

Nefropatia de contraste após intervenção coronária percutânea. A propósito de um caso [29]

CATARINA S. SOUSA, MÓNICA MENDES PEDRO, FAUSTO J. PINTO

Instituto Cardiovascular de Lisboa, Lisboa, Portugal
Centro de Cardiologia da Universidade de Lisboa (CCUL), Lisboa, Portugal

Rev Port Cardiol 2009; 28 (3): 309-321

RESUMO

A angiografia e intervenção percutânea coronária/vascular têm permitido a identificação e tratamento de lesões vasculares com impacto positivo na qualidade de vida e prognóstico do doente. No entanto, a administração de contraste intravascular representa a terceira causa de insuficiência renal aguda hospitalar condicionando uma importante taxa de morbi-mortalidade. Os autores descrevem um caso de um doente diabético sem patologia renal significativa prévia, que desenvolve um quadro de deterioração renal aguda oligúrica com necessidade de diálise, após a exposição a contraste durante uma intervenção percutânea coronária. A propósito deste caso foi feita uma revisão do impacto, factores de risco e medidas profiláticas da nefropatia de contraste.

Palavras-Chave

Nefropatia de contraste; Insuficiência renal aguda; Angiografia coronária.

ABSTRACT

Contrast-induced nephropathy following percutaneous coronary intervention: case report

Angiography and percutaneous coronary and other vascular interventions are crucial for the diagnosis and treatment of vascular lesions, with a positive impact on patients' quality of life and prognosis.

However, the use of intravascular contrast agents is the third leading cause of acute renal failure, accounting for considerable morbidity and mortality.

The authors describe the case of a diabetic patient with no significant prior renal disease who developed severe oliguric acute renal failure requiring dialysis after the use of contrast for a percutaneous coronary intervention. The impact, risk factors and prophylaxis of contrast-induced nephropathy are reviewed.

Key words

Contrast-induced nephropathy; Acute renal failure; Coronary angiography.

INTRODUÇÃO

A nefropatia provocada por meios de contraste iodados (utilizada em técnicas como a angiografia e a tomografia computadorizada) é a terceira

INTRODUCTION

Nephropathy induced by iodinated contrast media (as used in techniques such as angiography and computed tomography) is the

causa de insuficiência renal aguda hospitalar⁽¹⁾ e representa um importante peso na morbimortalidade destes doentes.

Os doentes com insuficiência renal já conhecida previamente ou doentes diabéticos apresentam um risco acrescido de incidência desta entidade.

A intervenção percutânea coronária permite diagnosticar e muitas vezes tratar a doença coronária, embora à custa, por vezes, da degradação da função renal do doente, por fenómenos relacionados com o próprio contraste, ateroembolismo ou queda da hemoglobina durante o procedimento.

Os autores descrevem o caso de um doente diabético com valor de creatinemia normal pré-intervenção que desenvolveu insuficiência renal aguda oligúrica, com necessidade de técnica dialítica contínua, após intervenção coronária percutânea.

CASO CLÍNICO

Trata-se de um homem de 65 anos, raça caucasiana, internado para realização de coronariografia electiva.

Dos antecedentes pessoais destaca-se história de hipertensão arterial, diabetes *mellitus* tipo 2 e ex-fumador, submetido a endarterectomia carotídea direita 3 anos antes, no decurso da qual fez um enfarte sem elevação do segmento ST com evolução em classe Killip III tendo feito terapêutica médica com controle e estabilização da situação clínica. Realizou angioplastia percutânea da artéria íliaca esquerda 2 anos antes e apresentava aneurisma da aorta abdominal em vigilância. Encontrava-se medicado em ambulatório com clopidogrel, ácido acetilsalicílico (AAS), furosemido, mononitrato de isossorbido, carvedilol, perindopril, pravastatina, metformina e omeprazole.

Clinicamente bem até 2 meses antes do actual internamento quando iniciou quadro de precordialgia de esforço pelo que realizou cintigrafia de perfusão miocárdica que revelou isquémia da parede anterior, com função sistólica conservada.

Foi submetido a coronariografia que revelou doença coronária de 2 vasos: lesão suboclusiva do segmento proximal da descendente anterior (DA) e oclusão total da coronária direita proximal.

third leading cause of in-hospital acute renal failure⁽¹⁾, accounting for considerable morbidity and mortality.

Patients with a history of renal failure and those with diabetes are at a higher risk for this entity.

Percutaneous coronary intervention (PCI) is crucial in diagnosing and often in treating coronary artery disease, but it can sometimes result in renal dysfunction caused by the contrast agents used, atheroembolism and a fall in hemoglobin levels during the procedure.

The authors describe the case of a diabetic patient with normal creatinine levels prior to the intervention who developed severe oliguric acute renal failure requiring continuous dialysis following PCI.

CASE REPORT

A 65-year-old man, white, was admitted for elective coronary angiography. He was an ex-smoker and his personal history included hypertension, type 2 diabetes, and a right carotid endarterectomy performed three years earlier, during which he suffered a non-ST elevation myocardial infarction, evolving to Killip class III. Following medical therapy, the clinical situation was controlled and stabilized. He had also undergone percutaneous angioplasty of the left iliac artery two years previously and had an abdominal aorta aneurysm, which was being monitored. He was medicated as an outpatient with clopidogrel, aspirin, furosemide, isosorbide mononitrate, carvedilol, perindopril, pravastatin, metformin and omeprazole.

He had been clinically well until two months before the current hospitalization, when he began experiencing chest pain on exertion; myocardial perfusion scintigraphy was performed, which revealed anterior wall ischemia with preserved systolic function.

Coronary angiography showed two-vessel coronary artery disease, with a subocclusive lesion of the proximal segment of the left anterior descending (LAD) and total occlusion of the proximal right coronary artery. Ventriculography revealed posterobasal hypokinesia and good global systolic function.

The patient underwent PCI and a drug-eluting stent was implanted in the LAD, with a good

A ventriculografia revelou hipocinésia postero basal e boa função sistólica global.

Foi submetido a intervenção coronária percutânea (ICP) com implantação de *stent* revestido na DA com bom resultado angiográfico final. No total foram administrados 250 cc de contraste isoosmolar.

Da avaliação analítica pré-procedimento destaca-se hemoglobina de 11.9 g/dL e creatinemia de 1,2 mg/dL o que de acordo com a fórmula de Crockford-Gault para cálculo do clearance de creatinina corresponde a 61 mL/min (peso do doente = 70Kg) – *Quadro I*.

Ainda assim iniciou protocolo de perfusão com bicarbonato de sódio, hidratação oral e N-acetilcisteína.

A avaliação analítica seriada pós procedimento mostra, então, uma redução do valor da hemoglobina (justificando-se pela ligeira perda de sangue durante o procedimento e da presença de uma pequeno hematoma inguinal) e um agravamento progressivo da creatinemia – *Quadro I*.

Quadro I. Valores laboratoriais antes e após a intervenção percutânea coronária (ICP).

| | Pré ICP | D1 | D2 | D3 |
|---------------------------------------|---------|-----|------------------|-----|
| Hemoglobina (g/dL) | 11,9 | 8,9 | 9,3 (fez 1 U-CE) | 8,8 |
| Creatininemia (mg/dL) | 1,2 | 2,1 | 3,8 | 4,9 |
| Ureia (mg/dL) | 59 | 75 | 103 | 125 |
| Clearance creatinina* (ml/min) | 61 | 35 | 19 | 15 |

U-CE: unidade de concentrado de eritrócitos

*Clearance de creatinina – calculada de acordo com a fórmula de Crockford-Gault.

Progressivamente assiste-se à instalação de um quadro de oligoanúria, acidose metabólica e sinais de congestão venosa pulmonar marcados até 2/3 inferiores dos 2 hemitoraces, refractários à terapêutica diurética. Iniciou-se então terapêutica de substituição renal contínua enquanto se procedia à correcção da anemia e manutenção do bicarbonato de sódio e diuréticos.

A técnica dialítica foi mantida durante 24 horas – entretanto, a diurese espontânea do doente é retomada com entrada posterior em poliúria.

Os valores analíticos correspondentes à função renal foram melhorando e à data de alta a creatininemia era de 2,1 mg/dL.

final angiographic result. During the procedure, a total of 250 cc of iso-osmolar contrast was administered.

Laboratory assessment prior to the procedure showed hemoglobin of 11.9 g/dl and serum creatinine of 1.2 mg/dl, corresponding to creatinine clearance of 61 ml/min (patient's weight = 70 kg) as calculated by the Cockcroft-Gault formula (*Table I*). Even so, a perfusion protocol with sodium bicarbonate, oral hydration and N-acetylcysteine was used.

Serial laboratory tests following the procedure then showed reduced hemoglobin (explained by the slight blood loss during the procedure and the presence of a small inguinal hematoma) and a progressive rise in serum creatinine (*Table I*).

Table I. Laboratory values before and after percutaneous coronary intervention.

| | Before PCI | D1 | D2 | D3 |
|---------------------------------|------------|-----|------|-----|
| Hemoglobin (g/dl) | 11.9 | 8.9 | 9.3* | 8.8 |
| Creatinine (mg/dl) | 1.2 | 2.1 | 3.8 | 4.9 |
| Urea (mg/dl) | 59 | 75 | 103 | 125 |
| Creatinine clearance** (ml/min) | 61 | 35 | 19 | 15 |

* One unit of RBCs administered. ** Creatinine clearance calculated by the Cockcroft-Gault formula

A setting of oliguria and metabolic acidosis was observed, together with signs of marked pulmonary venous congestion in the inferior two-thirds of both hemithoraxes, refractory to diuretics. Continuous renal replacement therapy was instituted while measures were taken to correct the anemia and sodium bicarbonate and diuretics were continued.

Dialysis was maintained for 24 hours, with the patient regaining spontaneous diuresis and subsequently developing polyuria.

Laboratory values of renal function progressively improved and serum creatinine was 2.1 mg/dl at discharge.

The patient was discharged clinically improved and was referred to the nephrology outpatient clinic, medicated with clopidogrel, aspirin, losartan, amlodipine, captopril, simvastatin, omeprazole, gliclazide and acarbose (metformin was permanently discontinued).

O doente teve alta clinicamente melhorado e referenciado à consulta de Nefrologia medicado com clopidogrel, AAS, losartan, amlodipina, captopril, simvastatina, omeprazole, gliclazida e acarbose (a metformina foi definitivamente suspensa).

DISCUSSÃO

No caso acima descrito verificou-se um agravamento muito importante e dramático da função renal de um doente diabético sem alteração significativa da função renal pré-procedimento, embora com patologia e história vascular carregada, após ter sido submetido a coronariografia, ventriculografia e intervenção coronária percutânea. Apesar da hidratação pré-procedimento e da introdução da N-acetilcisteína a função renal do doente deteriorou-se após administração do contraste. Para além disso, para esta situação podem também ter contribuído o próprio agravamento da anemia e eventualmente o fenómeno de ateroembolismo, em particular num doente com a patologia vascular prévia. Este caso demonstra que a administração de contraste mesmo em doentes com função renal aparentemente conservada e apesar dos cuidados pré-administração do mesmo, pode ter impacto significativo na função renal e na morbidade intra-hospitalar.

NEFROPATIA DE CONTRASTE

A insuficiência renal aguda provocada por meios de contraste é responsável por cerca de 11% dos casos de insuficiência renal adquirida no hospital⁽²⁾.

Nos doentes expostos ao contraste a percentagem de doentes afectados é de 2%⁽³⁾. Esta percentagem pode atingir os 20-30% se considerarmos a população de doentes com insuficiência renal crónica e com diabetes *mellitus*.

A nefropatia de contraste (NC) é geralmente definida⁽⁴⁾ como um aumento da creatininemia superior a 0,5 mg/dL (superior a 44 µmol/L) ou um aumento de pelo menos 25% em relação ao valor basal nas 48 horas após administração do contraste. A creatininemia começa a aumentar às 48-72 horas⁽⁵⁾, o pico ocorre aos 3-5 dias após

DISCUSSION

In the case reported there was a dramatic and severe deterioration of renal function in a diabetic patient with no significant renal disease prior to PCI, although with a significant history of vascular problems, having undergone coronary angiography, ventriculography and PCI. Despite hydration prior to the procedure and use of N-acetylcysteine (NAC), the patient's renal function deteriorated following administration of the contrast medium. Worsening anemia and possibly atheroembolism may have contributed to this situation, particularly given the patient's history of vascular disease. This case demonstrates that even in patients with apparently preserved renal function and with appropriate precautions being taken prior to administration, contrast agents can have a significant impact on renal function and in-hospital morbidity.

CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY

Contrast-induced acute renal failure is responsible for around 11% of cases of renal failure during hospitalization⁽²⁾.

Among patients exposed to contrast agents, 2% are affected⁽³⁾, rising to 20-30% in patient populations with chronic renal failure or diabetes.

Contrast-induced nephropathy (CIN) is usually defined⁽⁴⁾ as an increase in serum creatinine of over 0.5 mg/dl (44 µmol/l) or at least a 25% increase over baseline values within 48 hours of contrast administration. Creatinine levels start to rise within 48-72 hours⁽⁵⁾, peaking between 3-5 days after administration and returning to baseline levels 3-5 days later.

Risk factors

The most important risk factor for CIN is pre-existing renal dysfunction⁽⁵⁾ (creatinine clearance of less than 60 ml/min/1.73 m²). Other major risk factors include:

- advanced age
- left ventricular dysfunction (ejection fraction <40%)
- hypertension
- diabetes
- cirrhosis of the liver⁽⁶⁾.

It should be noted that diabetes in patients

a administração do contraste e retorna ao valor basal 3-5 dias depois.

Marcadores de risco

O factor de risco mais importante para o aparecimento da NC é a disfunção renal pré-existente⁽⁵⁾ (clearance de creatinina inferior a 60 ml/min/1.73 m²). Outros factores de risco igualmente importantes são:

- Idade avançada
- Disfunção ventricular esquerda (fracção de ejeção inferior a 40%)
- Hipertensão arterial
- Diabetes *mellitus*
- Cirrose hepática⁽⁶⁾

Salienta-se ainda que a presença de diabetes mellitus em doentes com insuficiência renal crónica ligeira a moderada tem uma repercussão significativa na incidência de NC que já não se verifica na insuficiência renal grave⁽⁷⁾.

Os factores de risco modificáveis que podem igualmente contribuir para o aparecimento de NC são⁽¹⁾ a instabilidade hemodinâmica, o estado prévio de hidratação, o tipo e a quantidade de contraste usado, o uso recente de contraste, a utilização de fármacos nefrotóxicos como é o caso dos anti-inflamatórios não esteróides (AINE) ou os inibidores da enzima de conversão da angiotensina^(4,7).

Os vários factores de risco actuam de forma sinérgica.

Os doentes transplantados renais e cardíacos devem ser considerados de alto risco para a nefropatia de contraste⁽⁸⁾.

Marenzi et al⁽⁹⁾ estudaram a incidência de nefropatia de contraste em 208 doentes submetidos a ICP primária por enfarte com elevação do segmento ST. A NC ocorreu em 19% dos doentes: se se considerar os doentes com clearance de creatinina superior ou igual a 60 ml/min/1.73 m² a percentagem desce para 13%, enquanto que os que apresentavam *clearance* de creatinina <60 mL/min a percentagem foi de 40%. Por outro lado, os autores identificaram as variáveis independentes para o desenvolvimento de NC em doentes submetidos a ICP primária: idade superior ou igual a 75 anos, enfarte anterior, uso de pelo menos 300 mL de contraste, uso de balão intra-aórtico e um tempo de reperfusão superior ou igual a 6 horas.

with mild to moderate chronic renal failure has a greater impact on the incidence of CIN than severe renal failure alone⁽⁷⁾.

Modifiable risk factors that can also contribute to the development of CIN⁽¹⁾ are hemodynamic instability, previous hydration status, type and quantity of contrast used, recent contrast administration, and use of nephrotoxic agents such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and angiotensin-converting enzyme inhibitors^(4,7).

The various risk factors act in synergy.

Kidney and heart transplant patients should be considered at high risk for contrast nephropathy⁽⁸⁾.

Marenzi et al.⁽⁹⁾ studied the incidence of CIN in 208 patients undergoing primary angioplasty for ST-segment myocardial infarction. CIN occurred in 19% of the patients; among those with creatinine clearance of ≥ 60 ml/min/1.73 m², the percentage fell to 13%, while in those with creatinine clearance of <60 ml/min, it rose to 40%. In addition, the authors identified the following independent variables for development of CIN in patients undergoing primary PCI: age ≥ 75 years, anterior infarction, use of at least 300 ml of contrast, use of intra-aortic balloon pump, and reperfusion time of ≥ 6 hours.

Pathophysiology

Patients who develop CIN have a reduced number of nephrons. The contrast agents used in angiography and computed tomography act on two levels:

1) Release of adenosine, endothelin and other vasoconstrictors, leading to intrarenal vasoconstriction for several hours, which in turn leads to medullary hypoxia and renal tubular cell apoptosis;

2) Cell damage caused directly by the contrast, renal tubular cells being subjected to prolonged exposure to the contrast agent due to the stasis resulting from vasoconstriction.

Other factors not directly related to the contrast medium but to the procedure or the clinical situation, such as sustained hypotension, anemia, atheroembolism or use of an intra-aortic balloon pump, can further aggravate renal damage.

Fisiopatologia

Os doentes que desenvolvem NC têm um número reduzido de nefrónios. Por outro lado, o contraste utilizado na angiografia ou tomografias computadorizadas actua a dois níveis:

1) leva à libertação de adenosina, endotelina e outros vasoconstritores o que conduz a uma vasoconstricção intra-renal mantida por várias horas o que leva a hipóxia medular e morte das células tubulares renais;

2) lesão directa celular pelo próprio contraste – as células tubulares renais estão muito tempo expostas ao contraste pela estase provocada pela vasoconstricção já referida.

Outros mecanismos não directamente relacionados com o contraste mas com os procedimentos em curso/situação clínica como a hipotensão arterial mantida, a anemia, o ateroembolismo ou o uso de balão intraaórtico podem agravar ainda mais a lesão renal.

Profilaxia da nefropatia de contraste

Uma das formas mais seguras de lidar com o problema da NC é através da sua prevenção. Todos os doentes devem ter um valor de creatininémia prévio ao procedimento.

O *National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*⁽¹⁰⁾ recomenda que em doentes estáveis seja utilizada a taxa de filtração glomerular calculada a partir da creatininémia. Duas fórmulas permitem calcular o clearance de creatinina – *Quadro II*.

Quadro II. Fórmulas que permitem o cálculo da clearance de creatinina (Cl.Creat.)

| | |
|--|---|
| | = [140-idade (anos)] x peso(Kg) |
| Fórmula de | [72x creatininémia (mg/dL)] |
| Crookford-Gault | Deve ainda se multiplicado por 0,85 se mulher ou 1,10 se raça negra |
| Modification of Diet in Renal Disease | =186 x creatininémia (mg/dL) x idade (anos) Deve ainda ser multiplicado por 0,742 se mulher e 1,21 se raça negra |

Nos doentes diabéticos^(1,6) medicados com metformina esta deve ser suspensa antes da exposição ao contraste ou enquanto a clearance da creatinina for inferior a 40 mL/min de forma a evitar a acidose láctica. Por outro lado, em doentes de elevado risco para NC também se deve suspender os AINE até que a função renal normalize⁽¹⁾.

Prophylaxis

It is important to prevent CIN occurring in the first place. All patients should be assessed for creatinine levels prior to the procedure.

The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative⁽¹⁰⁾ guidelines recommend that glomerular filtration rate based on serum creatinine should be used in stable patients. Two formulas are used to calculate creatinine clearance (*Table II*).

Table II. Formulas for calculating creatinine clearance

| | |
|--|---|
| | = [140-age (years)] x weight(Kg) |
| Cockcroft-Gault formula | [72x creatinine(mg/dL)] Multiply by 0.85 in female patients and by 1.10 in black patients |
| Modification of Diet in Renal Disease | =186 x creatinine (mg/dL) x age (years) Multiply by 0.742 in female patients and by 1.21 in black patients |

In diabetic patients^(1,6) metformin should be discontinued before exposure to contrast agents or as long as creatinine clearance is less than 40 ml/min, in order to prevent lactic acidosis. In patients at high risk for CIN, NSAIDs should also be discontinued until normalization of renal function⁽¹⁾.

Prophylaxis of CIN can be divided into four strategies, which are discussed below:

1. Volume expansion
2. Pharmacological therapy
3. Renal replacement therapy
4. Choice of contrast and dose.

1) Volume expansion

Volume expansion by administration of fluids is current practice prior to cardiac catheterization. However, to date no randomized controlled trials have been carried out that show that fluid therapy is beneficial in preventing CIN.

Oral hydration appears to be inferior to intravenous hydration⁽⁷⁾.

With regard to the choice of intravenous solution, Mueller et al.⁽¹¹⁾ demonstrated that isotonic crystalloid solutions (NaCl 0.9%) are more effective than hypotonic solutions (NaCl 0.45%), $p=0.04$. Diabetic patients, women and those receiving 250 ml or more of contrast medium showed the greatest benefit.

However, the largest study to date, the MEENA trial⁽¹²⁾, comparing saline and an isotonic solution of sodium bicarbonate, found

Em relação à profilaxia da NC pode ser dividida em 4 estratégias que iremos desenvolver de seguida:

1. Expansão da volémia
2. Estratégia farmacológica
3. Terapêutica de substituição renal
4. Contraste utilizado

1) Expansão da volémia

A expansão da volémia através da administração de fluidos é prática corrente pré-caterização cardíaca. No entanto, até hoje não foram realizados estudos aleatorizados e randomizados que mostrassem que a fluidoterapia tinha benefício em relação à não administração de soros na prevenção da NC.

A hidratação oral parece ser inferior à hidratação endovenosa⁽⁷⁾.

Em relação à escolha da solução endovenosa, Mueller⁽¹¹⁾ e colaboradores mostraram que as soluções cristalóides isotónicas (NaCl 0,9%) são mais efectivas que as hipotónicas (NaCl 0,45%) – $p=0,04$. Doentes com diabetes *mellitus*, mulheres e doentes submetidos a pelo menos 250 mL de contraste são aqueles onde se verificou maior benefício.

Por outro lado, em relação ao soro fisiológico *versus* a solução isotónica com bicarbonato de sódio o maior estudo realizado⁽¹²⁾, o estudo MEENA, não mostrou diferenças entre as duas estratégias.

Por outro lado, em 1999 Melissa Stevens⁽¹³⁾ mostrou haver um discreto benefício na profilaxia da NC quando se consegue atingir uma diurese de 150 mL/hora após a injeção de contraste, mantendo o volume intravascular constante (através de administração de soros).

Desta forma, em doentes de alto risco deve ser considerada a hidratação endovenosa com solução cristalóide (soro fisiológico ou bicarbonato de sódio) de forma a atingir uma diurese de 150 mL/hora após contraste. Ainda assim, mesmo aos indivíduos de baixo risco para NC deve ser aconselhado reforço hídrico oral antes e imediatamente após o procedimento.

2) Estratégia farmacológica

Foram vários os fármacos testados para diminuir a incidência da NC.

De entre eles destaca-se a N-acetilcisteína (NAC). Apesar de alguns estudos iniciais muito promissores (em doentes submetidos a TC

no difference between the two strategies.

In 1999, Stevens et al.⁽¹³⁾ demonstrated a slight benefit in preventing CIN when diuresis of 150 ml/hour can be achieved following injection of contrast, maintaining a constant intravascular volume through saline administration.

Thus, intravenous hydration with a crystalloid solution (sodium chloride or sodium bicarbonate) should be considered in high-risk patients to achieve diuresis of 150 ml/hour after contrast administration. Even in individuals at low risk for CIN, oral hydration before and immediately after the procedure is recommended.

2) Pharmacological therapy

Various drugs have been tested aimed at reducing the incidence of CIN, notably N-acetylcysteine. Although initial studies were very promising in patients undergoing abdominal CT, when its use was extended to patients administered intra-arterial contrast, the results were conflicting⁽¹⁴⁾. Recent meta-analyses appear to suggest some benefit from NAC^(6,15), although the findings should be treated with caution, given the heterogeneity of the results in individual studies.

NAC dosage varied between the different studies. Marenzi et al.⁽¹⁶⁾ concluded that it may have a dose-dependent effect on the incidence of CIN, since this was significantly lower in ST-elevation myocardial infarction patients undergoing primary angioplasty with higher doses (15% of those receiving 600 mg bid versus 8% of those receiving 1200 mg bid for 48 hours, $p<0.001$). The most effective dosage appears to be 1200 mg bid (oral) on the day before and the day after the procedure⁽⁸⁾.

The efficacy of theophylline has been less well documented. In 2005 Bagshaw and Gali⁽¹⁷⁾ carried out a meta-analysis of nine trials with 585 patients and found that theophylline may have a protective role against CIN, although this finding should be treated with caution given the heterogeneity of the results. In 2008, Kelly et al.⁽¹⁵⁾ concluded that although there was a reduction in risk for CIN, it was not significant.

Spargias et al.⁽³⁾ studied 231 patients undergoing coronary angiography with creatinine levels of ≥ 1.2 mg/dl, of whom 118 received ascorbic acid (3 g two hours before and 2 g in the evening and morning following the procedure) versus 113 who received placebo; the incidence

abdominal) quando se alargou o uso em doentes submetidos a contraste intra-arterial os resultados foram heterogêneos⁽¹⁴⁾. Metanálises recentes parecem sugerir alguma benefício da NAC^(6,15), embora os resultados devam ser interpretados cuidadosamente, dada a heterogeneidade dos resultados dos estudos individuais.

A dose de NAC variou nos vários estudos. Marenzi⁽¹⁶⁾ concluiu que pode haver um efeito dependente da dose de NAC na incidência de NC já que esta era significativamente menor nos doentes com enfarte com elevação do segmento ST submetidos a angioplastia primária que fizeram doses mais altas (15% nos doentes a fazer 600 mg bid *versus* 8% nos doentes que fizeram 1200 mg bid durante 48 horas – $p < 0.001$). A posologia que parece ser mais eficaz é a de 1200 mg bid (oral) no dia antes e no dia após o procedimento⁽⁸⁾.

A eficácia da teofilina está menos documentada. Bagshaw e Gali em 2005 realizaram uma metanálise⁽¹⁵⁾ que incluiu 9 ensaios com 585 doentes e verificaram que a teofilina podia ter um papel protector em relação à NC embora a interpretação devesse ser cautelosa dada a heterogeneidade dos resultados. Já em 2008, Kelly e colaboradores⁽¹⁷⁾ concluíram que embora se verificasse uma redução de risco de NC esta não era significativa.

Spargias⁽³⁾ estudou 231 doentes submetidos a angiografia coronária com creatinina igual ou superior a 1,2 mg/dL dos quais 118 receberam ácido ascórbico (3 gramas 2 horas antes e 2 gramas na noite e na manhã seguinte a procedimento) *versus* 113 que receberam placebo e a incidência de NC foi de 9% *versus* 20% ($p = 0,02$).

O fenodolpam, a dopamina e os antagonistas dos canais de cálcio não mostraram eficácia na redução da incidência de NC^(4,7,8).

Por outro lado, o furosemido e o manitol parecem agravar a incidência da insuficiência renal aguda após administração de contraste, provavelmente pela hipovolémia induzida^(7,8).

As estatinas têm um efeito importante na diminuição dos valores de LDL mas é cada vez mais demonstrado a sua importância como pleotrópico e como estabilizador endotelial. Um estudo retrospectivo de Khanal⁽¹⁸⁾ mostrou que o uso prévio de estatinas estava associado a uma menor incidência de NC.

Vários pequenos estudos⁽⁸⁾ publicados a

of CIN was 9% versus 20% ($p=0.02$).

Fenodolpam, dopamine and calcium channel blockers have not been shown to be efficacious in reducing the incidence of CIN^(4,7,8).

Furosemide and mannitol actually appear to increase the incidence of acute renal failure following contrast administration, probably by inducing hypovolemia^(7,8).

As well as their effect in reducing LDL cholesterol, the importance of the pleiotropic effect of statins and their role in stabilizing endothelium are increasingly recognized. A retrospective study by Khanal et al.⁽¹⁸⁾ showed that prior use of statins was associated with a lower incidence of CIN.

Various small studies⁽⁸⁾ on the use of statins during cardiovascular procedures have demonstrated a reduced incidence of acute renal failure, but the PROMISS study⁽¹⁹⁾ published in 2008 found that simvastatin (120 mg divided into 4 doses administered the evening before and on the day of the procedure) did not decrease CIN incidence or peak creatinine levels compared to placebo. Randomized controlled studies are therefore needed to clarify the role of statins in prophylaxis of CIN. It seems clear, however, that patients already taking statins should not discontinue them during the procedure.

3) Renal replacement therapy

Hemodialysis effectively reduces the volume of radiocontrast in the circulation⁽²⁰⁾.

Nevertheless, a meta-analysis published in 2006 by Cruz et al.⁽²¹⁾ demonstrated that, despite the differing results of studies on hemodialysis in patients exposed to radiocontrast media, there was no reduction in the incidence of CIN compared to groups receiving standard medical therapy.

However, in 2007 Lee et al.⁽²²⁾ published a study of 82 patients with advanced renal failure (mean creatinine clearance of 13 ml/min/1.73 m², maximum 25 ml/min/1.73 m²), in which hemodialysis after coronary angiography reduced acute deterioration of renal function.

Again, further studies are required to assess the role of hemodialysis in the prevention of CIN.

With regard to hemofiltration, there is some evidence⁽⁸⁾ suggesting that when performed 6 hours before and up to 12-18 hours after vascular procedures it reduces mortality and

propósito do uso de estatinas durante procedimentos cardiovasculares mostrou uma redução da incidência de insuficiência renal aguda. No estudo PROMISS⁽¹⁹⁾ publicado este ano em que a sinvastatina (120 mg dividida em 4 doses, administradas na véspera e dia do procedimento) não diminuiu a incidência de NC ou o valor do pico da creatinínemia *versus* o placebo. Assim, serão necessários estudos aleatorizados e randomizados que permitam esclarecer melhor o papel da estatina na profilaxia da NC. Parece-nos, no entanto, evidente que os doentes já medicados previamente com estatinas não devem suspendê-las durante o procedimento.

3) Hemodiálise e hemofiltração

A hemodiálise reduz de forma efectiva o volume de radiocontraste em circulação⁽²⁰⁾.

No entanto, a metanálise⁽²¹⁾ publicada em 2006 por Cruz demonstrou que, apesar da heterogeneidade entre os estudos realizados com hemodiálise nos doentes expostos a radiocontraste não se verificou uma redução da incidência da NC face ao grupo de terapêutica médica *standard*.

Apesar disso, em 2007, Lee⁽²²⁾ publicou um estudo em 82 doentes com insuficiência renal grave (clearance da creatinina média de 13 mL/min/1.73 m² e máxima de 25 mL/min/1.73 m²) onde se verificou que a hemodiálise pós angiografia coronária diminuiu a deterioração renal aguda.

Desta forma, serão necessários mais estudos que permitam avaliar o papel da hemodiálise na prevenção da NC.

Relativamente à hemofiltração existe alguma evidência⁽⁸⁾ quando realizada 6 horas antes e até 12-18 horas após o procedimento vascular na redução da mortalidade e da necessidade de hemodiálise em doentes de elevado risco (clearance de creatinina 15-20 mL/min/1.73 m²). Estes doentes devem, no entanto, ser avaliados por um Nefrologista.

4) Meios de contraste

O contraste iodado utilizado nos procedimentos angiográficos percutâneos pode ser classificado de acordo com a osmolaridade em:

- contraste hiperosmolar (1000-2000 mOsm/Kg)
- contraste isosmolar (290-300 mOsm/Kg)
- contraste hiposmolar (500-1000 mOsm/kg).

O uso de contrastes iodados tem implicações

need for hemodialysis in high-risk patients (creatinine clearance of 15-20 ml/min/1.73 m²). Such patients should, however, be assessed by a nephrologist.

4) Choice of contrast and dose

The iodinated contrast media used in percutaneous angiographic procedures can be classified according to their osmolality:

- high-osmolar (1000-2000 mOsm/kg)
- iso-osmolar (290-300 mOsm/kg)
- low-osmolar (500-1000 mOsm/kg).

The use of iodinated contrast agents has clinical, hemodynamic, thrombotic and allergic implications, as well as for CIN.

There are three main aspects to be considered in terms of risk for CIN:

i) Patient risk

CIN is more likely in patients with renal or pre-renal failure, diabetes, heart failure, peripheral vascular disease or cardiogenic shock.

ii) Contrast dose

Various studies have demonstrated that the volume of contrast used is a risk factor for CIN⁽⁸⁾.

Freeman et al.⁽²³⁾ assessed the incidence of severe CIN requiring dialysis after PCI and concluded that there was a direct link between the development of CIN and use of more than the maximum recommended dose, as calculated by the following formula:

$$\frac{5 \text{ ml of radiocontrast} \times \text{weight (kg)}}{\text{serum creatinine (mg/dl)}}$$

Another potentially useful rule that can be applied is not to use a volume of contrast of more than twice the glomerular filtration rate (ml)⁽⁸⁾.

European Society of Cardiology guidelines for acute coronary syndromes⁽²⁴⁾ recommend a maximum of 50 cc for diagnostic angiography.

iii) Contrast osmolality

A meta-analysis by Barrett and Carlisle⁽²⁵⁾ showed that in patients with existing renal failure the use of low-osmolality contrast significantly reduces the incidence of CIN compared to high-osmolality contrast media.

A prospective, multicenter randomized study⁽²⁶⁾ assessed the effect of iodixanol (iso-osmolar) versus iohexol (low-osmolar) in diabetic patients with creatinine levels of 1.5 and 3.5 mg/dl undergoing coronary or aortofemoral angiography and concluded that CIN was more likely in the

clínicas, hemodinâmicas, trombóticas, alérgicas e na NC.

A repercussão do seu uso na NC divide-se em 3 aspectos:

i) Perfil de risco do doente para desenvolver NC:

A NC será mais provável em doentes com insuficiência renal, pré-renal, diabetes *mellitus*, insuficiência cardíaca, doença vascular periférica e choque cardiogénico.

ii) Dose de contraste utilizado:

Vários estudos demonstraram que o volume de contraste utilizado é um factor de risco para NC⁽⁸⁾.

Freeman e colaboradores⁽²³⁾ avaliaram a incidência da NC grave que evoluiu para diálise após intervenção percutânea coronária. Concluíram que havia uma relação directa entre o aparecimento de NC quando se excedia a dose de contraste máxima recomendada, calculada através da fórmula:

$$\frac{5 \text{ mL de radiocontraste} \times \text{peso (Kg)}}{\text{creatininemia (mg/dL)}}$$

Outra regra potencialmente aplicável é de evitar usar volumes de contraste superiores a 2x a taxa de filtração glomerular (mL)⁽⁸⁾.

As *guidelines* para Síndrome Coronária Aguda⁽²⁴⁾ da Sociedade Europeia de Cardiologia propõem uma dose máxima de 50cc numa angiografia diagnóstica.

iii) Osmolaridade do contraste utilizado

A metanálise conduzida por Barrett⁽²⁵⁾ mostrou que em doentes com insuficiência renal pré-procedimento o uso de contraste iodado hiposmolar reduz de forma significativa a incidência de NC, quando comparado com contraste hiperosmolar.

Um estudo⁽²⁶⁾ prospectivo e randomizado, multicêntrico avaliou então o efeito do iodixanol (isomolar) *versus* o iohexol (hiposmolar) em doentes diabéticos com creatinina entre 1,5 e 3,5 mg/dL submetidos a coronariografia ou aortofemurografia e concluíram que a NC seria mais evidente no grupo submetido ao contraste hiposmolar.

McCullough e colaboradores⁽²⁷⁾ reportaram numa metanálise realizada em 2007 com 2727 doentes uma incidência mais baixa de NC em doentes submetidos a iodixanol (isomolar) face a contrastes de baixa osmolaridade. Esta

group receiving low-osmolar contrast.

In a 2007 meta-analysis of 2727 patients, McCullough et al.⁽²⁷⁾ reported a lower incidence of CIN in patients receiving iodixanol (iso-osmolar) than in those receiving low-osmolar contrast media. The difference was more significant in patients with renal insufficiency prior to the procedure and in patients with renal failure and diabetes.

In 2007, the American College of Cardiology and the American Heart Association⁽²⁸⁾ recommended iso-osmolar contrast agents for angiography in patients with chronic renal failure. European Society of Cardiology guidelines⁽²⁴⁾ refer to the higher incidence of CIN with high-osmolar contrast media compared to low-osmolar non-ionic agents, but make no mention of iso-osmolar media.

CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS

The case presented shows that even after appropriate prophylactic measures were taken in a diabetic patient with severe vascular disease and preserved renal function, iso-osmolar contrast can still induce severe nephropathy.

Contrast nephropathy increases in-hospital morbidity and mortality and must therefore be carefully monitored and preventive measures taken.

All patients should undergo assessment of serum creatinine before angiographic procedures and creatinine clearance should be calculated in all cases. Each patient's risk for CIN should be determined; patients with chronic renal failure or diabetes have the highest risk for CIN.

Nephrotoxic drugs should be discontinued whenever possible before the procedure. In diabetic patients, metformin should be suspended 48 hours before exposure to contrast media and should only be re-introduced 48 hours after the procedure if renal function is normal⁽²⁹⁾.

European Society of Cardiology guidelines⁽²⁴⁾ state that the most important measure is periprocedural hydration (250-500 ml saline before and after administration of contrast).

To date, no drug has been shown to prevent CIN but N-acetylcysteine appears to be the most effective, although the heterogeneity of studies on this drug must be borne in mind. In patients

diferença foi mais significativa em doentes com insuficiência pré procedimento, ou em doentes com insuficiência renal e diabetes *mellitus*.

Em 2007 o *American College of Cardiology* e a *American Heart Association*⁽²³⁾ definem os contrastes isosmolares como os indicados para a angiografia em doentes com insuficiência renal crónica. No caso da Sociedade Europeia de Cardiologia⁽²³⁾, é referido a maior incidência de NC com os contrastes de elevada osmolaridade face aos hiposmolares, não iónicos, não havendo contudo referência aos isosmolares.

CONCLUSÕES E ORIENTAÇÕES

O presente caso mostra que apesar da realização de profilaxia adequada em doente diabético, com vasculopatia grave e função renal conservada, a utilização de contraste isoosmolar pode ainda assim induzir nefropatia grave.

A NC é uma situação que condiciona um aumento da morbi-mortalidade intra-hospitalar e deve por isso ser cuidadosamente vigiada e prevenida.

Todos os doentes devem ter uma avaliação analítica da creatininémia antes do procedimento angiográfico e a clearance da creatinina deve ser sempre calculada. O perfil de risco para NC deve ser avaliado para cada doente. Os doentes com insuficiência renal crónica e os diabéticos são doentes com factores de risco major para NC.

Os fármacos nefrotóxicos devem ser suspensos (sempre que possível) antes do procedimento. Nos doentes diabéticos a metformina deve ser suspensa 48 horas antes da exposição ao contraste e só deve ser re-iniciada 48 horas após o procedimento se a função renal estiver normal⁽²⁹⁾.

As *guidelines* da Sociedade Europeia de Cardiologia⁽²³⁾ referem que a medida de maior impacto é a hidratação peri-procedimento (soro fisiológico 250-500 mL antes e após a administração de contraste).

Não há até ao momento nenhum fármaco que previna a NC mas parece haver alguma superioridade da NAC, embora se tenha que ter em conta a heterogeneidade dos estudos. Nos doentes previamente medicados com estatinas estas não devem ser suspensas durante o procedimento, embora não haja para já evidência que defenda o seu início durante o procedimento

already medicated with statins, these should not be discontinued during the procedure, although there is as yet no evidence to support their introduction during vascular procedures for prophylaxis of CIN.

Finally, the various guidelines^(23,27,29) all agree on the need to use small doses of contrast and not to use high-osmolar agents.

Further studies are required to determine the usefulness of various strategies in preventing contrast nephropathy.

vascular para efeitos de profilaxia da NC.

Finalmente, as diferentes *guidelines*^(23,27,29) são unânimes na necessidade de utilizar doses pequenas de contraste que não seja hiperosmolar.

Serão necessários mais estudos que demonstrem (ou não) a utilidade de algumas estratégias na prevenção da NC.

Pedido de separatas:
Address for reprints:

CATARINA SANTOS DE SOUSA
Complexo Hospitalar das Torres de Lisboa
Rua Tomás da Fonseca – Torre F
1600-209 Lisboa
Tel.: 217221390
e-mail: sousa.cat@gmail.com

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Schweiger, Mj; Chambers, CE; Davidson, CJ; et al. Prevention of contrast induced nephropathy: recommendations of the high risk patient undergoing cardiovascular procedures. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007 Jan;69(1):135-40.
2. Solomon, R; Natarajan, M; Douvet, S; et al. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) Study. *Circulation.*2007 ;115 :3189-3196.
3. Spargias, K; Alexopoulos, E; Kyzopoulos, S; et al. Ascorbic acid prevents contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation.*2004;110:2837-2842.
4. Tepel, M; Aspelin, P; Lameire, N. Contrast induced nephropathy. *Circulation.*2006;113:1799-1806.
5. Asif, A; Epstein, M. Prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *American J Kidney Dis.* 2004;44(1):12-24.
6. Barret, B; Parfrey, P. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Eng J Med.*2006;354:379-86.
7. Maeder, M; Klein, M; Fehr, T; et al. Contrast nephropathy: review focusing on prevention. *J Am Coll Cardiol.*2004;44:1763-1771.
8. McCullough, P. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol.*2008;51:1419-28.
9. Marenzi, G; Lauri, G; Assanelli, E; et al. Contrast induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.*2004;44:1780-5.
10. Cheung, A; Henrich, W, et al. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. <http://www.kidney.org>
11. Mueller, C; Buerckle, G; Buettner, H; et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy. *Arch Intern Med.*2002;162:329-336.
12. Brar, S; et al. MEENA trial – A randomized controlled trial for the prevention of contrast induced nephropathy with sodium bicarbonate versus sodium chloride in persons undergoing coronary angiography. ACC Meeting 2007.
13. Stevens, M; McCullough, P; Tobin, K; et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:403-11.
14. Solomon, R. Contrast media nephropathy – how to diagnose and how to prevent? *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:1812-1815.
15. Kelly, AM; Dwamena, B; Cronin, P; et al. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast induced nephropathy. *Ann Intern Med.*2008; 148(4):284-94.
16. Marenzi, G; Assanelli, E; Marana, I; et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angiography. *N Eng J Med.*2006;354:2773-82.
17. Bagshaw, SM; Ghali, WA. Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.*2005; 165(10):1087-93.
18. 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(8):843-9.
19. Jo, SH; Koo, B; Park, H; 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.
20. Tepel, M. Does prophylactic haemodialysis protect kidney function after angiography? *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:1473-1475.
21. Cruz, D; Perazella, MA; Bellomo, R; et al. Extracorporeal blood purification therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(3):361-71.
22. Lee, P; Chou, K; Liu, C; et al. Renal protection for coronary angiography in advanced renal failure patients by prophylactic hemodialysis. *J Am Coll Cardiol.*2007;50:1015-20.

23. Freeman, R; O'Donnell, M; Share, D; et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. Am J Cardiol.2002;90:1068-1073.

24. Bassand, JP; Hamm, C; Ardissimo, D; et al. European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2007;28:1598-1660.

25. Barrett, B; Carlisle, E. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. Radiology. 1993;188:171-178.

26. Aspelin, P; Aubry, P; Fransson, S; et al. Nephrotoxic effects in high risk patients undergoing angiography. N Eng J Med. 2003;348:491-9.

27. McCullough, P; Bertrand, M; Brinker, J; et al. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. J Am Coll Cardiol.2006;48:692-9.

28. ACC/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol.2007;50:652-726.

29. Thomsen, H; Morcos, S. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology Guidelines. British J Cardiology. 2003;76:513-518.

**Próxima Reunião do Ciclo
de Formação Avançada**

**por ocasião do
XXX Congresso Português de Cardiologia**

**Cardiologia: Lapsos, Derrotas, Sucessos
e Novas Esperanças
no Diagnóstico e Tratamento
das Doenças Valvulares**

**Tivoli Marinotel, Vilamoura
18 de Abril de 2008**