não houve qualquer benefício e com tendência a complicações com essa terapia²².

Soluções hidrossalinas

Existem inúmeras combinações para hidratação endovenosa na prevenção de NIC. Em alguns ensaios clínicos randomizados, o bicarbonato de sódio demonstrou superioridade à solução salina quando comparada ao com cloreto de sódio à 0,9%^{23,24}. No entanto todos esses estudos são limitados pelo pequeno número de pacientes.

Em pacientes com insuficiência renal leve, um único *bolus* intravenoso de bicarbonato de sódio pode ajudar a prevenir a NIC durante intervenção coronária percutânea (ICP) ou arteriografia coronária, de acordo com pesquisa recente²⁵. Nesse

estudo, 144 pacientes que estavam sendo submetidos a um procedimento coronário eletivo foram randomizados para receber hidratação padrão de cloreto de sódio com ou sem *bolus* de bicarbonato de sódio (20meq) antes da exposição ao contraste. Todos tinham níveis séricos de creatinina entre $>1,1$ e $<2,0$ mg/dL. O grupo do bicarbonato teve menor tendência a desenvolver NIC (1,4% *versus*. 12,5%, $p = 0,017$), definida como um aumento da creatinina sérica maior que 25% ou 0,5 mg/dL até três dias após o procedimento. Não houve diferença significativa nos eventos adversos (incluindo insuficiência renal aguda com necessidade de diálise, edema pulmonar agudo e morte até sete dias após o procedimento) entre os grupos bicarbonato e controle.

Entretanto, em publicação em outra população com um número de pacientes maior não confirmou o benefício da associação de bicarbonato contra a solução salina para prevenção da NIC²⁶.

Conclusão

A nefropatia induzida pelo radiocontraste pode ser complicação grave, levando inclusive a maior mortalidade nos pacientes de risco. Nos últimos anos, reforçou-se a necessidade de hidratação e limitação do volume de contraste como principais medidas preventivas e se consolidou a superioridade dos contrastes de baixa osmolaridade. As propostas mais recentes de uso de bicarbonato devem ser mais difundidas para sua maior aplicação, pelo impacto positivo que demonstraram nos estudos.

Referências

1. Pannu, N, Wiebe, N, Tonelli, M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA* 2006; 295:2765.
2. Asif, A, Epstein, M. Prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:12.
3. Rudnick, MR, Goldfarb, S, Wexler, L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial. *Kidney Int* 1995; 47:254.
4. Solomon, R, Werner, C, Mann, D, 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
5. Briguori, C, Airolidi, F, D'Andrea, D, et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007; 115:1211.
6. Recio-Mayoral, A, Chaparro, M, Prado, B, et al. The reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention: the RENO Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1283.
7. Ozcan, EE, Guneri, S, Akdeniz, B, et al. Sodium bicarbonate, N-acetylcysteine, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. A comparison of 3 regimens for protecting contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary procedures. A single-center prospective controlled trial. *Am Heart J* 2007; 154:539.
8. Kshirsagar, AV, Poole, C, Mottl, A, et al. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:761.

9. Fishbane, S. N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:281.
10. Alonso, A, Lau, J, Jaber, BL, Weintraub, A. Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:1.
11. Birck, R, Krzossok, S, Markowetz, F, Schnulle, P. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: Meta-analysis. *Lancet* 2003; 362:598.
12. Zagler, A, Azadpour, M, Mercado, C, Hennekens, CH. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 13 randomized trials. *Am Heart J* 2006; 151:140.
13. Bagshaw, SM, Ghali, WA. Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005; 165:1087.
14. Teirstein, PS, Price, MJ, Mathur, VS, et al. Differential effects between intravenous and targeted renal delivery of fenoldopam on renal function and blood pressure in patients undergoing cardiac catheterization. *Am J Cardiol* 2006; 97:1076.
15. Margulies, KB, McKinley, LJ, Caverro, PG, Burnett, JC Jr. Induction and prevention of radiocontrast-induced nephropathy in dogs with heart failure. *Kidney Int* 1990; 38:1101.
16. Kurnik, BR, Allgren, RL, Genter, FC, et al. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:674.
17. Khanal, S, Attallah, N, Smith, DE, et al. Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: an analysis of contemporary percutaneous interventions. *Am J Med* 2005; 118:843.

18. Spargias, K, Alexopoulos, E, Kyrzopoulos, S, et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 2004; 110:2837.
19. Onbasili, AO, Yenicirigli, Y, Agaoglu, P, et al. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary procedures. *Heart* 2007; 93:698.
20. Marenzi, G, Lauri, G, Campodonico, J, et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med* 2006; 119:155.
21. Cruz, DN, Perazella, MA, Bellomo, R, et al. Extracorporeal blood purification therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:361.
22. Lee, PT, Chou, KJ, Liu, CP, et al. Renal protection for coronary angiography in advanced renal failure patients by prophylactic hemodialysis. A randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1015.
23. Merten, GJ, Burgess, WP, Gray, LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:2328.
24. Weisbord, SD, Palevsky, PM. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume expansion. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:273.
25. Tamura A, Goto Y, Miyamoto K, Naono S, Kawano Y, Kotoku M, Watanabe T, Kadota J. Efficacy of single-bolus administration of sodium bicarbonate to prevent contrast-induced nephropathy in patients with mild renal insufficiency undergoing an elective coronary procedure. *Am J Cardiol*. 2009 Oct 1;104(7):921-5.
26. Vasheghani-Farahani A, Sadigh G, Kassaian SE, Khatami SM, Fotouhi A, Razavi SA et al. Sodium bicarbonate plus isotonic saline versus saline for prevention of

contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2009 Oct;54 (4):610-8.

ARTIGO ORIGINAL – VERSÃO EM PORTUGUÊS

***CONTRASTE ENDOVENOSO EM TOMOGRAFIA COMPUTATORIZADA E
DESENVOLVIMENTO DE NEFROPATIA DO CONTRASTE.***

Luciano da Silva Selistre^I; Vandrea Carla de Souza^{III}; Mário Bernardes Wagner^{II}; João Rubião Hoefel Filho^{II}; David Saitovitch^{II}; Luciano Passamani Diogo^{II}.

^IMestrando em Clínica Médica pelo programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) Porto Alegre, RS, Brasil. Professor da Universidade de Caxias do Sul, RS.

^{II}Doutor, professor da Faculdade de Medicina da PUCRS, Porto Alegre, RS, Brasil.

^{III} Médica Nefrologista Pediátrica no Serviço de Nefrologia do Hospital Geral de Caxias do Sul (HGCS), Caxias do Sul, RS, Brasil Instituição onde o trabalho foi desenvolvido:

Hospital São Lucas da PUCRS

^{IV} Acadêmicas de Medicina da PUCRS

Autor responsável para correspondência:

Luciano da Silva Selistre

Rua Adelino Roldo, 310 – CEP 95052-020 – Caxias do Sul - RS

Telefone: (54) 3202-2540/ 9122-4798/ 3218-7200 ramal 277.

Correio eletrônico: selistre71@gmail.com

RESUMO

Introdução: Nefropatia induzida por contraste (NIC) é a terceira causa de insuficiência renal em pacientes hospitalizados. A incidência e fatores de risco para NIC após a tomografia computadorizada (CT) são parcamente estudados.

Métodos e Resultados: Estudou-se 400 pacientes consecutivos que se submeteram à TC no Hospital Universitário São Lucas de janeiro de 2007 a fevereiro 2008. A incidência de NIC definida como: um aumento absoluto da creatinina sérica (CRs) $\geq 0,5$ mg / dl; um aumento relativo $\geq 25\%$ em CRs; ou utilizando os dois critérios foi de 4,0%, 13,8% e 13,9%, respectivamente. Modelos multivariados de logística revelaram que a insuficiência renal preexistente, diabetes, insuficiência cardíaca e uso de contraste de alto volume foram independentemente associados com um aumento absoluto na CRs $\geq 0,5$ mg / dl. Gênero feminino, baixo peso e alto volume de uso de contraste não foram independentemente associados com um aumento relativo $\geq 25\%$ nem com um aumento absoluto ou relativo na CRs.

Conclusões: Embora a incidência e fatores de risco para NIC após TC tenham variado na população estudada de acordo com a definição de NIC, uma atenção cuidadosa deve ser dada aos pacientes que apresentarem os fatores de risco identificados para cada definição de NIC.

Palavras-chave: tomografia; nefropatia induzida por contraste, fatores de risco;

ABSTRACT

Purpose: Contrast-induced nephropathy (CIN) is the third leading cause of all hospital-acquired renal failure. The incidence of and risk factors for CIN after tomography are, however, unknown at present.

Material and Methods: We performed a prospective of 400 consecutive patients hospitalized who underwent computed tomography (CT) with intravenous contrast at the São Lucas University Hospital from January 2007 to February 2008. The incidence of CIN defined as: first, an absolute increase in serum creatinine (SCr) ≥ 0.5 mg/dl, second, a relative $\geq 25\%$ increase in SCr, and finally, both after CT.

Results: Four hundred patients were followed. There were 61 (13%) who fulfilled the criteria for CIN. Multivariate logistic models revealed that preexisting renal insufficiency, diabetes, cardiac insufficiency and the age were independently associated with an absolute increase in CIN. However, gender, underweight, and high-volume contrast usage were not independently associated with a relative $\geq 25\%$ increase and either an absolute.

Conclusions: Our results suggest that in hospitalized patients, especially preexisting renal insufficiency, diabetes, cardiac insufficiency and the age, the risk of CIN is substantial.

Key Words: Tomography; Contrast-induced nephropathy; Risk factors.

INTRODUÇÃO

A administração de radiocontraste é a terceira causa de insuficiência renal aguda em paciente hospitalizados^{2-5, 19-22, 27-28, 32-35}. A incidência da nefropatia induzida por contraste endovenoso (NIC), principalmente na tomografia computadorizada (TC), não está totalmente estabelecida^{25, 36}. Menos de 2% das pesquisas sobre NIC abrangem o uso de contraste endovenoso^{1-2, 25, 28, 30, 37}.

Vários fatores de risco estão associados com a infusão arterial de contraste como diabetes, grandes doses de contraste, idosos, insuficiência renal crônica, sexo feminino, mieloma múltiplo, hepatopatia, insuficiência renal ou cardíaca, local de administração, uso de antiinflamatórios não-hormonais³⁷⁻⁴¹. Entretanto, esses fatores não estão bem caracterizados no uso de contraste endovenoso.^{1, 25}

Várias medidas preventivas contra NIC em TC tem sido tentadas, como uso de contrastes com baixa osmolaridade, teofilina, acetilcisteína, manitol, com resultados pífios e com pouco significado clínico^{2, 15, 20, 25, 31, 42-43}

Esse estudo visa prospectivamente, em único centro, avaliar os pacientes hospitalizados que se submeteram à TC com contraste endovenoso identificando a incidência de NIC e os fatores de risco clássicos como diabetes, insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico, gênero e obesidade. Concomitantemente, visa estabelecer o volume do contraste e a variação na função renal nesses grupos de indivíduos, seja utilizando a creatinina sérica como a taxa de filtração glomerular (TFG), seja utilizando as fórmulas de Cockcroft-Gault e MDRD.

MATERIAL E MÉTODOS

Critérios de Seleção e população de pacientes.

O estudo é embasado no banco de dados de uma *coorte prospectiva* que alocou um total de 400 pacientes no período de 01 janeiro de 2007 a 31 de março de 2008 num único centro de referência (Hospital São Lucas PUCRS) com indivíduos hospitalizados submetidos à TC com contraste tipo *Telebrix 30* do laboratório *Guebert* (ioxitalâmico 59,285 g, meglumina 15,1 g/100 ml, teor de iodo de 300 mg/ml, osmolalidade de 1650 mOsm/Kg H₂O).

Os critérios de inclusão foram: Ambos os gêneros, idade superior aos 18 anos, institucionalizados sem previsão de alta hospitalar após 48 horas do contraste, capacidade de decidir e assinar o termo de consentimento. Não houve nenhuma perda no período do estudo.

O estudo seguiu os princípios da declaração de *Helsinki*, estando aprovado pela comissão de ética da PUCRS. Todos os pacientes assinaram consentimento antes da entrada no estudo.

Condução do Estudo

Os pacientes eram submetidos à entrevista no dia da TC com coleta de exames laboratoriais. Após 48 horas, repetia-se a investigação laboratorial. Os dados eram anotados por 2 pesquisadores distintos.

As variáveis registradas foram: idade, (estratificada para análise em maior ou menor que 65 anos), gênero, índice de massa corporal, superfície corporal, creatinina sérica, taxa de filtração glomerular estimada pelas fórmulas *Cockcroft-Gault* e *MDRD*²², diabetes melito, pressão arterial média no momento do exame, creatinina de base maior que 1,5 mg/dl,

história de insuficiência cardíaca pelos critérios de NY, neoplasia, volume de contraste.

Os demais dados eram coletados do prontuário do paciente durante sua estadia no hospital.

O processo de coleta era realizado por dois entrevistadores, três revisores do prontuário, dois digitadores e um revisor final. Após a dupla digitação, sendo averiguado a discordância entre os digitadores, ocorria verificação pelo revisor final das fichas.

Desfechos

O desfecho primário de interesse era averiguar o aumento absoluto da creatinina sérica $\geq 0,5$ mg/dl (≥ 44.2 mmol/L) e aumento em ≥ 25 % e redução da TFG em 25% 48 horas após a infusão do contraste endovenoso. O desfecho secundário era avaliar a associação entre diabetes, insuficiência cardíaca, obesidade (IMC >30), baixo peso (IMC $\leq 18,5$), gênero feminino, neoplasia, anemia (hematócrito $<36\%$), creatinina sérica acima de 1,5 mg/dl e idade acima de 65 anos para incidência de NIC.

Análise Estatística

Analisou-se o banco de dados de uma *coorte prospectiva* no serviço de radiologia do Hospital São Lucas (PUCRS) cujos dados preenchessem os critérios de inclusão durante o período de 01 de janeiro de 2007 a 31 de março de 2008.

O banco de dados sofreu processo de dupla digitação e posterior processamento das incongruências.

Utilizou-se o teste de *Kolmogorov-Smirnov* para avaliar a normalização dos dados quantitativos e, quando estes não apresentavam distribuição numa curva normal, optou-se pela sua logaritimização.

Todos os dados são apresentados em porcentagens e como médias. As comparações entre médias foram realizadas pelo uso de teste “t” de Student bicaudal ou em casos de

múltiplas comparações pelo teste *ANOVA one way*, entre as medianas pelo teste de *Mann-Whitney* ou *Fisher*.

Consideramos como potenciais riscos para NIC a diabetes melito (DM), neoplasia, anemia, insuficiência cardíaca (IC), acidente vascular encefálico (AVE), obesidade, baixo-peso, insuficiência renal, gênero feminino, hipotensão arterial no dia do exame. Optou-se pela dicotomização dos seguintes fatores: idoso (≥ 65 versus < 65 anos), obeso ou não-obeso ($IMC \geq 30$ ou < 30 kg/m²), baixo peso ou não ($IMC < 18,5$ ou $\leq 18,5$ kg/m²), insuficiência renal ou não ($CrS \geq 1,5$ mg/dl versus $< 1,5$ mg/dl), hipotensão arterial ou não ($PAM < 80$ mmHg ou ≥ 80 mmHg), anemia ou não ($Ht < 36$ ou $\geq 36\%$).

Foi utilizada análise multivariada com modelo de regressão logística (*backward stepwise*) associando a nova variável aos previamente registrados.

Consideraram-se como significativos os valores de $p < 0,05$. Nós usamos o programa SPSS versão 17 para Windows.

RESULTADOS

Características Clínicas de Base

As características clínicas basais dos 400 pacientes são listadas na tabela 1. A série possuía idade média de $59,21 \pm 14,8$ anos (tabela 1), com uma proporção de idosos e gênero masculino de 40,2% e 50,4% dos casos, com predominância da etnia branca 80,5% (tabela 1). A média de IMC, percentagem de obesidade e baixo-peso foi de $24,36 \pm 1,74$, 14,8% e 13,6% respectivamente.

A prevalência de neoplasia, anemia, diabetes insuficiência cardíaca e insuficiência renal prévia foi 62,6%, 50%, 18,2%, 7,5%, 7%, respectivamente. Quanto à pressão arterial média no momento do exame encontrou-se uma média de $91,56 \pm 11,25$ mmHg, e em 18,2% dos pacientes pressão igual ou menor do que 80 mmHg.

Procedimentos e alteração na função renal

O volume médio de contraste foi $139,1 \pm 31,2$ ml. Após correção pela superfície corporal, chegamos ao valor de $81,02 \pm 2,06$ ml/ m².

Nessa população, observamos a elevação de 25% da creatinina basal em 13% (61) dos casos e o aumento absoluto de 0,5 mg/dl em apenas 3% (15) dos pacientes (tabela 2).

Quando verificamos o decréscimo em 25% da T.F.G estimada pelas fórmulas C.G. e M.D.R.D, encontramos uma incidência de 9,2% e 13%, respectivamente, após o contraste.

Análise univariada e impacto na flutuação da função renal

A fim de avaliar o impacto do volume de contraste corrigido pela superfície corporal do paciente com a variação absoluta da creatinina endógena, verificamos nessa

população um aumento percentual da creatinina em 13% a cada 100 ml de contraste endovenoso por m^2 de S.C ($p=0,046$). A diabetes e a insuficiência cardíaca demonstraram elevação em 14% ($p<0,001$) e 11% ($p=0,04$) respectivamente. Entretanto, nos pacientes com função renal acima de 1,5 mg/dl e em idosos, não se demonstrou esse impacto com a dose de contraste ($p=0,52$) (Tabela 3).

Verificamos uma tendência à significância estatística ($p=0,07$) para o aumento absoluto de 0,1 mg/dl da creatinina sérica a cada 100 ml de contraste endovenoso injetado para toda a população. Porém, os pacientes portadores de diabetes e insuficiência cardíaca persistiram, estatisticamente, como fatores de impacto para nefrotoxicidade por contraste, com variação de 0,13 mg/dl ($p<0,001$), 0,11 mg/dl ($p=0,02$) (tabela 4).

Notamos que tanto a estimacão da TFG (tabela 5) com CG quanto com MDRD (tabela 6) possuíram diferença estatística com uma redução de 8 ml ($p<0,04$) após o uso de contraste em 48 horas. Quanto aos fatores de risco, somente a diabetes demonstrou uma queda significativa nas fórmulas CG de 7 ml ($p<0,005$) e MDRD de 8 ml ($p<0,007$).

Análise Multivariada

Correlacionamos o aumento absoluto da CrS $\geq 0,5$ mg/dl (tabela 7) em 25% (tabela 8) após o uso de contraste endovenoso na TC com os seguintes fatores: pacientes idosos, diabetes, gênero feminino, obesidade, magreza, insuficiência cardíaca, insuficiência renal prévia, neoplasia, anemia e pressão arterial média ≤ 80 mmHg.

A análise multivariada revelou associação do aumento absoluto da CrS $\geq 0,5$ mg/dl com: pacientes idosos (OR 6,27; IC 95% 1,74-22,57; $p=0,002$), portadores de diabetes (OR 10,22; IC 95% 3,37-30,92; $p<0,001$), insuficiência cardíaca (OR 13,77; IC 95% 4,6-41,3; $p<0,001$) e com insuficiência renal (OR 11; IC 95% 3,60-33,61; $p<0,001$) (Tabela 7).

A variação da CrS em 25% após a TC apresentou relação com: pacientes portadores de diabetes (OR 3,5; IC 95% 1,92-6,36; $p < 0,001$), insuficiência cardíaca (OR 2,61; IC 95% 1,14-6,03; $p < 0,031$). Entretanto, não se evidenciou alteração estatisticamente significativa para pacientes idosos e com insuficiência renal prévia (Tabela 8).

Apesar de relatos na literatura, não se encontrou diferenças quanto a: gênero feminino, obesidade, baixo peso, neoplasia, $PAM \leq 80$ mmHg, anemia para qualquer umas das medidas clássicas de NIC (Tabelas 7 e 8).

DISCUSSÃO

O uso de contraste tem sido apontado como uma das causas mais comum de disfunção renal aguda. A literatura aborda ricamente a incidência de NIC, como atestam artigos publicados desde a década de 50²⁸.

A análise da NIC provém, inequivocamente de estudos de angiográficos, perfazendo um percentual superior a 98%^{2, 6, 8, 17}. Existem poucas pesquisas que analisam a NIC com contraste endovenoso.

A literatura orienta que os fatores de risco para o grupo de pacientes submetidos à TC sejam os mesmos do grupo em estudos angiográficos. Há dois estudos iniciais que foram realizados com grupos de controle para flutuações nos valores de creatinina sérica¹⁴. Ambos os artigos claramente não demonstram conclusões relevantes sobre o uso de contrastes endovenosos.

Estimativas inflam o risco de NIC se originar a partir de estudos em pacientes que se submeteram a cateterismo cardíaco. O cateterismo cardíaco pode impor eventos embólicos. Além disso, hematomas após o cateterismo podem se formar no retroperitônio, produzindo hipoperfusão renal.^{2-8, 16-17, 27, 29-40} Mesmo dentre os radiologistas, não há consenso sobre incidência, fatores de risco e medidas preventivas para NIC em TC^{2, 16, 41}.

Sugere-se que o metabolismo hepático do contraste endovenoso produza proteção contra a NIC, reduzindo a ação principalmente na liberação de endotelina^{16, 42, 8}. Trabalho recente demonstra que pacientes portadores de cirrose possuem maior incidência de NIC quando submetidos à TC¹⁰.

Apesar da gravidade do estado clínico do paciente, retrospectivamente, algumas séries de estudos descrevem incidência relativamente baixa de NIC em pacientes hospitalizados, além disso, provou-se o risco de NIC em TC com flutuação da creatinina sérica^{5-6, 8, 11, 16}. Outro trabalho confirmou essa variação, tanto na dosagem de creatinina sérica como na taxa de filtração estimada pelas fórmulas⁴³. Alguns fatores avaliados, como internação em UTI, traumatismo, acidente vascular encefálico, tromboembolismo pulmonar, neoplasia, são relacionados a aumento significativo de NIC^{5, 9-10, 18, 26, 30-32, 37-39}.

Um número restrito de trabalhos demonstrou associação entre volume de contraste endovenoso e elevação da creatinina sérica^{3, 16}. Nosso trabalho consegue demonstrar, seja através da creatinina sérica seja pelo uso de fórmulas, o risco de perda da função renal associado ao uso de contraste endovenoso, principalmente em pacientes portadores de diabetes, insuficiência renal e insuficiência cardíaca.

A maioria dos estudos como o nosso foi realizada em pacientes internados. Estas pesquisas descreveram a associação de NIC com os vários níveis de comorbidades em indivíduos hospitalizados, tais como aterosclerose, hipertensão, diabetes, uso de drogas nefrotóxicas. Estes fatores são sabidamente conhecidos como inerentes na associação da NIC.

Encontramos uma incidência de NIC de 13% para variação percentual da CrS. Na literatura, os dados mais recentes reportam uma incidência variável de 1% até mais de 30% para pacientes submetidos à tomografia.

Entre as limitações do nosso estudo, está não só o fato de ser ele realizado em um único centro, mas também a impossibilidade de acompanhamento dos pacientes após as 48 horas do exame, para que se pudesse averiguar outros desfechos, como a mortalidade. Outro fator é o grande número de pacientes com neoplasias e anemias.

CONCLUSÃO

Apesar das dificuldades devidas à variabilidade desta população, este é um dentre os poucos estudos prospectivos que demonstrou a associação do uso de contraste endovenoso como fator de variação na função renal. Essa circunstância foi mais expressiva em pacientes diabéticos e com insuficiência cardíaca. Além desses pacientes, os idosos e aqueles com função renal alterada no dia do exame possuem maior risco para NIC.

Referências

1. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989;320:143-9.
2. Reddan D, Fishman EK. Radiologists' knowledge and perceptions of the impact of contrast-induced nephropathy and its risk factors when performing computed tomography examinations: a survey of European radiologists. *Eur J Radiol* 2008;66:235-45.
3. Shetty AN, Bis KG, Vyas AR, Kumar A, Anderson A, Balasubramaniam M. Contrast volume reduction with superior vena cava catheter-directed coronary CT angiography: comparison with peripheral i.v. contrast enhancement in a swine model. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:W247-54.
4. Thomsen HS, Morcos SK, Erley CM, et al. The ACTIVE Trial: comparison of the effects on renal function of iomeprol-400 and iodixanol-320 in patients with chronic kidney disease undergoing abdominal computed tomography. *Invest Radiol* 2008;43:170-8.
5. Abujudeh HH, Gee MS, Kaewlai R. In emergency situations, should serum creatinine be checked in all patients before performing second contrast CT examinations within 24 hours? *J Am Coll Radiol* 2009;6:268-73.
6. Bruce RJ, Djamali A, Shinki K, Michel SJ, Fine JP, Pozniak MA. Background fluctuation of kidney function versus contrast-induced nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:711-8.
7. Goldfarb S, McCullough PA, McDermott J, Gay SB. Contrast-induced acute kidney injury: specialty-specific protocols for interventional radiology, diagnostic computed tomography radiology, and interventional cardiology. *Mayo Clin Proc* 2009;84:170-9.

8. Heinrich MC, Haberle L, Muller V, Bautz W, Uder M. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2009;250:68-86.
9. Holmquist F, Hansson K, Pasquariello F, Bjork J, Nyman U. Minimizing contrast medium doses to diagnose pulmonary embolism with 80-kVp multidetector computed tomography in azotemic patients. *Acta Radiol* 2009;50:181-93.
10. Lodhia N, Kader M, Mayes T, Mantry P, Maliakkal B. Risk of contrast-induced nephropathy in hospitalized patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2009;15:1459-64.
11. Thomsen HS, Morcos SK. Risk of contrast-medium-induced nephropathy in high-risk patients undergoing MDCT--a pooled analysis of two randomized trials. *Eur Radiol* 2009;19:891-7.
12. Band RA, Gaieski DF, Mills AM, et al. Discordance between serum creatinine and creatinine clearance for identification of ED patients with abdominal pain at risk for contrast-induced nephropathy. *Am J Emerg Med* 2007;25:268-72.
13. Anto HR, Chou SY, Porush JG, Shapiro WB. Infusion intravenous pyelography and renal function. Effect of hypertonic mannitol in patients with chronic renal insufficiency. *Arch Intern Med* 1981;141:1652-6.
14. Cramer BC, Parfrey PS, Hutchinson TA, et al. Renal function following infusion of radiologic contrast material. A prospective controlled study. *Arch Intern Med* 1985;145:87-9.
15. Heller CA, Knapp J, Halliday J, O'Connell D, Heller RF. Failure to demonstrate contrast nephrotoxicity. *Med J Aust* 1991;155:329-32.
16. Katzberg RW, Lamba R. Contrast-induced nephropathy after intravenous administration: fact or fiction? *Radiol Clin North Am* 2009;47:789-800, v.

17. Rao QA, Newhouse JH. Risk of nephropathy after intravenous administration of contrast material: a critical literature analysis. *Radiology* 2006;239:392-7.
18. Haveman JW, Gansevoort RT, Bongaerts AH, Nijsten MW. Low incidence of nephropathy in surgical ICU patients receiving intravenous contrast: a retrospective analysis. *Intensive Care Med* 2006;32:1199-205.
19. Katzberg RW, Haller C. Contrast-induced nephrotoxicity: clinical landscape. *Kidney Int Suppl* 2006:S3-7.
20. Lee JK, Warshauer DM, Bush WH, Jr., McClennan BL, Choyke PL. Determination of serum creatinine level before intravenous administration of iodinated contrast medium. A survey. *Invest Radiol* 1995;30:700-5.
21. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995;47:254-61.
22. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
23. Najjar M, Hamad A, Salameh M, Agarwal A, Feinfeld DA. The risk of radiocontrast nephropathy in patients with cirrhosis. *Ren Fail* 2002;24:11-8.
24. Dorio PJ, Lee FT, Jr., Henseler KP, et al. Using a saline chaser to decrease contrast media in abdominal CT. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:929-34.
25. Nyman U, Almen T, Aspelin P, Hellstrom M, Kristiansson M, Sterner G. Contrast-medium-Induced nephropathy correlated to the ratio between dose in gram iodine and estimated GFR in ml/min. *Acta Radiol* 2005;46:830-42.
26. Cheruvu B, Henning K, Mulligan J, et al. Iodixanol: risk of subsequent contrast nephropathy in cancer patients with underlying renal insufficiency undergoing diagnostic computed tomography examinations. *J Comput Assist Tomogr* 2007;31:493-8.

27. Kuhn MJ, Chen N, Sahani DV, et al. The PREDICT study: a randomized double-blind comparison of contrast-induced nephropathy after low- or isoosmolar contrast agent exposure. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:151-7.
28. Bartels ED, Brun GC, Gammeltoft A, Gjorup PA. Acute anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis. *Acta Med Scand* 1954;150:297-302.
29. Detrenis S, Meschi M, del Mar Jordana Sanchez M, Savazzi G. Contrast medium induced nephropathy in urological practice. *J Urol* 2007;178:1164-70.
30. Krol AL, Dzialowski I, Roy J, et al. Incidence of radiocontrast nephropathy in patients undergoing acute stroke computed tomography angiography. *Stroke* 2007;38:2364-6.
31. Lameire N. Contrast-induced nephropathy in the critically-ill patient: focus on emergency screening and prevention. *Acta Clin Belg Suppl* 2007:346-52.
32. Mitchell AM, Kline JA. Contrast nephropathy following computed tomography angiography of the chest for pulmonary embolism in the emergency department. *J Thromb Haemost* 2007;5:50-4.
33. Sandstede JJ, Roth A, Machann W, Kaupert C, Hahn D. Evaluation of the nephrotoxicity of iodixanol in patients with predisposing factors to contrast medium induced nephropathy referred for contrast enhanced computed tomography. *Eur J Radiol* 2007;63:120-3.
34. From AM, Bartholmai BJ, Williams AW, McDonald FS. Iodixanol compared to iohexol for contrast procedures: a case-matched retrospective cohort study. *Acta Radiol* 2008;49:409-14.
35. Heiken JP. Contrast safety in the cancer patient: preventing contrast-induced nephropathy. *Cancer Imaging* 2008;8 Suppl A:S124-7.

36. Herts BR, Schneider E, Poggio ED, Obuchowski NA, Baker ME. Identifying outpatients with renal insufficiency before contrast-enhanced CT by using estimated glomerular filtration rates versus serum creatinine levels. *Radiology* 2008;248:106-13.
37. Hipp A, Desai S, Lopez C, Sinert R. The incidence of contrast-induced nephropathy in trauma patients. *Eur J Emerg Med* 2008;15:134-9.
38. Langner S, Stumpe S, Kirsch M, Petrik M, Hosten N. No increased risk for contrast-induced nephropathy after multiple CT perfusion studies of the brain with a nonionic, dimeric, iso-osmolal contrast medium. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1525-9.
39. Mehdiratta M, Schlaug G, Kumar S, Caplan LR, Selim M. Reducing the delay in thrombolysis: is it necessary to await the results of renal function tests before computed tomography perfusion and angiography in patients with code stroke? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008;17:273-5.
40. Nyman U, Elmstahl B, Leander P, Almen T. Iodine contrast media doses equal-attenuating with gadolinium chelates at CT-aortography may have less risk of contrast-induced nephropathy and no risk of nephrogenic systemic fibrosis in azotaemic patients! *Eur Radiol* 2008;18:2013-4.
41. Elicker BM, Cypel YS, Weinreb JC. IV contrast administration for CT: a survey of practices for the screening and prevention of contrast nephropathy. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:1651-8.
42. Gleeson TG, Bulugahapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:1673-89.
43. Herts BR, Schneider E, Obuchowski N, Poggio E, Jain A, Baker ME. Probability of reduced renal function after contrast-enhanced CT: a model based on serum creatinine level, patient age, and estimated glomerular filtration rate. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:494-500.

Tabela 1 - Dados demográficos dos 400 pacientes submetidos a TC

Características	Pacientes (N=400)
Idade (anos)	59,22±14,8
Idoso (idade≥65 anos)	162 (40,5%)
Sexo Femino	198 (49,1%)
Etnia	
Branca	322 (80,5%)
Mulata	48 (12%)
Negra	29 (7,3%)
Asiática	01 (0,2%)
Superfície Corporal (m²)	1,74 (±0,21)
IMC (kg/m²)	24,36 (±1,74)
Obesidade (IMC≥ 30)	59 (14,8%)
Baixo peso (IMC<18,5)	54 (13,6%)
Creatinina (mg/dl)	0,96±0,38
Insuficiência Renal(CrS≥1,5 mg/dl)	28 (7%)
Diabetes	73 (18,2%)
Insuficiência Cardíaca (NYHA I/II/III/IV)	30 (7,5%)
Acidente Vascular Encefálico	24 (6%)
Neoplasia	249 (62,6%)
Anemia (HT<36%)	200 (50%)
P.A.M (mmHg)	91,56±11,25
PAM ≤80 mmHg	73 (18,2%)

Tabela - 2 Volume de contraste e variação na função renal

Média do Volume de contraste (ml)	139 \pm 31,2
Correção pela superfície corporal (ml/m²)	81,02 \pm 2,06
Creatinina (mg/dl)	N=400
Basal	0,96 \pm 0,38
48 horas	1,0 \pm 0,47
C.G.(ml/min)	
Basal	93,43 \pm 14,8
48 horas	91,95 \pm 14,8
M.D.R.D (ml/min)	
Basal	88,02 \pm 14,8
48 horas	86,46 \pm 14,8
Ocorrência de NIC	
CrS aumenta \geq0,5 mg/dl	15 (3%)
CrS aumenta \geq25%	61 (13%)
C.G.<25%	37 (9,2%)
M.D.R.D.<25%	52 (13%)

Tabela - 3 Impacto na variação creatinina sérica em porcentagem por 100 ml de contraste infundido

Comorbidades	Porcentagem	Valor de P
Concentração contraste	+1,0%	0,04
Diabetes	+14%	<0,001
Insuficiência Cardíaca	+12%	0,04
CrS \geq 1,5 mg/dl	-5,0%	0,4
Idoso	-3,0%	0,2

Tabela - 4 Impacto na variação da creatinina sérica em mg/dl por 100 ml de contraste infundido

Comorbidades	CrS (mg/dl)	Valor de P
Concentração contraste	+0,1	0,07
Diabetes	+0,13	<0,001
Insuficiência Cardíaca	+0,12	0,01
CrS \geq 1,5 mg/dl	+0,02	0,7
Idoso	-0,02	0,5

Tabela - 5 Impacto na variação na D.C.E estimada (C.G) por 100 ml de contraste infudido

Comorbidades	DCE (ml/min)	Valor de P
Concentração Contraste	-8,0	0,04
Diabetes	-7,0	<0,005
Insuficiência Cardíaca	-3,0	0,2
CrS_≥1,5 mg/dl	+2,0	0,5
Idoso	+3,0	0,2

Tabela – 6 Impacto na variação em porcentagem da D.C.E estimada (M.D.R.D) a cada 100 ml de contraste infudido

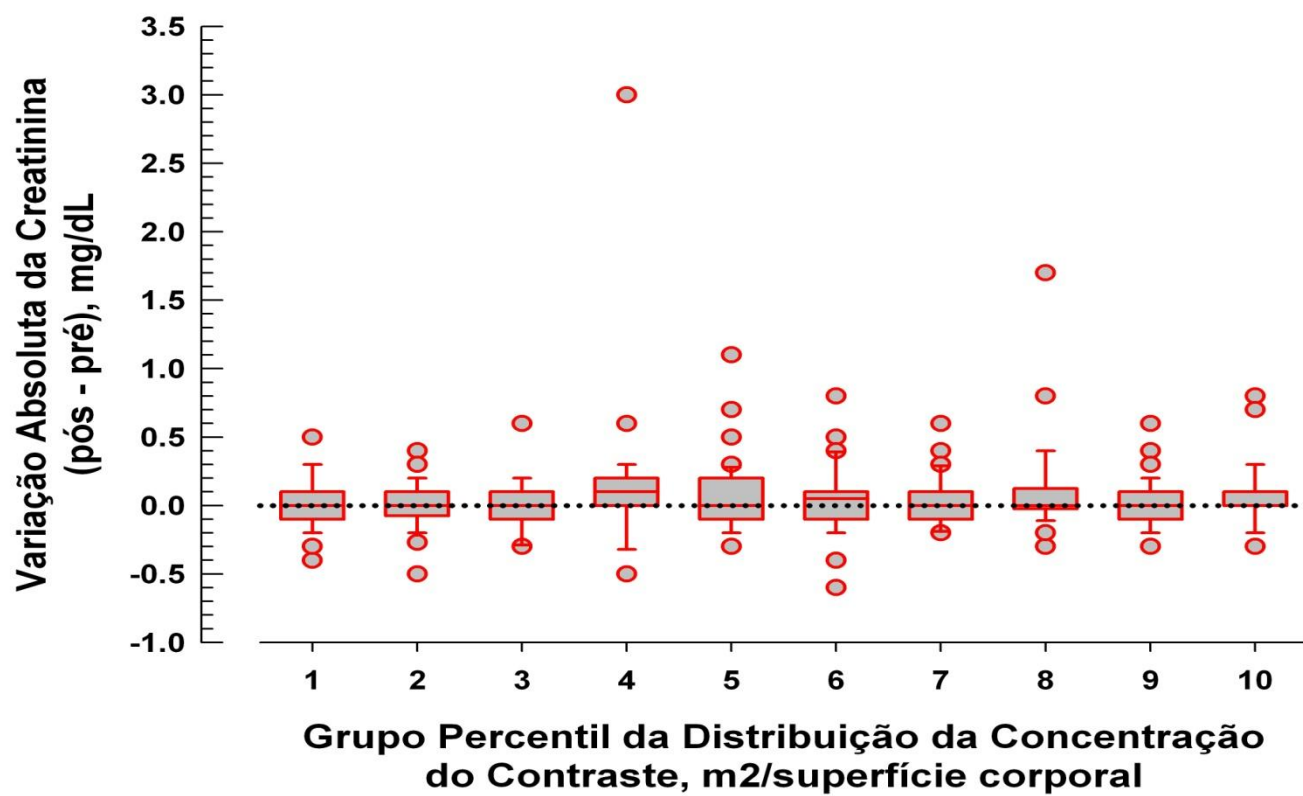
Comorbidades	DCE(ml/min)	Valor de P
Concentração contraste	-8,0	0,04
Diabetes	-8,0	<0,007
Insuficiência Cardíaca	-5,0	0,1
CrS_≥1,5 mg/dl	3,0	0,2
Idoso	4,0	0,5

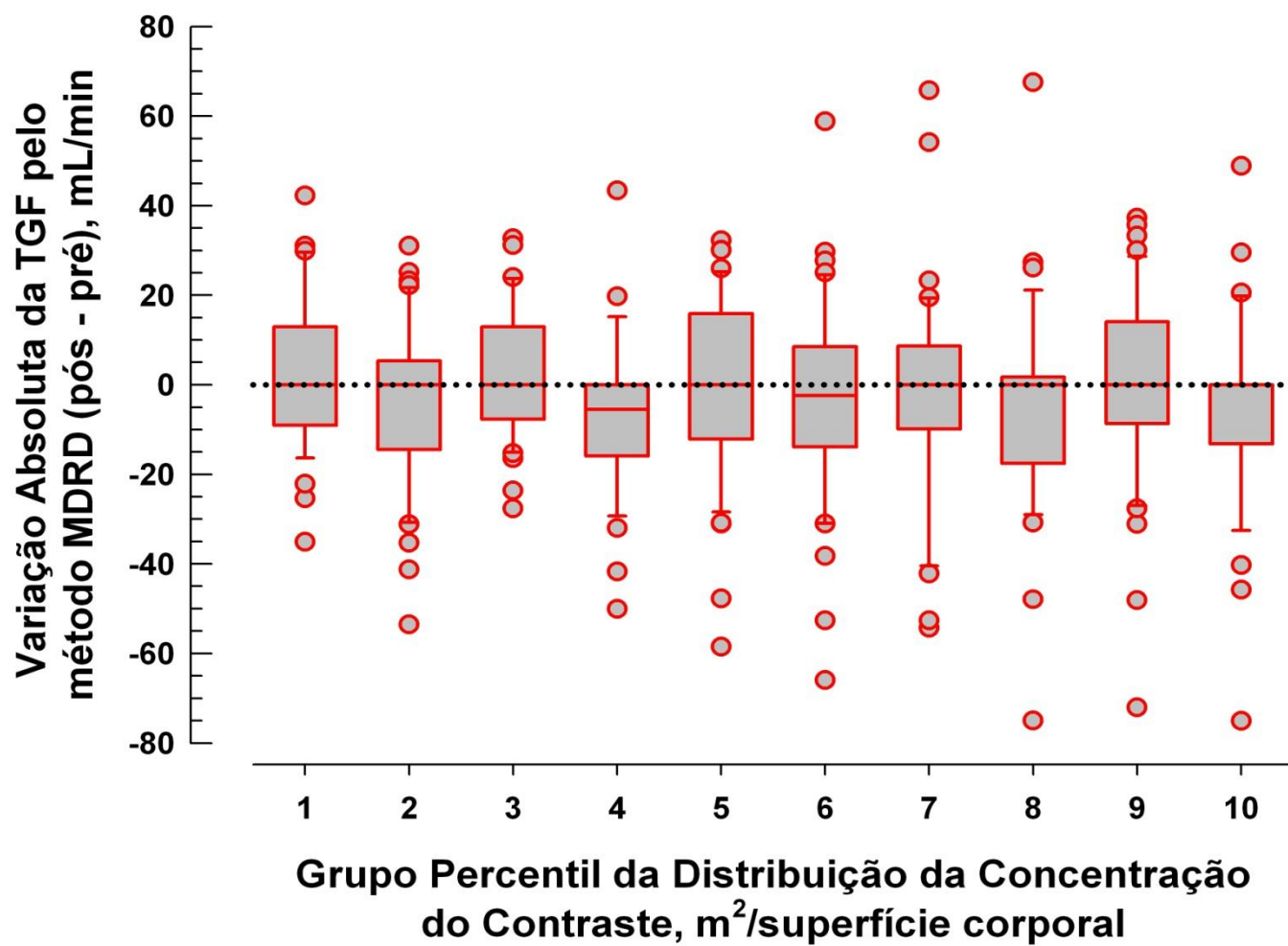
Tabela- 7 Fatores de risco com ajuste de multivariada para NIC (CrS aumenta $\geq 0,5$ mg/dl)

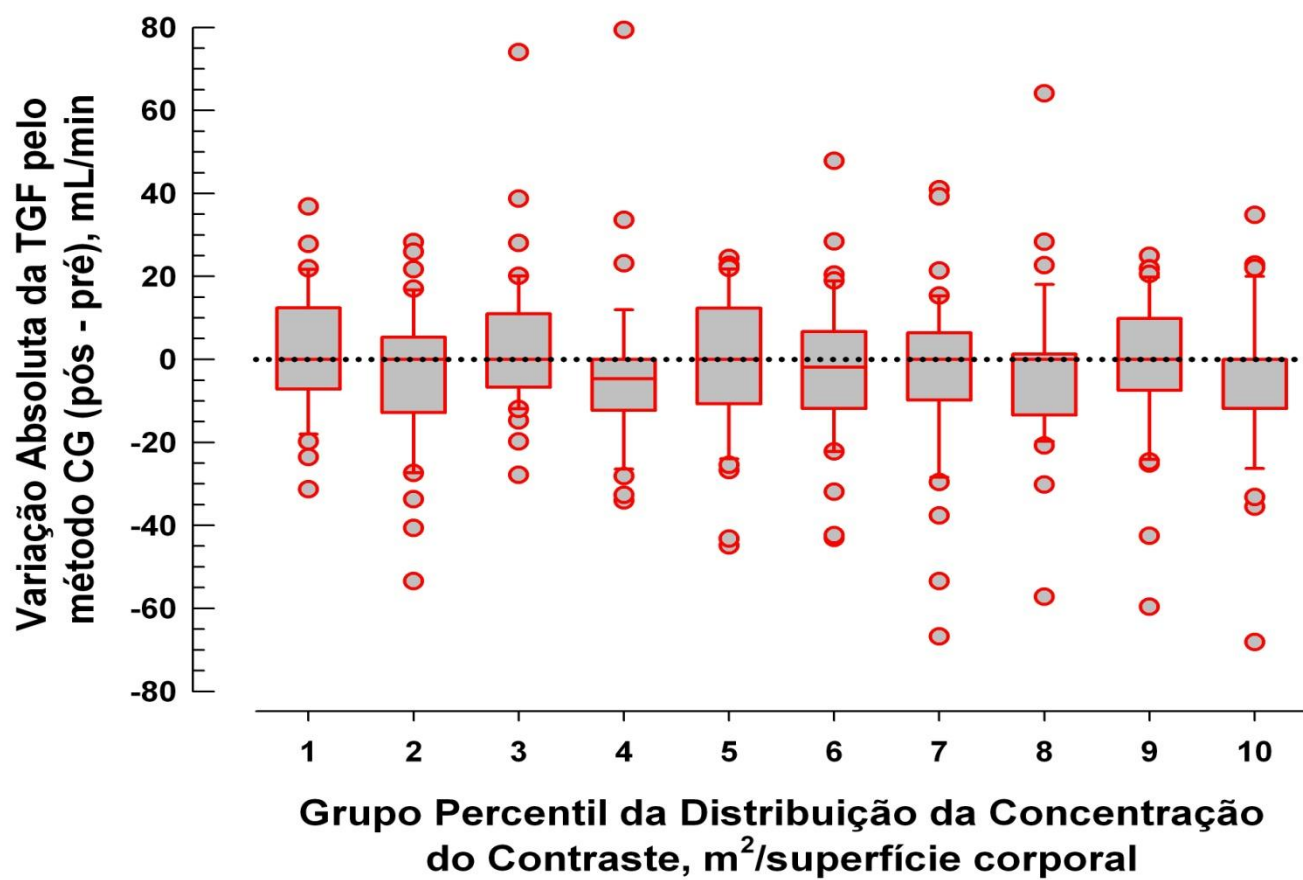
Fatores de risco	OD	I.C.95%		Valor do P
		Baixo	Alto	
Idoso (idade≥ 65 anos)	6,27	1,74	22,6	0,002
Diabetes	10,22	3,37	30,92	<0,001
Sexo feminino	0,9	0,32	2,52	0,83
Obesidade (IMC≥ 30)	1,45	0,4	5,32	0,57
Magreza (IMC$< 18,5$)	0,86	0,82	0,89	0,2
Insuficiência Cardíaca	13,77	4,6	41,3	<0,001
CrS$\geq 1,5$ mg/dl	11	3,60	33,61	<0,001
Neoplasia	0,38	0,13	1,1	0,06
Anemia	0,65	0,23	1,87	0,45
PAM ≤ 80 mmHg	0,30	0,4	2,36	0,32

Tabela- 8 Fatores de risco com ajuste de multivariada para NIC (CrS aumenta $\geq 25\%$)

Fatores de risco	OD	I.C.95%	Valor do P
Idoso (idade≥ 65 anos)	1,02	0,59-1,78	0,93
Diabetes	3,5	1,92-6,36	<0,001
Sexo feminino	0,83	0,65-1,06	0,17
Obesidade (IMC≥ 30)	1,69	0,52-5,48	0,37
Magreza (IMC$< 18,5$)	0,52	0,2-1,37	0,18
Insuficiência Cardíaca	2,61	1,14-6,03	<0,03
Insuficiência Renal	1,22	0,45-3,36	0,6
Neoplasia	0,75	0,43-1,30	0,3
Anemia	0,81	0,47-1,41	0,47
PAM ≤ 80 mmHg	0,27	0,09-0,77	0,09







ARTIGO ORIGINAL – VERSÃO EM INGLÊS

INTRAVENOUS CONTRAST IN COMPUTERIZED TOMOGRAPHY AND IN THE DEVELOPMENT OF CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY

Luciano da Silva Selistre^I; Laura Fuchs Bahlis^{IV}, Cinthia Fonseca O'Keeffe^{IV}, Vandrea Carla de Souza^{III}; Mário Bernardes Wagner^{II}; João Rubião Hoefel Filho^{II}; David Saitovitch^{II}; Luciano Passamani Diogo^{II}

ABSTRACT

Background: Contrast-induced nephropathy (CIN) is the third leading cause of all hospital-acquired renal insufficiency. The incidence of and risk factors for CIN after tomography are, however, unknown at present. Methods and Results: The 400 consecutive patients who underwent tomography at São Lucas University Hospital from January 2007 to February 2008 were prospectively examined. The incidence of CIN defined as an absolute increase in serum creatinine (SCr) ≥ 0.5 mg/dl, a relative $\geq 25\%$ increase in SCr, and either an absolute or relative increase after CT were 4.0%, 13.8%, and 13.9%, respectively. Multivariate logistic models revealed that preexisting renal insufficiency, diabetes, cardiac insufficiency and the use of high-volume contrast were independently associated with an absolute increase in SCr ≥ 0.5 mg/dl. Female gender, underweight, and high-volume contrast usage were not independently associated with a relative $\geq 25\%$ increase and either an absolute or relative increase in SCr. Conclusions: Although the incidence of and risk factors for CIN after TC varied in the study population according to the definition of CIN, careful attention should be paid to patients who have risk factors identified by each definition of CIN.

Key Words: Tomography; Contrast-induced nephropathy; Risk factors;

BACKGROUND

The administration of radiocontrast is the third leading cause of acute renal insufficiency in hospitalized patients¹⁻¹⁴. The incidence of intravenous contrast-induced nephropathy (CIN), specifically in computed tomography (CT), is not fully set¹⁵⁻¹⁶. Less than 2% of the CIN research includes the use of intravenous contrast.^{8, 11, 16-19}

Several risk factors are associated with arterial infusion of contrast as diabetes, high doses of contrast, the elderly, chronic renal failure, female gender, multiple myeloma, liver diseases, kidney or heart failure, the spot of administration, use of nonsteroidal antiinflammatory drugs,¹⁹⁻²³. However, these factors are not well characterized in the use of intravenous contrast.¹⁶⁻¹⁷

Several ways of preventing CIN in CT have been tried, such as the usage of low osmolarity contrast, theophylline, acetylcysteine, mannitol, with poor results and no clinical significance^{4, 8, 15-19}.

This study aimed to prospectively evaluate, in a single center, hospitalized patients who underwent CT with intravenous contrast to identify the incidence of CIN and the classic risk factors such as diabetes, heart failure, stroke, obesity and gender. At the same time, it aimed to establish the volume of contrast and variation of renal function in those groups of individuals, either by using serum creatinine and the glomerular filtration rate (GFR) or formulas Crockoft-Gault and MDRD.

METHODS

Patients' Population and Selection Criteria

This is a Prospective Cohort Study which has allocated 400 patients at a single reference center (Hospital São Lucas PUCRS) with hospitalized individuals who underwent CT, which used contrast type *Telebrix 30 Laboratory Guebert* (ioxitalamic 59.285 g, meglumine 15.1 g/100 ml, iodine content of 300 mg / ml, osmolality of 1650 mOsm / kg H₂O), from January 01, 2007 to March 31, 2008.

The inclusion criteria for this study were: both genders over 18 years old, institutionalized patients whose hospital discharge was not predicted after 48 hours of contrast, and the ability to decide and sign the consent form. There was no loss during the study period. The study followed the principles in the Declaration of *Helsinki* and was approved by the Ethics Committee at PUCRS. All patients had signed consent forms before entering the study.

Carrying on the study

Patients were submitted to interviews and laboratory testing on the same day when they underwent CT. After 48 hours, laboratory investigations were repeated. Data were recorded by 2 different researchers.

There were recorded variables such as: age (which had been divided in two: over or under 65), gender, body mass index, body surface area, serum creatinine level, glomerular filtration rate that is estimated by the formulas Crockoft-Gault and MDRD ²², diabetes mellitus, mean arterial pressure measured during the examination, baseline serum creatinine higher than 1.5 mg / dl, history of heart failure according to NY criteria, neoplasia, contrast volume. Other data were collected from the patient's record during his stay in hospital.

The process of gathering data was carried on by two interviewers, three reviewers of medical records, two typists and a final reviewer. After the doubled entry, and in case of discrepancy between data entries, there was a new verification by the final reviewer.

Outcomes

The primary outcome which interested us was to check the absolute increase in serum creatinine ≥ 0.5 mg / dl (≥ 44.2 mol / L) and the increase of $\geq 25\%$ and the reduction in eGFR to 25% in 48 hours after the infusion of intravenous contrast. Secondary outcomes were to evaluate the association between diabetes, heart failure, obesity (BMI >30), underweight (BMI ≤ 18.5), female gender, neoplasia, anemia (hematocrit $<36\%$), serum creatinine over 1.5 mg / dl and age over 65 years old for incidence of CIN.

Statistical analysis

We analyzed the database of a prospective cohort study in the radiology department of Hospital São Lucas (PUCRS) which met the inclusion criteria, from January 01, 2007 to March 31, 2008. The database has undergone the process of double entry and then the processing of inconsistencies.

We used the *Kolmogorov-Smirnov test* to evaluate the normalization of quantitative data, but when such distribution was not a normal curve it was carried out a logarithmization of data.

All data are presented as percentages and averages. Comparisons between means were performed by using two-tailed T test or, in cases of multiple comparisons, by the "One-way ANOVA, and by Mann-Whitney or Fisher for comparisons between medians.

We have considered potential risks for CIN: diabetes mellitus (DM), neoplasia, anemia, heart failure (HF), stroke, obesity, underweight, renal insufficiency, female gender, and low blood pressure on examination. We have made the choice for dichotomization of the following factors: elderliness (≥ 65 versus <65 years), obese or non-obese ($\text{BMI} \geq 30$ or <30 kg / m²), underweight or not ($\text{BMI} <18.5$ or ≤ 18.5 kg / m²), renal function or not ($\text{SCr} \geq 1.5$ mg / dl versus <1.5 mg / dl), low blood pressure or not ($\text{MAP} <80$ mmHg or ≥ 80 mmHg), anemia or not ($\text{Ht} <36$ or $\geq 36\%$).

We used multivariate analysis with backward stepwise, referring the new variable to those previously reported. It was considered a significant value if $p < 0.05$. We used the software SPSS version 17 for Windows.

RESULTS

Baseline Clinical Characteristics

The baseline clinical characteristics of those 400 patients are listed in the table. This series had an average age of 59.21 ± 14.8 (Table 1), its proportion of elderly patients and male gender was 40.2% and 50.4% of all cases, predominantly Caucasian ethnicity at 80.5% (Table 1). The mean BMI, the obesity and underweight percentages were 24.36 ± 1.74 , 14.8% and 13.6%, respectively.

The prevalence of neoplasia, anemia, diabetes, heart failure and renal insufficiency was 62.6%, 50%, 18.2%, 7.5%, 7%, respectively. The mean arterial pressure at the moment of examination was found at average of 91.56 ± 11.25 mmHg, and in 18.2% of patients it was found less than or equal to 80 mmHg.

Procedures and variation in renal function

The average volume of contrast was 139.1 ± 31.2 ml. After correction according body surface area, we obtained 81.02 ± 2.06 ml / m². In this population, we noticed a 25% increase of baseline serum creatinine in 13% (61) of cases and an absolute increase of 0.5 mg / dl in only 3% (15) of patients (Table 2).

When we verified a decrease in 25% of estimated GFR by CG and MDRD formulas, we also found an incidence of 9.2% and 13%, respectively, after the contrast.

Univariate analysis and the impact on renal function fluctuation

In order to assess the impact of contrast volume, which was corrected according to patient's body surface area and absolute variation of endogenous creatinine, in this population, we verified an increase in creatinine up to 13% per 100 ml of intravenous

contrast agent per m² SC (p = 0.046). Diabetes and heart failure showed an increase of 14% (p <0.001) and 11% (p = 0.04), respectively. However, in patients with renal function greater than 1.5 mg / dl and among the elderly, there has not been shown such an impact with that dose of contrast (p = 0.52) (Table 3).

We have found statistical significance (p = 0.07), for the whole population, towards the absolute increase of 0.1 mg / dl serum creatinine per 100 ml of contrast agent injected. But patients with diabetes and heart failure statistically remained as impact factors for contrast nephrotoxicity which ranged from 0.13 mg / dl (p <0.001), to 0.11 mg / dl (p = 0.02) (table 4).

We noticed that both GFR estimative with CG (Table 5) and MDRD (Table 6) possessed significant difference with a reduction of 8 ml (p <0.04) after the use of contrast in 48 hours. Regarding risk factors, only diabetes has shown a significant drop in the formulas CG 7 ml (p <0.005) and MDRD 8 ml (p <0.007).

Multivariate Analysis

After using intravenous contrast in CT, we related the absolute increase in Cr_≥ 0.5 mg / dl (Table 7) and 25% (Table 8) to the following factors: the elderly, diabetes, female gender, obesity, thinness, heart failure, renal insufficiency, neoplasia, anemia and mean arterial pressure at ≤80 mmHg.

Multivariate analysis has revealed a relation to the absolute increase in Cr_≥ 0.5 mg / dl among the elderly (OR 6.27, CI 95% 1.74-22.57, p = 0.002), patients with diabetes (OR 10.22 95% CI 3.37-30.92, p <0.001), heart failure (OR 13.77, CI 95% 4.6-41.3, p <0.001), and renal failure (OR 11 CI 95% 3.60-33.61, p <0.001) ((Table 7).

The variation of Cr, in 25% after CT, was related to patients with diabetes (OR 3.5, CI 95% 1.92-6.36, p <0.001), heart failure (OR 2.61, 95 1.14-6.03%, p <0.031). However,

no statistically significant change has been found among the elderly and the ones with renal insufficiency (Table 8).

Regardless of reports in medical literature, no differences were found concerning female gender, obesity, low weight, neoplasia, $MAP \leq 80$ mmHg, and anemia in any of the classical measures of NIC (Tables 7 and 8).

DISCUSSION

Using contrast has been considered one of the most common causes of acute renal failure. Medical literature richly discusses the incidence of CIN, as it has been evidenced by articles published since the decade of 1950s²⁸. The analysis of NIC mainly comes from angiographic studies, amounting to a percentage higher than 98%^{2, 6, 8, 17}. Nevertheless, there are few studies that analyze the NIC with intravenous contrast.

Medical literature advises that risk factors for the group of patients undergoing CT are the same as those in angiographic studies. There are two early studies which were carried on with control groups for observing fluctuations in serum creatinine¹⁴. Both articles clearly show no relevant findings on the use of intravenous contrast.

Estimates inflate the risk of CIN if they had been originated from studies in patients who have undergone cardiac catheterization. Cardiac catheterization may have imposed embolic events. In addition, after catheterization, hematomas may be formed in the retroperitoneum, producing renal hypoperfusion.^{2-8, 16-17, 27, 29-40} Even among the radiologist there is no consensus on the incidence, risk factors, and preventive measures for CIN in CT^{2, 16, 41}.

It has been suggested that the hepatic metabolism of intravenous contrast would produce protection against CIN, mainly reducing the action of releasing endothelin^{16, 42}.

⁸ A recent study shows that patients with cirrhosis have a higher incidence of CIN when undergoing CT¹⁰.

Some series of former studies have described a relatively low incidence of CIN in hospitalized patients, independently from the severity of patient's clinical retrospect, after using contrast in CT. Nevertheless, even when considering the severity of patient's clinical retrospect there has been a risk of CIN in CT with fluctuating serum creatinine^{5-6, 8, 11}.

¹⁶. Another study has confirmed that variation not only in the dosage of serum creatinine, but also in the filtration rate estimated by the formulas ⁴³. Some of the analyzed factors, such as required ICU treatment, trauma, stroke, pulmonary thromboembolism, neoplasia, have been related to a significant increase in CIN ^{5, 9-10, 18, 26, 30-32, 37-39}.

A limited number of studies have shown the association between volume of intravenous contrast and high serum creatinine ^{3, 16}. Our study can demonstrate the risk of loss in renal function, either by checking serum creatinine or using formulas with intravenous contrast, especially among patients with diabetes, kidney failure and heart failure.

Most studies, including this one, have been performed in hospitalized patients. They describe an association of CIN to several levels of comorbidities in hospitalized individuals such as atherosclerosis, hypertension, diabetes, and the use of nephrotoxic drugs. Those factors are well-known as being inherent to NIC. We have found incidence of CIN at 13% for the percentage variation in Cr. In medical literature, recent data have evaluated incidence ranging from 1% to over 30% for patients undergoing CT.

The limitations of our study are mainly related to the fact of being performed at a single center as well as the impossibility of monitoring these patients 48 hours after the examination to determine other possible outcomes such as mortality. Another factor is the large number of patients with neoplasia and anemia.

CONCLUSION

Despite the difficulties due to the variability of this population, this study is one of the few prospective studies that have shown the use of intravenous contrast as a variation factor to renal function. This condition is stronger in patients with diabetes and heart failure. Besides that, the elderly and those presenting impaired renal function, on the examination day, are at higher risk for CIN.

References

1. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989;320:143-9.
2. Reddan D, Fishman EK. Radiologists' knowledge and perceptions of the impact of contrast-induced nephropathy and its risk factors when performing computed tomography examinations: a survey of European radiologists. *Eur J Radiol* 2008;66:235-45.
3. Shetty AN, Bis KG, Vyas AR, Kumar A, Anderson A, Balasubramaniam M. Contrast volume reduction with superior vena cava catheter-directed coronary CT angiography: comparison with peripheral i.v. contrast enhancement in a swine model. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:W247-54.
4. Thomsen HS, Morcos SK, Erley CM, et al. The ACTIVE Trial: comparison of the effects on renal function of iomeprol-400 and iodixanol-320 in patients with chronic kidney disease undergoing abdominal computed tomography. *Invest Radiol* 2008;43:170-8.
5. Abujudeh HH, Gee MS, Kaewlai R. In emergency situations, should serum creatinine be checked in all patients before performing second contrast CT examinations within 24 hours? *J Am Coll Radiol* 2009;6:268-73.
6. Bruce RJ, Djamali A, Shinki K, Michel SJ, Fine JP, Pozniak MA. Background fluctuation of kidney function versus contrast-induced nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:711-8.
7. Goldfarb S, McCullough PA, McDermott J, Gay SB. Contrast-induced acute kidney injury: specialty-specific protocols for interventional radiology, diagnostic computed tomography radiology, and interventional cardiology. *Mayo Clin Proc* 2009;84:170-9.

8. Heinrich MC, Haberle L, Muller V, Bautz W, Uder M. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2009;250:68-86.
9. Holmquist F, Hansson K, Pasquariello F, Bjork J, Nyman U. Minimizing contrast medium doses to diagnose pulmonary embolism with 80-kVp multidetector computed tomography in azotemic patients. *Acta Radiol* 2009;50:181-93.
10. Lodhia N, Kader M, Mayes T, Mantry P, Maliakkal B. Risk of contrast-induced nephropathy in hospitalized patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2009;15:1459-64.
11. Thomsen HS, Morcos SK. Risk of contrast-medium-induced nephropathy in high-risk patients undergoing MDCT--a pooled analysis of two randomized trials. *Eur Radiol* 2009;19:891-7.
12. Band RA, Gaieski DF, Mills AM, et al. Discordance between serum creatinine and creatinine clearance for identification of ED patients with abdominal pain at risk for contrast-induced nephropathy. *Am J Emerg Med* 2007;25:268-72.
13. Anto HR, Chou SY, Porush JG, Shapiro WB. Infusion intravenous pyelography and renal function. Effect of hypertonic mannitol in patients with chronic renal insufficiency. *Arch Intern Med* 1981;141:1652-6.
14. Cramer BC, Parfrey PS, Hutchinson TA, et al. Renal function following infusion of radiologic contrast material. A prospective controlled study. *Arch Intern Med* 1985;145:87-9.
15. Heller CA, Knapp J, Halliday J, O'Connell D, Heller RF. Failure to demonstrate contrast nephrotoxicity. *Med J Aust* 1991;155:329-32.
16. Katzberg RW, Lamba R. Contrast-induced nephropathy after intravenous administration: fact or fiction? *Radiol Clin North Am* 2009;47:789-800, v.

17. Rao QA, Newhouse JH. Risk of nephropathy after intravenous administration of contrast material: a critical literature analysis. *Radiology* 2006;239:392-7.
18. Haveman JW, Gansevoort RT, Bongaerts AH, Nijsten MW. Low incidence of nephropathy in surgical ICU patients receiving intravenous contrast: a retrospective analysis. *Intensive Care Med* 2006;32:1199-205.
19. Katzberg RW, Haller C. Contrast-induced nephrotoxicity: clinical landscape. *Kidney Int Suppl* 2006:S3-7.
20. Lee JK, Warshauer DM, Bush WH, Jr., McClennan BL, Choyke PL. Determination of serum creatinine level before intravenous administration of iodinated contrast medium. A survey. *Invest Radiol* 1995;30:700-5.
21. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995;47:254-61.
22. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
23. Najjar M, Hamad A, Salameh M, Agarwal A, Feinfeld DA. The risk of radiocontrast nephropathy in patients with cirrhosis. *Ren Fail* 2002;24:11-8.
24. Dorio PJ, Lee FT, Jr., Henseler KP, et al. Using a saline chaser to decrease contrast media in abdominal CT. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:929-34.
25. Nyman U, Almen T, Aspelin P, Hellstrom M, Kristiansson M, Sterner G. Contrast-medium-Induced nephropathy correlated to the ratio between dose in gram iodine and estimated GFR in ml/min. *Acta Radiol* 2005;46:830-42.
26. Cheruvu B, Henning K, Mulligan J, et al. Iodixanol: risk of subsequent contrast nephropathy in cancer patients with underlying renal insufficiency undergoing diagnostic computed tomography examinations. *J Comput Assist Tomogr* 2007;31:493-8.

27. Kuhn MJ, Chen N, Sahani DV, et al. The PREDICT study: a randomized double-blind comparison of contrast-induced nephropathy after low- or isoosmolar contrast agent exposure. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:151-7.
28. Bartels ED, Brun GC, Gammeltoft A, Gjorup PA. Acute anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis. *Acta Med Scand* 1954;150:297-302.
29. Detrenis S, Meschi M, del Mar Jordana Sanchez M, Savazzi G. Contrast medium induced nephropathy in urological practice. *J Urol* 2007;178:1164-70.
30. Krol AL, Dzialowski I, Roy J, et al. Incidence of radiocontrast nephropathy in patients undergoing acute stroke computed tomography angiography. *Stroke* 2007;38:2364-6.
31. Lameire N. Contrast-induced nephropathy in the critically-ill patient: focus on emergency screening and prevention. *Acta Clin Belg Suppl* 2007:346-52.
32. Mitchell AM, Kline JA. Contrast nephropathy following computed tomography angiography of the chest for pulmonary embolism in the emergency department. *J Thromb Haemost* 2007;5:50-4.
33. Sandstede JJ, Roth A, Machann W, Kaupert C, Hahn D. Evaluation of the nephrotoxicity of iodixanol in patients with predisposing factors to contrast medium induced nephropathy referred for contrast enhanced computed tomography. *Eur J Radiol* 2007;63:120-3.
34. From AM, Bartholmai BJ, Williams AW, McDonald FS. Iodixanol compared to iohexol for contrast procedures: a case-matched retrospective cohort study. *Acta Radiol* 2008;49:409-14.
35. Heiken JP. Contrast safety in the cancer patient: preventing contrast-induced nephropathy. *Cancer Imaging* 2008;8 Suppl A:S124-7.

36. Herts BR, Schneider E, Poggio ED, Obuchowski NA, Baker ME. Identifying outpatients with renal insufficiency before contrast-enhanced CT by using estimated glomerular filtration rates versus serum creatinine levels. *Radiology* 2008;248:106-13.
37. Hipp A, Desai S, Lopez C, Sinert R. The incidence of contrast-induced nephropathy in trauma patients. *Eur J Emerg Med* 2008;15:134-9.
38. Langner S, Stumpe S, Kirsch M, Petrik M, Hosten N. No increased risk for contrast-induced nephropathy after multiple CT perfusion studies of the brain with a nonionic, dimeric, iso-osmolal contrast medium. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1525-9.
39. Mehdiratta M, Schlaug G, Kumar S, Caplan LR, Selim M. Reducing the delay in thrombolysis: is it necessary to await the results of renal function tests before computed tomography perfusion and angiography in patients with code stroke? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008;17:273-5.
40. Nyman U, Elmstahl B, Leander P, Almen T. Iodine contrast media doses equal-attenuating with gadolinium chelates at CT-aortography may have less risk of contrast-induced nephropathy and no risk of nephrogenic systemic fibrosis in azotaemic patients! *Eur Radiol* 2008;18:2013-4.
41. Elicker BM, Cypel YS, Weinreb JC. IV contrast administration for CT: a survey of practices for the screening and prevention of contrast nephropathy. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:1651-8.
42. Gleeson TG, Bulugahapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:1673-89.
43. Herts BR, Schneider E, Obuchowski N, Poggio E, Jain A, Baker ME. Probability of reduced renal function after contrast-enhanced CT: a model based on serum creatinine level, patient age, and estimated glomerular filtration rate. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:494-500.

Table 1 – Demographic data for 400 patients undergone CT

Characteristics	Patients (N=400)
Age (years)	59.22±14.8
Elderly (age≥65 years)	162 (40.5%)
Female gender	198 (49.1%)
Ethnicity	
White	322 (80.5%)
Mulata¹	48 (12%)
Afro-Brazilian	29 (7.3%)
Asian-Brazilian	01 (0.2%)
Body Mass Surface (m²)	1.74 (±0.21)
BMI (kg/m²)	24.36 (±1.74)
Obesity (BMI ≥ 30)	59 (14.8%)
Underweight (BMI<18.5)	54 (13.6%)
Creatinine (mg/dl)	0.96±0.38
Renal insufficiency (SCr≥1.5 mg/dl)	28 (7%)
Diabetes	73 (18.2%)
Heart Failure (NYHA I/II/III/IV)	30 (7.5%)
Stroke	24 (6%)
Neoplasia	249 (62.6%)
Anemia (Ht < 36%)	200 (50%)
MAP (mmHg)	91.56±11.25
MAP ≤ 80 mmHg	73 (18.2%)

¹ Mulata is a woman who belongs to mixed ethnicity that results from the meeting between Afro and European descendents. (TN)

Table - 2 Contrast Volume and Renal Function

Contrast volume (ml)	139 \pm 31.2
Correction by body surface area (ml/m²)	81.02 \pm 2.06
Creatinine (mg/dl)	N=400
Baseline	0.96 \pm 0.38
48 hours	1.0 \pm 0.47
C.G.(ml/min)	
Baseline	93.43 \pm 14.8
48 hours	91.95 \pm 14.8
M.D.R.D (ml/min)	
Baseline	88.02 \pm 14.8
48 hours	86.46 \pm 14.8
Occurrence of CIN	
SCr increases \geq0,5 mg/dl	15 (3%)
SCr increases \geq25%	61 (13%)
C.G.<25%	37 (9.2%)
M.D.R.D.<25%	52 (13%)

Table - 3 Impact on serum creatinine variation (percentage per 100 ml of contrast)

Comorbidities	Percentage	P
Contrast concentration	+1.0%	0.04
Diabetes	+14%	<0.001
Heart Failure	+12%	0.04
SCr \geq1.5 mg/dl	-5.0%	0.4
Elderly	-3.0%	0.2

Table - 4 Impact on serum creatinine variation in mg/dl per 100 ml of contrast

Comorbidities	SCr (mg/dl)	P
Contrast concentration	+0.1	0.07
Diabetes	+0.13	<0.001
Heart failure	+0.12	0.01
SCr \geq1.5 mg/dl	+0.02	0.7
Elderly	-0.02	0.5

Table - 5 Impact on variation of estimated GFR (C.G) per 100 ml of contrast

Comorbidities	GFR (ml/min)	P
Contrast concentration	-8.0	0.04
Diabetes	-7.0	<0.005
Heart failure	-3.0	0.2
SCr\geq1.5 mg/dl	+2.0	0.5
Elderly	+3.0	0.2

Table – 6 Impact on variation of percentage in the estimated GFR (by M.D.R.D) per 100 ml of contrast

Comorbidities	GFR(ml/min)	P
Contrast concentration	-8.0	0.04
Diabetes	-8.0	<0.007
Heart failure	-5.0	0.1
SCr\geq1.5 mg/dl	3.0	0.2
Elderly	4.0	0.5

Table- 7 Risk factors with multivariate adjustment to NIC (SCr increases ≥ 0.5 mg/dl)

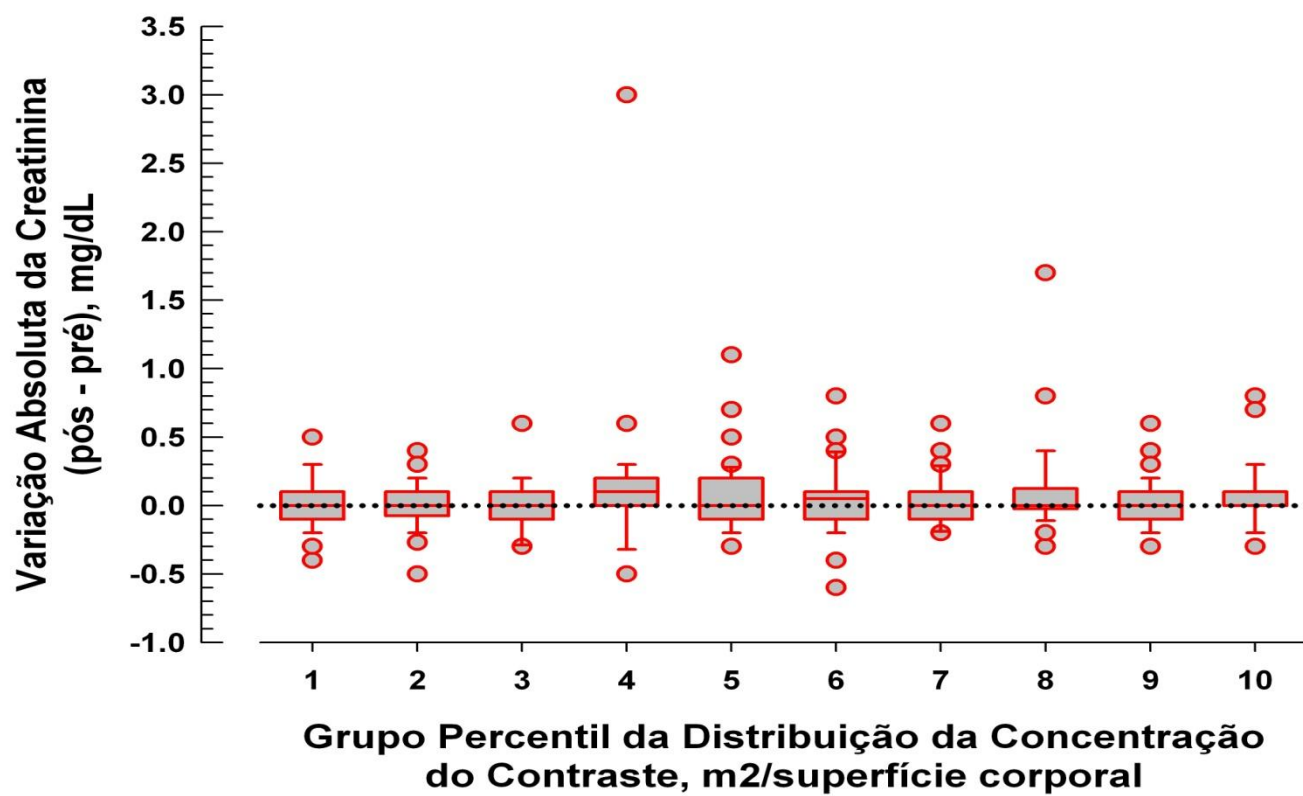
Risk factors	OR	CI 95% Low High	P
Elderly (age ≥ 65 years)	6.27	1.74-22.6	0.002
Diabetes	10.22	3.37-30.92	<0.001
Females	0.9	0.32-2.52	0.83
Obesity (BMI ≥ 30)	1.45	0.4-5.32	0.57
Thinness (BMI < 18.5)	0.86	0.82-0.89	0.2
Heart failure	13.77	4.6-41.3	<0.001
SCr ≥ 1.5 mg/dl	11	3.60-33.61	<0.001
Neoplasia	0.38	0.13-1.1	0.06
Anemia	0.65	0.23-1.87	0.45
MAP ≤ 80 mmHg	0.30	0.4-2.36	0.32

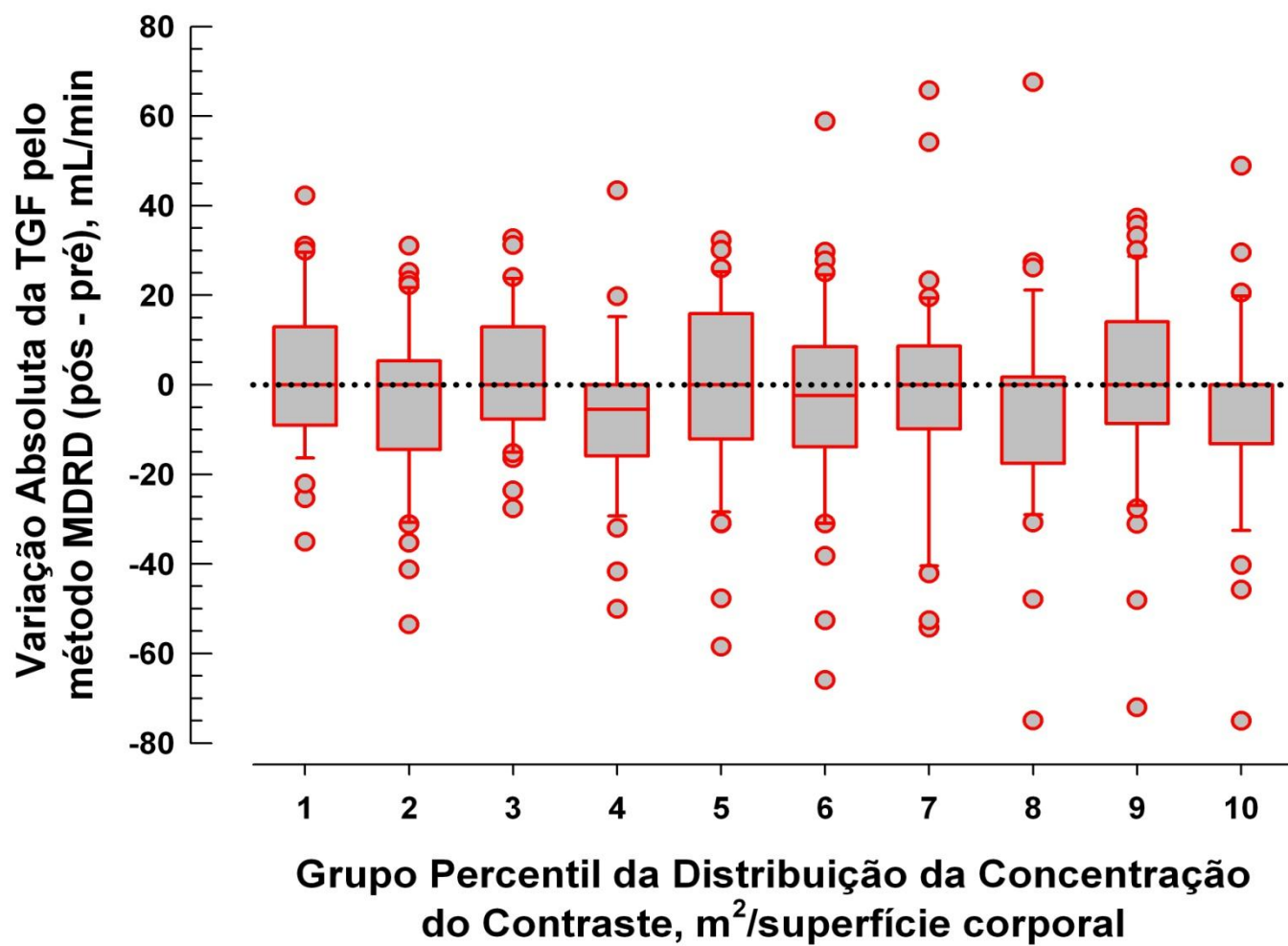
Table- 8 Risk factors with multivariate adjustment to NIC (SCr increases $\geq 25\%$)

Risk factors	OR	CI 95%	P
Elderly (age ≥ 65 years)	1.02	0.59-1.78	0.93
Diabetes	3.5	1.92-6.36	<0.001
Female gender	0.83	0.65-1.06	0.17
Obesity (BMI ≥ 30)	1.69	0.52-5.48	0.37
Underweight (BMI < 18.5)	0.52	0.2-1.37	0.18
Heart failure	2.61	1.14-6.03	<0.03
Renal insufficiency	1.22	0.45-3.36	0.6
Neoplasia	0.75	0.43-1.30	0.3
Anemia	0.81	0.47-1.41	0.47
MAP ≤ 80 mmHg	0.27	0.09-0.77	0.09

2

² Y axis – Absolute Variation of Creatinine (after – before) mg/dl
X axis – Percentage Group of Contrast Concentration Distribution, m²/body surface

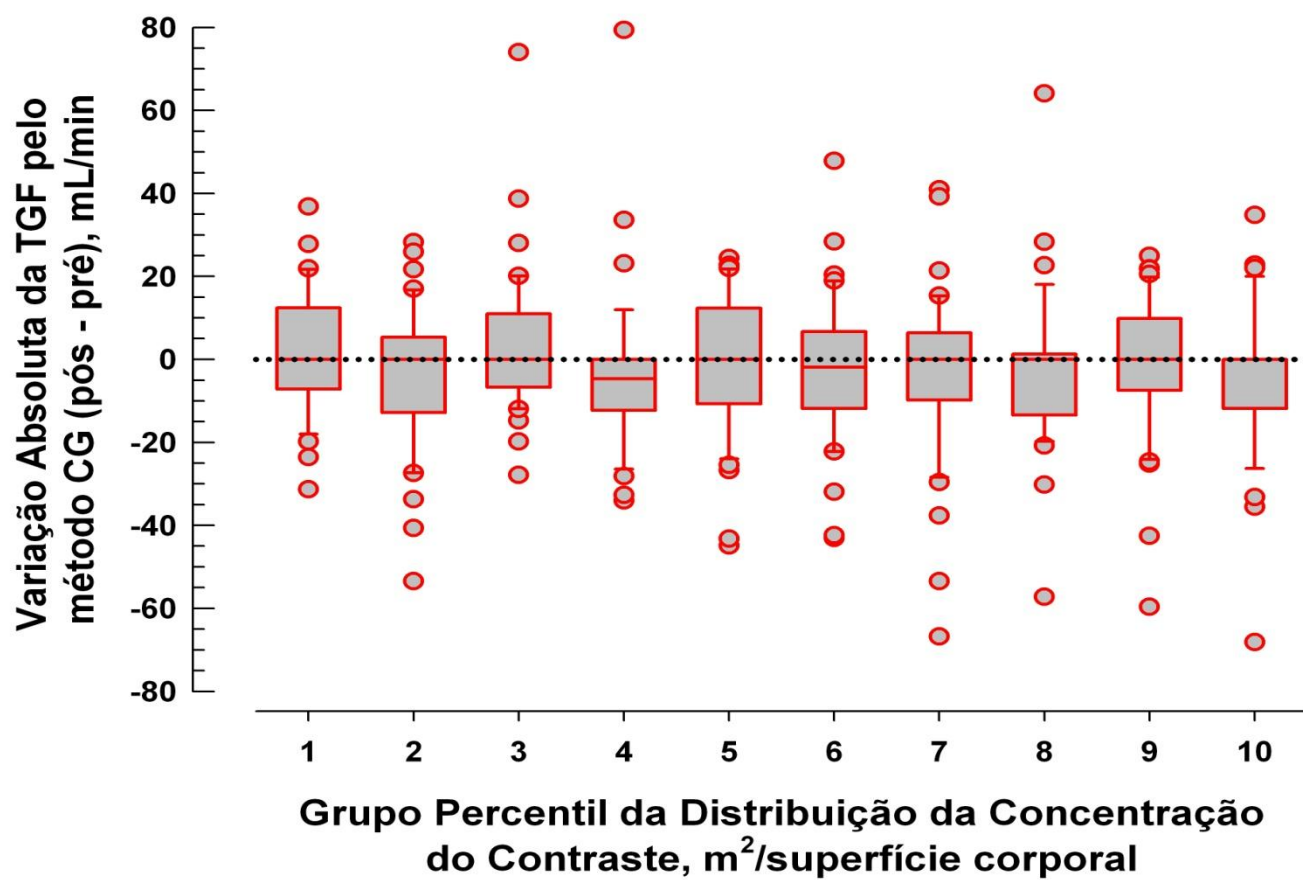




3

³ Y axis – Absolute Variation of GFR by MDRD (after – before) mL/min

X axis – Percentage Group of Contrast Concentration Distribution, m²/body surface



4

⁴ X axis – Absolute Variation of GFR by CG (after – before) mL/min
 Y axis – Percentage Group of Contrast Concentration Distribution, m²/body surface

ANEXOS

Dear Hebbert Y. Kressel, MISQ Editor, *Radiology*

Prudential Tower
800 Boylston St, 15th floor
Boston, MA 02199
e-mail: radiology@rsna.org
617-236-7376

EDITORIAL OFFICE

I would like to submit the attached manuscript, "*Intravenous Contrast in Computerized Tomography and in the development of Contrast-induced Nephropathy*," for consideration for possible publication in the Research Articles section of *Radiology*.

The authors have no conflict of interest with any of the authors of the paper being submitted.

This paper (or closely related research) has not been published or accepted for publication. It is not under consideration at another journal or at *Radiology*. No other papers using the same data set have been published. (NOTE: If other papers using the data set have been published, please indicate the differences between the submitted paper and the other published papers.)

Sincerely,

Luciano da Silva Selistre

Adelino Roldo, 310
Universidade de Caxias do Sul
Caxias do Sul, RS 95052-020

Brazil

phone: 55 54 91224798
fax: 55 54 32022540
e-mail: selistre71@gmail.com

RADIOLOGY Transfer of Copyright and Certification Agreement

Manuscript No. RAD-10-0825

Complete copyright to the article entitled: INTRAVENOUS CONTRAST IN COMPUTERIZED TOMOGRAPHY AND IN THE DEVELOPMENT OF CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY

is hereby transferred to the Radiological Society of North America, effective if and when the article is accepted for publication in Radiology, printed or electronic format. (In the case of authors who are officers or employees of the U.S. government, RSNA recognizes that works prepared by them as part of their official duties are in the public domain.)

For authors whose research was funded by the National Institutes of Health, the RSNA grants the authors permission to provide a copy of the accepted manuscript to NIH and encourages, but does not require, them to specify a release date of 12 months after the publication date.

Authors reserve the following rights:

1. Other than copyright, all proprietary rights including patent rights relating to the subject matter of the article.
2. The license for personal use in lectures, lecture notes, and exhibits.

req Please return this form as soon as possible. The signed statement must be received by the Editor before the manuscript can be processed for publication.

1. All authors certify that this material or similar material has not been and will not be submitted by them or by colleagues in their institution to any other publication prior to its appearance in Radiology.
2. All authors certify that they have read the Publication Information for Authors found in the most recently published issue of Radiology at the time the manuscript is submitted. They further certify their understanding of and compliance with the various requirements found therein, in particular those relating to authorship and redundant publication and potential sanctions for redundant publication.
3. All authors certify that they have submitted all required permissions and that all required statements have been inserted in the text where appropriate.
4. All authors certify that all individuals who have met the ICMJE criteria for authorship of this manuscript have been listed as authors. All authors further certify that they have read the final version of the manuscript being submitted for peer review and approve it for submission and possible publication. All authors agree with placement of authors in the author listing.
5. All authors certify that the Editor may correspond with the designated corresponding author regarding acceptance, rejection, revision of the manuscript and that the corresponding author is responsible for informing all other authors of the same.
6. All authors certify that responses, revisions received by the Editor from the designated corresponding author will be treated as if from all authors and that the corresponding author is responsible for informing all other authors of the same.
7. All authors certify that: (must check one) (Please see Publication Information for Authors for explanation.)

they have no direct or indirect financial interest in the products under investigation or subject matter discussed in this manuscript, or

one or more (please name) authors do have a direct or indirect financial interest in the products under investigation or subject matter discussed in this manuscript. A separate statement is below that details this proprietary interest, and the authors hereby grant permission to publish this information or an appropriate summary thereof with the manuscript if the manuscript is published.

Insert statement here:

req By clicking here you agree to the terms and conditions detailed above.

req Please type your full name:

LUCIANO DA SILVA SELISTRE

RADIOLOGY



**INTRAVENOUS CONTRAST IN COMPUTERIZED TOMOGRAPHY
AND IN THE DEVELOPMENT OF CONTRAST-INDUCED
NEPHROPATHY**

Journal:	<i>Radiology</i>
Manuscript ID:	RAD-10-0825
Manuscript Type:	Original Research
Manuscript Categorization Terms:	Adults < 1. SUBJECT MATTER, CT < 2. MODALITIES/TECHNIQUES, Complications < 6. TOPICS, Epidemiology < 7. METHODOLOGY, Outcomes Analysis < 7. METHODOLOGY, Statistics < 7. METHODOLOGY, Contrast Agents-Intravenous < 6. TOPICS, Kidney < 5. STRUCTURES



Radiologia Brasileira

Colégio Brasileiro de Radiologia
Av. Paulista, 37 - 7º andar - conjunto 71
Bela Vista - São Paulo - SP
01311-000
Tel.: (55 11) 3372-4544

São Paulo, sábado, 19 de dezembro de 2009

Ilmo(a) Sr.(a)
Prof(a), Dr(a) LUCIANO DA SILVA SELISTRE

Referente ao código de fluxo: **829**
Classificação: **Artigos de Revisão**

Informamos que recebemos a CORREÇÃO do manuscrito epígrafe, que será reanalisado pelos revisores com vistas a publicação na **Radiologia Brasileira**. Por favor, para qualquer comunicação sobre este manuscrito, cite o número de referência indicado acima.

Obrigado por submeter seu trabalho na Radiologia Brasileira.

Atenciosamente,

Edson Marchiori / Giovanni Guido Cerri
Editores da **Radiologia Brasileira**



Brasil - São Paulo, 5/5/2010

RB
Radiologia Brasileira

Cód Fluxo:	829
Título:	NEFROPATIA DO CONTRASTE: MANEJO PREVENTIVO

O(s) autor(es) do artigo, como aqui especificado, por este meio, transfere a Radiologia Brasileira (RB) todos os direitos autorais, título e interesses que o autor tenha, ou possa vir a ter pelo artigo e qualquer revisão ou versões dele, incluindo, mas não limitado, o direito exclusivo para imprimir, publicar e vender o artigo em todo o mundo, em todos os idiomas e em todas as mídias.

Este acordo será considerado efetivo e válido se e quando o artigo for aceito para publicação. Se o artigo contiver qualquer material protegido por direito autoral de terceiros, o(s) autor(es) entregará(ão) a RB permissão, por escrito, do titular dos direitos autorais para reproduzir tal material no artigo. O(s) autor(es) garante ser o detentor da titularidade do artigo; não ter concedido ou cedido qualquer direito do artigo para qualquer outra pessoa ou entidade; ser o artigo passível de requisição de direitos autorais, por seu autor; não infringir qualquer direito autoral, marca registrada ou patente; não invadir o direito de privacidade ou publicidade de qualquer pessoa ou entidade; não conter qualquer assunto difamatório; serem verdadeiras as declarações afirmadas como fatos ou estarem baseadas em pesquisa razoável para atingir precisão; e, finalmente, até onde é de seu conhecimento, que nenhuma fórmula, procedimento, ou prescrição contidas no artigo causarão dano se usados ou seguidos conforme advertências e/ou instruções contidas no artigo.

O(s) autor(es) indenizará a RB contra qualquer custo, despesas ou danos que a RB possa incorrer ou para os quais a RB possa se tornar sujeita como resultado de eventuais omissões destas garantias. Estas representações e garantias poderão ser estendidas a terceiros pela RB.

LUCIANO DA SILVA SELISTRE

CPF: 66678803000

Cargo: PROFESSOR AUXILIAR DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL (UCS), CHEFE DO SERVIÇO DE NEFROLOGIA DO HOSPITAL GERAL DE CAXIAS DO SUL

JOÃO RUBIÃO HOEFEL FILHO

CPF:

Cargo: PROFESSOR ASSISTENTE DA FACULDADE DE MEDICINA DA PONTIFÍCIA DA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL (PUCRS), MÉDICO-RADIOLOGISTA DO HOSPITAL SÃO LUCAS DE PORTO ALEGRE DA PUCRS

LUCIANO PASSAMANI DIOGO

CPF:

Cargo: PROFESSOR ADJUNTO DA FACULDADE DE MEDICINA PONTIFÍCIA CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL (PUCRS), CHEFE DA EMERGÊNCIA DO HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUCRS.

VANDREA CARLA DE SOUZA

CPF:

Cargo: MÉDICA NEFROLOGISTA PEDIÁTRICA DO HOSPITAL GERAL DE CAXIAS DO SUL (UCS)

DAVID SAITOVITCH

CPF:

Cargo: PROFESSOR ADJUNTO NA FACULDADE DE MEDICINA DA PONTIFÍCIA CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL (PUCRS), MÉDICO-NEFROLOGISTA DO HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUCRS.