

Nefropatia Induzida pelos Meios de Contraste Radiológico Após Cateterismo Cardíaco Diagnóstico e Terapêutico

Contrast Media-Induced Nephropathy Following Diagnostic and Therapeutic Cardiac Catheterization

Frederico Thomaz Ultramari, Ronaldo da Rocha Loures Bueno, Cláudio Leinig Pereira da Cunha, Paulo Maurício Piá de Andrade, Deborah Cristina Nercolini, José Carlos Estival Tarastchuk, Alysson Moço Faidiga, Gilberto Melnik, Ênio Eduardo Guérios
Hospital Universitário Evangélico de Curitiba e Hospital de Clínicas da UFPR - Curitiba, PR

É estimado que o número de cateterismos cardíacos diagnósticos e terapêuticos nos países ocidentais seja, respectivamente, de 6.000 e 2.000 procedimentos por milhão de habitantes por ano, com uma demanda anual de 1.800 toneladas de iodo em todo o mundo para a fabricação dos meios de contraste (MC). Além disso, o número destes procedimentos tem aumentado progressivamente, e a população submetida a eles é cada vez mais idosa e com mais co-morbidades^{1,2}.

Atualmente, os MC de baixa osmolaridade são utilizados em aproximadamente 75% dos pacientes e o uso dos MCs iso-osmolares, teoricamente menos tóxicos, está se tornando mais freqüente¹. Apesar da evolução no desenvolvimento de novos MC, eles permanecem como a terceira principal causa de insuficiência renal aguda (IRA) adquirida em ambiente hospitalar (10% dos casos), aumentando substancialmente o tempo de internação, os custos do atendimento e a morbimortalidade intra-hospitalar³⁻⁶.

Esta revisão tem como principal objetivo abordar aspectos importantes sobre a nefropatia induzida por meio de contraste radiológico (NIMC) após cateterismo cardíaco, incluindo definição, patogênese, incidência, fatores de risco, apresentação clínica, prevenção, tratamento e prognóstico.

DEFINIÇÃO

Não há um consenso quanto à definição de NIMC, até o momento. A mais utilizada é o declínio agudo da função renal, manifestado por um aumento relativo da creatinina sérica de 25% ou um aumento absoluto de 0,5 mg/dl, 48 a 72 horas após a administração de contraste, na ausência de outras causas. São também aceitos como conceito, em alguns estudos, aumentos da creatinina sérica de 50% e de 1 mg/dl^{1,2,6-8}.

PATOGÊNESE

Acredita-se que a patogênese da NIMC seja multifatorial. Há contribuição de fatores vasculares (hemodinâmicos) e tubulares. Entretanto, os mecanismos fisiopatológicos exatos não são completamente compreendidos.

Alterações vasculares

Um dos mecanismos implicados na patogênese da IRA induzida pelos MC é seu efeito vasoconstritor, promovendo isquemia medular, o qual tornou-se objeto de intenso estudo atualmente^{8,9}. Na verdade, após a injeção de MC, há uma resposta bifásica, constituída por um breve período de vasodilatação inicial, com duração de segundos, levando a um aumento no fluxo sanguíneo renal; seguido por períodos variáveis de vasoconstrição e conseqüente redução no fluxo e na taxa de filtração glomerular^{10,11}.

O efeito vasoconstritor é mais pronunciado na presença de certas drogas como anti-inflamatórios não-hormonais; todavia o uso de vasodilatadores como a dopamina e o peptídeo natriurético atrial, de modo interessante, pode exacerbar a isquemia medular devido à redistribuição do fluxo sanguíneo da medula para o córtex¹⁰⁻¹³. A depleção do espaço extracelular em animais também torna estas alterações hemodinâmicas mais pronunciadas e persistentes, alcançando até 24 horas de duração¹⁴.

A vasoconstrição parece estar relacionada a: mudanças na pressão intracapsular renal, alterações agudas na perfusão renal, secundárias a vasodilatação inicial, efeitos diretos dos MCs na contratilidade dos músculos lisos promovidos por alterações na hidratação intracelular, efeitos secundários dos MCs na contratilidade dos músculos lisos em decorrência da liberação de substâncias vasoativas, alterações nas concentrações intracelulares de cálcio e agregação de células sanguíneas na circulação medular^{8,10-13}.

A redução no fluxo sanguíneo renal pode ser o resultado da própria osmolaridade do MC¹⁵. Foi demonstrado que a pressão intra-renal e o fluxo sanguíneo são inversamente proporcionais, ou seja, quando a pressão intra-renal aumenta, o fluxo sanguíneo diminui e vice-versa¹⁶. Portanto, parece possível que as reduções do fluxo sanguíneo e da taxa de filtração glomerular possam

ser explicadas pelo aumento da pressão hidrostática intratubular induzido pela hiper-osmolaridade dos MCs^{1,8}. Este fenômeno é corroborado pela importante redução destes efeitos quando são usados MCs de baixa osmolaridade⁸.

O efeito direto da osmolaridade dos MCs sobre as células dos músculos lisos vasculares, promovendo vasoconstrição, é outro provável componente das alterações hemodinâmicas^{8,10-13}. O cálcio pode ser um dos mediadores deste fenômeno, devido à demonstração de que alguns de seus antagonistas atenuam a vasoconstrição associada à administração de MC¹⁷.

A adenosina é um vasodilatador na circulação periférica; no córtex renal, entretanto, promove vasoconstrição¹⁸. Estudos realizados em cães demonstraram que o antagonista da adenosina teofilina e o agonista dipiridamol promovem atenuação e acentuação, respectivamente, do efeito vasoconstritor induzido pelos MC¹⁹. Entretanto, são necessárias pesquisas adicionais para esclarecer a contribuição da adenosina.

Peptídios como endotelina, angiotensina II, vasopressina, peptídio natriurético atrial e bradicinina possuem importantes funções na fisiologia renal. A endotelina, um potente vasoconstritor, diminui o fluxo sanguíneo e a taxa de filtração glomerular²⁰. Numerosos estudos sugerem que a endotelina pode desempenhar um papel importante nas alterações hemodinâmicas induzidas pelos MC, os quais estimulariam a sua liberação pelas células endoteliais, promovendo um aumento das suas concentrações plasmática e urinária²¹⁻²⁴. Contra a importância da endotelina como mediadora da redução do fluxo sanguíneo renal causada pelos MC está sua ação predominante sobre a arteríola eferente, como a angiotensina II, o que, classicamente, é considerado como promotor de aumento da fração de filtração. Isto não é compatível com os efeitos previamente descritos¹⁵. Em suma, novos estudos deverão ser realizados para confirmar o papel da endotelina nas alterações vasculares mediadas pelos MC.

A possibilidade de a angiotensina II ser um dos mediadores da vasoconstrição é contraditória. Há estudos utilizando bloqueadores da angiotensina II ou dos seus receptores contra esta hipótese²⁵ e a favor²⁶. São necessários estudos controlados em humanos para avaliar definitivamente o papel deste peptídio na patogênese da IRA induzida pelos MC.

Alterações promovidas pelos MC sobre substâncias vasodilatadoras também contribuem para a ocorrência de IRA. É reconhecida a diminuição da síntese de óxido nítrico no córtex renal após a administração de MC²⁷. Adicionalmente, a inibição farmacológica da produção de prostaglandinas vasodilatadoras e de óxido nítrico aumenta a nefrotoxicidade dos MCs^{13,28}. A disfunção do endotélio causada por diabetes, hipertensão arterial e doença aterosclerótica, com conseqüente redução na liberação de vasodilatadores, pode ser a explicação para o risco aumentado de IRA induzida pelos MC que apresentam estes pacientes².

Foi especulado que a vasoconstrição induzida pelos MC

poderia ser resultado de um mecanismo de “feedback” túbulo-glomerular, o qual é desencadeado pela mácula densa, ao entrar em contato com soluções hipertônicas. A angiotensina II, a adenosina e o cálcio participariam como mediadores intermediários, promovendo a vasoconstrição da arteríola aferente, o que leva a redução da taxa de filtração glomerular e a aumento da resistência vascular renal. Há crescente evidência de que a adenosina seria o principal mediador do “feedback” túbulo-glomerular⁸.

Alterações tubulares

Possíveis efeitos tóxicos diretos dos MCs sobre a função tubular têm sido menos investigados recentemente, mas incluem: injúria celular direta, obstrução tubular e alterações osmóticas⁸.

Foi demonstrado que os MC reduzem a função secretora dos túbulos proximais dos néfrons corticais, sugerindo um efeito tóxico independente das alterações hemodinâmicas²⁹. Há evidências da ocorrência de injúria celular direta, pela demonstração de alterações no metabolismo energético das células dos túbulos proximais, pela liberação de enzimas intracelulares e pelas mudanças histológicas produzidas pelos MC³⁰. Entre estas, destaca-se a vacuolização das células dos túbulos proximais (“nefrose osmótica”), que provavelmente se deve ao acúmulo de lisossomos gigantes. Esta é mais pronunciada com o uso de MC iso-osmolares, é completamente reversível e não está necessariamente relacionada com a evolução para IRA^{1,8,31}.

Estudos avaliando pacientes com mieloma múltiplo que desenvolveram IRA induzida pelos MC descreveram uma precipitação maciça de proteína de Bence-Jones, causando obstrução tubular. Inicialmente, pensou-se que este seria o mecanismo responsável pelo risco particularmente alto apresentado por estes pacientes^{32,33}. Contudo, esta precipitação é improvável com os novos contrastes e em pacientes bem hidratados. Além disso, não foi comprovada a importância da precipitação da mucoproteína de Tamm-Horsfall e de cristais de ácido úrico como coadjuvantes da NIMC^{34,35}.

Argumentos que defendem a possibilidade da obstrução tubular como causa primária da IRA induzida pelos MC incluem a observação de que os nefrogramas estão usualmente densos, imediatamente após o exame, e os rins estão bilateralmente aumentados, simulando uma obstrução ureteral aguda. Se prolongada, esta poderia levar a uma diminuição sustentada do fluxo sanguíneo renal⁸. Todavia, não existe evidência patológica para comprovar este mecanismo como principal agente etiológico da NIMC^{2,11}.

Uma proteinúria importante, mas transitória, ocorre após angiografia em animais e humanos com o uso de agentes hipertônicos^{35,36}. Entretanto, não está confirmado se este aumento transitório da permeabilidade da membrana basal glomerular possui um papel importante na promoção da NIMC. Também houve grande interesse na excreção urinária de várias enzimas tubulares como indicador de injúria destas células, mas a

especificidade tanto da enzimúria, quanto da proteinúria é questionada^{2,8,37,38}. Portanto, parece não haver vantagens na monitorização destas anormalidades urinárias em pacientes submetidos a exames contrastados².

Infelizmente, é difícil dissociar por completo os efeitos verdadeiros da injúria tubular direta, dos efeitos secundários da isquemia renal, a qual pode causar danos celulares como resultado da peroxidação de lipídios, associada à produção aumentada e remoção reduzida de radicais livres de oxigênio⁹. A importância das espécies reativas do oxigênio como fatores na patogênese da NIMC, foi comprovada em estudos nos quais se utilizaram animais^{8,9,14,39}. A administração de catalase¹⁴ ou superóxido dismutase³⁸ ou a quelação do ferro com deferoxamina⁴⁰ podem melhorar as alterações hemodinâmicas e funcionais induzidas pelos MC.

Em resumo, as evidências favorecem a isquemia medular como o fator fisiopatológico central para a indução de IRA pelos MC. O papel dos prováveis mediadores deste processo não é completamente conhecido. A isquemia medular pode ser resultado do desequilíbrio entre fatores vasoconstritores e vasodilatadores agindo independentemente no córtex e na medula renal. Portanto, alterações no metabolismo das prostaglandinas, óxido nítrico, endotelina, adenosina ou outros poderiam contribuir. Na verdade, a ocorrência de NIMC não apresenta necessariamente os mesmos mecanismos fisiopatológicos em todos os pacientes. Além disso, pacientes com disfunção das células endoteliais, por exemplo diabéticos, hipertensos ou com doença aterosclerótica, poderiam possuir uma sensibilidade aumentada para o desenvolvimento de IRA após exames contrastados².

INCIDÊNCIA

A incidência de NIMC varia substancialmente em vários estudos, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados e dos fatores de risco individuais apresentados pelos pacientes^{1,9}. Estima-se que ocorra em 1% a 6%^{41,42} dos indivíduos em grupos não selecionados; porém, pode acometer até 40% a 90%^{12,43-46} dos pacientes de alto risco, particularmente aqueles com insuficiência renal crônica (IRC) e diabetes melito (DM). A incidência de IRA induzida pelos MC também é variável de acordo com a definição utilizada: 2,0% (aumento de 1,0 mg/dl na creatinina sérica)⁴⁷; 3,3% (aumento de 0,5 mg/dl na creatinina sérica)⁴⁸; e 14,5% (aumento de 25% na creatinina sérica)⁴⁹.

FATORES DE RISCO

Em um estudo com 1.077 indivíduos submetidos a cateterismo cardíaco com MC não-iônico, foi demonstrado que 73% dos pacientes apresentaram um discreto aumento da creatinina sérica, o qual foi transitório e sem significado clínico, na grande maioria dos casos⁴¹.

Foram reconhecidos, entretanto, certos grupos com maior probabilidade para o desenvolvimento de IRA

após exames contrastados e vários fatores de risco foram sugeridos, incluindo: IRC preexistente, DM, volume do MC administrado, desidratação, doença aterosclerótica, insuficiência cardíaca congestiva^{1,9}, síndrome nefrótica, cirrose hepática, uso concomitante de drogas nefrotóxicas, uso de MC de alta osmolaridade¹, idade, sexo masculino, mieloma múltiplo⁹, hipoalbuminemia e hiponatremia⁴⁵. Após intervenções coronárias também são citados como fatores de risco para NIMC: hipertensão arterial sistêmica; procedimentos emergenciais; uso de balão intra-aórtico⁴⁷; infarto agudo do miocárdio nas 24 horas precedentes; falta de sucesso do procedimento; intervenções em coronária esquerda; presença de complicações coronárias, vasculares periféricas e sistêmicas relacionadas ao procedimento⁴⁸. É de fundamental relevância identificar os pacientes com tais fatores, para a implementação de medidas profiláticas vigorosas.

Insuficiência renal crônica

A maioria dos estudos mais recentes confirmou a IRC como o mais importante fator de risco para NIMC, seguida pelo DM^{2,41,43-51}. Todas as pesquisas comparando pacientes com e sem IRC demonstraram uma probabilidade maior de NIMC no primeiro grupo^{41,44-46,48,52}.

Estudos prospectivos envolvendo cerca de 9000 pacientes submetidos a cateterismo cardíaco demonstraram um aumento exponencial do risco de IRA, nos casos em que a creatinina sérica antes do exame era superior a 1,2 mg/dl, chegando a um índice de 30,6% em pacientes com creatinina basal maior que 3,0 mg/dl. Os indivíduos com creatinina sérica maior que 1,5 mg/dl apresentaram um risco 21 vezes maior de IRA induzida pelo MC, quando comparados àqueles com função renal normal^{41,48,50}.

Segundo Bartholomew e cols.⁴⁷, em uma pesquisa envolvendo 20.479 pacientes submetidos a intervenções coronárias, a incidência de IRA após o procedimento é inversamente proporcional ao “clearance” de creatinina: maior ou igual a 90 ml/min: 0,6%; de 60 a 89 ml/min: 1,4% e menor que 60 ml/min: 6,4 por cento. Manske e cols. estudaram um grupo de 59 pacientes diabéticos insulino-dependentes com “clearance” de creatinina médio de 14 ml/min submetidos a coronariografia. Destes, 50% apresentaram agudização da insuficiência renal. Dez pacientes necessitaram diálise durante o acompanhamento; 7 deles, nos primeiros 6 dias após o exame⁴³.

Diabete melito

A grande maioria dos estudos confirmou que o risco de IRA induzida por MC é similar nos indivíduos com DM sem IRC e naqueles sem DM^{41,46,50,52}. Por outro lado, quase todas as pesquisas evidenciaram uma forte associação entre DM com disfunção renal preexistente e IRA induzida pelo MC^{12,44,46,49-51}. McCullough e cols.⁴⁹ analisaram 1.826 pacientes consecutivos submetidos a intervenção coronária, detectando NIMC em 14,5% dos

casos e necessidade de diálise em 0,77% do total. A diálise foi necessária em 43% dos pacientes diabéticos com clearance de creatinina menor ou igual a 20 ml/min, mas não foi requerida por nenhum indivíduo com clearance maior que 47 ml/min.

No estudo de Rudnick e cols.⁵⁰, com 1.196 pacientes submetidos a cateterismo cardíaco, foram obtidas as seguintes incidências de NIMC: DM e função renal normal: 0,6%; IRC isolada: 6%; DM e IRC: 19,7 por cento. Dados concordantes foram encontrados por Barret e cols.⁵¹ ao avaliarem 249 casos: creatinina sérica menor que 2,25 mg/dl sem DM: 6%; creatinina sérica menor que 2,25 mg/dl com DM: 11%; creatinina sérica maior que 2,25 mg/dl sem DM: 16,7%; e creatinina sérica maior que 2,25 mg/dl com DM: 33,3% de incidência de NIMC.

Em suma, pacientes diabéticos com função renal normal, apesar de merecerem cuidados especiais, apresentam risco baixo para o desenvolvimento de IRA induzida pelos MC. Porém, os diabéticos com IRC representam um grupo com risco extremamente alto e, portanto, medidas profiláticas sempre devem ser adotadas.

Volume do meio de contraste

Várias pesquisas correlacionaram o volume do MC administrado com o risco de IRA^{43,44,45,49,50,52-54}. Dos 1.826 pacientes submetidos a procedimentos coronários percutâneos avaliados por McCullough e cols.⁴⁹, houve necessidade de diálise em 14 casos, nos quais o volume de MC empregado foi sempre maior ou igual a 100 ml por paciente. Outras pesquisas, no entanto, demonstraram que mesmo volumes menores de MC podem induzir insuficiência renal e necessidade de diálise^{43,55}. No estudo de Manske e cols.⁴³, 26% dos indivíduos diabéticos insulino-dependentes, com IRC avançada, avaliados, apresentaram agudização do quadro, ao receberem menos de 30 ml de MC no cateterismo cardíaco. Quando a dose excedeu 30 ml, esta taxa aumentou para 79 por cento. Para cada 5 ml de MC utilizado a mais, o risco de IRA aumentou 65 por cento.

Cigarroa e cols.⁵⁴ dividiram pacientes com creatinina sérica maior que 1,8 mg/dl em dois grupos: o primeiro, sem limite para o volume de MC administrado e o segundo com limite, de acordo com o peso e com a creatinina sérica do indivíduo. A incidência de IRA, nos dois grupos, foi de 26% e 2%, respectivamente. Todos os pacientes que desenvolveram NIMC eram diabéticos.

Diante destes achados, recomenda-se a utilização da menor quantidade possível de MC, inclusive com a suspensão da ventriculografia de rotina nos pacientes de alto risco.

Osmolaridade do meio de contraste

A Foram obtidos resultados semelhantes, em importantes pesquisas, comparando a nefrotoxicidade de MC de baixa e alta osmolaridade. Na meta-análise de Barrett e Carlisle⁵⁶, abrangendo 31 estudos controlados,

randomizados com um total de 5.146 pacientes, 22 favoreceram os MC de baixa osmolaridade. Entretanto, os autores detectaram uma redução estatisticamente significativa na incidência de NIMC com o uso de MC de baixa osmolaridade, somente no grupo de indivíduos com creatinina sérica maior que 1,35 mg/dl ou taxa de filtração glomerular menor que 70 ml/min antes do exame contrastado.

No estudo de Rudnick e cols.⁵⁰ com 1.196 casos, não foi observada diferença quanto a nefrotoxicidade de MC de baixa e alta osmolaridade (respectivamente iohexol e diatrizoato), nos pacientes com função renal normal, o que reflete o baixo risco apresentado por estes indivíduos. Nos pacientes de maior risco, a incidência de NIMC foi significativamente menor, quando foi usado MC de baixa osmolaridade: 12,2% contra 27% nos indivíduos com IRC isolada e 33,3% contra 47,7% naqueles com a combinação de IRC e DM.

Um estudo multicêntrico envolvendo 1.194 pacientes submetidos a coronariografia eletiva comparou o diatrizoato (MC de alta osmolaridade) e o iohexol (MC de baixa osmolaridade). Entre os indivíduos com IRC e DM, a frequência de NIMC foi de 27% e 12%, respectivamente⁵⁷.

Contrariando as evidências anteriores, através da compilação de três estudos^{51,58,59}, totalizando 657 pacientes com creatinina sérica maior que 1,35 mg/dl, foi confirmado um benefício menos importante dos MCs de baixa osmolaridade nos indivíduos com função renal anormal, questionando-se uma relação custo-benefício efetiva. Entretanto, menos de 20% dos casos avaliados apresentavam comprometimento renal severo (creatinina sérica maior que 2,25 mg/dl).

Outros estudos também falharam em confirmar uma superioridade inquestionável dos MCs de baixa osmolaridade. Através da análise prospectiva de 443 pacientes submetidos a cateterismo cardíaco recebendo de forma randomizada iopamidol (baixa osmolaridade) ou diatrizoato (alta osmolaridade), Schwab e cols.⁶⁰ observaram uma diferença não significativa de NIMC entre os dois grupos. Houve um aumento na creatinina sérica maior ou igual a 0,5 mg/dl em 10,2% dos indivíduos que receberam diatrizoato contra 8,2% no grupo do iopamidol. Em relação aos 160 pacientes considerados como de alto risco por apresentarem DM, insuficiência cardíaca congestiva e/ou IRC, foram obtidas incidências de 17% e 15%, respectivamente nos grupos dos MCs de alta e baixa osmolaridade. Somente 5% dos casos possuíam creatinina sérica maior que 3 mg/dl.

Quanto aos MCs iso-osmolares, em duas meta-análises com 18 e 14 estudos respectivamente, comparando-os aos de baixa osmolaridade, não houve diferença significativa na frequência de IRA^{61,62}. Uma pesquisa prospectiva, randomizada, com 856 indivíduos de alto risco submetidos a intervenção coronária utilizando iodixanol (MC iso-osmolar) ou ioxagato (MC de baixa osmolaridade), apesar de ter detectado uma expressiva redução de 45% em importantes eventos adversos intra-hospitalares, também não demonstrou diferença em

relação à incidência de NIMC⁶³.

O estudo multicêntrico publicado por Aspelin e cols.⁶⁴, envolvendo 129 pacientes com DM e creatinina sérica de 1,5 a 3,5 mg/dl submetidos a angiografia coronária ou aorto-femoral, contrariou os resultados supracitados. No grupo em que foi utilizado iodixanol, um MC iso-osmolar, a incidência de agudização da IRC foi de 3%, contra 26% naqueles em que foi empregado o iohexol (MC de baixa osmolaridade). Outra pesquisa com os mesmos MCs e um total de 124 indivíduos com creatinina sérica maior que 1,7 mg/dl, também demonstrou menor nefrotoxicidade do iodixanol em relação ao iohexol: incidência de NIMC de 3,7% e 10%, respectivamente⁶⁵.

Novos estudos deverão ser realizados, principalmente com pacientes de alto risco, para comparação mais consistente entre MC de osmolaridade diferente. Nos indivíduos com IRC isolada ou combinada ao DM, a utilização de MC de baixa osmolaridade é recomendada. Considerando seu custo 3 a 5 vezes maior em relação aos MCs de alta osmolaridade⁹, o uso rotineiro de MC de baixa osmolaridade, nos pacientes com função renal normal, não é justificado. Em relação aos MCs iso-osmolares, as evidências são contraditórias.

Outros fatores de risco

A desidratação é reconhecida como fator de risco para NIMC⁶⁶. Entretanto, nos estudos mais recentes, é difícil analisar a desidratação como variável independente, em virtude dos rigorosos protocolos de hidratação utilizados⁹.

A administração concomitante de MC e drogas nefrotóxicas, como antiinflamatórios não-hormonais e aminoglicosídeos e, possivelmente, a prescrição aguda de inibidores da enzima conversora do angiotensinogênio, devem ser evitadas. Nos pacientes com nefropatia diabética tratados com tais medicamentos para reduzir a proteinúria, se a pressão arterial estiver controlada, provavelmente não há necessidade de suspendê-los antes do exame contrastado¹.

O mieloma múltiplo tradicionalmente foi considerado um fator de risco independente para IRA induzida por MC³³. Uma revisão de estudos envolvendo um total de 476 indivíduos com esta doença falhou em confirmar esta afirmação⁶⁷. Acredita-se que o risco elevado provavelmente esteja relacionado à insuficiência renal subjacente e/ou à depleção de volume, com subsequente deposição intratubular aumentada de cadeias leves filtradas^{66,67}.

A insuficiência cardíaca congestiva foi considerada um fator de risco independente para NIMC por alguns estudos^{45,53,68,69}, porém não por todos^{41,70}. Muitos pacientes destas pesquisas estavam tomando diuréticos previamente ao cateterismo ou estavam inadequadamente hidratados por receio de precipitar edema pulmonar agudo após o exame. Portanto, depleção do espaço extracelular e ativação de mecanismos vasoconstritores renais poderiam ter influenciado no desencadeamento de IRA induzida

pelos MCs e, conseqüentemente, nos resultados dos estudos supracitados².

Foi observado por alguns estudos que a idade avançada está associada a um risco aumentado de NIMC^{4,71} e que os pacientes idosos submetidos a cateterismo cardíaco apresentam maior probabilidade de desenvolverem complicações em geral^{72,73}. Entretanto, Rich e cols.⁴⁵, em um estudo prospectivo abrangendo 183 indivíduos com 70 anos de idade ou mais submetidos a cateterismo cardíaco, demonstraram que a incidência e o curso clínico da IRA induzida pelo MC nestes pacientes são similares aos dos mais jovens. Como as pessoas idosas são mais propensas a apresentar fatores de risco para NIMC, como IRC, DM e depleção, o risco pode realmente ser mais elevado nesta população; porém, a idade avançada, isoladamente, não deve ser considerada uma contra-indicação para exames contrastados⁴⁵.

Outros fatores de risco como, por exemplo, doença aterosclerótica⁴¹ e sexo masculino⁴⁴ não foram considerados fatores de risco independentes em estudos mais recentes.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A IRA induzida pelos MCs é assintomática, não oligúrica e reversível na maioria dos pacientes. A creatinina sérica usualmente aumenta em 24 a 72 horas após a exposição ao MC, alcança seu valor máximo em 3 a 5 dias (geralmente um aumento de 0,5 a 3 mg/dl) e então retorna ao seu valor inicial em 7 a 14 dias^{8,9,74,75}.

A NIMC também pode ocorrer como uma forma mais severa de IRA, particularmente nos pacientes de alto risco. Nestas situações, ocorre oligúria 24 horas após a administração do MC, com um aumento da creatinina sérica geralmente excedendo 5 mg/dl^{8,9}. A oligúria é transitória na grande maioria dos casos, usualmente persistindo por 2 a 5 dias. O pico de creatinina sérica acontece em 5 a 10 dias e tipicamente retorna ao valor inicial em 14 a 21 dias⁸.

A urinalise freqüentemente apresenta padrão de necrose tubular aguda, podendo demonstrar células epiteliais tubulares e cilindros granulosos grosseiros⁹, mas o sedimento urinário pode ser completamente inespecífico e a proteinúria é mínima². Foi demonstrado que a excreção fracionada de sódio é baixa por alguns, mas não por todos os estudos⁶⁶. Concentração urinária de sódio baixa e excreção fracionada de sódio extremamente baixa podem ocorrer nos pacientes com IRA severa induzida pelos MCs durante a fase oligúrica⁷⁴. Entretanto, alterações em parâmetros urinários como as alterações na excreção fracionada de sódio, proteinúria transitória e enzimúria não se mostraram úteis para confirmar o diagnóstico de NIMC^{38,74,75}.

É importante lembrar que os pacientes com doença aterosclerótica submetidos a angiografia também apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de IRA secundária a fenômeno ateroembólico⁷⁶. Em contraste à NIMC, a doença ateroembólica promove IRA tardia (7 dias a semanas após o exame contrastado).

Freqüentemente, está associada a breves períodos de eosinofilia, hipocomplementemia e outras evidências de fenômeno ateroembólico, tais como livedo reticular, isquemia ou infarto gastrointestinal. O quadro clínico da IRA provocada por ateroembolismo é mais prolongado e, freqüentemente, está associado a mínima recuperação da função renal⁹.

PREVENÇÃO

Ao contrário da maioria das outras formas de IRA adquiridas em hospital, a NIMC pode ser prevenida. Várias medidas profiláticas têm sido propostas, a partir dos crescentes conhecimentos sobre a patogênese desta enfermidade.

Em relação ao volume e à osmolaridade dos MCs, já discutidos previamente, não serão adicionados novos comentários.

Acetilcisteína

A acetilcisteína, além de antioxidante, apresenta propriedades vasodilatadoras por aumentar a expressão da enzima óxido nítrico sintetase^{77,78} e poderia prevenir a NIMC, tanto por reduzir o dano oxidativo direto quanto por melhorar as condições hemodinâmicas nos rins.

Nos anos de 2002 a 2005, apesar de alguns estudos terem falhado em comprovar a eficácia da acetilcisteína⁷⁹⁻⁸⁴, foram publicadas quatro meta-análises⁸⁵⁻⁸⁸ favoráveis à utilização deste medicamento para a prevenção da IRA induzida pelos MC.

Dos ensaios que não obtiveram resultados satisfatórios, destaca-se o estudo multicêntrico brasileiro publicado recentemente por Gomes e cols.⁸⁴, o qual incluiu 156 indivíduos submetidos a cateterismo cardíaco ou intervenção coronária, utilizando apenas MC de baixa osmolaridade. Não houve diferença quanto à incidência de NIMC entre o grupo que recebeu o medicamento e os pacientes que receberam placebo.

Na meta-análise publicada por Alonso e cols.⁸⁵, oito estudos controlados, randomizados, foram avaliados, abrangendo 885 pacientes com creatinina maior ou igual a 1,2 mg/dl ou clearance de creatinina inferior a 70 ml/min. A acetilcisteína reduziu o risco de NIMC.

Em outra meta-análise abrangendo cinco pesquisas prospectivas, randomizadas, foi identificada uma redução de 20% na taxa de NIMC no grupo dos pacientes submetidos a tratamento profilático com acetilcisteína, quando comparado aos indivíduos que receberam placebo⁸⁶.

Birck e cols.⁸⁷ e Isenbarger e cols.⁸⁸, após análise dos mesmos sete estudos randomizados, comparando acetilcisteína e hidratação com hidratação isolada em 805 indivíduos com IRC, confirmaram a eficácia da acetilcisteína. Os primeiros demonstraram uma significativa redução de 56% no risco relativo de agudização da IRC com o uso preventivo deste medicamento. O segundo grupo de pesquisadores concluiu que a cada 9 pacientes tratados com a droga,

um caso de NIMC é evitado.

A maioria dos ensaios incluídos nas meta-análises supracitadas empregou a dose de 600 mg duas vezes por dia, a partir do dia anterior ao exame contrastado. Briguori e cols.⁸⁹ compararam esta posologia com seu dobro (1.200 mg duas vezes por dia) em um estudo que totalizou 224 pacientes com creatinina sérica maior ou igual a 1,5 mg/dl ou “clearance” de creatinina menor que 60 ml/min. A freqüência de NIMC foi menor no grupo de pacientes que recebeu a dose dobrada (3,5% contra 11%), porém esta diferença só foi significativa quando a quantidade de MC empregada foi igual ou maior a 140 ml.

Nos casos emergenciais, nos quais não há tempo para a administração oral da acetilcisteína, foi proposta a utilização endovenosa da droga. Na pesquisa de Webb e cols.⁸¹, 487 indivíduos com IRC foram divididos em dois grupos: hidratação isolada e hidratação associada a acetilcisteína 500 mg via endovenosa, imediatamente antes da administração do MC em dose única. Foi indicada a interrupção precoce do estudo devido à inefetividade do medicamento. Contrariando estes resultados, porém com apenas 80 casos submetidos à hidratação ou à administração endovenosa de acetilcisteína 150 mg/kg 30 minutos imediatamente antes e 50 mg/kg após o exame contrastado, outro estudo obteve resultados favoráveis. A freqüência de NIMC foi de 21% e 5%, respectivamente⁹⁰. É importante ressaltar a dose mais elevada e o uso da droga antes e após a administração do MC neste segundo ensaio.

Ochoa e cols.⁹¹ avaliaram a administração via oral abreviada de acetilcisteína em altas doses (1.000 mg uma hora antes e quatro horas após coronariografia e/ou intervenção coronária) em 80 pacientes com IRC. Obtiveram taxas de NIMC de 8% no grupo medicado e de 25% nos indivíduos que receberam placebo, sugerindo a eficácia do esquema profilático proposto.

Apesar de sua efetividade ter sido questionada por alguns estudos, o benefício da utilização profilática da acetilcisteína contra a NIMC foi confirmado pelas meta-análises comentadas. Além disso, características como baixo custo, ampla disponibilidade, administração via oral e efeitos adversos limitados fortalecem o seu emprego com este propósito. Vários esquemas posológicos foram usados; entretanto, o mais estudado foi 600 mg duas vezes por dia, a partir do dia anterior ao exame contrastado com duração de dois dias.

Ácido ascórbico

O ácido ascórbico apresenta propriedades antioxidantes e tem sido utilizado seguramente como suplemento dietético. Foi realizado um ensaio randomizado, controlado por placebo, para avaliar a sua eficácia como agente profilático para a NIMC. Este estudo avaliou 231 pacientes com creatinina sérica maior ou igual a 1,2 mg/dl, submetidos a coronariografia e/ou intervenções coronárias. A dose de vitamina C utilizada foi de 3 g, pelo menos duas horas antes da administração do MC e 2 g

na noite e na manhã após o procedimento. Agudização da IRC ocorreu, respectivamente, em 9% e 20% dos indivíduos que receberam o ácido ascórbico e o placebo. Tais resultados sugerem que a vitamina C é efetiva na prevenção da NIMC, além de ser segura, bem tolerada, barata e amplamente disponível; porém, são necessários estudos com maior número de pacientes para confirmar esta hipótese ⁹².

Antagonistas da adenosina

A teofilina e a aminofilina foram avaliadas quanto a um possível efeito protetor contra a nefrotoxicidade dos MCs. Apesar de alguns ensaios terem sugerido a eficácia da teofilina ^{93,94}, outros não obtiveram resultados favoráveis ^{95,96}; portanto, estudos prospectivos maiores são necessários para definir a importância dos antagonistas da adenosina, neste contexto.

Antagonistas da endotelina

Existem dois receptores para a endotelina: ET-A e ET-B. Em ratos, observou-se que apresentavam funções diferenciadas: o receptor ET-A é vasoconstritor, sendo encontrado no músculo liso; o receptor ET-B promove vasodilatação através da liberação de óxido nítrico e prostaciclina e é encontrado nas células endoteliais ⁹⁷. Entretanto, ambos subtipos de receptores foram envolvidos com a ação vasoconstritora da endotelina em vasos sanguíneos humanos ⁹⁸.

Estudos em animais demonstraram que um antagonista seletivo dos receptores ET-A preveniu o aumento da creatinina após a administração de MC ⁹⁹; entretanto, o bloqueio dos receptores ET-B não resultou em proteção renal ¹⁰⁰.

Wang e cols. ¹⁰¹ realizaram uma pesquisa randomizada, controlada por placebo, para avaliar a efetividade de um antagonista misto dos receptores ET-A e ET-B (SB290670), na prevenção da NIMC. O estudo totalizou 158 indivíduos com creatinina sérica maior ou igual a 2,0 mg/dl, submetidos a cateterismo cardíaco. A frequência de agudização da IRC foi maior nos pacientes que receberam a droga em relação ao grupo placebo (56% contra 29%, respectivamente), revelando seu efeito deletério.

Fica evidente, portanto, que novos estudos são necessários para determinar se antagonistas específicos dos receptores da endotelina são úteis no manejo preventivo da NIMC.

Antagonistas dos canais de cálcio

Pequenas pesquisas prospectivas demonstraram que os antagonistas dos canais de cálcio atenuaram a redução na taxa de filtração glomerular após a exposição a MC ^{102,103}. Entretanto, outros estudos não comprovaram redução na frequência de NIMC com o uso profilático destes medicamentos ^{104,105}. Devido ao pequeno número de ensaios clínicos, todos com um número reduzido de pacientes e com resultados contraditórios, é necessário um grande estudo para avaliar definitivamente a eficácia

dos antagonistas dos canais de cálcio na prevenção da IRA induzida pelos MCs em pacientes de alto risco.

Arginina

A arginina é o substrato para a síntese do óxido nítrico. A administração endovenosa de 300 mg/kg desta substância, durante a coronariografia, foi avaliada através de um ensaio randomizado, controlado por placebo, quanto à sua efetividade na prevenção da NIMC em pacientes com IRC. Não foi demonstrado benefício com a utilização desta estratégia ¹⁰⁶.

Bicarbonato de sódio

Recentemente, foi publicado um estudo prospectivo, randomizado, comparando a utilização de bicarbonato de sódio e cloreto de sódio, ambos em concentração de 154 mEq/l, para hidratação profilática antes da exposição a MC. Foram incluídos 119 indivíduos com creatinina sérica maior ou igual a 1,1 mg/dl, dos quais desenvolveram NIMC oito pacientes (13,6%) que receberam cloreto de sódio contra apenas um (1,7%), no grupo do bicarbonato de sódio. Apesar da necessidade de confirmar estes resultados através de um ensaio com maior número de casos, a infusão de bicarbonato de sódio pode constituir um método seguro, prático, barato e simples, para prevenir a IRA induzida pelos MCs ¹⁰⁷.

Diuréticos

A utilização de manitol e furosemida foi comparada ao uso isolado de solução salina como tentativa de prevenir a NIMC, não apresentando os efeitos desejados e podendo, inclusive, ser deletéria ^{12,108,109}.

Stevens e cols. ¹¹⁰ demonstraram que uma diurese forçada, induzida pela administração de furosemida, manitol e baixa dose de dopamina, associada à tentativa de manutenção do volume intravascular com solução cristalóide endovenosa, promoveu modesta proteção contra a NIMC. Este achado foi mais evidente no grupo de pacientes em que o fluxo urinário médio superou 150 ml/h.

Pelo exposto acima, o uso rotineiro de manitol e furosemida como agentes profiláticos não é recomendado. Deve ser lembrado que ambos podem promover depleção do espaço extracelular, comprovadamente aumentando o risco de nefrotoxicidade pelos MCs.

Dopamina

A dopamina estimula de forma não seletiva dois tipos de receptores: DA-1 e DA-2; além de atuar sobre os receptores adrenérgicos alfa e beta, quando utilizada em altas doses. A ativação dos receptores DA-1 promove aumento do fluxo sanguíneo renal e natriurese, em contraste com a estimulação dos receptores DA-2 e adrenérgicos, a qual está associada à vasoconstrição ⁹.

Vários investigadores testaram a eficácia da dopamina na prevenção da NIMC. Weisberg e cols. ¹² confirmaram o aumento do fluxo sanguíneo renal; porém, obtiveram

maior incidência de agudização de IRC no grupo de pacientes diabéticos tratados com este medicamento. Em outros estudos, não foi demonstrada vantagem com o uso da dopamina, quando comparada à hidratação isolada para a profilaxia da NIMC^{95,111}. Abizaid e cols.⁹⁵ descreveram, inclusive, efeitos deletérios quando esta é utilizada no tratamento da IRA estabelecida, causada pelo MC.

Contrariando os achados destes pesquisadores, dois ensaios prospectivos demonstraram que a dopamina, utilizada na dose de 2,5 a 3,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 12 a 24 horas após a exposição ao MC, preveniu a nefrotoxicidade em indivíduos com disfunção renal leve^{112,113}. Porém, os resultados destes estudos são limitados, pelo pequeno número de pacientes e curto período de seguimento.

Diante das evidências contraditórias, o uso rotineiro da dopamina com a intenção de evitar a NIMC não é recomendado.

Fenoldopan

O fenoldopan é um agonista seletivo dos receptores dopaminérgicos DA-1, aprovado para o tratamento de emergências hipertensivas, através da administração endovenosa. Apresenta potente ação vasodilatadora arteriolar sistêmica e renal e não estimula os receptores DA-2 e adrenérgicos, mesmo em doses altas¹¹⁴.

Foram publicados alguns estudos randomizados, controlados por placebo, para avaliar o efeito desta droga na profilaxia da NIMC. Tumlin e cols.¹¹⁵ realizaram um ensaio com 45 pacientes com creatinina sérica maior ou igual a 2,0 mg/dl, comparando fenoldopan na dose de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ e hidratação com hidratação isolada. A incidência de agudização da IRC foi de 21% no grupo tratado com o medicamento e 41% nos pacientes que receberam apenas solução salina.

No estudo de Kini e cols.¹¹⁶, foi comparada a frequência de NIMC após intervenção coronária entre 150 pacientes que receberam fenoldopan e um grupo-controle histórico, de 150 indivíduos. Os valores obtidos foram 4,7% e 18,8%, respectivamente.

Opondo-se aos resultados anteriores, uma pesquisa multicêntrica falhou em demonstrar a eficácia do fenoldopan na prevenção da NIMC. Foram estudados 315 indivíduos com “clearance” de creatinina inferior a 60 ml/min, randomizados para receber a droga na dose de até 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ou placebo¹¹⁷.

A comparação do fenoldopan com a acetilcisteína também apresentou resultados heterogêneos. No ensaio de Briguori e cols.¹¹⁸, 192 pacientes com IRC foram divididos em dois grupos: acetilcisteína 1.200 mg, duas vezes ao dia, e fenoldopan 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; ambos associados à hidratação. A primeira droga foi mais efetiva com uma incidência de NIMC de 4,1% contra 13,7%. Outra pesquisa com 123 indivíduos portadores de IRC obteve resultados desfavoráveis à acetilcisteína e ao fenoldopan, quando comparados à hidratação; com frequências de agudização da IRC de: 17,7%, 15,7% e 15,3%, respectivamente¹¹⁹.

Devido aos resultados contraditórios obtidos até o momento, são necessários novos estudos para avaliar de forma definitiva a eficácia do fenoldopan na prevenção da NIMC.

Hemodiálise

Questionou-se sobre a possibilidade de a hemodiálise profilática prevenir uma deterioração adicional da função renal em pacientes de alto risco, quando iniciada imediatamente após a administração do MC. Vários estudos comprovaram que esta estratégia reduz significativamente os níveis plasmáticos do MC; porém, não reduz a frequência de IRA¹²⁰⁻¹²⁴.

Marenzi e cols.¹²⁵ avaliaram a efetividade da hemofiltração, uma forma de terapia de substituição renal contínua, na profilaxia da NIMC. Foram incluídos no ensaio 114 indivíduos com creatinina sérica maior que 2,0 mg/dl submetidos a intervenção coronária. No grupo da hemofiltração, apenas 5% dos participantes apresentaram piora da função renal; tal índice alcançou 50% no grupo controle. As taxas de mortalidade intrahospitalar e no período de um ano também favoreceram esta modalidade de tratamento: 2% contra 14% e 10% contra 30%, respectivamente. É importante lembrar que a hemofiltração é um procedimento invasivo e de alto custo. Sua relação custo-benefício ainda não foi determinada, porém pode ser adequada nos pacientes de risco elevado.

Hidratação

Nas últimas décadas, a grande maioria dos grandes estudos sobre nefrotoxicidade dos MCs incorporou protocolos de hidratação, confirmando a recomendação de que todos os pacientes deveriam recebê-la por via oral ou endovenosa, ainda que não existam ensaios clínicos comparando de forma direta a sua utilização ou não. Particularmente, nos pacientes com alto risco para NIMC, esta estratégia deve ser iniciada antes e mantida após a administração do potencial agente nefrotóxico por via endovenosa.

O objetivo clínico é manter um balanço positivo de fluidos, com um alto débito urinário. Ainda não foi definido o esquema ideal; porém, muitos foram empregados com taxas de infusão de 100 a 150 ml/h ou 1,0 a 1,5 ml/kg/h, voltados a atingir volumes urinários de 75 a 125 ml/h^{12,41,46,60,108}. É de fundamental importância monitorizar rigorosamente o balanço hídrico total, para ajustar a hidratação conforme necessário.

Em uma pesquisa prospectiva, randomizada envolvendo 1.620 pacientes submetidos a angioplastia coronária, Mueller e cols.¹²⁶ avaliaram dois regimes de hidratação: solução salina isotônica e soro hipotônico (cloreto de sódio 0,45% mais glicose 5%), iniciados na manhã do procedimento eletivo ou imediatamente antes nos casos emergenciais. A frequência de NIMC foi significativamente menor no grupo do soro isotônico (0,7% contra 2,0%). Três subgrupos pré-definidos foram beneficiados, em particular, pela hidratação isotônica: mulheres, diabéticos e os que receberam 250 ml ou mais de contraste.

Peptídio natriurético atrial

O peptídio natriurético atrial foi avaliado quanto a um possível efeito protetor contra a NIMC em um estudo prospectivo envolvendo 247 pacientes com IRC randomizados para receber três doses distintas desta substância ou placebo. Com nenhuma das doses testadas foi comprovada proteção contra a nefrotoxicidade do MC, inclusive no grupo de indivíduos diabéticos¹²⁷. Portanto, não há evidências que suportem o uso do peptídio natriurético atrial para a profilaxia da NIMC.

Prostaglandina

O uso profilático da prostaglandina E1 foi avaliado em um ensaio duplo-cego, randomizado abrangendo 117 pacientes com creatinina sérica maior ou igual a 1,5 mg/dl, submetidos a diversos exames contrastados. Foram testadas doses de 10, 20 e 40 ng/kg/min, via endovenosa, iniciadas 1 hora antes do procedimento, com duração total da infusão de 6 horas. A administração do medicamento a 20 ng/kg/min foi superior, de forma estatisticamente significativa, ao placebo e às outras doses, na prevenção da NIMC¹²⁸. Entretanto, são necessários estudos maiores para confirmar definitivamente estes resultados.

Nos serviços de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista dos dois hospitais que participaram desta revisão, procura-se utilizar a menor quantidade possível de MC, suspender o uso concomitante de drogas nefrotóxicas e estratificar o risco de NIMC em todos os pacientes que serão submetidos a cateterismo cardíaco diagnóstico e/ou terapêutico. Naqueles com baixo risco para IRA induzida pelo MC, estimula-se a hidratação via oral. Nos indivíduos com alto risco, é realizada hidratação com solução salina isotônica endovenosa, na dose de 1000 ml, 12 horas antes e 12 horas depois da exposição ao MC, com monitorização cuidadosa do balanço hídrico; além da administração de acetilcisteína 600 mg, via oral, a cada 12 horas, iniciada 24 horas antes do cateterismo, com duração de dois dias. Nos pacientes que não suportam hidratação tão rigorosa, são utilizadas quantidades menores de solução salina isotônica, de acordo com parâmetros clínicos.

TRATAMENTO

O tratamento da NIMC estabelecida compreende medidas conservadoras e diálise, dependendo da severidade da disfunção renal e das complicações resultantes⁸.

O manejo conservador é feito com a monitorização diária do peso do paciente, com a avaliação cuidadosa do seu balanço hídrico, infusão de solução salina e aferição periódica de eletrólitos séricos, creatinina e uréia. A ingestão proteica deve ser limitada a aproximadamente 0,5 g/kg/dia.

Os pacientes que desenvolvem IRA após a utilização de MC podem necessitar de diálise em 0,44% a até 25% dos casos, nos subgrupos de alto risco^{5,49,68,129-132}. A diálise é indicada quando ocorre hiperpotassemia severa, acidose

metabólica ou sobrecarga de volume não responsivas às medidas conservadoras. Sinais e sintomas de uremia também constituem indicação de tratamento dialítico. A fase de recuperação pode ser complicada por diurese acentuada e conseqüentes depleção extracelular e perda de eletrólitos, exigindo detecção precoce e os devidos cuidados corretivos⁸.

PROGNÓSTICO

A NIMC aumenta o tempo de internação e a morbimortalidade intra-hospitalar, em médio e em longo prazo⁴⁸.

A mortalidade intra-hospitalar nos casos de NIMC varia de 7,1%, em situações não emergenciais, a até 66%, nos pacientes de alto risco com infarto agudo do miocárdio e IRC^{5,48,49,133}. Em um ano, pode atingir 12,1% a 37,7 por cento^{48,68,134}. A mortalidade intra-hospitalar entre pacientes que necessitaram de diálise por IRA induzida por MC varia entre 22,6% e 39%^{49,68,130}, podendo atingir 45,2% ao final de um ano⁶⁸.

Levy e cols.⁵ avaliaram 16.248 pacientes submetidos a procedimentos que envolviam o uso de MC. A mortalidade, nos indivíduos com e sem IRA induzida pelo MC, foi de 34% e 7%, respectivamente. Foram identificados os eventos que contribuíram para a morbidade e para a mortalidade nos pacientes com disfunção renal: sepse, sangramento, coma e insuficiência respiratória.

No estudo prospectivo de Freeman e cols.¹³⁰ foram analisadas 16.592 intervenções coronárias, sendo verificada NIMC necessitando diálise em 0,44% dos casos. A mortalidade intra-hospitalar, neste grupo de pacientes atingiu 39%; apenas 1,4% dos indivíduos que não apresentaram esta complicação faleceu. Em outra pesquisa totalizando 20.479 pacientes submetidos a angioplastia coronária, os indivíduos que desenvolveram IRA após o procedimento apresentaram uma chance 15 vezes maior de hospitalização prolongada (superior a quatro dias) e de eventos cardíacos maiores (morte, infarto agudo do miocárdio e re-occlusão do vaso submetido a angioplastia)⁴⁷.

No ensaio retrospectivo de Rihal e cols.⁴⁸, com 7.586 pacientes consecutivos submetidos a intervenção coronária, 22% dos indivíduos que desenvolveram IRA após o procedimento faleceram durante a hospitalização; contra somente 1,4%, no grupo sem piora da função renal. Entre os sobreviventes com NIMC, as taxas de mortalidade em 1 e 5 anos foram 12,1% e 44,6%, respectivamente; muito maiores que 3,7% e 14,5%, encontradas nos pacientes sem IRA.

Após avaliação de 1.826 pacientes consecutivos submetidos a intervenção coronária, McCullough e cols.⁴⁹ obtiveram incidência de NIMC de 14,5% e de NIMC necessitando diálise de 0,77 por cento. As taxas de mortalidade intra-hospitalar nos grupos sem IRA, com IRA e com IRA necessitando diálise foram: 1,1%, 7,1% e 35,7%, respectivamente.

Gruberg e cols.⁶⁸ estudaram retrospectivamente as

implicações prognósticas da agudização da IRC após administração de MC em 439 pacientes com creatinina sérica maior ou igual a 1,8 mg/dl, submetidos a intervenções coronárias. Dos 161 indivíduos (37%) que desenvolveram NIMC, 19% necessitaram diálise e 14,9% faleceram durante o internamento, contra apenas 4,9% daqueles que não evoluíram com piora da função renal. Em um ano, a mortalidade foi de 45,2% nos pacientes que necessitaram diálise, 35,4% nos que não precisaram deste tipo de tratamento e 19,4% nos indivíduos em que não houve piora da creatinina sérica.

O impacto da insuficiência renal preexistente e do desenvolvimento subsequente de NIMC em 2.082 pacientes submetidos a angioplastia coronária primária para o tratamento do infarto agudo do miocárdio foi avaliado por Sadeghi e cols.¹³⁴. As taxas de mortalidade

em 30 dias (16,2% contra 1,2%) e em um ano (23,3% contra 3,2%) foram significativamente maiores nos indivíduos que evoluíram com IRA após a intervenção coronária.

Em conclusão, os conhecimentos sobre a NIMC vêm crescendo substancialmente, mas permanece grande quantidade de dúvidas a serem esclarecidas em vários aspectos, desde a sua patogênese até o seu tratamento; além da persistência de elevados índices de morbimortalidade. São ainda necessários estudos detalhados para que a profilaxia e o tratamento desta entidade possam ser realizados de maneira mais eficaz.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

REFERÊNCIAS

1. Berg KJ. Nephrotoxicity related to contrast media. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34: 317-22.
2. Solomon R. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int* 1998; 3: 230-42.
3. Krämer BK, Kammerl M, Schweda F, et al. A primer in radiocontrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2830-4.
4. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, et al. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983; 74: 243-8.
5. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality: a cohort analysis. *JAMA* 1996; 275: 1489-94.
6. Gomes VO, Blaya P, Brizolara A, et al. Nefropatia induzida por contraste radiológico em pacientes submetidos a cateterismo cardíaco. *Rev Bras Cardiol Invas* 2002; 10: 43-9.
7. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. *Eur Radiol* 1999; 9: 1602-13.
8. Katzberg RW. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics and nephrotoxicity. *Radiology* 1997; 204: 297-312.
9. Waybill MM, Waybill PN. Contrast media-induced nephrotoxicity: identification of patients at risk and algorithms for prevention. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 3-9.
10. Russo D, Minutolo R, Cianciaruso B, et al. Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1451-8.
11. Barret BJ. Contrast nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 125-37.
12. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 1994; 45: 259-65.
13. Agmon Y, Peleg H, Greenfield Z, et al. Nitric oxid and prostanooids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest* 1994; 94: 1069-75.
14. Yoshioka T, Fogo A, Beckman JK. Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion. *Kidney Int* 1992; 41: 1008-15.
15. Katzberg RW, Schulman G, Meggs L, et al. Mechanism of the renal response to contrast medium in dogs: decrease in renal function due to hypertonicity. *Invest Radiol* 1983; 18: 74-80.
16. Dorph S, Sovak M, Talner LB, et al. Why does kidney size change during IV urography? *Invest Radiol* 1977; 12: 246-50.
17. Bakris GL, Burnett JC. A role for calcium in radiocontrast reduction in renal hemodynamics. *Kidney Int* 1985; 27: 465-8.
18. Spielman WS, Thompson CI. A proposed role for adenosine in the regulation of renal hemodynamics and renin release. *Am J Physiol* 1982; 242: 423-35.
19. Arend LJ, Bakris GL, Burnett JC, et al. Role of intrarenal adenosine in the renal hemodynamic response to contrast media. *J Lab Clin Med* 1987; 110: 406-11.
20. Simonson MS. Endothelium: multifunctional renal peptides. *Physiol Rev* 1993; 73: 375-411.
21. Clark BA, Heyman SN, Spokes K, et al. Rise in plasma endothelin produced by radiocontrast agents. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 412 (abstract).
22. Heyman SN, Clark BA, Kaiser N, et al. Radiocontrast agents induce endothelin release in vivo and in vitro. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 58-65.
23. Margulies KB, McKinley LJ, Burnett JC. Endothelin in human and canine radiocontrast-induced nephropathy. *J Vasc Res* 1992; 29: 163-4.
24. Oldroyd S, Slee SJ, Haylor J, et al. Role for endothelin in the renal responses to radiocontrast media in the rat. *Clin Sci* 1994; 87: 427-34.
25. Katzberg RW, Meggs LG, Schulman G, et al. Contrast medium-induced renal vasoconstriction and endogenous vasoconstrictor hormones. *Br J Radiol* 1982; 55: 266-8.
26. Caldicott WJH, Hollenberg NK, Abrams HL. Characteristics of response of the renal vascular bed to contrast media: evidence for vasoconstriction induced by renin-angiotensin system. *Invest Radiol* 1970; 5: 539-47.
27. Heyman SN, Reichman J, Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy. A role for medullary hypoxia. *Invest Radiol* 1999; 34: 685-91.
28. Brezis M, Heyman SN, Dinour D, et al. Role of nitric oxide in renal medullary oxygenation: studies in isolated and intact rat kidneys. *J Clin Invest* 1991; 88: 390-5.
29. Pabico RC, Katzberg RW, McKenna BA, et al. Hypertonic contrast medium and the kidney: effects on renal functions in the euvoletic and in the dehydrated dogs. In: Boch PH, Lock EA, eds. *Nephrotoxicity*. New York, NY: Plenum, 1989; 485-9.
30. Humes HD, Hunt DA, White MD. Direct toxic effect of the radiocontrast agent diatrizoate on renal proximal tubule cells. *Am J Physiol* 1987; 252: 246-55.
31. Dobrota M, Powell CJ, Holtz E, et al. Biochemical and morphological effects of contrast media on the kidney. *Acta Radiol* 1995; 36 (Suppl 399): 196-203.
32. Perillie PE, Conn HD. Acute renal failure after intravenous pielography in plasma cell myeloma. *JAMA* 1958; 167: 2186-9.



33. Meyers GH, Witten DM. Acute renal failure after excretory urography in multiple myeloma. *Am J Roentgenol Rad Ther Nucl Med* 1971; 113: 583-8.
34. Harkonen S, Kjelstrand C. Contrast nephropathy. *Am J Nephrol* 1981; 7: 69-77.
35. Tejler L, Almén T, Holtas S. Proteinuria following nephroangiography. I. Clinical experiences. *Acta Radiol Diagn* 1980; 21: 491-4.
36. Holtas S, Almén T, Hellsten S, et al. Proteinuria following nephroangiography. VI. Comparison between metrizoate and metrizamide in man. *Acta Radiol Diagn* 1980; 21: 491-4.
37. Parvez Z, Romanursty S, Patel NB, et al. Enzyme markers of contrast media-induced renal failure. *Invest Radiol* 1990; 25: 133-4.
38. Naidu SG, Lee FT. Contrast nephrotoxicity: predictive value of urinary enzyme markers in a rat model. *Acad Radiol* 1994; 1: 3-9.
39. Bakris GL, Lass N, Gaber AO, et al. Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen radicals. *Am J Physiol* 1990; 258: 115-20.
40. Hanss BG, Valencia SH, Shah SV, et al. The iron chelator deferoxamine prevents contrast media induced acute renal failure in the rabbit. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 612.
41. Davidson CJ, Hlatky M, Morris KG, et al. Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization: a prospective trial. *Ann Intern Med* 1989; 110: 119-24.
42. Nash K, Hafeez A, Abrinko P, et al. Hospital-acquired renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1376 (abstract).
43. Manske CL, Sprafka JM, Strony JH, et al. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89: 615-20.
44. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *Am J Roentgenol* 1991; 157: 49-58.
45. 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.
46. 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.
47. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1515-19.
48. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105: 2259-64.
49. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103: 368-75.
50. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial: the Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995; 47: 254-61.
51. Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, et al. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. *Kidney Int* 1992; 41: 1274-9.
52. D'Elia JA, Gleason RE, Alday M, et al. Nephrotoxicity from angiographic contrast material. A prospective study. *Am J Med* 1982; 72: 719-25.
53. Taliervo CP, Vlietstra RE, Fisher LD, et al. Risks for renal dysfunction with cardiac angiography. *Ann Intern Med* 1986; 104: 501-504.
54. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, et al. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989; 86: 649-52.
55. Weinrauch LA, Healy RW, Leland OS, et al. Coronary angiography and acute renal failure in diabetic azotemic nephropathy. *Ann Intern Med* 1977; 86: 56-9.
56. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high and low- osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188: 171-8.
57. Hill JA, Winniford M, Van Fossen DB, et al. Nephrotoxicity following cardiac angiography: a randomized double-blind multicenter trial of ionic and nonionic contrast media in 1194 patients. *Circulation* 1991; 84: 11-33.
58. Taliervo CP, Vlietstra RE, Ilstrup DM, et al. A randomized comparison of the nephrotoxicity of iopamidol and diatrizoate in high risk patients undergoing cardiac angiography. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 384-90.
59. Harris KG, Smith TP, Cragg HA, et al. Nephrotoxicity from contrast material in renal insufficiency. *Radiology* 1991; 179: 849-52.
60. Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, et al. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med* 1989; 320: 149-53.
61. Grynne B, Nossen JØ, Bolstad B, et al. Main results of the first comparative studies on Visipaque. *Acta Radiol* 1995; 36 (Suppl 399): 265-70.
62. Clauss W, Dinger J, Meissner C. Renal tolerance of iotrolan 280 – a meta-analysis of 14 double-blind studies. *Eur Radiol* 1995; 5: 79-84.
63. Davidson CJ, Laskey WK, Hermiller JB, et al. Randomized trial of contrast media utilization in high-risk PTCA: the COURT trial. *Circulation* 2000; 101: 2172-7.
64. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, et al. Nephrotoxic Effects in High-Risk Patients Undergoing Angiography. *N Engl J Med* 2003; 348: 491-9.
65. Chalmers N, Jackson RW. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *Br J Radiol* 1999; 72: 701-703.
66. Heyman SN, Brezis M, Greenfield Z, et al. Protective role of furosemide and saline in radiocontrast-induced acute renal failure in the rat. *Am J Kidney Dis* 1989; 14: 377-85.
67. McCarthy CS, Becker JA. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology* 1992; 183: 519-21.
68. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1542-8.
69. Moore RD, Steinberg EP, Powe NR, et al. Nephrotoxicity of high-osmolality versus low-osmolality contrast media: randomized clinical trial. *Radiology* 1992; 182: 649-55.
70. Mason RA, Arbeit LA, Giron F. Renal dysfunction after arteriography. *JAMA* 1985; 253: 1001-04.
71. Gomes AS, Baker JD, Martin-Paradero V, et al. Acute renal dysfunction after major arteriography. *Am J Roentgenol* 1985; 145: 1249-53.
72. Kennedy JW, Registry Committee of the Society for Cardiac Angiography. Complications associated with cardiac catheterization and angiography. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1982; 8: 5-11.
73. Johnson LW, Lozner EC, Johnson S, et al. Coronary arteriography: 1984-1987: a report of the registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions, I: results and complications. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1989; 17: 5-10.
74. Fang LST, Sirota RA, Ebert TH, et al. Low fractional excretion of sodium with contrast media induced acute renal failure. *Arch Intern Med* 1980; 140: 531-3.
75. Porter GA. Radiocontrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 146-56.
76. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, et al. Nephrotoxic risks on renal angiography: contrast media-associated nephrotoxicity and atheroembolism – a critical review. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 713-27.

77. Safirstein R, Andrade L, Vieira JM. Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents: a new use for an old drug. *N Engl J Med* 2000; 343: 209-12.
78. Jones AL, Haynes W, MacGilchrist AJ, et al. N-acetylcysteine is a potent peripheral vasodilator. *Gut* 1994, 35(Suppl 5): 10 (abstract).
79. Briguori C, Manganeli F, Scarpato P, et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 298-303.
80. Fung JW, Szeto CC, Chan WW, et al. Effect of N-acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy in patients with moderate to severe renal insufficiency: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 801-08.
81. Webb JG, Pate GE, Humphries KH, et al. A randomized controlled trial of intravenous n-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization: lack of effect. *Am Heart J* 2004; 148: 422-9.
82. Durham JD, Caputo C, Dokko J, et al. A randomized controlled trial of n-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int* 2002; 62: 2202-07.
83. Goldenberg I, Shechter M, Matetzky S, et al. Oral acetylcysteine as an adjunct to saline hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy following coronary angiography: a randomized controlled trial and review of the current literature. *Eur Heart J* 2004; 25: 212-18.
84. Gomes VO, Figueredo CEP, Caramori P, et al. N-acetylcysteine does not prevent contrast induced nephropathy after cardiac catheterization with an ionic low osmolality contrast medium: a multicentre clinical trial. *Heart* 2005; 91: 774-8.
85. Alonso A, Lau J, Jaber BL, 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: 1-9.
86. Misra D, Leibowitz K, Gowda RM, et al. Role of n-acetylcysteine in prevention of contrast-induced nephropathy after cardiovascular procedures: a meta-analysis. *Clin Cardiol* 2004; 27: 607-10.
87. Birk R, Krzossok S, Markowitz F, et al. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 2003; 362: 598-603.
88. Isenbarger DW, Kent SM, O' Malley PG. Meta-analysis of randomized clinical trials on the usefulness of acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1454-8.
89. Briguori C, Colombo A, Violante A, et al. Standard vs. double dose of n-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur Heart J* 2004; 25: 206-211.
90. Baker CSR, Wragg A, Kumar S, et al. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2114-18.
91. Ochoa A, Pellizzon G, Addala S, et al. Abbreviated dosing of n-acetylcysteine prevents contrast-induced nephropathy after elective and urgent coronary angiography and intervention. *J Interv Cardiol* 2004; 17: 159-65.
92. Spargias K, Alexopoulos E, Krzypoulos S, et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 2004; 110: 1-6.
93. Huber W, Schiepek C, Ilgmann K, et al. Effectiveness of theophylline prophylaxis of renal impairment after coronary angiography in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1157-62.
94. Erley CM, Duda SH, Schlepckow S, et al. Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application. *Kidney Int* 1994; 45: 1425-31.
95. Abizaid AS, Clark CE, Mintz GS, et al. Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency. *Am J Cardiol* 1999; 83: 260-63.
96. Shammam NW, Kapalis MJ, Harris M, et al. Aminophylline does not protect against radiocontrast nephropathy in patients undergoing percutaneous angiographic procedures. *J Invasive Cardiol* 2001; 13: 738-40.
97. Fujise K, Stacy L, Beck P, et al. Differential effects of endothelin receptor activation on cyclic flow variations in rat mesenteric arteries. *Circulation* 1997; 93: 1860.
98. Seo B, Oemar BS, Siebenmann R, et al. Both ETA and ETB receptors mediate contraction to endothelin-1 in human blood vessels. *Circulation* 1994; 89: 1203-08.
99. Pollock DM, Polakowski JS, Wegner CD, et al. Beneficial effect of ETA receptor blockade in a rat model of radiocontrast-induced nephropathy. *Renal Failure* 1997; 19: 753-61.
100. Bird JE, Giancarli MR, Megill JR, et al. Effects of endothelin in radiocontrast-induced nephropathy in rats are mediated through endothelin-A receptors. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1153-7.
101. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000; 57: 1675-80.
102. Wilfling M, Kampf D, Jun MS, et al. Nitrendipine and nephrotoxicity of non-ionic contrast media: a randomized controlled clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 671.
103. Neumayer HH, Junge W, Kufner A, et al. Prevention of radiocontrast media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: a prospective randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 1030-36.
104. Carraro M, Mancini W, Artero M, et al. Dose effect of nitrendipine on urinary enzymes and microproteins following non-ionic radiocontrast administration. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 444-8.
105. Khoury Z, Schlicht JR, Como J, et al. The effect of prophylactic nifedipine on renal function in patients administered contrast media. *Pharmacotherapy* 1995; 15: 59-65.
106. Miller HI, Dascalu A, Rassini TA, et al. Effects of an acute dose of l-arginine during coronary angiography in patients with chronic renal failure: a randomized, parallel, double-blind clinical trial. *Am J Nephrol* 2003; 23: 91-5.
107. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2328-34.
108. Solomon R, Werner C, Mann D, et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331: 1416-20.
109. Weinstein J, Heyman S, Brezis M. Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy. *Nephron* 1992; 62: 413-15.
110. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy results of the P.R.I.N.C.E. study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 403-11.
111. Gare M, Haviv YS, Ben-Yehuda A, et al. The renal effect of low-dose dopamine in high-risk patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1682-8.
112. Hall KA, Wong RW, Hunter GC, et al. Contrast-induced nephropathy: the effects of vasodilator therapy. *J Surg Res* 1992; 53: 317-20.
113. Hans B, Hans SS, Mittal VK, et al. Renal functional response to dopamine during and after arteriography in patients with chronic renal insufficiency. *Radiology* 1990; 176: 651-4.
114. Mathur VS, Ellis D, Fellmann J, et al. Therapeutics for hypertensive urgencies and emergencies – fenoldopam: a novel systemic and renal vasodilator. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1998; 1: 43-53.
115. Tumlin JA, Wang A, Murray PT, et al. Fenoldopam mesylate blocks reductions in renal plasma flow after radiocontrast dye infusion: a pilot trial in the prevention of contrast nephropathy. *Am Heart J* 2002; 143: 894-903.



116. Kini AS, Mitre CA, Kim M, et al. A protocol for prevention of radiographic contrast nephropathy during percutaneous coronary intervention: effect of selective dopamine receptor agonist fenoldopam. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55: 169-73.
117. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2284-91.
118. Briguori C, Colombo A, Airoidi F, et al. N-acetylcysteine versus fenoldopam mesylate to prevent contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 762-5.
119. Allaqaband S, Tumuluri R, Malik AM, et al. Prospective randomized study of n-acetylcysteine, fenoldopam and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 57: 279-83.
120. Sterner G, Frennby B, Kurkus J, et al. Does post-angiographic hemodialysis reduce the risk for contrast medium nephropathy? *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34: 324-7.
121. Lehnert T, Keller E, Gondolf K, et al. Effect of hemodialysis after contrast medium administration in patients with severe renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 358-62.
122. Huber W, Jeschke B, Kreymann B, et al. Hemodialysis for the prevention of contrast-induced nephropathy: outcome of 31 patients with severely impaired renal function, comparison with patients at similar risk and review. *Invest Radiol* 2002; 37: 471-81.
123. Frank H, Werner D, Lorusso V, et al. Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radiocontrast-induced nephropathy in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 2003; 60: 176-82.
124. Vogt B, Ferrari P, Schönholzer C, et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001; 111: 692-8.
125. Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; 349: 1333-40.
126. Mueller C, Buerkle G, Buettner H, 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: 329-36.
127. Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC, et al. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 674-80.
128. Koch JA, Plum J, Grabensee B, et al. Prostaglandin E1: a new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 43-9.
129. Tommaso CL. Contrast-induced nephrotoxicity in patients undergoing cardiac catheterization. *Cath Cardiovasc Diagn* 1994; 31: 316-21.
130. Freeman RV, O'Donnell M, Share D, et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1068-1073.
131. Porter GA. Contrast-associated nephropathy. *Am J Cardiol* 1989; 64: 22-26.
132. Fenves AZ, Allgren RL. Radiocontrast dye-induced acute tubular necrosis: atrial natriuretic peptide versus placebo. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 463 (abstract).
133. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, et al. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med* 2002; 137: 555-62.
134. Sadeghi HM, Stone GW, Grines CL, et al. Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 2769-75.