



ANGIOLOGIA E CIRURGIA VASCULAR

www.elsevier.pt/acv



ARTIGO ORIGINAL

Insuficiência renal induzida por contraste: estudo prospectivo[☆]

Luís F. Antunes*, Ana Baptista, Joana Moreira, Gabriel Anacleto, Óscar Gonçalves e Albuquerque Matos

Serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra-HUC, Coimbra, Portugal

Recebido a 23 de março de 2013; aceite a 10 de abril de 2013

PALAVRAS-CHAVE

Nefropatia por contraste;
Insuficiência renal aguda;
Contraste iso-osmolar

Resumo

Objectivos: A nefropatia induzida pelo contraste é a terceira causa de insuficiência renal aguda (IRA) hospitalar. Este estudo pretende determinar a incidência de IRA induzida pelo contraste durante procedimentos angiográficos.

Materiais e métodos: Estudo prospectivo de 54 doentes internados no serviço para realização de procedimentos angiográficos de diagnóstico ou terapêutica. O contraste administrado foi o Ultravist 370®. Todos os doentes foram submetidos a profilaxia pré e pós-procedimento com bicarbonato sódico. Considerou-se IRA a elevação da creatinina em 0,5 mg/dl ou 25% do valor inicial, ou diminuição de 25% na taxa de filtração glomerular (TFG). Para o cálculo da TFG utilizou-se a fórmula de Cockcroft-Gault. A doença renal crónica (DRC) e insuficiência renal crónica (IRC) foram definidas conforme a TFG < 90 ml/min ou < 60 ml/min, respectivamente. Aplicou-se o teste não paramétrico Kruskal-Wallis para estudar a influência de possíveis factores de risco para a IRA. Considerou-se significância estatística $p < 0,05$.

Resultados: Estudo com 47 doentes do sexo masculino (87%) e 7 do sexo feminino, com idade média de $62,3 \pm 11,1$ anos. Entre os factores considerados, observou-se hipertensão arterial (HTA) em 46 doentes (85,2%), DRC em 23 (43%), IRC em 10 (18,5%) e diabetes mellitus (DM) em 13 (24,1%). O volume de contraste utilizado foi em média 234,8 ml, com 209,7 ml nos procedimentos diagnósticos e 345,5 ml nos terapêuticos. A incidência de IRA foi 24,1% (13 casos) e 9,3% (5) utilizando a variação de creatinina e da TFG, respectivamente. A DM ($p = 0,049$) e IRC ($p = 0,013$) tiveram significância na indução de IRA. Uma reavaliação posterior de 38 doentes evidenciou a irreversibilidade da insuficiência renal em 2 casos (5,2%).

Conclusões: A incidência de nefropatia foi elevada apesar da profilaxia utilizada. A DM e IRC foram os factores predisponentes à IRA. A maior parte dos casos de IRA parece reversível. A utilização de contraste iso-osmolar e em menores quantidades poderá melhorar os resultados.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Angiologia e Cirurgia Vascular. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

[☆]Apresentado sob a forma de comunicação oral no XII Congresso Anual da SPACV, 2012.

*Autor para correspondência.

Correio eletrónico: luisffantunes@yahoo.com (Luís F. Antunes).

KEYWORDS

Contrast induced
nephropathy;
Acute renal failure;
Iso-osmolar contrast

Contrast-induced nephropathy: Prospective study**Abstract**

Objectives: Contrast induced nephropathy is the third cause of hospital acute renal failure. This study aims to determine the incidence of acute renal failure (ARF) induced by contrast after angiographic procedures.

Material and methods: Prospective study with 54 patients admitted to perform a diagnostic or therapeutic angiographic procedure. Ultravist 370® was used as contrast agent in all procedures. All patients were submitted to prophylaxis with sodium bicarbonate before and after procedure. ARF was considered if an increase in creatinine of more than 0.5 mg/dl or 25% of basal value, or a decrease of more than 25% in glomerular filtration rate (GFR) was observed. Cockcroft-Gault formula was used for GFR calculation. Chronic renal disease and chronic renal failure were defined as GFR <90 mL/min or <60 mL/min, respectively. Kruskal-Wallis non parametric test was used to study the influence of risk factors in acute renal failure. Statistically significance was considered for a $p < 0.05$.

Results: Study with 47 male (87%) and 7 female patients, mean age of 62.3 ± 11.1 years. Among the recorded risk factors, hypertension was observed in 46 (85.2%) patients, chronic renal disease in 23 (43%), chronic renal failure in 10 (18.5%) and diabetes mellitus (DM) in 13 (24.1%). The mean volume contrast was 234.8 mL (209.7 mL on diagnostic procedures and 345.5 mL on therapeutic procedures). ARF incidence was 24.1% (13 patients) using creatinine variation and 9.3% (5 patients) using GFR variation. Diabetes mellitus ($p = 0.049$) and chronic renal failure ($p = 0.013$) had statistical significance for ARF. Posterior reassessment in 38 patients showed irreversible renal failure in 2 cases (5.2%).

Conclusions: The incidence of nephropathy was high despite prophylaxis. Diabetes mellitus and chronic renal failure predispose for ARF. Most cases of ARF appear to be reversible. Improved outcomes may be achieved by using iso-osmolar contrast agents and/or by infusing smaller amounts.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Angiologia e Cirurgia Vascular. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

O tratamento da patologia vascular por via endovascular tem tido um crescimento exponencial nos últimos anos, sendo em muitos centros a principal forma de abordagem desta patologia. Nesse sentido, e dado que nos procedimentos angiográficos é utilizado contraste, que em maior ou menor grau tem nefrotoxicidade, propusemo-nos fazer um estudo sobre a incidência de insuficiência renal aguda induzida pelo contraste.

A nefropatia por contraste é a terceira causa de insuficiência renal aguda (IRA) hospitalar¹⁻³, podendo corresponder a 11% desses casos¹. Esta complicação aumenta a morbidade, mortalidade, tempos de internamento hospitalar e os custos⁴.

A maioria dos artigos publicados são de estudos realizados em contexto de angioplastia coronária, tendo-se verificado que nos doentes que desenvolveram nefropatia por contraste, menos de 1% necessita de diálise⁵. No entanto, a mortalidade durante o internamento em indivíduos que vêm a necessitar de diálise pode atingir os 36% e a sobrevida a 2 anos ser de apenas 19%⁵.

Considera-se IRA induzida pelo contraste um aumento de 0,5 mg/dl na creatinina sérica (CrS) ou um aumento de pelo menos 25% em relação ao valor basal num período até 72 horas após o procedimento^{1-3,6}. Os estudos demonstram que a creatinina começa a aumentar às 48-72 h e atinge o

pico ao terceiro a quinto dia. Verifica-se o retorno ao valor basal, três a cinco dias após ter atingido o valor máximo^{1,7}.

Existem vários tipos de contraste, sendo que na actualidade os contrastes não iónicos são os mais utilizados, e entre estes, os de baixa osmolaridade ou os iso-osmolares (menor toxicidade renal).

Nos doentes sem factores de risco para a nefropatia por contraste, esta ocorre em menos de 2% dos casos, sendo que em doentes com insuficiência renal crónica (IRC) e diabetes mellitus (DM) a nefropatia pode atingir valores de 50%^{7,8}. A idade avançada (> 75 anos), a hipotensão, anemia, desidratação, cirrose hepática, estados hiperosmolares (ex: mieloma múltiplo) e toma recente de anti-inflamatórios não esteróides são outros factores que podem aumentar o risco^{1,9}.

A fisiopatologia da IRA induzida pelo contraste é multifactorial. Pensa-se estar relacionada com os efeitos osmóticos (aumento da osmolaridade urinária que diminui a filtração glomerular), hemodinâmicos (libertação de endotelina, adenosina e outros vasoconstritores que levam à hipóxia medular e necrose das células tubulares renais) e a toxicidade química directa sobre as células renais desencadeada pelo contraste^{1,4,9}.

Com este trabalho pretende-se determinar a incidência de IRA induzida por contraste durante os procedimentos angiográficos, bem como identificar factores de risco para a sua ocorrência.

Materiais e métodos

Realizou-se um estudo prospectivo dos doentes submetidos a procedimentos angiográficos de diagnóstico e/ou terapêutica, não dializados, internados no serviço de Cirurgia Vascular do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra- HUC num período de 9 meses.

Em todos os doentes ($n = 54$) o meio de contraste utilizado foi o Ultravist 370® (iopramida) e foram submetidos a profilaxia da nefropatia com Bicarbonato de Sódio 1,4% (500 ml), a iniciar duas horas antes do procedimento e a continuar após o procedimento (velocidade de perfusão 1 ml/kg/h), e Furosemida 20 mg endovenosa. Realizou-se pelo menos um controlo analítico no dia anterior (previamente a iniciarem expansão do volume) e no dia seguinte ao procedimento. Em 38 doentes foi possível ter mais que um controlo analítico após o procedimento.

Considerou-se IRA induzida pelo contraste um aumento da Creatinina sérica em pelo menos 0,5 mg/dl ou 25% do valor basal, ou uma diminuição da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) em pelo menos 25%. Para o cálculo da TFG utilizou-se a fórmula de Cockcroft-Gault. Considerou-se ainda Doença Renal Crónica (DRC) e Insuficiência Renal Crónica (IRC) como $\text{TFG} < 90 \text{ ml/min}$ e $< 60 \text{ ml/min}$, respectivamente.

Para o estudo estatístico dos possíveis factores com influência no desenvolvimento da IRA por contraste (DM, HTA, DRC, IRC, volume crítico de contraste) aplicou-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, e considerou-se como significância estatística $p < 0,05$. A análise de curvas ROC foi utilizada para tentar identificar um valor crítico de volume de contraste para indução de IRA Utilizou-se o programa *R: An environment for statistical computing*¹⁰.

Resultados

No estudo foram incluídos 54 indivíduos, 47 do sexo masculino (87%) e 7 do sexo feminino (13%), com idade média de $62,5 \pm 13,4$ anos (tabela 1). Os doentes apresentavam peso médio de $74,2 \pm 15,9$ kg, altura média de $166,6 \pm 7,9$ cm e índice de massa corporal de $26,6 \pm 5,08$. Nestes últimos parâmetros, os indivíduos do sexo masculino apresentaram valores bastante superiores aos indivíduos do sexo feminino. A HTA estava presente em 46 doentes (85,2%), a DM em 13 (24,1%), DRC em 23 (43%) e a IRC em 10 (18,5%) (tabela 2). Globalmente, o volume de contraste utilizado foi de $234,8 \pm 83,2$ ml, sendo de $209,7 \pm 56,8$ ml e de $345,5 \pm 93,1$ ml nos doentes submetidos a procedimentos de diagnóstico e de terapêutica, respectivamente.

A variação absoluta da creatinina às 24 horas após o procedimento foi superior nos indivíduos do sexo masculino ($0,11 \pm 0,17 \text{ mg/dl}$), enquanto a variação relativa da creatinina ($14,4 \pm 16,4\%$) e da TFG ($-11,1 \pm 12,2\%$) foram superiores nos do sexo feminino (tabela 3).

A incidência de IRA induzida por contraste às 24h após o procedimento foi de 24,1% (13 doentes) quando se utilizou o critério de variação da creatinina sérica, e de 9,3% (5 doentes) quando se utilizou a variação da TFG. A incidência de IRA foi superior no sexo feminino com valores de 28,6% e 14,3%, respectivamente (tabela 4).

A Diabetes Mellitus ($p = 0,049$) e IRC ($p = 0,013$) tiveram significado estatístico na indução de IRA, não sendo possível identificar um valor crítico do volume para a indução de IRA (tabela 5). Também não se verificou nenhum valor crítico ao utilizar as curvas ROC para a relação entre o volume de contraste utilizado e o IMC, no que respeita à variação da TFG ou variação da CrS.

Nos doentes em que foi possível fazer uma reavaliação analítica posterior (38), a variação média da CrS relativamente ao valor inicial foi de $8,71\% \pm 13,49\%$, enquanto para a TFG foi de $-6,2\% \pm 10,9\%$. Observou-se a

Tabela 1 Caracterização da população

	Sexo masculino	Sexo feminino	Global
Idade (anos)	$62,1 \pm 10,0$	$63,7 \pm 18,2$	$62,3 \pm 11,1$
Peso (kg)	$77,0 \pm 14,8$	$54,3 \pm 7,3$	$74,0 \pm 16,0$
Altura (cm)	$168,1 \pm 6,2$	$156,6 \pm 11,5$	$167,0 \pm 8,0$
IMC	$27,2 \pm 4,88$	$22,5 \pm 4,81$	$26,6 \pm 5,08$

IMC: índice de massa corporal.

Tabela 2 Incidência dos factores de risco estudados

	Sexo masculino	Sexo feminino	Global
DM	25,5% (12)	14,3% (1)	24,1% (13)
HTA	85,1% (40)	85,7% (6)	85,2% (46)
$\text{TFG} < 90 \text{ ml/min}$	40,4% (19)	57,1% (4)	43% (23)
$\text{TFG} < 60 \text{ ml/min}$	17,0% (8)	28,6% (2)	18,5% (10)

DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensão arterial; TFG: taxa de filtração glomerular.

Tabela 3 Variação da creatinina e taxa de filtração glomerular

	Sexo masculino	Sexo feminino	Global
CrS inicial (mg/dl)	$0,91 \pm 0,31$	$0,71 \pm 0,23$	$0,88 \pm 0,31$
Variação CrS (absoluta às 24 h)	$0,11 \pm 0,17$	$0,09 \pm 0,11$	$0,11 \pm 0,16$
Variação CrS (relativa às 24 h, %)	$12,5 \pm 16,1$	$14,4 \pm 16,4$	$12,8 \pm 16,0$
TFG inicial (ml/min)	$102,3 \pm 42,1$	$75,6 \pm 30,1$	$98,9 \pm 41,5$
Variação TFG (relativa às 24 h, %)	$-9,3 \pm 13$	$-11,1 \pm 12,2$	$-9,6 \pm 12,8$

CrS: creatinina sérica; TFG: taxa de filtração glomerular.

Tabela 4 Incidência de insuficiência renal aguda às 24 h

	Sexo masculino	Sexo feminino	Global
Variação creatinina > 0,5 mg/dL ou > 25%	22,4% (10)	43,9% (3)	24,1% (13)
Diminuição da TFG < 25%	8,5% (4)	14,3% (1)	9,3 (5)

TFG: taxa de filtração glomerular.

Tabela 5 Insuficiência renal aguda e factores de risco (estudo estatístico)

	Elevação CrS > 25% (nº doentes)	Diminuição TFG > 25% (nº doentes)
DM	5 p = 0,168	3 p = 0,049
HTA	11 p = 0,948	5 p = 0,332
TFG < 90 ml/min	7 p = 0,351	3 p = 0,413
TFG < 60 ml/min	4 p = 0,196	3 p = 0,013
Volume > 200 ml	7 p = 0,87	4 p = 0,190
Volume > 250 ml	4 p = 0,784	2 p = 0,526

CrS: creatinina sérica; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensão arterial; TFG: taxa de filtração glomerular.
p < 0,05.

irreversibilidade da insuficiência renal em 2 casos (5,2%) utilizando os dois critérios acima referidos (tabela 6). Em ambos os casos os indivíduos eram do sexo masculino, com HTA e sem DRC prévia ou DM. Nenhum doente necessitou de fazer diálise.

Discussão

Os resultados do estudo demonstram que a população alvo dos procedimentos angiográficos são indivíduos, na maioria dos casos, com um ou mais factores de risco para a indução de nefropatia por contraste, pelo que os cuidados devem ser redobrados quanto ao volume de contraste utilizado. Verificámos uma dose elevada de contraste nos procedimentos, principalmente nos de diagnóstico, o que deverá ser uma situação a rever.

Tal como na maioria dos estudos publicados, a DM e a IRC foram os factores de risco que tiveram significado estatístico na indução de nefropatia por contraste. Nestas duas situações consideramos que deverá ser obrigatória

a realização de profilaxia da nefropatia, uma vez que ficou demonstrado neste estudo, que mesmo utilizando o bicarbonato de sódio, a nefropatia por contraste ocorre com maior frequência nestes doentes. Poder-se-á questionar a necessidade de profilaxia nos doentes sem esses factores de risco, mas consideramos que em indivíduos do sexo feminino também deverá ser utilizado, dado que se observou o desenvolvimento de IRA às 24 h em cerca de metade dos casos.

Apesar de não ter sido contemplado no estudo a utilização de diferentes tipos de contraste, baseando-nos nos resultados da literatura que demonstram uma menor incidência de nefropatia com a utilização de contrastes iso-osmolares, nos doentes com DM e IRC, estes deverão ser de utilização obrigatória, dado o risco acrescido de IRA.

A literatura mostra que a elevação da CrS ocorre até às 72 h após a administração do contraste. Neste estudo os resultados só foram recolhidos às 24 h, pois a maioria dos doentes tiveram alta no dia seguinte à realização do procedimento. Mesmo assim, verificou-se uma incidência de nefropatia de 38,5% e 40% nos doentes com DM e IRC, respectivamente, pelo que somos da opinião que todos os doentes com estes factores de risco deverão fazer um controlo analítico às 72 h, mesmo que em ambulatório, dado o risco acrescido destes doentes virem a desenvolver IRA.

Relativamente aos doentes em que foi possível fazer um controlo analítico após uma semana, verificou-se a reversibilidade da insuficiência renal na grande maioria dos doentes. Curiosamente, e ao contrário do que seria de esperar, os dois casos em que isso não se verificou, foram em indivíduos do sexo masculino que não apresentavam DM ou IRC. Esta situação poderá estar relacionada com o número baixo de mulheres no estudo.

O estudo possui algumas limitações relacionadas com o baixo número de indivíduos do sexo feminino, a colheita analítica ter sido efectuada às 24 h e não às 72 h, o que pode ter originado uma subdimensionamento dos casos de IRA, e a ausência de grupo de controlo, o que permitiria retirar outras conclusões, nomeadamente a verdadeira incidência da insuficiência renal sem a utilização de profilaxia.

Tabela 6 Avaliação posterior com 38 doentes (33 homens e 5 mulheres)

	Sexo masculino	Sexo feminino	Global
Variação creatinina > 0,5 mg/dl ou > 25%	6,1% (2)	0% (0)	5,3% (2)
Diminuição da TFG < 25%	6,1% (2)	0% (0)	5,3% (2)

TFG: taxa de filtração glomerular.

Conclusões

A incidência de nefropatia por contraste foi elevada apesar da profilaxia utilizada. A DM e a IRC foram os factores de risco com significado estatístico para o desenvolvimento de nefropatia. Mesmo assim, também é de salientar a maior incidência desta complicação em indivíduos do sexo feminino, o que nos leva a propor a utilização de profilaxia da nefropatia, pelo menos, nos doentes com estes factores de risco. A utilização de contraste iso-osmolar e em menor quantidade, poderá melhorar os resultados, assim como a utilização do dióxido de carbono como meio de contraste nos doentes com função renal comprometida.

Com este estudo verificámos que a maioria dos casos de IRA pós-administração de contraste parece reversível.

Bibliografia

1. Sousa CS, Pedro MM, Pinto FJ. Nefropatia de contraste após intervenção coronária percutânea. A propósito de um caso clínico. *Rev Port Cardiol*. 2009;28:309-21.
2. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ; Nephrotoxicity in High-Risk Patients Study of Iso-Osmolar and Low-Osmolar Non-Ionic Contrast Media Study Investigators. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *The New England Journal of Medicine*. 2003;348: 491-9.
3. Detrenis S, Meschi M, Bertolini L, Savazzi G. Contrast medium administration in the elderly patient: is advancing age an independent risk factor for contrast nephropathy after angiographic procedures? *J Vasc Interv Radiol*. 2007;18:177-85.
4. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, Kotlewski A, Aharonian VJ, Desai N, et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA*. 2008;300:1038-46.
5. Nie B, Cheng WJ, Li YF, Cao Z, Yang Q, Zhao YX, et al. A prospective, double-blind, randomized controlled trial on the efficacy and cardiorenal safety of iodixanol vs. iopamide in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography with or without percutaneous coronary angiography. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;72:958-65.
6. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl*. 2006;100:S11-5.
7. Nguyen SA, Suranyi P, Ravenel JG, Randall PK, Romano PB, Strom KA, et al. Iso-osmolality versus low-osmolality iodinated contrast medium at intravenous contrast-enhanced CT: effect on kidney function. *Radiology*. 2008;248:97-105.
8. McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, Stacul F. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48: 692-9.
9. Kanbay M, Covic A, Coca SG, Turgut F, Akcay A, Parikh CR. Sodium bicarbonate for prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 7 randomized trials. *Int Urol Nephro*. 2009;41:617-27.
10. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2011 [consultado Mar 2012]. Disponível em: <http://www.R-project.org/>