

## Há uma Associação entre Anti-inflamatórios Não-Esteroides e Nefropatia Induzida por Contraste?

*Is There an Association between Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs and Contrast Nephropathy?*

Luciano Passamani Diogo<sup>1</sup>, David Saitovitch<sup>1</sup>, Michelle Biehl<sup>4</sup>, Laura Fuchs Bahlis<sup>3</sup>, Maria Claudia Gutierrez<sup>1</sup>, Cinthia Fonseca O'Keeffe<sup>1</sup>, Gustavo Franco Carvalho<sup>1</sup>, Paulo Ricardo Avancini Caramori<sup>1,2</sup>

Hospital São Lucas da PUCRS<sup>1</sup>, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS<sup>2</sup>; Hospital Nossa Senhora da Conceição<sup>3</sup>, Porto Alegre, RS - Brasil, Jackson Memorial Hospital<sup>4</sup>, Miami, EUA

### Resumo

**Fundamento:** A associação entre o uso de anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) e insuficiência renal aguda ou crônica é bem documentada, mas evidências sobre a associação entre AINEs e nefropatia induzida por contraste (NIC) não são encontradas na literatura.

**Objetivo:** Avaliar uma possível associação entre AINEs e NIC.

**Métodos:** Em um estudo de coorte, através da entrevista clínica de pacientes que foram submetidos à cateterização cardíaca, analisamos o uso de AINEs e sua associação com desenvolvimento de NIC, através da alteração dos níveis de creatinina sérica ou taxa de filtração glomerular em 48 ou 72 horas.

**Resultados:** No período de julho de 2005 a julho de 2006, 236 pacientes foram incluídos no estudo, dos quais 29 foram posteriormente excluídos. A incidência de NIC foi 10,37% (20 de 207) e 42% dos pacientes estavam recebendo AINEs até o momento da avaliação. Não houve associação entre o uso de AINEs e o desenvolvimento de NIC com OR de 1,293; IC95% (0,46-4,2). O estudo detectou fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de NIC, tais como diabetes, com OR de 2,77; IC95% (1,05-7,47) e insuficiência renal crônica com OR de 3,48; IC95% (1,1-11,07) e também sugeriu uma ação protetora da hidratação com solução salina com OR de 0,166; IC95% (0,03-0,92).

**Conclusão:** Com base nos dados obtidos, concluímos que não houve associação entre NIC e uso prévio de AINEs, pelo menos com um OR > 2,85, o qual nossa amostra detectou. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(6): 726-731)

**Palavras-chave:** Anti-inflamatórios não-esteroides, nefropatias/induzido quimicamente, fatores de risco.

### Abstract

**Background:** The association between the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and acute or chronic renal failure is well documented, but evidence of such association between NSAIDs and Contrast-Induced Nephropathies (CIN) is not found in the indexed literature.

**Objective:** evaluate the possible association between NSAIDs and CIN.

**Methods:** In a cohort study, through clinical interviews of patients that underwent cardiac catheterization, we analyzed the use of NSAIDs and its association with the development of CIN, through alterations in serum creatinine or glomerular filtration rate in 48 or 72 hours.

**Results:** From July 2005 to July 2006, 236 patients were enrolled in the study, of which 29 were later excluded. The incidence of CIN was 10.37% (20 of 207) and 42% of the patients were using NSAIDs until the moment of the evaluation. There was no association between the use of NSAIDs and the development of CIN with OR of 1.293 95% CI (0.46-4.2). The study detected known risk factors for the development of CIN, such as diabetes with OR of 2.77 95%CI (1.05-7.47) and chronic renal failure with OR 3.48 95%CI (1.1-11.07). A protective action of saline solution hydration also suggested, with OR of 0.166 95%CI (0.03-0.92).

**Conclusion:** Based on the data obtained, we conclude that there was no association between CIN and previous use of NSAIDs, at least with an OR higher than 2.85, which our sample detected. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(6): 726-731)

**Keywords:** Anti-inflammatory agents, non-steroid; kidney diseases/chemically induced; risk factors.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

**Correspondência:** Luciano Passamani Diogo •

Av. Ipiranga 6690 cj 607 - Jardim Botânico - 90610-000 - Porto Alegre, RS - Brasil  
E-mail: luciano.diogo@pucrs.br, lpdio@terra.com.br

Artigo recebido em 20/03/09; revisado recebido em 01/03/10; aceito em 24/03/10.

## Introdução

Meios de contraste tem sido cada vez mais utilizados no mundo todo, não somente para diagnóstico, mas também para procedimentos radiológicos intervencionistas. Tem sido estimado que em países ocidentais mais de 6.000 cateterizações diagnósticas e 2.000 cateterizações terapêuticas sejam realizadas anualmente por milhão de habitantes<sup>1</sup>. Em paralelo com essas observações, a prevalência de nefropatia induzida por contraste (NIC) também tem aumentado<sup>2</sup>. Essa é a terceira maior causa de insuficiência renal adquirida em hospital nos dias atuais<sup>3</sup> e está associada com hospitalização prolongada, potencial necessidade de terapia de reposição renal e aumento da mortalidade<sup>4</sup>. A incidência de NIC na população em geral tem sido relatada como sendo menor que 2%<sup>5</sup>. Entretanto, em pacientes de alto risco, tais como aqueles com doença renal crônica, diabetes melito, insuficiência cardíaca congestiva e idade avançada, sua incidência pode atingir 20 a 30%<sup>6,7</sup>.

Muitas variáveis tem sido identificadas como potenciais fatores de risco para o desenvolvimento de NIC, com variáveis níveis de evidências. Taxas de filtração glomerular (TFG) baixas pré-existentes e diabetes melito<sup>5,8-10</sup> compartilham as evidências mais fortes como grandes fatores de risco. Entretanto, idade<sup>11</sup>, gênero, volume de infusão do meio de contraste<sup>9,11,12</sup> e osmolaridade<sup>8,12-18</sup>, uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)<sup>19</sup>, doença arterial periférica e infarto agudo do miocárdio tem sido associados com o desenvolvimento de NIC<sup>4,20,21</sup>.

Embora não haja prova clínica de que anti-inflamatórios não-esteroides (AINES) aumentam o risco de NIC, sua bem documentada nefrotoxicidade em ambientes clínicos<sup>22-25</sup> e experimentais<sup>26-28</sup> sugere uma possível associação. Analisamos essa questão através do estudo de uma coorte de pacientes internados que foram submetidos a cateterização cardíaca em um hospital universitário terciário, em quem o uso de AINES foi avaliado como possível fator de risco para o desenvolvimento de NIC.

## Métodos

Conduzimos um estudo de coorte observacional, prospectivo, dos quais todos os pacientes com mais de 18 anos de idade, hospitalizados para a realização de cateterização cardíaca em nosso hospital terciário universitário de julho de 2005 a julho de 2006 foram convidados a participar. Consentimento livre e informado foi obtido de todos os pacientes antes da inclusão no estudo. Excluímos do estudo pacientes que haviam recebido meio de contraste iodado nos dez dias anteriores à cateterização cardíaca. Além disso, excluímos do estudo pacientes que receberam qualquer forma de terapia de reposição renal na época da avaliação.

A associação entre o uso de AINES e o desenvolvimento de NIC foi avaliada através de uma entrevista clínica e revisão dos dados do registro médico. A entrevista foi conduzida com cada paciente logo após a cateterização cardíaca; foi perguntado aos pacientes sobre o uso prévio específico de AINES, incluindo a quantidade e o período de uso dos mesmos. Fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de NIC foram registrados: idade maior que 75 anos; sexo masculino,

diabetes melito, insuficiência renal crônica (creatinina sérica > 1,5 mg/dl), desidratação, insuficiência cardíaca congestiva, ataque cardíaco agudo nas últimas 24 horas, anemia (definida pelos critérios da Organização Mundial de Saúde - OMS), histórico de doença arterial periférica, osmolaridade e volume do meio de contraste, uso de balão intra-aórtico, cateterização de emergência, e histórico de hipertensão.

O uso de solução salina ou de bicarbonato prescrito pelos médicos assistentes também foi registrado, já que ambas as soluções possuem uma ação protetora<sup>6,7,29,30</sup>. Também registramos o uso de qualquer outro medicamento na época da cateterização cardíaca.

Todos os pacientes foram acompanhados por 72 horas após a cateterização cardíaca. A creatinina sérica foi medida antes da cateterização e 48 e 72 horas após o procedimento. Um único laboratório central realizou todas as análises. O desfecho primário foi um aumento > 0,5 mg/dl (> 44  $\mu$ mol/l) ou um aumento de 25% na creatinina sérica acima dos níveis basais em 48 ou 72 horas após a administração do contraste<sup>31</sup>.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de bioética da instituição, o qual está de acordo com os princípios declarados na Declaração de Helsínki revisada.

## Análise estatística

O tamanho da amostra foi calculado com base em uma taxa estimada de 25% de exposição a AINES e uma incidência estimada de 15% de NIC. Um mínimo de 212 indivíduos seria então necessário para alcançar um odds ratio (OR) de 3 ou mais, com um erro alfa de 5% ou menos e um poder estatístico de 80%.

Os dados foram digitados no banco de dados EPIDATE (EPI-INFO) duas vezes, por dois investigadores diferentes, a fim de minimizar erros de digitação; 33 erros foram encontrados e subsequentemente corrigidos. Os dados foram analisados através do *software* Statistical Package for Social Sciences (SPSS) v.12. A análise do aumento dos níveis de creatinina quando comparados os níveis basais com aqueles obtidos 48 ou 72 horas após o exame foi realizada com o uso de regressão linear múltipla, já que a distribuição das variáveis era normal. Dados categóricos ou dicotomizados foram analisados através de regressão logística em um modelo *stepwise backward*.

## Resultados

No total, 236 indivíduos foram incluídos no estudo. Vinte e nove pacientes (12,2%) foram excluídos da análise, pois receberam alta antes das 72 horas do seguimento. Um total de 207 pacientes foram considerados elegíveis para análise de dados. A Tabela 1 mostra os dados descritivos de nossa amostra. Quarenta e dois por cento dos pacientes (n=87) estavam usando AINES na época da cateterização cardíaca.

## Efeito dos AINES nos níveis de creatinina sérica

A análise bruta mostrou que os níveis basais de creatinina nos grupos com e sem uso documentado de AINES eram 1,180 mg/dl e 1,274 mg/dl, respectivamente ( $p\alpha=0,138$ ); níveis de pico de creatinina após 48 horas eram 1,197 mg/dl e 1,359 mg/dl ( $p\alpha=0,02$ ) e após 72 horas eram 1,197

## Artigo Original

**Tabela 1 - Fatores de risco para nefropatia induzida por contraste entre os grupos**

Grupo	Sem AINEs (%)	Com AINEs (%)	p $\alpha$
Sexo masculino	63	42	0,005
Diabete	10,9	14,8	0,48
Insuficiência cardíaca	20,6	27,9	0,24
Hipertensão	85,7	85,2	0,929
Doenças arteriais periféricas	32,6	36,1	0,618
Anemia	5,2	3,3	0,542
IECA	65,7	65,6	0,984
Idade > 75 anos	16,6	6,6	0,64
IAM	12,7	13,1	0,936
Meio de contraste hiperosmolar	44,7	45,5	0,92
Insuficiência renal crônica	20,2	11,5	0,174
Bloqueadores de canal de cálcio	11,5	9,7	0,695
Solução salina	83,6	80,5	0,588
Solução de bicarbonato	13,1	16,7	0,512

IECA - inibidor da enzima conversora de angiotensina; IAM - infarto agudo do miocárdio.

mg/dl e 1,357 mg/dl ( $p\alpha=0,046$ ), respectivamente, o que sugere uma possível ação protetora dos AINEs nos níveis de creatinina sérica. Não houve uma correlação linear entre o uso de AINEs e a alteração nos níveis de creatinina sérica ao longo do tempo (basal para 48 e 72 horas).

### Efeito dos AINEs no desenvolvimento de NIC

A incidência geral de NIC foi de 10,37% (20 de 207 pacientes) em nossa amostra. Nenhuma associação foi observada entre o uso de AINEs e o desenvolvimento de NIC (OR=1,293; IC95%: 0,416 - 4,02).

### Fatores de risco para alteração nos níveis de creatinina e desenvolvimento de NIC

Realizamos uma análise multivariada através de regressão linear múltipla para avaliar os fatores de risco para alteração nos níveis de creatinina após 48 e 72 horas, incluindo: níveis basais de creatinina, idade do paciente, tempo de uso dos AINEs, volume do meio de contraste, pressão sistólica e diastólica e hematócrito (todas as variáveis tinham distribuição normal). Uma forte correlação positiva foi encontrada entre os níveis basais de creatinina e os níveis alterados de creatinina após 48 e 72 horas, com respectivos valores beta de 0,781 ( $p\alpha < 0,001$ ) e 0,786 ( $p\alpha < 0,001$ ) (Tabela 2, Figuras 1 e 2).

Também realizamos uma análise multivariada dos fatores de risco para o desenvolvimento de NIC depois de 72 horas (Tabela 3). O mais importante preditor de NIC em nossa amostra foi a presença de insuficiência renal crônica (OR=3,48;  $p\alpha=0,03$ ). Além disso, a presença de diabete

**Tabela 2 - Associação entre nefropatia induzida por contraste (NIC) e variáveis contínuas**

	Coefficientes Beta 48 h	P $\alpha$	Coefficientes Beta 72 h	p $\alpha$
Idade	0,103	0,213	0,104	0,352
Tempo de uso (dias)	-0,03	0,714	0,167	0,164
Creatinina no dia 0	0,781	0,000	0,786	0,000
Hematócrito	0,156	0,061	0,057	0,611
Contraste de volume	0,011	0,898	0,044	0,687
Pressão arterial sistólica	0,238	0,065	0,096	0,578
Pressão arterial diastólica	-0,024	0,850	0,044	0,790

Variável dependente: Creatinina 48 h e 72 h.

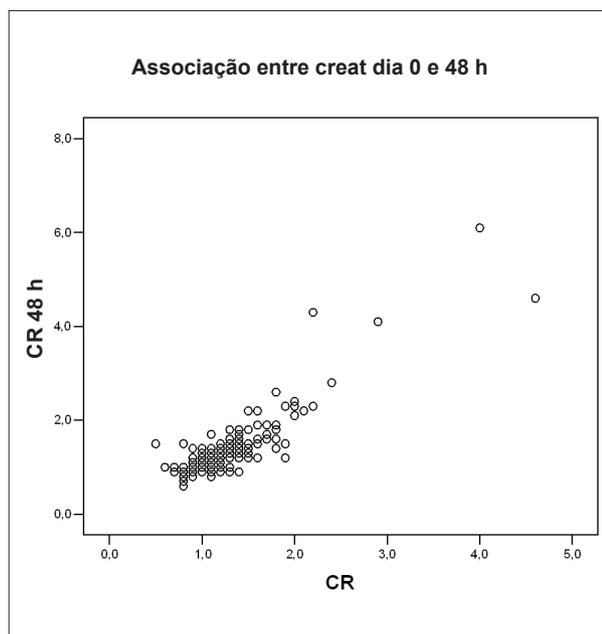


Fig. 1 - Associação entre creat dia 0 e 48 h.

melito foi um fator de risco para o desenvolvimento de NIC (OR=2,77;  $p\alpha=0,04$ ). O uso de solução salina antes da cateterização cardíaca foi um fator protetor para o desenvolvimento de NIC (OR=0,166;  $p\alpha=0,04$ ). Também encontramos uma associação limítrofe entre o uso de soluções de bicarbonato antes da cateterização e a prevenção de NIC (OR=0,155;  $p\alpha=0,075$ ) (Tabela 3).

## Discussão

Anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) são alguns dos medicamentos mais frequentemente prescritos no mundo todo. Um estudo realizado em 1999 estimou que mais de 18,5 milhões de prescrições de AINEs haviam sido feitas na Inglaterra e no País de Gales durante aquele ano. O custo estimado dessas prescrições tinha sido de £ 170 milhões

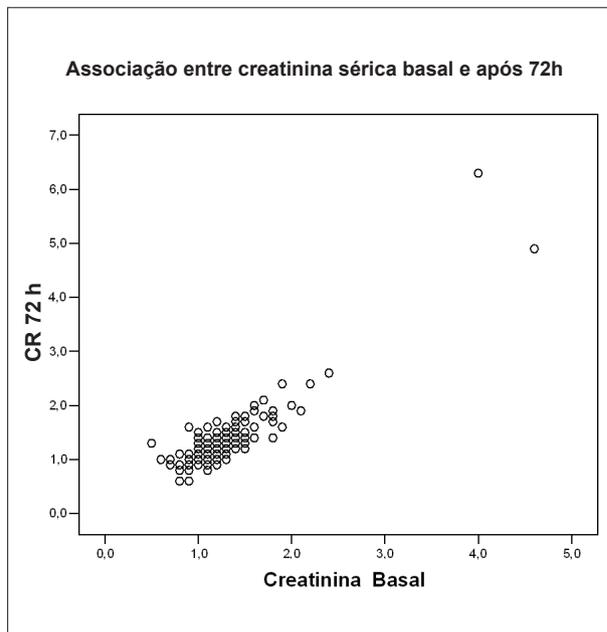


Fig. 2 - Associação entre creatinina sérica basal e após 72 h.

Tabela 3 - Resultados da regressão logística com modelo *stepwise backward*

Grupo	OR	IC 95%	p $\alpha$
Diabete	2.77	1.05-7.47	0.045
Idade > 75 anos	2.368	0.665-8.435	0.183
Insuficiência renal crônica	3.484	1.1-11.07	0.034
Bloqueadores de canal de cálcio	1.988	0.526-7.508	0.311
Solução salina	0.166	0.03-0.92	0.04
Solução de bicarbonato	0.155	0.02-1.12	0.075
AINEs	1.293	0.416-4.02	0.657

Variável dependente: desenvolvimento de NIC 1.

naquela época, não considerando a eventual necessidade concomitante de agentes gastro-protetores<sup>32</sup>. Um estudo canadense sugeriu que para cada dólar gasto com AINEs, outros 0,66 centavos eram gastos para o tratamento de efeitos colaterais secundários<sup>33</sup>. No Reino Unido, o custo anual da toxicidade dos AINEs em pacientes com artrite reumatóide (AR) tem sido estimado em £58 milhões<sup>34</sup>. Além disso, aproximadamente 10.000 hospitalizações e 2.000 mortes ocorrem a cada ano no Reino Unido devido a efeitos colaterais relacionados à AINEs no tratamento de dor musculoesquelética<sup>35</sup>. Os COXIBs podem ter um perfil de segurança gastrointestinal maior quando comparados aos AINEs não-seletivos<sup>36</sup>; entretanto, todos os tipos de AINEs tem sido consistentemente associados com o desenvolvimento de insuficiência renal aguda ou crônica<sup>22</sup>. O uso de AINEs não está claramente associado com um aumento no risco de NIC na literaturas médica. Como esses agentes são intrinsecamente nefrotóxicos,

poderia haver uma ação sinérgica com os agentes de contraste no desenvolvimento de NIC. Entretanto, esse não é sempre o caso. Mieloma múltiplo (uma causa conhecida de disfunção renal) sempre foi considerado um fator de risco para NIC, mas estudos recentes mostraram que o risco somente está aumentado em pacientes com mieloma com nefropatia pré-existente<sup>37</sup>. Um estudo prévio sobre o risco de desenvolvimento de NIC detectou apenas uma tendência ( $p\alpha=0,07$ ) para o uso de AINEs<sup>38</sup>.

A porcentagem de pacientes usando AINEs em nossa população do estudo era alta, o que está de acordo com a literatura publicada. Isso pode ser explicado pelo fato de que estudamos pacientes internados de um hospital terciário, muitos deles com múltiplas co-morbidades. Nossa amostra aparentemente foi consistente com a de outros estudos, pois tinha poder estatístico suficiente para demonstrar uma associação positiva entre os fatores de risco conhecidos (diabete, insuficiência renal crônica) e NIC.

As análises univariadas mostraram uma associação inversa entre o uso de AINEs e um aumento nos níveis séricos de creatinina. Entretanto, essa associação não persistiu na análise multivariada.

A falta de associação entre o uso de AINEs e NIC pode ser explicada por várias razões. Estudos de coorte necessitam de mais indivíduos a fim de manter suficiente poder estatístico para demonstrar uma associação presumida quando há uma baixa incidência de eventos. Encontramos uma incidência de NIC mais baixa do que esperávamos e isso pode ser uma das razões para justificar o desfecho. Atualmente, há uma grande preocupação sobre a prevenção de NIC em pacientes submetidos a cateterização cardíaca. Em nosso estudo, por exemplo, não encontramos pacientes hipotensivos ou hipovolêmicos durante o exame. Entretanto, podemos estimar com segurança que não há qualquer associação entre o uso de AINEs e o desenvolvimento de NIC com um OR  $\geq 2,85$ .

Outra possível explicação para nossos achados é que as lesões renais produzidas pelos agentes de contraste e pelos AINEs são distintas, não necessariamente produzindo um efeito sinérgico<sup>39</sup>. Enquanto a disfunção renal secundária ao meio de contraste é causada por uma exposição direta ao meio<sup>1</sup>, as lesões por AINEs são produzidas em situações fisiológicas específicas, tais como hipovolemia e hiponatremia<sup>27,29</sup>, nas quais a perfusão renal é amplamente dependente do sistema prostaglandina.

Em nosso estudo, observamos o mesmo efeito protetor da solução salina descrito por outros estudos populacionais<sup>40</sup>. É bem possível que a administração de solução salina em > 80% de nossos pacientes tenha influenciado as baixas taxas de nefropatia induzida por contraste. Entretanto, considerando que um estudo prospectivo randomizado de grande porte avaliando a hidratação deliberada *versus* ausência de intervenção ainda não tenha sido conduzido, não podemos afirmar que tal efeito é realmente verdadeiro.

O mesmo poderia ser dito em relação ao efeito protetor limítrofe do bicarbonato de sódio em nossa amostra.

#### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Artigo Original

### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Luciano Passamani Diogo pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

### Referências

1. Ultramari FT, Bueno RR, da Cunha CL, de Andrade PM, Nercolini DC, Tarastchuk JC, et al. Contrast media-induced nephropathy following diagnostic and therapeutic cardiac catheterization. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 87 (3): 378-90.
2. Rao QA, Newhouse JH. Risk of nephropathy after intravenous administration of contrast material: a critical literature analysis. *Radiology.* 2006; 239 (2): 392-7.
3. Reddan D, Fishman EK. Radiologists' knowledge and perceptions of the impact of contrast-induced nephropathy and its risk factors when performing computed tomography examinations: a survey of European radiologists. *Eur J Radiol.* 2008; 66 (2): 235-45.
4. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2002; 105 (19): 2259-64.
5. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med.* 1997; 103 (5): 368-75.
6. Gleeson TG, Bulugahapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *AJR Am J Roentgenol.* 2004; 183 (6): 1673-89.
7. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ.* 2005; 172 (11): 1461-71.
8. Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, McDonald J, Kent G, Hefferton D, et al. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. *Kidney Int.* 1992; 41 (5): 1274-9.
9. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med.* 1990; 89 (5): 615-20.
10. Toprak O, Cirit M, Yesil M, Bayata S, Tanrisev M, Varol U, et al. Impact of diabetic and pre-diabetic state on development of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22 (3): 819-26.
11. 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 (6): 1237-42.
12. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, Bakal CW, Haramati N, Friedman AC, et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: a comparison of lower-osmolality and conventional high-osmolality contrast media. *AJR Am J Roentgenol.* 1991; 157 (1): 59-65.
13. Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, O'Dea F, Kent G, Stone E. A comparison of nonionic, low-osmolality radiocontrast agents with ionic, high-osmolality agents during cardiac catheterization. *N Engl J Med.* 1992; 326 (7): 431-6.
14. Goldfarb S, Spinler S, Berns JS, Rudnick MR. Low-osmolality contrast media and the risk of contrast-associated nephrotoxicity. *Invest Radiol.* 1993; 28 (Suppl 5): S7-10.
15. Harding MB, Davidson CJ, Pieper KS, Hlatky M, Schwab SJ, Morris KG, et al. Comparison of cardiovascular and renal toxicity after cardiac catheterization using a nonionic versus ionic radiographic contrast agent. *Am J Cardiol.* 1991; 68 (10): 1117-9.
16. Hill JA, Winniford M, Cohen MB, Van Fossen DB, Murphy MJ, Halpern EF, et al. Multicenter trial of ionic versus nonionic contrast media for cardiac angiography. The Iohexol Cooperative Study. *Am J Cardiol.* 1993; 72 (11): 770-5.
17. Hlatky MA, Morris KG, Pieper KS, Davidson CJ, Schwab SJ, Bashore TM. Randomized comparison of the cost and effectiveness of iopamidol and diatrizoate as contrast agents for cardiac angiography. *J Am Coll Cardiol.* 1990; 16 (4): 871-7.
18. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int.* 1995; 47 (1): 254-61.
19. Toprak O, Cirit M, Bayata S, Yesil M, Aslan SL. The effect of pre-procedural captopril on contrast-induced nephropathy in patients who underwent coronary angiography. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2003; 3 (2): 98-103.
20. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Contrast media-associated nephrotoxicity. *Semin Nephrol.* 1997; 17 (1): 15-26.
21. Rudnick MR, Kesselheim A, Goldfarb S. Contrast-induced nephropathy: how it develops, how to prevent it. *Cleve Clin J Med.* 2006; 73 (1): 75-80, 3-7.
22. Gambaro G, Perazella MA. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. *J Intern Med.* 2003; 253 (6): 643-52.
23. Palmer BF, Henrich WL. Clinical acute renal failure with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Semin Nephrol.* 1995; 15 (3): 214-27.
24. Palmer BF, Henrich WL. Systemic complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Adv Intern Med.* 1996; 41: 605-39.
25. Venturini CM, Isakson P, Needleman P. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced renal failure: a brief review of the role of cyclo-oxygenase isoforms. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1998; 7 (1): 79-82.
26. Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z, Rosen S, Brezis M. Nitric oxide and prostanooids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest.* 1994; 94 (3): 1069-75.
27. Breyer MD, Jacobson HR, Breyer RM. Functional and molecular aspects of renal prostaglandin receptors. *J Am Soc Nephrol.* 1996; 7 (1): 8-17.
28. Cantley LG, Spokes K, Clark B, McMahon EG, Carter J, Epstein FH. Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery constriction. *Kidney Int.* 1993; 44 (6): 1217-23.
29. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, Aymong ED, Mintz GS, Kipshidze NN, et al. Radiocontrast-induced acute renal failure--impact beyond the acute phase: contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol.* 2005; 95: 13-9, *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17 (3): 595-9.
30. Nolan CR, Anderson RJ. Hospital-acquired acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9 (4): 710-8.
31. Tepel M, Aspelin P, Lameire N. Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidence-based approach. *Circulation.* 2006; 113 (14): 1799-806.
32. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Technology Appraisal No. 27. Guidance on the use of cyclo-oxygenase (Cox) II selective inhibitors, celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. London; 2001. p. 18.
33. Rahme E, Joseph L, Kong SX, Watson DJ, LeLorier J. Gastrointestinal health care resource use and costs associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs versus acetaminophen: retrospective cohort study of an elderly population. *Arthritis Rheum.* 2000; 43 (4): 917-24.
34. McIntosh E. The cost of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1996; 35 (8): 781-90.

35. Blower AL, Brooks A, Fenn GC, Hill A, Pearce MY, Morant S, et al. Emergency admissions for upper gastrointestinal disease and their relation to NSAID use. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 1997; 11 (2): 283-91.
36. Lisse JR, Perlman M, Johansson G, Shoemaker JR, Schechtman J, Skalky CS, et al. Gastrointestinal tolerability and effectiveness of rofecoxib versus naproxen in the treatment of osteoarthritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003; 139 (7): 539-46.
37. McCarthy CS, Becker JA. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology*. 1992; 183 (2): 519-21.
38. Alamartine E, Phayphet M, Thibaudin D, Barral FG, Veyret C. Contrast medium-induced acute renal failure and cholesterol embolism after radiological procedures: incidence, risk factors, and compliance with recommendations. *Eur J Intern Med*. 2003; 14 (7): 426-31.
39. Brezis M, Heyman SN, Dinour D, Epstein FH, Rosen S. Role of nitric oxide in renal medullary oxygenation: studies in isolated and intact rat kidneys. *J Clin Invest*. 1991; 88 (2): 390-5.
40. Eisenberg RL, Bank WO, Hedgcock MW. Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. *AJR Am J Roentgenol*. 1981; 136 (5): 859-61.