

NEFROPATIA DE CONTRASTE

Ricardo Oliveira SANTOS, Beatriz MALVAR, Rui SILVA, Vítor RAMALHO, Pedro PESSEGUEIRO, Manuel AMOEDO, João ANICETO, Carlos PIRES

RESUMO

A nefropatia de contraste (NC) é uma patologia iatrogénica devida a procedimentos envolvendo a administração de agentes de contraste iodado. Está associada a um aumento da morbilidade e mortalidade, a custos elevados e é a terceira principal causa de insuficiência renal adquirida em meio hospitalar.

A NC é normalmente definida como um aumento da creatinina sérica de pelo menos 0,5 mg/dl ou de 25% do valor basal nas primeiras 48 horas após a administração de contraste e na ausência de outras causas de agravamento da função renal. Na sua patogénese foram implicados 2 mecanismos principais: a vasoconstrição renal que leva a hipoxia medular e os efeitos citotóxicos directos dos meios de contraste.

Há vários factores de risco para nefrotoxicidade por radiocontraste, mas os doentes com insuficiência renal prévia ou com nefropatia diabética com insuficiência renal são os que têm risco mais elevado. Consideram-se ainda como factores de risco clássicos a idade avançada, a depleção de volume intravascular peri-procedimento e a presença de insuficiência cardíaca congestiva. Finalmente, o potencial de nefrotoxicidade varia ainda com o volume e tipo de contraste administrado e o uso concomitante de fármacos nefrotóxicos.

Uma vez que não há tratamento específico para a NC, resumindo-se a medidas de suporte, a prevenção é a melhor forma de lidar com esta patologia. Neste sentido é importante a utilização de baixas doses de contrastes iso-osmolares ou de baixa osmolaridade e evitar a depleção de volume. Actualmente, recomenda-se a expansão de volume prévia e continuada por várias horas após o procedimento. Estudos controlados e aleatórios sugerem que os fluidos intravenosos iso-osmolares, particularmente o bicarbonato isotónico, conferem uma protecção mais efectiva. Foram testados vários esquemas farmacológicos para diminuir o risco de NC em doentes com disfunção renal, baseados nos mecanismos que se acredita serem responsáveis pela nefrotoxicidade do contraste. No entanto, à excepção de alguns agentes anti-oxidantes, poucos demonstraram um benefício consistente. A N-Acetilcisteína faz parte do esquema profiláctico mais estudado e apesar dos dados conflitantes é aconselhada a administração de uma dose oral elevada duas vezes por dia, no dia antes e no do procedimento, baseada no potencial benéfico e na baixa toxicidade e custo.

Este artigo pretende fazer uma revisão da patogénese, factores de risco, manifestações clínicas, tratamento e prevenção da NC. Os autores propõem um protocolo de prevenção para os doentes de risco, com base na evidência clínica mais recente.

R.O.S., B.M., R.S., V.R., P.P., M.A., J.A., C.P.: Serviço de Nefrologia do Hospital do Espírito Santo de Évora. Évora. Portugal.

© 2011 CELOM

SUMMARY

CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY

Contrast-induced nephropathy (CIN) is an iatrogenic disorder, resulting from procedures requiring the intravascular administration of iodinated contrast media. It has an association with increased morbidity and mortality, increased costs and it remains the third most common cause of hospital-acquired kidney failure.

CIN is usually defined as an increase in serum creatinine by either at least 0,5 mg/dl or by 25% from baseline within the first 48 hours after contrast administration, in the absence of other causes of renal function impairment. In its pathogenesis have been implicated 2 main mechanisms: renal vasoconstriction resulting in medullary hypoxia and direct cytotoxic effects of the contrast agents.

There are several risk factors for radiocontrast nephrotoxicity but patients with underlying renal insufficiency or diabetic nephropathy with renal insufficiency have the greatest risk. Other classic risk factors include: advanced age, peri-procedural intravascular depletion, congestive heart failure. Finally, toxicity also depends on the volume, type of contrast administered and concomitant use of other nephrotoxic drugs.

Since there is no specific treatment for CIN and it is limited to supportive measures, prevention is the best way to deal with this condition. In this setting it is important to use lower doses of a low or iso-osmolal agent and avoid volume depletion. Nowadays it is recommended to do volume expansion prior to and continued for several hours after the procedure. Randomized controlled trials suggest that isotonic intravenous fluids, particularly isotonic bicarbonate, confer better protection.

Several pharmacologic approaches have been tested to decrease the risk of CIN in patients with preexisting renal disease, based in the mechanisms by which contrast medium is believed to cause nephrotoxicity. However, with the exception of some antioxidant agents, few of those adjunctive therapies have shown any consistent benefit. N-Acetylcysteine is the most widely studied of all prophylactic strategies and despite conflicting data it is advised to do an elevated dosage orally twice daily, the day before and the day of the procedure, based upon its potential for benefit, low toxicity and cost.

This article pretends to review CIN pathogenesis, risk factors, clinical course, treatment and prevention. The authors propose themselves a prevention protocol for risk patients based on the latest clinical evidence.

INTRODUÇÃO

A nefropatia de contraste (NC) é uma complicação potencialmente grave de procedimentos diagnósticos e terapêuticos que envolvam a administração parentérica de radiocontraste¹. Estudos recentes demonstraram que os doentes que experienciaram NC tiveram um risco de mortalidade intra-hospitalar superior e até aos cinco anos de seguimento, apesar da natureza causal dessa relação ser pouco clara². Tem havido um aumento da consciência da existência desta patologia, mas a NC é ainda a terceira principal causa de insuficiência renal aguda adquirida em meio hospitalar (12% em 1979 e 11% em 2002), contribuindo para internamentos prolongados e aumento dos custos hospitalares^{3,4}.

É muito provável que o problema atinja proporções maiores nos próximos anos, devido à maior necessidade de procedimentos com contraste, numa população cada vez mais envelhecida, com uma incidência crescente de diabetes, a principal causa de insuficiência renal crónica (IRC) terminal nos Estados Unidos, e de outras comorbilidades que aumentam o risco de NC⁵.

Apesar da definição de NC diferir entre os vários estudos, a mais amplamente difundida e consensual refere-se a um aumento relativo da creatinina basal, igual ou superior a 25%, ou absoluto de 0,5 mg/dl, 48h após a administração intravascular de um agente de radiocontraste e após exclusão de outras causas de agravamento da função renal⁵⁻⁸. No diagnóstico diferencial da NC deve ser considerado o ateroembolismo, a necrose tubular aguda

isquémica e a nefrite intersticial aguda⁹.

Com base na definição anterior, a incidência na população geral de NC é estimada entre 0,15 e 2,3%¹⁰. No entanto, a incidência declarada de NC é muito variável e resulta de diferenças na presença ou não de factores de risco, na definição utilizada, na quantidade e tipo de agente administrado e do procedimento radiológico efectuado¹¹. Assim, a incidência de NC parece ser⁹:

- negligenciável nos doentes com função renal normal, mesmo sendo diabéticos;
- 4 a 11% na IRC leve a moderada isolada (Creatinina plasmática – 1,5 a 4 mg/dl – IRC estágio 2 e 3);
- 9 a 38% na IRC leve a moderada e diabetes mellitus;
- 50% ou mais se a Creatinina plasmática basal for superior a 4-5 mg/dl (IRC estágio 4 e 5), particularmente em doentes com nefropatia diabética e;
- 3,3 a 14,4% de incidência global em doentes submetidos a intervenção coronária percutânea⁷.

Patogénese

A patogénese da NC não é ainda perfeitamente clara⁷. Vários mecanismos foram implicados, mas a maioria dos autores defende que o agravamento da função renal após radioc contraste é resultado da citotoxicidade directa do contraste e da vasoconstrição prolongada com conseqüente perturbação da autorregulação da vascularização renal, que predispõe à hipoxia medular¹².

A microcirculação renal é regulada por um conjunto de várias influências que medeiam a vasoconstrição e a vasodilatação. Como um dos principais papéis do rim é a manutenção do volume, o equilíbrio da vascularização tende para um estado de constrição na presença de hipovolémia. A hipovolémia nem sempre é reconhecida e frequentemente existe em doentes que se submeterão a estudos com contraste por vários motivos, incluindo a debilidade provocada pela doença de base, jejuns repetidos e prolongados, uso de diuréticos ou a perda de fluidos para o terceiro espaço na sequência de procedimentos cirúrgicos. O contraste leva a vasoconstrição renal através

de um efeito directo no tecido muscular liso, alterações na fisiologia do cálcio ou de um aumento local da adenosina e da produção aumentada de endotelina, contribuindo para uma diminuição do filtrado glomerular e isquémia medular, uma área com requisitos metabólicos elevados. Isto, a juntar a uma vascularização renal já contraída pode ser responsável pelo desenvolvimento de disfunção renal na NC. Modelos animais sugerem ainda uma diminuição da produção de Óxido Nítrico. Além disso, o *stress* oxidativo provocado pelo aumento da quantidade de radicais livres de oxigénio (RLO), que parece estar aumentado na IRC e DM, factores de risco conhecidos na NC, parece também ter um papel na vasoconstrição renal¹³.

As moléculas de contraste são livremente filtradas e a sua concentração no ultrafiltrado inicialmente aproxima-se da do plasma. À medida que o filtrado prossegue ao longo dos túbulos, quantidades variáveis de água são absorvidas, resultando em concentrações que podem ser 50 a 100 vezes superiores à do plasma. Há apenas uma muito pequena quantidade de contraste que é absorvida a nível das células tubulares proximais¹⁴. Como outras partículas osmóticas, o contraste no lúmen tubular reduz a quantidade de água reabsorvida, levando por isso, a um aumento da pressão intra-luminal e a uma diminuição no gradiente para a filtração a nível dos capilares glomerulares. Este aumento no fornecimento de sódio e água aos túbulos distais activa o mecanismo de *feedback* tubuloglomerular que reduz a Taxa de Filtração Glomerular (TFG). A pressão intersticial renal aumentada pode também contribuir para a redução da TFG e provavelmente para a hipoxia medular renal pela compressão dos vasa recta^{13,15}.

Por fim, além das alterações hemodinâmicas referidas, foi relatada citotoxicidade directa do contraste, bem como alterações na viscosidade sanguínea, aumento da produção de RLO e a nível das células tubulares renais estão descritas alterações na homeostasia da energia celular, disrupção no metabolismo do cálcio, distúrbios na polaridade da célula tubular e apoptose¹³.

Quadro 1 – Principais Factores de Risco de desenvolvimento de NC

NÃO MODIFICÁVEIS	MODIFICÁVEIS
Idade avançada	Depleção de Volume
Insuficiência Renal prévia	Osmolaridade e Volume do meio de contraste
Diabetes Mellitus	Utilização de fármacos nefrotóxicos (AINEs, ciclosporina, aminoglicosídeos, cisplatina)
Insuficiência Cardíaca Congestiva	Hipoalbuminémia (< 35 g/L)
Instabilidade Hemodinâmica	Anemia
Síndrome Nefrótica	Múltiplos exames com contraste com menos de 72 horas de intervalo
Transplante Renal	Síndrome metabólico, pré-diabetes e hiperuricémia

Adaptado de Pucelikova et al⁷ AINEs – Anti-inflamatórios não esteróides

Factores de Risco

Os factores de risco de desenvolvimento de NC podem ser divididos em duas categorias: os não-modificáveis e os modificáveis (Quadro 1)⁷.

A evidência clínica indica que a **insuficiência renal** tem uma forte e consistente associação com o desenvolvimento de NC. Quanto mais elevada a creatinina basal, maior o risco de NC¹⁶. A creatinina sérica é insensível nos estádios iniciais da doença renal, mas é um marcador adequado na insuficiência renal estágio 4 e 5. Assim, a TFG deve ser determinada a partir da creatinina sérica, através das equações de Cockcroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)¹⁷ ou Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration¹⁸ (CKD-EPI) (risco elevado se a TFG estimada for inferior a 60 ml/min).

A presença de **Diabetes Mellitus** pode aumentar significativamente o risco em doentes com disfunção renal pré-existente⁵. De facto, os doentes com diabetes e insuficiência renal são o grupo de risco mais elevado. No entanto, parece que os doentes diabéticos sem disfunção renal têm um risco apenas discretamente superior ao da população geral^{9,10}.

Outros factores de risco clássicos para NC são a idade avançada, a hipovolémia, a insuficiência cardíaca

congestiva, a administração de agentes nefrotóxicos (diuréticos, aminoglicosídeos, anti-inflamatórios não esteróides, etc.), anemia e o uso de grande quantidade de meio de contraste¹³. A idade avançada é factor de risco já que se assiste a um declínio da função renal com o envelhecimento. A hipovolémia e a insuficiência cardíaca congestiva (ICC) causam uma redução da perfusão renal e, por isso, aumentam a isquémia devida ao meio de contraste¹⁹.

O Mieloma Múltiplo foi sugerido como um factor de risco de NC em relatos iniciais. Contudo, estudos retrospectivos mostraram que, se a desidratação for evitada, a incidência de NC nesses doentes é de 0,6 a 1,25% comparativamente ao risco de 0,15% da população em geral²⁰.

A cirrose hepática é uma fonte potencial de disfunção circulatória devido à diminuição do volume intravascular efectivo, contribuindo para uma diminuição pré-renal da perfusão renal e assim com potencial para aumentar o insulto isquémico da NC. No entanto, estudos recentes concluem que a cirrose não parece ser um factor de risco e esses doentes podem receber contraste iodado desde que estejam adequadamente hidratados¹⁰.

A síndrome metabólica, a pré-diabetes e a hiperuricémia constituem os factores de risco mais recentemente identificados¹⁰.

Mehran et al.²¹ desenvolveram e validaram em 2004 um

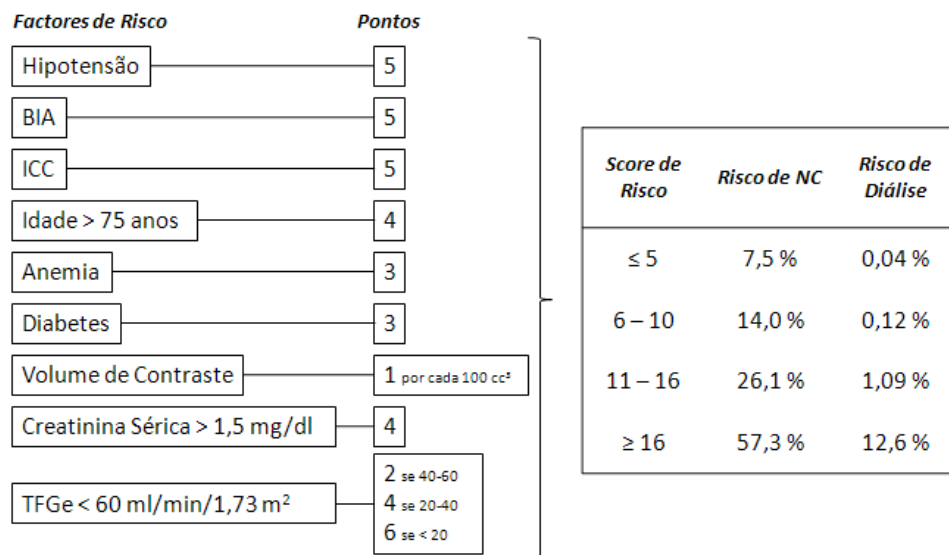
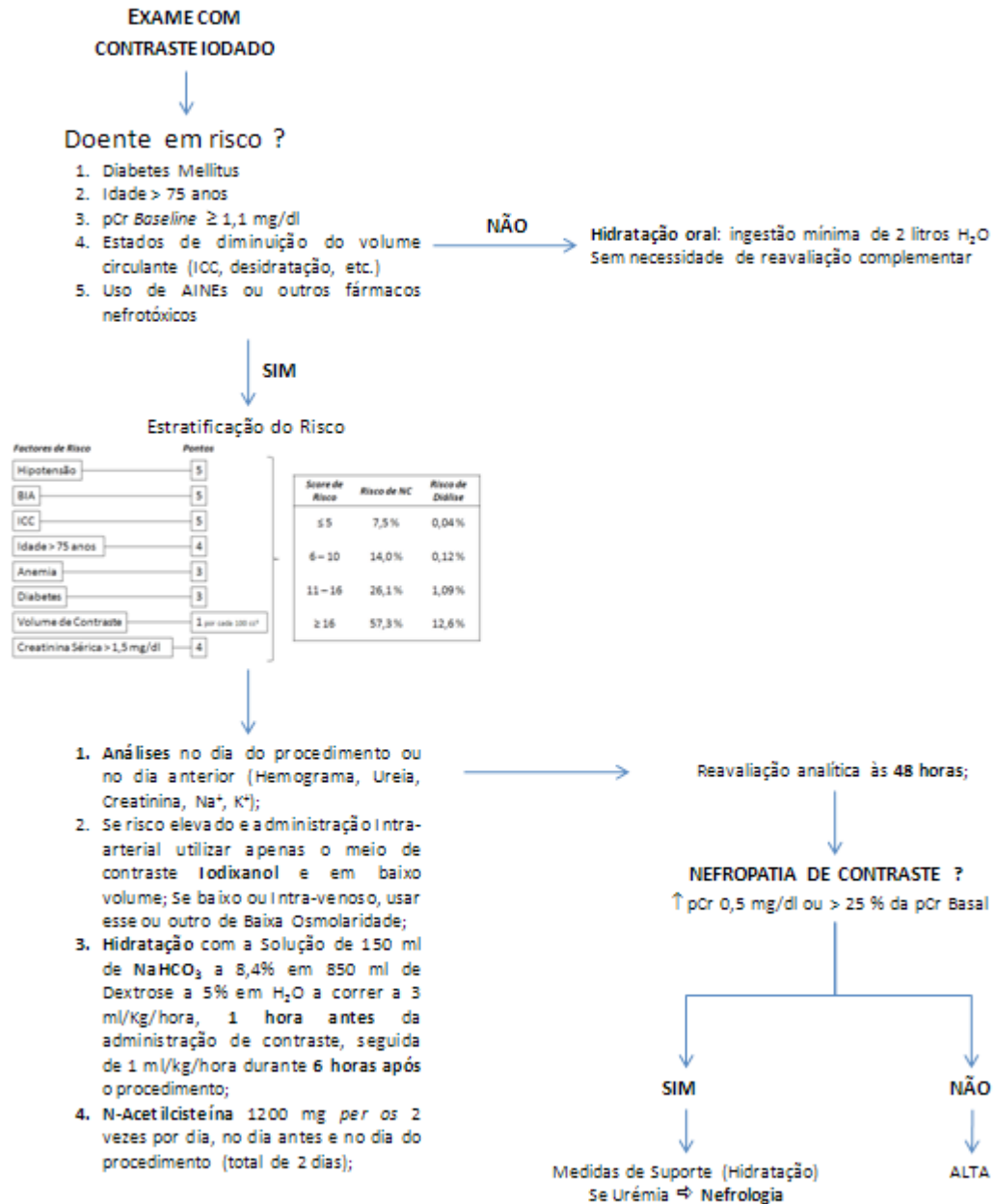


Fig. 1 – Score de Estratificação de Risco de NC e de IRC com necessidade de diálise. Hipotensão – tensão arterial sistólica <80 mmHg durante pelo menos uma hora com necessidade de suporte inotrópico farmacológico ou balão intra-aórtico nas 24 horas peri-procedimento. ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva Classe III/IV e/ou história de edema pulmonar. Anemia – hematócrito <39% se homem e <36% se mulher; TFGe – Taxa de Filtração Glomerular estimada pela Equação do Estudo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) - TFGe = 186.3 x Creatinina plasmática^{-1.154} x idade^{-0.203} x 1.21 (se raça negra) x 0.742 (se sexo feminino). Adaptado de Mehran et al²⁰.

Score de Estratificação de Risco da NC (Figura 1) para doentes submetidos a intervenção coronária percutânea, baseado em oito variáveis, demonstrando uma relação de proporcionalidade directa entre o aumento da pontuação e o risco de desenvolver NC. De facto, a presença de dois ou mais factores de risco é aditiva, possivelmente por uma variedade de mecanismos que interagem, e a probabilidade de NC aumenta significativamente com o aumento do número de factores de risco.

Este Score parece ser uma ferramenta interessante pois permite, antes da realização do exame, estimar a

PROTOCOLO DE PREVENÇÃO DA NEFROPATIA DE CONTRASTE



Nota 1: os doentes em terapêutica substitutiva da função renal não necessitam de medidas profiláticas.

Nota 2: os doentes em que se preveja a entrada em diálise dentro de 6 meses devem fazer expansão de volume da seguinte maneira: Solução de 150 ml de NaHCO₃ a 8,4% em 850 ml de Dextrose a 5% em H₂O a correr a 1-1,5 ml/kg/hora, uma a três horas antes da administração de contraste, seguida de 1 ml/kg/hora durante 6 horas após o procedimento. Devem também fazer N-Acetilcisteína. Só se deve utilizar o Iodixanol.

Fig. 2 – Protocolo de prevenção desenvolvido e utilizado pelo Serviço de Nefrologia e restante Hospital do Espírito Santo de Évora E.P.E., particularmente na unidade de Angiografia Digital e Cardiologia de Intervenção.

probabilidade de NC e condicionar com isso se vai ser ou não necessária uma vigilância mais apertada do doente.

Manifestações Clínicas

O curso clínico da NC caracteriza-se por um aumento da creatinina sérica às 24 horas após a administração do meio de contraste, atingindo um pico ao segundo ou terceiro dias²². Normalmente, a retenção azotada regressa ao normal ao fim de sete a 10 dias⁵. Pode variar, em gravidade, entre uma forma assintomática não-oligúrica transitória e insuficiência renal aguda oligúrica com necessidade de terapêutica substitutiva²³. Apesar da relevância clínica da NC poder não ser imediatamente evidente dado o curso sub-clínico e a alta taxa de recuperação da função renal, algum grau de insuficiência renal residual foi reportado em até 30% dos doentes afectados e até 7% podem necessitar de diálise temporária ou progredir para IRC terminal⁵.

Tratamento

O tratamento da nefropatia de contraste começa com o reconhecimento desta entidade. Nos doentes de alto risco, a determinação da creatinina sérica entre o segundo e o quarto dias após o procedimento identificará as formas não-oligúricas de NC. Nos doentes oligúricos o diagnóstico é imediato, após exclusão de outras etiologias¹⁹.

Não há tratamento específico para a NC, pelo que as medidas a tomar são idênticas às instituídas noutras causas de lesão renal aguda e devem incluir: monitorização do equilíbrio hidro-electrolítico para detectar hipercaliémia e prevenir hipo- ou hipervolémia, determinações seriadas da creatinina sérica e aporte nutricional adequado. A hemodiálise deve ser empregue se necessário, em casos de insuficiência renal grave^{19,24}. O uso de manitol ou furosemido para aumentar o débito urinário na lesão renal aguda não melhora e pode inclusivamente piorar o prognóstico da doença¹³.

Prevenção

Como referido anteriormente, não há tratamento específico uma vez estabelecida a insuficiência renal aguda da NC, pelo que à luz dos conhecimentos actuais, os esforços para reduzir a incidência de NC mantêm-se um objectivo clínico e de investigação válido². A prevenção assenta em três pontos essenciais (Figura 2): (1) na expansão de volume plasmático e, portanto, na manutenção de um bom estado de hidratação; (2) na escolha do agente de contraste; (3) na utilização de fármacos nefroprotectores.

Expansão de Volume

A hidratação prévia ao procedimento com contraste

parece ser a medida mais eficaz na prevenção da NC. A expansão de volume intra-vascular aumenta o fluxo sanguíneo e reduz a vasoconstrição renal, diminui o tempo de permanência do contraste no rim, melhora a depuração tubular do ácido úrico, do material hialino e exerce vários efeitos neuro-humorais (por exemplo, supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona) que reduzem o risco de NC. Além disso, a diurese associada a uma hidratação efectiva está associada a um aumento da produção intrarenal de prostaciclina, levando a vasodilatação na região vulnerável da medula renal^{5,13,19}.

A hidratação intravenosa é superior à hidratação exclusivamente por via oral²⁵ e fazê-lo com solução salina isotónica também se mostrou mais eficaz que soluções de cloreto de sódio a 0,45%, dado os fluidos isotónicos expandirem mais eficazmente o volume intravascular^{26,27}. Merten et al²⁸ postularam que a alcalinização do fluido tubular renal pode ter um efeito renoprotector adicional, provavelmente por o aumento do pH urinário reduzir a formação de radicais livres de oxigénio e assim proteger o rim da lesão oxidativa associada ao contraste. Assim, surgiu a alternativa de expandir o volume plasmático com solução alcalina isotónica.

Até à data, há sete ensaios clínicos²⁸⁻³⁴ controlados e randomizados, que compararam a infusão de bicarbonato de sódio com a de solução salina isotónica. Verificou-se uma associação consistente da utilização de bicarbonato a uma taxa significativamente mais baixa de NC, em cinco desses estudos. De notar, contudo, uma variação considerável na incidência de NC observada nos diferentes estudos, que está provavelmente relacionada com o risco prévio do doente, o contexto ou não de emergência em que o procedimento foi realizado e diferentes meios de contraste utilizados. Nesses estudos o esquema mais utilizado foi a administração de uma solução de bicarbonato de sódio a 154 mEq/l em Dextrose a 5% em água com infusão de 3 ml/Kg/hora uma hora antes da administração de contraste, seguida de 1 ml/kg/hora durante seis horas. Uma das maneiras de preparar essa solução é diluir 77 ml de bicarbonato de sódio a 8,4% (1000 mEq/l) em 423 ml de Dextrose a 5% em água²⁸⁻³². Por outro lado, os outros dois ensaios não mostraram benefício adicional na utilização de bicarbonato de sódio isotónico comparativamente à solução salina isotónica. De referir, no entanto, que o período de hidratação com bicarbonato nesses estudos foi inferior ao utilizado nos outros ensaios (5h *versus* 7h)^{33,34}.

É de salientar a falta de consenso no que diz respeito ao modo de hidratação. Em três meta-análises recentes³⁵⁻³⁷ que revêem basicamente os mesmos estudos (publicados e não publicados), apenas dois concordam com a superioridade

da hidratação com bicarbonato de sódio *versus* solução salina isotónica.

Em doentes de ambulatório e sem factores de risco, a hidratação oral parece ser suficiente, devendo fazer-se dois litros de água ou outros líquidos, 12 horas antes do procedimento²².

Em resumo, para a maioria dos autores, aos doentes com risco de NC recomenda-se hidratação profiláctica com fluidos intravenosos isotónicos e, atendendo aos dados actualmente disponíveis em relação à eficácia relativa, sugerem-se esquemas com bicarbonato de sódio isotónico em detrimento do soro fisiológico.

Agentes de Contraste

Os meios de contraste disponíveis são moléculas derivadas do benzeno, tri-iodadas, e são classificadas de acordo com a sua ionização, osmolaridade e estrutura. Os contrastes iónicos dissociam-se na água, enquanto os não-iónicos não, apesar de serem hidrossolúveis¹³.

A farmacocinética de todos os meios de radiocontraste é semelhante, com baixa lipofilicidade, baixa ligação às proteínas plasmáticas e mínima biotransformação. Quase todo o contraste injectado é depurado pelos rins e excretado não modificado na urina, nos indivíduos com função renal normal¹³. Contudo, o metabolismo hepático, a circulação entero-hepática e a eliminação biliar estão aumentadas nos doentes com insuficiência renal³⁸.

Há três tipos de meios de radiocontraste. Os de **primeira geração ou de alta osmolaridade** (1400 a 1800 mOsm/Kg) são monómeros iónicos como por exemplo o Diatrizoato. Os de **segunda geração ou de baixa osmolaridade** (500 a 850 mOsm/Kg) que, apesar do nome, só o são em relação aos de primeira geração, têm na verdade uma osmolaridade superior à do plasma. Um total de oito monómeros não-iónicos Iohexol (*Omnipaque*®), o Iopamidol (*Isovue*®), o Ioxilan (*Oxilan*®), a Iopramida (*Ultravist*®), o Ioversol (*Optiray*®), o Iomeprol, o Iopentol e o Iobiditrol e um dímero iónico (Ioxaglate - *Hexabrix*®) estão aprovados para uso intravascular (a sua utilização varia de país para país). Por fim, os contrastes mais recentes são **iso-osmolaes** (290 mOsm/Kg). Estes sim, possuem a mesma osmolaridade do plasma. O único actualmente disponível no mercado é um dímero não iónico, o **Iodixanol** (*Visipaque*®)^{19,39}.

A via de administração do contraste é importante. Parece que o meio de contraste é menos nefrotóxico quando administrado por via intravenosa do que por via intra-arterial, ao nível das artérias renais ou na aorta proximal até à origem dos vasos renais. A concentração renal aquando da administração arterial do meio de contraste é muito mais elevada e as injeções intra-arteriais tendem a ser repetidas

durante o procedimento, daí a maior nefrotoxicidade dessa via de administração⁴⁰.

Os estudos comprovaram uma menor incidência de NC com os contrastes iso ou de baixa osmolaridade em relação aos hiper-osmolaes, em doentes com IRC pré-existente e aos quais o contraste foi administrado intra-arterialmente³⁵. Por outro lado esse benefício não foi provado nos doentes com função renal normal, com ou sem diabetes e naqueles que receberam o contraste intravenoso⁴¹.

Por outro lado, há vários estudos que compararam os contrastes de baixa osmolaridade com o contraste iso-osmolar iodixanol. Os estudos aleatorizados e controlados *Nephric*⁴² e *Recover*⁴³ mostraram uma incidência significativamente superior de NC com a utilização de Iohexol e Ioxaglate, respectivamente, em relação ao Iodixanol. Uma meta-análise de 16 ensaios controlados e duplamente cegos, comparou o iodixanol com outros agentes de baixa osmolaridade, num total de 2727 doentes. Verificou-se uma taxa significativamente mais baixa de NC com o iodixanol, sobretudo nos doentes de maior risco, isto é, nos indivíduos com IRC (creatinina $\geq 1,5$ mg/dl) e nos diabéticos com IRC⁴⁴. No entanto, não é consensual que todos os contrastes de baixa osmolaridade sejam igualmente nefrotóxicos. As comparações de diversos estudos sugerem diferenças no potencial de nefrotoxicidade entre os vários monómeros¹⁹. Assim, três estudos que compararam o Iopamidol ou a Iopromida não encontraram diferenças estatisticamente significativas. Há ainda um estudo comparativo recente com o Iomeprol em que se verificou uma incidência significativamente maior de NC com o Iodixanol⁸. São necessários estudos adicionais para mostrar diferenças consistentes entre os vários meios de baixa osmolaridade.

Globalmente, o agente iso-osmolar **Iodixanol** parece reduzir o risco de NC em doentes de elevado risco, comparativamente aos de baixa osmolaridade. Esta constatação pode ser explicada pela maior diurese osmótica provocada pelos contrastes de baixa osmolaridade, que pode aumentar o trabalho dos túbulos medulares e induzir isquémia na medula renal e depleção de volume com activação de hormonas vasorreguladoras⁵.

Os doentes de elevado risco devem fazer o menor volume possível de contraste. Se possível deve administrar-se menos de 5 ml/kg divididos pela creatinina sérica (mg/dl), porque parece que a administração de volumes de contraste superiores está associada a maior incidência de NC, com necessidade de instituir prótese renal⁴⁵.

Profilaxia Farmacológica

Vários estudos avaliaram o papel de diferentes terapias

farmacológicas pelo seu potencial papel no contrabalancear dos mecanismos que se acredita serem responsáveis pela lesão renal associada ao contraste, isto é, a vasoconstrição renal e o *stress* oxidativo induzido pelo contraste. Contudo, à excepção de alguns agentes anti-oxidantes, nenhum outro fármaco apresentou evidência suficiente que confirmasse um benefício consistente da sua utilização.

A molécula de N-Acetilcisteína (NAC) é o fármaco mais consensual e parece reduzir a nefrotoxicidade dos meios de contraste através dos seus efeitos anti-oxidantes. Trata-se da forma acetilada do aminoácido L-cisteína e há muito que é utilizada clinicamente como um mucolítico e no tratamento da intoxicação por Paracetamol. O facto de ser uma fonte abundante de grupos sulfidril, actua como captadora de radicais livres e, indirectamente, actua também através da produção de Glutatião⁴⁶. Além disso, verificou-se que tem efeitos vasodilatadores directos nos vasos renais, contribuindo para uma melhoria da hemodinâmica renal⁴⁸.

Da revisão de vários ensaios clínicos controlados e randomizados efectuada por Reddan et al⁸, seis demonstraram um benefício claro da administração de NAC, um mostrou um benefício marginal a favor e outro encontrou uma desvantagem significativa no uso desse fármaco. Outros quinze não detectaram diferença na incidência de NC e noutro não foi efectuada comparação estatística. Diferenças no tipo e volume do meio de contraste, definição de NC, selecção dos doentes, tipo de intervenção, regimes de hidratação aplicados, dose e via de administração (intravenosa versus oral), bem como a programação do procedimento (urgente versus electivo), podem ter contribuído para a heterogeneidade da análise dos diferentes estudos⁵. Em relação à dose, alguns autores preferem fazê-lo na dose 1200 mg duas vezes por dia, no dia antes e no dia do procedimento, baseados nos benefícios observados no ensaio REMEDIAL³¹.

O benefício da NAC intravenosa em doentes aos quais, por necessidade emergente de um procedimento com contraste, não podem fazê-la no dia anterior, é controverso. Há um ensaio clínico que não encontrou benefício na terapia intravenosa (IV)⁴⁸ e outros dois^{49,50} mostraram um benefício significativo. Dado a falta de evidência convincente do benefício e de potencial risco de reacções anafiláticas, não se recomenda o uso rotineiro de NAC *intravenosa* para a prevenção da NC. No entanto, a fazer-se NAC IV num doente de risco sugere-se fazer um *bólus* IV de 600 mg pré-procedimento emergente e depois 1200 mg 12/12 h durante dois dias, à semelhança do que foi feito por Marenzi et al⁵⁰.

Spargias et al investigou o impacto do Ácido Ascórbico por via oral num estudo aleatorizado, duplamente cego e com controlo placebo e concluiu que esse anti-oxidante diminuía significativamente a incidência de NC⁵¹. Contudo quando adicionado à NAC, o Ácido Ascórbico não mostrou qualquer efeito benéfico adicional comparativamente à utilização da NAC isoladamente³¹.

A Trimetazidina foi inicialmente descrita como um agente anti-ischémico. Estudos posteriores demonstraram, contudo, que a trimetazidina exerce uma actividade anti-oxidante potente na lesão isquémia-reperusão do miocárdio, rim e fígado. Há apenas um estudo controlado e aleatorizado com este fármaco, em 82 doentes com IRC ligeira submetidos a procedimentos coronários electivos. Verificou-se que a incidência de NC foi significativamente inferior nos doentes que receberam esse fármaco⁵². O potencial de utilização da trimetazidina na prevenção deve então ser analisado em estudos prospectivos de maior dimensão para comprovar a sua utilidade.

Foi sugerido também que as estatinas podiam reduzir a NC pelos seus efeitos benéficos na função endotelial, na estabilidade da placa de ateroma, nas vias inflamatórias e no *stress* oxidativo^{5,13}. Um estudo retrospectivo de 1002 doentes IRC submetidos a angiografia coronária sugeriu que o risco de NC era inferior nos doentes em que uma estatina foi iniciada imediatamente antes do procedimento⁵³. Um outro estudo de um grande registo de intervenções coronárias percutâneas que incluiu 29409 doentes também confirmou essa conclusão⁵⁴. No entanto, no estudo prospectivo PROMISS⁵⁵, com 247 doentes, em que foi efectuada um pré-tratamento com sinvastatina 40 mg bid no dia antes do procedimento e a mesma dose no dia do mesmo, em doentes com IRC prévia, que foram submetidos a angiografia coronária, verificou-se que não houve uma diminuição significativa da deterioração da função renal em comparação com o grupo placebo. Outros estudos prospectivos verificaram que o tratamento crónico prévio com estatinas antes da exposição a um meio de contraste diminuía significativamente a taxa de NC⁵⁶⁻⁵⁸. Assim e como não há ainda evidência suficiente que suporte o uso de estatinas antes de procedimentos radiológicos em doentes nos quais esses fármacos não estão de outro modo indicados, são necessários estudos adicionais⁵.

A Teofilina e a Aminofilina (antagonistas não selectivos dos receptores da adenosina) têm o potencial de reduzir a NC por antagonismo da vasoconstrição mediada pela adenosina, cuja secreção intra-renal é estimulada pelo contraste^{5,19}. Apesar de uma meta-análise de sete ensaios clínicos incluindo 480 doentes sugerir um efeito benéfico da teofilina⁵⁹, mais estudos são necessários para determinar

a sua eficácia, segurança e utilidade. Os benefícios têm de ser pesados em relação a potenciais reacções adversas da teofilina, particularmente em doentes com cardiopatia isquémica^{5,19}. A aminofilina, por outro lado, não demonstrou qualquer benefício⁶⁰.

Dado o potencial papel dos efeitos hemodinâmicos induzidos pelos meios de contraste, vários fármacos com efeito vasodilatador foram testados. No entanto, pequenos estudos aleatorizados com a dopamina, fenoldopam, ANP, Bloqueadores dos canais de cálcio, prostaglandina E1 ou com antagonista não selectivo do receptor da endotelina não mostraram redução na taxa de NC comparativamente à fluidoterapia, sendo esse último inclusivamente deletério^{5,13,19}.

Terapias substitutivas da função renal

Apesar da hemodiálise poder efectivamente remover o contraste da circulação, a utilização dessa técnica nos doentes com IRC não mostrou reduzir as taxas de NC, podendo mesmo contribuir para uma maior incidência^{24,61}. Esta aparente incongruência pode ser resultado da activação de reacções inflamatórias, processos de coagulação e libertação de substâncias vaso-activas durante a diálise que podem induzir hipotensão aguda. Além disso, a instabilidade hemodinâmica, devida à ultrafiltração e às trocas osmóticas de fluidos entre o compartimento intravascular e os compartimentos intersticial e intracelular, é frequentemente observada durante a hemodiálise. Assim, a hipovolémia pode induzir hipoperfusão renal, vasoconstrição e lesão isquémica. Uma terceira razão pode ser o facto de a lesão renal poder ocorrer rapidamente após a administração de contraste antes de se iniciar a hemodiálise⁵.

Há um estudo que sugeriu um possível benefício da hemodiálise profiláctica em doentes com doença renal severa, isto é, TFG <15 ml/min⁶². Nesse estudo o grupo que fez hemodiálise profiláctica teve depurações de creatinina significativamente superiores ao quarto dia, menor necessidade de hemodiálise temporária, menor período de internamento e menor taxa de necessidade de diálise crónica após a alta. De facto, o menor risco de necessidade de diálise crónica no grupo da hemodiálise profiláctica parece ter sido devido à prevenção da perda de apenas alguns ml/min de filtrado glomerular pela remoção de contraste. Assim, em doentes com doença renal tão avançada, a preservação de mesmo uma pequena quantidade de função renal pode atrasar a necessidade de iniciar hemodiálise crónica. Neste sentido, alguns autores recomendam em doentes IRC estágio 5 a hemodiálise profiláctica se o doente tiver um acesso funcionante, não

se recomendando a colocação de um acesso temporário³⁹. A hemofiltração (HF) é uma técnica dialítica que permite a remoção efectiva de fluidos e solutos com maior controlo do volume e maior estabilidade hemodinâmica que a hemodiálise, havendo evidência que oferece protecção contra a NC em doentes de alto risco⁶³. Os mecanismos envolvidos no efeito profilático da hemofiltração ainda não são claros. Há dois estudos com a hemofiltração de um grupo de investigadores Italiano. No primeiro, 114 doentes com uma creatinina sérica média de 3,0 mg/dl, que necessitaram de intervenção coronária, foram divididos em dois grupos: um recebeu solução salina isotónica (1 ml/kg/hora) e o segundo realizou hemofiltração que começou 4 a 8 horas antes do procedimento e se prolongou por 18-24 horas após o procedimento. Verificou-se que os doentes no grupo da hemofiltração tiveram taxas significativamente inferiores de NC, necessidade de diálise e menor mortalidade ao fim de um ano⁶³. Um segundo estudo comparou a realização de HF apenas pós-contraste e a realização de HF pré e pós contraste e concluiu-se que nesta última a incidência de NC era significativamente inferior⁶⁴. Assim, demonstrou-se que para obter um total benefício desta técnica, uma sessão pré-procedimento é fundamental. Temos, no entanto, sempre de pensar que a remoção da creatinina pela hemofiltração pode explicar a baixa frequência de elevação da creatinina e com isso diminuir artificialmente a incidência de NC⁵.

A aplicabilidade destes achados não é clara. A hemofiltração é cara, logisticamente complicada, associada a riscos significativos e a sua eficácia comparada a outras estratégias menos dispendiosas não está bem estabelecida. Assim, não está recomendado o seu uso profilático³⁹.

Nos doentes já em diálise, em que o único risco é a possível sobrecarga de fluidos, atendendo aos volumes relativamente pequenos de meio de contraste, normalmente não se justifica antecipar eventual sessão de diálise¹⁹.

Outros

Aproximadamente 90% da metformina é eliminada pelos rins após 24 horas, mas a retenção do fármaco pode ocorrer nos indivíduos com insuficiência renal e há um potencial de acidose láctica fatal. De facto, a metformina não deve ser usada em doentes com insuficiência renal após o estágio 2, isto é, com TFG abaixo de 60 ml/min. O uso de meios de contraste em doentes tratados com metformina deve ser feito com cautela, uma vez que se ocorrer NC pode levar a retenção do fármaco e com isso desencadear o aparecimento de acidose láctica. Assim, recomenda-se

suspender esse fármaco até exclusão de NC¹⁹.

Os anti-inflamatórios não esteróides e os diuréticos devem ser suspensos por pelo menos 24 horas antes e depois da exposição a meios de contraste, pois podem potenciar a lesão renal^{13,22}.

CONCLUSÃO

A incidência de NC tem vindo a aumentar devido ao uso crescente de meios de contraste para procedimentos diagnósticos e terapêuticos em doentes cada vez mais idosos e com co-morbilidades associadas, tais como diabetes, insuficiência cardíaca e insuficiência renal. Uma vez que esta patologia é potencialmente prevenível, a estratificação do risco e medidas profiláticas são mandatórias, A prevenção pode ser feita com hidratação adequada, preferencialmente com bicarbonato de sódio isotónico (apesar de o seu efeito na prevenção de lesão renal aguda com necessidade de tratamento dialítico e na mortalidade ainda não ter sido inequivocamente demonstrado), uso de meios de contraste de baixa osmolaridade ou iso-osmolares, na quantidade mínima necessária, tratamento com NAC e suspendendo fármacos nefrotóxicos.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. The ACT Trial Investigators: Rationale, design, and baseline characteristics of the Acetylcystein for Contrast-Induced nephropathy (ACT) Trial: a pragmatic randomized controlled trial to evaluate the efficacy of acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Trials* 2009;10:38
2. RUDNICK M, FELDMAN H: Contrast-induced nephropathy: what are the true clinical consequences? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(1):263-272
3. HOU SH, BUSHINSKY DA, WISH JB, COHAN JJ, HARRINGTON JT: Hospital acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1993;74:243-8
4. NASH K, HAFEZ A, HOU S: Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:930-6
5. BARTORELLI A, MARENZI G: Contrast-induced nephropathy. *J Interv Cardiol* 2008;21(1):74-85
6. SCHWEIGER M, CHAMBERS C, DAVIDSON C et al: Prevention of contrast-induced nephropathy: recommendations for the high risk patient undergoing cardiovascular procedures. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69(1):135-140
7. PUCELIKOVA T, DANGAS G, MEHRAN R: Contrast-induced nephropathy. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;71(1):62-72.
8. REDDAN D, LAVILLE M, GAROVIC V: Contrast-induced nephropathy and its prevention: what do we really know from evidence-based findings? *J Nephrol* 2009; 22:333-351
9. RUDNICK MR, TUMLIN JA: Pathogenesis, clinical features and diagnosis of radiocontrast media-induced acute kidney injury (acute renal failure). UpToDate version 17.1. February 2009
10. TOPRAK O: Conflicting and new risk factors for contrast induced nephropathy. *J Urol* 2007;178(6):2277-83
11. MESCHI M, DETRENIS S, MUSINI S, STRADA E, SAVAZZI G: Facts and fallacies concerning the prevention of contrast medium-induced nephropathy. *Crit Care Med* 2006;34:2060-8
12. TUMLIN J, STACUL F, ADAM A et al: Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98:14K-20K
13. WONG GTC, IRWIN MG: Contrast-induced nephropathy. *Br J Anaesth* 2007;99(4):474-483
14. DOBROTA M, POWELL CJ, HOLTZ E, WALLIN A, VIK H: Biochemical and morphological effects of contrast media on the kidney. *Acta Radiol Suppl* 1995;399:196-203
15. PERSON PB, HANSELL P, LISS P: Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int* 2005;68:14-22
16. MCCULLOUGH PA, DANDBERG KR: Epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4(Suppl.5):1172-81
17. BOSTOM AG, KRONENBERG F, RITZ E: Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2140-4
18. LEVEY AS, STEVENS LA, SCHMID CH et al: A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604-612
19. THOMSEN HS, MORCOS SK, BARRET BJ: Contrast-Induced Nephropathy. The Wheel Has Turned 360 Degrees. *Acta Radiol* 2008;49:646-657
20. MCCARTY CS, BECKER JA: Multiple myeloma and contrast media. *Radiology* 1992;183:519-521
21. MEHRAN R, AYMONG ED, NIKOLSKY E 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;44:1393-9
22. BARRET BJ, PARFREY PS: Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med*. 2006;354:379-386
23. FINN WF: The clinical and renal consequences of contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(Suppl 1):i2-10
24. DERAY G: Dialysis and iodinated contrast media. *Kidney Int* 2006;69:S25-9
25. TRIVEDI HS, MOORE H, NASR S et al: A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2003;93:C29-C34
26. MUELLER C, BUERKLE G, BUETTNER HJ et al: Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002;162:329-336
27. WEISBORD SD, PALEVSKY PM: Prevention of contrast-induced nephropathy with volume expansion. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:273
28. 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
29. OZCAN EE, GUNERI S, AKDENIZ B et al: Sodium bicarbonate, N-acetylcysteine, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a comparison of 3 regimens for protecting contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary procedures: a single-center prospective controlled trial. *Am Heart J* 2007;154:539-544

30. RECIO-MAYORAL A, CHAPARRO M, PRADO B et al: The reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention: the RENO Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1283-8
31. BRIGUORI C, AIROLDI F, D'ANDREA D et al: Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007;115:1211-7
32. MASUDA M, YAMADA T, MINE T et al: Comparison of usefulness of sodium bicarbonate versus sodium chloride to prevent contrast-induced nephropathy in patients undergoing an emergent coronary procedure. *Am J Cardiol* 2007;100:781-6.
33. BRAR SS, SHEN AY, JORGENSEN MB et al: Sodium bicarbonate versus sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:1038-46
34. MAIOLI M, TOSO A, LEONCINI M et al: Sodium bicarbonate versus saline for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:599-604
35. NAVANEETHAN SD, SINGH S, APPASAMY S et al: Sodium Bicarbonate Therapy for Prevention of Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;53:617-627
36. BRAR SS, SWAPNIL H, DANGAS G et al: Sodium Bicarbonate for the Prevention of Contrast Induced Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1584-92
37. HOSTE EA, DE WAELE JJ, GEVAERT SA et al: Sodium bicarbonate for prevention of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(3):747-758
38. BOURIN M, JOLLIET P, BALLEREAU F: An overview of the clinical pharmacokinetics of x-ray contrast media. *Clin Pharmacokinet* 1997;32:180-193
39. RUDNICK MR, TUMLIN JA.: Prevention of radiocontrast media-induced acute kidney injury (acute renal failure). UpToDate version 17.1. February 2009
40. KATZBERG R, BARRET B: Risk of contrast-induced nephropathy with the intravenous administration of iodinated contrast media. *Radiology* 2007;243:622-8
41. BARRET BJ, CARLISLE EJ: Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993;188:171-8
42. ASPELIN P, AUBRY P, FRANSSON SG, STRASSER R, WILLENBROCK R, BERG KJ: Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003;348:491-9
43. JO SH, YOUN TJ, KOO BK et al: Renal toxicity evaluation and comparison between Visipaque (iodixanol) and Hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:924-930
44. MCCULLOUGH PA, BERTRAND ME, BRINKER JA, STACUL F: A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:692-699
45. GOLDFARB S, MCCULLOUGH PA, MCDERMOTT J, GAY S: Contrast-induced acute kidney injury: specialty-specific protocols for interventional radiology, diagnostic computed tomography radiology and interventional cardiology. *Mayo Clin Proc* 2009;84(2):170-9
46. KELLY GS: Clinical applications of N-acetylcysteine. *Altern Med Rev* 1998;3:114-127
47. FISHBANE S, DURHAM JH, MARZO K, RUDNICK M: N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:251-260
48. 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
49. BAKER CS, 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;41:2114-8
50. MARENZI G, ASSANELLE, MARANA I et al: N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 2006;354:2773-82
51. SPARGIAS K, ALEXOPOULOS E, KYRZOPOULOS S et al: Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 2004;110:2837-42.
52. ONBASILI AO, YENICERIGLU Y, AGAOGLU P et al: Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary procedures. *Heart* 2007;93:698-702
53. ATTALLAH N, YASSINE L, MUSIAL J et al: The potential role of statins in contrast nephropathy. *Clin Nephrol* 2004;62:273-8
54. KHANAL S, ATTALLAH N, SMITH DE et al: Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: An analysis of contemporary percutaneous interventions. *Am J Med* 2005;118:843-9
55. JO SH, KOO BK, PARK JS et al: Prevention of radiocontrast medium-induced nephropathy using short-term high-dose simvastatin in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography (PROMISS) trial--a randomized controlled study. *Am Heart J* 2008;155(3):499.e1-8
56. YOSHIDA S, KAMIHATA H, NAKAMURA S et al: Prevention of contrast-induced nephropathy by chronic pravastatin treatment in patients with cardiovascular disease and renal insufficiency. *J Cardiol* 2009;54(2):192-8
57. ZHAO JL, YANG YJ, ZHANG YH et al: Effect of statins on contrast-induced nephropathy in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Int J Cardiol*. 2008;126(3):435-6
58. PATTI G, NUSCA A, CHELLO M et al: Usefulness of statin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy and to improve long-term outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2008;101(3):279-285
59. IX JH, MCCULLOCH CE, CHERTOW GM: Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: A meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2747-53
60. SHAMMAS NW, KAPALIS MJ, HARRIS M, MCKINNEY D, COYNE EP: Aminophylline does not protect against radiocontrast nephropathy in patients undergoing percutaneous angiographic procedures. *Invasive Cardiol* 2001;13:738-740
61. VOGT B, FERRARI P, SCHONHOLZER C et al: Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001;111:692-8
62. LEE PT, CHOU KJ, LIU CP et al: Renal protection for coronary angiography in advanced renal failure patients by prophylactic hemodialysis. A randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1015-20
63. MARENZI G, MARANA I, LAURI G et al: The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003;349:1331-8
64. MARENZI G, LAURI G, CAMPODONICO J et al: Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med* 2006;119:155-162

