

Nefropatia induzida por contraste (NIC) em pacientes adultos internados submetidos à tomografia computadorizada por contraste

Authors

Luciano Passamani Diogo^{1,2}

Laura Fuchs Bahlis^{2,3}

Gustavo Franco Carvalhal⁴

¹ Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

² Hospital Montenegro - RS.

³ Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

⁴ Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

Submitted on: 02/19/2014.

Approved on: 08/28/2014.

Correspondence to:

Luciano Passamani Diogo,
Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
Rua Ramiro Barcelos, nº 2350,
Santa Cecília. Porto Alegre, RS,
Brasil. CEP: 90035-903.
E-mail: lpdioigo@hcpa.ufrgs.br

DOI: 10.5935/0101-2800.20140064

RESUMO

Introdução: Nefropatia induzida por contraste (NIC) é consequência do uso de meios de contraste intravenoso, sendo definida como uma redução da taxa de filtração glomerular. A maioria dos dados de NIC são da literatura cardiovascular, que identificou como fatores de risco insuficiência renal crônica e diabetes. Entretanto, esses estudos limitam suas conclusões a uma população específica de pacientes. Tomografia Computadorizada contrastada como causa de NIC foi menos estudada. **Objetivo:** Reportar incidência de NIC numa população de pacientes internados em hospital terciário submetidos à tomografia computadorizada com contraste, identificando possíveis fatores de risco evitáveis. **Métodos:** Realizamos um estudo de *coorte* prospectivo com pacientes internados em hospital terciário e que necessitaram de tomografia computadorizada com contraste. O desfecho primário foi desenvolvimento de NIC, verificado por meio da variação da creatinina sérica ou taxa de filtração glomerular em 48 ou 72 horas. Em entrevista clínica, verificamos possíveis fatores de risco, assim como medidas preventivas instituídas pela equipe médica e suas possíveis associações com desenvolvimento de NIC. **Resultados:** Do total de 410 pacientes, 35 (8,5%) desenvolveram NIC. Houve correlação positiva entre desenvolvimento de NIC e a presença de *diabetes mellitus* (OR = 2,15; 95%CI 1,35-4,06; $p = 0,02$), insuficiência cardíaca (OR = 2,23; 95%CI 1,18-8,8; $p = 0,022$), e insuficiência renal (OR = 3,36; 95%CI 1,57-7,17; $p = 0,002$). **Conclusão:** A incidência de NIC varia de acordo com a população. Diabetes, insuficiência cardíaca e insuficiência renal foram fatores de risco independentes para o desenvolvimento de NIC. Mais estudos são necessários para melhor entendimento e tratamento da NIC relacionada à tomografia computadorizada.

Palavras-chave: insuficiência renal; lesão renal aguda; meios de contraste; mortalidade hospitalar; nefropatias; pacientes internados; tomografia.

INTRODUÇÃO

A nefropatia induzida por contraste (NIC) é uma das mais graves consequências do uso de agentes de contraste intravasculares, sendo definida como uma redução na taxa de filtração glomerular causada pela contraste iodado.¹⁻³ Quando não impedida, a NIC pode resultar em morbidade significativa e mortalidade.⁴⁻¹⁶ Apesar de meios de contraste com baixa osmolaridade e iso-osmolaridade serem utilizados há mais de meio século, seus efeitos fisiopatológicos sobre os rins ainda são em grande parte desconhecidos.¹⁷ A maioria dos dados sobre NIC tem origem na literatura cardiovascular, que a classificou como o mais consistente fator de risco em condições de pré-insuficiência renal crônica e *diabetes mellitus*.¹⁸ Entretanto, esses estudos limitam suas conclusões a uma população de pacientes mais específica.

A nefropatia por contraste relacionada a tomografia computadorizada (TC) tem sido um alvo de pesquisa menos frequente. Uma recente meta-análise sobre o assunto encontrou apenas cinco ensaios clínicos correlacionando NIC e tomografia computadorizada, nenhum deles em população hospitalar.¹⁹ Esses poucos estudos apontaram diversas incidências e fatores de risco para a NIC, possivelmente por conta das diferenças tanto na definição da NIC como nas características dos pacientes.¹⁹⁻²² O objetivo do presente estudo é descrever a incidência de NIC por tomografia computadorizada na população de pacientes internados em um hospital geral terciário, identificando fatores de risco potencialmente evitáveis.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo de coorte com pacientes internados em um hospital terciário submetidos a vários exames de TC com meio de contraste intravenoso. Todos os indivíduos tinham pelo menos 18 anos, permaneceram no hospital por no mínimo 48 horas após a TC e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Foram excluídos do estudo pacientes que haviam sido expostos a meios de contraste nos 30 dias que antecederam a sua inclusão no estudo, pacientes que foram a óbito ou que tiveram alta menos de 48 horas após a TC, e indivíduos que não assinaram o TCLE.

Os dados foram coletados a partir de entrevistas com os pacientes, análise de gráficos e exames laboratoriais. As variáveis avaliadas foram: idade, sexo, *diabetes mellitus*, hipertensão, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, índice de massa corporal (IMC), creatinina sérica, taxa de filtração glomerular (TFG), uso de medicamentos - mais especificamente metformina, ácido acetilsalicílico (AAS), inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), beta-bloqueadores, anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs) e antibióticos - bem como a adoção de medidas preventivas específicas contra NIC instituídas pela equipe médica (até o momento, não há protocolo padrão para a prevenção da NIC em nossa instituição).

A creatinina sérica foi obtida antes da injeção de contraste e 48 horas após o exame. O mesmo meio de contraste intravenoso (Telebrix 30®, Guebert Laboratories, 1650 mOsm/Kg/H₂O) foi utilizado em todos os estudos. Definimos NIC como um aumento absoluto da creatinina sérica de pelo menos 0,5 mg/dL ou um aumento relativo da creatinina sérica de pelo menos 25% em relação ao valor de base, 48 horas após a administração do contraste intravenoso.²³ A variável idade foi dicotomizada em menos de 65 anos e 65 anos ou mais. A perda da função renal foi definida por diferentes metodologias; inicialmente, consideramos a definição clássica, mais comumente utilizada para perda da função renal, com taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 60 mL/min/1,73 m² pela fórmula de Cockcroft-Gault ou creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dL.^{24,25} Em última análise, adotamos a recomendação do *Kidney*

Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), que define a perda da função renal através da fórmula do 2009 *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)*.²⁶ Para tal, foram obtidos dados adicionais de pacientes, seus familiares e a partir da análise dos gráficos.

Os dados foram digitados duas vezes em um banco de dados *Microsoft Excel*® (versão 7 para *Windows*) por dois gestores de dados diferentes e comparados para controlar erros de digitação. As variáveis contínuas foram descritas como média e desvio padrão (SD); variáveis categóricas foram descritas por frequências e percentuais. Foi utilizado o teste *t* de *Student* para comparar as variáveis contínuas e os testes do Qui-Quadrado e exato de Fisher para as variáveis categóricas e o teste de Kappa. Regressão logística stepwise backward foi utilizada para avaliar a correlação entre as variáveis e o desenvolvimento de NIC. A análise estatística foi realizada com o *software SPSS*® (*Statistical Package for the Social Sciences v. 17.0 para Windows*). Diferenças estatisticamente significativas foram denotadas por valores de *p* inferiores a 5% ($p \leq 0,05$).

RESULTADOS

Foram estudados 410 pacientes de maio de 2007 a fevereiro de 2008, 52% dos quais eram do sexo masculino, 12,7% tinham mais de 65 anos, 80% eram brancos e 19,2% eram negros. Hipertensão arterial esteve presente em 39,5% dos indivíduos, enquanto que a insuficiência renal foi observada em 31% (de Cockcroft-Gault) e 30,2% (CKD-EPI 2009) dos pacientes. Câncer estava presente em 30,5%, diabetes em 14,1% e insuficiência cardíaca em 7,1%. Quanto aos medicamentos em uso ao momento da TC, 23,3% dos pacientes faziam uso de inibidores da ECA, 17,8% de beta-bloqueadores, 15,1% de AAS e 2,2% de AINEs.

As indicações para TC em nosso estudo foram: estadiamento de neoplasias (62,2%), avaliação de tromboembolismo pulmonar (12%), dor abdominal (5,6%), doenças infecciosas (4,4%), doenças hepáticas (2,9%), aneurismas torácicos e de aorta abdominal (3,6%), doenças neurológicas (2%) ou outros (7,3%). O volume médio de contraste utilizado nos exames por TC foi de $139,1 \pm 31,2$ mL. Após correção pela área de superfície corporal, obtivemos o valor de $81,0 \pm 2,1$ mL/m².

Em nosso estudo, 23% dos pacientes foram tratados com soro fisiológico intravenoso antes e após o procedimento, enquanto que apenas 2,5% receberam bicarbonato. No entanto, não houve associação significativa entre tais medidas e redução nos casos de NIC.

No total, 35 pacientes (8,5%) desenvolveram NIC. Houve uma correlação positiva entre NIC e presença de *diabetes mellitus*, insuficiência cardíaca e insuficiência renal, como mostrado na Tabela 1.

TABELA 1 VARIÁVEIS ASSOCIADAS AO DESENVOLVIMENTO DE NIC (REGRESSÃO LOGÍSTICA *BACKWARD STEPWISE*)

Variável	Significância	Odds Ratio	IC 95,0% por EXP(B)	
DM	0,019	2,149	1,135	4,067
Insuficiência cardíaca	0,022	3,23	1,184	8,816
AINEs	0,053	5,21	0,978	27,79
Insuficiência renal	0,002	3,36	1,574	7,174
Idade ≥ 65 anos	0,79	0,33	0,096	1,138

Variáveis incluídas no passo 1: sexo, raça, hipertensão, DM, insuficiência cardíaca, câncer, AINEs, beta-bloqueadores, idade de 65 anos ou mais, IMC, protocolo de hidratação, insuficiência renal.

A comparação entre o diagnóstico de insuficiência renal por meio da fórmula de Cockcroft-Gault e pelo teste do CKD-EPI 2009 revelou um valor de 0,954 ($p < 0,016$; estatística kappa).

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

O conhecimento atual sobre a real ordem de grandeza da NIC associada a TC tem origem em estudos realizados em diversas populações, nenhuma delas de pacientes internados. Em estudo sobre TC para diagnóstico de doença arterial periférica em população ambulatorial, El-Hajjar *et al.*¹ relataram uma incidência de 1,75% de NIC. Mitchell *et al.*²¹ descreveram incidência de 11% de NIC associada a TC (taxa de mortalidade de 2%) em pacientes atendidos em pronto-socorro. Em uma coorte de receptores de transplante renal, Ahuja *et al.*²⁷ relataram uma incidência de 21,0% de NIC. Lencione *et al.*²⁰ descreveram uma incidência de 2,5% de NIC em pacientes internados, contudo em um estudo retrospectivo. Nossa incidência de NIC associada a tomografia computadorizada (8,5%)

se refere a uma população de pacientes internados em um hospital terciário, em que são tratados indivíduos com uma ampla gama de patologias. Não estudamos pacientes ambulatoriais ou de pronto-socorro, e isso deve ser levado em conta na análise dos resultados. Acreditamos que as diferenças na incidência de NIC verificadas entre estudos se devam principalmente à variabilidade das condições clínicas dos pacientes, e não às disparidades nos critérios para a definição de NIC.

Os fatores de risco mais significativos para NIC associada a TC observados em nosso estudo foram insuficiência renal, DM e insuficiência cardíaca. Tanto insuficiência renal como DM são fatores de risco para NIC estabelecidos na literatura.²⁸ Insuficiência cardíaca, contudo, é vista como possível fator de risco.^{27,29} A associação entre insuficiência cardíaca e NIC pode se dever a aspectos peculiares a esses pacientes: baixo débito cardíaco e altos níveis de catecolaminas, que acabam por prejudicar a perfusão renal.³⁰

O papel dos AINEs como fator de risco para NIC foi recentemente discutido.^{23,31} Embora os AINEs tenham sido listados como possíveis fatores de risco para NIC, sua inclusão na lista foi fundamentada principalmente em pressupostos fisiopatológicos, não havendo evidências consistentes para corroborar esta associação.³⁰ Recentemente relatamos ausência de associação entre o uso de AINEs e NIC em uma população submetida a cateterismo cardíaco.²³ Outros fatores de risco em potencial para NIC, como mieloma múltiplo, não foram confirmados por estudos clínicos.³² Segundo Goldemberg e Matetzky,³³ muitas das condições apontadas na literatura como fatores de risco para NIC foram determinadas por estudos experimentais ou alvos de polêmica. Embora o alfa tenha sido limítrofe, devido à baixíssima frequência de uso de AINEs em nossa amostra (2,2%), não foi possível determinar a real interação entre esses medicamentos e a NIC no presente estudo.

Nosso estudo apresenta limitações que não podem ser subestimadas. Primeiramente, a maioria das TCs realizadas em nosso estudo se prestava ao diagnóstico ou estadiamento de pacientes com câncer, e isso deve ser levado em conta na generalização de nossos resultados. Em segundo lugar, foram avaliados apenas os exames realizados com um tipo de meio de contraste, não sendo portanto avaliado o impacto de agentes supostamente menos nefrotóxicos

(agentes não-iônicos de baixa osmolaridade). Em terceiro, embora não tenhamos encontrado uma associação significativa entre o uso de AINEs e NIC, pouquíssimos pacientes estavam usando AINEs durante o estudo. Finalmente, excluímos da análise pacientes com várias exposições a agentes de contraste previamente à sua inclusão no estudo, o que pode em si representar um fator de risco para o desenvolvimento de NIC.

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo prospectivo sobre NIC associada a TC em pacientes internados em um hospital terciário. Mais estudos são necessários para avaliar os fatores de risco para NIC associada a TC em diferentes populações de pacientes.

REFERÊNCIAS

1. El-Hajjar M, Bashir I, Khan M, Min J, Torosoff M, DeLago A. Incidence of contrast-induced nephropathy in patients with chronic renal insufficiency undergoing multidetector computed tomographic angiography treated with preventive measures. *Am J Cardiol* 2008;102:353-6. PMID: 18638601 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.03.067>
2. Thomsen HS. Current evidence on prevention and management of contrast-induced nephropathy. *Eur Radiol* 2007;17:F33-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10406-007-0226-5>
3. Ultramari FT, Bueno Rda R, 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;87:378-90. PMID: 17057941 DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2006001600023>
4. Alonso A, Lau J, Jaber BL, Weintraub A, Sarnak MJ. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.09.009>
5. Bagshaw SM, Ghali WA. Acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy after intravascular angiography: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2004;2:38. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-2-38>
6. Birck R, Krzossok S, Markowitz F, Schnülle P, van der Woude FJ, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 2003;362:598-603. PMID: 12944058 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14189-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14189-X)
7. Eisenberg RL, Bank WO, Hedgcock MW. Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. *AJR Am J Roentgenol* 1981;136:859-61. PMID: 6784516 DOI: <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.136.5.859>
8. Guru V, Fremes SE. The role of N-acetylcysteine in preventing radiographic contrast-induced nephropathy. *Clin Nephrol* 2004;62:77-83. PMID: 15356963 DOI: <http://dx.doi.org/10.5414/CNP62077>
9. 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. PMID: 14675586
10. Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A, Shoham D, Franceschini N, Tudor G, et al. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:761-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000116241.47678.49>
11. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997;103:368-75. PMID: 9375704 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(97\)00150-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(97)00150-2)
12. Misra D, Leibowitz K, Gowda RM, Shapiro M, Khan IA. Role of N-acetylcysteine in prevention of contrast-induced nephropathy after cardiovascular procedures: a meta-analysis. *Clin Cardiol* 2004;27:607-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/clc.4960271106>
13. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, 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. PMID: 11822926 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.162.3.329>
14. Nallamothu BK, Shojania KG, Saint S, Hofer TP, Humes HD, Moscucci M, et al. Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis. *Am J Med* 2004;117:938-47. PMID: 15629733 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.06.046>
15. Pannu N, Manns B, Lee H, Tonelli M. Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int* 2004;65:1366-74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00516.x>
16. Teruel JL, Marcen R, Herrero JA, Felipe C, Ortuño J. An easy and effective procedure to prevent radiocontrast agent nephrotoxicity in high-risk patients. *Nephron* 1989;51:282. PMID: 2915771 DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000185304>
17. Ellis JH, Cohan RH. Reducing the risk of contrast-induced nephropathy: a perspective on the controversies. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:1544-9. PMID: 19457817 DOI: <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.09.2368>
18. Vercellino M, Bezante GP, Balbi M. Contrast medium induced nephropathy: new insights into prevention and risk management. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2009;7:166-80. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/187152509787847083>
19. Arana E, Catalá-López F. Contrast-induced nephropathy in patients at risk of renal failure undergoing computed tomography: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clin (Barc)* 2010;135:343-50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.035>
20. Lencioni R, Fattori R, Morana G, Stacul F. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing computed tomography (CONNECT) - a clinical problem in daily practice? A multicenter observational study. *Acta Radiol* 2010;51:741-50. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/02841851.2010.495350>
21. Mitchell AM, Jones AE, Tumlin JA, Kline JA. Incidence of contrast-induced nephropathy after contrast-enhanced computed tomography in the outpatient setting. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:4-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.05200709>
22. Rashid AH, Brieva JL, Stokes B. Incidence of contrast-induced nephropathy in intensive care patients undergoing computerised tomography and prevalence of risk factors. *Anaesth Intensive Care* 2009;37:968-75. PMID: 20014604
23. Diogo LP, Saitovitch D, Biehl M, Bahlis LF, Guterres MC, O'Keefe CF, et al. Is there an association between non-steroidal anti-inflammatory drugs and contrast nephropathy? *Arq Bras Cardiol* 2010;95:726-31. PMID: 21109911
24. Chang CF, Lin CC. Current concepts of contrast-induced nephropathy: a brief review. *J Chin Med Assoc* 2013;76:673-81. PMID: 24090599 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcma.2013.08.011>
25. Deek H, Newton P, Sheerin N, Noureddine S, Davidson PM. Contrast media induced nephropathy: A literature review of the available evidence and recommendations for practice. *Aust Crit Care* 2014; pii:S1036-7314(13)00266-X. [Epub ahead of print] DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aucc.2013.12.002>

26. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12. PMID: 19414839 DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
27. Ahuja TS, Niaz N, Agraharkar M. Contrast-induced nephrotoxicity in renal allograft recipients. *Clin Nephrol* 2000;54:11-4. PMID: 10939751
28. Tepel M, Aspelin P, Lameire N. Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidence-based approach. *Circulation* 2006;113:1799-806. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595090>
29. Solomon R. Radiocontrast-induced nephropathy. *Semin Nephrol* 1998;18:551-7. PMID: 9754608
30. Tumlin J, Stacul F, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, et al.; CIN Consensus Working Panel. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98:14K-20K. PMID: 16949376 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.01.020>
31. Diogo LP, Saitovitch D, Biehl M, Bahlis LF, Guterres MC, O'Keefe CF, et al. Is there an association between non-steroidal anti-inflammatory drugs and contrast nephropathy? *Arq Bras Cardiol* 2010;95:726-31. PMID: 21109911
32. McCarthy CS, Becker JA. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology* 1992;183:519-21. PMID: 1561361 DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.183.2.1561361>
33. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ* 2005;172:1461-71. PMID: 15911862 DOI: <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.1040847>