

A N-Acetilcisteína na Prevenção da Nefropatia Induzida por Contraste: as Evidências São Definitivas ou Necessitamos de Mais Estudos?

Anna Maria Buehler¹, Otávio Berwanger¹

RESUMO

Introdução: A nefropatia induzida por contraste (NIC) representa uma potencial complicação em angiografia e outras intervenções que utilizam contraste radiológico, principalmente em pacientes com fatores de risco. A N-acetilcisteína parece exercer efeito protetor no desenvolvimento dessa afecção. **Objetivos:** Revisão narrativa que tem como objetivos definir o contexto do desenvolvimento da NIC e seus fatores de risco, definir o mecanismo de ação proposto para a prevenção da NIC pela N-acetilcisteína, e compilar os principais e atuais ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas com metanálise desenvolvidos para sustentar essa hipótese. **Método:** Revisão bibliográfica no MEDLINE, EMBASE e Cochrane CENTRAL para seleção dos ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas com metanálise mais relevantes. **Resultados:** Os resultados dos ensaios clínicos randomizados são conflitantes e os das revisões sistemáticas são inconclusivos, embora a maioria aponte para o benefício da N-acetilcisteína na prevenção da NIC. **Conclusão:** Será necessária a condução de ensaios clínicos randomizados mais bem delineados, com número adequado de pacientes, para obtenção de resultados mais consistentes.

DESCRIPTORIOS: Nefropatias/induzido quimicamente. Acetilcisteína. Meios de contraste/efeitos adversos. Angiografia. Ensaios clínicos.

SUMMARY

Acetylcysteine for Prevention of Contrast-Induced Nephropathy: Is the Evidence Definitive or Do We Need More Clinical Trials?

Background: Contrast-induced nephropathy (CIN) is a potential complication of angiography and coronary interventions that use radiological contrast, especially in high-risk patients. Acetylcysteine may have a protective effect on the development of this pathology. **Objectives:** Narrative review which has the following objectives: to define the development context of CIN and the risk factors; to define the mechanism of action proposed for CIN prevention and the compilation of the main and current randomized trials and systematic reviews and meta-analyses conducted to sustain this idea. **Methods:** Bibliographic research of MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL to screen the most relevant randomized trials and systematic reviews and meta-analyses. **Results:** The randomized trial results are conflictive and the results of all systematic reviews and meta-analyses are controversial, despite most studies suggesting beneficial use of acetylcysteine for CIN prevention. **Conclusion:** It will be necessary to conduct better designed randomized clinical trials with adequate sample size population to obtain more consistent results.

DESCRIPTORIOS: Kidney diseases/chemically induced. Acetylcysteine. Contrast media/adverse effects. Angiography. Clinical trials.

¹ Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital do Coração (IEP-HCor) - São Paulo, SP.

Correspondência: Otávio Berwanger. Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital do Coração. Rua Abílio Soares, 250 - 12º andar - Paraíso - São Paulo, SP - CEP 04005-000 - Tel.: (11) 3886-4693 - Fax: (11) 3886-4695 E-mail: otavioberwanger@yahoo.com.br

Recebido em: 11/12/2007 • Aceito em: 15/4/2008

QUE É NEFROPATIA INDUZIDA POR CONTRASTE?

Métodos como angiografias coronárias representam inquestionáveis avanços no diagnóstico, no manejo e na estratificação de risco de uma série de condições clínicas, sendo, por isso, crescente o número de pacientes submetidos a esses exames¹⁻⁴.

A nefropatia induzida por contraste (NIC) representa uma potencial complicação bem conhecida em angiografia e intervenções coronárias e essas interven-

ções englobam uma significativa proporção de todos os casos de NIC⁵.

Apesar de não existir uma definição universalmente aceita, a NIC refere-se ao desenvolvimento de disfunção renal aguda após a administração de contraste endovenoso (na ausência de outras causas identificáveis de insuficiência renal aguda)⁴, determinada pela maioria dos estudos como elevação de 25% na creatinina basal ou aumento absoluto de 0,5 mg/dL (44 µmol/L) de creatinina sérica, entre dois e sete dias após a administração do contraste⁶⁻¹².

A incidência de NIC varia entre 1,6% e 2,3% na população em geral¹³; já em pacientes considerados de alto risco, as taxas de incidência podem ser superiores a 20%, dependendo do número de fatores de risco presentes^{14,15}.

POR QUE É IMPORTANTE PREVENIR A NIC?

Apesar de a insuficiência renal aguda induzida por contraste ser geralmente não-oligúrica e reversível, a NIC é uma condição clínica indesejável, associada a aumentos de morbidade, mortalidade total, tempo de internação hospitalar, custos diretos e indiretos com Saúde e maior incidência de falência crônica renal¹⁶⁻²⁰.

Os principais fatores de risco estão resumidos no Quadro 1.

Dentre os fatores de risco para NIC relacionados aos pacientes, sabe-se que pacientes com diabetes melito e doenças crônicas do rim apresentam risco quatro vezes maior de desenvolver NIC que pacientes que não apresentam essas doenças. Dentre os fatores de risco para NIC não relacionados aos pacientes, sabe-se que

a correlação direta entre osmolaridade e nefrotoxicidade já está bem estabelecida em agentes de contraste com osmolaridade superior a 780 mOsm/kg. Ainda, as diferenças de propriedades físico-químicas dos agentes de contraste, mesmo que de mesma osmolaridade, também são significativas na indução de NIC e devem ser consideradas^{21,22}.

RACIONAL MECANÍSTICO PARA O USO DA N-ACETILCISTEÍNA NA PREVENÇÃO DA NIC

Considerando-se seu baixo custo, alta disponibilidade e baixo perfil de efeitos adversos, a N-acetilcisteína representa uma intervenção atrativa na prevenção da NIC⁴. Os mecanismos propostos para a ação nefroprotetora da N-acetilcisteína não estão completamente elucidados, mas os principais descritos são:

- sabe-se que agentes nefrotóxicos, como o contraste, aumentam a geração das espécies reativas do oxigênio (EROs) no córtex renal^{23,24}. Essas espécies reativas, além de causar danos celulares diretos, influenciam a reatividade vascular, por reduzirem a disponibilidade de óxido nítrico (NO)^{25,26}. Ainda, as EROs geram mediadores lipídicos vasoativos pela oxidação do ácido araquidônico^{27,28} e são capazes de induzir apoptose em células epiteliais do túbulo renal pela clivagem de DNA (pela ativação de endonucleases)²⁹. Nesse sentido, a N-acetilcisteína contribuiria para a redução do dano das EROs, por seqüestrar diretamente os ânions radicais superóxidos³⁰;
- a N-acetilcisteína, por ser precursora da glutathiona, protege as células do estresse oxidativo, já que agentes nefrotóxicos causam depleção da glutathiona, situação que dura até 16 horas após administração do agente³¹;
- estudos com N-acetilcisteína demonstram sua ação vasodilatadora indireta, pela combinação com o NO, levando à formação dos S-nitrosotióis, que são compostos mais estáveis^{32,33} e aumentam a biodisponibilidade do NO³⁴ e a expressão da NO sintetase³⁵.

Um ensaio clínico randomizado, com desfechos substitutos, realizado no Brasil, com 24 pacientes, mediu, em urina, o marcador específico de estresse oxidativo, o 15-isoprostano F2(t), e a proteína alfa-glutathiona S-transferase como parâmetros adicionais para avaliar o efeito protetor da N-acetilcisteína na NIC³⁶. Após a administração de radiocontraste, os níveis urinários de 15-isoprostano F2(t) no grupo placebo aumentaram significativamente em relação aos valores iniciais (2,9 ± 0,7 ng/mg vs. 10,3 ± 2,1 ng/mg de creatinina; p = 0,007), enquanto os níveis urinários de 15-isoprostano F2(t) no grupo tratado com N-acetilcisteína permaneceram praticamente inalterados (3,5 ± 0,5 ng/mg vs. 4,1 ± 0,9 ng/mg de

QUADRO 1
Fatores de risco para nefropatia induzida por contraste⁴

Relacionados ao paciente
Doenças crônicas do fígado
Diabetes melito
Procedimentos urgentes/eletivos
Balão intra-aórtico
Insuficiência cardíaca congestiva
Idade
Hipertensão
Fração de ejeção ventricular esquerda < 40%
Não relacionados ao paciente
Propriedade dos contrastes
• Contraste de alta osmolaridade
• Contraste iônico
• Viscosidade do contraste
Volume do contraste

creatinina; $p = 0,63$), demonstrando o efeito antioxidante da N-acetilcisteína. Adicionalmente, a redução dos níveis de alfa-glutaciona S-transferase com o tratamento com N-acetilcisteína foi maior que com o tratamento com placebo ($0,8 \pm 0,2 \mu\text{g/g}$ vs. $2,4 \pm 0,7 \mu\text{g/g}$; $p = 0,046$). Esses dados fornecem bases para elucidação dos mecanismos pelos quais a N-acetilcisteína exerce seus efeitos nefroprotetores. Mais estudos nesse sentido se fazem necessários.

EVIDÊNCIAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DA N-ACETILCISTEÍNA NA PREVENÇÃO DA NIC

Evidências de ensaios clínicos randomizados

A Tabela 1 sumariza os resultados principais de 26 ensaios clínicos randomizados publicados nos últimos cinco anos. Esses ensaios clínicos possuem resultados conflitantes (estimativas de efeito variando desde 89% de redução de risco relativo até 50% de aumento de risco relativo).

Essa inconsistência de achados pode ser justificada por diversas limitações desses estudos. Primeiramente, não existe uniformidade em relação à definição de NIC entre os estudos, bem como em relação aos desfechos primários dos mesmos. As populações de pacientes incluídas também não são homogêneas, muitas vezes restritas a pacientes submetidos apenas a angiografia/intervenções coronárias periféricas ou a pacientes submetidos somente a tomografia computadorizada ou, mesmo, ocorrendo mistura dessas diferentes populações.

Em relação à terapia de hidratação concomitante, também não existe uma uniformidade no protocolo de intervenção, com variação nas vias de administração, nos tempos de infusão e no uso de soluções isotônicas salinas *versus* soluções hipotônicas, bem como a utilização de outros fluidos hidratantes. Tampouco existe consenso quanto à dosagem de N-acetilcisteína preconizada para a profilaxia da NIC (podendo variar de 400 mg a 2.000 mg), nem mesmo quanto à via de administração da mesma (oral vs. endovenosa).

Quando analisamos a qualidade metodológica dos estudos, também encontramos resultados bastante heterogêneos, conforme exposto nas Tabelas 1 e 2. Itens fundamentais em um estudo randomizado, como a manutenção do sigilo da lista de randomização (*allocation list concealment*), não foram reportados por boa parte dos estudos, além de outros critérios, como cegamento e análise por intenção-de-tratar, não terem sido empregados em parcela considerável das evidências disponíveis. Do ponto de vista do poder estatístico dos estudos, também podemos notar que os intervalos de confiança, quando disponíveis, são bastante amplos, o que sugere que nenhum estudo isoladamente possui poder estatístico adequado para responder a essa questão de forma satisfatória e definitiva, muitas vezes em decorrência do número insuficiente de eventos

e de amostras de tamanhos inadequados, que não são representativas de um todo.

Outro motivo que pode ser responsável pela inconsistência dos resultados é o fato de alguns estudos sugerirem a interferência da N-acetilcisteína no metabolismo da creatinina, efeito esse independente de sua ação nefroprotetora. Esses achados sugerem que a N-acetilcisteína pode falsamente diminuir a concentração sérica de creatinina, sem alterar de forma significativa outros marcadores mais específicos de função renal, como a cistatina C, ou da razão N-acetil- β -D-glicosaminidase^{59,60}.

Além disso, muitas informações não estão disponíveis, o que prejudica a análise crítica por parte do médico avaliador do estudo e a tomada de decisão em relação à prática clínica mais evidente.

Mesmo assim, dos 26 estudos disponíveis, 20 reportam resultados benéficos na redução de NIC, sendo absolutamente incerto o impacto do tratamento em desfechos clinicamente relevantes, como mortalidade e necessidade de diálise.

Evidências de revisões sistemáticas com metanálise

Finalmente, também já foram realizados 11 estudos de revisões sistemáticas com metanálise (Tabela 3), com resultados não concisos, dada a heterogeneidade clínica e metodológica dos ensaios clínicos randomizados incluídos nessas revisões e da inconsistência entre os resultados dos mesmos. Dessas 11 revisões sistemáticas com metanálises disponíveis, sete concluíram que a N-acetilcisteína tinha efeito benéfico na prevenção da NIC, embora não tenham levado em conta a heterogeneidade na análise; por outro lado, as quatro metanálises que consideraram a presença de heterogeneidade concluíram que os dados são inconclusivos.

Ainda em relação à Tabela 3, podemos observar que apenas duas revisões sistemáticas com metanálises incluíram dados não publicados e poucas incluem resultados de *abstracts* recentemente publicados. Quando faltam essas informações acerca da estratégia de busca, dificulta-se a avaliação crítica dos resultados dessas análises.

É NECESSÁRIA A REALIZAÇÃO DE UM NOVO ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO AVALIANDO O EFEITO DA N-ACETILCISTEÍNA NA PREVENÇÃO DE NIC?

Considerando-se a inconsistência entre as evidências prévias, permanecem incertezas quanto ao papel da N-acetilcisteína na prevenção da NIC.

Assim, para responder a essa questão clínica relevante, é necessária a realização de um novo ensaio clínico randomizado de maior magnitude para avaliar o efeito da N-acetilcisteína na prevenção da NIC.

TABELA 1
Ensaios clínicos randomizados avaliando a eficácia da
N-acetilcisteína na prevenção da nefropatia induzida por contraste^{1,3,4,12}

Autores (n)	População	Escore de qualidade	Descrição de alocação sigilosa	Protocolo de administração
Tepel et al. ³ (n = 83)	TC eletiva	2	Incerto	600 mg VO 2 vezes por dia pré/pós
Diaz-Sandoval et al. ³⁷ (n = 54)	Angiografia	4	Incerto	600 mg VO 2 vezes por dia pré/pós
Briguori et al. ³⁸ (n = 183)	Angiografia eletiva	1	Incerto	600 mg VO 2 vezes por dia pré/pós
Vallero et al. ³⁹ (n = 100)	Angiografia	2	Incerto	600 mg VO 2 vezes por dia pré/pós
Shyu et al. ⁴⁰ (n = 121)	Angiografia eletiva	3	Incerto	400 mg VO 2 vezes por dia pré/pós
Allaqaband et al. ⁴¹ (n = 85)	Angiografia	3	Incerto	600 mg VO 2 vezes por dia pré/pós
Durham et al. ⁴² (n = 83)	Angiografia	5	Adequado	1.200 mg VO 1 h pré e 3 h pós
Kay et al. ¹ (n = 200)	Angiografia eletiva	5	Adequado	600 mg VO 2 vezes por dia 4 vezes (3 pré)
Baker et al. ⁴³ (n = 80)	Angiografia	2	Incerto	150 mg/kg IV 30 min pré e 50 mg/kg IV infusão 4 h pós
MacNeill et al. ⁴⁴ (n = 43)	Angiografia eletiva	4	Incerto	600 mg VO 5 vezes (2 pré)
Efrati et al. ⁴⁵ (n = 49)	Angiografia eletiva	4	Incerto	1.000 mg VO 2 vezes por dia pré/pós
Oldemeyer et al. ⁴⁶ (n = 96)	Angiografia eletiva	4	Incerto	1.500 mg VO 2 vezes por dia 4 vezes (1 pré)
Kefer et al. ⁴⁷ (n = 104)	Angiografia	4	Incerto	1.200 mg IV 12 h pré e imediatamente pós
Goldenberg et al. ¹² (n = 80)	Angiografia	5	Adequado	600 mg VO 2 vezes por dia pré/pós
Fung et al. ⁴⁸ (n = 91)	Angiografia eletiva	4	Adequado	400 mg VO 3 vezes ao dia pré/pós
Ochoa et al. ⁴⁹ (n = 80)	Angiografia	3	Adequado	1.000 mg VO 2 vezes por dia 1 h pré e 4 h pós
Webb et al. ⁵⁰ (n = 487)	Angiografia	3	Adequado	500 mg IV pré
Miner et al. ⁵¹ (n = 171)	Angiografia	4	Incerto	2.000 mg VO 2-3 vezes pré
Rashid et al. ⁵² (n = 94)	Angiografia eletiva	4	Incerto	1.000 mg IV pré/pós
Azmus et al. ⁵³ (n = 414)	ND	ND	ND	600 mg VO 1 dia pré e 1,5 dia pós
Drager et al. ³⁶ (n = 30)	Angiografia	ND	ND	600 mg VO 2 vezes por dia (2 d pré/2 d pós) por 4 dias
Gulel et al. ⁵⁴ (n = 50)	Angiografia eletiva	ND	ND	600 mg VO 3 vezes por dia (1 d pré/1 d pós)
Kotlyar et al. ⁵⁵ (n = 65)	Angiografia coronária ou periférica e/ou stent	ND	ND	300 mg IV (1-2 h pré/2-4 h pós x 20 min); 600 mg IV (1-2 h pré/2-4 h pós x 20 min)
Boccalandro et al. ⁵⁶ (n = 179)	Angiografia eletiva	ND	ND	600 mg VO 2 vezes por dia 2 d pré/pós
Gomes et al. ⁵⁷ (n = 156)	Angiografia/Intervenção coronária percutânea	ND	ND	600 mg VO 2 vezes por dia 2 d pré/pós
Tadros et al. ⁵⁸ (n = 110)	Angiografia	ND	ND	600 mg VO 2 vezes por dia 2 d pré/pós

CC = "clearance" de creatinina; CS = creatinina sérica; IC = intervalo de confiança; IV = intravenoso; n = número de pacientes; NA = não se aplica; NaCl = cloreto de sódio; ND = não disponível; NIC = nefropatia induzida por contraste; RFG = razão de filtração glomerular; RR = risco relativo; sol. = solução; TC = tomografia computadorizada; VO = via oral.

Continuação da TABELA 1
Ensaio clínico randomizado avaliando a eficácia da
N-acetilcisteína na prevenção da nefropatia induzida por contraste^{1,3,4,12}

Autores (n)	Protocolo de hidratação	Desfecho primário	Incidência NIC N-acetilcisteína n (%)	Incidência NIC controle n (%)	RR (IC 95%)
Teipel et al. ³ (n = 83)	0,45% sol. isotônica de NaCl, 1 ml/kg/h 12 h pré/pós	CS > 44,2 µmol/L aumentada até 48 horas	1/41 (2)	9/42 (21)	0,11 (0,02-0,86)
Diaz-Sandoval et al. ³⁷ (n = 54)	0,45% sol. isotônica de NaCl, 1 ml/kg/h 2-12 h pré e 12 h pós	CS > 44,2 µmol/L ou 25% aumentada até 48 horas	2/25 (8)	13/29 (45)	0,18 (0,04-0,72)
Briguori et al. ³⁸ (n = 183)	0,45% sol. isotônica de NaCl, 1 ml/kg/h 12 h pré/pós	CS > 25% aumentada até 48 horas ou diálise	6/92 (7)	10/91 (11)	0,59 (0,23-1,57)
Vallero et al. ³⁹ (n = 100)	0,45% sol. isotônica de NaCl, 1 ml/kg/h 1-2 h pré e 24 h pós	CS > 44,2 µmol/L ou 33% aumentada até 48 horas	4/47 (9)	4/53 (8)	1,1 (0,3-4,3)
Shyu et al. ⁴⁰ (n = 121)	0,45% sol. isotônica de NaCl, 1 ml/kg/h 12 h pré/pós	CS > 44,2 µmol/L aumentada até 48 horas	2/60 (3)	15/61 (25)	0,13 (0,08-0,2)
Allaqaband et al. ⁴¹ (n = 85)	0,45% sol. isotônica de NaCl, 1 ml/kg/h 12 h pré/pós	CS > 44,2 µmol/L aumentada até 48 horas	8/45 (18)	6/40 (15)	1,2 (0,47-3,3)
Durham et al. ⁴² (n = 83)	0,45% sol. isotônica de NaCl, 1 ml/kg/h 12 h pré/pós	CS > 44,2 µmol/L aumentada até 48 horas	10/38 (26)	9/41 (22)	1,2 (0,55-2,6)
Kay et al. ¹ (n = 200)	0,9% sol. isotônica de NaCl, 1 ml/kg/h 12 h pré e 6 horas pós	CS > 25% aumentada até 48 horas	4/102 (4)	12/98 (12)	0,32 (0,11-0,96)
Baker et al. ⁴³ (n = 80)	Controle 0,9% sol. isotônica de NaCl, 1 ml/kg/h 12 h pré/pós	CS > 25% aumentada até 48 horas ou 96 horas	2/41 (5)	8/39 (21)	0,28 (0,08-0,98)
MacNeill et al. ⁴⁴ (n = 43)	Internado: 0,45% sol. isotônica de NaCl, 1 ml/kg/h 12 h pré Não-internado: 0,45% sol. isotônica de NaCl, 2 ml/kg/h 4 h pré e 12 h pós	CS > 25% aumentada até 72 horas	1/21 (5)	7/22 (32)	0,15 (0,02-1,1)
Efrati et al. ⁴⁵ (n = 49)	0,45% sol. isotônica de NaCl, 1 ml/kg/h 12 h pré/pós	CS > 25% aumentada até 48 horas ou 96 horas	0/24 (0)	2/25 (8)	NA
Oldemeyer et al. ⁴⁶ (n = 96)	0,45% sol. isotônica de NaCl, 1 ml/kg/h 12 h pré/pós	CS > 44,2 µmol/L ou 25% aumentada até 48 horas	4/49 (8)	3/47 (6)	1,28 (0,30-5,4)
Kefer et al. ⁴⁷ (n = 104)	Dextrose 5% 20 ml/h 12 h pré e 24 h pós	CS > 44,2 µmol/L aumentada até 24 horas	2/53 (8)	3/51 (6)	0,64 (0,1-3,7)
Goldenberg et al. ¹² (n = 80)	0,45% sol. isotônica de NaCl, 1 ml/kg/h 12 h pré/pós	CS > 44,2 µmol/L aumentada até 48 horas	4/41 (10)	3/39 (8)	1,30 (0,27-6,2)
Fung et al. ⁴⁸ (n = 91)	0,9% sol. isotônica de NaCl, 100 ml/kg/h 12 h pré/pós	Diminuição > 44,2 µmol/L ou 25% na RFG	8/46 (17)	6/45 (13)	1,3 (0,5-3,5)
Ochoa et al. ⁴⁹ (n = 80)	0,9% sol. isotônica de NaCl, ≥ 1.500 ml	CS > 44,2 µmol/L ou 25% aumentada até 48 horas	3/36 (8)	11/44 (25)	0,33 (0,1-1,1)

CC = "clearance" de creatinina; CS = creatinina sérica; IC = intervalo de confiança; IV = intravenoso; n = número de pacientes; NA = não se aplica; NaCl = cloreto de sódio; ND = não disponível; NIC = nefropatia induzida por contraste; RFG = razão de filtração glomerular; RR = risco relativo; sol. = solução; TC = tomografia computadorizada; VO = via oral.

Continuação da TABELA 1
Ensaios clínicos randomizados avaliando a eficácia da
N-acetilcisteína na prevenção da nefropatia induzida por contraste^{1,3,4,12}

Autores (n)	Protocolo de hidratação	Desfecho primário	Incidência NIC N-acetilcisteína n (%)	Incidência NIC controle n (%)	RR (IC 95%)
Webb et al. ⁵⁰ (n = 487)	0,9% sol. isotônica de NaCl, 200 ml pré e 1,5 ml/kg/h por 6 h pós	Diminuição > 5 ml/min na RFG ou CS > 44,2 µmol/L aumentada até 48 horas	51/220 (23) (16/200 [7,3])	47/227 (21) (13/227 [5,7])	1,1 (0,8-1,6)
Miner et al. ⁵¹ (n = 171)	0,45% sol. isotônica de NaCl, 75 ml/h por 24 h	CS > 25% aumentada em 48-72 horas	9/89 (10)	18/82 (22)	0,37 (0,14-0,93)
Rashid et al. ⁵² (n = 94)	0,9% sol. isotônica de NaCl, 500 ml pré/pós	CS > 44,2 µmol/L ou 25% aumentada até 48 horas	3/46 (6,5)	3/48 (6,3)	1,0 (0,2-4,9)
Azmus et al. ⁵³ (n = 414)	0,9% sol. isotônica de NaCl, 1.000 ml pré/pós	CS > 25% aumentada em 48 horas ou ≥ 0,5 mg/dL e CS ≥ 1,3 mg/dL 24-48 horas pós	ND	ND	ND
Drager et al. ³⁶ (n = 30)	0,9% sol. isotônica de NaCl, 2 mg/kg/h (4 h pré/4 h pós)	Aumento do CC e estresse oxidativo induzido por contraste	NA	NA	NA
Gulel et al. ⁵⁴ (n = 50)	0,9% sol. isotônica de NaCl, 1 ml/kg/h 12 h pré/pós	CS > 0,5 mg/dL aumentada até 48 horas	3/25 (12)	2/25 (8)	NA
Kotlyar et al. ⁵⁵ (n = 65)	Dextrose 5% 20 ml/h 12 h pré e 24 h pós	CS > 0,5 mg/dL aumentada até 48 horas	2/21 (10) – 600 mg 4/20 (20) – 300 mg	2/19 (11)	NA
Boccalandro et al. ⁵⁶ (n = 179)	0,45% sol. isotônica de NaCl, 750 ml/h por 12 h pré/pós	CS > 0,5 mg/dL aumentada até 48 horas	10/73 (14)	13/106 (12)	1,11
Gomes et al. ⁵⁷ (n = 156)	0,9% sol. isotônica de NaCl, 1 ml/kg/h 12 h pré/pós	CS > 44,2 µmol/L aumentada até 48 horas ou mudança de CS entre pré e pós ou mudança CC entre pré e pós	8/77 (10)	8/79 (10)	1,03 (ND)
Tadros et al. ⁵⁸ (n = 110)	ND	ND	3/55 (5)	9/55 (16)	0,13

CC = "clearance" de creatinina; CS = creatinina sérica; IC = intervalo de confiança; IV = intravenoso; n = número de pacientes; NA = não se aplica; NaCl = cloreto de sódio; ND = não disponível; NIC = nefropatia induzida por contraste; RFG = razão de filtração glomerular; RR = risco relativo; sol. = solução; TC = tomografia computadorizada; VO = via oral.

De fato, para um estudo detectar redução significativa no risco de um desfecho clínico importante, como necessidade de diálise (por exemplo, com risco inicial de diálise de cerca de 7% em uma população de alto risco, como pacientes diabéticos ou com insuficiência renal crônica), mesmo em população de alto risco, seria necessária a inclusão de mais de 1.800 pacientes². Esse estudo também deveria contemplar outros desfechos clinicamente relevantes, a exemplo de mortalidade total, necessidade de diálise e duplicação da creatinina sérica. Para ser factível, esse ensaio clínico randomizado deverá ser multicêntrico e, na opinião dos autores, adotar um modelo de *Large Simple Trials* ou pragmático (de efetividade), que servem para fornecer respostas robustas a uma série de questões clínicas relevantes, de maneira simples e sem interferência nas práticas clínicas usualmente adotadas.

CONCLUSÕES

Considerando que a NIC é uma causa comum de insuficiência renal aguda (principalmente em pacientes de alto risco), associada, de forma independente, a morbidade (necessidade de diálise, aumento do tempo de hospitalização) e mortalidade, a identificação de intervenções simples, isentas de efeitos adversos significativos e de baixo custo representa uma prioridade em termos de pesquisa clínica.

Uma intervenção que claramente satisfaz esse perfil é a N-acetilcisteína. Com resultados contraditórios de evidências prévias, torna-se necessária a realização de um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, com qualidade metodológica e poder estatístico adequados e que forneça a resposta de forma definitiva, justificando a realização de um estudo de larga escala para definir essa questão de pesquisa.

TABELA 2
Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

Autor	Descrição de alocação sigilosa	Duplo-cego	Princípio de intenção de tratar	Perda de seguimento (%)
Allaqaband et al. ⁴¹ , 2002	NR	Não	Não	2
Azmus et al. ⁵³ , 2005	NR	Não	Não	4
Baker et al. ⁴³ , 2003	NR	Sim	Sim	4
Briguori et al. ³⁸ , 2004	NR	Não	Não	0,4
Diaz-Sandoval et al. ³⁷ , 2002	Sim	Sim	Não	NR
Drager et al. ³⁶ , 2004	NR	Sim	Não	20
Durham et al. ⁴² , 2002	NR	Não	Não	2
Efrati et al. ⁴⁵ , 2003	NR	Sim	Não	11
Fung et al. ⁴⁸ , 2004	Sim	Não	Sim	0
Goldenberg et al. ¹² , 2005	Sim	Sim	Não	0
Gomes et al. ⁵⁷ , 2005	Sim	Sim	Não	NR
Gulel et al. ⁵⁴ , 2005	NR	Não	Não	NR
Kay et al. ¹ , 2003	NR	Sim	Sim	4
Kotlyar et al. ⁵⁵ , 2005	Sim	Não	Não	8
MacNeill et al. ⁴⁴ , 2003	NR	Sim	Não	25
Miner et al. ⁵¹ , 2004	NR	Sim	Sim	14
Ochoa et al. ⁴⁹ , 2004	NR	Sim	Sim	24
Oldemeyer et al. ⁴⁶ , 2003	NR	Sim	Não	NR
Rashid et al. ⁵² , 2004	Sim	Sim	Não	9
Shyu et al. ⁴⁰ , 2002	NR	Sim	Não	NR
Tepel et al. ³ , 2006	NR	Não	Sim	NR
Webb et al. ⁵⁰ , 2004	Sim	Sim	Sim	18

NR = não relatado.

TABELA 3
Revisões sistemáticas e metanálises avaliando a eficácia da N-acetilcisteína na prevenção da nefropatia induzida por contraste*

Fonte	Escopo clínico	Estudos incluídos	Número de estudos incluídos	Número de pacientes incluídos	Heterogeneidade (valor de p)	Pool estimado (IC 95%)	Conclusão do autor
Birck et al.	TC ou angiografia	A	7	805	Presente (p = 0,02)	RR, 0,44 (0,22-0,88)	Tratamento benéfico
Isebarger et al.	TC ou angiografia	A	7	805	Presente (p = 0,01)	OR, 0,37 (0,16-0,84)	Tratamento benéfico
Alonso et al.	TC ou angiografia	A, B	8	885	Não reportado	RR, 0,41 (0,22-0,79)	Tratamento benéfico
Kshirsagar et al.	TC ou angiografia	A, B	16	1.538	Presente (p < 0,001)	Não reportado	Inconclusivo
Pannu et al.	TC ou angiografia	A, B, D	15	1.776	Presente (p = 0,02)	RR, 0,65 (0,43-1,0)	Inconclusivo
Guru e Fremes	TC ou angiografia	A, C	11	1.213	Presente (p = 0,01)	OR, 0,46 (0,32-0,66)	Tratamento benéfico
Bagshaw e Ghali	Angiografia	A	14	1.261	Presente (p = 0,03)	OR, 0,54 (0,32-0,91)	Inconclusivo
Misra et al.	Angiografia	A	5	643	Presente (p = 0,05)	RR, 0,30 (0,11-0,82)	Tratamento benéfico
Nallamothu et al.	TC ou angiografia	A, D	20	2.195	Presente (p = 0,01)	RR, 0,73 (0,24-0,75)	Inconclusivo
Liu et al.	TC ou angiografia	A, B	9	1.028	Presente (p = 0,03)	RR, 0,43 (0,24-0,75)	Tratamento benéfico
Duong et al.	TC ou angiografia	A, C	14	1.584	Presente (p = 0,01)	RR, 0,57 (0,37-0,84)	Tratamento benéfico

* Adaptado de Bagshaw et al.⁶¹. A = artigos publicados descrevendo estudos clínicos randomizados; B = resumos publicados descrevendo estudos clínicos randomizados; C = artigos publicados descrevendo estudos clínicos não-randomizados; D = dados não publicados; IC = intervalo de confiança; OR = *odds ratio*; RR = risco relativo; TC = tomografia computadorizada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kay J, Chow WH, Chan TM, Lo SK, Kwok OH, Yip A, et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;289(5):553-8.
2. 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.
3. Tepel M, Aspelin P, Lameire N. Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidence-based approach. *Circulation.* 2006;113(14):1799-806.
4. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA.* 2006;295(23):2765-79.
5. 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.
6. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet.* 2005;365(9457):417-30.
7. Singri N, Ahya SN, Levin ML. Acute renal failure. *JAMA.* 2003;289(6):747-51.
8. Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(1):177-82.
9. Fishbane S, Durham JH, Marzo K, Rudnick M. N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(2):251-60.
10. Gleeson TG, Bulugahapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(6):1673-89.
11. Maeder M, Klein M, Fehr T, Rickli H. Contrast nephropathy: review focusing on prevention. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44(9):1763-71.
12. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ.* 2005;172(11):1461-71.
13. Lasser EC, Lyon SG, Berry CC. Reports on contrast media reactions: analysis of data from reports to the U.S. Food and Drug Administration. *Radiology.* 1997;203(3):605-10.
14. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkupati S, Boura JA, Yerkey MW, Glazier S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol.* 2004;93(12):1515-9.
15. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(7):1393-9.
16. 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.
17. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, 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(3): 143-9.
18. Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, Davidson CJ, Morris KG, Skelton TN, et al. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med.* 1989;320(3):149-53.
19. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med.* 1994;331(21):1416-20.
20. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, Speck JP, Westveer DC, Guido-Allen DA, 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. Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(2):403-11.
21. Sharma SK, Kini A. Effect of nonionic radiocontrast agents on the occurrence of contrast-induced nephropathy in patients with mild-moderate chronic renal insufficiency: pooled analysis of the randomized trials. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005;65(3):386-93.
22. Solomon R. The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: a systematic review of angiographic contrast media in high risk patients. *Kidney Int.* 2005;68(5):2256-63.
23. Walker PD, Shah SV. Gentamicin enhanced production of hydrogen peroxide by renal cortical mitochondria. *Am J Physiol.* 1987;253(4 Pt 1):C495-9.
24. Yang CL, Du XH, Han YX. Renal cortical mitochondria are the source of oxygen free radicals enhanced by gentamicin. *Ren Fail.* 1995;17(1):21-6.
25. Schnackenberg CG, Welch WJ, Wilcox CS. Normalization of blood pressure and renal vascular resistance in SHR with a membrane-permeable superoxide dismutase mimetic: role of nitric oxide. *Hypertension.* 1998;32(1):59-64.
26. McIntyre M, Bohr DF, Dominiczak AF. Endothelial function in hypertension: the role of superoxide anion. *Hypertension.* 1999;34(4 pt 1):539-45.
27. Banerjee M, Kang KH, Morrow JD, Roberts LJ, Newman JH. Effects of a novel prostaglandin, 8-epi-PGF2 alpha, in rabbit lung in situ. *Am J Physiol.* 1992;263(3 pt 2):H660-3.
28. Takahashi K, Nammour TM, Fukunaga M, Ebert J, Morrow JD, Roberts LJ 2nd, et al. Glomerular actions of a free radical-generated novel prostaglandin, 8-epi-prostaglandin F2 alpha, in the rat. Evidence for interaction with thromboxane A2 receptors. *J Clin Invest.* 1992;90(1):136-41.
29. Ueda N, Shah SV. Endonuclease-induced DNA damage and cell death in oxidant injury to renal tubular epithelial cells. *J Clin Invest.* 1992;90(6):2593-7.
30. Winterbourn CC, Metodiewa D. Reaction of superoxide with glutathione and other thiols. *Methods Enzymol.* 1995;251:1:81-6.
31. Abul-Ezz SR, Walker PD, Shah SV. Role of glutathione in an animal model of myoglobinuric acute renal failure. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88(21):9833-7.
32. Jones AL, Haynes W, MacGilchrist AJ, Webb DJ, Hayes PC. N-acetylcysteine (NAC) is a potent peripheral vasodilator. *Gut.* 1994;35(Suppl 5):S10.
33. Zhang H, Spapen H, Nguyen DN, Rogiers P, Bakker J, Vincent JL. Effects of N-acetyl-L-cysteine on regional blood flow during endotoxic shock. *Eur Surg Res.* 1995;27(5):292-300.
34. Alencar JL, Lobysheva I, Geffard M, Sarr M, Schott C, Schini-Kerth VB, et al. Role of S-nitrosation of cysteine residues in long-lasting inhibitory effect of nitric oxide on arterial tone. *Mol Pharmacol.* 2003;63(5):1148-58.
35. Arstall MA, Yang J, Stafford I, Betts WH, Horowitz JD. N-acetylcysteine in combination with nitroglycerin and streptokinase for the treatment of evolving acute myocardial infarction. Safety and biochemical effects. *Circulation.* 1995;92(10):2855-62.
36. Drager LF, Andrade L, Barros de Toledo JF, Laurindo FR, Machado Cesar LA, Seguro AC. Renal effects of N-acetylcysteine in patients at risk for contrast nephropathy: decrease in oxidant stress-mediated renal tubular injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(7):1803-7.
37. Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial). *Am J Cardiol.* 2002;89(3):356-8.

38. Briguori C, Colombo A, Airoldi F, Violante A, Castelli A, Balestrieri P, et al. N-Acetylcysteine versus fenoldopam mesylate to prevent contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(4):762-5.
39. Vallero A, Cesano G, Pozzato M, Garbo R, Minelli M, Quarello F, et al. Contrast nephropathy in cardiac procedures: no advantages with prophylactic use of N-acetylcysteine (NAC). *G Ital Nefrol.* 2002;19(5):529-33.
40. Shyu KG, Cheng JJ, Kuan P. Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(8):1383-8.
41. Allaqaband S, Tumuluri R, Malik AM, Gupta A, Volkert P, Shalev Y, et al. Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2002;57(3):279-83.
42. Durham JD, Caputo C, Dokko J, Zaharakis T, Pahlavan M, Keltz J, et al. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int.* 2002;62(6):2202-7.
43. Baker CS, Wragg A, Kumar S, De Palma R, Baker LR, Knight CJ. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(12):2114-8.
44. MacNeill BD, Harding SA, Bazari H, Patton KK, Colon-Hernandez P, DeJoseph D, et al. Prophylaxis of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003;60(4):458-61.
45. Efrati S, Dishy V, Averbukh M, Blatt A, Krakover R, Weisgarten J, et al. The effect of N-acetylcysteine on renal function, nitric oxide, and oxidative stress after angiography. *Kidney Int.* 2003;64(6):2182-7.
46. Oldemeyer JB, Biddle WP, Wurdeman RL, Mooss AN, Cichowski E, Hilleman DE. Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Am Heart J.* 2003;146:E23.
47. Kefer JM, Hanet CE, Boitte S, Wilmotte L, De Kock M. Acetylcysteine, coronary procedure and prevention of contrast-induced worsening of renal function: which benefit for which patient? *Acta Cardiol.* 2003;58(6):555-60.
48. Fung JW, Szeto CC, Chan WW, Kum LC, Chan AK, Wong JT, 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(5):801-8.
49. Ochoa A, Pellizzon G, Addala S, Grines C, Isayenko Y, Boura J, et al. Abbreviated dosing of N-acetylcysteine prevents contrast-induced nephropathy after elective and urgent coronary angiography and intervention. *J Interv Cardiol.* 2004;17(3):159-65.
50. Webb JG, Pate GE, Humphries KH, Buller CE, Shalansky S, Al Shamari A, 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(3):422-9.
51. Miner SE, Dzavik V, Nguyen-Ho P, Richardson R, Mitchell J, Atchison D, et al. N-acetylcysteine reduces contrast-associated nephropathy but not clinical events during long-term follow-up. *Am Heart J.* 2004;148(4):690-5.
52. Rashid ST, Salman M, Myint F, Baker DM, Agarwal S, Sweny P, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy in vascular patients undergoing angiography: a randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine. *J Vasc Surg.* 2004;40(6):1136-41.
53. Azmus AD, Gottschall C, Manica A, Manica J, Duro K, Frey M, et al. Effectiveness of acetylcysteine in prevention of contrast nephropathy. *J Invasive Cardiol.* 2005;17(2):80-4.
54. Gulel O, Keles T, Eraslan H, Aydogdu S, Diker E, Ulusoy V. Prophylactic acetylcysteine usage for prevention of contrast nephropathy after coronary angiography. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2005;46(4):464-7.
55. Kotlyar E, Keogh AM, Thavapalachandran S, Allada CS, Sharp J, Dias L, et al. Prehydration alone is sufficient to prevent contrast-induced nephropathy after day-only angiography procedures – a randomised controlled trial. *Heart Lung Circ.* 2005;14(4):245-51.
56. Boccalandro F, Amhad M, Smalling RW, Sdringola S. Oral acetylcysteine does not protect renal function from moderate to high doses of intravenous radiographic contrast. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003;58(3):336-41.
57. Gomes VO, Poli de Figueredo CE, Caramori P, Lasevitch R, Bodanese LC, Araújo A, et al. N-acetylcysteine does not prevent contrast induced nephropathy after cardiac catheterisation with an ionic low osmolality contrast medium: a multicentre clinical trial. *Heart.* 2005;91(6):774-8.
58. Tadros GM, Mouhayar EN, Akinwande AO, Campbell B, Wood C, Blankenship JA. Prevention of radiocontrast-induced nephropathy with N-acetylcysteine in patients undergoing coronary angiography. *J Invasive Cardiol.* 2003;15(6):311-4.
59. Hoffmann U, Fischereider M, Kruger B, Drobnik W, Kramer BK. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(2):407-10.
60. Hynninen MS, Niemi TT, Poyhia R, Raininko EI, Salmenpera MT, Lepantalo MJ, et al. N-acetylcysteine for the prevention of kidney injury in abdominal aortic surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth Analg.* 2006; 102(6):1638-45.
61. Bagshaw SM, McAlister FA, Manns BJ, Ghali WA. Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy: a case study of the pitfalls in the evolution of evidence. *Arch Intern Med.* 2006;166(2):161-6.