

Prevenção de nefrotoxicidade por contraste com solução de bicarbonato - resultados preliminares e revisão da literatura

Prevention of contrast-induced nephropathy by use of bicarbonate solution - preliminary results and literature review

Autores

Ricardo Gonçalves da Silva¹

Nelson Gonçalves da Silva¹

Fabiano Lucchesi²

Emmanuel A. Burdmann³

¹Serviço de Nefrologia de Barretos e Fundação PIO XII de Barretos

²Fundação PIO XII de Barretos

³Pós-graduação do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

Data de submissão: 24/12/2009

Data de aprovação: 20/06/2010

Correspondência para:

Emmanuel de Almeida Burdmann
Av. Brigadeiro Faria Lima, 5416. São José do Rio Preto - São Paulo
CEP: 15090-000
Tel: (17) 3201-5712
E-mail: burdmann@usp.br; burdmann@famerp.br

O referido estudo foi realizado no departamento de Radiologia da Fundação PIO XII de Barretos.

Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

RESUMO

Introdução: A incidência da nefropatia por contraste tem aumentado simultaneamente ao aumento da sua utilização com fins diagnósticos e de intervenção terapêutica. A sua incidência na população geral é baixa, porém aumenta exponencialmente em pacientes com fatores de risco como diabetes e doença renal prévia. Várias estratégias têm sido utilizadas na tentativa de prevenir a nefropatia por contraste. Hidratação com solução fisiológica, contraste de baixa osmolalidade ou iso-osmolar e infusão de bicarbonato de sódio são consideradas como as mais eficazes. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho é revisar a literatura pertinente sobre prevenção de nefropatia do contraste e estudar, de forma inicial, a eficácia da hidratação a base de bicarbonato de sódio a 1,3% comparada à hidratação a base de cloreto de sódio a 0,9% na prevenção da nefrotoxicidade do contraste em pacientes de alto risco para o seu desenvolvimento. **Materiais e métodos:** Foi analisada a literatura por meio de busca sistemática no banco de dados PubMed usando as palavras-chave bicarbonato, nefrotoxicidade, contraste e insuficiência renal aguda e, adicionalmente, foram estudados 27 pacientes, portadores de *diabetes mellitus* e/ou doença renal crônica prévia e diagnosticados com algum tipo de câncer. **Resultados:** Nenhum dos pacientes desenvolveu nefropatia do contraste, caracterizada como aumento de 0,5 mg/dL e/ou de 25% na creatinina basal. **Conclusão:** A revisão de literatura sugere fortemente que o uso de bicarbonato de sódio é eficaz na prevenção de nefropatia por contraste. Em relação ao estudo randomizado e controlado o soro fisiológico e o bicarbonato de sódio apresentaram eficácia similar quanto à prevenção de nefrotoxicidade do contraste. No entanto, o pequeno número de pacientes não permite conclusões definitivas.

Palavras-chave: meios de contraste, bicarbonato de sódio, insuficiência renal aguda, cloreto de sódio.

[J Bras Nefrol 2010;32(3):292-302]©Elsevier Editora Ltda.

ABSTRACT

Introduction: The incidence of contrast-induced nephropathy has increased simultaneously with the increase in contrast medium use in diagnostic and interventional procedures. The incidence of contrast-induced nephropathy in the general population is low, but increases exponentially in patients with risk factors, such as diabetes and chronic kidney disease. Several strategies have been used in order to prevent contrast-induced nephropathy. The most efficient strategies are saline hydration (0.9% or 0.45%), use of low- or iso-osmolality contrast medium, and sodium bicarbonate infusion. **Objective:** The aim of this study was to review the pertinent literature and to assess the efficacy of hydration with 1.3% sodium bicarbonate compared with hydration with 0.9% saline solution in preventing contrast-induced nephropathy in high-risk patients. **Material and methods:** A systematic search of the literature was conducted in PubMed by using the following keywords: bicarbonate, nephropathy, contrast medium, and acute kidney failure. In addition, 27 patients with diabetes and/or chronic kidney disease, diagnosed with some kind of cancer were randomized for study. **Results:** None of the patients developed contrast-induced nephropathy characterized as a 0.5 mg/dL-increase and/or a relative 25%-increase in baseline creatinine. **Conclusions:** The literature review strongly suggested that sodium bicarbonate is effective in preventing contrast-induced nephropathy. Regarding the randomized study, saline solution and bicarbonate solution had similar efficacy in preventing contrast-induced nephropathy. However, the small number of patients does not allow definite conclusions.

Keywords: contrast media, sodium bicarbonate, acute kidney failure, sodium chloride.

INTRODUÇÃO

O contraste iodado é largamente utilizado em procedimentos radiológicos atualmente. A sua utilidade em radiologia intervencionista amplia ainda mais a sua aplicação e necessidade de uso. Ele é utilizado em mais de 10 milhões de procedimentos anuais nos Estados Unidos, o que obviamente aumenta a probabilidade de desenvolvimento de nefropatia por contraste (NC).^{1,2} Esta entidade é a terceira causa de lesão renal aguda adquirida em hospitais nos Estados Unidos, com prevalência ao redor de 11%.³ Rihal *et al.* encontraram prevalência de lesão renal aguda após angiografia coronariana de 3,3%, mostrando que pacientes com doença renal crônica prévia têm maior risco de desenvolver esta entidade, e que a nefropatia do contraste aumenta o risco de morte intra-hospitalar e tardia nestes pacientes.⁴ Outro estudo com 2.860 pacientes encontrou prevalência de 3,7% e corrobora o fato de que pacientes com alteração de função renal prévia têm maior risco de desenvolver lesão renal aguda por contraste.⁵ *Diabetes mellitus* também é considerado fator de risco para desenvolvimento de nefropatia por contraste. Estudo recente em pacientes diabéticos com creatinina prévia menor ou igual a 1,3 mg/dL encontrou prevalência de NC de 12,3%.⁶ Infelizmente, muitos dos médicos que solicitam exame contrastado não estão familiarizados com o risco de desenvolvimento de nefropatia por contraste. Em pesquisa com 203 médicos israelenses de hospitais universitários, mais da metade não tinha conhecimento do risco potencial associado a nefropatia por contraste e menos da metade considerou diabetes mellitus tipo dois como fator de risco para complicações.⁷

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada busca eletrônica no PubMed com os termos nefropatia, contraste, bicarbonato, n-acetilcisteína, insuficiência renal aguda e utilizados os artigos mais relevantes de cada subcategoria para realização desta revisão de literatura.

Definição de NC

A definição da nefropatia por contraste ainda não é um consenso, mas atualmente tem-se adotado mais frequentemente a definição de elevação de 0,5 mg/dL ou mais na creatinina basal em até 48 horas pós-administração de contraste iodado endovenoso e/ou a diminuição de 25% ou mais na filtração glomerular neste mesmo intervalo de tempo. Vale ressaltar que

faz parte da definição de nefropatia por contraste a exclusão de outras causas de lesão renal aguda concomitantes.⁸ O tipo de definição ou critério utilizado influencia o resultado obtido de prevalência de nefropatia por contraste. Por exemplo, em um trabalho japonês retrospectivo com 1.157 pacientes, a prevalência de nefropatia por contraste, definida como aumento maior ou igual a 0,5 mg/dL, foi de 4%. Se utilizado o critério de aumento relativo, ou seja, aumento maior ou igual a 25% no valor da creatinina basal, foi de 13,8%. Se ambos os critérios fossem considerados, a prevalência seria de 13,9%.⁹

Fisiopatologia da NC

A fisiopatologia da NC é ainda controversa. Vários mecanismos têm sido incriminados como possíveis responsáveis pela lesão renal, mas a geração de radicais livres e a vasoconstrição renal têm sido consideradas como os principais fatores envolvidos na gênese da lesão.³

O efeito do contraste sobre a perfusão renal pode ser dividido em duas fases. A primeira dura poucos segundos, e é caracterizada por vasodilatação renal com consequente aumento do fluxo sanguíneo renal. É seguida imediatamente pela segunda fase, que é caracterizada por vasoconstrição e diminuição do fluxo sanguíneo e da filtração glomerular.^{10,11}

A diminuição do fluxo sanguíneo renal pode ser consequência da elevada osmolalidade do contraste. Esta aumentaria a pressão hidrostática intratubular, diminuindo a pressão de filtração glomerular e consequentemente diminuindo a taxa de filtração glomerular. Esta teoria é reforçada pela redução destes efeitos adversos com o uso de contraste de baixa osmolalidade.^{2,12} Outro possível mecanismo seria a ação direta do aumento da osmolalidade sobre a musculatura do vaso, causando vasoconstrição, fenômeno mediado aparentemente pelo cálcio. Esse fato é apoiado pela diminuição da vasoconstrição observada ao uso de bloqueadores de canais de cálcio em pacientes recebendo contraste iodado.¹⁰⁻¹²

A adenosina é um vasodilatador que age na circulação periférica, porém é um vasoconstrictor para a córtex renal. Estudos conduzidos em cães têm mostrado que a teofilina, antagonista da adenosina, e o dipiridamol, seu agonista, diminuem e acentuam, respectivamente, os efeitos vasoconstritores do contraste.^{13,14}

Peptídeos como a endotelina, angiotensina II, vasopressina, peptídeo natriurético atrial e bradicinina são importantes no controle da hemodinâmica renal.

A endotelina, um potente vasoconstrictor, reduz o fluxo plasmático renal e a taxa de filtração glomerular. A endotelina, que é liberada pelas células endoteliais, tem sido descrita como uma substância importante nas mudanças hemodinâmicas observadas na nefropatia por contraste.¹⁵

Mudanças causadas pelo contraste iodado sobre substâncias vasodilatadoras podem contribuir para a lesão renal aguda. O contraste causa redução da síntese de óxido nítrico (NO) no córtex renal,¹⁶ e inibição farmacológica da ação da prostaglandina e do NO.¹⁷

A presença de disfunções endoteliais causadas por diabetes, hipertensão e doença aterosclerótica pode explicar o aumento do risco de lesão renal aguda por nefropatia por contraste nestes pacientes.³

Sugere-se que a vasoconstrição da nefropatia do contraste pode ser causada pelo mecanismo de *feedback* túbuloglomerular, acionado pela mácula densa, quando esta entra em contato com soluções hipertônicas. Angiotensina II, adenosina e cálcio podem participar como mediadores promovendo vasoconstrição da arteríola aferente e causando redução da taxa de filtração glomerular e aumento da resistência vascular renal. Existem sólidas evidências de que a adenosina é o principal mediador do *feedback* túbuloglomerular.¹²

Alguns estudos demonstram alterações do túbulo proximal produzidas pelo contraste, sugerindo causa direta de lesão, que é embasada na alteração do metabolismo energético dos túbulos em presença do contraste.^{18,19}

Aventa-se a obstrução tubular como causa da nefropatia por contraste com base na observação de que os nefrogramas são geralmente densos após a injeção de contraste e os rins ficam aumentados de tamanho simulando uma obstrução ureteral, fato que, se persistente, pode causar diminuição do fluxo plasmático renal. No entanto, não há evidência anátomopatológica confirmando esses achados.^{11,12}

O aumento da proteinúria, concomitante à injeção de contraste hipertônico, sugere que ocorre aumento da permeabilidade da membrana basal glomerular em presença do contraste iodado. O valor clínico desse achado não está elucidado e, até agora, não tem valor para a monitoração da nefropatia por contraste.^{20,21}

No momento, é difícil determinar com exatidão quais alterações tubulares seriam diretamente causadas pelo contraste e quais estariam associadas à isquemia com lesão celular e aumento da produção e diminuição da remoção de radicais livres.^{10,12}

Fatores de risco para NC

Pacientes diabéticos e/ou com doença renal crônica prévia são aqueles com maior risco de desenvolver nefropatia por contraste.⁴⁻⁶ Diminuição do volume circulante efetivo e hipovolemia são também considerados fatores de risco para a nefropatia por contraste. De fato, a hidratação protege e o uso de diuréticos aumenta a frequência da nefropatia por contraste.²²⁻²³ Alterações que causam diminuição do volume efetivo circulante como choque cardiogênico, uso de balão intra-aórtico, hipotensão, insuficiência cardíaca congestiva e fração de ejeção menor do que 40% tem sido relacionados como possíveis fatores de risco para nefropatia por contraste.²⁴ Ser do sexo feminino também era considerado fator de risco para nefropatia por contraste em estudos antigos. No entanto, um estudo com 1.383 pacientes sugeriu que esse achado se deve ao fato de as mulheres submetidas a contraste serem mais idosas e apresentarem pior função renal prévia do que os homens.²⁵

Prevenção da NC

Osmolalidade

A osmolalidade do contraste é associada ao desenvolvimento de nefropatia do contraste, sendo que os contrastes de alta osmolalidade são mais nefrotóxicos do que os contrastes iso-osmolares ou de baixa osmolalidade.²⁶ Por outro lado, a superioridade dos contrastes iso-osmolares sobre os de baixa osmolalidade ainda é controversa.²⁷ McCullough *et al.* analisaram 16 estudos randomizados e duplo-cegos, em um total de 2.727 pacientes, concluindo que o uso de contraste iso-osmolar foi superior ao contraste de baixa osmolalidade na prevenção de nefropatia por contraste, principalmente em pacientes com doença renal crônica e *diabetes mellitus*.²⁸ Uma meta-análise mais recente comparou o uso de contrastes de baixa osmolalidade com um contraste iso-osmolar, o iodixanol. Foram incluídos 16 estudos randomizados, em um total de 2.763 pacientes. O uso de contraste iso-osmolar não se associou a menor incidência de NC, quando os contrastes de baixa osmolalidade foram analisados como um todo. No entanto, quando analisados os diferentes tipos de contraste de baixa osmolalidade individualmente, o iodixanol (iso-osmolar) causou menos NC comparado ao ioxaglate (RR: 0,58; p = 0,022) e iohexol (RR: 0,19; p = 0,002), mas sem diferença em relação ao iopamidol, iopromide e ioversol. Portanto, a superioridade do contraste iso-osmolar parece ser relativa, sendo efetiva com alguns, mas não todos os contrastes de baixa osmolalidade.²⁹

Volume de contraste usado

O volume do contraste também influi na sua nefrotoxicidade, havendo correlação entre utilização de maior volume e aumento da frequência de NC.³⁰ No entanto, um estudo recente, com 5.256 pacientes submetidos à angiografia coronária, encontrou um resultado paradoxal: aumento do volume de contraste associou-se à diminuição da incidência da NC. Nos pacientes recebendo < 115 mL de contraste a incidência foi de 16%, naqueles recebendo de 115 a 160 mL foi 14%, no grupo recebendo 161-225 mL foi 8% e, finalmente, nos pacientes recebendo > 225 mL foi de 7%. Essas diferenças foram estatisticamente significantes, e foram explicadas pelos autores como uma possível tendência da prática clínica. Na verdade, este trabalho sinaliza que talvez o volume de contraste usado não interfira na gênese da NC.³¹

Solução salina

No início da década de 1980 foram publicados os primeiros trabalhos mostrando a eficácia da hidratação a base de solução salina a 0,9% na prevenção da nefropatia por contraste. É interessante ressaltar que, quando a hidratação com solução fisiológica foi usada simultaneamente com diuréticos, ocorreu aumento da frequência de nefropatia por contraste.^{30,32}

Dois estudos pequenos (n de 39 e n de 37 pacientes) compararam infusão salina com volume elevado (250 a 300 mL/hora) por período de tempo mais curto (imediatamente antes ou durante a exposição ao contraste) com os protocolos tradicionais (1 mL/kg/h, iniciando 12 horas antes da exposição). Os resultados foram similares para os protocolos modificados e o tradicional.³³⁻³⁴

Dois estudos compararam hidratação oral com hidratação endovenosa prolongada, com resultados contraditórios, no estudo PREPARED³⁵ não houve diferença de desenvolvimento de NC entre o grupo com hidratação oral, comparado ao grupo com hidratação endovenosa, já no estudo de Trivedi *et al.*²² o grupo que recebeu hidratação endovenosa desenvolveu menos NC, comparando-se ao grupo recebendo hidratação oral.

A comparação de hidratação a base de cloreto de sódio a 0,9% e a 0,45% foi realizada em estudo realizado por Mueller *et al.*, publicado em 2002, que mostrou a superioridade da hidratação com solução salina a 0,9% sobre a hidratação com solução salina a 0,45%, resultado que foi confirmado em trabalhos posteriores.^{23,32}

Outras manobras

O uso de bloqueadores dos canais de cálcio foi pouco estudado, com resultados pouco consistentes.³⁶ O uso da dopamina na dose chamada “renal” foi estudado em alguns trabalhos, sem comprovação de benefício de seu uso na prevenção de nefropatia por contraste.³⁷⁻³⁸ O fenoldopam, um agonista do receptor da dopamina foi avaliado em três estudos randomizados. A comparação entre fenoldopam e placebo em relação ao risco relativo de nefropatia por contraste favoreceu o fenoldopam, porém não houve significância estatística.³⁹⁻⁴⁰ É possível que a falta de efeito dessa droga deva-se ao fato de que as doses utilizadas tenham sido insuficientes para causarem vasodilatação renal. O uso de teofilina ou de aminofilina foi avaliado em nove ensaios clínicos, com resultados conflitantes.⁴¹⁻⁴⁴ Outras drogas vasodilatadoras que não mostraram benefício em relação ao placebo na prevenção da nefropatia do contraste foram o peptídeo natriurético atrial,⁴⁵ os antagonistas da endotelina,⁴⁶ a prostaglandina E₁,⁴⁷ os inibidores da ECA^{2,48} e a L-arginina.⁴⁹ Na verdade, os antagonistas da endotelina não só não foram benéficos como aumentaram o risco de nefropatia do contraste para os pacientes que os empregaram.⁴⁶ O uso profilático de hemofiltração associou-se à redução dos eventos adversos relacionados à nefropatia do contraste em pacientes de alto risco.^{50,51} Por outro lado, o uso precoce de diálise após o uso de contraste não mostrou benefício em relação ao desenvolvimento de nefropatia do contraste.

N-acetilcisteína

A N-acetilcisteína, um antioxidante, foi testado como manobra protetora contra a NC por Tepel *et al.*, em um trabalho pioneiro publicado em 2000. Nesse estudo prospectivo, randomizado, controlado, 83 pacientes foram divididos em dois grupos. O grupo N-acetilcisteína recebeu hidratação com soro fisiológico a 0,45% na velocidade de 1 mL/kg/h, iniciada 12 horas antes e continuando por 12 horas após o exame, mais N-acetilcisteína 600 mg por via oral, duas vezes ao dia, no dia anterior e no dia do exame. O grupo-controle recebeu hidratação com soro fisiológico a 0,45% na velocidade de 1 mL/kg/h, iniciada 12 horas antes e mantida por 12 horas após o exame mais placebo para N-acetilcisteína. O desfecho primário foi aumento de pelo menos 0,5 mg/dL na creatinina basal. A prevalência de nefropatia por contraste foi de 2% no grupo N-acetilcisteína (1/41) e de 21% no grupo-controle (9/42), com p = 0,01.⁵² No entanto, nenhum paciente dos dois grupos apresentou NC

cl clinicamente significativa. Assim, este trabalho inicial sugeriu que N-acetilcisteína foi altamente eficaz para a prevenção da nefropatia por contraste. Os possíveis mecanismos de proteção da N-acetilcisteína na nefropatia por contraste ainda não foram totalmente elucidados. Sabe-se que a N-acetilcisteína age como eliminador de radicais livres de oxigênio. Em estudo de Drager *et al.*, os níveis de 15-isoprostano F2t, um marcador específico de estresse oxidativo, aumentaram significativamente em pacientes submetidos a contraste iodado que não usaram N-acetilcisteína, enquanto ficaram inalterados em pacientes recebendo contraste e N-acetilcisteína.⁵³

Zagler *et al.*, realizaram metanálise de trabalhos randomizados controlados por placebo, utilizando n-acetilcisteína em pacientes com creatinina basal > 1,2 mg/dL submetidos à angiografia coronária, recebendo hidratação endovenosa concomitante e usando contraste de baixa osmolalidade. O desfecho primário foi definido como aumento de 0,5 mg/dL ou de 25% na creatinina basal nas 48 horas após o exame. Foram identificados 589 trabalhos e 13 foram selecionados a partir dos critérios acima. O número total de pacientes foi de 1.892, com diminuição do risco relativo para desenvolvimento de nefropatia por contraste favorecendo o grupo N-acetilcisteína de forma limítrofe [OR 0,68 (IC 95%, 0,46-1,01)]. Os autores concluíram que a eficácia do uso de N-acetilcisteína para prevenir a nefropatia do contraste em procedimentos de angiografia coronariana não é conclusiva.⁵⁴ Outras metanálises estudando a N-acetilcisteína obtiveram resultados conflitantes, tornando questionável a real eficácia do uso dessa droga na prevenção da nefropatia do contraste.^{54,55}

Vale ressaltar que há um estudo randomizado controlado multicêntrico brasileiro em desenvolvimento (2.300 pacientes), com uso de N-acetilcisteína 600 mg por via oral de 12 em 12 horas, com duas doses antes e duas doses após o procedimento com contraste *versus* placebo, em pacientes submetidos à angiografia. O desfecho inicial é a ocorrência de nefropatia do contraste, definida como aumento de 25% na creatinina basal entre 48 e 96 horas após o exame. Entre setembro de 2008 e 7 de abril de 2009 foram incluídas 810 pacientes em 35 centros, com idades médias de 69 anos, 18% com creatinina basal > 1,5 mg/dL, 57% diabéticos e 13% com história de insuficiência cardíaca. Esse estudo é o maior trabalho multicêntrico até o momento, tentando determinar a eficácia da N-acetilcisteína na prevenção da nefropatia do contraste em pacientes submetidos à angiografia contrastada.⁵⁶

Bicarbonato de sódio

O uso de bicarbonato de sódio na hidratação para prevenção da nefropatia do contraste baseia-se na premissa de que a lesão ocasionada pelo contraste seria potencializada pelo meio ácido tubular. Em 2004, Merten *et al.*³² publicaram estudo comparando a incidência de nefropatia do contraste em dois grupos, um realizando hidratação a base de solução salina e outro usando bicarbonato de sódio. O estudo mostrou diferença significativa entre os grupos, favorecendo o uso de bicarbonato. Os resultados positivos desse estudo ensejaram outras tentativas de alcalinização da urina para prevenção da nefropatia do contraste, como o uso da acetazolamida.⁵⁷

Dois trabalhos importantes adicionais envolvendo o uso de bicarbonato de sódio na prevenção da nefropatia do contraste foram publicados. O primeiro, com 264 pacientes, prospectivo, randomizado, publicado em 2007, comparou a incidência de nefropatia do contraste em três grupos: salina, bicarbonato e N-acetilcisteína + salina. Houve superioridade da hidratação com bicarbonato em relação à incidência de nefropatia do contraste.⁵⁸ O outro trabalho publicado foi retrospectivo, e mostrou efeito deletério do bicarbonato sobre a nefropatia do contraste. Analisaram-se 7.977 pacientes submetidos a exames contrastados, variando desde tomografias a cateterismos cardíacos. As incidências de nefropatia do contraste foram respectivamente 11% no grupo não tratado, 15% no grupo tratado com bicarbonato e N-acetilcisteína, e 31% no grupo tratado com bicarbonato. No entanto, o fato do trabalho ser retrospectivo impede que tenha havido estratificação adequada dos fatores de risco, fazendo com que esses resultados sejam interpretados com grande cautela.⁵⁹

Joannidis *et al.* analisaram nove ensaios clínicos randomizados comparando o uso de bicarbonato para a prevenção de nefropatia do contraste, em um total de 2.043 pacientes. O OR foi de 0,45 (IC 95%, 0,26-0,79), indicando benefício do tratamento com bicarbonato sobre o tratamento com salina. No entanto, detectou-se heterogeneidade significativa nos estudos ($p = 0,016$) e evidência de viés nas publicações analisadas ($p = 0,012$). Após ajuste, o OR foi de 0,65 (IC 95%, 0,36-1,20). Essa metanálise sugere, mas não confirma, a eficácia do bicarbonato na prevenção de nefropatia do contraste.⁶⁰

Hogan *et al.*, em análise de sete ensaios clínicos controlados e randomizados na comparação de hidratação a base de bicarbonato e salina com 1.307 pacientes, encontraram diminuição significativa da lesão

renal aguda associada ao uso de contraste nos pacientes utilizando hidratação com bicarbonato de sódio [5,96% no braço bicarbonato *versus* 17,23% no braço salina, com RR de 0,37 ($p = 0,005$)]. Concluíram que, o uso de hidratação à base de bicarbonato de sódio mostrou-se superior a hidratação à base de cloreto de sódio na prevenção da nefropatia do contraste.⁶¹

Ho *et al.* analisaram estudos clínicos randomizados controlados com bicarbonato de sódio, mostrando redução significativa no risco de nefropatia do contraste (definida como aumento > 25% na creatinina basal): RR = 0,22 ($p < 0,0001$). A prevalência de nefropatia do contraste com necessidade de diálise foi de 1,4%, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Levando-se em conta as limitações dos dados, o trabalho indica a superioridade do bicarbonato sobre a salina na prevenção da NC.⁶²

Navaneethan *et al.* analisaram 12 trabalhos que comparavam a hidratação à base de bicarbonato de sódio e a hidratação a base de cloreto de sódio com ou sem o uso de N-acetilcisteína em um total de 1.854 pacientes. Hidratação com bicarbonato de sódio reduziu significativamente o risco de nefropatia do contraste [RR = 0,46; (IC 95%, 0,26 – 0,82)], sem diferença significativa na necessidade de diálise (nove trabalhos com 1.215 pacientes), na mortalidade hospitalar (11 trabalhos, 1.640 pacientes), ou no desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva. Os autores concluíram que hidratação com bicarbonato de sódio diminuiu a incidência de nefropatia do contraste quando comparada a hidratação à base de salina.⁶³

Meier *et al.* selecionaram 17 estudos controlados randomizados comparando hidratação a base de bicarbonato de sódio e de cloreto de sódio na prevenção da nefropatia do contraste com um total de 2.633 indivíduos. Hidratação com bicarbonato

associou-se à diminuição significativa no risco de nefropatia do contraste com RR = 0,52 ($p = 0,003$). Não houve diferença na necessidade de diálise ($p = 0,20$) nem na mortalidade ($p = 0,53$). Os autores concluíram que a hidratação a base de bicarbonato mostrou-se superior a hidratação à base de salina na prevenção da nefropatia do contraste.⁶⁴

Kanbay *et al.* definiram nefropatia do contraste como aumento absoluto ($\geq 0,5$ mg/dL) ou relativo ($\geq 25\%$) dos níveis de creatinina. O desfecho primário foi definido como nefropatia do contraste e o secundário como mudança da creatinina em relação ao valor basal, necessidade de diálise e morte. Foram inseridos 17 estudos controlados e randomizados. A prevalência geral de nefropatia do contraste foi 11,3%. O RR foi de 0,54 (IC 95%, 0,36-0,83) comparando bicarbonato e salina e 0,57 (IC 95%, 0,35-0,95) comparando-se bicarbonato e n-acetilcisteína. Não houve diferença na necessidade de diálise e no óbito. Conclui-se que hidratação com bicarbonato de sódio reduziu a prevalência de nefropatia do contraste quando comparada a outras formas de prevenção.⁶⁵

Assim, várias metanálises sugerem superioridade da hidratação com bicarbonato de sódio em relação à hidratação com cloreto de sódio na prevenção da nefropatia do contraste, como podemos ver na Tabela 1.⁶⁰⁻⁶⁵

Metanálise avaliando 10 trabalhos recentemente publicada mostrou resultados conflitantes com o uso de NAC e Hidratação com bicarbonato de sódio comparado NAC e hidratação com salina, dependendo da definição de NC utilizada. Com a definição de NC como aumento de 25% na creatinina basal em 72 horas, a combinação de NAC e NaHCO₃ não mostrou redução significativa na incidência, em comparação com o grupo recebendo NAC e salina. Utilizando-se a definição de $\geq 0,5$ mg/

Tabela 1 Comparação de metanálises de prevenção de nefropatia do contraste com comparação entre bicarbonato e salina

Referência	Definição de nefropatia do contraste (creatinina)	Número de trabalhos	RR bicarbonato <i>versus</i> salina
Kanbay <i>et al.</i> ⁶⁵	$\geq 0,5$ mg/dL ou $\geq 25\%$	17	0,54 (95% IC; 0,36-0,83)
Meier <i>et al.</i> ⁶⁴	Vários*	17	0,52 (95% IC; 0,34 - 0,80)
Joannidis <i>et al.</i> ⁶⁰	Não definido	9	0,45 (95% IC; 0,26 - 0,79)
Navaneethan ⁶³	Não definido	12	0,46 (95% IC; 0,26 - 0,82)
Ho <i>et al.</i> ⁶²	$\geq 25\%$	8	0,22 (95% IC; 0,11 - 0,44)
Hogan <i>et al.</i> ⁶¹	$\geq 25\%$ **	7	0,37 (95% IC; 0,18 - 0,714)

* 7 estudos $\geq 25\%$, 2 estudos $\geq 0,5$ mg/dL, 6 estudos $\geq 25\%$ e/ou $\geq 0,5$ mg/dL. ** na maioria dos trabalhos.

dL na creatinina basal, ocorreu proteção significativa com a combinação de NAC e bicarbonato (RR: 0,31; (95% IC: 0,11 to 0,7). Não houve diferença em relação a necessidade de diálise.⁶⁶

Na Tabela 2, apresentamos as principais estratégias de prevenção de NC em pacientes de risco, bem como o modo mais utilizado e o grau de recomendação de cada uma.

Resultados iniciais de trabalho realizado pelo nosso grupo comparando bicarbonato e solução salina a 0,9%

Foram estudados 27 pacientes do Hospital do Câncer da Fundação PIO XII de Barretos, com mais de 18 anos, submetidos à tomografia computadorizada com a necessidade de contraste radiológico. Os pacientes tinham o ritmo de filtração glomerular (RFG) estimado pela fórmula do “Modification of Diet in Renal Disease” (MDRD) maior que 30 mL/min/1,73 m² e menor ou igual a 60 mL/min/1,73 m² e/ou eram portadores de *diabetes mellitus* tipo I ou tipo II. Os critérios de exclusão foram RFG estimado pela fórmula do MDRD fora da faixa de estudo (exceto se o paciente fosse diabético), mudança $\geq 0,5$ mg/dL na creatinina nas 24 horas que antecederam o exame, ocorrência de edema pulmonar no dia do exame, hipertensão arterial não controlada, tomografia computadorizada de emergência, exposição a contraste em intervalo menor que 48 horas do novo exame, alergia ao contraste iodado, gravidez, recusa em assinar o consentimento informado e administração de dopamina, manitol, fenoldopam ou N-acetilcisteína durante o tempo do estudo. Os pacientes foram randomizados em dois grupos.

O grupo 1 (bicarbonato) recebeu solução contendo 154 mEq/L de bicarbonato de sódio em água, em infusão contínua a 3 mL/kg/h, iniciando 1 hora antes do procedimento e a 1 mL/kg/h durante o exame e por 6 horas após o procedimento. O grupo 2 (soro fisiológico) recebeu solução contendo 154 mEq/L de cloreto de sódio em água, em infusão contínua a 3 mL/kg/h, iniciando 1 hora antes do procedimento e a 1 mL/kg/h durante o exame e por 6 horas após o procedimento. O desfecho primário foi o desenvolvimento de nefropatia induzida por contraste, caracterizada por aumento de 0,5 mg/dL na creatinina basal ou por queda de 25% no RFG ou necessidade de diálise em até 48 horas após a administração de contraste. Todos os pacientes receberam 100 mL de contraste do tipo iodado não iônico de baixa osmolaridade (Iodexol – 300 mg I/mL – Omnipaque®) e apenas um paciente do grupo bicarbonato recebeu 150 mL de contraste para realização do exame. Não houve diferença estatística entre os grupos bicarbonato e soro fisiológico quanto a gênero, raça, peso, idade, *diabetes mellitus* e doença renal crônica. O desfecho primário não foi atingido por nenhum dos pacientes em nenhum dos grupos estudados. Na Tabela 3 observamos a comparação dos parâmetros estudados em cada grupo previamente ao exame e quarenta e oito horas após a administração do contraste iodado.

CONCLUSÃO

O uso de contraste iodado é causa importante de nefrotoxicidade entre os pacientes considerados de alto risco, particularmente aqueles com doença renal prévia (definida como creatinina basal acima dos limites

Tabela 2 Métodos de prevenção de nefrotoxicidade por contraste em pacientes de risco

Intervenção	Modo de administração mais usado	Grau de evidência	Comentários
Hidratação endovenosa com solução salina (SF 0,9%)	SF 0,9% 1 mL/kg/h 12 horas antes e 12 horas após o procedimento	Vários trabalhos randomizados e metanálises ^{30,32-34}	Salina a 0,9% é superior a salina 0,45% ^{23,32}
Bicarbonato de sódio (154 mEq/L)	NaHCO ₃ 3 mL/kg/h 1 hora antes do procedimento e 1 mL/kg/h 6 horas após o procedimento	Vários trabalhos randomizados e metanálises ^{32,49-54}	Diluir 154 mL de bicarbonato de sódio 8,4% em 846 mL de água destilada para obter a solução
Tipo de contraste	Contraste de Baixa osmolaridade ou iso-osmolar	Alguns trabalhos randomizados e poucas metanálises ²⁶⁻²⁸	Ainda há divergência na literatura quanto a superioridade do contraste iso-osmolar sobre o de baixa osmolaridade ²⁹
N-acetilcisteína	600 mg VO 12/12 horas 24 horas antes e após o procedimento	Ainda controverso ^{54,55}	Grande estudo multicêntrico em andamento ⁵⁶

Tabela 3 Medianas dos parâmetros laboratoriais dos pacientes dos grupos bicarbonato (BIC) e sorofisiológico (SF)

	BIC			SF		
	Pré	Pós	p	Pré	Pós	p
Creatinina (mg/dL)	1,0	1,0	0,206	0,95	0,95	0,634
Potássio (mEq/L)	4,1	4,2	0,622	4,1	4,4	0,008
pH plasmático	7,38	7,39	0,082	7,39	7,39	0,394
Bicarbonato plasmático (mEq/L)	25,5	27,8	0,029	25,9	26,7	0,689
pH urinário	6	6	0,068	6	6	1
RFG (mL/min/1,73 m ²)	58,3	66,2	0,398	88,9	78,5	0,109

Dados são mediana; Teste de Wilcoxon.

da normalidade) ou com *diabetes mellitus*.^{4-6,53} Nesta população, a prevalência de nefropatia do contraste pode ser de até 50%,⁵⁰ que foi observada nos trabalhos iniciais, mais antigos. Em estudos mais recentes, usando manobras de prevenção, a incidência de NC tem ficado ao redor de 3%.⁴⁻⁵ O desenvolvimento de nefropatia por contraste aumenta a duração e os custos da internação, provoca lesão renal residual em até 30% das vezes, causa doença renal crônica estágio 5 e é fator de risco independente para maior mortalidade, especialmente no grupo de pacientes de alto risco.⁶⁷

O uso de estratégia de hidratação com bicarbonato de sódio baseia-se na hipótese de que a alcalinização do fluido tubular reduziria a geração de radicais livres tóxicos. De fato, quase todos os estudos usando bicarbonato resultaram em alcalinização da urina.^{32,67} É interessante ressaltar que em um dos poucos trabalhos em que isso não ocorreu, não houve efeito protetor com o uso do bicarbonato.⁶⁸

A maioria dos estudos randomizados, controlados, com número adequado de pacientes evidenciaram benefício em relação com prevenção de nefropatia do contraste nos pacientes recebendo bicarbonato de sódio. Da mesma forma, as metanálises sugerem fortemente haver benefício do uso do bicarbonato de sódio.⁶⁰⁻⁶⁵ Os controles mais geralmente utilizados foram infusão de solução salina isolada ou associada à N-acetilcisteína.⁶⁰⁻⁶⁵ É importante notar que o uso do bicarbonato de sódio não mostrou eficácia em diminuir mortalidade ou necessidade de diálise.⁶³⁻⁶⁵ É possível que a sua utilização selecione os pacientes mais graves, por prevenir a nefrotoxicidade nos menos graves.

O estudo que tem sido referenciado como argumento contrário ao uso de bicarbonato de sódio na prevenção da nefropatia do contraste é aquele publicado por From *et al.*⁵⁹ Nesse estudo, os pacientes recebendo bicarbonato de sódio apresentaram maior prevalência de nefrotoxicidade, em comparação

com não tratamento e com bicarbonato associado à N-acetilcisteína. Apesar do elevado número de pacientes estudados (quase 8.000), o estudo é retrospectivo e obviamente não houve critério de inclusão prévio ou randomização para os grupos em que os pacientes foram divididos. É muito provável que tenha havido um viés de pacientes mais graves ou “complicados” para o grupo recebendo bicarbonato. Causa particular estranheza o fato da prevalência de nefropatia por contraste ser menor no grupo sem tratamento do que no grupo bicarbonato.

Em resumo, a revisão de literatura sugere fortemente que o uso de bicarbonato de sódio está associado à prevenção de nefropatia do contraste tão ou mais eficientemente do que o uso de solução salina isolada ou associada a N-acetilcisteína. Essa forma de prevenção pode ser particularmente útil em pacientes com limitação para infusão de volumes maiores de solução salina ou em pacientes que não possam receber a solução salina com 12 horas de antecedência em relação ao uso de contraste.

REFERÊNCIAS

1. Rihal CS, Textor SC, Grill DE *et al.* Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105:2259-64.
2. Berg KJ. Nephrotoxicity related to contrast media. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34:317-22.
3. McCullough PA, Adam A, Becker CR *et al.* Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. CIN Consensus Working Panel. *Am J Cardiol* 2006; 98(6A):5K-13K.
4. Mathew V, Garratt KN, Holmes Jr DR *et al.* Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous . 2002; 105:2259-64; [originally published *online* Apr 22, 2002; *Coronary Intervention*].
5. Roghi A, Savonitto S, Cavallini C *et al.* Impact of acute renal failure following percutaneous coronary intervention on long-term mortality; Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology Study Group and the Italian Society for Invasive Cardiology Investigators. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008; 9:375-81.

6. Roy P, Raya V, Okabe T *et al.* Incidence, predictors, and outcomes of post-percutaneous coronary intervention nephropathy in patients with diabetes mellitus and normal baseline serum creatinine levels. *Am J Cardiol* 2008; 101:1544-9.
7. Konen E, Konen O, Katz M, Levy Y, Rozenman J, Hertz M. Are referring clinicians aware of patients at risk from intravenous injection of iodinated contrast media? *Clin Radiol* 2002; 57:132-5.
8. Gomes VO, Blaya P, Brizolara A *et al.* Nefropatia induzida por contraste radiológico em pacientes submetidos a cateterismo cardíaco. *Rev Brás Cardiol Invas* 2002; 10:43-9.
9. Abe M, Kimura T, Morimoto T, Furukawa Y, Kita T. Incidence of and risk factors for contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization in Japanese patients. *Circ J* 2009; 73:1518-22.
10. Russo D, Minutolo R, Cianciaruso B *et al.* Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:1451-8.
11. Barret BJ. Contrast nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5:125-37.
12. Katzberg RW, Schulman G, Meggs L *et al.* Mechanism of the renal response to contrast medium in dogs: decrease in renal function due to hypertonicity. *Invest Radiol* 1983; 18:74-80.
13. Spielman WS, Thompson CI. A proposed role for adenosine in the regulation of renal hemodynamics and renin release. *Am J Physiol* 1982; 242:423-3.
14. Arend LJ, Bakris GL, Burnett JC *et al.* Role of intrarenal adenosine in the renal hemodynamic response to contrast media. *J Lab Clin Med* 1987; 110:406-11.
15. Simonson MS. Endothelium: multifunctional renal peptides. *Physiol Rev* 1993; 73:375-411.
16. Heyman SN, Reichman J, Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy. A role for medullary hypoxia. *Invest Radiol* 1999; 34:685-91.
17. Brezis M, Heyman SN, Dinour D *et al.* Role of nitric oxide in renal medullary oxygenation: studies in isolated and intact rat kidneys. *J Clin Invest* 1991; 88:390-5.
18. Pabico RC, Katzberg RW, McKenna BA *et al.* Hypertonic contrast medium and the kidney: effects on renal functions in the euvoletic and in the dehydrated dogs. In: Boch PH, Lock EA, eds. *Nephrotoxicity*. New York, NY: Plenum, 1989; 86:485-9.
19. Humes HD, Hunt DA, White MD. Direct toxic effect of the radiocontrast agent diatrizoate on renal proximal tubule cells. *Am J Physiol* 1987; 252:246-55.
20. Parvez Z, Romanurstly S, Patel NB *et al.* Enzyme markers of contrast media-induced renal failure. *Invest Radiol* 1990; 25:133-4.
21. Naidu SG, Lee FT. Contrast nephrotoxicity: predictive value of urinary enzyme markers in a rat model. *Acad Radiol* 1994; 1:3-9.
22. Trivedi HS, Moore H, Nasr S *et al.* A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 2003; 93:C29-C34.
23. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ *et al.* Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162:329-36.
24. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S *et al.* Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004; 93:1515-9.
25. Mueller C, Buerkle G, Perruchoud AP, Buettner HJ. Female sex and risk of contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Can J Cardiol* 2004; 20:505-9.
26. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188:171-8.
27. Morcos SK. Contrast-induced nephropathy: are there differences between low osmolar and iso-osmolar iodinated contrast media? *Clin Radiol* 2009; 64:468-72.
28. McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, Stacul F. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:692-9.
29. Reed M, Meier P, Tamhane UU, Welch KB, Moscucci M, Gurm HS. The relative renal safety of iodixanol compared with low-osmolar contrast media: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2:645-54.
30. Weinstein J-M, Heyman S, Brezis M. Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy. *Nephron* 1992; 62:413-5.
31. Madsen TE, Pearson RR, Muhlestein JB *et al.* Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group. Risk of nephropathy is not increased by the administration of larger volume of contrast during coronary angiography. *Crit Pathw Cardiol* 2009; 8:167-71.
32. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV *et al.* Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:2328-34.
33. Bader BD, Berger ED, Heede MB *et al.* What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity? *Clin Nephrol* 2004; 62:1-7.
34. Krasuski RA, Beard BM, Geoghagan JD, Thompson CM, Guidera SA. Optimal timing of hydration to erase contrast-associated nephropathy: the OTHER CAN study. *J Invasive Cardiol* 2003; 15:699-702.
35. Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J. PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a randomized trial of inpatient *vs.* outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest* 1998; 114:1570-4.
36. Arici M, Usalan C, Altun B *et al.* Radiocontrast-induced nephrotoxicity and urinary alphasglutathione S-transferase levels: effect of amlodipine administration. *Int Urol Nephrol* 2003; 35:255-61.
37. Gare M, Haviv YS, Ben Yehuda A *et al.* The renal effect of low-dose dopamine in high-risk patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1682-8.
38. Hans SS, Hans BA, Dhillon R, Dmuchowski C, Glover J. Effect of dopamine on renal function after

- arteriography in patients with pre-existing renal insufficiency. *Am Surg* 1998; 64:432-6.
39. Allaqaband S, Tumuluri R, Malik AM *et al.* Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast induced nephropathy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 57:279-83.
 40. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA *et al.* Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2284-91.
 41. Erley CM, Duda SH, Rehfuess D *et al.* Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1146-9.
 42. Huber W, Ilgmann K, Page M *et al.* Effect of theophylline on contrast material-nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: controlled, randomized, double-blinded study. *Radiology* 2002; 223:772-9.
 43. Huber W, Schipek C, Ilgmann K *et al.* Effectiveness of theophylline prophylaxis of renal impairment after coronary angiography in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Cardiol* 2003; 91:1157-62.
 44. Kapoor A, Kumar S, Gulati S, Gambhir S, Sethi RS, Sinha N. The role of theophylline in contrast-induced nephropathy: a case-control study. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1936-41.
 45. Kurnik BRC, Allgren RL, Genter FC, Solomon RJ, Bates ER, Weisberg LS. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:674-80.
 46. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM *et al.* Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000; 57:1675-80.
 47. Koch JA, Plum J, Grabensee B, Modder U. Prostaglandin E1: a new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media? PGE1 Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:43-9.
 48. Gupta RK, Kapoor A, Tewari S, Sinha N, Sharma RK. Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: a randomised study. *Indian Heart J* 1999; 51:521-6.
 49. Miller HI, Dascalu A, Rassin TA, Wollman Y, Chernichowsky T, Iaina A. Effects of an acute dose of L-arginine during coronary angiography in patients with chronic renal failure: a randomized, parallel, double-blind clinical trial. *Am J Nephrol* 2003; 23:91-5.
 50. Marenzi G, Marana I, Lauri G *et al.* The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; 349:1333-40.
 51. Marenzi G, Lauri G, Campodonico J *et al.* Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med* 2006; 119:155-62.
 52. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343:180-4.
 53. Drager LF, Andrade L, Barros de Toledo JF, Laurindo FR, Machado César LA, Seguro AC. Renal effects of N-acetylcysteine in patients at risk for contrast nephropathy: decrease in oxidant stress-mediated renal tubular injury. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1803-7.
 54. Zagler A, Azadpour M, Mercado C, Hennekens CH. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 13 randomized trials. *Am Heart J* 2006; 151:140-5.
 55. Duong MH, MacKenzie TA, Malenka DJ. N-acetylcysteine prophylaxis significantly reduces the risk of radiocontrast-induced nephropathy: comprehensive meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 64:471-9.
 56. ACT Trial Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of the Acetylcystein for Contrast-Induced nephropaThy (ACT) Trial: a pragmatic randomized controlled trial to evaluate the efficacy of acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Trials* 2009; 10:38.
 57. Assadi F. Acetazolamide for prevention of contrast-induced nephropathy: a new use for an old drug. *Pediatr Cardiol* 2006; 27:238-42.
 58. Ozcan EE, Guneri S, Akdeniz B *et al.* Sodium bicarbonate, N-acetylcysteine, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. A comparison of 3 regimens for protecting contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary procedures. A single-center prospective controlled trial. *American Heart Journal* 2007; 154:539-44.
 59. 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. *Clinical JASN* 2008; 3:10-8.
 60. 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.
 61. Hogan SE, Lallier P, Chetcuti S, Grossman PM, Nallamothu BK, Duvernoy C, Bates E, Moscucci M, Gurm HS. Current role of sodium bicarbonate-based preprocedural hydration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis. *Am Heart J* 2008; 156:414-21.
 62. 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.
 63. 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.
 64. Meier P, Ko DT, Tamura A, Tamhane U, Gurm HS. Sodium bicarbonate-based hydration prevents contrast-induced nephropathy: a meta-analysis. *BMC Med* 2009; 13:7-23.
 65. 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.

66. Brown JR, Block CA, Malenka DJ, OConnor GT, Schoolwerth AC, Thompson CA. Sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine prophylaxis: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2:1116-24.
67. Weisbord SD, Palevsky PM. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume expansion. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:273-80.
68. Lin M, Sabeti M, Iskander E, Malhotra N, Pham P, Pham P. Prevention of contrast nephropathy with sodium bicarbonate [abstract]. Paper presented at American Society of Nephrology Meeting (abstract SA-PO2986): Philadelphia, PA.