

Prevenção de nefropatia por contraste com bicarbonato de sódio (o estudo PROMEC)

Authors

John Fredy Nieto-Ríos^{1,2}
 Wilmar Arley Maya Salazar^{2,3}
 Oscar Mauricio Santos Sánchez¹
 Janeth Lilibiana Jaramillo Ortega^{2,3}
 Jorge Ignacio García Caro^{2,3}
 Julián Miguel Aristizabal Aristizabal^{2,3}
 Lina Maria Serna Higuaita^{1,2}
 Álvaro García García^{2,3}
 Fabián Alberto Jaimes Barragán^{1,2}

¹ Hospital Pablo Tobón Uribe.

² Universidad de Antioquia.

³ Hospital Universitario San Vicente de Paul.

Submitted on: 05/15/2014.

Approved on: 07/07/2014.

Correspondence to:

Lina Maria Serna Higuaita.
 Hospital Pablo Tobón Uribe.
 Calle 78ª, Numero 69-240,
 Medellín-Colombia.
 E-mail: lm.serna@hotmail.com/
 johnfredynieto@gmail.com

DOI: 10.5935/0101-2800.20140051

RESUMO

Introdução: A nefropatia induzida por contraste é uma complicação comum de procedimentos radiográficos. Medidas diferentes têm sido utilizadas para evitar estes problemas, mas a evidência é controversa. Novos estudos são necessários para esclarecer isso. Investigamos tanto a eficácia quanto a segurança de uma solução de bicarbonato de sódio em comparação com a solução de cloreto de sódio para evitar nefropatia por contraste em pacientes com ou em risco de desenvolver disfunção renal. **Métodos:** Estudo prospectivo, randomizado clínico, conduzido em um único centro, entre 01 de maio de 2007 e 8 de fevereiro de 2008. Os pacientes internados em um centro terciário, agendados para passar por um procedimento radiográfico com uso de contraste não iônico. Havia 220 pacientes com níveis de creatinina sérica de pelo menos 1,2 mg/dL (106,1 mmol/L) e/ou diabéticos do tipo 2, que foram escolhidos aleatoriamente para receber uma infusão de cloreto de sódio (n = 113) ou bicarbonato de sódio (n = 107) antes e após a administração do meio de contraste. A intervenção foi: grupo "A" recebeu 1 ml/kg/hora de solução salina normal, começando 12 horas antes e continuando por 12 horas após o uso do contraste iohexol. Os pacientes do grupo "B" receberam 3 ml/kg de uma solução de bicarbonato de sódio (150 mEq/L), 1 hora antes do procedimento e, em seguida, o gotejamento foi reduzido a 1 ml/kg/hora por até 6 horas após o procedimento. Nosso principal indicador de desfecho foi a alteração na creatinina sérica. **Resultados:** O valor médio da creatinina após o procedimento foi de 1,26 mg/dL no grupo que recebeu a solução salina e 1,22 mg/dL no grupo do bicarbonato (diferença média: 0,036, IC 95%: -0,16 a 0,23, $p = 0,865$). O diagnóstico da nefropatia induzida por contraste, definida pelo aumento de creatinina no soro em 25% ou

mais dentro de 2 dias após a administração de contraste radiográfico, foi realizado em doze pacientes (12%) no grupo do bicarbonato e oitavo pacientes (7,1%) no grupo da solução salina (RR: 1,68, IC 95%: 0,72-3,94). **Conclusão:** Nossa investigação mostrou que não houve diferença entre soro fisiológico normal (infusão prolongada) contra uma solução de bicarbonato para nefroproteção.

Palavras-chave: bicarbonato de sódio; lesão renal aguda; meios de contraste; solução salina.

INTRODUÇÃO

Estudos de imagem que requerem meio de contraste radiográfico são parte integrante da prática médica moderna. Contrastes radiológicos são usados em mais de 10 milhões de procedimentos anuais nos EUA.¹ Uma complicação do uso do contraste é a nefropatia induzida por contraste (NIC),²⁻⁴ com incidência entre 3 e 16%,^{5,6} e contribuindo como uma das principais causas de insuficiência renal aguda em pacientes hospitalizados.^{3,6,7} Várias são as teorias para explicar a patogênese da NIC; uma delas postula sobre o efeito dos radicais livres de oxigênio e estresse hiperosmolar na medula renal.^{8,9} Alguns autores defendem o uso de bicarbonato para a prevenção de NIC, argumentando que a alcalinização com bicarbonato nos túbulos renais diminui a lesão renal.^{10,11} A hipótese de radicais livres foi avaliada por Merten e colaboradores e os resultados deles sugerem que o bicarbonato como o ânion nos fluidos de hidratação reduz significativamente

a nefropatia induzida por contraste.¹¹ No entanto, não está claro se a solução salina normal do estudo de Merten foi menos eficaz do que a solução de bicarbonato devido ao menor tempo de hidratação, como foi demonstrado em outro ensaio clínico.¹² Portanto, buscamos determinar se uma solução de bicarbonato é mais eficaz na prevenção do desenvolvimento de NIC do que hidratação prolongada com solução salina normal em pacientes submetidos a procedimentos eletivos.

MÉTODOS

DESENHO DO ESTUDO E POPULAÇÃO

Este foi um ensaio clínico randomizado controlado, conduzido em um único centro, que comparou a infusão de cloreto de sódio por 24 horas *vs.* 7 horas de infusão de bicarbonato de sódio como fluido de hidratação para evitar NIC em pacientes com fatores de risco conhecidos. Os pacientes incluídos no estudo foram indivíduos com 18 anos ou mais, internados no Hospital Universitário San Vicente de Paúl (Medellin, Colômbia), agendados para serem submetidos à tomografia com contraste ou angiografia (incluindo coronariografia) com o iohexol - contraste radiográfico não iônico (640 mOsm/L, 647 mg de, por mililitro), e com creatinina sérica $\geq 1,2$ mg/dL (106,1 mmol/L) ou *Diabetes Mellitus* tipo 2.

Os critérios de exclusão foram: diagnóstico clínico atual de insuficiência cardíaca congestiva agravada, fração de ejeção $< 35\%$ por ecocardiografia anterior, sinais de edema pulmonar agudo dentro de 48 horas antes do procedimento, pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou necessidade de uso de vasopressores, pacientes com exposição a contraste 30 dias antes do estudo, alergia conhecida aos meios de contraste, doença renal crônica com terapia de diálise, critérios de urgência dialítica, gravidez, necessidade de um procedimento de emergência (por exemplo, aortografia para o diagnóstico de aneurisma da aorta), pacientes com potássio sérico < 3 mEq/L (por causa do risco de hipocalcemia induzida por bicarbonato), *diabetes mellitus* descompensado (quatro valores diferentes > 200 mg/dl nas últimas 24 horas) ou paciente ou médico que recusou participação.

O estudo foi analisado e aprovado pelos comitês de ética institucionais da Universidad de Antioquia e do Hospital Universitário San Vicente

de Paúl. Todos os pacientes assinaram termo de consentimento informado na presença de duas testemunhas.

PROTOCOLO

Os pacientes foram identificados como candidatos ao estudo por um assistente de pesquisa, com base na revisão diária de registros e informações do serviço de radiologia do Hospital e também com base em laudos de exames laboratoriais. Os pacientes aceitos foram aleatorizados em uma proporção de 1: 1 para receber solução salina ou bicarbonato usando envelopes opacos selados. A sequência foi baseada em uma tabela de números aleatórios e estratificada por diagnóstico de *diabetes mellitus* (sim ou não) e do tipo de procedimento (coronariografia *versus* outros). A sequência e os envelopes foram trancados no centro de coordenação de dados, e o investigador abriu o envelope somente no momento da admissão dos pacientes ao estudo.

Os doentes aleatorizados ao grupo “A” receberam 1 ml/kg/hora de infusão de soro fisiológico a 0,9% (154 mEq/L), iniciando-se 12 horas antes e continuando por 12 horas após exposição ao contraste de iohexol. Os doentes randomizados para o grupo “B” receberam 3 ml/kg de uma solução de bicarbonato de sódio (150 mEq/L) durante uma hora antes da procedimento seguido de infusão de 1 ml/kg/hora até 6 horas pós-procedimento. Esta solução foi misturada na farmácia do hospital por adição de 75 ml de solução de bicarbonato de sódio a 1000 mEq/L, a 425 ml de dextrose a 5% em H₂O, diluindo a concentração de dextrose a 4,25%.

A avaliação clínica geral foi feita por um pesquisador médico, e o fluido pré-contraste foi administrado. Os enfermeiros responsáveis por cuidados do paciente acompanharam as infusões e quaisquer potenciais reações adversas, e informaram aos investigadores nos casos necessários. Uma nova avaliação médica foi feita por um investigador médico às 24 e 48 horas após o término da infusão. Creatinina sérica, potássio sérico e gasometria venosa foram obtidos 48 horas após o procedimento. Os pacientes que desenvolveram NIC foram acompanhados até o final da internação para avaliar as necessidades de diálise ou óbito. As seguintes comorbidades foram extraídas dos prontuários clínicos: *diabetes mellitus* (diagnóstico médico ou tratamento

farmacológico), hipertensão (diagnóstico médico ou pelo menos um medicamento anti-hipertensivo usado de forma contínua durante o último mês), doença arterial coronariana (história prévia de infarto do miocárdio, angina instável ou estável ou diagnóstico feito por cardiologista), doença renal crônica (diagnóstico clínico prévio por clínico ou nefrologista) e insuficiência cardíaca confirmada por ecocardiograma prévio.

PONTOS DE INTERESSE DO ESTUDO

O desfecho primário foi a alteração na creatinina sérica. Os desfechos secundários foram o desenvolvimento de nefropatia induzida por contraste, definida por um aumento na creatinina sérica de 25% ou mais dentro de 2 dias após a administração do contraste radiográfico, e o desenvolvimento de complicações como I) flebite superficial: presença de sinais inflamatórios na rota da veia onde a infusão foi administrada; II) hipocalcemia: potássio sérico < 3 mEq/L; III) alcalose metabólica: pH arterial > 7,45 com bicarbonato sérico > 24 mEq/L; e IV) insuficiência cardíaca descompensada: sinais de sobrecarga de volume que requerem uma intervenção terapêutica para resolvê-los. Os desfechos primários e secundários foram diagnosticados e conferidos dentro de 48 horas após a administração de contraste radiográfico. Os desfechos primários e secundários foram determinados pelo laboratório do hospital e pelo pessoal do estudo, cegos para com o tratamento do paciente.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Calculamos 106 pacientes por grupo, a fim de detectar uma diferença de 20% nos níveis de creatinina, presumindo um valor médio de 1,5 mg/dL após o procedimento com um erro alfa de 0,05 e um erro beta de 0,2. Um comitê independente de monitoramento de dados e segurança conduziu uma análise provisória pré-planejada após o cadastramento de 70 e 140 pacientes. Diretrizes para interromper o estudo por conta de eficácia seguiram o procedimento modificado de O'Brien - Fleming.^{13,14}

A análise da eficácia foi realizada com base no princípio da intenção de tratamento. Um modelo de análise de covariância (ANCOVA) foi desenvolvido para testar o efeito da intervenção,

considerando-se o valor inicial de creatinina como covariável. Para variáveis binárias foi utilizado o teste exato de Fisher para testar a hipótese nula de não haver diferenças entre os grupos. Para todas as análises o valor *p* inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Os autores tiveram acesso total a e assumem total responsabilidade pela integridade dos dados. Todos os autores leram e concordaram com o manuscrito.

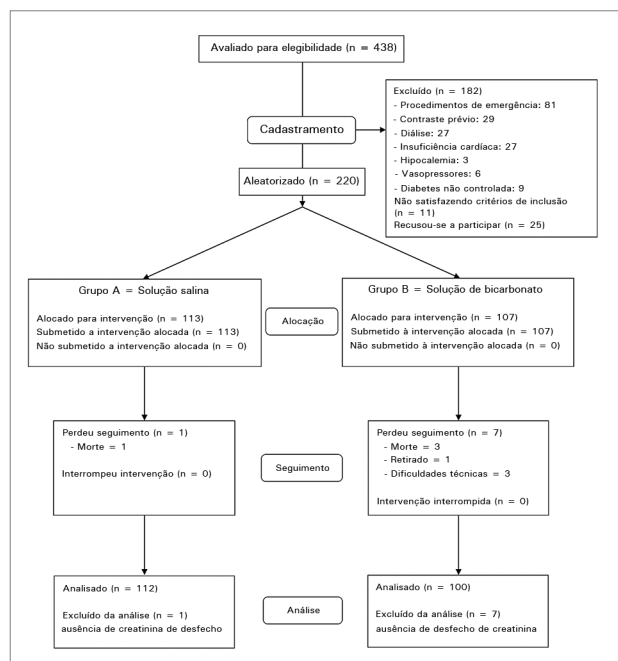
RESULTADOS

Entre 01 de maio de 2007 e 7 de Fevereiro de 2008, 1.180 pacientes foram selecionados e 438 foram considerados aptos a participarem do estudo. Após 207 exclusões, 231 pacientes foram aleatoriamente designados para tratamento, quer com solução de bicarbonato (111 pacientes) ou com soro fisiológico normal (120 pacientes). Entre aqueles randomizados, 11 pacientes nunca haviam sido expostos a meios de contraste (4 no grupo de solução de bicarbonato e 7 no grupo solução salina). Assim, 220 pacientes formaram a amostra final do estudo (Figura 1). Não houve valores de creatinina após o procedimento em 8 pacientes, sendo sete do grupo de bicarbonato e um do grupo da solução salina. Os motivos foram a morte de quatro pacientes (três do grupo de bicarbonato e um do grupo solução salina); um paciente foi retirado do estudo e dificuldades técnicas em três.

As características dos 220 pacientes que completaram o estudo estão apresentadas na Tabela 1. Não houve diferenças significativas entre os grupos no tocante às características basais, exceto na doença renal crônica, que foi mais frequente no grupo da solução salina.

O valor médio da creatinina após o procedimento foi de 1,26 mg/dL no grupo da solução salina e 1,22 mg/dL no grupo que recebeu bicarbonato (diferença média: 0,036, IC 95%: -0,16 a 0,23, *p* = 0,865). O diagnóstico da nefropatia induzida por contraste, definida pelo aumento de creatinina sérica de 25% ou mais dentro de 2 dias após a administração do contraste radiográfico, foi realizado em doze pacientes (12%) do grupo de bicarbonato e em oito pacientes (7,1%) do grupo da solução salina (RR: 1,68, IC 95%: 0,72-3,94). Não houve diferença na frequência de eventos adversos (Tabela 2).

Figura 1. Fluxo do Estudo.



DISCUSSÃO

No presente estudo, o achado mais importante foi a ausência de uma diferença significativa quanto à prevenção de NIC ao se comparar a solução salina normal com solução de bicarbonato em pacientes adultos expostos a procedimentos eletivos com meio de contraste radiográfico.

Estudos anteriores compararam a solução de bicarbonato à solução salina normal como uma intervenção profilática para proteção renal.^{11,15-17} Estes estudos têm testado vários protocolos de infusão em diferentes situações clínicas com pacientes hospitalizados. Usando uma infusão que iniciou uma hora antes e durou até seis horas após o procedimento, Merten e colaboradores¹¹ descobriram que, em 119 pacientes submetidos a procedimentos eletivos de hidratação, o bicarbonato de sódio foi superior à solução salina normal quanto à prevenção de NIC. No entanto, o estudo foi interrompido prematuramente devido a uma análise provisória, aparentemente não planejada, o que levanta algumas preocupações quanto à interpretação do mesmo. Utilizando um protocolo de infusão semelhante ao de Merten, mas em doentes com coronariografia de emergência (n = 59), Masuda e colaboradores¹⁵ apresentaram uma diferença significativa em favor da solução de bicarbonato para a prevenção de NIC. No entanto, este estudo também foi interrompido prematuramente

com base em preocupações éticas sobre o risco de NIC no grupo usando cloreto de sódio. Mais uma vez, não houve especificação clara quanto às diretrizes de interrupção com base em monitoramento de segurança e eficácia. Ozcan e colaboradores¹⁶ compararam três estratégias de nefroproteção em pacientes submetidos a coronariografia eletiva (n = 264): a infusão de bicarbonato de sódio, cloreto de sódio, e cloreto de sódio acrescido de administração oral de N-acetilcisteína. As soluções foram administradas seis horas antes e seis horas após o procedimento, e descobriram que o bicarbonato é superior a ambas as soluções salinas (isto é, isoladamente ou em combinação com N-acetilcisteína).

Os estudos publicados por Brar e colaboradores¹⁷ e Gomez e colaboradores¹⁸, em concordância com os nossos achados, não encontraram diferenças na prevenção da NIC entre as duas estratégias de nefroproteção avaliadas, cloreto de sódio *versus* bicarbonato de sódio, em pacientes submetidos a procedimentos de coronariografia. No primeiro estudo com quase metade dos pacientes sofreram cointervenção com N-acetilcisteína, o protocolo de hidratação (3 ml/kg/h, antes de angiografia coronária, reduziu-se para 1,5 ml/kg/h durante o procedimento e por 4 horas após a conclusão do procedimento) foi diferente para o protocolo utilizado no nosso estudo.¹⁷ No último estudo o protocolo de hidratação foi semelhante ao protocolo descrito por Merten e colaboradores.¹⁸

Uma possível explicação para os resultados é a utilização de um maior volume de solução salina, em oposição aos estudos de Merten, Ozcan e Masuda, em média, os pacientes pertencentes ao grupo da solução salina em nosso estudo receberam 794 ml durante 12 horas antes da exposição ao contraste, contra 198 ml 1 hora antes do contraste no grupo do bicarbonato. Além disso, a hidratação no nosso estudo após o procedimento foi maior no grupo da solução salina, com 794 ml em 12 horas contra 395 ml em 6 horas, para o grupo do bicarbonato.

Alguns estudos têm avaliado o efeito de uma cointervenção (N-acetilcisteína), além do bicarbonato,¹⁹⁻²¹ portanto, eles não são diretamente comparáveis com o nosso estudo. No entanto, em ambos os ensaios clínicos, os grupos de bicarbonato mais N-acetilcisteína apresentaram menor incidência de NIC.

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO, COM BASE NA INTERVENÇÃO SELECIONADA

Características	Grupo da solução salina n = 113	Grupo do bicarbonato n = 107
Critérios de inclusão		
<i>Diabetes Mellitus</i> (%)	22 (19,5)	24 (22,4)
Creatinina \geq 1,2 mg/dL (%) ou Ambos (%)	74 (65,5)	64 (59,8)
Idade, média (DP) [faixa]	59,8 (17,2) [18-88]	60,7 (17,1) [20-92]
Homens (%)	66 (58,4)	61 (57)
Comorbidades		
<i>Diabetes Mellitus</i> (%)	39 (34,5)	43 (40,2)
Hipertensão (%)	67 (59,3)	55 (51,4)
Doença da artéria coronariana (%)	17 (15)	16 (15)
Doença renal crônica (%)	22 (19,4)	11 (10,2)
Insuficiência cardíaca (%)	11 (9,7)	10 (9,3)
Tipo de procedimento		
Angiografia	9 (8%)	7 (7%)
Volume do meio de contraste, média (DP) [faixa], ml	100,6 (38,2) [50-300]	99,3 (43,9) [40-320]
Peso, média (DP) [faixa], Kg	66,2 (14,8) [36-110]	65,9 (13,4) [35-110]
Creatinina sérica basal, média (DP) [faixa], mg/dL	1,32 (0,32) [0,7-2,7]	1,3 (0,4) [0,4-2,5]
Bicarbonato sérico, média (DP), mEq/L	21,4 (5,13) [7,1-32,2]	21,78 (4,59) [10,7-32,1]
Potássio sérico, média (SD), mEq/L	4,17 (0,63) [3,0-6,5]	4,18 (0,62) [3,0-6,1]

Fator de conversão SI: para converter valores da creatinina $\mu\text{mol/L}$, multiplicar por 88,4.

TABELA 2 FREQUENCIA DE EVENTOS ADVERSOS

Eventos adversos	Grupo da solução salina normal n = 113	Grupo do bicarbonato n = 103	Valor de p (Teste exato de Fisher)
Flebite	1 (0,9%)	0	1
Hipocalemia	11 (10%)	14 (14%)	0,399
Alcalose metabólica	3 (2,7%)	8 (7,7%)	0,118
Insuficiência cardíaca descompensada	7 (6%)	3 (3%)	0,338

Muitas meta-análises foram publicadas nos últimos anos, nas quais o bicarbonato de sódio foi comparado à solução salina normal.²²⁻³¹ Nestas, a maioria favorece a utilização de bicarbonato ao invés da solução salina normal. No entanto a maioria deles concluiu que há grande heterogeneidade e ensaios clínicos com maior número de pacientes são necessários, porque os estudos com menos de 200 pacientes têm muito pouco peso e fazem com que os resultados tendam para o benefício.

Várias estratégias têm demonstrado utilidade para a prevenção de NIC em diversas circunstâncias clínicas. A hidratação com soro fisiológico normal

tem sido considerada o padrão de tratamento, uma vez que demonstraram uma diminuição da incidência de NIC de 14% para 0,7%.¹² Os resultados com solução de bicarbonato sugerem uma maior eficácia desta intervenção, teoricamente apoiada nas suas ações sobre radicais livres de oxigênio e, conseqüentemente, nos fenômenos oxidativos que afetam a função do rim exposto a meios de contraste. No entanto, recentes descobertas em estudos com tempos adequados de hidratação com solução salina mostraram equivalência na prevenção de NIC. Além disso, em um estudo de coorte retrospectivo recente conduzido na Clínica Mayo com 7.977 pacientes, os autores encontraram um aumento do risco de NIC com o uso de bicarbonato.³² A fisiopatologia ou as potenciais explicações destes resultados ainda não estão claros.

Atualmente, uma vez que o entendimento da patogênese da NIC é insuficiente, as medidas profiláticas propostas não são necessariamente excludentes. Na verdade, elas parecem estar de acordo com pelo menos uma circunstância: a hidratação adequada do paciente com qualquer uma das soluções avaliadas, pode ser útil para evitar a NIC.

Portanto, o contexto clínico determinado pela urgência do procedimento, a disponibilidade de tempo, o custo das intervenções e das contraindicações específicas dos pacientes, devem determinar a utilização de qualquer uma delas. Finalmente, novos estudos são necessários para se avaliar em uma população maior a utilidade e a segurança de terapias combinadas para evitar a nefropatia induzida por contraste.

LIMITAÇÕES

Nosso estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, o estudo foi realizado em um único centro, o que pode limitar a generalização dos resultados. Em segundo lugar, embora a definição de NIC fosse estabelecida entre 48 e 72 horas após a exposição ao meio de contraste, não sabemos se a avaliação tardia da função renal seria o melhor momento para estabelecer o verdadeiro dano renal e o prognóstico. Em terceiro lugar, nossos pacientes foram monitorados apenas durante a internação e não fomos capazes de determinar a presença de complicações posteriores. Finalmente, embora o grupo que recebeu solução salina tenha exibido uma tendência de melhores desfechos, esta diferença não alcançou significância estatística. Por esta razão, apesar de termos feito um cálculo formal de tamanho de amostra com base em pressupostos realistas, não podemos descartar a falta de poder estatístico como uma possível explicação para os nossos resultados.

CONCLUSÕES

Nosso estudo demonstra que a incidência de NIC em pacientes submetidos a procedimentos eletivos é semelhante ao se utilizar nefroproteção com solução salina normal ou solução de bicarbonato, sem diferenças na frequência de eventos adversos importantes. Esses resultados, somados aos relatados em estudos anteriores, nos permitem sugerir que a hidratação com qualquer solução seria apropriado para diminuir a incidência de NIC em pacientes de risco.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não há conflito de interesse neste estudo. Os resultados deste trabalho não foram publicados previamente.

REFERÊNCIAS

1. Sanaei-Ardekani M, Movahed MR, Movafagh S, Ghahramani N. Contrast-induced nephropathy: a review. *Cardiovasc Revasc Med* 2005;6:82-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carrev.2005.07.004>
2. McCullough PA, Sandberg KR. Epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4:S3-9.
3. Solomon R. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int* 1998;53:230-42. PMID: 9453025 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.4495510>
4. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995;47:254-61. PMID: 7731155 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1995.32>
5. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997;103:368-75. PMID: 9375704 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(97\)00150-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(97)00150-2)
6. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983;74:243-8. PMID: 6824004 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)90618-6](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(83)90618-6)
7. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:930-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2002.32766>
8. Katholi RE, Woods WT Jr, Taylor GJ, Deitrick CL, Womack KA, Katholi CR, et al. Oxygen free radicals and contrast nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998;32:64-71. PMID: 9669426 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.1998.v32.pm9669426>
9. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ, et al. Nephrotoxicity in High-Risk Patients Study of Iso-Osmolar and Low-Osmolar Non-Ionic Contrast Media Study Investigators. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003;348:491-9. PMID: 12571256 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1062-1458\(03\)00190-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1062-1458(03)00190-9)
10. Lindinger MI, Franklin TW, Lands LC, Pedersen PK, Welsh DG, Heigenhauser GJ. NaHCO(3) and KHCO(3) ingestion rapidly increases renal electrolyte excretion in humans. *J Appl Physiol* (1985) 2000;88:540-50.
11. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2328-34. PMID: 15150204 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.291.19.2328>
12. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002;162:329-36. PMID: 11822926 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.162.3.329>
13. O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* 1979;35:549-56. PMID: 497341 DOI: <http://dx.doi.org/10.2307/2530245>
14. Fleming TR, Harrington DP, O'Brien PC. Designs for group sequential tests. *Control Clin Trials* 1984;5:348-61. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0197-2456\(84\)80014-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-2456(84)80014-8)
15. Masuda M, Yamada T, Mine T, Morita T, Tamaki S, Tsukamoto Y, et al. Comparison of usefulness of sodium bicarbonate versus sodium chloride to prevent contrast-induced nephropathy in patients undergoing an emergent coronary procedure. *Am J Cardiol* 2007;100:781-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.03.098>
16. Ozcan EE, Guneri S, Akdeniz B, Akyildiz IZ, Senaslan O, Baris N, et al. Sodium bicarbonate, N-acetylcysteine, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. A comparison of 3 regimens for protecting contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary procedures. A single-center prospective controlled trial. *Am Hear J* 2007;154:539-44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2007.05.012>

17. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, Kotlewski A, Aharonian VJ, Desai N, et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:1038-46. PMID: 18768415 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.300.9.1038>
18. Gomes VO, Lasevitch R, Lima VC, Brito FS Jr, Perez-Alva JC, Moulin B. Hydration with sodium bicarbonate does not prevent contrast nephropathy: a multicenter clinical trial. *Arq Bras Cardiol* 2012;99:1129-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2012005000108>
19. Briguori C, Airolidi F, D'Andrea D, Bonizzoni E, Morici N, Focaccio A, et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007;115:1211-7. PMID: 17309916
20. Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B, Cózar R, Méndez I, Banerjee D, et al. The reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention: the RENO Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1283-8. PMID: 17394959 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2006.11.034>
21. Schmidt P, Pang D, Nykamp D, Knowlton G, Jia H. N-acetylcysteine and sodium bicarbonate versus N-acetylcysteine and standard hydration for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy following coronary angiography. *Ann Pharmacother* 2007;41:46-50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1H354>
22. Hiremath S, Brar SS. The evidence for sodium bicarbonate therapy for contrast-associated acute kidney injury: far from settled science. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2802-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfq279>
23. Kunadian V, Zaman A, Spyridopoulos I, Qiu W. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced nephropathy: a meta-analysis of published clinical trials. *Eur J Radiol* 2011;79:48-55. PMID: 20074886 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.12.015>
24. Brown JR, Block CA, Malenka DJ, O'Connor GT, Schoolwerth AC, Thompson CA. Sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine prophylaxis: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:1116-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2009.07.015>
25. Brar SS, Hiremath S, Dangas G, Mehran R, Brar SK, Leon MB. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced-acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1584-92. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.03120509>
26. Kanbay M, Covic A, Coca SG, Turgut F, Akcay A, Parikh CR. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 17 randomized trials. *Int Urol Nephrol* 2009;41:617-27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-009-9569-2>
27. Joannidis M, Schmid M, Wiedermann CJ. Prevention of contrast media-induced nephropathy by isotonic sodium bicarbonate: a meta-analysis. *Wien Klin Wochenschr* 2008;120:742-8. PMID: 19122985 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00508-008-1117-z>
28. Navaneethan SD, Singh S, Appasamy S, Wing RE, Sehgal AR. Sodium bicarbonate therapy for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;53:617-27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.08.033>
29. Ho KM, Morgan DJ. Use of isotonic sodium bicarbonate to prevent radiocontrast nephropathy in patients with mild pre-existing renal impairment: a meta-analysis. *Anaesth Intensive Care* 2008;36:646-53.
30. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Bernstein SJ, Carlos RC. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2008;148:284-94. PMID: 18283206 DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-148-4-200802190-00007>
31. Trivedi H, Nadella R, Szabo A. Hydration with sodium bicarbonate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nephrol* 2010;74:288-96. PMID: 20875381 DOI: <http://dx.doi.org/10.5414/CNP74288>
32. From AM, Bartholmai BJ, Williams AW, Cha SS, Pflueger A, McDonald FS. Sodium bicarbonate is associated with an increased incidence of contrast nephropathy: a retrospective cohort study of 7977 patients at mayo clinic. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:10-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.03100707>