

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA

LUCIANO PASSAMANI DIOGO

ASSOCIAÇÃO DO USO DOS  
ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES E  
NEFROPATIA INDUZIDA POR CONTRASTE EM  
PACIENTES SUBMETIDOS A CATETERISMO  
CARDÍACO.

PORTO ALEGRE  
2008

LUCIANO PASSAMANI DIOGO

ASSOCIAÇÃO DO USO DOS ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES E  
NEFROPATIA INDUZIDA POR CONTRASTE EM PACIENTES SUBMETIDOS A  
CATETERISMO CARDÍACO.

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

ORIENTADOR: DAVID SAITOVITCH

PORTO ALEGRE

2008

**DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)**

D591a Diogo, Luciano Passamani

Associação do uso de antiinflamatórios não esteróides e nefropatia induzida por contraste em pacientes submetidos a cateterismo cardíaco / Luciano Passamani Diogo. Porto Alegre: PUCRS, 2008.

61f.: graf. tab.

Orientação: Prof. Dr. David Saitovich

Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica e Ciências da Saúde. Área de concentração: Nefrologia.

1. ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES. 2. NEFROPATIAS/induzido quimicamente. 3. FATORES DE RISCO. 4. MEIOS DE CONTRASTE. 5. CATETERISMO CARDÍACO. 6. INSUFICIÊNCIA RENAL. 7. MORBIDADE. 8. ESTUDOS DE COORTES. I. Saitovich, David. II. Título.

C.D.D. 616.61  
C.D.U. 616.6-008.6:615.276(043.2)  
N.L.M. WJ 342

Rosária Maria Lúcia Prenna Geremia

Bibliotecária CRB 10/196

Folha de Aprovação

LUCIANO PASSAMANI DIOGO

ASSOCIAÇÃO DO USO DOS ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES E  
NEFROPATIA INDUZIDA POR CONTRASTE EM PACIENTES SUBMETIDOS A  
CATETERISMO CARDÍACO.

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

Orientador: David Saitovitch

Aprovada em 29 de abril de 2008.

BANCA EXAMINADORA

---

ALEXANDRE ZAVASKI-UFRGS

---

JÕAO CARLOS SANTANA-PUCRS

---

IVAN ANTONELLO-PUCRS

---

LUIZ CARLOS BODANESE - PUCRS

---

JARBAS RODRIGUES DE OLIVEIRA – PUCRS (Suplente)

## DEDICATÓRIA

Não poderia ser diferente, minha família sempre serviu e serve de guia em minha jornada. Nesta jornada fui acompanhado de minha querida e amada esposa Líbera e nossa inseparável e amada companheira Bibiana, nossa filha. No meio dessa jornada surgiu um novo tripulante, o bem-vindo e aguardado Bento.

Procurei ponderar minha dedicação entre eles e a tese; acredito ter feito da melhor possível e como minha esposa sempre me disse, que eu faça essa tese por eles...

Assim foi feito.

Amo muito vocês três.

Luciano Passamani Diogo

## **AGRADECIMENTOS**

Início agradecendo a todos meus amigos que de alguma forma me ajudaram a concluir este projeto.

Ao meu orientador David Saitovitch, por ter me iniciado no mundo da ciência.

A estudante de medicina Maria Claudia Guterres, que por meio de seu empenho, se concluiu este projeto.

Ao Dr. Caramori e Vitor Osório, que abriram as portas do serviço de hemodinâmica do Hospital São Lucas da PUCRS e acreditaram neste projeto.

A Dr<sup>a</sup> Michelle Biehl, minha orientanda na época do início deste projeto, agora residente no serviço de medicina interna do hospital de Miami, por ter dado o pontapé inicial neste projeto.

Ao Dr. Rodrigo Dukia, pelos frutíferos debates a respeito da metodologia empregada e da análise estatística.

As estudantes de medicina, Laura Fuchs Bahlis e Cintia O'keeffe, que encarnaram o espírito deste projeto, superando todas as barreiras, e todas as dificuldades e foram fundamentais na continuidade da investigação do tema.

Ao Dr. Gustavo Carvalhal, que na fase final deste projeto forneceu auxílio de grande valia.

## EPÍGRAFE

*“todos os homens têm, pôr natureza, o desejo de conhecer: uma prova disso é o prazer das sensações, pois, fora até da sua utilidade, elas nos agradam por si mesma e, mais que todas as outras, as visuais” Aristóteles em Metafísica.*

*“Foi, com efeito, pela admiração, que os homens começaram pela primeira vez a filosofar, e ainda agora filosofam” Aristóteles em Metafísica.*

*“Quando se nos depara algum objeto insólito e que julgamos novo ou diferente do que conhecíamos antes ou supúnhamos que fosse, esse objeto faz que nós o admiremos e daí fiquemos surpresos; e como isso ocorre antes que saibamos se o objeto nos será útil ou não a admiração me parece a primeira de todas as paixões...” René Descartes em Paixões da Alma.*

“a ciência não é um sistema que caminha continuamente em direção a uma verdade final. Nossa ciência não é ‘conhecimento’, não pode jamais ter alegado alcançar a verdade, ou até mesmo um substituto dela, a probabilidade. Nós não sabemos: só podemos conjecturar. E nossas conjecturas são determinadas por pressupostos e regularidades que fazem parte de nosso saber contemporâneo. Entretanto, nossas ‘antecipações’ ou conjecturas, corajosas e maravilhosamente inventivas, são cuidadosamente controladas por testes sistemáticos. Uma vez proposta, nenhuma de nossas ‘antecipações’ é mantida por dogmatismo. Nosso método de pesquisa não é defende-las, de modo a provar que estamos certos. Ao contrário, tentamos derrubá-las. Utilizando todas as armas de nosso arsenal lógico, matemático e técnico, tentamos provar que nossas antecipações são falsas. (...) E é preciso correr o risco para obter o prêmio. Aqueles que não desejam expor suas idéias a possibilidade de refutação não participam do jogo científico.” (...) “ O velho ideal da *epistème* - da certeza absoluta, demonstrável- provou ser um mito. A demanda da objetividade científica requer que cada afirmativa científica deva permanecer *provisória para sempre*. Somente em nossas experiências subjetivas de convicção, em nossa fé subjetiva, podemos estar absolutamente certos. ( A lógica do pensamento Científico, Popper,K)

## Sumário

Existe associação entre antiinflamatórios não esteróides e nefropatia induzida por contraste? .....	3
RESUMO .....	4
Palavras Chaves: Antiinflamatórios, Meios de Contraste, Fatores de Risco, Ciência, Insuficiência Renal, Morbidade. ABSTRACT .....	4
ABSTRACT .....	5
ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES – HISTÓRIA.....	6
NEFROPATIA INDUZIDA PELOS ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES.....	8
NEFROPATIA INDUZIDA POR MEIOS DE CONTRASTE.....	11
ASSOCIAÇÃO ENTRE ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES E NEFROPATIA POR CONTRASTE .....	13
CONCLUSÕES.....	15
REFERÊNCIAS .....	16
USE OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IS NOT ASSOCIATED WITH INCREASED RISK OF CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY AFTER CARDIAC CATHETERIZATION. ....	21
USE OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IS NOT ASSOCIATED WITH INCREASED RISK OF CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY AFTER CARDIAC CATHETERIZATION. ....	22
USE OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IS NOT ASSOCIATED WITH INCREASED RISK OF CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY AFTER CARDIAC CATHETERIZATION. ....	23
Introduction .....	23
Methods.....	24
Statistical Analysis .....	24
Results.....	25
Effect of NSAIDs on serum creatinine concentration.....	25
Effect of NSAIDs on the development of CIN.....	25
Risk factors for altered creatinine levels and for the development of CIN.....	25
Discussion.....	26
Reference.....	28
A PRESSÃO SISTÓLICA DURANTE ESTUDO HEMODINÂMICO É FATOR DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE NEFROPATIA INDUZIDA POR CONTRASTE? .....	37
INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	39



OBJETIVOS .....	40
Geral:.....	40
Específicos: .....	40
MATERIAL E MÉTODOS.....	40
DELINEAMENTO .....	40
POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	40
Critérios de Inclusão .....	40
Critérios de Exclusão .....	40
VARIÁVEIS PRINCIPAIS E TRATAMENTO ESTATÍSTICO.....	41
ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	42
ÉTICA .....	42
RESULTADOS: .....	43
Comentários.....	44
DETALHAMENTO METODOLÓGICO DO ESTUDO.....	47
Metodologia Aplicada nas Entrevistas. ....	47
Sistemática de Digitação .....	48
ANEXO 1 – TABELA DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS PELOS ENTREVISTADORES NO ESTUDO. ....	49
ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS .....	49
VASODILATADORES DIRETOS.....	50
ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO .....	52
FOLHA DE INFORMAÇÕES FORNECIDA AOS PACIENTES .....	52
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....	53
DECLARAÇÃO.....	53
ANEXO 3 .....	54
NEFROPATIA INDUZIDA POR CONTRASTE E FATORES DE RISCO .....	54
FICHA DE COLETA DE DADOS.....	54

Existe associação entre antiinflamatórios não esteróides e nefropatia induzida por contraste?

Is there association between non-steroidal anti-inflammatory drugs and contrast media-induced nephropathy?

Luciano Passamani Diogo<sup>1</sup>

David Saitovitch<sup>2</sup>

Maria Claudia Gutierrez<sup>4</sup>

Michelle Biehl<sup>3</sup>

Laura Fuchs Bahlis<sup>4</sup>

Cinthia Fonseca O'Keeffe<sup>4</sup>

Gustavo Franco Carvalhal<sup>5</sup>

Vitor Osório Gomes<sup>6</sup>

1 – Professor Assitente do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da PUCRS, Mestre em Clínica Médica e Ciências da Saúde, Doutorando do Curso de Pós Graduação em Clínica Médica e Ciências da Saúde.

2 – Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da PUCRS, Doutor pela Universidade de Oxford.

3 – Especialista em Medicina Interna do Hospital São Lucas da PUCRS. Residente de Medicina Interna no Miami Hospital – Miami, Estados Unidos da América

4 – Estudante de Graduação da Faculdade de Medicina da PUCRS

5 – Médico Urologista. Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da PUCRS, Mestre e Doutor em Cirurgia pela USP.

6 – Médico Hemodinamicista do Serviço de Hemodinâmica do Hospital São Lucas da PUCRS, Mestre em Clínica Médica pela PUCRS.

## RESUMO

**Objetivos:** investigar na literatura a relação entre a utilização do antiinflamatório não esteróide e a nefropatia induzida por contraste.

**Fonte de dados:** PUBMED

### **Síntese dos dados:**

O aumento do uso de meios de contrastes para procedimentos diagnósticos e terapêuticos incrementou os casos de nefropatia induzida por contraste (NIC). Entre as estratégias utilizadas para diminuir sua incidência, há a eliminação de fatores de risco como os antiinflamatórios não esteróides (AINES). Apesar de ser considerado fator de risco para NIC, há pouca evidência desta afirmação. Na literatura observar-se prevalecer à lógica na qual a exposição a dois fatores de risco para um desfecho aumenta seu risco, como uma soma aritmética. Esta idéia é difundida, visto que são vários os autores que o afirmam. Todavia, no Mieloma Múltiplo esta teoria não se sustentou se averiguando ser a insuficiência renal prévia destes pacientes o fator associado

### **Conclusões:**

Como não há evidência que sustente a afirmação de que os AINES são fator de risco para NIC e havendo aumento na demanda da utilização dos exames contrastados com uma grande prevalência de uso dos AINES na população em geral fazem-se necessário a investigação com estudos mais adequados a fim de responder esta questão.

**Palavras Chaves:** Antiinflamatórios, Meios de Contraste, Fatores de Risco, Ciência, Insuficiência Renal, Morbidade.

## ABSTRACT

Aims: Investigate in the literature the association between Nonsteroidal anti-inflammatory and contrast media nephropathy.

Source of data: PUBMED.

Summary of the findings: The increase in the use of Media of contrasts for diagnostic and therapeutic procedures increased the cases of contrast-induced nephropathy (CIN). Among the strategies used to reduce its incidence, there is the elimination of risk factors such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Despite being considered a risk factor for CIN, there is little evidence of this assertion. In literature pointed out the logic prevail in which the exposure to two risk factors for an outcome increases their risk, as a sum arithmetic. This idea is widespread, as are several authors argue that. However, in Multiple Myeloma this theory fall, because was a prior chronic renal disease of these patients the actual risk factor.

Conclusions:

Once there is no evidence who sustain the affirm that NSAIDs are risk factor for development of CIN, and the increased use of examinations contrasted and the high prevalence of use of NSAIDs in the general population, it is necessary a systematic research on the subject.

Key Words: anti-inflammatory, contrast media, risk factor, science, mortality, acute renal failure.

## ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES – HISTÓRIA

Era o ano de 1757 quando o reverendo Edward Stone acidentalmente degustou a casca de um salgueiro nativo da Inglaterra (*salix Alba*) ficando surpreso com o paladar amargo que lembrava o gosto de outra planta, o “Peruvian”, conhecida por sua propriedade de amenizar o sofrimento de pacientes com malária por ser rica em quinino. Tal fato o motivou a realizar experimentos com o objetivo de investigar as propriedades medicinais da mesma. Após a pulverização da planta, testou seu efeito em pacientes com febre e inflamação, obtendo bons resultados. Descreveu seu experimento em um entusiástico artigo publicado na *Philosophical Transactions of Royal Society* seis anos depois. [1]

O uso de ervas e folhas de árvores não era novidade no século XVIII, mas era considerado folclore pelos contemporâneos do reverendo Edward Stone. Nas civilizações da antiga Grécia e Egito há relatos do uso de folhas de murta ou extratos amargos de cascas de álamo para o tratamento de dor nas costas e abdômen. O papiro de Ebers do Egito ( 1850 A.C.) é um dos mais antigos e preservados textos médicos e contém o primeiro registro de descrição de plantas medicamentosas para o tratamento de dor e da inflamação. Outros registros descrevem o uso de cascas e folhas de salgueiro por Hipócrates para reduzir a febre e aliviar a dor do parto [2-4].

A publicação do reverendo Edward Stone incitou os químicos do final do século XVIII a tentar identificar e isolar o princípio ativo da casca da *salix Alba*, que foi denominada salicilina. Em 1832, o químico Francês Charles Gerardt, manipulando-a, gerou o ácido salicílico, e em 1860 Kolbe e Lautemann desenvolveram um método muito eficiente de sintetizar o ácido salicílico pelo fenol, levando ao uso do composto na população em geral como anti-séptico e antitérmico. [4]

Felix Hoffmann motivado pelo sofrimento de seu pai, que era portador de reumatismo e tinha aversão ao desagradável gosto do ácido salicílico, empenhou-se na busca de um substituto para o mesmo e, em 10 de agosto de 1897, sintetizou o ácido acetilsalicílico. Esta descoberta foi testada pelo químico do laboratório Bayer chamado Heinrich Dreser que, após testar em animais e em si próprio, viu que se tratava de uma droga com excelente poder sedativo e antitérmico. Em 23 de janeiro de 1899, foi dado o nome de Aspirina® e, em 06 de março, foi patenteado e colocado a venda nas farmácias em forma de pó e comprimido[1, 4, 5]. Nos séculos que se sucederam, outros compostos com ação antitérmica, analgésica e antiinflamatória foram desenvolvidos como a fenilbutazona em 1949 e a indometacina em 1963, embora seu mecanismo de ação permanecesse desconhecido. [4]

A investigação do efeito dos antiinflamatórios iniciou-se de forma independente nos anos vinte do século XIX. Até então, os lipídios eram considerados uma coleção heterogênea de substâncias gordurosas extraídas de animais e de plantas por meio do uso de solventes[6]. Eram considerados importantes componentes estruturais dos tecidos, bem como uma útil reserva metabólica e, com exceção da acetilcolina, não possuíam nenhum papel no processo de regulação ou sinalização celular. Com isso a membrana celular era tida como uma barreira metabolicamente inerte. Todavia, com a introdução dos radioisótopos na pesquisa biomédica pelo professor G. Heversey, demonstrou-se uma rápida substituição dos fosfolipídios marcados com o radioisótopo  $^{32}\text{P}$  da parede celular, mudando seu status de componente celular inerte para altamente ativo com contínua síntese e catálise [7]. Outro pesquisador demonstrou que alguns ácidos graxos, como o ácido araquidônico, eram essenciais para a saúde e bem estar dos mamíferos[8, 9].

Ao observar que a injeção de líquido seminal na corrente sanguínea de coelhos causava hipotensão severa, Von Euler e J.H. Gaddum iniciaram pesquisa a respeito do tema e verificaram que extratos retirados da próstata de coelhos, cães e seres humanos também causavam o mesmo efeito. Denominou inicialmente este componente de substância P e posteriormente, em 1937, como tinha um comportamento ácido graxo de baixo peso molecular a chamou de prostaglandina[6].

As pesquisas desde então tomaram um ritmo acelerado, sendo que o bióloga Jane Vane foi um dos principais contribuintes. Ele percebeu que as prostaglandinas eram sintetizadas nos tecidos e não apenas liberadas, pois os estímulos químicos e mecânicos sobre os tecidos que ocasionavam um aumento da quantidade medida de prostaglandinas neles tinham seu efeito dramaticamente reduzido quanto à produção das mesmas ao serem expostas em meios contendo aspirina, indometacina e ácido salicílico, o que não ocorria com corticóides e opióides. [4, 10, 11]

Este foi um dos principais passos rumo à direção da descoberta do metabolismo do ácido aracônico e da cicloxigenase. Houve então uma melhor compreensão da ação dos AINES e do papel da COX no metabolismo do corpo humano. Estes resultados renderam a Vane o prêmio Nobel em fisiologia e medicina em 1982.

#### NEFROPATIA INDUZIDA PELOS ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES

A despeito da diversidade da estrutura química dos AINES, todos dividem as mesmas propriedades terapêuticas, reduzindo o edema, a inflamação, a febre e cefaléia. Dividem também, a mesma capacidade de ocasionar com maior ou com menor extensão, seus efeitos colaterais, interferindo no trabalho de parto, causando sangramento e distúrbios gastrointestinais e renais. [12-21]

É estimado que entre 34 e 46% dos pacientes que utilizam AINES apresentarão alguma forma de efeito adverso gastrointestinal[22, 23]. Somente nos Estados Unidos da América, 100,000 pacientes são hospitalizados por ano em decorrência de úlceras, perfurações ou sangramentos gastrointestinais associados ao uso dos AINES.[24] Outro estudo estima um gasto de \$ 0,66 centavos de dólar canadense para tratamento de efeitos colaterais para cada unidade de dólar investido na compra de AINES [16]. No Reino Unido há uma estimativa de gastos anuais em torno de £ 58 milhões no tratamento de transtornos causados pelos AINES. [12].

Uma das primeiras descrições a respeito da nefropatia induzida por AINES ocorreu em 1951, com o emprego da fenacetina, que foi retirado do mercado norte americano. A partir de então uma série de relatos e de estudos epidemiológicos vêm somando informações e confirmando este achado. [25-34]

O mecanismo fisiopatológico envolvido na lesão renal induzida pelo uso dos antiinflamatórios foi compreendido com o melhor entendimento da ação da COX. Havia vários indícios na literatura médica sugerindo a existência de uma segunda COX. Em 1972, Smith e Lands [35] e Flowers e Vane[36] especulavam a existência desta isoenzima. Maddox demonstrou a existência de dois complexos distintos da síntese de prostaglandinas em sêmen de ovelhas, e outros pesquisadores sugeriram duas formas distintas de COX[4]. Needleman evidenciou que lipossacarídeos (LPS) de bactérias aumentavam a síntese de prostaglandinas em monócitos humanos *in vitro* e que esse aumento era inibido com o uso da dexametasona. Também verificou que não havia alteração no nível basal da prostaglandinas e, quando havia aumento, esse estava associado com a síntese de prostaglandinas por uma nova COX[37]. A partir de então se criou o conceito de COX-1 constitutiva e COX-2 induzível.



Baseando-se nas evidências acima, se determinou que a COX1 seria constitutiva, responsável pelos processos fisiológicos como a manutenção do fluxo gastrointestinal, e a COX-2 seria induzida a partir de estímulos inflamatórios. Também foi especulado que as funções das isoformas das COX eram mutuamente exclusivas. Estes achados levaram à pesquisa e à produção de AINES que agiriam seletivamente sobre a COX2, com o intuito de reduzir a formação de prostaglandinas relacionados a processos inflamatórios. Os estudos clínicos demonstraram que apesar destes trazerem menos efeitos colaterais gastrointestinais, não houve diferença quanto aos efeitos colaterais renais comparativamente aos AINES não seletivos e houve um significativo aumento na mortalidade cardiovascular [21, 38-43].

Os efeitos nefrotóxicos dos AINES são infreqüentes; entretanto existem. As mais comuns são a insuficiência renal aguda e crônica, hiponatremia, acidose tubular renal tipo 4, nefrite intersticial, necrose papilar aguda, síndrome nefrótica. [21] Durante as situações em que há uma diminuição do fluxo sangüíneo glomerular, como na hipotensão, na privação de sódio, na cirrose e na insuficiência cardíaca, a mácula densa aumenta a produção de renina, conseqüentemente há aumento de angiotensina I-II e de aldosterona. A angiotensina II provoca vasoconstrição sistêmica, por isso esperar-se-ia que também produzisse vasoconstrição renal e conseqüente diminuição do fluxo glomerular, mas isso não é observado. Estudos demonstraram que a preservação do fluxo sangüíneo renal nestas situações está diretamente ligada a ação vasodilatadora das prostaglandinas, mais sintetizadas pela COX-2[21, 44, 45].

As células localizadas na porção ascendente da alça de Henle, sob efeito da angiotensina II, sintetizam e liberam o Fator de Necrose Tumoral [46]. Este mediador induz a síntese de prostaglandinas nas células do tecido renal (vascular, glomerular, mácula densa, alça ascendente, células intersticiais da medula) mediado pela COX-2. Com isso

o papel da COX-2 no rim seria o da produção de prostaglandinas para a manutenção da hemodinâmica renal em situações de aumento da síntese de renina, condição denominada “prostaglandina-dependente” [21]. Os achados de estudos clínicos não evidenciaram a redução dos efeitos indesejáveis sobre o sistema renal e corroboraram com o suposto efeito protetor que a COX2 exerce na fisiologia renal.[33, 38] Desde a retirada da fenacetina do mercado, houve redução dos relatos de casos de nefropatia associado aos AINES, exceto nas condições em que os pacientes necessitem das prostaglandinas para a manutenção da hemodinâmica renal como aquelas em que há aumento da atividade da renina plasmática[33, 47].

#### NEFROPATIA INDUZIDA POR MEIOS DE CONTRASTE

Além dos AINES, o rim sofre efeito deletério de outras medicações e condições clínicas. Uma das causas mais comuns de insuficiência renal intra-hospitalar é o uso de meios de contraste para exames radiológicos, com fim diagnóstico ou terapêutico[48, 49].

O uso de exames contrastados vem aumentando drasticamente. Nos países ocidentais, são realizados cerca de 8000 cateterismos cardíacos diagnósticos e terapêuticos por milhão de habitantes[50]. Há vários esforços sendo implementados para evitar os efeitos renais dos contrastes sobre o rim, como hidratação[51-53], uso de n-acetilcisteína[54-62], uso de meios de contrastes de baixa osmolaridade [63]. Porém, essa continua sendo a terceira maior causa de insuficiência renal aguda em pacientes hospitalizados[48, 49], acarretando no aumento no tempo de internação e na morbi-mortalidade intra-hospitalar. Quanto ao prognóstico destes pacientes, sabe-se que o risco de morte nos pacientes com nefropatia induzida por contraste (NIC) é de 34%, significativamente superior aos 7% daqueles que apesar de receberem contraste, não desenvolvem NIC[64]. Em virtude da magnitude do problema, esforços no sentido de expandir os

conhecimentos sobre os efeitos renais decorrentes dos meios de contraste são justificáveis.

A fisiopatologia da NIC envolve fatores vasculares e tubulares renais. Um dos mecanismos vasculares envolvidos seria sua propriedade de causar vasoconstrição. Esse efeito é antecedido por um fugaz período de vasodilatação que logo é seguido por redução no fluxo sanguíneo renal e na taxa de filtração glomerular (TFG)[65-68].

Outra característica do efeito do contraste sobre a circulação intra-renal é a não uniformidade das alterações, havendo predisposição a um efeito mais acentuado em determinadas regiões rim [69-71]. Logo após a injeção de iohexol, é percebido um aumento de 20% no fluxo do córtex renal simultaneamente com uma redução de 40 % da camada externa da medula [71], esta última acompanhada da redução de 60 % no fornecimento de O<sub>2</sub>[70]. Acredita-se que a susceptibilidade da camada externa da medula renal se dá devido à alta atividade metabólica e à baixa pressão de O<sub>2</sub>[68].

Estes achados estão em concordância com as alterações histopatológicas encontradas em modelos experimentais de NIC em que há necrose no ramo ascendente da alça de Henle, no subsegmento S3 do túbulo proximal, vacuolização dos segmentos S1 e S2 e obstrução dos túbulos renais pela formação de cilindros. Acredita-se que a hipoxemia seletiva e a obstrução tenham papel importante na NIC [69, 72].

Um aspecto dos meios de contrastes diretamente relacionado ao desenvolvimento da NIC é a sua osmolaridade. Os meios de contrastes com maior osmolaridade estão associados com reações pseudo-alérgicas e com maior risco de desenvolvimento de NIC [63].

Há evidências demonstrando que o efeito vasoconstritor na patogênese da NIC poderia ser atribuído à ação da endotelina. Alguns estudos evidenciaram que a mesma causaria

vasoconstrição renal e seria liberada após o uso de meios de contraste. Estes estudos também sugerem uma correlação direta entre a ação da endotelina e o uso de volume de contraste superior a 140 mL e pacientes com insuficiência renal crônica[73-75].

A ação da adenosina está diretamente associada à relação entre os receptores de adenosina A<sub>1</sub> e A<sub>2</sub> no leito vascular [76]. No rim, a adenosina, produto da degradação do ATP, causa prolongada vasoconstrição. Após a exposição ao contraste, há uma depleção de ATP no tecido renal, acumulando adenosina e resultando na vasoconstrição observada [77-79]. Em estudos em vitro, foi demonstrado que células de músculo liso retiradas de artérias renais, colocadas em cultura e expostas aos meios de contraste produziram menor quantidade de óxido nítrico (NO). Este é produzido a partir da L-arginina pela enzima NO sintetase e tem potente efeito vasodilatador. No entanto, estes estudos não foram confirmados em seres humanos [80].

O aumento dos radicais livres tem efeito vasoconstritor renal, mas há poucas evidências que suportem o aumento destes após o uso de meios de contraste [68]. Acredita-se que os meios de contrastes causem, também, lesão direta nos túbulos renais. Uma alteração característica encontrada em biopsia de paciente dez dias após o uso de meios de contraste de alta osmolaridade é a intensa vacuolização das células renais, chamada de “nefrose osmótica” [81].

#### ASSOCIAÇÃO ENTRE ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES E NEFROPATIA POR CONTRASTE

Alguns autores afirmam que os antiinflamatórios não esteróides seriam fator de risco para o desenvolvimento de nefropatia induzida por contraste uma vez que os mesmos são tidos como nefrotóxicos [82-84]. Não fica claro se esse risco seria em decorrência de uma ação sinérgica ou só seria especulação intuitiva de que outros agentes

nefrotóxicos poderiam causar um maior dano renal [85, 86]. O nosso conhecimento a respeito da fisiopatologia da NIC e da ação nefrotóxica dos AINES aponta para uma ação mais direta e imediata a exposição dos meios de contraste sobre o rim. E, no caso dos AINES, em situações fisiológicas mais específicas já previamente denominadas prostaglandina dependentes.

A crença de que o uso de AINES aumentaria a chance de desenvolver NIC poderia vir da pressuposição de que a exposição a dois fatores de risco para uma determinada situação se somaria de forma aritmética [86]. Essa lógica foi colocada a prova ao se testar a afirmação de que o mieloma múltiplo seria fator de risco para o desenvolvimento de NIC[87], pois é causa estabelecida de insuficiência renal crônica. Ao se revisar esta hipótese, percebeu-se que não havia relação direta com o mieloma e sim com a nefropatia já desenvolvida naqueles pacientes[88]. Goldemberg e Matetzky atentaram para estas afirmações, relatando que uma grande quantidade de drogas ditas como fatores de risco para NIC tem como fundamentação estudos controversos e experimentais[89].

Alguns estudos experimentais poderiam dar algum subsídio na afirmação de que AINES seriam fator de risco para o desenvolvimento de NIC. Há um modelo de NIC em ratos nos quais os animais são pré-tratados com indometacina ou um inibidor da síntese de óxido nítrico (L-NAME) antes de receberem Iothalamato [90].

Um estudo clínico que investigou a associação de NIC com uso concomitante de outras drogas como diuréticos, AINES seletivos ou não, aminoglicosídeos e anfotericina B, encontrou apenas uma tendência na relação ( $p < 0,07$ ) [91]. Com a explanação acima seria justificável o desenvolvimento de estudos com o objetivo de testar a hipótese de que os AINES seriam um fator de risco para o desenvolvimento de NIC. Mais do que

simplesmente academicismo, a justificativa de tal desprendimento de esforços se dá pela prevalência e gravidade destas situações.

### CONCLUSÕES

Já em 1662, Willian Harvey fazendo alusão ao método no qual devemos buscar a verdade dizia: “que toda a lógica se cale quando a experiência a contradiz”. Nosso saber contemporâneo fornece pressupostos e regularidades nas quais podemos apenas *conjecturar*. A ciência exige que estas conjecturas, determinadas pelo nosso arsenal lógico, devem passar pelo crivo da pesquisa cuidadosamente controlada por testes sistemáticos e reprodutíveis. Como no caso da nefropatia pelo mieloma múltiplo, os AINES não foram avaliados de maneira adequada no contexto da nefropatia induzida por contraste, o que permite especular que poderia se repetir o mesmo fenômeno observado com o mieloma múltiplo, justificando mais estudos a este respeito.

## REFERÊNCIAS

1. Stone, E., *An Account of the Success of the Bark of the Willow in the Cure of Agues*. Philosophical Transaction Royal Society, 1763. **53**: p. 195-200.
2. Blobaum, A.L. and L.J. Marnett, *Structural and functional basis of cyclooxygenase inhibition*. J Med Chem, 2007. **50**(7): p. 1425-41.
3. Pierpoint, W.S., *Edward Stone (1702-1768) and Edmund Stone (1700-1768): Confused Identities Resolved*. Notes Record Royal Society of London, 1997. **51**(2): p. 211-217.
4. Vane, J.R., *The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs*. J Physiol Pharmacol, 2000. **51**(4 Pt 1): p. 573-86.
5. Rinsema, T.J., *One hundred years of aspirin*. Med Hist, 1999. **43**(4): p. 502-7.
6. Flower, R.J., *Prostaglandins, bioassay and inflammation*. Br J Pharmacol, 2006. **147 Suppl 1**: p. S182-92.
7. Dawson, R.M., et al., *Synthesis and exchange of phospholipids within brain and liver cells*. Biochem Soc Symp, 1972(35): p. 365-76.
8. Burr, G.O. and M.M. Burr, *A NEW DEFICIENCY DISEASE PRODUCED BY THE RIGID EXCLUSION OF FAT FROM THE DIET*. J. Biol. Chem., 1929. **82**(2): p. 345-367.
9. Burr, G.O. and M.M. Burr, *ON THE NATURE AND ROLE OF THE FATTY ACIDS ESSENTIAL IN NUTRITION*. J. Biol. Chem., 1930. **86**(2): p. 587-621.
10. Vane, J.R., *Purity and stability of synthetic peptides such as angiotensins and kinins*. Nature, 1971. **230**(5293): p. 382.
11. Vane, J.R., *Mediators of the anaphylactic reaction*. Ciba Found Study Group, 1971. **38**: p. 121-31.
12. McIntosh, E., *The cost of rheumatoid arthritis*. Br J Rheumatol, 1996. **35**(8): p. 781-90.
13. Palmer, B.F. and W.L. Henrich, *Clinical acute renal failure with nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Semin Nephrol, 1995. **15**(3): p. 214-27.
14. Palmer, B.F. and W.L. Henrich, *Systemic complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug use*. Adv Intern Med, 1996. **41**: p. 605-39.
15. Rahme, E., et al., *Retrospective analysis of utilization patterns and cost implications of coxibs among seniors in Quebec, Canada: what is the potential impact of the withdrawal of rofecoxib?* Arthritis Rheum, 2006. **55**(1): p. 27-34.
16. Rahme, E., et al., *Gastrointestinal health care resource use and costs associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs versus acetaminophen: retrospective cohort study of an elderly population*. Arthritis Rheum, 2000. **43**(4): p. 917-24.
17. Rahme, E., et al., *Cost of prescribed NSAID-related gastrointestinal adverse events in elderly patients*. Br J Clin Pharmacol, 2001. **52**(2): p. 185-92.
18. Rahme, E., et al., *Gastrointestinal-related healthcare resource usage associated with a fixed combination of diclofenac and misoprostol versus other NSAIDs*. Pharmacoeconomics, 2001. **19**(5 Pt 2): p. 577-88.
19. Rahme, E., Y. Toubouti, and J. Leloirier, *Utilization and cost comparison of current and optimal prescribing of nonsteroidal antiinflammatory drugs in Quebec, Canada*. J Rheumatol, 2006. **33**(3): p. 588-96.
20. Venturini, C.M., P. Isakson, and P. Needleman, *Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced renal failure: a brief review of the role of cyclo-oxygenase isoforms*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 1998. **7**(1): p. 79-82.

21. Gambaro, G. and M.A. Perazella, *Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors*. J Intern Med, 2003. **253**(6): p. 643-52.
22. Coles, L.S., et al., *From experiment to experience: side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Am J Med, 1983. **74**(5): p. 820-8.
23. Henry, D., et al., *Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis*. BMJ, 1996. **312**(7046): p. 1563-6.
24. Fries, J., *Toward an understanding of NSAID-related adverse events: the contribution of longitudinal data*. Scand J Rheumatol Suppl, 1996. **102**: p. 3-8.
25. Dubach, U.C., B. Rosner, and T. Sturmer, *Epidemiologic study of analgesic abuse: mortality study in 7275 working women (1968-1987)*. Kidney Int, 1991. **40**(4): p. 728-33.
26. Dubach, U.C., B. Rosner, and T. Sturmer, *An epidemiologic study of abuse of analgesic drugs. Effects of phenacetin and salicylate on mortality and cardiovascular morbidity (1968 to 1987)*. N Engl J Med, 1991. **324**(3): p. 155-60.
27. Morlans, M., et al., *End-stage renal disease and non-narcotic analgesics: a case-control study*. Br J Clin Pharmacol, 1990. **30**(5): p. 717-23.
28. Murray, T.G., et al., *Epidemiologic study of regular analgesic use and end-stage renal disease*. Arch Intern Med, 1983. **143**(9): p. 1687-93.
29. Pommer, W., et al., *Regular analgesic intake and the risk of end-stage renal failure*. Am J Nephrol, 1989. **9**(5): p. 403-12.
30. Pommer, W., et al., *Regular intake of analgesic mixtures and risk of end-stage renal failure*. Lancet, 1989. **1**(8634): p. 381.
31. Sandler, D.P., F.R. Burr, and C.R. Weinberg, *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for chronic renal disease*. Ann Intern Med, 1991. **115**(3): p. 165-72.
32. Sandler, D.P., et al., *Analgesic use and chronic renal disease*. N Engl J Med, 1989. **320**(19): p. 1238-43.
33. Griffin, M.R., A. Yared, and W.A. Ray, *Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons*. Am J Epidemiol, 2000. **151**(5): p. 488-96.
34. Perneger, T.V., P.K. Whelton, and M.J. Klag, *Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs*. N Engl J Med, 1994. **331**(25): p. 1675-9.
35. Smith, W.L. and W.E. Lands, *Oxygenation of polyunsaturated fatty acids during prostaglandin biosynthesis by sheep vesicular gland*. Biochemistry, 1972. **11**(17): p. 3276-85.
36. Flower, R.J. and J.R. Vane, *Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol)*. Nature, 1972. **240**(5381): p. 410-1.
37. Lysz, T.W. and P. Needleman, *Evidence for two distinct forms of fatty acid cyclooxygenase in brain*. J Neurochem, 1982. **38**(4): p. 1111-7.
38. Schneider, V., et al., *Association of selective and conventional nonsteroidal antiinflammatory drugs with acute renal failure: A population-based, nested case-control analysis*. Am J Epidemiol, 2006. **164**(9): p. 881-9.
39. Aldington, S., et al., *Systematic review and meta-analysis of the risk of major cardiovascular events with etoricoxib therapy*. N Z Med J, 2005. **118**(1223): p. U1684.



40. Caldwell, B., et al., *Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis*. J R Soc Med, 2006. **99**(3): p. 132-40.
41. Chiolero, A., M.P. Maillard, and M. Burnier, *Cardiovascular hazard of selective COX-2 inhibitors: myth or reality?* Expert Opin Drug Saf, 2002. **1**(1): p. 45-52.
42. Howard, P.A. and P. Delafontaine, *Nonsteroidal anti-Inflammatory drugs and cardiovascular risk*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(4): p. 519-25.
43. Konstam, M.A., et al., *Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib*. Circulation, 2001. **104**(19): p. 2280-8.
44. Colletti, A.E., et al., *Effects of acetaminophen and ibuprofen on renal function in anesthetized normal and sodium-depleted dogs*. J Appl Physiol, 1999. **86**(2): p. 592-7.
45. Blasingham, M.C. and A. Nasjletti, *Differential renal effects of cyclooxygenase inhibition in sodium-replete and sodium-deprived dog*. Am J Physiol, 1980. **239**(4): p. F360-F365.
46. Ferreri, N.R., S.J. An, and J.C. McGiff, *Cyclooxygenase-2 expression and function in the medullary thick ascending limb*. Am J Physiol, 1999. **277**(3 Pt 2): p. F360-8.
47. Mattana, J., S. Perinbasekar, and C. Brod-Miller, *Near-fatal but reversible acute renal failure after massive ibuprofen ingestion*. Am J Med Sci, 1997. **313**(2): p. 117-9.
48. Nolan, C.R. and R.J. Anderson, *Hospital-acquired acute renal failure*. J Am Soc Nephrol, 1998. **9**(4): p. 710-8.
49. Hou, S.H., et al., *Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study*. Am J Med, 1983. **74**(2): p. 243-8.
50. Ultramari, F.T., et al., *Contrast media-induced nephropathy following diagnostic and therapeutic cardiac catheterization*. Arq Bras Cardiol, 2006. **87**(3): p. 378-90.
51. Eisenberg, R.L., W.O. Bank, and M.W. Hedgock, *Renal failure after major angiography can be avoided with hydration*. AJR Am J Roentgenol, 1981. **136**(5): p. 859-61.
52. Mueller, C., et al., *Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty*. Arch Intern Med, 2002. **162**(3): p. 329-36.
53. Teruel, J.L., et al., *An easy and effective procedure to prevent radiocontrast agent nephrotoxicity in high-risk patients*. Nephron, 1989. **51**(2): p. 282.
54. Alonso, A., et al., *Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials*. Am J Kidney Dis, 2004. **43**(1): p. 1-9.
55. Bagshaw, S.M. and W.A. Ghali, *Acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy after intravascular angiography: a systematic review and meta-analysis*. BMC Med, 2004. **2**: p. 38.
56. Birck, R., et al., *Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis*. Lancet, 2003. **362**(9384): p. 598-603.
57. Guru, V. and S.E. Fremez, *The role of N-acetylcysteine in preventing radiographic contrast-induced nephropathy*. Clin Nephrol, 2004. **62**(2): p. 77-83.
58. Isenbarger, D.W., S.M. Kent, and P.G. O'Malley, *Meta-analysis of randomized clinical trials on the usefulness of acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy*. Am J Cardiol, 2003. **92**(12): p. 1454-8.

59. Kshirsagar, A.V., et al., *N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials*. J Am Soc Nephrol, 2004. **15**(3): p. 761-9.
60. Misra, D., et al., *Role of N-acetylcysteine in prevention of contrast-induced nephropathy after cardiovascular procedures: a meta-analysis*. Clin Cardiol, 2004. **27**(11): p. 607-10.
61. Nallamotheu, B.K., et al., *Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis*. Am J Med, 2004. **117**(12): p. 938-47.
62. Pannu, N., et al., *Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy*. Kidney Int, 2004. **65**(4): p. 1366-74.
63. Davidson, C., et al., *Contrast medium use*. Am J Cardiol, 2006. **98**(6A): p. 42K-58K.
64. Levy, E.M., C.M. Viscoli, and R.I. Horwitz, *The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis*. JAMA, 1996. **275**(19): p. 1489-94.
65. Bakris, G.L. and J.C. Burnett, Jr., *A role for calcium in radiocontrast-induced reductions in renal hemodynamics*. Kidney Int, 1985. **27**(2): p. 465-8.
66. Morris, T.W., R.W. Katzberg, and H.W. Fischer, *A comparison of the hemodynamic responses to metrizamide and meglumine/sodium diatrizoate in canine renal angiography*. Invest Radiol, 1978. **13**(1): p. 74-8.
67. Rauch, D., et al., *Comparison of iodinated contrast media-induced renal vasoconstriction in human, rabbit, dog, and pig arteries*. Invest Radiol, 1997. **32**(6): p. 315-9.
68. Tumlin, J., et al., *Pathophysiology of contrast-induced nephropathy*. Am J Cardiol, 2006. **98**(6A): p. 14K-20K.
69. Heyman, S.N., et al., *Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin*. Kidney Int, 1991. **40**(4): p. 632-42.
70. Liss, P., et al., *Effects of contrast media and mannitol on renal medullary blood flow and red cell aggregation in the rat kidney*. Kidney Int, 1996. **49**(5): p. 1268-75.
71. Nygren, A., *Contrast media and regional renal blood flow. A study of the effects of ionic and non-ionic monomeric and dimeric contrast media in the rat*. Acta Radiol Suppl, 1992. **378 ( Pt 3)**: p. 123-35.
72. Heyman, S.N., et al., *Renal microcirculation and tissue damage during acute ureteral obstruction in the rat: effect of saline infusion, indomethacin and radiocontrast*. Kidney Int, 1997. **51**(3): p. 653-63.
73. Bird, J.E., et al., *Effects of endothelin in radiocontrast-induced nephropathy in rats are mediated through endothelin-A receptors*. J Am Soc Nephrol, 1996. **7**(8): p. 1153-7.
74. Clark, B.A., D. Kim, and F.H. Epstein, *Endothelin and atrial natriuretic peptide levels following radiocontrast exposure in humans*. Am J Kidney Dis, 1997. **30**(1): p. 82-6.
75. Klause, N., et al., *Hypoxic renal tissue damage by endothelin-mediated arterial vasoconstriction during radioangiography in man*. Adv Exp Med Biol, 1998. **454**: p. 225-34.
76. Liss, P., et al., *Adenosine A1 receptors in contrast media-induced renal dysfunction in the normal rat*. Eur Radiol, 2004. **14**(7): p. 1297-302.
77. Arakawa, K., et al., *Role of adenosine in the renal responses to contrast medium*. Kidney Int, 1996. **49**(5): p. 1199-206.
78. Elkayam, U., et al., *Renal circulatory effects of adenosine in patients with chronic heart failure*. J Am Coll Cardiol, 1998. **32**(1): p. 211-5.

79. Fujisaki, K., et al., *Infusion of radiocontrast agents induces exaggerated release of urinary endothelin in patients with impaired renal function*. Clin Exp Nephrol, 2003. **7**(4): p. 279-83.
80. Ribeiro, L., et al., *Evaluation of the nitric oxide production in rat renal artery smooth muscle cells culture exposed to radiocontrast agents*. Kidney Int, 2004. **65**(2): p. 589-96.
81. Moreau, J.F., et al., *Tubular nephrotoxicity of water-soluble iodinated contrast media*. Invest Radiol, 1980. **15**(6 Suppl): p. S54-60.
82. Erley, C., *Concomitant drugs with exposure to contrast media*. Kidney Int Suppl, 2006(100): p. S20-4.
83. Thomsen, H.S., *Guidelines for contrast media from the European Society of Urogenital Radiology*. AJR Am J Roentgenol, 2003. **181**(6): p. 1463-71.
84. Toprak, O., et al., *Impact of diabetic and pre-diabetic state on development of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant, 2007. **22**(3): p. 819-26.
85. Stacul, F., et al., *Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy*. Am J Cardiol, 2006. **98**(6A): p. 59K-77K.
86. McCullough, P.A., et al., *Risk prediction of contrast-induced nephropathy*. Am J Cardiol, 2006. **98**(6A): p. 27K-36K.
87. Myers, G.H., Jr. and D.M. Witten, *Acute renal failure after excretory urography in multiple myeloma*. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, 1971. **113**(3): p. 583-8.
88. McCarthy, C.S. and J.A. Becker, *Multiple myeloma and contrast media*. Radiology, 1992. **183**(2): p. 519-21.
89. Goldenberg, I. and S. Matetzky, *Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies*. CMAJ, 2005. **172**(11): p. 1461-1471.
90. Agmon, Y., et al., *Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat*. J Clin Invest, 1994. **94**(3): p. 1069-75.
91. Alamartine, E., et al., *Contrast medium-induced acute renal failure and cholesterol embolism after radiological procedures: incidence, risk factors, and compliance with recommendations*. Eur J Intern Med, 2003. **14**(7): p. 426-431.

USE OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IS NOT  
ASSOCIATED WITH INCREASED RISK OF CONTRAST-INDUCED  
NEPHROPATHY AFTER CARDIAC CATHETERIZATION.

Luciano Passamani Diogo<sup>1</sup>

David Saitovitch<sup>2</sup>

Michelle Biehl<sup>3</sup>

Laura Fuchs Bahlis<sup>4</sup>

Cinthia Fonseca O'Keeffe<sup>4</sup>

Gustavo Franco Carvalhal<sup>5</sup>

Paulo Ricardo Avancini Caramori<sup>6</sup>

Maria Claudia Gutierrez<sup>4</sup>

1 – – Professor Assistente do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da PUCRS, Mestre em Clínica Médica e Ciências da Saúde, Doutorando do Curso de Pós Graduação em Clínica Médica e Ciências da Saúde.

2 – Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da PUCRS. Doutor pela Universidade de Oxford.

3 – Especialista em Medicina Interna do Hospital São Lucas da PUCRS. Residente de Medicina Interna no Miami Hospital – Miami, Estados Unidos da América

4 – Estudante de Graduação da Faculdade de Medicina da PUCRS

5 – Médico Urologista. Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da PUCRS – Mestre e Doutor em Cirurgia pela USP.

6 – Médico Hemodinamicista do Serviço de Hemodinâmica do Hospital São Lucas da PUCRS. Mestre e Doutor em Cardiologia pela UFRGS.

**USE OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IS NOT ASSOCIATED WITH INCREASED RISK OF CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY AFTER CARDIAC CATHETERIZATION.**

Abstract

Abstract: The association between the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and acute or chronic renal failure is well documented, but evidence of such association between NSAID and CIN is not found in the indexed literature. Our cohort study tries to detect a possible association between NSAID and CIN. Through clinical interview of patients that underwent cardiac catheterization, we verified the use of NSAID and its association with development of CIN, by the alteration of seric creatinine or glomerular filtration rate in 48 or 72 hours. During the period of July 2005 and July 2006, 236 patients were enrolled in the study. 29 were excluded. The incidence of CIN was 10.37% (20 of 207), and 42% of the patients were using NSAID until the moment of the exam. There was no association between the use of NSAID and development of CIN with OR 1.293 CI 95% (0.46-4.2).

The study detected known risk factors to development of CIN, such as diabetes with OR 2.77 CI 95% (1.05-7.47) and chronic renal failure with OR 3.48 CI 95% (1.1-11.07) , and it also suggested a protective action of hydration with saline solution with OR 0.166 CI 95% (0.03-0.92). However, the association between CIN and previous use of NSAID was not detected, at least with OR higher than 2.85, which our sample could detect.

Key Words: anti-inflammatory, contrast media, risk factor, science, mortality, acute renal failure.

## USE OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IS NOT ASSOCIATED WITH INCREASED RISK OF CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY AFTER CARDIAC CATHETERIZATION.

### Introduction

Contrast media has been increasingly used worldwide, not only for diagnosis, but also for interventional radiology procedures. It has been estimated that in western countries over 6,000 diagnostic and 2,000 therapeutic cardiac catheterizations are performed yearly per million inhabitants [1]. In parallel with these observations, the prevalence of contrast-induced nephropathy (CIN) has also risen [2, 3]. It is the third leading cause of hospital-acquired renal insufficiency nowadays [4], and is associated with prolonged hospitalization, potential need for renal replacement therapy, and increased mortality [5]. The incidence of CIN in the general population has been reported to be less than 2% [6]. However, in high-risk patients, such as those with chronic renal impairment, diabetes mellitus, congestive heart failure and older age, its incidence may reach up to 20-30 % [7-9].

Many variables have been identified as potential risk factors for the development of CIN, with varying levels of evidence. Preexistent low glomerular filtration rate (GFR) and diabetes mellitus [6, 10-14] share the strongest evidence as major risk factors. However, age [15], gender, contrast media infused volume [12, 15, 16] and osmolarity [10, 16-23], use of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors [24], peripheral artery disease and acute myocardial infarction have also been associated with the development of CIN [1, 5, 25, 26].

Although there is no clinical proof that non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) increase the risks of CIN, their well documented nephrotoxicity both in clinical [27-30] and experimental [31-34] settings suggest a possible association. We approached this issue studying a cohort of inpatients who underwent cardiac catheterization at a tertiary university hospital, in whom the use of NSAIDs was evaluated as a possible risk factor for the development of CIN.

## Methods

All patients more than eighteen years old hospitalized to perform cardiac catheterization at our tertiary university hospital from July, 2005 through July, 2006 were asked to participate of the study. Written informed consent was obtained from each patient before enrollment. We excluded from the study patients who had received any intravenous iodinated contrast medium within the previous ten days of the cardiac catheterization. Additionally, we excluded from the study patients receiving any form of renal replacement therapy at the time of the exam.

The association between the use of NSAIDs and the development of CIN was evaluated through a clinical interview and review of the medical record data. The interview was conducted with every patient soon after cardiac catheterization; patients were questioned about the previous use of specific NSAIDs, including the amount and period of use. Known risk factors for the development of CIN were registered: age over 75 years, male gender, diabetes mellitus, chronic renal insufficiency (serum creatinine over 1.5 mg/dL), altered estimated glomerular filtration rate (GFR), dehydration, congestive heart failure, acute cardiac attack within the last 24 hours, anemia (defined by World Health Organization – WHO criteria), history of peripheral artery disease, osmolarity and volume of the contrast media, the use of an intra-aortic balloon, emergency catheterization, and history of hypertension. The use of saline or bicarbonate solutions prescribed by the medical assistants was also registered, since both may have a protective action [2, 4, 7-9, 35-38]. We have also registered the use of any other drug at the time of the cardiac catheterization.

All patients were followed for 72 hours after cardiac catheterization. Serum creatinine was measured before catheterization, and repeated 48 and 72 hours after the procedure. A single central laboratory performed all analysis. The primary endpoint was an increase of  $>0.5$  mg/dL ( $>44$   $\mu\text{mol/L}$ ) or a 25% increase of serum creatinine above baseline levels within 48 or 72 hours after contrast administration [1, 2, 5, 39].

The study protocol was approved by the bioethics committee of our institution, which is in accordance with the principles stated in the revised Helsinki Declaration.

### **Statistical Analysis**

Sample size was calculated based on an estimated 25% rate of exposure to NSAIDs, and on an estimated 15% incidence of CIN. A minimum of 212 subjects would thus be necessary to perceive an odds ratio of three or more, with an alpha error of 5% or less and a statistical power of 80%.

Data were entered on EPIDATE (EPI-INFO) database twice, by two separate investigators in order minimize typing errors; thirty-three mismatches were found and subsequently corrected. Data were analyzed with the Statistical Package for Social Sciences v.12. Analysis of the increase in serum creatinine levels from baseline to those obtained at 48 or at 72 hours after the exam was performed with the use of a multiple linear regression, since the distribution of the variables was normal. Categorical or dichotomized data were analyzed with logistic regression in a stepwise backward model.

## Results

Overall, 236 subjects were enrolled in the study. Twenty-nine patients (12.2%) were excluded from the analysis because they were discharged before completing 72 hours of follow up. A total of 207 patients were eligible for data analysis. Table 1 shows the descriptive data of our sample. Forty-two percent of the patients (n=87) were using NSAIDs at the time of cardiac catheterization.

### Effect of NSAIDs on serum creatinine concentration

Crude analysis showed that mean creatinine levels at baseline in the groups with and without documented use of NSAIDs were 1.180 mg/dL and 1.274 mg/dL, respectively ( $p\alpha=0.138$ ); peak creatinine levels at 48 hours were 1.197 mg/dL and 1.359 mg/dL ( $p\alpha= 0.02$ ) and at 72 hours were 1.197 mg/dL and 1.357 mg/dL ( $p\alpha=0.046$ ), respectively, which suggests a possible protective action of NSAIDs on serum creatinine levels. There was no linear correlation between use of NSAIDs and the change in serum creatinine levels across time (baseline to 48 and 72 hours)

### Effect of NSAIDs on the development of CIN

The overall incidence of CIN was 10.37% (20 of 207 patients) in our sample. No association between the use of NSAIDs and the development of CIN was found (OR=1.293; 95%CI: 0.416 – 4.02).

### Risk factors for altered creatinine levels and for the development of CIN

We performed a multivariable analysis by multiple linear regression to evaluate risk factors for altered creatinine levels at 48 and 72 hours, including: serum creatinine levels at baseline, patient age, time of NSAIDs use, contrast volume, systolic and



diastolic pressure, and hematocrit (all variables had a normal distribution). A strong positive correlation was found between baseline serum creatinine levels and altered serum creatinine levels at 48 and 72 hours, with respective beta values of 0.781 ( $p < 0.001$ ) and 0.786 ( $p < 0.001$ ) (Table 2, Figures 1 and 2).

We also performed a multivariable analysis of risk factors for the development of CIN over 72 hours (Table 3). The most important predictor of CIN in our sample was the presence of chronic renal insufficiency (OR=3.48;  $p < 0.03$ ). Additionally, the presence of diabetes mellitus was a risk factor for the development of CIN (OR=2.77;  $p < 0.04$ ). The use of saline solutions previously to the cardiac catheterization was a protective factor for the development of CIN (OR=0.166;  $p < 0.04$ ). We have also found a borderline association between the use of bicarbonate solutions previously to the catheterization and the prevention of CIN (OR=0.155;  $p < 0.075$ ) (Table 3).

## Discussion

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are some of the most frequently prescribed drugs worldwide. A study performed in 1999 estimated that over 18.5 million courses of NSAIDs were prescribed in England and Wales during that year. The estimated cost of these prescriptions was £170 million at that time, not considering the eventual need for concomitant gastro-protective agents [40]. A Canadian study suggested that for every dollar spent with NSAIDs, another 0.66 were spent for the treatment of secondary side effects [41]. In the United Kingdom (UK), the annual cost of NSAIDs toxicity in rheumatoid arthritis (RA) patients has been estimated to be £58 million [42]. Moreover, approximately 10,000 hospitalizations and 2,000 deaths occur each year in the UK due to NSAIDs related side effects in the treatment of musculoskeletal pain [43]. The coxibs may have a superior gastrointestinal safety profile compared to non-selective NSAIDs [44]; however, all kinds of NSAIDs have been consistently associated with the development of acute or chronic renal failure [27].

The use of NSAIDs is not clearly associated with an increased risk of CIN in the medical literature. Since these agents are intrinsically nephrotoxic, there could be a synergistic action with contrast agents in the development of CIN. However, this is not always the case. Multiple myeloma (a known cause of renal impairment) was always considered a risk factor for CIN, but recent studies showed that this risk is only increased in myeloma patients with preexisting nephropathy [45]. A previous study about the risks of developing CIN detected only a trend ( $p < 0.07$ ) for the use of NSAIDs [46].

The percentage of patients using NSAIDs in our study population was high, which is in accordance with the published literature. This could be explained by the fact that we studied inpatients of a tertiary hospital, many of them with multiple comorbidities. Our sample apparently was consistent with that of other studies, since it

had enough power to show a positive association between established risk factors (diabetes, chronic renal failure) and CIN.

The univariate analyses showed an inverse association between the use of NSAIDs and an increase in serum creatinine levels. However, in the multivariate analysis this association did not persist.

The lack of association between the use of NSAIDs and CIN could be explained by a variety of reasons. Cohort studies need more subjects in order to maintain enough power to show a presumed association when there is a lower incidence of events. We found a lower incidence of CIN than we expected, and this could be one of the reasons that justify the outcome. Currently, there is a great concern about avoiding CIN in patients submitted to cardiac catheterization. In our study, for instance, we did not find any hypotensive or hypovolemic patient during the exam. However, we can safely estimate that there isn't any association between the use of NSAIDs and the development of CIN with an OR = 2.85 or greater.

Another possible explanation to our findings is that the renal lesions produced by contrast agents and by NSAIDs is distinct, not necessarily producing a synergic effect. Whilst the renal impairment secondary to contrast is caused by a direct exposure to the media[1], NSAIDs lesions are produced in specific physiological settings, such as hypovolemia and hyponatremia[32, 47, 48], in which renal perfusion is largely dependent of the prostaglandin system.

In our study, we have found the same protective effect of saline solution described by other observational studies [49]. Nevertheless, since no large prospective, randomized trial of deliberate hydration versus no intervention for the prevention of CIN has been conducted, we cannot affirm that this effect is really true. The same could be said about the borderline protective effect of bicarbonate solution in our sample.

We feel that our findings are important. Since only a few clinical trials with negative outcomes are eventually published, and ethical impediments do not allow clinical trials to be used as a harm study, most models of clinical research are observational. Some provide weak evidence, like case records, and others are more powerful, like case-controls and cohorts. These studies are frequently less conclusive than it would be desirable, mainly due to the fact that they are not randomized, are often expensive and do require special caution in order to prevent specific biases. Methodological tools available nowadays, such as meta-analysis, may shed further light upon our findings.

## Reference

- 1 Ultramari FT, Bueno Rda R, da Cunha CL, de Andrade PM, Nercolini DC, Tarastchuk JC, Faidiga AM, Melnik G, Guerios EE: Contrast media-induced nephropathy following diagnostic and therapeutic cardiac catheterization. *Arq Bras Cardiol* 2006;87:378-390.
- 2 Solomon R: Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int* 1998;53:230-242.
- 3 Solomon R: Radiocontrast-induced nephropathy. *Semin Nephrol* 1998;18:551-557.
- 4 Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT: Hospital-acquired renal insufficiency: A prospective study. *Am J Med* 1983;74:243-248.
- 5 Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, Singh M, Bell MR, Barsness GW, Mathew V, Garratt KN, Holmes DR, Jr.: Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105:2259-2264.
- 6 McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW: Acute renal failure after coronary intervention: Incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997;103:368-375.
- 7 Gleeson TG, Bulugahapitiya S: Contrast-induced nephropathy. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:1673-1689.
- 8 Goldenberg I, Matetzky S: Nephropathy induced by contrast media: Pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ* 2005;172:1461-1471.
- 9 Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS: Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:177-182.
- 10 Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, McDonald J, Kent G, Hefferton D, O'Dea F, Stone E, Reddy R, McManamon PJ: Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: High versus low osmolar media. *Kidney Int* 1992;41:1274-1279.
- 11 Davidson CJ, Hlatky M, Morris KG, Pieper K, Skelton TN, Schwab SJ, Bashore TM: Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization. A prospective trial. *Ann Intern Med* 1989;110:119-124.
- 12 Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y: Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990;89:615-620.

- 13 Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, Farid N, McManamon PJ: Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989;320:143-149.
- 14 Toprak O, Cirit M, Yesil M, Bayata S, Tanrisev M, Varol U, Ersoy R, Esi E: Impact of diabetic and pre-diabetic state on development of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:819-826.
- 15 Rich MW, Crecelius CA: Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study. *Arch Intern Med* 1990;150:1237-1242.
- 16 Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, Bakal CW, Haramati N, Friedman AC, Lautin JL, Braha S, Kadish EG, et al.: Radiocontrast-associated renal dysfunction: A comparison of lower-osmolality and conventional high-osmolality contrast media. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157:59-65.
- 17 Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, O'Dea F, Kent G, Stone E: A comparison of nonionic, low-osmolality radiocontrast agents with ionic, high-osmolality agents during cardiac catheterization. *N Engl J Med* 1992;326:431-436.
- 18 Goldfarb S, Spinler S, Berns JS, Rudnick MR: Low-osmolality contrast media and the risk of contrast-associated nephrotoxicity. *Invest Radiol* 1993;28 Suppl 5:S7-10; discussion S11-12.
- 19 Harding MB, Davidson CJ, Pieper KS, Hlatky M, Schwab SJ, Morris KG, Hermiller JB, Bashore TM: Comparison of cardiovascular and renal toxicity after cardiac catheterization using a nonionic versus ionic radiographic contrast agent. *Am J Cardiol* 1991;68:1117-1119.
- 20 Hill JA, Winniford M, Cohen MB, Van Fossen DB, Murphy MJ, Halpern EF, Ludbrook PA, Wexler L, Rudnick MR, Goldfarb S: Multicenter trial of ionic versus nonionic contrast media for cardiac angiography. The iohexol cooperative study. *Am J Cardiol* 1993;72:770-775.
- 21 Hlatky MA, Morris KG, Pieper KS, Davidson CJ, Schwab SJ, Bashore TM: Randomized comparison of the cost and effectiveness of iopamidol and diatrizoate as contrast agents for cardiac angiography. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:871-877.
- 22 Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, Hill JA, Winniford M, Cohen MB, VanFossen DB: Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial. The iohexol cooperative study. *Kidney Int* 1995;47:254-261.

- 23 Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, Davidson CJ, Morris KG, Skelton TN, Bashore TM: Contrast nephrotoxicity: A randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med* 1989;320:149-153.
- 24 Toprak O, Cirit M, Bayata S, Yesil M, Aslan SL: [the effect of pre-procedural captopril on contrast-induced nephropathy in patients who underwent coronary angiography]. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003;3:98-103.
- 25 Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S: Contrast media-associated nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 1997;17:15-26.
- 26 Rudnick MR, Kesselheim A, Goldfarb S: Contrast-induced nephropathy: How it develops, how to prevent it. *Cleve Clin J Med* 2006;73:75-80, 83-77.
- 27 Gambaro G, Perazella MA: Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: Evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. *J Intern Med* 2003;253:643-652.
- 28 Palmer BF, Henrich WL: Clinical acute renal failure with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Semin Nephrol* 1995;15:214-227.
- 29 Palmer BF, Henrich WL: Systemic complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Adv Intern Med* 1996;41:605-639.
- 30 Venturini CM, Isakson P, Needleman P: Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced renal failure: A brief review of the role of cyclo-oxygenase isoforms. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998;7:79-82.
- 31 Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z, Rosen S, Brezis M: Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest* 1994;94:1069-1075.
- 32 Breyer MD, Jacobson HR, Breyer RM: Functional and molecular aspects of renal prostaglandin receptors. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:8-17.
- 33 Cantley LG, Spokes K, Clark B, McMahon EG, Carter J, Epstein FH: Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery constriction. *Kidney Int* 1993;44:1217-1223.
- 34 Paller MS, Manivel JC: Prostaglandins protect kidneys against ischemic and toxic injury by cellular effect. *Kidney Int* 1992;42:1345-1354.
- 35 Cochran ST, Wong WS, Roe DJ: Predicting angiography-induced acute renal function impairment: Clinical risk model. *AJR Am J Roentgenol* 1983;141:1027-1033.
- 36 Dangas G, Iakovou i, Nikolsky E, E.D A, G.S M, N.N K, A.J L, I M, G.W S, J.W M, M.B L, R M, A.W DT, S.V N, K.J P, K.J I, W.B L, K M, I.L W: Radiocontrast-induced acute renal failure--impact beyond the acute phase: Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney

disease and hemodynamic variables. *Am j cardiol* 95: 13-19, 2005. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:595-599.

37 Kramer BK, Kammerl M, Schweda F, Schreiber M: A primer in radiocontrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2830-2834.

38 Nolan CR, Anderson RJ: Hospital-acquired acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:710-718.

39 Tepel M, Aspelin P, Lameire N: Contrast-induced nephropathy: A clinical and evidence-based approach. *Circulation* 2006;113:1799-1806.

40 NICE: Technology appraisal no. 27. Guidance on the use of cyclo-oxygenase (cox) ii selective inhibitors, celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis., National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2001, pp 18.

41 Rahme E, Joseph L, Kong SX, Watson DJ, LeLorier J: Gastrointestinal health care resource use and costs associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs versus acetaminophen: Retrospective cohort study of an elderly population. *Arthritis Rheum* 2000;43:917-924.

42 McIntosh E: The cost of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35:781-790.

43 Blower AL, Brooks A, Fenn GC, Hill A, Pearce MY, Morant S, Bardhan KD: Emergency admissions for upper gastrointestinal disease and their relation to nsaid use. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 1997;11:283-291.

44 Lisse JR, Perlman M, Johansson G, Shoemaker JR, Schechtman J, Skalky CS, Dixon ME, Polis AB, Mollen AJ, Geba GP: Gastrointestinal tolerability and effectiveness of rofecoxib versus naproxen in the treatment of osteoarthritis: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;139:539-546.

45 McCarthy CS, Becker JA: Multiple myeloma and contrast media. *Radiology* 1992;183:519-521.

46 Alamartine E, Phayphet M, Thibaudin D, Barral FG, Veyret C: Contrast medium-induced acute renal failure and cholesterol embolism after radiological procedures: Incidence, risk factors, and compliance with recommendations. *Eur J Intern Med* 2003;14:426-431.

47 Blasingham MC, Nasjletti A: Differential renal effects of cyclooxygenase inhibition in sodium-replete and sodium-deprived dog. *Am J Physiol* 1980;239:F360-F365.

48 Brezis M, Heyman SN, Dinour D, Epstein FH, Rosen S: Role of nitric oxide in renal medullary oxygenation. Studies in isolated and intact rat kidneys. *J Clin Invest* 1991;88:390-395.

49 Eisenberg RL, Bank WO, Hedgock MW: Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. *AJR Am J Roentgenol* 1981;136:859-861.

Table 2. Association between CIN and Continues variables.

	Beta Coefficients	P $\alpha$	Beta Coefficients	P $\alpha$
	48 h		72 h	
Age	0.103	0.213	0.104	0.352
Time of use (days)	-0.03	0.714	0.167	0.164
Creatinine on day 0	0.781	0.000	0.786	0.000
Hematocrit	0.156	0.061	0.057	0.611
Volume Contrast	0.011	0.898	0.044	0.687
Systolic Blood Pressure	0.238	0.065	0.096	0.578
Diastolic Blood Pressure	-0.024	0.850	0.044	0.790

Dependent Variable: Creatinine 48h and 72 h.



Table 1. Risk factors for contrast nephropathy between groups.

Group	Without NAIDS (%)	With NAIDS (%)	P $\alpha$
Male gender	63	42	0.005
Diabetes	10.9	14.8	0.48
Heart Failure	20.6	27.9	0.24
Hypertension	85.7	85.2	0.929
Peripheral Arterial diseases	32.6	36.1	0.618
Anemia	5.2	3.3	0.542
I-ECA	65.7	65.6	0.984
Age over 75 year	16.6	6.6	0.64
AMI	12.7	13.1	0.936
Hyperosmolar Contrasted médium	44.7	45.5	0.92
Chronic Renal Failure	20.2	11.5	0.174
Calcium Channel Blockers	11.5	9.7	0.695
Saline Solution	83.6	80.5	0.588
Bicarbonate Solution	13.1	16.7	0.512

Table 3. Outcome of logistic regression.

Group	OR	IC 95%	Pa
Male	0.99	0.3-3.28	0.994
Diabetes	2.77	1.05-7.47	0.045
Heart Failure	0.814	0.243-2.728	0.738
Hypertension	2.241	0.270-18.597	0.455
Peripheral Arterial diseases	0.831	0.285-2.424	0.734
Anemia	2.5e-009	0.0-inf	0.999
I-ECA	1.031	0.306-3.48	0.961
Age over 75 year	2.368	0.665-8.435	0.183
AMI	0.964	0.176-5.258	0.962
Hyperosmolar Contrasted médium	1.018	0.295-3.5	0.978
Chronic Renal Failure	3.484	1.1-11.07	0.034
Calcium Channel Blockers	1.988	0.526-7.508	0.311
Saline Solution	0.166	0.03-0.92	0.04
Bicarbonate Solution	0.155	0.02-1.12	0.075
NAIDS	1.293	0.416-4.02	0.657

Dependent Variable: Development of CIN 1

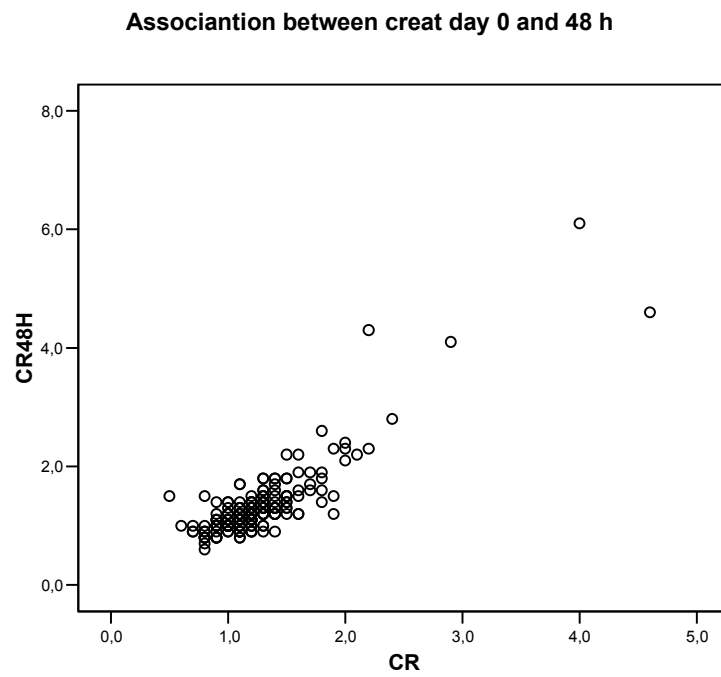


Figure.1 Scatter show association among creatinine ) and &2h

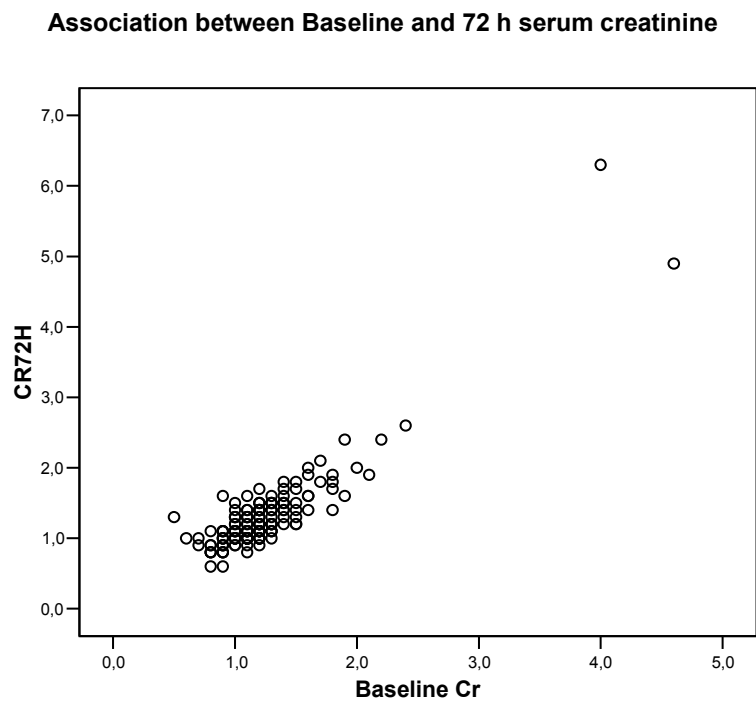


Figure.2 Scatter show association among creatinine 0 and 72 h

**TERCEITO ARTIGO.****A PRESSÃO SISTÓLICA DURANTE ESTUDO HEMODINÂMICO É FATOR DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE NEFROPATIA INDUZIDA POR CONTRASTE?**

Luciano Passamani Diogo<sup>1</sup>

David Saitovitch<sup>2</sup>

Maria Claudia Gutierrez<sup>4</sup>

Michelle Biehl<sup>3</sup>

Laura Fuchs Bahlis<sup>4</sup>

Cinthia Fonseca O'Keeffe<sup>4</sup>

Gustavo Franco Carvalhal<sup>5</sup>

Paulo Ricardo Avancini Caramori<sup>6</sup>

1 – Professor Assistente do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da PUCRS, Mestre em Clínica Médica e Ciências da Saúde, Doutorando do Curso de Pós Graduação em Clínica Médica e Ciências da Saúde.

2 – Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da PUCRS, Doutor pela Universidade de Oxford.

3 – Especialista em Medicina Interna do Hospital São Lucas da PUCRS. Residente de Medicina Interna no Miami Hospital – Miami, Estados Unidos da América

4 – Estudante de Graduação da Faculdade de Medicina da PUCRS

5 – Médico Urologista. Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da PUCRS, Mestre e Doutor em Cirurgia pela USP.

6 – Médico Hemodinamicista do Serviço de Hemodinâmica do Hospital São Lucas da PUCRS. Mestre e Doutor em Cardiologia pela UFRGS.



## INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

Procedimentos radiológicos que utilizam contraste podem ocasionar perda aguda da função renal (1,2). Sabe-se que pacientes que apresentam determinados fatores de risco estão mais propensos a esta complicação do uso de contraste. São fatores de risco para esta situação: insuficiência renal prévia ao procedimento, particularmente quando causada por nefropatia diabética; hipovolemia, uso de grande volume de contraste e uso de drogas que interferem na regulação da perfusão renal como inibidores da ECA (1,3,4).

O desenvolvimento de insuficiência renal aguda relacionado ao uso de contrastes é particularmente freqüente em pacientes submetidos a cateterismo cardíaco, tanto cineangiocoronariografia, quanto ACTP (angioplastia coronariana transluminal percutânea). Isto porque muitos dos pacientes que necessitam desses procedimentos têm diabetes melito, perda de função renal prévia e doença aterosclerótica difusa. Além disso, grande quantidade de volume de contraste é usada durante o procedimento (5).

Recente estudo retrospectivo (6) demonstrou serem fatores de risco para nefropatia por contraste idade, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes, infarto agudo do miocárdio nas 24 horas e outros.

O desenvolvimento de IRA intra-hospitalar implica em um aumento importante na morbi-mortalidade do paciente, sendo que meios de contraste contribuem como fatores de risco para este desfecho (7). Isso reforça a necessidade do continuado esforço de pesquisadores para o entendimento desta entidade clínica. Com este objetivo realizamos uma análise secundária de nosso banco de dados formado para desenvolvimento de tese de doutorado.

## **OBJETIVOS**

Geral:

Investigar novos fatores de risco para o desenvolvimento de NIC.

Específicos:

Aferir a associação entre níveis tensionais no momento do procedimento cardíaco e NIC.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **DELINEAMENTO**

Análise secundária de dados. Estudo de Coorte, prospectivo.

### **POPULAÇÃO E AMOSTRA**

O banco de dados de um estudo de coorte prospectivo, que compreende pacientes de ambos os sexos que realizaram estudo angiográfico diagnóstico ou terapêutico no Serviço de Hemodinâmica do HSL – PUCRS, e que preencheram os critérios de inclusão e que concordaram em participar do estudo no período de julho de 2005 a junho de 2006.

#### **Critérios de Inclusão**

Critérios de inclusão: adultos com idade igual ou superior a 18 anos, submetidos a cateterismo cardíaco internados no Hospital São Lucas da PUCRS.

#### **Critérios de Exclusão**

Critérios de exclusão: uso de contraste radiológico nos 10 dias anteriores a inclusão no estudo, pacientes em tratamento dialítico, não aceitação em participar do estudo e pacientes ambulatoriais.

## **VARIÁVEIS PRINCIPAIS E TRATAMENTO ESTATÍSTICO.**

O banco de dados foi alimentado de forma prospectiva com objetivo de aferir associação entre o uso de antiinflamatórios não esteróides e NIC. Continha 236 pacientes que participaram deste estudo pelo período de julho de 2005 à julho de 2006.

As variáveis registradas foram: idade, (estratificada para análise em maior ou menor que 75 anos), sexo, índice de massa corporal, creatinina antes e 48 horas após uso de contraste, uso de AINES<sup>a</sup> atual ou até um mês anterior ao procedimento, TFG antes e 48 horas após uso de contraste, uso de outras drogas, presença de desidratação, diabete mérito, pressão sistólica e diastólica no momento do exame, hipertensão arterial sistêmica, história prévia de insuficiência renal<sup>\*\*</sup>, insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio nas 24 horas antecedentes, anemia<sup>\*\*\*</sup>, vasculopatia periférica, volume e tipo de contraste utilizado, volume de hidratação utilizada, uso de balão intra-aórtico, tipo de procedimento cardíaco realizado e seus achados angiográficos, desenvolvimento de NIC<sup>\*\*\*\*</sup>, e tempo de permanência. Os demais dados eram coletados do prontuário do paciente durante sua estadia no hospital.

Para a realização deste estudo foi criado uma variável nova a partir do nível sistólico registrado, e acrescentada ao modelo de regressão logística. O ponto de corte foi determinado arbitrariamente, e definido como pressão sistólica maior que 150 mmHg.

---

<sup>a</sup> O uso dos AINES foi anotado com tendo usado ou não e se a dose utilizada foi inferior à 5 dias, entre 5 e 7 dias e superior a 7 dias.

<sup>\*\*</sup> Definido como creatinina sérica prévia ao procedimento superior à 1,5 mg/dL.

<sup>\*\*\*</sup> Definido de acordo com os critérios da organização mundial da saúde, hematócrito menor que 39 para homem e 36% para mulheres.

<sup>\*\*\*\*</sup> Definido como aumento da creatinina sérica acima de 0,5 mg/dL ou aumento de 25% do valor basal.



## **ANÁLISE ESTATÍSTICA**

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

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

## **ÉTICA**

Esta pesquisa foi realizada dentro dos critérios da resolução 196/96 do CONEP. Não oferecendo riscos aos pacientes, pois se trata de análise em banco de dados de estudo previamente aprovado pela comissão de ética de nossa instituição.

## RESULTADOS:

Nosso estudo encontrou a incidência de NIC em 19 dos 236 pesquisados (9,5%), e associação positiva para os fatores de risco já estabelecidos (tabela1) pela literatura médica como diabetes, Insuficiência renal crônica e uso genérico de diuréticos com este ainda gerando alguma controvérsia na literatura (2). O achado novo foi a associação entre níveis sistólicos acima de 150 mmHg, durante a realização do cateterismo e NIC com OR de 8,614 IC 95% ( 2,013-36,863) , independente da inclusão ou exclusão das outras variáveis no modelo. Analisando sua correlação com a creatinina pós 48h do procedimento, por meio de teste de Pearson, apresentou valor de  $r = 0,137$   $p\alpha$  de 0,042, com o gráfico de dispersão apresentado abaixo. Gráfico 1

Tabela 1. Resultado da análise do banco de dados.

Fatores de risco	OR	IC 95%	P $\alpha$
Sexo masculino	0,99	0,3-3,28	0,994
<b>Diabetes</b>	<b>2,77</b>	<b>1,05-7,47</b>	<b>0,045</b>
Insuficiência Cardíaca	0,814	0,243-2,728	0,738
Hipertensão	2,241	0,270-18,597	0,455
Doença Arterial Periférica	0,831	0,285-2,424	0,734
Anemia	2,5e-009	0,0-inf	0,999
I-ECA	1,031	0,306-3,48	0,961
Idade acima de 75 anos	2,368	0,665-8,435	0,183
AMI	0,964	0,176-5,258	0,962
Contraste Hiperosmolar	1,018	0,295-3,5	0,978
<b>Insuficiência Renal Crônica</b>	<b>3,484</b>	<b>1,1-11,07</b>	<b>0,034</b>
<b>Uso de diuréticos crônico</b>	<b>5,54</b>	<b>1,66-18,52</b>	<b>0,05</b>

---

Pressão Sistólica > 150 mmHg	8,614	2,01-36,86	0,04
Hidratação com solução Sailna	0,166	0,03-0,92	0,04

---

### Comentários.

Tendo consciência das limitações da análise secundária de um banco de dados, pois há um maior risco de incorreções no registro de variáveis não inicialmente postas como matéria de estudo, acreditamos que a aferição da pressão arterial, feito de rotina em nosso serviço, em ambientes de exames de alta complexidade, mereça crédito. Outra consideração a ser feita é sobre a vulnerabilidade dos estudos observacionais na relação causal, pois estes pacientes poderiam ser pouco aderentes ao seu tratamento prévio e por isso terem desfecho desfavorável como um todo.

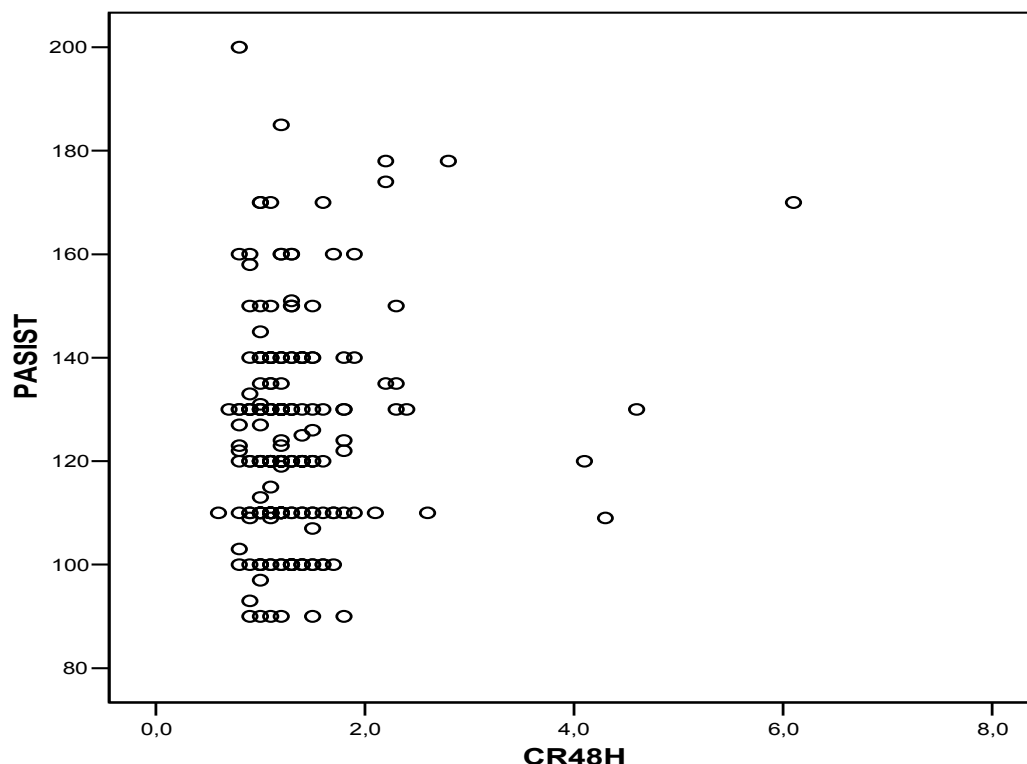


Figura 1 Correlação entre pressão Sistólica e Creatinina 48 h após o procedimento

A associação apresentou OR de oito mas seu intervalo de confiança é largo, o valor de  $r$  foi baixo e o gráfico de dispersão sugere que talvez a associação se deva por alguns resultados extremos. Como o objetivo do estudo foi apontar novas hipóteses para orientar futuras investigações neste campo da ciência e não havendo a pretensão de se afirmar que a pressão sistólica acima de 150 mmHg durante o procedimento esteja associada ao desenvolvimento de NIC, muito menos darmos o assunto por encerrado, tal resultado pode ser considerado pela comunidade acadêmica como de valia e para novas investigações, estas factíveis e de baixo custo.

Acreditamos que esta informação é de valia, pois o estudo é facilmente exequível, reprodutível e de baixo custo, tanto uma revisão de prontuário, análise secundária de banco de dados ou mesmo estudos prospectivos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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- Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331: 1416-20
- 3- Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older: a prospective study. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1237-42
- 4- McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103(5): 368-75
- 5- Gomes VO, Blaya P, Figueiredo CEP, Manfroi W, Caramori P. Contrast-media induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *The Journal of Invasive Cardiology* 2003; 15(6)
- 6- Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105:2259-2264
- 7- Nolan CR, Anderson RJ. Hospital-acquired acute renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology* 1998.

## **DETALHAMENTO METODOLÓGICO DO ESTUDO**

Objetivo:

Verificar a influência dos AINES no desenvolvimento de NIC em pacientes submetido a cateterismo cardíaco.

Delineamento:

Estudo de coorte prospectivo

Local do estudo:

- Local: Hospital São Lucas da PUCRS
- Serviço de Hemodinâmica do HSL-PUCRS
- Período: Anos de 2005-2006.
- Amostra:
  - Pacientes submetidos a estudo angiográfico diagnóstico ou terapêutico que estavam internados nos Hospital São Lucas da PUCRS.

Logística e execução do estudo.

- Dois entrevistadores
- Três revisores de prontuários e do sistema
- Dois digitadores profissionais
- Um revisor

### **Metodologia Aplicada nas Entrevistas.**

Os entrevistadores foram treinados na maneira como abordariam os pacientes. Os pacientes que concordavam em participar do estudo eram entrevistados cerca de 24 horas após a realização do exame. Nesta entrevista o paciente era questionado a respeito de todos os medicamentos que estava utilizando no último mês, após era realizado perguntas direcionado ao uso pelo paciente de qualquer tipo de antiinflamatório não esteróide sendo apresentado tabela com nome dos mesmos. Os dados para o preenchimento dos questionários eram complementados com busca de

resultados dos exames no sistema de registro de exames e informação do hospital e no prontuário do paciente. ANEXO 1.

### **Sistemática de Digitação**

Os dados eram registrado em questionário padronizado para a digitação. A digitação foi realizada por digitador profissional, o processo de digitação foi realizado duas vezes e posteriormente sendo feito o cruzamento dos dois questionários para verificação de erros de digitação.

## ANEXO 1 – TABELA DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS PELOS

### ENTREVISTADORES NO ESTUDO.

#### AINES

- **Fenilbutazona:** Butazolidina, Mioflex, Butazona (assoc)
- **Oxifenilbutazona:** Tandrex (assoc)
- **Diclofenaco:** Voltaren, Cataflam, Biofenac, Tandrilax (assoc), Beserol (assoc), Algi Tanderil (assoc), Dorflan
- **Aceclofenaco:** Proflam
- **Indometacina:** Indocid
- **Glucametacina:** Teoremin
- **Ibuprofeno:** Motrin, Artril, Dalsy, Algiflex, Algy-Flanderil
- **Naproxeno:** Naprosyn, Flanax
- **Cetoprofeno:** Profenid
- **Flurbiprofeno:** Targus lat, Ocuflen (sol. Oftálmica)
- **Ácido mefenâmico:** Ponstan
- **Meloxicam:** Movatec
- **Tenoxicam:** Tilatil
- **Piroxicam:** Feldene, Inflamene, Lisedema, Piroxene, Piroxiflan, Brexin
- **Nimesulid:** Antiflogil, Deflogen, Nisulid
- **Celecoxib:** Celebra
- **Etoricoxib:** Arcoxia
- **Benzidamina:** Benflogin, Benzitrat, Flogoral

OBS: Atenção: AAS NÃO ENTRA NA LISTA como AINE, e sim, como um item separado.

DORFLEX (DIPIRONA, CAFEÍNA E ORFENADRINA) NÃO É ANTIINFLAMATÓRIO

#### ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS

- **Prazosina:** Minipress SR
- **Ergotamina:** Migrane, Ormigrein (assoc)
- **Metilergometrina:** Methergin
- **Terazocina:** Hytrin, Cloridrato de Terazocina
- **Ioimbina:** Yomax, Testofran (assoc)
- **Doxazocina:** Carduran, Zoflux, Unoprost, Prodil

#### **BETA-BLOQUEADORES**

- **Metoprolol:** Seloken, Lopressor
- **Atenolol:** Atenol, Angipress, plenacor, Atenolol
- **Bisoprolol:** Concor, Biconcor (assoc)
- **Pindolol:** Visken, Viskaldix (assoc)
- **Propranolol:** Inderal, Propranolol, Rebaten LA
- **Nadolol:** Corgard



- **Sotalol:** Sotacor, Cloridrato de Sotalol
- **Esmolol:** Brevibloc
- **Timolol:** Maleato de Timolol, Timoptol, Cosopt (assoc)
- **Betaxolol:** Betoptic
- **Levobunolol:** Betagan
- **Carvedilol:** Coreg, Cardilol, Divedilol, Dilatrend
  
- **Reserpina:** Reserpina, Higroton-reserpina, Adelfan-Esidrex (assoc)
- **Metildopa:** Aldomet, Metildopa, etc.
- **Clonidina:** Atensina, Clonidin, etc.
- **Guanabenzol :** Lisapres
- **Moxonidina :** Cynt

### VASODILATADORES DIRETOS

- **Hidralazina:** Nepresol, Apresolina, Lowpress
- **Minoxidil:** Regaine (tópico), Loniten (oral)
- **Diazóxido:** Tensuril
- **Nitroprussiato de sódio:** Nipride
- **Nitroglicerina:** Tridil

### INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA: (IECA)

- **captopril:** Capoten, Hipocatriel, Captopril, Catoprol, etc.
- **enalapril:** Eupressin, Renitec, Enalapril, Pressotec, Vasopril, Atens, etc.
- **fosinopril:** Monopril
- **benazepril:** Lotensin
- **ramipril:** Triatec
- **cilazapril:** Vascase, Cardiopril
- **quinapril:** Accupril
- **lisinopril:** Prinivil, Zestril
- **trandolapril:** Gopten, Odrik
- **perindopril:** Coversyl

### BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DA ANGIOTENSINA II: (BLOQUEADORES ATII)

- **losartana:** Cozaar, Redupress; Hyzaar, Corus H (assoc.), Aradois, **Aradois H = (losartan+hidroclorotiazida)**
- **valsartana:** Diovan
- **irbesartana:** Aprovel, Ávapro
- **candesartana:** Atacand, Blopress
- **telmisartana :** Micardis, Pritor

### DIURÉTICOS

- **Manitol:** Manitol a 20%, Solução de Manitol a 20%.
- **Hidroclorotiazida:** Clorana, Drenol, Hidroclorotiazida.
- **Clortalidona:** Hicroton, Clortalil, Clortalidona.
- **Furosemida:** Lasix, Furosemida; Hidrion (assoc.).
- **Espironolactona:** Aldactone; Lasilactona, Aldazida (assoc.).
- **Triantereno:** Diurana, Iguassina (assoc.).
- **Indapamida:** Natrilix
- **Piretanida:** Arelix
- **Bumetanida:** Burinax
- **Acetazolamida:** Diamox
- **Amilorida :** Moduretic (assoc)

OBS: Aradois= hctz

**ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO**

**FOLHA DE INFORMAÇÕES FORNECIDA AOS PACIENTES**  
**Título da pesquisa: Associação de Nefropatia Induzida por**  
**Contraste e Uso Prévio de Anti-Inflamatórios Não-**  
**Esteróides**

PESQUISADOR: Dr. Luciano Passamani Diogo

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

**Objetivos:** A presente Linha de Pesquisa visa investigar a associação de fatores de risco para nefropatia induzida por contraste, como o uso prévio de anti-inflamatórios não-esteróides, em pacientes que se submeterem a cateterismo cardíaco. Este estudo faz parte da Unidade de Hemodinâmica do HSL – PUCRS.

**Procedimentos a serem utilizados:** Você será entrevistado e convidado a fazer parte desta pesquisa. Caso concorde, após assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, responderá a um questionário breve sobre sua história médica pregressa e medicações em uso. Após, será submetido a cateterismo cardíaco, tendo previamente indicação precisa para tal procedimento.

**Riscos e Benefícios:** Esta pesquisa não apresenta riscos, pois se trata apenas de uma entrevista realizada com o paciente.

**Confidencialidade:** Os registros serão mantidos em sigilo e usados somente para fins da presente pesquisa, permanecendo a identidade do paciente em segredo.

**Liberdade:** A sua participação na pesquisa é totalmente voluntária e você poderá retirar o seu consentimento a qualquer momento sem o prejuízo de seu tratamento e sem a necessidade de explicar o motivo.

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO  
DECLARAÇÃO**

Eu, \_\_\_\_\_, fui informado pelo(a) Dr(a) \_\_\_\_\_ dos objetivos específicos e das justificativas dessa pesquisa de forma bem clara e detalhada. Recebi informações sobre cada procedimento que estarei envolvido, dos riscos previstos e dos benefícios esperados.

Em relação aos benefícios, esse projeto de pesquisa se propõe a estudar a possível associação entre uso prévio de anti-inflamatórios não-esteróides e desenvolvimento de nefropatia induzida por contraste. Resultados deste estudo poderão auxiliar na redução desta complicação comum relacionada ao uso de contraste em procedimentos radiológicos em pacientes de alto risco. Esta pesquisa tem aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS.

Será garantido ao paciente confidencialidade dos dados obtidos, ressarcimento e atendimento clínico caso haja qualquer intercorrência relacionada à pesquisa; bem como o esclarecimento de qualquer dúvida que o mesmo venha a ter sobre o estudo.

Fui informado que se existirem danos a minha saúde, causados diretamente pela pesquisa, terei direito a tratamento médico e indenização, conforme estabelece a lei. Também sei que se existirem gastos adicionais diretamente relacionados à pesquisa, estes serão absorvidos pelo seu orçamento.

Caso tiver novas perguntas sobre a presente pesquisa, poderei chamar a pesquisadora (Michelle Biehl) pelo telefone 51-33285605. Para qualquer dúvida sobre os meus direitos como participante deste estudo, devo entrar em contato com o CEP (Comitê de Ética e Pesquisa) pelo fone 51-33203345 (em horário comercial).

Sob as condições acima mencionadas, concordo em participar do presente estudo.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, aprovando-o e assinando-o após lê-lo com todo o cuidado possível.

Porto Alegre, de \_\_\_\_\_ de 200 .

\_\_\_\_\_  
Paciente

CI:

\_\_\_\_\_  
Investigador

CREMERS:

**ANEXO 3****NEFROPATIA INDUZIDA POR CONTRASTE E FATORES DE RISCO**  
**FICHA DE COLETA DE DADOS****Dados de Identificação:**

Nome: \_\_\_\_\_  
 Registro: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_  
 Sexo: M ( ) F ( ) Raça: B ( ) M ( ) P ( ) Data da internação: \_\_\_\_\_  
 Endereço: \_\_\_\_\_  
 Fones: 1- \_\_\_\_\_ 2- \_\_\_\_\_

**Fatores de risco:**

História de: ( ) DM - ID ( ) DM – Hipoglicemiante oral ( ) DM – Dieta ( ) ICC- classe\_\_ ( ) HAS

( ) Doença vascular periférica ( ) Choque pré-procedimento ( ) AVE prévio ( ) IRC

Drogas em uso: ( )

AINES: \_\_\_\_\_

Tempo de uso: \_\_\_\_\_

( ) IECA ( ) Diurético ( ) Beta bloq ( ) Bloq canal Ca ( ) Bloqueador AT2 ( ) AAS

Outras:

**Apresentação clínica:** ( ) Angina estável ( ) SCASSST ( ) IAM (data: \_\_\_\_\_) ( ) Assintomático

**Dados do procedimento:** Data: \_\_\_\_\_

Tipo de procedimento: ( ) CAT ( ) ACTP eletiva ( ) ACTP primária

Cr: \_\_\_\_\_ Ht: \_\_\_\_\_ PA: \_\_\_\_\_ mm/Hg

Volume de contraste: \_\_\_\_\_ ml Tipo de contraste: \_\_\_\_\_

Tipo de Hidratação: ( ) NaCl 0,9% ( ) Bica

Resultado do CAT: ( ) sem lesão ( ) tronco de coronária ( ) 1 vaso ( ) 2 vasos ( ) 3 vasos

ACTP: ( ) CD ( ) DA ( ) Cx ( ) Dg ( ) Mg

Cr pós-procedimento: \_\_\_\_\_

Coletador: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_