

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES
RESIDÊNCIA MÉDICA EM CLÍNICA MÉDICA**

**LESÃO RENAL AGUDA INDUZIDA POR CONTRASTES IODADOS
REVISÃO DA LITERATURA**

VINÍCIUS BORTOLOTI PÉTERLE

**VITÓRIA, ES
2012**

VINÍCIUS BORTOLOTI PÉTERLE

**LESÃO RENAL AGUDA INDUZIDA POR CONTRASTES IODADOS
REVISÃO DA LITERATURA**

Monografia apresentada ao Programa de
Residência Médica de Clínica Médica da
Universidade Federal do Espírito Santo
como requisito parcial pra conclusão do
programa de Residência Médica
Orientador: Gustavo Lúcio de Gomes
Souza

VITÓRIA, ES

2012

Péterle, Vinícius

Lesão renal aguda induzida por contrastes iodados: Revisão de Literatura / Vinícius Bortoloti Péterle – 2012

f.

Registro nº

Orientador: Gustavo Lucio Gomes de Souza

Monografia (programa de residência médica em clínica médica) – Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

- 1. Lesão Renal Aguda**
- 2. Meios de contraste iodados**
- 3. Revisão**

**A Deus por esta oportunidade
de crescimento moral e intelectual
Aos meus pais, José e Martha
pela introdução nesta vida
e pelos valores a mim ensinados
Aos colegas residentes
parceiros nesta trincheira
Aos preceptores,
pelos exemplos e conhecimentos
verdadeiros guias em dias de trevas
Aos amigos e parentes antigos
Aos amigos e parentes novos
grandes fontes de esperança
Aos pacientes
objeto de estudo, e fonte de conhecimentos
antes inimagináveis
À Fezinha,
que através de seu amor
me levou ao caminho da felicidade!**

**“ ... A luz está convosco por um pouco de tempo.
Andai enquanto ainda tendes luz
para que as trevas não vos apanhem;
pois quem anda nas trevas não sabe para onde vai...”**
Jesus Cristo – João 12:35

RESUMO

A Lesão renal aguda (LRA) induzida por meios de contrastes iodados é uma doença de incidência crescente nos últimos anos, parte pelo aumento da frequência com que tais procedimentos são indicado, e, principalmente, pelo aumento da incidência de seus fatores de risco.

Os indivíduos que sofrem esta doença apresentam aumento global na taxa de mortalidade de duas a três vezes, no tempo de internação hospitalar, na indicação de terapia renal substitutiva e, por conseguinte, nos custos. Ainda é incerto o impacto ao longo prazo sobre o desenvolvimento da doença renal crônica.

O principal mecanismo fisiopatológico desta entidade é o desenvolvimento de hipóxia nos túbulos renais (absoluta e relativa). Participam deste processo, a formação local de radicais livres e espécies reativas derivadas do oxigênio, a hiperviscosidade sanguínea, vasoconstricção local, que resulta do desbalanço de fatores vasodilatadores e vasoconstritores na região medular do rim. Estes elementos são determinados por fatores sistêmicos, fatores intrínsecos ao rim e pelo volume e tipo contraste utilizado no procedimento.

Os estudos sobre o tema apresentam resultados conflitantes, em grande parte, pela dificuldade em estabelecer comparações entre eles, devido a heterogeneidade de seus desenhos. Contudo, nos últimos anos muito se avançou no conhecimento dos determinantes moleculares envolvidos, ainda que com pouca aplicabilidade clínica.

Não há medida terapêutica eficaz esta nefropatia, de forma que a maioria dos esforços se concentra em medidas efetivas de profilaxia, que geralmente fundamentam-se em expansão volêmica endovenosa.

Palavras chave: “Lesão renal aguda induzida por meios de contraste iodados”, “Nefropatia por contraste”, “salina 0,9%”, “solução bicarbonatada”, “agentes radiológicos de contraste iodados”

ABSTRACT

Acute kidney injury induced by iodinated contrast agents is an illness of increasing incidence in recent years, part because the increase of the frequency with that such procedures are indicated, and, mainly, for the increase of the incidence of its factors of risk.

The individuals that suffer this injury present around two or three times bigger mortality rate, a growth of hospital internment, indication of renal therapy substitute and, therefore, in the costs. There's no knowledge about how could this sickness act for development of the chronic renal illness.

The main pathway of injury is the development of absolute and relative hypoxia of the renal medulla. There's local formation of free radicals and reactive species derivatives of the oxygen, the sanguineous hyperviscosity, local vasoconstriction, that results of desbalance of factors vasodilators and vasoconstrictors in this region. These elements are determined by systemic factors, intrinsic factors from the kidney and for the volume and type of contrast used in the procedure.

The studies on the subject present resulted conflicting, it results of the difficulty in establishing comparisons between them, due the great differences of its design, however, in recent years there were many advances in the knowledge of determinative molecular of the injury, but with few applicable results to the practical daily doctor .

There's no therapeutic drug efficient this injury, actually, great part of the efforts concentrates in profilactic methods, that generally volemic expansion.

Words key: "Induced acute renal Injury for iodinated agents of contrast", "Nephropathy", "saline 0.9%", "solution bicarbonate", "iodinated radiological agents of contrast"

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Variação da incidência de lesão renal por contraste iodado conforme a definição utilizada14
- Figura 2 - Variabilidade na detecção da nefropatia por contraste iodado de acordo com o momento de dosagem de creatinina sérica após o procedimento15
- Figura 3 – Pressão parcial de O₂ na medula e no córtex renal após exposição a contraste iodado25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação dos agentes de contraste iodados	21
---	----

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	11
2 – METODOLOGIA	13
3 – DEFINIÇÃO	14
4 – EPIDEMIOLOGIA	17
5 – FISIOPATOLOGIA DA LESÃO RENAL AGUDA INDUZIDA POR CONTRASTE	19
A. FARMACOLOGIA BÁSICA DOS MEIOS DE CONTRASTE IODADOS	19
B. MANIPULAÇÃO RENAL DOS MEIOS DE CONTRASTE IODADOS	21
C. PATOGÊNESE E FISIOPATOLOGIA DA LESÃO RENAL AGUDA INDUZIDA POR MEIOS DE CONTRASTE IODADOS	21
6 – ESTRATÉGIAS DE PROFILAXIA E TERAPÊUTICA – SUGESTÃO DE ALGORITMO.....	27
A. INDICAÇÃO DO PROCEDIMENTO.....	27
B. ESTADIAMENTO DA LESÃO RENAL PREGRESSA E PLANEJAMENTO DA DOSAGEM SERIADA DE CREATININA SÉRICA	32
C. OSMOLARIDADE E VOLUME DE CONTRASTE IODADO ADEQUADO.....	33
D. IMPACTO DA TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA	34
E. INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS	35
7 – CONCLUSÃO	39
8 – ANEXOS	44
9 – REFERÊNCIAS	49

1 – INTRODUÇÃO

A lesão renal aguda (LRA) induzida por meio de contraste iodado é definida como um conjunto de complicações decorrentes dos procedimentos de imagem que necessitam de infusão parenteral destes agentes radiológicos, os quais induzem agressão renal, sendo esta, a 3ª principal causa de lesão renal aguda nos EUA (1).

Nas últimas três décadas, há uma tendência de amplificação da problemática nefropatia por contraste, sendo consequência direta do aumento da prevalência de doença renal crônica (principal fator de risco), da expectativa de vida, da ocorrência de doenças crônico-degenerativas (hipertensão arterial, diabetes, insuficiência cardíaca,...), e ao incremento da importância do uso de exames complementares na avaliação do trauma e na terapia intensiva (2,3).

As consequências do avanço da incidência de tal agravo, demonstradas por vários estudos recentes, responsabilizam-no pelo incremento significativo da mortalidade a curto e longo prazo em pacientes hospitalizados, assim como crescimento considerável do tempo de internação e de seus custos (3).

Atendendo a esta demanda, no ano de 2006 foi publicada uma grande revisão contendo artigos no período entre 1966 e 2006 sobre o tema nefropatia induzida por contraste, sendo consolidados os principais fatores de risco, sugerido os mecanismos de patogênese e fisiopatologia, influência do tipo de contraste utilizado, e, estratégias de profilaxia, porém ainda não era possível definir métodos terapêuticos eficazes (1).

Naquele momento, faltava padronização entre os estudos quanto à definição da doença e, em sua maioria, tratava-se de observações com populações pequenas e não randomizadas, limitando a validação externa e significância das conclusões (1).

A abordagem dos métodos de profilaxia foi o ponto de destaque naquele momento. Dentre as estratégias abordadas até o ano de 2006, foi ressaltado que o estímulo diurético forçado com soluções hiperosmolares (manitol, principalmente) ou diuréticos de alça (furosemida) apresentou em alguns estudos aumento do risco de lesão renal, que os agentes vasodilatores (bloqueadores de canal de cálcio, agentes dopaminérgicos parenterais e metilxantinas) se mostraram ineficazes, ao passo que a infusão de solução salina 0,9% ou com bicarbonato de sódio apresentaram resultados positivos não diferindo entre si, e, por fim, substâncias de caráter antioxidante como a N acetil cisteína e o ácido ascórbico mantinham potencial de proteção, porém ainda sem comprovação na prática (1).

O objetivo neste trabalho é estabelecer uma contribuição para atualização das informações disponíveis após 2006 sobre profilaxia da lesão renal induzida por contraste iodado, e desta forma, sugerir estratégias mais eficazes.

2 – METODOLOGIA

Este trabalho foi realizado a partir de revisão bibliográfica padronizada e acompanhado de análise crítica dos artigos conforme descrito abaixo:

A base de dados consultada foi o PUBMED, cujo endereço eletrônico é www.pubmed.com, a metodologia utilizada foi a pesquisa direta com uso dos seguintes descritores *renal injury induced iodinated contrast*, a busca foi realizada no dia 20 de dezembro de 2011 sendo encontrados no total 107 artigos.

Posteriormente, com o objetivo de tornar a pesquisa mais específica, ainda na mesma base de dados, foram determinados como limitantes os critérios: publicações nos últimos 5 anos; Clinical Trial; Meta-Analysis; Practice Guideline; Randomized Controlled Trial; Review; Case Reports; Classical Article; Comparative Study; Consensus Development Conference; Controlled Clinical Trial; Corrected and Republished Article; Guideline, sendo encontrados 39 artigos, após serem excluídos os trabalhos que tratavam exclusivamente da lesão induzida por gadolínio, definiu-se o total 34 artigos, destes, foram selecionados para análise 30 artigos de acordo com a relevância da publicação.

Foram usados como material complementar alguns artigos que tratam de assuntos complementares.

3 - DEFINIÇÃO

A definição abrangente de nefropatia por contraste radiológico se refere ao conjunto de lesões renais provocadas pela ação do radio fármaco infundido por via parenteral, geralmente, intravenoso ou intra-arterial. (4).

Durante muitos anos não houve consenso nem mesmo quanto à definição de LRA (havia mais de 30 definições) (4), isto ainda existe em relação à nefropatia por contraste iodado, o que dificulta a análise comparativa dos diversos trabalhos científicos sobre o tema (1, 2, 3,4). Dentre os 4 conceitos mais utilizados, pode-se encontrar uma variação de até 7,5 vezes na incidência desta lesão conforme visualizado no gráfico abaixo (5).

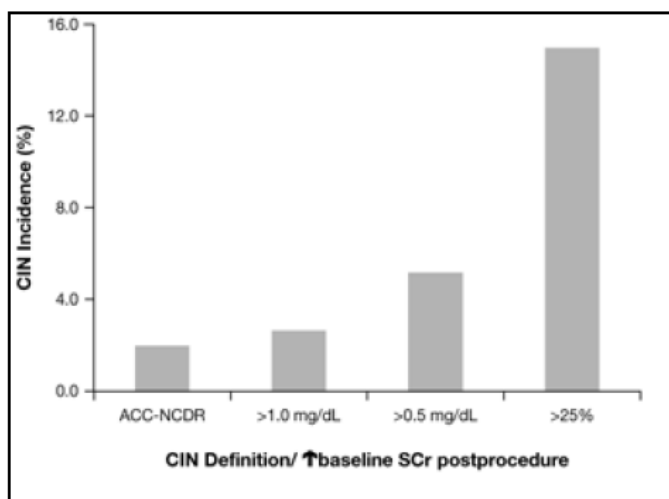


Figura 1 - Variação da incidência de lesão renal por contraste iodado conforme a definição utilizada em estudo de 955 pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea (5)

Este gráfico foi construído em estudo com 955 pacientes submetidos à angiografia percutânea e observadas as seguintes definições para LRA induzida por agente contrastado: a definição do American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR) - aumento da creatinina sérica maior que 2 vezes o usual, ou maior que 2 mg/dl, ou necessidade de diálise após exame contrastado -, acréscimo maior que 1 mg/dl da creatinina de base, aumento maior que 0,5 mg/dl e maior que 25 % sobre o valor basal (5)

Outra questão está relacionada ao marcador utilizado para definir injúria renal aguda, que, de forma geral, é a creatinina sérica ou o clearance de creatinina (dosado ou estimado). A primeira limitação ocorre devido à grande variação na metodologia laboratorial na dosagem da creatinina, outro problema é referente à própria substância, cujo aumento ocorre apenas em estágios avançados de LRA, naturalmente subestimando a incidência da doença, e devido à coincidência de diversos fatores que reduzem a acurácia do significado destes marcadores (massa muscular, sexo, politrauma, etc.) (4 5,6).

Além disso, os estudos possuem grande variação quanto ao momento ideal da coleta, sendo que a maioria destes indica análises da variação de creatininemia dentro de 48 h após o procedimento (5).

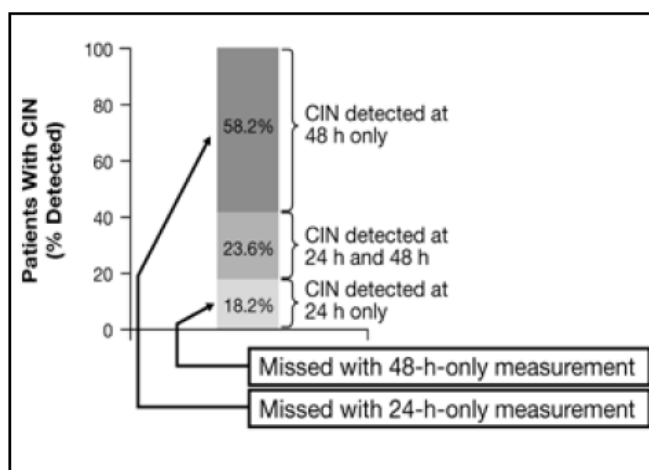


Figura 2 – Variabilidade na detecção da nefropatia por contraste iodado de acordo com o momento de dosagem de creatinina sérica após o procedimento (5).

Análises de dosagens seriadas de creatinina sérica (sCr) mostram que o uso da creatinina sérica dosada até 24hs do procedimento resulta em sensibilidade de cerca de 18%, dosagens até 48hs mantêm este valor próximo a 41,8 %, após 48hs atinge praticamente 100 %, ou seja, a aferição da sCr oferece maior sensibilidade quando ocorre no terceiro dia após os exames - Figura 2(5).

A definição mais comum na literatura médica para LRA induzida por contraste iodado é um aumento em pelo menos 0,5 mg/dl (44,2µmol/l) ou de 25 % em

relação à sCr de base de um indivíduo exposto ao radio fármaco por via parenteral há menos de 3 dias na ausência de diagnóstico alternativo mais provável (1, 2, 3, 4, 5,).

Entretanto um aumento da sCr em relação à usual entre 0,25 mg/dl e 0,5 mg/dl já promove aumento do tempo de internação e mortalidade dos pacientes, logo, o conceito citado anteriormente subestima o real impacto que a doença possui (6).

Portanto, é necessário o ajuste da definição com os critérios definidos pelo AKIN (Acute Kidney Injury Network) para o uso da expressão Lesão Renal Aguda por Contraste Iodado a partir do conceito comum, que consiste no acréscimo em pelo menos 0,3 mg/dl (26,5 µmol/l) ou de 50 % em relação à creatinina sérica usual no intervalo de 48hs ou redução do débito urinário para menos de 0,5 ml/kg/h mantido por mais de 6hs, porém este não é um elemento usual na apresentação da nefropatia por contraste, e que, portanto, deve ressaltar outros diagnósticos. (4, 5,6).

4 – EPIDEMIOLOGIA

O risco da ocorrência de lesão renal aguda induzida por contraste é estimada em 1 a 2% para indivíduos sem alteração prévia da função renal e 13 a 26%, para aqueles com lesão prévia (4) podendo chegar a níveis de 50% (3), porém, estima-se que tal doença possua relevância clínica apenas quando o clearance de creatinina possui valores inferiores a 60 ml/min./1,73 m² (5, 7, 8, 9,10).

O fator de risco mais importante é a presença de DRC grau III, IV, V – anexo dois - (2, 5, 6,7), principalmente quando associado ao diabetes mellitus (2,6). Outros predisponentes secundários são: idade avançada, insuficiência cardíaca, síndrome metabólica, hiperuricemia, uso de drogas nefrotóxicas, anemia e hipovolemia. A associação destes elementos pode aumentar sua incidência para mais de 50% (6,7), porém, ainda não foi estudada a contribuição proporcional de cada um destes fatores de risco isoladamente (7), o que dificulta a construção de escores de predição de risco realmente efetivos (5,11).

Em relação ao meio de contraste, a literatura analisa as seguintes variáveis: via de infusão (intra-arterial ou intravenosa), volume, tipo e capacidade de ionização (5,12)

Os procedimentos em que há injeção do meio de contraste por via arterial implicam em maior risco de lesão, e, independente da via de administração, é recomendado o uso da menor dose possível de contraste iodado para a população em geral (5 13,14).

A dose infundida possui maior importância quando os fatores de risco ligados ao paciente estão presentes. Em uma análise de 9242 pacientes submetidos à angiografia e intervenção cardíaca per cutânea, foi observado que a dose excedente ao preconizado pelo cálculo ajustado pelo peso (cinco vezes o peso

corporal em Kg/sCr) apresentou maior incidência de lesão renal e indicação de terapia renal substitutiva, com Odds Ratio de 6,2 (IC95% 3,0 – 12,8) (3). Análises multivariadas revelam que indivíduos com CI Cr entre 30 e 60 ml/min./1,73m² devem receber no máximo 100 ml, quando o CI Cr é inferior a 30 ml/min./1,73m² o máximo indicado deve ser de 50 ml do contraste (Valores indicados pelo *Contrast Induced Nephropathy Consensus Working Panel*) (3,5). O risco de nefropatia aumenta em torno de 2 vezes em pacientes submetidos à angiografia coronariana a cada 20 ml de contraste excedente (5).

Comparando-se o cálculo do volume de contraste pelo peso e os volumes definidos pelo clearance de creatinina, se observou superioridade do segundo método sobre o primeiro, principalmente quando o valor estimado pelo peso é superestimado (5).

Os meios de contraste hiper-osmolares se mostram claramente com maior potencial lesivo em relação aos hipo-osmolares. Desde o final dos anos 90, vários trials foram iniciados visando comparar a eficácia de contrastes de iso-osmolares em relação aos menos, entretanto os resultados são conflitantes. A maioria das análises mostra superioridade do iodixanol (iso-osmolar) em relação aos agentes hipo-osmolares, exceto o iopidamol (15, 16,17), provavelmente porque este agente é equivalente aos demais em relação ao potencial de ionização, porém possui menor viscosidade (vide tabela 1) (2). Sabe-se que a viscosidade quanto mais elevada maiores os riscos, o mesmo ocorre com a capacidade de ionização (4, 5, 18,19). Os mecanismos fisiológicos envolvidos em tais questões serão debatidos no próximo tópico.

5 – FISIOPATOLOGIA DA LESÃO RENAL AGUDA INDUZIDA POR CONTRASTE

a. Farmacologia básica dos meios de contraste iodados.

Os meios de contraste radiológicos disponíveis atualmente são compostos orgânicos aromáticos (portadoras de núcleo benzênico) tri-iodados, classificados de acordo com sua capacidade de ionização em solução aquosa, osmolaridade e estrutura (1, 23,24) conforme visualizado na tabela 1.

Type	Generic Name	Iodine, mg/mL	Osmolality, mOsm/kg	Viscosity, cps at 37°C
High osmolar				
Ionic monomer	Sodium iothalamate	325	1843	2.75
Ionic monomer	Meglumine diatrizoate	306	1530	5.0
Low osmolar				
Ionic dimer	Meglumine ioxaglate	320	580	7.5
Ionic dimer	Sodium ioxaglate	320	580	7.5
Nonionic monomer	Iopamidol	300	616	4.7
Nonionic monomer	Iohexol	300	640	6.3
Nonionic monomer	Ioversol	300	645	5.5
Nonionic monomer	Iopromide	300	610	4.6
Iso osmolar				
Nonionic dimer	Iotrolan	300	320	8.1
Nonionic dimer	Iodixanol	320	290	11.4

O grau de opacidade de um agente radiológico é determinado pela capacidade de dispersão dos átomos de iodo em um meio aquoso, em contrapartida da ausência deste nos meios hidrofóbicos, o que gera a esperada diferenciação de imagens (23,15).

Os agentes iônicos são substâncias que em solução aquosa se dissociam completamente sob forma iônica (substâncias mais antigas), o contrário ocorre com os não iônicos, apesar serem de totalmente hidrossolúveis (18).

A classificação quanto à osmolaridade se dá pela relação entre a taxa de iodinas em g/ml (partículas de iodo iônicas ou não, dispersas em solução

aquosa) e a osmolaridade em mOsm/kg, o tipo hiperosmolar possui esta relação próximo 1,5, o hipo-osmolar próximo a 3,0 e o iso-osmolar de 6,0. Esta relação reflete a potência de opacificação em comparação ao potencial de osmotoxicidade (18).

Ao longo dos anos 80 os agentes hiperosmolares foram amplamente utilizados. Na década seguinte, foram desenvolvidas moléculas não iônicas e diméricas (ver figura 3), isto é, com maior carga de iodo, e osmolaridade progressivamente menor (1).

Contudo, estas alterações cursaram com um aumento da massa molecular e conseqüente menor grau de mobilidade das partículas, o que caracteriza uma maior viscosidade, fator este promotor de agravos na lesão induzida por contraste iodado. Isto explica porque os contrastes iso-osmolares não conseguem demonstrar vantagens na prática clínica sobre os hipo-osmolares no que diz respeito à lesão renal na prática clínica (18,25).

Em geral estas drogas possuem farmacocinética similar, são moléculas consideradas pequenas, com variação de peso entre 600 a 1200 Daltons, insolúveis em lipídios, com baixa taxa de ligação às proteínas plasmáticas e biotransformação mínima (o único sítio em que há entrada destas substâncias no compartimento intracelular é no epitélio dos túbulos contorcidos proximais), estas substâncias possuem meia vida de 45 minutos a 2 horas com eliminação completa em cerca de 24 horas, esta depuração ocorre quase completamente por via renal através da filtração glomerular (TFG), com secreção tubular mínima e eliminação de forma inalterada, quando há queda da TFG, há incremento do metabolismo hepático e secreção na bile, porém esta se dá de forma muito lenta com incremento do tempo de depuração do radio fármaco (18, 21, 23,24).

b. Manipulação renal dos meios de contraste iodados

A concentração inicial do fármaco iodado no filtrado glomerular é muito próxima à concentração plasmática, com a reabsorção de água esta aumenta em torno de 50 a 100 vezes. Apenas uma pequena fração destas substâncias é reabsorvida no túbulo proximal, promovendo a formação característica de vacúolos no interior das células deste epitélio, podendo permanecer por até 28 dias. (18)

O mecanismo de ação destas substâncias é similar ao dos diuréticos osmóticos, reduzindo a capacidade de reabsorção de água, aumento da pressão intra-luminal por aumento da viscosidade e da pressão oncótica no espaço de Bowman e maior aporte hídrico intratubular, refletindo em acréscimo da pressão hidrostática a montante, o que gradiente de filtração glomerular. (18,25)

Ocorre também a ativação dos mecanismos de feedback com acionamento do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) via mácula densa em consequência à maior presença de sódio nos segmentos distais dos túbulos, culminando na redução global da filtração glomerular. Estes mecanismos associados ao aumento da viscosidade plasmática podem colaborar com a série de eventos que levam à nefropatia por contrastes iodados (18 25,26).

c. Patogênese e Fisiopatologia da Lesão Renal Aguda Induzida por Contrastes Iodados

A medula renal é um compartimento corporal em que a pressão parcial de oxigênio (pO_2) é de cerca de 30 mmHg, e para manutenção de sua homeostase são necessários uma série de mecanismos de ajuste fino para adequar oferta e demanda de oxigênio, os quais envolvem o óxido nítrico (NO), prostaglandinas, adenosina e redução da atividade de transporte, principalmente no segmento ascendente espesso da alça de Henle (25).

O principal gatilho do mecanismo de lesão dos agentes iodados é a hipóxia do parênquima renal (1, 3, 5, 24,25). A partir de estudos com micro eletrodos para oxigênio na medula renal em modelos animais, observou-se que após a injeção de contrastes hiperosmolares houve queda na pO₂ de 40 mmHg para 25 mmHg no córtex renal e de 26 mmHg para 9 mmHg na medula renal. Estes resultados se confirmaram em humanos a partir de estudos com ressonância magnética dependente da ligação de O₂ no sangue (2,26). (Figura 4)

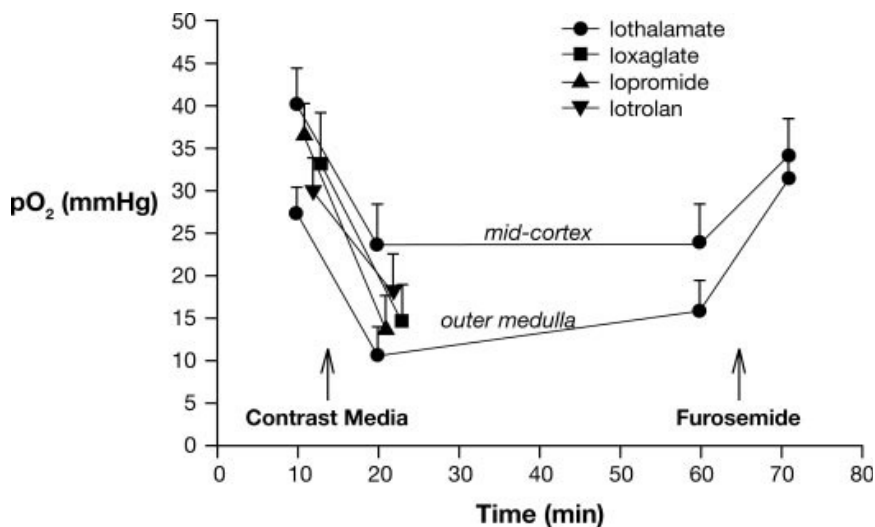


Figura 3 – Curva de pO₂ no córtex renal e medula externa após infusão dos diversos tipos de contraste. Observa-se rápida instalação de hipóxia e reversão após infusão de furosemida devida subsequente redução da atividade tubular. (26)

O prejuízo da oxigenação renal ocorre por fatores diretos, mas também por eventos sistêmicos, tais como: redução do débito cardíaco, distúrbio ventilação perfusão pulmonar aumento da viscosidade plasmática, alteração no padrão de dissociação oxi-hemoglobina e redução da capacidade anti-oxidante do sangue. (2,26)

Além disso, estas substâncias possuem grande poder osmótico e se concentram apenas no meio extra-celular, logo, sua infusão repercute sobre a

distribuição hídrica corporal. Por exemplo, a administração 200 ml de contraste hipo-osmolar – 800 mOsm/kg – tornará o extra-celular hipertônico o suficiente para atrair um volume hídrico total de 500 ml. Os indivíduos euvolêmicos não sofrem nenhuma consequência significativa, diferente dos estados de hipervolemia (por exemplo: cirrose hepática, insuficiência cardíaca,...) onde um frágil equilíbrio pode ser quebrado por este fenômeno (18, 19, 20,25).

Após a infusão intravascular, há aumento da resistência periférica (hiperviscosidade), relativa expansão volêmica, promovendo rápido acréscimo do fluxo sanguíneo renal, o que aumenta a taxa de filtração glomerular e débito urinário, devido à maior carga de solutos nos túbulos distais, há liberação de peptídeos natriuréticos com aumento da reabsorção de sódio, culminando em aumento da demanda energética e, conseqüentemente, de O₂. Quando se associa a infusão de furosemida (conforme visualizado na figura 3) há redução da atividade tubular, o que restaura pO₂ local (25,26).

Entretanto, devido mecanismos compensatórios (destacando o SRAA) e aumento da resistência intra renal, há queda de cerca de 25 % fluxo sanguíneo renal, mas a repercussão é maior no córtex renal, pois este setor recebe 90% do fluxo sanguíneo renal, o fluxo medular global se mantém praticamente inalterado (25). Além disso, vários estudos com Doppler por laser do fluxo sanguíneo intramedular revelam que a exposição aos radio fármacos induzem comportamento heterogêneo a depender do setor analisado, a medula interna (papilar) apresenta parada quase completa do trânsito capilar, ao contrário, na medula externa pode haver aumento do fluxo sanguíneo, devido maior secreção de óxido nítrico e prostaciclina (25).

Em resumo, a hipóxia absoluta e ou relativa, deflagra os diversos mecanismos de insulto celular pelo desbalanço entre oferta e consumo de oxigênio. (2, 24,25).

O padrão de vasodilatação cortical e vasoconstrição medular descrito acima para os agentes iodados se assemelham ao da infusão de angiotensina II, endotelina e adenosina. A própria administração do contraste libera de maneira sistêmica estas substâncias vasoativas, além de reduzir a atividade da oxido nítrico sintetase. Sabe-se que serotonina, catecolaminas, histamina e leucotrienos também podem estar envolvidas no processo (25,26)

A infusão do contraste cursa com formação de grumos de eritrócitos que podem reduzir o fluxo em sítios de baixo gradiente de pressão hidrostática como a medula renal, pois promove aumento da viscosidade sérica e urinária, além de elevação da pressão intersticial (há incremento de sua concentração nos seguimentos distais do néfrons após reabsorção de água e eletrólitos). Estes fatores somados podem ocluir a vasa recta e capilares peritubulares, com prejuízo da perfusão tecidual (25).

A hipóxia regional promovida pelos contrastes iodados no parênquima renal serve como gatilho para uma série de eventos que levam à morte das células tubulares. Há depleção de ATP nos túbulos, culminando aumento da geração de espécies reativas derivadas do oxigênio (ERDO), que induzem ao incremento do processo de transporte tubular, elevando ainda mais o consumo de O₂. Associam-se a tal processo a lesão de membrana e do DNA celular, que ao ativar processos de reparação de alto consumo energético (Poli ADP-ribose transaminase, por exemplo) (25,27) dificultam a manutenção do metabolismo e inicia os processos de morte celular.

A nefropatia induzida por contraste possui maior relevância clínica em subgrupos que já possuam algum tipo de lesão renal (2, 3, 5, 25,26), ou seja, são necessários alguns fatores coincidentes para manifestação da doença. Estes elementos podem ser divididos, do ponto de vista fisiopatológico nos seguintes grupos:

- Falha dos mecanismos de proteção renal - diabetes, hipertensão arterial, idade, dislipidemia, aterosclerose, alteração da síntese renal de prostaglandinas (anti inflamatórios não esteroidais).
- Aumento da carga de reabsorção tubular - diabetes, doença renal crônica, proteinúria maciça.
- Aumento dos estímulos vasoconstritores sistêmicos - hipovolemia, cirrose hepática, síndrome nefrótica, insuficiência cardíaca
- Alterações estruturais da microvasculatura renal - doença renal crônica
- Redução do O₂ ofertado - anemia, hipovolemia, insuficiência cardíaca

Existe um conjunto de adaptações renais ao estresse induzido pela hipóxia, que é regulado em grande parte pelos Fatores Inibidores da Hipóxia (FIH). Estas são enzimas heterodiméricas compostas por uma subunidade beta constante e um dos dois tipos de subunidades alfa (1 alfa – células tubulares, 2 alfa – células do interstício e endotélio renal). Normalmente elas são constantemente degradadas por um processo dependente de oxigênio, que ativa genes regulatórios nos processos metabólicos protetores da homeostase, tais como tônus vascular, angiogênese, síntese de eritropoetina, clareamento de radicais livres, divisão celular, inflamação, resposta imune,...) (22, 25).

Os FIH atingem concentração máxima em torno de 2 horas após a administração do agente de contraste iodado, e são indetectáveis após 6 horas. A resposta aos FIH é amplificada com a administração concomitante de furosemida, dado o efeito de atenuação sobre a hipóxia deste agente (**detalhes Fig 3**).

Em modelos de hipóxia tecidual crônica (doença intersticial crônica e diabetes) há maior presença dos FIH antes da ocorrência da injúria por contraste. Na lesão renal aguda em rins cronicamente lesados, a alteração da TFG provavelmente é resultado da alteração hemodinâmica promovida pelos contrastes iodados, enquanto que a ocorrência de necrose tubular é menor. A

repercussão glomerular é relacionada ao estágio de evolução da doença intersticial, ao passo que o grau de lesão tubular é diretamente relacionado à sua capacidade funcional (medida pela capacidade de concentração e excreção de sódio). Isto justifica a ocorrência em modelos animais de menor lesão tubular em relação aos controles sadios, apesar de uma redução mais proeminente da taxa de filtração glomerular (3,25). Contudo, em indivíduos sãos as lesões tubulares instalam-se de maneira silenciosa e com maior gravidade, sendo um fator adicional para acelerar a perda de néfrons no futuro (3,25).

6 – ESTRATÉGIAS DE PROFILAXIA E TERAPÊUTICAS – SUGESTÃO DE ALGORITMO

a. Indicação do procedimento

A nefropatia induzida por contraste é uma entidade de incidência elevada, crescente na atualidade, com repercussões importantes no prognóstico dos pacientes.

Conforme conhecimento geral, toda a intervenção médica cursa com uma série de eventos indesejáveis, em maior ou em menor grau, a depender da gravidade da doença ou do nível de “invasão” do procedimento, estes elementos devem ser considerados na indicação de qualquer procedimento médico.

Segue abaixo uma síntese de informações contidas no escopo deste trabalho quanto aos riscos relacionados à lesão renal induzida por contraste:

- Incidência geral – 1 a 3 %
- Incidência geral em portadores de disfunção renal – 13 a 26 %
- Incidência em portadores de disfunção renal associado a outros fatores de risco (idade avançada, insuficiência cardíaca, síndrome metabólica, hiperuricemia, uso de drogas nefrotóxicas, anemia e hipovolemia) – aproximadamente 50%
- Risco relativo de morte em pacientes com nefropatia por contraste - 2 a 5 vezes em relação ao esperado em indivíduos sem a nefropatia por contraste.
- Impacto da dose excedente de contraste (evidência para angiografia) – aumento de 2 vezes a incidência para cada 20 ml de contraste excedente à dose calculada para o peso.

Com base nos dados fornecidos segue uma análise por cenários:

1 – Impacto na população geral

Incidência (I) – 1 a 3%

Risco relativo de morte (RR) – 2 a 5 vezes

Mortalidade geral (M)

Cálculo do impacto sobre a mortalidade geral

População Total (100%) – (I) = 99 a 97 % (Total de indivíduos expostos à mortalidade geral)

I = 1 a 3 % (Total de indivíduos que possuem risco 2 a 5 vezes maior de mortalidade)

Se mortalidade geral = M

O total de óbitos entre os indivíduos não acometidos será de (97 a 99) x M

O total de óbitos entre os indivíduos acometidos será de (1 a 3) x (2 a 5) x M

Total de óbitos em população 100 % não acometida = 100 M

Total de óbitos em 97 % e 99 % da população analisada = 97 M e 99 M

Total de óbitos em 1 % e 3 % da população analisada [(1 a 3) x (2 a 5) x M] = 2 a 5M e 6 a 15 M, isto é, intervalo entre 2 a 15 M

Total mínimo de óbitos em população com incidência = 1 % = 99M + 2M = 101M (acrécimo de 1%)

Total máximo de óbitos em população com incidência = 3 % = 97M + 15M = 112 M (acrécimo de 12%)

Conclusão: em uma população com incidência entre 1 a 3 %, uma patologia de risco relativo de óbito de 2 a 5 vezes maior, cursa com um acréscimo de 1 a 12 % sobre a mortalidade geral esperada se nenhum dos indivíduos fosse exposto ao agravo em questão.

2 – Impacto na população portadora de disfunção renal

Incidência (I) – 13 a 26%

Risco relativo de morte (RR) – 2 a 5 vezes

Mortalidade geral (M)

Cálculo do impacto sobre a mortalidade geral

Total – (I) = 74 a 87 % (Total de indivíduos submetidos à mortalidade geral)

I = 13 a 26 % (Total de indivíduos que possuem risco 2 a 5 vezes maior de mortalidade)

Se mortalidade geral = M

O total de óbitos entre os indivíduos não acometidos será de (74 a 87) x M

O total de óbitos entre os indivíduos acometidos será de (13 a 26) x (2 a 5) x M

Total de óbitos em população 100 % não acometida = 100M

Total de óbitos em 74 % e 87 % da população analisada = 74M e 87M

Total de óbitos em 13% e 26% da população analisada (com (2 a 5) x M) = 26 a 65M, e 52 a 90M, isto é, intervalo entre 26 a 90M

Total mínimo de óbitos em população com incidência = 13 % = 87M + 26M = 113M (acrécimo de 13%)

Total máximo de óbitos em população com incidência = 26 % = 74M + 90M = 164 M (acrécimo de 64%)

Conclusão: em uma população com incidência entre 13 a 26 %, uma patologia de risco relativo de óbito de 2 a 5 vezes maior, cursa com um acréscimo de 13 a 64% sobre a mortalidade geral esperada se nenhum dos indivíduos fosse exposto ao agravo em questão.

3 – Impacto na população portadora de disfunção renal associado a fatores de risco secundários (geralmente associado à terapia intensiva)

Incidência (I) – 50%

Risco relativo de morte (RR) – 2 a 5 vezes

Mortalidade geral (M)

Cálculo do impacto sobre a mortalidade geral

Total – (I) = 50 % (Total de indivíduos submetidos à mortalidade geral)

I = 50 % (Total de indivíduos que possuem risco 2 a 5 vezes maior de mortalidade)

Se mortalidade geral = M

O total de óbitos entre os indivíduos não acometidos será de (50) x M

O total de óbitos entre os indivíduos acometidos será de (50) x (2 a 5) x M

Total de óbitos em população 100 % saudável = 100M

Total de óbitos em 50% da população analisada = 50M

Total de óbitos em 50% da população analisada com $(2 \text{ a } 5) \times M = 100 \text{ a } 250M$

Total mínimo de óbitos em população com incidência = 50 % = $50M + 100M = 150M$ (acréscimo de 50%)

Total máximo de óbitos em população com incidência = 50 % = $50M + 250M = 300M$ (acréscimo de 200%)

Conclusão: em uma população com incidência de 50%, uma patologia de risco relativo de óbito de 2 a 5 vezes maior, cursa com um acréscimo de 50 a 200% sobre a mortalidade geral esperada se nenhum dos indivíduos fosse exposto ao agravo em questão.

Em resumo:

1 – Impacto sobre a mortalidade geral – acréscimo de 3 a 16 %

2 – Impacto sobre a mortalidade de portadores de doença renal – acréscimo de 13 a 64%

3 – Impacto sobre a mortalidade de portadores de lesão renal associado a outros fatores de risco – acréscimo de 50 a 200%

Tais dados nos podem ser úteis o real dimensionamento dos riscos em relação aos benefícios.

Na solicitação do exame contrastado sugerimos os seguintes questionamentos:

a. Este exame será realmente definidor de conduta?

b. Existem exames alternativos menos invasivos com possibilidade de definir diagnóstico?

c. A realização de exames alternativos implicará em aumento significativo do tempo de espera por definição de conduta frente a um paciente que apresenta piora rápida do seu estado clínico?

Caso a resposta seja negativa na primeira pergunta, possivelmente não teremos benefícios claros frente aos riscos, caso contrário, seguem-se as demais, a resposta negativa à pergunta b autoriza o exame, caso contrário, segue a questão c, que se afirmativa também autoriza o procedimento (Vide algoritmo completo anexo 4)

A questão c merece detalhamento, principalmente em contexto de terapia intensiva, já que a demora no diagnóstico *per se* poderá vezes implicar em risco de mortalidade maior que o esperado pela lesão renal relacionada à infusão de contraste. Além disso, nas situações clínicas dramáticas, em que a mortalidade geral já será muito alta, sendo o acréscimo deste índice pelo agente radiológico será pouco significativo.

b. Estadiamento da lesão renal progressa e planejamento da dosagem de creatinina sérica

Conforme observado no item anterior e no restante desta monografia, o principal determinante de risco para a nefropatia induzida por contraste iodado é o grau de disfunção renal progressa ao procedimento.

Portanto, é mandatório definir a o grau de lesão já instalado, para pacientes estáveis, em procedimento ambulatorial e eletivo, a creatinina não necessariamente deve ser colhida na véspera ou no dia do exame. Geralmente, uma medida prévia recente já é suficiente, de acordo com a avaliação clínica prévia.

Um fator de limitação importante é a metodologia do cálculo do clearance de creatinina. Sabe-se que a fórmula de Cockcroft Gault tende a superestimar este

valor, principalmente em níveis mais avançados da doença renal. Há carência de evidências quanto à aplicabilidade da fórmula do MDRD em uma população miscigenada como a brasileira. Além disso, ambas as fórmulas são indicadas para indivíduos com creatinemia estável, o que dificulta o uso para os portadores de lesão renal aguda. A medida do clearance de creatinina em urina de 24hs, também tende a superestimar o valor obtido, porém é de grande valia quando as estimativas possuem limitações (grandes obesos, caquexia severa, etc.) (5,6)

O restante do algoritmo se aplica aos pacientes com $\text{ClCr} < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$. Nesta população há real benefício na prevenção da lesão renal aguda, ainda que o impacto em longo prazo para a evolução na doença renal crônica é indeterminado (5).

Após a definição do “estado basal” da função renal do paciente, são necessárias medidas seriadas e estadiamento da lesão renal conforme definido pelo critério AKIN. Obrigatoriamente deverá ser executada uma dosagem no 3º dia após o exame. Nos pacientes com clearance de creatinina abaixo de 30 ml/min. as medidas serão coletadas após 24h, 48h e 72h da infusão do contraste (5), já que variações mínimas da função renal podem ser determinantes na indicação de terapias renais substitutivas.

c. Qual o tipo e o volume de contraste iodado adequado

Durante a realização de um procedimento radiológico em um indivíduo sob risco de nefropatia induzida por contraste iodado, tão importante quanto à indicação do procedimento, é a determinação da real necessidade do realce da imagem.

Desde os anos 90 sabe-se que os meios de contraste hiperosmolares possuem nefrotoxicidade maior em relação aos hipo-osmolares. Atualmente, há uma tendência de recomendação do uso de agentes iso-osmolares em

relação aos hipo-osmolares, apesar das análises ainda serem inconsistentes e sem diferença estatística quando se compara a incidência de lesão renal com o iopidamol (hipo-osmolar) (1, 2, 3, 16, 17, 29,30).

Além do tipo, o volume de contraste infundido deverá ser planejado. Indivíduos com ClCr entre 30 e 60 ml/min./1,73m² devem receber no máximo 100 ml, já quando o ClCr é inferior a 30 ml/min./1,73m² o máximo indicado é de 50 ml. Estes valores devem ser inferiores à carga infundida calculada pelo peso corporal (cinco vezes o peso corporal em quilogramas dividido sobre a creatinina sérica em mg/dl) (3).

d. Impacto da terapia renal substitutiva

Os agentes radiológicos iodados são moléculas pequenas, hidrossolúveis e com baixa taxa de ligação às proteínas séricas, por isso, possuem atributos que as tornam potencialmente “dialisáveis” (3,29).

Os estudos *in vitro* demonstram que há uma correlação inversa entre o tamanho molecular do agente de contraste iodado e o clearance do mesmo, porém quando a depuração é avaliada em dialisadores de fluxo intermediário (15-20 ml de água/min.) e de alto fluxo (acima de 20ml de água/min.), de uma forma geral, as taxas de depuração se mantêm elevadas, em torno de 100 ml/min. (3,29)

Os dialisadores mais modernos de material sintético e, principalmente, hemofiltros tendem a ser mais eficientes por permitirem maiores pressões transmembrana e taxas de ultrafiltração (eliminação por arraste) (3,31). Quando se analisa a eficácia na eliminação de contraste iodado *in vivo*, se observa que, mesmo com baixos fluxos de sangue (200 – 250 ml/min.), há incremento significativo na depuração destas substâncias (60 – 80% do volume injetado). O uso de membranas de alto fluxo e modalidades com adição de hemofiltração incrementa ainda mais esta efetividade (3,31).

Apesar da comprovada eficácia teórica na eliminação dos meios de contraste iodados, os estudos comparativos não confirmaram tal achado. Ao contrário, em algumas análises a hemodiálise pode constituir potencial fator de risco para o desenvolvimento da doença quando comparada aos métodos de expansão volêmica com solução salina, além de demonstrar aumento da incidência da lesão e de para complicações relacionadas ao aumento do volume extracelular ocasionado pela variação de osmolaridade (31).

O intervalo de tempo entre o exame e o início da terapia dialítica também foi analisado quanto ao impacto no desfecho. O início de hemodiálise imediatamente, minutos ou horas após exame também não mostrou diferença na incidência da doença, sendo relatada importante dificuldade logística nas comparações em que se utilizava a diálise imediata (3,31).

Geralmente as conclusões dos estudos são limitadas pela amostra pequena, impossibilidade de comparações padronizadas com outros métodos profiláticos (N acetil cisteína, expansão volêmica), ausência de avaliação dos prováveis benefícios em longo prazo e do impacto no desenvolvimento de estágio terminal de doença renal crônica e mortalidade (3).

Os efeitos adversos em decorrência de complicações vinculadas a implante de cateteres de curta permanência (infecções associadas, acidentes de punção,...) e eventos cardiovasculares associados a início da terapia hemodialítica são enumerados como elementos responsáveis em potencial pelos resultados negativos da hemodiálise neste contexto. As informações relativas à diálise peritoneal neste contexto são muito limitadas (3,31).

e. Intervenções farmacológicas

O avanço no entendimento dos mecanismos moleculares responsáveis pela instalação da lesão renal induzida por contraste e a elucidação de suas

interações, possivelmente levará à descoberta de drogas com impacto real na prevenção e terapêutica da nefropatia induzida por contraste iodado (3).

Atualmente o arsenal farmacológico atual é limitado. A expansão com fluidos (salina 0,9% e solução bicarbonatada) é o método profilático mais eficaz. O uso de N acetil-cisteína, apesar de utilizado amplamente, carece de definição quanto ao seu real benefício. Na categoria de fármacos promissores está o Peptídeo natriurético atrial, estatinas e os análogos de prostaglandinas (3).

O peptídeo natriurético atrial possui o benefício teórico de diminuir consumo energético do túbulo, além de aumentar o fluxo de filtrado glomerular, reduzindo assim o impacto osmolar na microrregião medular. Porém em modelos experimentais ele demonstrou redução discreta na incidência da lesão renal, porém a amostra analisada foi insuficiente para validação estatística e possui custo muito elevado frente ao pequeno benefício obtido. (3)

As estatinas, apesar dos seus efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes, de proteção endotelial e do benefício aparente em estudos observacionais, não apresentou impacto na ocorrência de lesão renal em trials randomizados, necessitando de novos estudos. (3,32)

Os agentes análogos de prostaglandinas vasodilatadoras (PGI₂ e PGE₂), como iloprost e beraprost, foram desenvolvidos com objetivo de reduzir atividade inflamatória renal, suprimir apoptose, aumentar o fluxo sanguíneo medular, entre outros. Estas substâncias demonstraram resultados promissores em modelos animais, em humanos houve decréscimo em cerca de 70 % na redução da incidência de nefropatia. Entretanto, estes resultados ainda carecem de validação estatística, além disso, os riscos vinculados a tais substâncias ainda são desconhecidos, deixando os análogos de prostaglandinas como uma categoria promissora, ainda sem recomendação de uso rotineiro. (2,3, 28).

A N-acetil-cisteína (NAC) é o agente mais estudado para a profilaxia da lesão renal induzida por contraste iodado. Contudo mantém-se a incerteza quanto a sua real eficácia, apesar da reconhecida ação contra a formação de radicais livres e captação de espécies reativas derivadas do oxigênio. As análises evidenciam que, se a NAC for eficaz, ela o faz em doses elevadas, pelo menos 2400 mg/dia. Devido ao baixo custo, a segurança relativa e aos benefícios em potencial, não é inapropriado administrar NAC em conjunto com expansão salina (1 2,3).

Conforme relatado na introdução desta monografia, até meados da primeira década deste século, foi evidenciada a superioridade da expansão volêmica sobre o uso de agentes diuréticos, e os melhores resultados em termos de prevenção foram obtidos com salina isotônica comparada às soluções hipotônicas. (1)

Atualmente, sabe-se que a expansão volêmica, possui ações diretas e indiretas sobre o túbulo renal: o aumento do fluxo glomerular e da taxa de filtrado reduz a concentração e a viscosidade do contraste na medula renal, o aumento do fluxo tubular aumenta a velocidade de clareamento do contraste, tais achados também são consequência da redução da reabsorção de sal e água, promovida pela queda da secreção sistêmica de vasopressina e supressão do sistema renina-angiotensina, bloqueando, de forma sinérgica, a vasoconstrição renal e sua amplificação a partir da predominância da síntese de prostaglandinas vasodilatadoras (3,5, 26, 33,34).

A comparação com a solução bicarbonatada baseia-se do benefício teórico da acentuação da alcalinização da urina sobre a manutenção do pH medular e, por conseguinte, uma menor formação de espécies reativas derivadas do oxigênio (1,5).

Nos últimos cinco anos vários trabalhos comparam a expansão volêmica com solução salina 0,9% e solução bicarbonatada. Foram realizados 10 trials, com resultados conflitantes, e as meta-análises não apresentam conclusões confiáveis devido à heterogeneidade dos estudos entre si. Não há avaliação relevante no que diz respeito aos efeitos adversos da expansão volêmica como medida profilática. (3)

A recomendação atual é usar salina isotônica. Sendo a escolha entre solução bicarbonatada ou solução fisiológica individualizada conforme urgência do procedimento, se o paciente encontra-se internado ou em nível ambulatorial e tolerância à expansão volêmica. Os protocolos mais estudados são a infusão de salina 0,9% 1ml/kg/h 12h antes e 12hs após o procedimento (não há evidência de superioridade em relação à infusão em bolus, porém faltam estudos para análise mais apropriada); e solução bicarbonatada 150 mEq/l (150 ml NaHCO₃ 8,4% + 850ml solução glicosada) infusão de 3ml/kg 1 hora antes do procedimento e 1 a 1,5 ml/kg/h nas 6 horas seguintes. (3, 34,35)

Outra recomendação importante é a descontinuação de alguns fármacos. Os primeiros são os diuréticos, tendo em vista que se objetiva expansão volêmica. Posteriormente a metformina, que só será reiniciada após conclusão de que não houve lesão renal. Por último, os anti-inflamatórios não hormonais, devido aos efeitos hemodinâmicos em decorrência do bloqueio da ação das prostaglandinas. (3,34)

7 - CONCLUSÃO

Os trabalhos mais recentes sobre o tema LRA induzida por contrastes iodados mostram que esta entidade apresenta incidência crescente, em virtude do maior uso destes procedimentos na rotina médica e pela maior presença de seus fatores de risco nos indivíduos aos quais são aplicados estes métodos complementares.

A presença de lesão renal prévia (crônica ou aguda) é o principal fator de risco para o desenvolvimento da nefropatia por contraste iodado. Fatores como, falha dos mecanismos de proteção renal (diabetes, hipertensão arterial sistêmica, idade, dislipidemia, aterosclerose, alteração da síntese renal de prostaglandinas), aumento da carga de reabsorção tubular (diabetes, doença renal crônica, proteinúria maciças), aumento dos estímulos vasoconstrictores sistêmicos (hipovolemia, cirrose hepática, síndrome nefrótica, insuficiência cardíaca), alterações estruturais da microvasculatura renal (doença renal crônica), redução do O₂ ofertado (anemia, hipovolemia, insuficiência cardíaca), atuam como agentes sinérgicos. Ainda é incerta a influência isolada de cada um deles, sabe-se que sua coincidência pode levar a uma incidência de até 50% dos indivíduos expostos ao radio fármaco. Também constituem fatores precipitantes: maior osmolaridade e viscosidade, além da via arterial para administração destes fármacos.

O sítio de agressão dos agentes iodados se localiza precisamente nos complexos tubulares na medula renal interna e o ponto central da patogênese é a hipóxia medular resultante do aumento do consumo energético local. Há indução de maior reabsorção de sódio e água, por efeito de maior filtração glomerular, seguido de redução global do fluxo sanguíneo medular, devido ao importante incremento da viscosidade sanguínea e ação vasoconstrictora das arteríolas renal, induzida por tais fármacos. Segue então a lesão celular e perda de sua capacidade de reparação, o que leva a perda da integridade das

membranas celulares e da atividade mitocondrial, gerando espécies reativas derivadas do oxigênio e amplificando a liberação local de citocinas e mediadores inflamatórios com agressão tecidual importante e perda funcional.

A oferta de oxigênio aos tecidos periféricos pode ser comprometida por uma série de manifestações sistêmicas em decorrência da infusão de contrastes iodados, com descompensação da função cardíaca e pulmonar, assim, da captação e distribuição sistêmica do oxigênio.

Como resultado, esta doença geralmente se apresenta como lesão renal aguda, não oligúrica, com elevação progressiva das escórias nitrogenadas com pico entre 48 a 72 h após infusão do meio de contraste. A classificação AKIN recomenda o uso dos critérios de lesão renal aguda para o diagnóstico desta entidade, entretanto, a maioria dos estudos ainda utiliza o conceito de um aumento de 50% da creatinina basal em 48hs.

Considerando que não há método terapêutico eficaz, os esforços atuais se concentram na profilaxia desta lesão. Após revisão bibliográfica para esta monografia, é possível recomendar um algoritmo (segue abaixo – resumo e fluxograma no Anexo 3):

1 - Definir a indicação do método diagnóstico:

- a. Este exame será realmente definidor de conduta?
- b. Existe procedimento menos invasivo com possibilidade de definir diagnóstico?
- c. A realização de exames alternativos implicará em aumento significativo do tempo de espera por definição de conduta frente a um paciente que apresenta piora rápida do seu estado clínico?

Cada pergunta deve ser respondida como sim ou não, caso a letra a. seja negativa, não se deve realizar o exame, caso seja afirmativa, procede-se a letra b., se negativa, o exame está indicado, no contrário, segue a letra c., se esta resposta também for “sim”, o procedimento deve ser realizado.

2 – Estadiamento da lesão renal progressiva e planejamento da dosagem de creatinina.

Este item é obrigatório para todos os indivíduos que serão submetidos a exames radiológicos contrastados, sendo necessário a estimativa, ou medida do clearance de creatinina.

Para os indivíduos com clearance acima de 60 ml/min./1,73m² não há indicação de qualquer método profilático ou de dosagens seriadas de creatinina, para aqueles de menor clearance, deve ser determinado se há algum fator de agudização no momento do exame, caso afirmativo, deve-se medir a creatinina sérica no dia do procedimento, o mesmo se aplica aos portadores de lesão renal aguda, independente com clearance de creatinina atual, posteriormente, seguem-se medidas no 1º, 2º e 3º dias após a infusão do meio radiológico.

3 – Definir tipo de volume do meio de contraste a ser utilizado

Os contrastes iodados iso-osmolares são a escolha mais adequada, de preferência aqueles de menor capacidade de ionização e menor viscosidade.

O volume a ser infundido é determinado pelo clearance de creatinina prévio, indivíduos entre 30 e 60 ml/min./1,73m² devem receber no máximo 100 ml, quando o Cl Cr é inferior a 30 ml/min./1,73m² o máximo indicado deve ser de 50 ml do contraste, sabendo que tais valores devem ser inferiores à carga infundida calculada pelo peso corporal (cinco vezes o peso em kg/ Cr sérica em mg/dl).

4 – Intervenção farmacológica

O primeiro passo é a suspensão de drogas que atuam em sinergismo na patogenia da nefropatia por contraste iodado (diuréticos, antiinflamatórios não esteroidais, metformina).

Apesar de não demonstrar benefícios na prática, não é contra-indicado o uso de N Acetil-cisteína 1200 mg 2 vezes/dia como método profilático, desde que utilizado com a expansão salina.

Recomenda-se expansão salina com infusão de salina 0,9% 1m/kg 12h antes e 12hs após o procedimento, ou solução bicarbonatada 150 mEq/l (150 ml NaHCO₃ 8,4% + 850 ml solução glicosada) infusão de 3 ml/kg 1 hora antes do procedimento e 1 a 1,5 ml/kg nas 6 horas seguintes, esta última, mais útil em procedimentos de urgência e em indivíduos que possuem menor tolerância a expansão volêmica

Os métodos dialíticos não apresentam resultados significativos na prevenção da lesão renal por contrastes, inclusive métodos de hemofiltração, pelo contrário, em alguns estudos mostrou potencial deletério.

No futuro, esperamos que as seguintes limitações fossem rompidas para obtermos maior eficácia na abordagem desta entidade: primeiro, o desenvolvimento do raciocínio médico para a introdução de critérios mais específicos e, por conseguinte, individualizado a cada caso para a indicação de métodos de propedêutica invasiva; segundo, o crescimento tecnológico da radiologia em que os equipamentos se tornem mais sensíveis, dispensando a infusão de agentes sistêmicos de contraste e se necessário, possamos utilizar substâncias com perfil menos nefrotóxico; terceiro, o desenvolvimento de marcadores moleculares mais precisos na definição, estadiamento e abordagem da LRA de uma forma geral, e do ponto de vista específico da nefropatia por contraste, a padronização de seus critérios diagnósticos para

melhor da comparabilidade das análises levará a resultados mais consistentes sobre o que realmente deve ser feito em relação a diagnóstico, profilaxia e terapêutica desta doença.

8 – ANEXOS

ANEXO 1 Estadiamento da Doença Renal Crônica conforme clearance de creatinina

- DRC grau I: ClCr > 90 ml/min./1,73m² com achados de lesão renal por período maior que 3 meses
- DRC grau II: ClCr entre 90 ml/min./1,73m² e 60 ml/min./1,73m²
- DRC grau III: ClCr entre 59 ml/min./1,73m² e 30 ml/min./1,73m²
- DRC grau IV: ClCr entre 29 ml/min./1,73m² e 15 ml/min./1,73m²
- DRC grau V: ClCr < 15 ml/min. ou em terapia renal substitutiva

ANEXO 2 – Fórmulas para estimativa do Clearance de Creatinina

Cockcroft Gault

Clearance da creatinina (ml/min./1.73m²) = [(140-idade) x peso] / 72 x Cr sérica

- Idade em anos
- Peso em kg
- Cr sérica em mg/dl
- Multiplicar por 0,85 se paciente do sexo feminino

MDRD

Clearance da creatinina (ml/min./1.73m²) = 186 x creatinina^{-1.154} x idade^{-0.203}

- Sexo feminino = clearance x 0.742
- Negros = clearance x 1.21

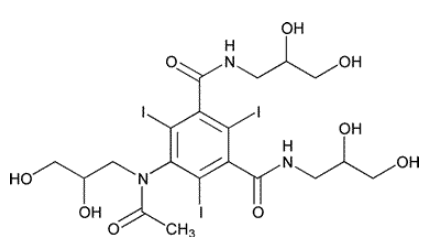
Fórmula para cálculo de clearance com creatinina instável

Clearance da creatinina (ml/min./1.73m²)=

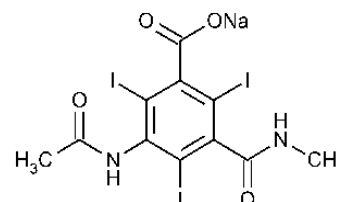
$$\frac{\{[(293-2.03 \times \text{idade}) \times (1.035-0.01685 \times (\text{creatinina1}+\text{creatinina2}))] + 49 \times (\text{creatinina1}-\text{creatinina2}) / \text{dias}\}}{(\text{creatinina1}+\text{creatinina2})}$$

- Sexo feminino = clearance x 0.86

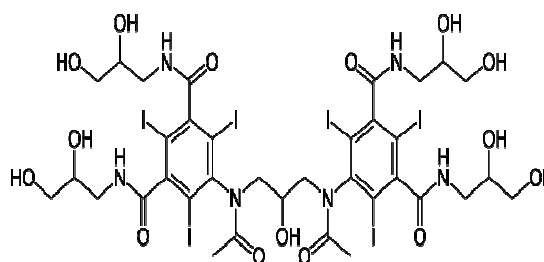
ANEXO 3 – Fórmulas estruturais dos agentes iodados de contraste radiológico



Iohexol



Iotalamato

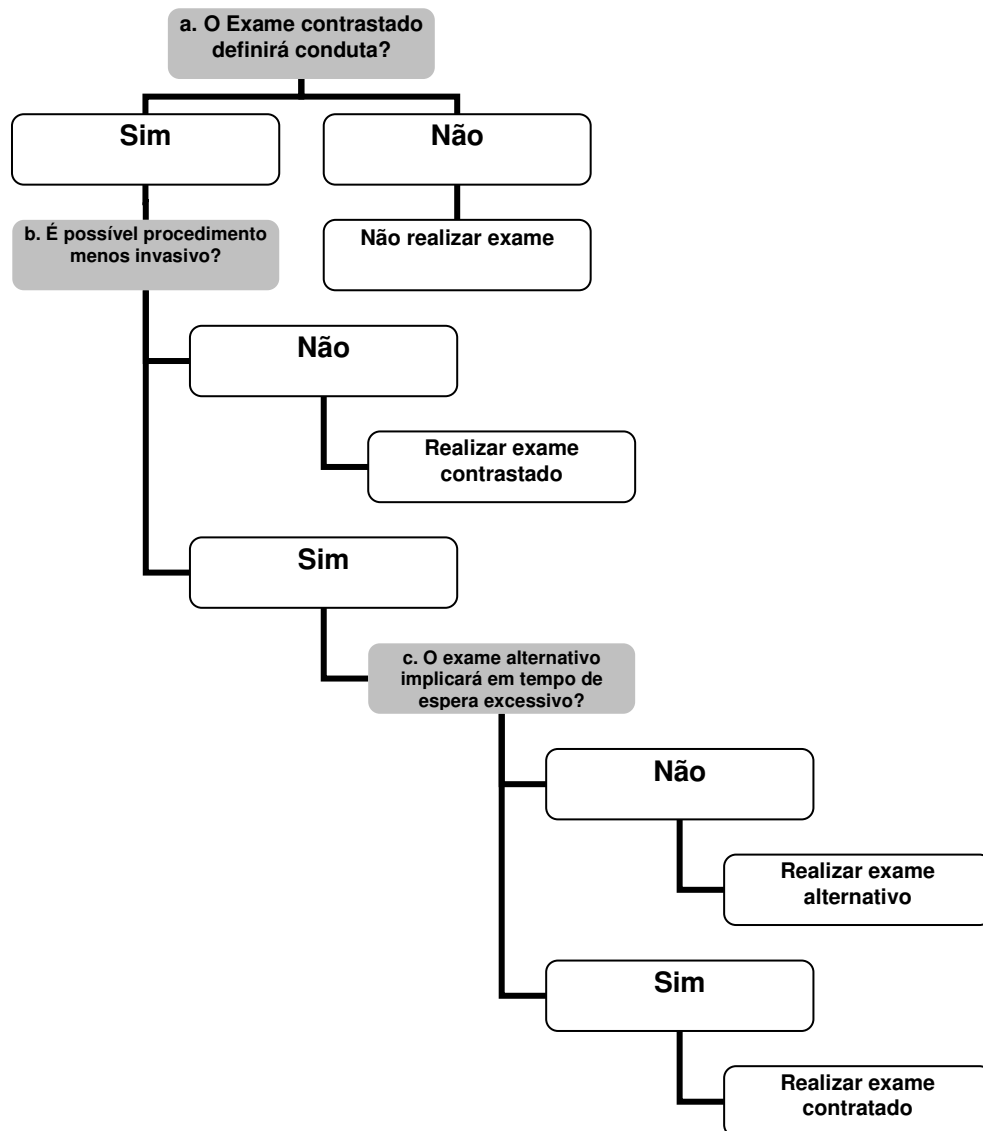


Iodixanol

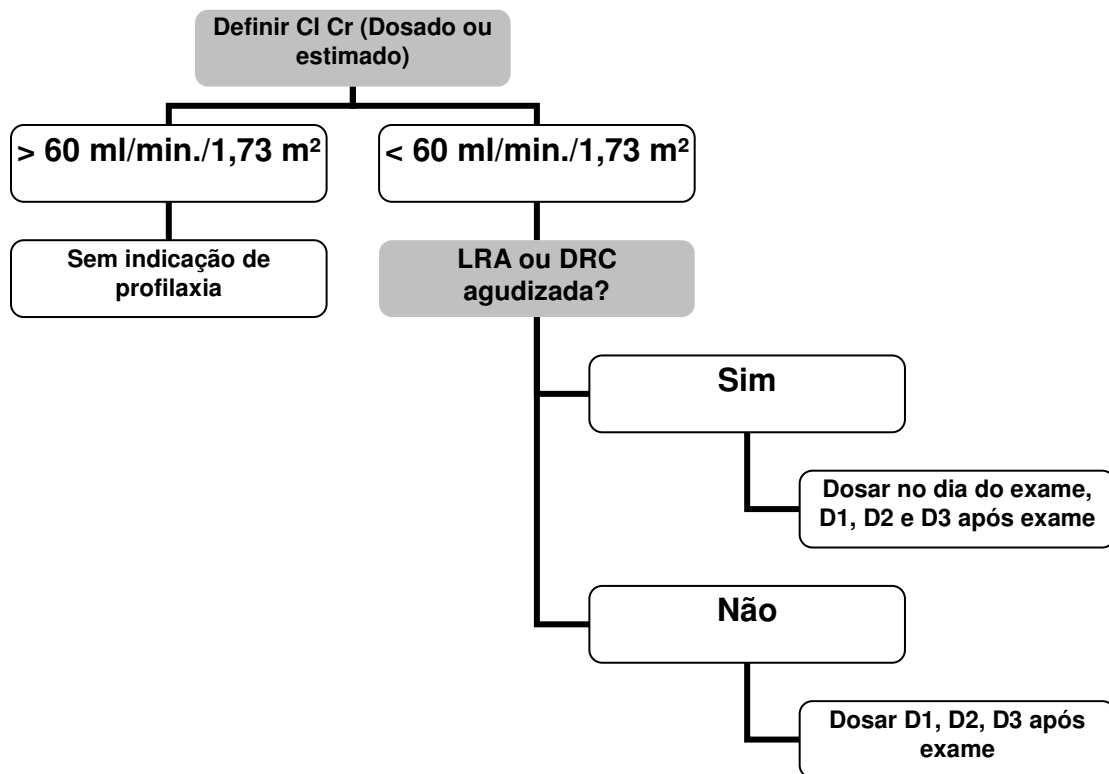
Figura 3 – Formulas estruturais das moléculas do Iohexol, Iotalamato e Iodixanol (Hiper, hipo e isosmolar, respectivamente), note que o Iodixanol mantém forma dimérica, enquanto os demais demonstram forma monomérica.

ANEXO 4 - Algoritmo para profilaxia da nefropatia por contraste

1 – Definir método diagnóstico



2 – Estadiamento da lesão renal progressiva e planejamento da dosagem de creatinina



3 – Tipo e volume de contraste iodado a ser infundido

- 1ª Escolha: Contrastes iso-osmolares
- 2ª Escolha: Iopidamol
- Volume a ser infundido

Clearance de creatinina (ml/min./1,73 m ²)	Volume máximo de contraste (ml)
30 a 60	100
Inferior a 30	50

4 – Intervenção farmacológica

- Suspender drogas sinérgicas para lesão renal

1. Diuréticos
 2. Antiinflamatórios não esteroidais
 3. Metformina
- N-Acetil cisteína 1200 mg a cada 12 hs em D-1, D0 e D1 para todos os indivíduos com indicação de profilaxia
 - Rotina
 1. Solução salina isotônica 1 ml/kg/h nas 12 h antecedentes e nas 12 h posterior a infusão do radio fármaco
 - Hipervolemia e exames de urgência
 1. Solução bicarbonatada (150 mEq NaHCO₃ + 850 ml SG 5%) – 3 ml/kg/h na hora antecedente ao procedimento e um ml/kg/h nas 6 horas seguintes

9 – REFERÊNCIAS

1. PANNU N; WIEBE N; TONELLI M. Prophylaxis Strategies for Contrast-Induced Nephropathy, Alberta Kidney Disease Network, JAMA, June 21, 2006—Vol 295, No. 23
2. WEISBORD SD; PALEVSKY PM. Strategies for the prevention of contrast-induced acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010 Nov; 19(6):539-49.
3. KAGAN A; SHEIKH-HAMAD D. Contrast-induced kidney injury: focus on modifiable risk factors and prophylactic strategies. *Clin Cardiol.* 2010 Feb;33(2):62-6
4. DENNEN P; DOUGLAS IS; ANDERSON R. Acute kidney injury in the intensive care unit: An update and primer for the intensivist, *Crit Care Med* 2010 Vol. 38, No. 1
5. REDDAN D; LAVILLE M; GAROVIC VD. Contrast-induced nephropathy and its prevention: What do we really know from evidence-based findings? *J Nephrol.* 2009 May-Jun; 22(3):333-51.
6. MEHTA R.et all. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care* Vol 11 No 2
7. LAVILLE M; JUILLARD L. Contrast-induced acute kidney injury: how should at-risk patients be identified and managed? *J Nephrol.* 2010 Jul-Aug; 23(4):387-98.
8. HASEBROOCK KM; SERKOVA NJ. Toxicity of MRI and CT contrast agents. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2009 Apr;5(4):403-16
9. TOPRAK O. Risk markers for contrast-induced nephropathy. *Am J Med Sci.* 2007 Oct; 334(4):283-90.
10. TOPRAK O. Conflicting and new risk factors for contrast induced nephropathy. *J Urol.* 2007 Dec; 178(6):2277-83.

11. MEHRAN B et al. A Simple Risk Score for Prediction of Contrast-Induced Nephropathy After Percutaneous Coronary Intervention Development and Initial Validation. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 44, No. 7, 2004

12. SERAFIN Z; KAROLKIEWICZ M; GRUSZKA M; STRÓZECKI P; LASEK W; et al. High incidence of nephropathy in neurosurgical patients after intra-arterial administration of low-osmolar and iso-osmolar contrast media. *Acta Radiol.* 2011 May 1; 52(4):422-9.

13. EISENHART E; BENSON S; LACOMBE P; HIMMELFARB J; et al. Safety of low volume iodinated contrast administration for arteriovenous fistula intervention in chronic kidney disease stage 4 or 5 utilizing a bicarbonate prophylaxis strategy.

14. ACOSTA S; BJÖRNSSON S; EKBERG O; RESCH T. CT angiography followed by endovascular intervention for acute superior mesenteric artery occlusion does not increase risk of contrast-induced renal failure. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010 Jun;39(6):726-30

15. CHUANG FR; CHEN TC; WANG IK; CHUANG CH; et al. Comparison of iodixanol and iohexol in patients undergoing intravenous pyelography: a prospective controlled study. *Ren Fail.* 2009; 31(3):181-8.

16. NIE B; CHENG WJ; LI YF; CAO Z; et al. A prospective, double-blind, randomized, controlled trial on the efficacy and cardiorenal safety of iodixanol vs. iopromide in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography with or without percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008 Dec 1; 72(7):958-65.

17. SENDESKI M; PATZAK A; PERSSON PB. Constriction of the vasa recta, the vessels supplying the area at risk for acute kidney injury, by four different iodinated contrast media, evaluating ionic, nonionic, monomeric and dimeric agents. *Invest Radiol.* 2010 Aug;45(8):453

18. NIE B; CHENG WJ; LI YF; CAO Z; et al. A prospective, double-blind, randomized, controlled trial on the efficacy and cardiorenal safety of iodixanol vs. iopromide in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography with or without percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008 Dec 1; 72(7):958-65.
19. MCCULLOUGH PA. Radiocontrast-induced acute kidney injury. *Nephron Physiol.* 2008; 109(4):p61-72.
20. WEISBORD SD. Iodinated contrast media and the kidney. *Rev Cardiovasc Med.* 2008; 9 Suppl 1:S14-23.
21. HARDIEK KJ; KATHOLI RE; ROBBS RS; KATHOLI CE. Renal effects of contrast media in diabetic patients undergoing diagnostic or interventional coronary angiography. *J Diabetes Complications.* 2008 May-Jun; 22(3):171-7.
22. WONG GT; IRWIN MG. Contrast-induced nephropathy. *Br J Anaesth.* 2007 Oct; 99(4):474-83.
23. TEN DAM MA; WETZELS JF. Toxicity of contrast media: an update. *Neth J Med.* 2008 Nov; 66(10):416-22.
24. HEYMAN SN; ROSEN S; ROSENBERGER C. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Jan; 3(1):288-96.
25. ONUIGBO MA. Does concurrent renin-angiotensin-aldosterone blockade in (older) chronic kidney disease patients play a role in the acute renal failure epidemic in US hospitalized patients?--Three cases of severe acute renal failure encountered in a northwestern Wisconsin Nephrology practice. *Hemodial Int.* 2009 Oct;13 Suppl 1:S24-9
26. HEYMAN SM; ROSEN S; KHAMAISI M; IDÉE JM, et al. Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy. *Invest Radiol.* 2010 Apr;45(4):188-95

27. YANO T. Etiology of iodinated radiocontrast nephrotoxicity and its attenuation by beraprost. 2008 Jul;128(7):1023-9
28. 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 Feb; 84(2):170-9.
29. SCHNEIDER LM; ROUBIN GS. Minimal contrast use in carotid stenting: avoiding contrast pitfalls. J Invasive Cardiol. 2007 Jan;19(1):37-8
30. WEISBORD SD; PALEVSKY PM. Iodinated contrast media and the role of renal replacement therapy. Adv Chronic Kidney Dis. 2011 May; 18(3):199-206. Semin Dial. 2010 Nov-Dec; 23(6):638-42.
31. MCCULLOUGH PA; ROCHER LR. Statin therapy in renal disease: harmful or protective? Curr Atheroscler Rep. 2007 Jan; 9(1):18-24.
32. STERLING KA; TEHRANI T; RUDNICK MR. Clinical significance and preventive strategies for contrast-induced nephropathy. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2008 Nov;17(6):616-23
33. MESCHI M; DETRENIS S; SAVAZZI G. Contrast-induced nephropathy. Current concepts and propositions for Italian guidelines. Recenti Prog Med. 2008 Mar; 99(3):155-62.
34. CHEN MM; COAKLEY FV; KAIMAL A; LAROS RK JR. Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation. Obstet Gynecol. 2008 Aug; 112(2 Pt 1):333-40.
35. MCCULLOUGH PA. Acute kidney injury with iodinated contrast. Crit Care Med. 2008 Apr;36(4 Suppl):S204-11
36. ERLEY C. Iodinated contrast agent-induced nephropathy. Radiologe. 2007 Sep; 47(9):761-7.

37. DAVIDSON CJ; ERDOGAN AK. Contrast media: procedural capacities and potential risks. *Rev Cardiovasc Med.* 2008; 9 Suppl 1:S24-34.

38. BECKER C. Prophylaxis and treatment of side effects due to iodinated contrast media relevant to radiological practice. *Radiologe.* 2007 Sep;47(9):768

39. MCCULLOUGH PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Apr 15; 51(15):1419-28. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jun 3; 51(22): 2197.