

# Nefropatia induzida por contraste em cirurgia vascular

GTC Wong<sup>1,\*</sup>, EYPLee<sup>2</sup> e MG Irwin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Anestesiologia, Universidade de Hong Kong, Sala 424, Bloco K, Hospital Queen Mary, Pokfulam, Hong Kong, <sup>2</sup>Departamento de Radiologia, Universidade de Hong Kong, Hong Kong

\* Autor correspondente. E-mail: gordon@hku.hk

## Abstrato

A nefropatia induzida por contraste (NIC) é tradicionalmente associada a exames de imagem ambulatoriais. Mais recentemente, pacientes acometidos por patologias vasculares são cada vez mais submetidos a tratamentos endovasculares que exigem o uso de meios de contraste iodados (MC), colocando-os como risco de desenvolver NIC. Como médicos perioperatórios, os anestesiologistas devem estar cientes dos fatores de risco e das medidas que podem minimizar a lesão renal aguda causada pela MC. Esta revisão avalia dados recentes sobre medidas preventivas contra NIC e, sempre que possível, coloca as evidências no contexto do paciente que recebe tratamento cirúrgico endovascular. Medidas incluindo o uso de hidratação periprocedimento, N-acetilcisteína, estatinas, pré-condicionamento isquêmico remoto, são discutidos vasodilatadores renais e terapia renal substitutiva e o uso de alternativas aos contrastes iodados. Deve-se notar que a maioria dos dados disponíveis sobre NIC são de pacientes não cirúrgicos.

**Palavras-chave:** lesão renal aguda; mídia de contraste; procedimentos endovasculares

### Pontos-chave do editor

- Uma revisão sistemática estimou a frequência global de NIC em pacientes de cirurgia vascular expostos à angiografia em 9,2%.
- Pacientes que desenvolvem NIC sofrem uma carga maior de morbidade hospitalar e de longo prazo.
- A manutenção de uma hidratação adequada continua a ser uma pedra angular da prevenção da NIC, mas faltam evidências que apoiem uma estratégia de hidratação específica.
- Não há evidências que apoiem o uso rotineiro de NAC em protocolos profiláticos para pacientes cirúrgicos com risco de NIC.

Apesar dos esforços para evitá-la, a nefropatia induzida por contraste (NIC) continua sendo uma causa significativa de lesão renal aguda iatrogênica (LRA). Com o uso crescente de procedimentos endovasculares que requerem meios de contraste contendo iodo (MC) em pacientes idosos e naqueles com comorbidades significativas, a prevenção da LRA está assumindo maior importância. Esta revisão narrativa servirá como uma atualização de outra publicada anteriormente nesta revista e se concentrará em áreas onde houve notável

mudanças, com foco em pacientes submetidos a cirurgia vascular onde tais dados estão disponíveis. Os leitores são encaminhados para a revisão anterior para uma discussão mais aprofundada sobre os fatores de risco (Tabela 1),<sup>2–4</sup> a fisiopatologia da NIC e o manejo renal do MC, cujos detalhes permanecem praticamente inalterados, e serão mencionados apenas brevemente aqui.

## Definições

A definição amplamente aceita para nefropatia induzida por contraste é uma deterioração da função renal, indicada por um aumento na concentração sérica de creatinina de 25% em relação ao valor basal, ou por um aumento absoluto de 26–44 µmol/litro.<sup>-1</sup> (0,3–0,5 mg.d.l.<sup>-1</sup>) dentro de 48–72 horas após a administração do contraste intravenoso.<sup>5</sup> A fim de padronizar a definição de lesão renal aguda de diferentes etiologias, dois grupos, a Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) e a Acute Kidney Injury Network (AKIN), propuseram separadamente um sistema de definição e estadiamento da LRA, independentemente da causa provável. Estes incluem os sistemas RIFLE (Risco, Lesão, Falha, Perda, Doença Renal em Estágio Final) e AKIN, respectivamente, sendo este último uma modificação do primeiro, que teoricamente deveria melhorar a sensibilidade e a especificidade.<sup>6</sup>

tabela 1 Fatores de risco para NIC

Insuficiência renal pré-existente: <sup>2-4</sup>
Diabetes mellitus
Depleção intravascular periprocedimento
Insuficiência cardíaca congestiva
Volume e tipo de contraste administrado
Uso concomitante de outras drogas nefrotóxicas

De acordo com os critérios AKIN, a LRA em estágio 1 pode ser diagnosticada se uma das seguintes situações ocorrer dentro de 48 horas:

- Um aumento absoluto da creatinina sérica  $>26,4 \mu\text{mol litro}^{-1} (\geq 0,3 \text{ mg/dl})$ .
- Um aumento na creatinina sérica  $\geq 50\% (\geq 1,5 \text{ vezes})$  acima da linha de base.
- Débito urinário reduzido para  $\leq 0,5 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$  por pelo menos 6h.

Estas não são específicas para suspeita de LRA induzida por contraste e diferem das definições de NIC usadas anteriormente. Esses critérios poderão ser observados com maior frequência em estudos futuros sobre NIC, o que auxiliará na comparação de diferentes estudos.

## Incidência de NIC em pacientes com doença vascular

No Manual sobre Meios de Contraste do American College of Radiology,<sup>7</sup> os autores fizeram uma distinção terminológica entre os diagnósticos de lesão renal aguda pós-contraste e nefropatia induzida por contraste. Neste último, o CM é considerado a causa da lesão renal. Seja como for, muito poucos estudos têm controles adequados para separar as duas entidades e é provável que as incidências citadas incluam uma combinação de ambas.<sup>8</sup>

Além disso, as incidências relatadas de NIC após procedimentos cardiológicos e radiológicos variam amplamente, devido à variação nas definições utilizadas em estudos anteriores e à inclusão de pacientes com diferentes números de fatores de risco conhecidos.<sup>9</sup> A etiologia da LRA em pacientes submetidos à correção endovascular de aneurisma (EVAR) no período perioperatório é multifatorial, estando os rins potencialmente sujeitos a uma variedade de insultos hemodinâmicos, mecânicos e farmacológicos. Portanto, é difícil atribuir LRA após EVAR apenas aos efeitos adversos da MC e os dados são relativamente escassos. Um estudo anterior em pacientes submetidos a EVAR mostrou que 24% dos pacientes com insuficiência renal basal tiveram aumento de creatinina no pós-operatório, sendo este aumento permanente em cerca de dois terços dos pacientes.<sup>10</sup>

Dados mais recentes podem ser encontrados em uma análise multivariada do Programa Nacional de Melhoria da Qualidade Cirúrgica do American College of Surgeons, onde 13.191 pacientes foram identificados como tendo sido submetidos a reparos de AAA, 9.877 dos quais tiveram EVAR.<sup>11</sup> Os investigadores dividiram estes pacientes como tendo compromisso renal basal moderado se a sua TFGe estivesse entre 30-60 ml min<sup>-1</sup> e comprometimento grave se a TFGe fosse  $<30 \text{ ml min}^{-1}$ . Pacientes com insuficiência renal basal moderada tiveram uma taxa de LRA de 1% e uma taxa de diálise de 1,1%. Isto se compara a uma taxa de LRA de 4,1 e 6,3%, respectivamente, naqueles com função renal basal gravemente comprometida. No entanto, a definição de LRA utilizada foi um aumento de creatinina de  $2 \text{ mg dl}^{-1} (176 \mu\text{mol litro}^{-1})$ , padrão muito superior ao utilizado para definição de NIC ( $0,5 \text{ mg dl}^{-1} / 44 \mu\text{mol litro}^{-1}$ ). Curiosamente, as chances de desenvolver insuficiência renal foram maiores no grupo de reparo aberto (OR=3, IC 95% 2,2-4,0). Isto foi confirmado em outra revisão sistemática de

aberto vs EVAR em pacientes com mais de 80 anos de idade, onde o risco relativo de insuficiência renal foi próximo de três no grupo de procedimento aberto.<sup>12</sup> Outros estudos que investigaram várias medidas preventivas para LRA mostraram incidências de NIC entre 3-8% dos pacientes vulneráveis submetidos a angiografia em ambiente cirúrgico vascular.<sup>13-15</sup> Numa revisão sistemática realizada por Zaraca e colegas,<sup>16</sup> a frequência global de NIC em seis estudos elegíveis foi de 9,2% (79 de 862 doentes).

## Consequências clínicas da NIC

As sequelas da NIC são variáveis e difíceis de quantificar, pois não existe uma via fisiopatológica bem demarcada para explicar a morbimortalidade em pacientes que desenvolvem NIC. Na maior parte dos casos, a LRA associada à NIC é assintomática e transitória; como outras formas leves de LRA, requer apenas observação e tratamento de suporte e raramente requer substituição renal. No entanto, estudos observacionais apontam consistentemente para uma maior probabilidade de morte naqueles que desenvolvem NIC, em comparação com aqueles que não o fazem, com as probabilidades a durarem mais de um ano após a detecção. Além disso, os dados obtidos a partir de ensaios randomizados de medidas terapêuticas intervencionistas também indicam uma morbidade adicional atribuível à ocorrência de NIC.<sup>17</sup> Dados anteriores indicavam uma taxa de mortalidade intra-hospitalar de até 30% e uma taxa de mortalidade em dois anos de 80%.<sup>2</sup> Numa análise de coorte prospectiva, o desenvolvimento de NIC após tomografia computadorizada com contraste mostrou estar associado a um risco semelhante de morte em um ano como doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca ou idade avançada.<sup>18</sup> Em um estudo prospectivo de 9.877 indivíduos com acompanhamento médio de 42 meses, a taxa de NIC foi de 11% naqueles com doença renal crônica (DRC) e 2% naqueles sem DRC, calculada após ajuste para fatores de confusão conhecidos de morte e excluindo pacientes que morreram no hospital (24), foram operados (2.999), estavam em diálise (250) e tinham dados laboratoriais incompletos (2.233). A NIC foi associada à mortalidade a longo prazo para toda a coorte (HR=2,26, IC=1,62 a 2,29,  $P<0,0001$ ). A análise de subgrupo mostrou que os pacientes com DRC também apresentavam maior mortalidade em longo prazo se desenvolvessem NIC (HR 2,62, IC = 1,91 a 3,57,  $P<0,0001$ ), mas a NIC não teve efeito na mortalidade em pacientes sem DRC (HR=1,23, IC 0,47-2,62,  $P=0,6$ ).

20

## Farmacologia dos meios de contraste iodados (MC)

Os MC disponíveis comercialmente são baseados em um (monômeros) ou dois (dímeros) anéis de benzeno tri-iodados. Eles são ainda classificados de acordo com sua ionização e osmolaridade. Os MC variam nas suas propriedades químicas e físicas, mas a eficácia da imagem baseia-se unicamente na sua capacidade de atenuar os raios X, que depende do número de moléculas de iodo presentes.<sup>21</sup> A forma iônica afeta o potencial elétrico das membranas celulares, o que é responsável por um aumento da toxicidade.<sup>22</sup>

Os perfis de segurança melhorados do CM não iônico de baixa osmolaridade ou iso-osmolar (osmolalidade igual à do sangue) resultaram em aceitação universal na prática clínica.<sup>23-25</sup> Acreditava-se que a osmolalidade desempenhava um papel importante na patogênese da NIC, mas o benefício previsto de menor incidência de NIC pela redução da osmolalidade não foi confirmado em meta-análises que compararam os riscos de NIC entre MC de alta e baixa osmolaridade; e entre MC de baixa osmolar e iso-osmolar, independentemente das vias de administração.<sup>25 26</sup>

Houve uma mudança de pensamento que sugere que a viscosidade pode ser um fator contribuinte particularmente importante no desenvolvimento de NIC, especialmente com CM de baixa osmolaridade tendo um aumento de até 50 vezes na viscosidade.<sup>27-29</sup> A complexa interação de

a osmolalidade e a viscosidade no desenvolvimento da NIC podem explicar os resultados mistos com CM iso-osmolar na redução da NIC.<sup>30-32</sup> Todos os MC são semelhantes, apresentando essencialmente baixa lipofilicidade, baixa ligação às proteínas e sofrendo excreção renal sem metabolismo significativo.<sup>33</sup> Os MC são distribuídos do compartimento intravascular para órgãos altamente perfundidos, como o fígado e os rins, com exceção do parênquima cerebral quando há uma barreira hematoencefálica intacta.<sup>34-35</sup> A meia-vida de eliminação é de 90 a 120 minutos com função excretora normal, mas é retardada na presença de insuficiência renal.<sup>35</sup>

Vários estudos anteriores apontaram para a associação do volume de contraste utilizado com o desenvolvimento de NIC, de modo que foi incorporado como um componente de um sistema de pontuação de risco proposto.<sup>3</sup> Deve-se ressaltar, entretanto, que não existem ensaios randomizados desenhados para avaliar especificamente esta questão, pois pode ser considerado antiético expor os pacientes a quantidades desnecessárias de contraste. Como o volume de CM utilizado pode refletir a complexidade da patologia ou do procedimento necessário, pode-se argumentar que os estudos observacionais podem ser tendenciosos no sentido de selecionar um subconjunto de pacientes com maior risco de desenvolver NIC. Alguns são da opinião de que a limitação do volume de CM pode, de fato, impactar negativamente a avaliação de pacientes submetidos a procedimentos diagnósticos e produziram dados retrospectivos que refutam a associação entre a dose de CM e a taxa de NIC.<sup>36</sup> No entanto, outros ainda estão a produzir evidências observacionais, indicando que exceder a dose máxima permitida ainda afeta negativamente o resultado do paciente.<sup>36</sup> Em suma, independentemente do tipo de contraste utilizado, a limitação criteriosa da carga de contraste ainda deve constituir uma parte essencial da profilaxia da NIC até que dados mais convincentes sugiram o contrário.

## Medidas preventivas

### Hidratação

Embora não existam ensaios diretos comparando a hidratação ao placebo, a hidratação continua a ser a base das estratégias preventivas contra o desenvolvimento de NIC. Muitos dos estudos que avaliaram os benefícios potenciais de outras estratégias incorporaram a hidratação tanto para o grupo de controle quanto para o grupo de intervenção. Contudo, ainda não foi alcançado consenso relativamente ao volume, composição e regime ótimos de administração de fluidos. Uma metanálise sugeriu que há diferença mínima na eficácia entre a hidratação oral e a hidratação intravenosa.<sup>37</sup> Contudo, pode ser difícil coordenar a hidratação oral com o tempo de jejum no período pré-operatório imediato e alguns favorecerão a hidratação iv para pacientes de alto risco pouco antes da cirurgia.<sup>38</sup> A hidratação com solução salina a 0,9% pode ser superior à solução salina hipotônica, assim como a administração de líquidos por um período mais longo em comparação com um tempo mais curto.<sup>39</sup>

Com base na premissa de que a alcalinização da urina pode diminuir a geração de radicais livres hidroxila que podem prejudicar os túbulos renais, vários estudos foram realizados para avaliar o uso de bicarbonato isotônico em vez de solução salina isotônica 0,9% como agente de hidratação. Muitos deles apresentam deficiências semelhantes na metodologia, como amostras pequenas e falta de poder. As metanálises também encontraram um grau moderado a alto de heterogeneidade, viés de publicação e efeitos de tratamento diferentes, resultando em efeitos globais diferentes. No geral, alguns estudos sugerem que o bicarbonato não é inferior à solução salina a 0,9%, enquanto outros mostram alguns benefícios. No entanto, poucas organizações internacionais recomendaram a escolha do bicarbonato em vez da solução salina a 0,9%, mas sugeriram a hidratação com qualquer uma das soluções em vez de nenhuma hidratação. No entanto,

as compatibilidades são uma preocupação e a administração concomitante de medicamentos através da linha intravenosa usada para bicarbonato isotônico deve ser evitada.

Há um conjunto de evidências em torno da diurese forçada com reposição de fluidos correspondente. Isso foi estudado no REMEDIAL II<sup>40</sup> e MITO<sup>41</sup> ensaios. Quando a diurese forçada foi alcançada apenas com diuréticos ou agentes osmóticos e sem reposição adequada de líquidos, o tratamento foi ineficaz ou mesmo prejudicial.<sup>42-44</sup> Em comparação com o uso de um sistema automatizado de distribuição de fluidos que combina a administração de fluidos com a produção de urina, os investigadores de ambos os ensaios foram capazes de atingir uma produção de urina na faixa de 300 ml h<sup>-1</sup> em alguns dos seus pacientes e foram capazes de reduzir a taxa de eventos de NIC para cerca de metade da dos seus braços comparadores, respetivamente. A taxa de eventos para edema pulmonar no estudo REMEDIAL II foi de 2,1% no grupo de hidratação em comparação com 0,7% no grupo de controle (P = 0,62). Isto se compara com taxas de 6 e 12% nos grupos de tratamento e controle, respectivamente (P = 0,15) no ensaio MYTHOS.

Na ausência deste dispositivo de administração de fluidos, ou de um ambiente clínico onde um regime de diurese forçada de alto volume possa ser administrado com segurança, um protocolo prático para pacientes eletivos submetidos a procedimentos envolvendo MC pode ser a administração de solução salina isotônica a 0,9% ou solução salina sódica bicarbonato, na proporção de 1 ml kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> por 12 horas antes e 12 horas após a administração antecipada de contraste e para procedimentos mais emergentes um regime de 3 ml kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> por 1 h antes e 1 ml kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> por 6 horas depois é apropriado. O regime abreviado também pode ser indicado para aqueles nos quais a expansão sustentada do volume não é viável.<sup>39</sup> O ensaio de Prevenção de Eventos Adversos Graves após Angiografia (PRESERVE) está em andamento (NCT01467466). Este estudo tem como objetivo inscrever 8.680 pacientes e avaliar a eficácia do bicarbonato de sódio isotônico em comparação com solução salina isotônica e N-acetilcisteína oral versus placebo oral.

### N-acetilcisteína

No que diz respeito à profilaxia farmacológica, a N-acetilcisteína (NAC) é provavelmente o agente farmacológico mais amplamente estudado para a prevenção da NIC. O NAC é barato, fácil de administrar e tem um perfil de segurança favorável (embora não seja totalmente inofensivo, pois foram relatadas reações anafilatóides quando usado por via intravenosa em outros contextos clínicos<sup>45</sup>); também pode ter efeitos de eliminação de radicais livres e proteção de órgãos.<sup>46</sup> No entanto, os resultados relativos à sua eficácia são ambíguos e até à data não podem ser dadas recomendações firmes para a sua utilização rotineira, especialmente à luz do ensaio ACT (ver Tabela 2).<sup>13 14 47-69</sup> Isso provavelmente se deve à heterogeneidade no desenho dos estudos, que vai desde a definição de NIC, tipos de MC utilizados, comorbidades dos pacientes, dose de NAC, vias de administração e das cointervenções utilizadas, principalmente a dos protocolos de hidratação. A disparidade nos desenhos dos estudos reflete-se nas diferenças nas taxas de eventos de base e nos tamanhos dos efeitos relatados. Para complicar a situação, foi demonstrado que o NAC diminui a creatinina sérica, um efeito que provavelmente é independente das alterações na taxa de filtração glomerular (TFG).<sup>70</sup> Estudos de comparação direta sugerem que o regime oral de dose mais elevada de 1200 mg duas vezes ao dia pode ser mais benéfico do que 600 mg duas vezes ao dia.<sup>71 72</sup> Mais relevante para o ambiente perioperatório, Lawlor e colegas<sup>15</sup> não foi possível encontrar nenhum benefício adicional do NAC em relação à hidratação isolada em pacientes submetidos a procedimentos vasculares em um pequeno grupo (n=78), ensaio de centro único. É interessante que o NAC em altas doses não tenha sido reno-protetor em pacientes submetidos a bypass cardíaco e reparo de aneurisma da aorta abdominal.<sup>73 74</sup>

No maior e mais rigoroso ensaio metodologicamente rigoroso até o momento, o Acetilcisteína para Nefropatia Induzida por Contraste

**mesa 2**Resumo das evidências para N-acetilcisteína de ensaios clínicos comparando NAC com controle. Esta tabela contém ensaios randomizados envolvendo pacientes submetidos a angiografia coronária ou periférica, com um desfecho primário que mede a incidência de NIC, definida como um aumento de 25% na creatinina sérica em relação ao valor basal ou um aumento de 0,5 mg/dL.-(44 µmol litro<sup>-1</sup>) aumento do valor absoluto, dentro de 48-72 horas após a administração do contraste iv. C, angiografia coronariana; P, angiografia periférica; PO, por via oral; RR, risco relativo; IC, intervalo de confiança de 95%

Estudar	NAC (N) (dose em mg)	Ao controle (N)	Procedimento	PO ou iv	Incidência NAC vs. Ao controle	Comentários
Investigadores ACT (2011) <sup>14</sup>	1172 (1200)	1136	P,C	PO	12,7 versus 12,7%	RR=1 (0,81-1,25)P =0,97
Aminie outros. (2009) <sup>47</sup>	45 (600)	45	C	PO	11,1 versus 14,3% (P =0,656)	
Azmoe outros. (2005) <sup>48</sup>	196 (600)	201	C	PO	7,1 versus 8,4% (P =0,62)	
Briguorie outros. (2004) <sup>49</sup>	92 (600)	91	P,C	PO	4,1 versus 13,7% (P =0,019)	Fenoldopam no grupo controle
Carbonelle outros. (2007) <sup>50</sup>	107 (600)	109	C	4	10,2 versus 10,1%	Função renal normal
Carbonelle outros. (2010) <sup>51</sup>	39 (600)	42	C	4	5,1 versus 23,8%	Insuficiência renal crônica OR=0,17; IC=0,03-0,84; (P=.027)
Coylee outros. (2006) <sup>52</sup>	68 (600)	69	C	PO	9,2 versus 1,4% (P =0,043) 8	
Diaz-Sandoval outros. (2002) <sup>53</sup>	25 (600)	29	C	PO	versus 45% (P =0,005)	RR=0,21 IC=0,06 a 0,8
Ferrarioe outros. (2009) <sup>54</sup>	99 (600)	101	P,C	PO	8,1 versus 5,9% (P =0,6)	
Fungoe outros. (2004) <sup>55</sup>	46 (400)	45	C	PO	17,4 contra 13,3% (P =0,8) 10	
Goldenberge outros. (2004) <sup>56</sup>	41 (600)	39	C	PO	versus 8% (P =0,52) 10,4	
Gomese outros. (2005) <sup>57</sup>	77 (600)	79	C	PO	versus 10,1% (P =1) 12 contra	
Gulele outros. (2005) <sup>58</sup>	25 (600)	25	C	PO	8%	
Kaye outros. (2003) <sup>59</sup>	102 (600)	98	C	PO	4 contra 12%	RR=0,32 IC=0,10-0,96;P =0,03
Kime outros. (2010) <sup>60</sup>	80 (600)	86	C	PO	5 vs 15,1% (P<0,05) 5	
MacNeille outros. (2003) <sup>61</sup>	21 (600)	22	C	PO	versus 32% (P =0,046) 9,6	
Mineiroe outros. (2004) <sup>62</sup>	95 (2000)	85	C	PO	versus 22,2% (P =0,04) 8	
Ochoae outros. (2004) <sup>63</sup>	36 (1000)	44	C	PO	versus 25% (P =0,051)	OU=3,7 IC=0,94-14,4
Oldemeyere outros. (2003) <sup>64</sup>	49 (1500)	47	C	PO	8,2 versus 6,4% (P =0,74)	
Rashide outros. (2004) <sup>13</sup>	46 (1000)	48	P	4	17,6 contra 14,3% (P>0,05)	
Sadate outros. (2011) <sup>65</sup>	21 (600)	19	P	PO	21/01 x 19/03 (P =0,33) 2,8	
Sandhue outros. (2006) <sup>66</sup>	53 (600)	53	P	PO	versus 0%	
Seyone outros. (2007) <sup>67</sup>	20 (600)	20	C	PO	2,5 versus 7,5%	
Shyue outros. (2002) <sup>68</sup>	60 (400)	61	C	PO	3,3 versus 24,6% (P<0,001)	
Thielee outros. (2010) <sup>69</sup>	126 (1200)	125	C	4	14 versus 20% (P =0,28)	

(ACT) Os investigadores do ensaio demonstraram de forma convincente a falta de eficácia da NAC na redução da incidência de NIC, mortalidade ou necessidade de diálise aos 30 dias, um achado que foi observado em todos os subgrupos analisados, incluindo aqueles com compromisso renal.<sup>14</sup> Este foi um estudo multicêntrico envolvendo 46 locais diferentes e 2.308 pacientes com pelo menos um fator de risco para o desenvolvimento de NIC, randomizados para receber 1.200 mg de NAC ou placebo. A definição habitual de NIC (ver acima) foi utilizada como objetivo primário e foi utilizada uma análise de intenção de tratar. A taxa de eventos para ambos os grupos foi de 12,7% (RR=1, IC=0,81 a 1,25, P=0,97). Também não houve diferença no desfecho combinado de mortalidade em 30 dias ou necessidade de diálise (2,2% no tratamento vs 2,3% no grupo controle, HR 0,97, IC=0,56 a 1,69, P=0,92). Esses efeitos foram consistentes em todas as análises de subgrupos. Portanto, não há evidência de benefício global para apoiar o uso rotineiro de NAC em protocolos profiláticos para pacientes cirúrgicos em risco de NIC.

#### Estatinas

Evidências de possível benefício perioperatório dos efeitos pleiotrópicos dos inibidores da hidroximetilglutaril coenzima A redutase (estatinas) continuaram a surgir na última década.<sup>75</sup> Com relação à NIC, a análise retrospectiva inicial apontou associação com o uso de estatinas pré-procedimento e redução na incidência de NIC.<sup>76</sup> Num estudo de acompanhamento de 434 pacientes submetidos a ICP, os pacientes tratados com estatinas tiveram uma menor incidência de

NIC (3 vs 27%, p<0,0001) e uma depuração de creatinina pós-procedimento superior (80 (20) vs 65 (16) ml min<sup>-1</sup>, p<0,0001). Esses benefícios foram observados em todos os subgrupos, exceto aqueles com depuração de creatinina pré-existente <40 ml min<sup>-1</sup>.<sup>77</sup> Ensaios prospectivos e randomizados envolvendo um grande número são difíceis devido ao uso onipresente de estatinas em pacientes com comorbidades cardiovasculares. No entanto, os ensaios randomizados em pacientes submetidos à angiografia coronária, utilizando estatinas em altas doses, parecem benéficos.<sup>78-81</sup>

Em um estudo envolvendo 241 pacientes com síndrome coronariana aguda, sem tratamento prévio com estatina, submetidos a ICP, 120 pacientes foram randomizados para receber atorvastatina (80 mg+40 mg) antes do procedimento, em comparação com 121 controles com placebo, com todos os pacientes recebendo atorvastatina 40 mg diariamente após -procedimento. O grupo de tratamento teve uma taxa significativamente menor de NIC em comparação com o placebo (5 vs 13,2%, P=0,046) e foram independentemente associados a uma diminuição do risco de NIC (OR=0,34, IC=0,12 a 0,97, P=0,043) e menor tempo de internação (p=0,007).<sup>79</sup> Resultados semelhantes foram relatados pelo estudo Efeito Protetor da Rosuvastatina e Terapia Antiplaquetária na Lesão Renal Aguda Induzida por Contraste e Dano Miocárdico em Pacientes com Síndrome Coronariana Aguda (PRATO-ACS). Neste estudo, pacientes consecutivos sem tratamento prévio com estatina e SCA sem supradesnívelamento do segmento ST, submetidos a intervenção invasiva precoce, foram randomizados para receber rosuvastatina (40+20 mg por dia; n=252) ou grupo controle sem tratamento com estatinas (n=252). Os resultados mostraram efeito benéfico das estatinas na NIC (6,7 vs. 15,1%; OR ajustado=0,38; IC=0,20 a 0,71, P=0,003). Houve também um menor período de 30 dias

incidência de danos cardiovasculares adversos e renais persistentes (3,6 vs. 7,9%,  $P=0,036$ ).<sup>80</sup> Por outro lado, há evidências contrárias em um estudo prospectivo unicêntrico que incluiu pacientes com doença renal crônica, onde as estatinas não conferiram benefícios adicionais em relação às medidas preventivas padrão.<sup>82</sup> No geral, embora os dados sejam promissores, seria prematuro recomendar estatinas em doses elevadas com o único propósito de prevenir a NIC. No entanto, dado o perfil favorável de efeitos secundários, pode argumentar-se que o aumento da dose naqueles que já tomam estatinas e o início da medicação em doentes sem tratamento prévio com estatinas (se for indicado de outra forma) durante o período perioperatório, é uma abordagem razoável para reduzir CIN. Mesa<sup>3</sup> resumir os ensaios envolvendo estatinas na prevenção da NIC.

### Pré-condicionamento isquêmico remoto

O pré-condicionamento isquêmico remoto (RIPC) envolve a aplicação de uma série de estímulos isquêmicos intermitentes não letais, a uma região específica do corpo (geralmente um membro), a fim de mitigar o dano isquêmico a um órgão em outra região. Na prática, o estímulo de pré-condicionamento pode ser aplicado em um membro superior ou inferior, utilizando um manguito de PA não invasivo. Ensaios clínicos recentes demonstraram um potencial efeito renal benéfico desta técnica quando utilizada em cirurgia cardíaca.<sup>83 84</sup> Vários pequenos ensaios prospectivos unicêntricos mostraram uma taxa reduzida de NIC em pacientes submetidos a angiografia coronária ou intervenções percutâneas,<sup>85–87</sup> com mais pesquisas em andamento (Tabela 488). No entanto, os pacientes nos grupos de controle destes estudos tiveram taxas de eventos involuntariamente elevadas, o que levanta preocupações sobre a generalização dos resultados para outros grupos de pacientes de menor risco. No entanto, quando o estímulo de pré-condicionamento é aplicado aos membros superiores ou inferiores usando manguitos de PA não invasivos, as taxas de complicações relatadas são muito baixas ou nulas na grande maioria dos estudos, e a proteção potencial pode se espalhar para além dos rins.<sup>88</sup> Assim, parece haver pouca desvantagem no uso do RIPC e esta técnica merece estudos mais aprofundados em pacientes com risco de NIC.

### Terapia de substituição renal (TRS)

Como o CM pode ser efetivamente removido por hemodiálise (HD) ou hemofiltração (HF), essas intervenções têm sido propostas como forma de prevenir a NIC. Embora ensaios anteriores em pacientes de alto risco com IC fossem promissores, houve algumas deficiências metodológicas que podem ter influenciado os resultados, como o manejo médico diferenciado no grupo de intervenção.<sup>90 91</sup> Em uma meta-análise que examinou o uso de HD ou IC, a TRS versus terapia médica padrão demonstrou não afetar a incidência de NIC. Esta meta-análise sofreu heterogeneidade significativa em termos de histórico do paciente, protocolos de tratamento e tipos de contraste utilizados. Curiosamente, numa análise de subgrupo que examinou apenas a DH ( $n=6$  ensaios), onde a heterogeneidade foi significativamente reduzida, o risco relativo de desenvolver NIC foi, na verdade, maior em HD do que nos grupos comparativos.<sup>92</sup> Isto foi semelhante aos resultados de uma meta-análise anterior.<sup>93</sup> Foi relatada uma tendência de redução na TRS de resgate temporário nos grupos de HD/IC, mas novamente a heterogeneidade entre os ensaios incluídos foi significativa. Quando limitado apenas aos estudos de IC ( $n=3$  ensaios), a heterogeneidade foi substancialmente reduzida e a diferença nas necessidades temporárias de TRS foi significativamente menor nos grupos de tratamento. Olhando para os ensaios individuais, parece que a HD pode ter mais benefícios naqueles com uma função renal basal mais baixa<sup>94</sup> do que naqueles com um pouco mais de reserva.<sup>95</sup> Em suma, dadas as implicações em termos de recursos, os riscos associados à TRS e os benefícios marginais sobre menos

medidas invasivas, o uso profilático de TRS não pode ser recomendado.

### Agentes que atuam na circulação renal

A vasoconstrição renal tem sido implicada na patogênese da NIC,<sup>29</sup> embora muitas das evidências venham de estudos com animais. Como tal, foram investigados agentes com efeitos vasodilatadores renais e, infelizmente, não existem fortes evidências da sua eficácia na profilaxia da NIC em diversas classes de agentes testados. A maioria dos ensaios envolvendo dopamina não demonstrou nenhum benefício com seu uso.<sup>96–99</sup> Da mesma forma, os pacientes que receberam fenoldopam também não experimentaram quaisquer benefícios em termos de redução da NIC.<sup>100 101</sup> Os antagonistas dos canais de cálcio não se saíram melhor, com apenas um pequeno ensaio mostrando alguns benefícios<sup>102</sup> enquanto outros apresentaram resultados menos favoráveis.<sup>103 104</sup> Devido aos seus efeitos vasodilatadores renais e diuréticos, o antagonista da adenosina teofilina e, em menor grau, a aminofilina também foram investigados quanto aos efeitos protetores. Dai e colegas<sup>105</sup> analisaram sistematicamente 13 estudos prospectivos randomizados envolvendo teofilina e três envolvendo aminofilina e mostraram uma razão de chances geral de 0,48 na redução da incidência de NIC em favor da teofilina, mas com heterogeneidade estatística moderada.<sup>105</sup> Também não houve impacto na mortalidade ou necessidade de diálise. Também não foram observados benefícios nas análises de subgrupos de pacientes com pior função renal basal ou em ensaios de maior qualidade.

Um relativamente novo na família de vasodilatadores renais a ser testado para a prevenção da NIC é o análogo da prostaciclina, iloprost. Até o momento, há um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, realizado em um único centro, sobre iloprost, envolvendo 208 pacientes. A droga foi bem tolerada e resultou em redução da NIC de 22% no grupo controle para 8% no grupo tratamento, com este último demonstrando ligeiro aumento na TFGe. São necessários mais ensaios confirmatórios maiores antes que uma recomendação possa ser dada para o uso de iloprost.

### Gestão peri-processual

A pedra angular da prevenção e gestão bem sucedidas da NIC é a vigilância da equipa clínica; o primeiro passo é identificar os pacientes em risco. Estes incluem pacientes que receberam MC nos dias que antecederam a cirurgia e aqueles com fatores de risco conhecidos, que incluem aumento da creatinina sérica, diabetes mellitus, desidratação, insuficiência cardíaca congestiva, idade superior a 70 anos e administração concomitante de medicamentos nefrotóxicos.<sup>26</sup> As limitações da creatinina sérica em refletir a função renal são bem conhecidas e portanto a estimativa da TFG utilizando uma das fórmulas estabelecidas seria preferível na identificação daqueles com reserva renal reduzida<sup>29</sup> e uma TFGe de  $<60$  mls min<sup>-1</sup> 73m<sup>-2</sup> deveria levantar preocupação.<sup>26</sup>

Como a grande maioria dos ensaios sobre medidas preventivas para NIC foi realizada durante procedimentos diagnósticos ou minimamente invasivos, nos concentramos em um pequeno número de intervenções para manter o rigor acadêmico. No entanto, os rins dos pacientes cirúrgicos podem enfrentar vários insultos simultâneos ou sequenciais no período perioperatório e minimizar a ocorrência de NIC é apenas uma parte do manejo que visa prevenir a LRA. A comunicação estreita dentro da equipe cirúrgica é essencial e as preocupações relativas a quaisquer potenciais medicamentos ou intervenções nefrotóxicas (como manipulações que possam comprometer o fluxo sanguíneo renal) devem ser discutidas.

Dadas as evidências recentes sobre a diurese forçada, é inapropriado expor pacientes desidratados ao contraste no

**Tabela 3** Resumo do efeito das estatinas na nefropatia induzida por contraste. Adj OR, razão de chances ajustada; DRC, doença renal crônica; IC, intervalo de confiança de 95%; Cr, creatinina; NAC, N acetilcisteína; SN, solução salina normal; SCTN-SCA, síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST; PRCT, ensaio prospectivo de controle randomizado

Autor e ano	Tipo de estudo & Número de pacientes	Procedimento	Resultado primário	Tratamento e Incidência	Comparador & Incidência	Estatística Significado	Tamanho do efeito	Comentários
Khanale outros. (2005) <sup>76</sup>	Prospectivo multicêntrico auditoria (n =29409)	PCI	Cr10,5 mg/dl-1	Estatinas pré-procedimento (n =10831); 4,37%	Ingênuo em estatina pacientes (n =18040); 5,93%	P<0,0001	Adj. OU 0,87 (0,77-0,99, P =0,03)	Renal pré-procedimento pacientes com falha excluído
Pattye outros. (2008) <sup>77</sup>	Coorte prospectiva estudar; (n=434)	PCI	Cr10,5 mg/dl-1ou 25% de linha de base	Estatinas pré-procedimento (n =260); 3%	Ingênuo em estatina pacientes (n =174); 27%	P<0,0001	90% de risco diminuir	Acompanhamento de 4 anos
Xinweie outros. (2009) <sup>78</sup>	ECR (n=228)	Pacientes com SCA PCI	Cr10,5 mg/dl-1ou 25% de linha de base	Sinvastatina 80 mg (S80) (n =113)	Sinvastatina 20 mg (S20) (n =115)	Incidência de NIC não afirmou Cr voltou para normal no S80 mas não S20	Não fornecido	Cotratamento NS hidratação
Para entãoe outros. (2010) <sup>82</sup>	Centro único PRCT (n=304)	Pacientes com pré-existente DRC para ICP	Cr10,5 mg/dl-1 dentro de 5 dias	Atorvastatina 80 mg dia-1n=151; 10%	Placebo (n=152); 11%	P =0,86		Cotratamento NS hidratação mais NAC
Pattye outros. (2011) <sup>79</sup>	PRCT multicêntrico (n =241)	Pacientes com SCA ICP	Cr10,5 mg/dl-1 dentro de 5 dias	Atorvastatina 80 mg então 40 mg por dia-1 (n =120); 5%	Placebo (n=121); 13,2%	P =0,046	OU=0,34 IC=0,12 a 0,97, P=0,043	
Hane outros. (2014) <sup>81</sup>	PRCT multicêntrico (n =2998)	Pacientes com DM e DRC para PCI, periférico angiografia	Cr10,5 mg/dl-1ou 25% de linha de base às 72h	Rosuvastatina 10 mg dia-1por 5 dias (n =1.498); 2,3%	Cuidado padrão (n =1.500); 3,9%	P =0,01		NS hidratação para ambos grupos
Leoncinie outros. (2014) <sup>80</sup>	Centro único PRCT	Pacientes com SCASEST	Cr10,5 mg/dl-1ou 25% de linha de base dentro 72h	Rosuvastatina 40+20 mg dia-1(n=252); 6,7%	Cuidado padrão (n =252); 15,1%		Ajuste OR = 0,38 IC=0,2 a 0,71, P =0,003	



**Tabela 4** Resumo das evidências para pré-condicionamento isquêmico remoto e proteção renal. LRA, Lesão Renal Aguda; CRM, cirurgia de revascularização do miocárdio; IC, intervalo de confiança de 95%; KDIGO, Doença Renal Melhorando o Resultado Global; MCRCT, Ensaio de Controle Randomizado Multicêntrico; OU, Razão de Chances; ICP, Intervenção Coronária Percutânea; PRCT, ensaio prospectivo randomizado de controle; ECR, Ensaio Controle Randomizado; RIPC, pré-condicionamento isquêmico remoto

Estudar	Tipo	Procedimento	RIPC (N)	Ao controle (N)	Resultado (RIPC x CON)	Tamanho do efeito	Comentários
Venugopal et al. (2010) <sup>83</sup>	Secundário análise	CRM*	38	40	Estágios da LRA: I: 3 vs 25% II: 3 vs 0% III: 0 vs 0%	P = 0,005	dados de 2 ensaios prospectivos
Zarbock et al. (2015) <sup>84</sup>	MCRCT	Cirurgia cardíaca*	120	120	KDIGO AKI 37,5 contra 52,5%	RAR, 15%; IC=2,56-27,44%; P=0,02	
Ere et al. (2012) <sup>85</sup>	PRCT	Coronário angiografia	50	50	12 contra 40%	OU=0,21 IC=0,07 – 0,57 P = 0,002 p	
Deftereos et al. (2013) <sup>86</sup>	PRCT	PCI	113	112	12,4 versus 29,5%	=0,002; OR=0,34; IC=0,16 a 0,71	
Yamanaka et al. (2014) <sup>87</sup>	ECR	PCI	63	62	10 contra 36%	P = 0,003 OR=0,18 IC 0,05-0,64; P = 0,008	

configuração eletiva. No mínimo, o paciente deve receber pré-hidratação com solução salina 0,9% ou bicarbonato isotônico.

Quando os pacientes são admitidos no dia da cirurgia, devem ser instruídos a beber abundantemente líquidos orais na noite anterior. A anemia pré-operatória deve ser procurada e tratada sempre que o tempo permitir, pois a anemia está correlacionada com a incidência de NIC.<sup>106-108</sup> Deve-se estar ciente de que pacientes em uso de betabloqueadores têm maior probabilidade de desenvolver reações anafilactóides ao MC e são, por sua vez, potencialmente mais resistentes ao tratamento.<sup>109</sup>

Além de incorporar medidas direcionadas especificamente à minimização da NIC, não se deve esquecer de outras medidas de bom senso para preservar a função renal. Estas incluem a manutenção do fluxo sanguíneo renal e da pressão de perfusão renal, evitar agentes nefrotóxicos, controle glicêmico criterioso e manejo adequado de quaisquer complicações pós-operatórias.<sup>110</sup> No que diz respeito ao manejo perioperatório de medicamentos, não se deve ignorar o potencial de diminuição pós-operatória na depuração renal de medicamentos como a metformina, com potencial para causar acidose láctica. Outros medicamentos que sofrem excreção renal também podem necessitar de monitoramento mais rigoroso.

Há escassez de dados robustos sobre a influência da técnica anestésica na incidência de NIC/IRA. Análises multivariadas de pacientes a partir dos dados do EUROSTAR em 2007 indicaram uma menor incidência de complicações sistêmicas, incluindo desfechos renais, decorrentes do uso de técnicas loco-regionais em comparação com a anestesia geral em EVAR, especialmente nos pacientes de maior risco.<sup>111</sup> No entanto, em outra análise retrospectiva de centro único de 302 pacientes submetidos a EVAR, não houve diferença estatisticamente significativa entre as duas técnicas em termos de todas as complicações e mortalidade por todas as causas.<sup>112</sup>

## Alternativas aos meios de contraste iodados

Para aqueles que são alérgicos ou com risco muito elevado de desenvolver NIC, alternativas podem ser consideradas. A alternativa mais prática em cirurgia endovascular é o dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), mas devido à sua entrega complicada, qualidade de imagem inferior e potencial para embolia, não ganhou popularidade. O dióxido de carbono é um gás altamente solúvel que desloca brevemente o sangue, antes de ser rapidamente dissolvido e excretado pela expiração.<sup>113</sup> Sendo não alérgico, não nefrotóxico e de baixa viscosidade em relação ao

sangue, produz CO<sub>2</sub> um meio de contraste seguro.<sup>114 115</sup> Mesmo que o CO<sub>2</sub> possui essas características favoráveis, tem sido recomendado o risco de neurotoxicidade, limitando seu uso à arteriografia infradiafragmática.<sup>116 117</sup> Outras limitações incluem ser menos fácil de usar e a complicação do bloqueio de vapor que pode impedir o fluxo sanguíneo e resultar em isquemia tecidual.<sup>117 118</sup>

Apesar dessas limitações, os profissionais usaram com sucesso o CO<sub>2</sub> angiografia por subtração digital (CO<sub>2</sub>-DSA) para auxiliar ou como alternativa ao MC para EVAR em pacientes de alto risco, com resultados semelhantes.<sup>119-121</sup> Também foi investigado para a detecção de endoleaks após a colocação do enxerto, onde mostrou sensibilidade e especificidade moderadas para endoleaks tipo I, mas não tipo 2, e os autores sugeriram que pode ter um potencial para avaliação inicial de endoleak, a fim de minimizar Exposição CM.<sup>122</sup> Portanto, esta técnica está ganhando aceitação como uma alternativa confiável à CM em procedimentos endovasculares. Escusado será dizer que a sua utilização requer um planejamento cuidadoso e uma boa comunicação entre os membros da equipe operacional.

## Gadolínio

O gadolínio já foi considerado uma alternativa adequada ao CM. Isto foi refutado após o relato de sua associação com esclerose sistêmica nefrogênica (FSN).<sup>123</sup> A FSN é uma dermatopatia fibrosante grave associada a nódulos cutâneos endurecidos, contraturas articulares e envolvimento de múltiplos órgãos na sua forma grave, mas atualmente não existe tratamento eficaz disponível.<sup>124</sup> Além disso, o gadolínio é mais nefrotóxico que o CM em doses equivalentes que produzem a mesma função de atenuação dos raios X.<sup>125</sup> Portanto, a Sociedade Europeia de Radiologia Urogenital (ESUR) não recomenda o seu uso para angiografia e tomografia computadorizada.<sup>26</sup>

## Observações finais

A prevenção da NIC está em constante evolução. Os dados relativos à N-acetilcisteína e, em menor grau, ao bicarbonato, à teofilina e à terapia de substituição renal, são ilustrativos dos problemas que os médicos enfrentam nos seus esforços para minimizar os danos aos pacientes. Vários pequenos ensaios com diferentes desenhos e cotratamentos, abrangendo um longo período de tempo, predominaram na literatura e limitaram a interpretação da eficácia do

tratamentos, mesmo com metanálise. Felizmente, algumas evidências de melhor qualidade, especialmente no que diz respeito à hidratação e NAC, estão começando a surgir, atribuíveis, em parte, à padronização das definições e ao desenho de estudos mais rigorosos. Manter uma alta taxa de fluxo urinário próximo ao momento da exposição ao contraste é fundamental para minimizar os danos causados pelo MC. No entanto, as evidências são, na melhor das hipóteses, ambíguas quanto à estratégia de redução do dano oxidativo, seja por meio de antioxidantes ou pela alcalinização urinária. O vasodilatador renal iloprost é promissor, mas aguardam-se mais dados. Os pacientes que tomam estatinas devem ser mantidos em terapia e há evidências de que o início do tratamento também pode trazer outros benefícios.<sup>75</sup>

O pré-condicionamento isquêmico remoto intraoperatório é simples e seguro, mas requer validação adicional antes de poder ser recomendado como profilaxia.

## Contribuições dos autores

Artigo de redação: GTCW, EYPL Artigo

de revisão: todos os autores

## Declaração de interesse

Nenhum declarado.

## Referências

1. Wong GT, Irwin MG. Nefropatia induzida por contraste. *Ir J Anaesth* 2007;99:474-83
2. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Insuficiência renal aguda após intervenção coronária: incidência, fatores de risco e relação com mortalidade. *Sou J Med* 1997; 103: 368-75
3. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, e outros. Um escore de risco simples para predição de nefropatia induzida por contraste após intervenção coronária percutânea: desenvolvimento e validação inicial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1393-9
4. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, e outros. Incidência e importância prognóstica da insuficiência renal aguda após intervenção coronária percutânea. *Circulação* 2002;105:2259-64
5. McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, e outros. Frequência de lesão renal aguda após administração de meio de contraste intravenoso: uma revisão sistemática e meta-análise. *Radiologia* 2013;267:119-28
6. Lopes JA, Jorge S. As classificações RIFLE e AKIN para lesão renal aguda: uma revisão crítica e abrangente. *Diário Clínico do Rim* 2013;6:8-14
7. Mídia ACoRCoDaC. ACRManual sobre Meios de Contraste – Versão 10.1. 2015
8. Newhouse JH, Kho D, Rao QA, Starren J. Frequência de alterações de creatinina sérica na ausência de material de contraste iodado: implicações para estudos de nefrotoxicidade de contraste. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:376-82
9. Rundback JH, Nahl D, Yoo V. Nefropatia induzida por contraste. *J Vasc Surg* 2011;54:575-9
10. Carpinteiro JP, Fairman RM, Barker CF, e outros. Reparo endovascular de AAA em pacientes com insuficiência renal: estratégias para redução de eventos renais adversos. *Cirurgia Cardiovascular* 2001;9: 559-64
11. Nguyen BN, Neville RF, Rahbar R, Amdur R, Sidawy AN. Comparação dos resultados do reparo aberto do aneurisma da aorta abdominal e do reparo endovascular em pacientes com insuficiência renal crônica. *Ann Surg* 2013;258:394-9
12. Biancari F, Catania A, D'Andrea V. Endovascular eletivo vs. reparo aberto para aneurisma da aorta abdominal em pacientes com idade 80 anos ou mais: revisão sistemática e metanálise. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42:571-6
13. Rashid ST, Salman M, Myint F, e outros. Prevenção da nefropatia induzida por contraste em pacientes vasculares submetidos à angiografia: um ensaio clínico randomizado de N-acetilcisteína intravenosa. *J Vasc Surg* 2004;40:1136-41
14. Investigadores ACT. Acetilcisteína para prevenção de desfechos renais em pacientes submetidos à angiografia coronária e vascular periférica: principais resultados do ensaio randomizado Acetilcisteína para nefropatia induzida por contraste (ACT). *Circulação* 2011;124:1250-9
15. Lawlor DK, úmido L, DeRose G, e outros. Prevenção da nefropatia induzida por contraste em pacientes de cirurgia vascular. *Ann Vasc Surg* 2007;21:593-7
16. Zaraca F, Wiedermann CJ, Ebner H. Nefropatia induzida por meios de contraste em pacientes submetidos a angiografia antes ou durante a cirurgia vascular: uma revisão sistemática. *Minerva Chir* 2011;66:553-60
17. Rudnick M, Feldman H. Nefropatia induzida por contraste: quais são as verdadeiras consequências clínicas? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:263-72
18. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, e outros. As implicações prognósticas da deterioração adicional da função renal dentro de 48 horas após procedimentos coronários intervencionistas em pacientes com insuficiência renal crônica preexistente. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1542-8
19. Mitchell AM, Joones AE, Tumlin JA, Kline JA. Mortalidade em 1 ano após nefropatia induzida por contraste. *Jornal Americano de Medicina Interna* 2013;1:1-6
20. Abe M, Morimoto T, Akao M, e outros. Relação da nefropatia induzida por contraste com a mortalidade em longo prazo após intervenção coronária percutânea. *Sou J Cardiol* 2014;114: 362-8
21. Fleischmann D, Kamaya A. Melhoramento ideal de contraste vascular e parenquimatoso: o estado atual da arte. *Radiol Clin Norte Am* 2009;47:13-26
22. Thomsen HS, Morcos SK. Meios de contraste radiográficos. *BJU Internacional* 2000;86:1-10
23. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Reações adversas a meios de contraste iônicos e não iônicos. Um relatório do Comitê Japonês sobre Segurança de Meios de Contraste. *Radiologia* 1990;175:621-8
24. Owen RJ, Hiremath S, Myers A, Fraser-Hill M, Barrett BJ. Diretrizes de consenso da Associação Canadense de Radiologistas para a prevenção da nefropatia induzida por contraste: atualização de 2012. *Can Assoc Radiol* 2014;65:96-105
25. Bucher AM, De Cecco CN, Schoepf UJ, e outros. A osmolalidade do meio de contraste é um fator causal para nefropatia induzida por contraste? *Int. de Res. Biomédica* 2014;2014:931413
26. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, e outros. Nefropatia induzida por contraste: diretrizes atualizadas do Comitê de Segurança de Meios de Contraste ESUR. *Eur Rádio* 2011;21:2527-41
27. Seeliger E, Becker K, Ladwig M, Wronski T, Persson PB, Flemming B. Aumento de até 50 vezes na viscosidade da urina com meio de contraste iso-osmolar no rato. *Radiologia* 2010;256: 406-14
28. Jost G, Pietsch H, Lengersfeld P, Hutter J, Sieber MA. O impacto da viscosidade e osmolalidade dos agentes de contraste de iodo na eliminação renal. *Investir Radiol* 2010;45:255-61
29. Seeliger E, Sendeski M, Rihal CS, Persson PB. Lesão renal induzida por contraste: mecanismos, fatores de risco e prevenção. *Eur Coração J* 2012;33:2007-15
30. McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, Stacul F. Uma metaanálise da segurança renal do iodixanol isosmolar comparada



- com meios de contraste de baixa osmolaridade. *J Am Coll Cardiol* 2006;48: 692-9
31. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, e outros. Efeitos nefrotóxicos em pacientes de alto risco submetidos à angiografia. *N Engl J Med* 2003;348:491-9
  32. Liss P, Persson PB, Hansell P, Lagerqvist B. Insuficiência renal em 57.925 pacientes submetidos a procedimentos coronários usando meios de contraste isoosmolares ou de baixa osmolaridade. *Rim Int* 2006; 70: 1811-7
  33. Katzberg RW. Urografia no século 21: novos meios de contraste, manejo renal, características de imagem e nefrotoxicidade. *Radiologia* 1997;204:297-312
  34. Rapoport SI, Levitan H. Neurotoxicidade dos meios de contraste de raios X. Relação com solubilidade lipídica e permeabilidade da barreira hematoencefálica. *Am J Roentgenol* 1974; 122:186-93
  35. Pasternak JJ, Williamson EE. Farmacologia clínica, usos e reações adversas de agentes de contraste iodados: uma cartilha para o não radiologista. *Mayo Clin Proc* 2012;87:390-402
  36. Madsen TE, Pearson RR, Muhlestein JB, e outros. O risco de nefropatia não aumenta com a administração de maior volume de contraste durante a angiografia coronária. *Crit Pathw Cardiol* 2009;8:167-71
  37. Hiremath S, Akbari A, Shabana W, Fergusson DA, Knoll GA. Prevenção da lesão renal aguda induzida por contraste: a hidratação oral simples é semelhante à intravenosa? Uma revisão sistemática da evidencia. *PLoS Um* 2013;8:e60009
  38. Grupo IGOKAKIW. Diretriz de prática clínica KDIGO para lesão renal aguda. *Suplementos Internacionais para Rim* 2012; 2:1-138
  39. Weisbord SD, Palevsky PM. Prevenção da nefropatia induzida por contraste com expansão de volume. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3: 273-80
  40. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, e outros. Insuficiência renal após ensaio de administração de meios de contraste II (REMEDIAL II): Sistema RenalGuard em pacientes de alto risco para lesão renal aguda induzida por contraste. *Circulação* 2011;124:1260-9
  41. Marenzi G, Ferrari C, Marana I, e outros. Prevenção da nefropatia por contraste por furosemida com hidratação combinada: o ensaio MYTHOS (Diurese Induzida com Hidratação Combinada Comparada à Hidratação Padrão para Prevenção de Nefropatia Induzida por Contraste). *Entrevista Cardiovasc JACC* 2012;5:90-7
  42. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Efeitos de solução salina, manitol e furosemida para prevenir reduções agudas na função renal induzidas por agentes de radiocontraste. *N Engl J Med* 1994;331:1416-20
  43. Weinstein JM, Heyman S, Brezis M. Potencial efeito deletério da furosemida na nefropatia por radiocontraste. *Néfron* 1992;62:413-5
  44. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, e outros. Um estudo prospectivo randomizado de medidas de prevenção em pacientes com alto risco de nefropatia por contraste: resultados do PRINC E. Estudo. Prevenção da avaliação clínica da nefropatia induzida por radiocontraste. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:403-11
  45. Lynch RM, Robertson R. Reações anafilactóides à N-acetilcisteína intravenosa: um estudo prospectivo de caso controlado. *Enfermeiras emergenciais de ácido* 2004;12:10-5
  46. Wang T, Mao X, Li H, e outros. A N-acetilcisteína e o alopurinol regularam positivamente as vias Jak/STAT3 e PI3K/Akt via adiponectina e atenuaram a lesão pós-isquêmica do miocárdio no diabetes. *Radic Livre Biol Med* 2013;63:291-303
  47. Amini M, Salarifar M, Amirbaigloo A, Masoudkabar F, Esfahani F. A N-acetilcisteína não previne a nefropatia induzida por contraste após cateterismo cardíaco em pacientes com diabetes mellitus e doença renal crônica: um ensaio clínico randomizado. *Ensaio* 2009;10:45
  48. Azmus AD, Gottschall C, Manica A, e outros. Eficácia da acetilcisteína na prevenção da nefropatia por contraste. *J Cardiol Invasivo* 2005;17:80-4
  49. Briguori C, Colombo A, Airolidi F, e outros. N-acetilcisteína versus mesilato de fenoldopam para prevenir a nefrotoxicidade associada ao agente de contraste. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:762-5
  50. Carbonell N, Blasco M, Sanjuan R, e outros. N-acetilcisteína intravenosa para prevenção de nefropatia induzida por contraste: um ensaio randomizado. *Int J Cardiol* 2007;115:57-62
  51. Carbonell N, Sanjuan R, Blasco M, Jorda A, Miguel A. N-acetilcisteína: benefícios clínicos de curto prazo após angiografia coronária em pacientes renais de alto risco. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:12-9
  52. Coyle LC, Rodriguez A, Jeschke RE, Simon-Lee A, Abbott KC, Taylor AJ. Acetilcisteína no diabetes (AID): um estudo randomizado de acetilcisteína para a prevenção da nefropatia por contraste em diabéticos. *Sou Coração J* 2006;151:1032e9-12
  53. Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW. Acetilcisteína para prevenir lesão do tecido renal relacionada à angiografia (estudo APART). *Sou J Cardiol* 2002;89:356-8
  54. Ferrario F, Barone MT, Landoni G, e outros. Acetilcisteína e nefropatia induzida por contraste isosmolar não iônico - um estudo randomizado e controlado. *Transplante de mostrador Nephrol* 2009; 24:3103-7
  55. Fung JW, Szeto CC, Chan WW, e outros. Efeito da N-acetilcisteína na prevenção da nefropatia por contraste em pacientes com insuficiência renal moderada a grave: um ensaio randomizado. *Sou J doença renal* 2004;43:801-8
  56. Goldenberg I, Shechter M, Matetzky S, e outros. Acetilcisteína oral como adjuvante da hidratação com solução salina para a prevenção da nefropatia induzida por contraste após angiografia coronária. Um ensaio clínico randomizado e revisão da literatura atual. *Eur Coração J* 2004;25:212-8
  57. Gomes VO, Poli de Figueiredo CE, Caramori P, e outros. A n-acetilcisteína não previne a nefropatia induzida por contraste após cateterismo cardíaco com um meio de contraste iônico de baixa osmolalidade: um ensaio clínico multicêntrico. *Coração* 2005;91:774-8
  58. Gulel O, Keles T, Eraslan H, Aydogdu S, Diker E, Ulusoy V. Uso profilático de acetilcisteína para prevenção de nefropatia por contraste após angiografia coronária. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;46:464-7
  59. Kay J, Chow WH, Chan TM, e outros. Acetilcisteína para prevenção da deterioração aguda da função renal após angiografia coronária eletiva e intervenção: um ensaio clínico randomizado. *JAMA* 2003;289:553-8
  60. Kim BJ, Sung KC, Kim BS, e outros. Efeito da N-acetilcisteína na função renal baseada em estatina C após angiografia coronária eletiva (estudo ENABLE): um estudo prospectivo e randomizado. *Int J Cardiol* 2010;138:239-45
  61. MacNeill BD, Harding SA, Bazari H, e outros. Profilaxia da nefropatia induzida por contraste em pacientes submetidos à angiografia coronariana. *Interv Cateter Cardiovasc* 2003;60: 458-61
  62. Mineiro SE, Dzavik V, Nguyen-Ho P, e outros. A N-acetilcisteína reduz a nefropatia associada ao contraste, mas não os eventos clínicos durante o acompanhamento a longo prazo. *Sou Coração J* 2004;148: 690-5
  63. Ochoa A, Pellizzon G, Addala S, e outros. A dosagem abreviada de N-acetilcisteína previne a nefropatia induzida por contraste após angiografia e intervenção coronária eletiva e urgente. *J Interv Cardiol* 2004;17:159-65

64. Oldemeyer JB, Biddle WP, Wurdeman RL, Mooss AN, Cichowski E, Hilleman DE. Acetilcisteína na prevenção da nefropatia induzida por contraste após angiografia coronária. *Sou Coração* 2003;146: E23
65. Sadat U, Walsh SR, Norden AG, Gillard JH, Boyle JR. A N-acetilcisteína oral reduz a lesão renal induzida por contraste em pacientes com doença arterial periférica submetidos à angiografia periférica? Um estudo randomizado controlado. *Angiologia* 2011; 62:225-30
66. Sandhu C, Belli AM, Oliveira DB. O papel da N-acetilcisteína na prevenção da nefrotoxicidade induzida por contraste. *Radiol de intervenção cardiovascular* 2006;29:344-7
67. Seyon RA, Jensen LA, Ferguson IA, Williams RG. Eficácia da N-acetilcisteína e hidratação versus placebo e hidratação na diminuição da disfunção renal induzida por contraste em pacientes submetidos a angiografia coronária com ou sem intervenção coronária percutânea concomitante. *Coração Pulmão* 2007;36:195-204
68. Shyu KG, Cheng JJ, Kuan P. Acetilcisteína protege contra dano renal agudo em pacientes com função renal anormal submetidos a um procedimento coronário. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1383-8
69. Thiele H, Hildebrand L, Schirdewahn C, e outros. Impacto de altas doses de N-acetilcisteína versus placebo na nefropatia induzida por contraste e lesão de reperfusão miocárdica em pacientes não selecionados com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST submetidos a intervenção coronária percutânea primária. O ensaio LIPSIA-N-ACC (prospectivo, cego, controlado por placebo, randomizado de intervenção coronária percutânea imediata de Leipzig, infarto agudo do miocárdio N-ACC). *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2201-9
70. Hoffmann U, Fischereder M, Kruger B, Drobnik W, Kramer BK. O valor da N-acetilcisteína na prevenção da nefropatia induzida por agentes de radioc contraste parece questionável. *J Am Soc Nefrol* 2004;15:407-10
71. Briguori C, Colombo A, Violante A, e outros. Dose padrão versus dose dupla de N-acetilcisteína para prevenir a nefrotoxicidade associada ao agente de contraste. *Eur Coração* 2004;25:206-11
72. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, e outros. N-acetilcisteína e nefropatia induzida por contraste na angioplastia primária. *N Engl J Med* 2006;354:2773-82
73. Haase M, Haase-Fielitz A, Bagshaw SM, e outros. Fase II, ensaio randomizado e controlado de altas doses de N-acetilcisteína em pacientes de cirurgia cardíaca de alto risco. *Cuidados Críticos Médicos* 2007;35: 1324-31
74. Hynninen MS, Niemi TT, Poyhia R, e outros. N-acetilcisteína para prevenção de lesão renal em cirurgia de aorta abdominal: um ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. *Anesth Analg* 2006;102:1638-45
75. Chan WW, Wong GT, Irwin MG. Terapia perioperatória com estatinas. *Opinião de Especialistas Farmacêutico* 2013;14:831-42
76. Khanal S, Attallah N, Smith DE, e outros. A terapia com estatinas reduz a nefropatia induzida por contraste: uma análise das intervenções percutâneas contemporâneas. *Sou J Med* 2005; 118: 843-9
77. Patti G, Nusca A, Chello M, e outros. Utilidade do pré-tratamento com estatinas para prevenir a nefropatia induzida por contraste e para melhorar os resultados a longo prazo em pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea. *Sou J Cardiol* 2008;101:279-85
78. Xinwei J, Xianghua F, Jing Z, e outros. Comparação da utilidade da sinvastatina 20 mg versus 80 mg na prevenção da nefropatia induzida por contraste em pacientes com síndrome coronariana aguda submetidos a intervenção coronária percutânea. *Sou J Cardiol* 2009;104:519-24
79. Patti G, Ricottini E, Nusca A, e outros. Pré-tratamento de curto prazo com altas doses de atorvastatina para prevenir nefropatia induzida por contraste em pacientes com síndromes coronarianas agudas submetidos a intervenção coronária percutânea (do estudo ARMYDA-CIN [atorvastatina para redução de dano miocárdico durante angioplastia - nefropatia induzida por contraste]. *Sou J Cardiol* 2011;108:1-7
80. Leoncini M, Toso A, Maioli M, Tropeano F, Villani S, Bellandi F. Rosuvastatina em altas doses precoces para prevenção de nefropatia induzida por contraste na síndrome coronariana aguda: Resultados do estudo PRATO-ACS (efeito protetor da rosuvastatina e terapia antiplaquetária em lesão renal aguda induzida por contraste e dano miocárdico em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:71-9
81. Han Y, Zhu G, Han L, e outros. Terapia de curto prazo com rosuvastatina para prevenção de lesão renal aguda induzida por contraste em pacientes com diabetes e doença renal crônica. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:62-70
82. Toso A, Maioli M, Leoncini M, e outros. Utilidade da atorvastatina (80 mg) na prevenção da nefropatia induzida por contraste em pacientes com doença renal crônica. *Sou J Cardiol* 2010;105: 288-92
83. Venugopal V, Laing CM, Ludman A, Yellon DM, Hausenloy D. Efeito do pré-condicionamento isquêmico remoto na lesão renal aguda em pacientes não diabéticos submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio: uma análise secundária de 2 pequenos ensaios randomizados. *Sou J doença renal* 2010;56:1043-9
84. Zarbock A, Schmidt C, Van Aken H, e outros. Efeito do pré-condicionamento isquêmico remoto na lesão renal em pacientes de alto risco submetidos à cirurgia cardíaca: um ensaio clínico randomizado. *JAMA* 2015;313:2133-41
85. Er F, Nia AM, Dopp H, e outros. Pré-condicionamento isquêmico para prevenção de nefropatia induzida por meio de contraste: piloto randomizado RenPro Trial (Renal Protection Trial). *Circulação* 2012;126:296-303
86. Devereux S, Giannopoulos G, Tzalamouras V, e outros. Efeito renoprotetor do pós-condicionamento isquêmico remoto por insuflações intermitentes de balão em pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea. *J Am Coll Cardiol* 2013;61: 1949-55
87. Yamanaka T, Kawai Y, Miyoshi T, e outros. O pré-condicionamento isquêmico remoto reduz a lesão renal aguda induzida por contraste em pacientes com infarto do miocárdio com elevação do segmento ST: um ensaio clínico randomizado. *Int J Cardiol* 2014;178C:136-41
88. Sterenborg TB, Menting TP, deWaal Y, e outros. Pré-condicionamento isquêmico remoto para reduzir a nefropatia induzida por contraste: protocolo de estudo para um ensaio clínico randomizado. *Ensaio* 2014; 15:1-19
89. Pei H, Wu Y, Wei Y, Yang Y, Teng S, Zhang H. O pré-condicionamento isquêmico remoto reduz eventos cardíacos e renais perioperatórios em pacientes submetidos a intervenção coronária eletiva: uma meta-análise de 11 ensaios randomizados. *PLoS Um* 2014;9:e115500
90. Marenzi G, Marana I, Lauri G, e outros. A prevenção da nefropatia induzida por agentes de radioc contraste por hemofiltração. *N Engl J Med* 2003;349:1333-40
91. Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, e outros. Comparação de dois protocolos de hemofiltração para prevenção de nefropatia induzida por contraste em pacientes de alto risco. *Sou J Med* 2006;119:155-62
92. Cruz DN, Goh CY, Marenzi G, Corradi V, Ronco C, Perazella MA. Terapias de substituição renal para prevenção da nefropatia induzida por radioc contrastos: uma revisão sistemática. *Sou J Med* 2012;125:66-78e3

93. Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, e outros. Terapias extracorpóreas de purificação do sangue para prevenção da nefropatia induzida por radiocontrastos: uma revisão sistemática. *Sou J doença renal* 2006;48:361-71
94. Lee PT, Chou KJ, Liu CP, e outros. Proteção renal para angiografia coronária em pacientes com insuficiência renal avançada por hemodiálise profilática. Um ensaio clínico randomizado. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1015-20
95. Reinecke H, Fobker M, Wellmann J, e outros. Um ensaio clínico randomizado comparando a terapia de hidratação com hemodiálise adicional ou N-acetilcisteína para a prevenção de nefropatia induzida por meio de contraste: o ensaio de diálise versus diurese (DVD). *Clin Res Cardiol* 2007;96:130-9
96. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Dopamina e fluxo sanguíneo renal na nefropatia induzida por radiocontraste em humanos. *Ren falha* 1993;15:61-8
97. Kapoor A, Sinha N, Sharma RK, e outros. Uso de dopamina na prevenção de insuficiência renal aguda induzida por contraste – um estudo randomizado. *Int J Cardiol* 1996;53:233-6
98. Hans SS, Hans BA, Dhillon R, Dmuchowski C, Glover J. Efeito da dopamina na função renal após arteriografia em pacientes com insuficiência renal pré-existente. *Sou Surg* 1998;64:432-6
99. Gare M, Haviv YS, Ben-Yehuda A, e outros. O efeito renal da dopamina em baixas doses em pacientes de alto risco submetidos à angiografia coronária. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1682-8
100. Pedra GW, McCullough PA, Tumlin JA, e outros. Fenoldopam mesilato para a prevenção da nefropatia induzida por contraste: um ensaio clínico randomizado. *JAMA* 2003;290:2284-91
101. Ng TM, Shurmur SW, Prata M, e outros. Comparação de N-acetilcisteína e fenoldopam para prevenção de nefropatia induzida por contraste (CAFCIN). *Int J Cardiol* 2006;109:322-8
102. Neumayer HH, Junge W, Kufner A, Wenning A. Prevenção da nefrotoxicidade induzida por meios de radiocontraste pelo bloqueador dos canais de cálcio nifedipina: um ensaio clínico randomizado prospectivo. *Transplante de mostrador Nephrol* 1989;4:1030-6
103. Khoury Z, Schlicht JR, Como J, e outros. O efeito da nifedipina profilática na função renal em pacientes que receberam meios de contraste. *Farmacoterapia* 1995;15:59-65
104. Spangberg-Viklund B, Berglund J, Nikonoff T, Nyberg P, Skau T, Larsson R. O tratamento profilático com felodipina, um antagonista do cálcio, previne a disfunção renal induzida por contraste de baixa osmolaridade em pacientes hidratados, diabéticos e não diabéticos, com condições normais ou função renal moderadamente reduzida? *Scand J Urol Nefrol* 1996;30:63-8
105. Dai B, Liu Y, Fu L, Li Y, Zhang J, Mei C. Efeito da teofilina na prevenção de lesão renal aguda induzida por contraste: uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados. *Sou J doença renal* 2012;60:360-70
106. Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z, e outros. Baixo hematócrito prediz nefropatia induzida por contraste após intervenções coronárias percutâneas. *Rim Int* 2005;67:706-13
107. Murakami R, Kumita S, Hayashi H, e outros. Anemia e o risco de nefropatia induzida por contraste em pacientes com insuficiência renal submetidos a TCMD com contraste. *Eur J Radiol* 2013;82:e521-4
108. Li WH, Li DY, Han F, Xu TD, Zhang YB, Zhu H. Impacto da anemia na nefropatia induzida por contraste (NIC) em pacientes submetidos a intervenções coronárias percutâneas. *Int Urol Nefrol* 2013;45:1065-70
109. Morcos SK, Thomsen HS, Exley CM, membros do Comitê de Segurança de Meios de Contraste da Sociedade Europeia de Urogenital R. Meios de contraste: interações com outras drogas e testes clínicos. *Eur Rádio* 2005;15:1463-8
110. Webb ST, Allen JSD. Proteção renal perioperatória. *Educação Continuada em Anestesia, Cuidados Intensivos e Dor* 2008;8:176-80
111. Ruppert V, Leurs LJ, Rieger J, e outros. Resultado adaptado ao risco após correção endovascular de aneurisma de aorta: análise dos tipos de anestesia com base em dados EUROSTAR. *J Endovasc Ther* 2007;14:12-22
112. Bakker EJ, van de Luijtgarden KM, van Lier F, e outros. A anestesia geral está associada a resultados cardíacos adversos após correção endovascular de aneurisma. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;44:121-5
113. Huber PR, Leimbach ME, Lewis WL, Marshall JJ. Angiografia CO(2). *Interv Cateter Cardiovasc* 2002;55:398-403
114. Seeger JM, Self S, Harward TR, Flynn TC, Hawkins IF Jr. Gás dióxido de carbono como agente de contraste arterial. *Ann Surg* 1993;217:688-97; discussão 97-8
115. Hawkins IF, Cho KJ, Caridi JG. Dióxido de carbono na angiografia para reduzir o risco de nefropatia induzida por contraste. *Radiol Clin Norte Am* 2009;47:813-25, v-vi
116. Coffey R, Quisling RG, Mickle JP, Hawkins IF Jr, Ballinger WB. Os efeitos cerebrovasculares do CO2 intra-arterial em quantidades necessárias para diagnóstico por imagem. *Radiologia* 1984;151:405-10
117. Nadolski GJ, Stavropoulos SW. Alternativas de contraste para alergia ao contraste iodado e disfunção renal: opções e limitações. *J Vasc Surg* 2013;57:593-8
118. Caridi JG, Hawkins IF Jr. Angiografia por subtração digital de CO2: complicações potenciais e sua prevenção. *J Vasc Interv Radiol* 1997;8:383-91
119. Gahlen J, Hansmann J, Schumacher H, Seelos R, Richter GM, Allenberg JR. Angiografia com dióxido de carbono para enxerto endovascular em pacientes de alto risco com aneurismas da aorta abdominal infrarrenal. *J Vasc Surg* 2001;33:646-9
120. Lee AD, Hall RG. Uma avaliação do uso da angiografia com dióxido de carbono no reparo endovascular do aneurisma da aorta. *Cirurgia Endovascular Vasc* 2010;44:341-4
121. Chao A, Major K, Kumar SR, e outros. Correção endovascular de aneurisma de aorta assistida por angiografia por subtração digital de dióxido de carbono em paciente azotêmico. *J Vasc Surg* 2007;45:451-8; discussão 8-60
122. Huang SG, Woo K, Moos JM, e outros. Um estudo prospectivo de subtração digital de dióxido de carbono versus arteriografia com contraste padrão na detecção de endoleaks em reparos endovasculares de aneurisma da aorta abdominal. *Ann Vasc Surg* 2013;27:38-44
123. Grobner T. Gadolínio – um gatilho específico para o desenvolvimento de dermatopatia fibrosante nefrogênica e fibrose sistêmica nefrogênica? *Transplante de mostrador Nephrol* 2006;21:1104-8
124. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, e outros. Fibrose sistêmica nefrogênica: fatores de risco e estimativa de incidência. *Radiologia* 2007;243:148-57
125. Elmstahl B, Nyman U, Leander P, Chai CM, Frennby B, Almen T. Os meios de contraste gadolínio são mais nefrotóxicos do que um meio de iodo osmolar baixo empregando doses com igual atenuação de raios X na arteriografia renal: um estudo experimental em porcos. *Acad Radiol* 2004;11:1219-28