

# Hidratação com Bicarbonato de Sódio na Prevenção de Nefropatia Induzida por Contraste em Pacientes Diabéticos: Subanálise de Ensaio Clínico Multicêntrico

Vitor Osório Gomes<sup>1,2,3</sup>, Camila Tabajara<sup>1</sup>, Patrícia Hickmann<sup>1,3</sup>, Juan Carlos Perez-Alva<sup>4</sup>, Fábio Brito Jr.<sup>5</sup>, Breno Almeida<sup>6</sup>, Valter Lima<sup>7</sup>, Bruno Machado<sup>8</sup>, Airton Arruda<sup>8</sup>, José Eduardo T. de Paula<sup>9</sup>, Ricardo Lasevitch<sup>1,2,3</sup>, Paulo Caramori<sup>1,2,3</sup>

## RESUMO

**Introdução:** Nefropatia induzida por contraste (NIC) está associada a piores desfechos intra-hospitalar e a longo prazo. Estudos recentes sugerem que hidratação com bicarbonato de sódio possa ser útil na sua prevenção; no entanto, essa medida de prevenção de NIC não foi, ainda, avaliada em pacientes diabéticos. **Método:** Subanálise de um estudo multicêntrico envolvendo 301 pacientes com creatinina sérica  $\geq 1,2$  mg/dl ou depuração de creatinina endógena (DCE)  $< 50$  ml/min submetidos a cineangiocoronariografia ou angioplastia coronária, randomizados para receber hidratação com bicarbonato de sódio ou solução salina (soro fisiológico – SF) a 0,9%. Todos os procedimentos foram realizados com contraste iônico de baixa osmolaridade. Os desfechos avaliados foram incidência de NIC (definida como aumento de 0,5 mg/dl) e variação da creatinina e da DCE em 48 horas após o procedimento. Da totalidade de pacientes, 87 tinham diabetes melito e foram incluídos nesse subestudo. **Resultados:** Não houve diferença entre os grupos em relação a características demográficas, volume de contraste e níveis basais de creatinina e DCE. Entre os pacientes avaliados, 8 desenvolveram NIC: 4 (9,8%) pacientes no grupo bicarbonato e 4 (8,9%) no grupo SF 0,9% ( $p = 0,9$ ). A variação da creatinina sérica e da DCE foi similar entre os grupos.

## SUMMARY

### Sodium-Bicarbonate to Prevent Contrast-Induced Nephropathy in Diabetic Patients: a Sub-Analysis of a Multicenter Clinical Trial

**Background:** Contrast-induced nephropathy (CIN) is associated with worse clinical outcomes both at short and long-term follow-up. Recent evidence indicates that intravenous hydration with sodium-bicarbonate may reduce the incidence of CIN. However, this strategy has not been reported in diabetic patients. **Methods:** Sub-analysis of a multicenter study involving 301 patients with serum creatinine  $\geq 1,2$  mg/dL or creatinine clearance  $< 50$  mL/min submitted to coronary angiography or percutaneous coronary intervention and randomized to intravenous hydration with sodium-bicarbonate or normal saline. All patients received low-osmolar contrast media. We assessed the incidence of CIN (defined as creatinine increase  $\geq 0,5$  mg/dL), and the average change in creatinine and creatinine clearance 48 hours after the procedure. A total of 87 diabetic patients were analyzed. **Results:** There was no difference between groups regarding baseline characteristics, contrast volume used, baseline creatinine levels and creatinine clearance. Eight patients presented CIN: 4 (9.8%) in the bicarbonate group and 4 (8.9%) in the saline group ( $p = 0.9$ ). The

<sup>1</sup> Hospital São Lucas - PUCRS - Porto Alegre, RS.

<sup>2</sup> Hospital Mãe de Deus - Porto Alegre, RS.

<sup>3</sup> Centro de Pesquisa Cardiovascular - Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares - UFRGS - Porto Alegre, RS.

<sup>4</sup> Hospital General de Puebla - Puebla, México.

<sup>5</sup> Hospital São Camilo - São Paulo, SP.

<sup>6</sup> Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo, SP.

<sup>7</sup> Hospital São Paulo - São Paulo, SP.

<sup>8</sup> Hospital da Unimed - Cariacica, ES/Hospital Intercath Meridional - Vitória, ES.

<sup>9</sup> Hospital Unicor - Linhares, ES.

**Suporte Financeiro:** CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

**Correspondência:** Vitor Osório Gomes. Av. Lageado, 969/401 - Petrópolis - Porto Alegre, RS - CEP 90460-110

E-mail: vigomes@terra.com.br

Recebido em: 22/9/2008 • Aceito em: 20/11/2008

**Conclusão:** Hidratação com bicarbonato de sódio não demonstrou benefício em reduzir a incidência de NIC em pacientes diabéticos submetidos a cateterismo cardíaco ou angioplastia coronária em comparação à hidratação com SF 0,9%.

**DESCRIPTORIOS:** Meios de contraste. Nefropatias/induzido quimicamente. Insuficiência renal. Bicarbonato de sódio/uso terapêutico.

**N**efropatia induzida por contraste (NIC) é uma das potenciais complicações observadas em pacientes submetidos a cateterismo cardíaco. Os pacientes que desenvolvem NIC apresentam aumento do tempo de internação hospitalar<sup>1</sup> e significativo aumento da morbidade e da mortalidade intra-hospitalar e a longo prazo<sup>2</sup>. Os dois principais fatores de risco para a NIC são perda prévia de função renal e presença de diabetes melito, e sua incidência nessa população pode variar entre 15% e 30%<sup>3</sup>.

Nos últimos anos, várias medidas de prevenção têm sido estudadas<sup>4</sup>; no entanto, apenas hidratação<sup>5</sup>, especialmente com solução salina<sup>6</sup>, e uso de contrastes de baixa osmolaridade ou isosmolares<sup>7</sup> têm uniformemente se mostrado efetivos. Recentemente, Merten et al.<sup>8</sup> demonstraram superioridade da hidratação com bicarbonato de sódio em relação à hidratação padrão com solução salina na prevenção de NIC. Após esse estudo inicial, tem-se tentado reproduzir esses resultados, porém com achados conflitantes<sup>9-13</sup>.

O presente estudo é uma subanálise de um estudo multicêntrico randomizado avaliando a hidratação com bicarbonato de sódio na prevenção de NIC em pacientes diabéticos submetidos a cateterismo cardíaco.

## MÉTODOS

Foram incluídos neste estudo pacientes de risco para desenvolver NIC encaminhados eletivamente para realizar cineangiogramia ou angioplastia coronariana em 11 hospitais de referência. Foram considerados pacientes de risco aqueles com creatinina sérica > 1,2 mg/dl ou depuração de creatinina endógena (DCE) < 50 ml/min. A DCE foi estimada utilizando-se a fórmula de Cockcroft-Gault:  $DCE = ([140 - idade] \times \text{peso (kg)} / \text{creatinina sérica (mg/dl)} \times 72)$ , com ajuste para o sexo feminino:  $DCE \text{ feminino} = DCE \times 0,85^{14}$ .

Os critérios de exclusão foram: idade < 18 anos, uso de contraste radiográfico nas duas últimas semanas prévias à randomização, pacientes em programa de diálise, insuficiência cardíaca classe IV, procedimentos realizados em caráter de urgência e negativa em participar do estudo.

average change in serum creatinine and creatinine clearance were similar between groups. **Conclusion:** Intravenous hydration with sodium-bicarbonate did not reduce the incidence of CIN in diabetic patients undergoing coronary angiography or percutaneous coronary intervention as compared to hydration with normal saline.

**DESCRIPTORS:** Contrast media. Kidney diseases/chemically induced. Renal insufficiency. Sodium bicarbonate/therapeutic use.

No período de outubro de 2004 a fevereiro de 2008, 301 pacientes foram arrolados no estudo principal. Desse total de pacientes, 87 tinham diabetes melito em tratamento farmacológico e foram incluídos nesse subestudo, dos quais 45 receberam hidratação com soro fisiológico (SF) e 42, com bicarbonato de sódio.

O protocolo do estudo foi aprovado pelos comitês de ética dos centros participantes e o consentimento informado foi obtido de todos os pacientes incluídos no estudo.

## Desenho do estudo

Os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1, por meio de sorteio de envelopes lacrados, para receber hidratação com bicarbonato de sódio ou com solução salina. A randomização foi estratificada pelo tipo de procedimento (coronariografia ou angioplastia coronariana). Os pacientes alocados no grupo bicarbonato receberam 154 mEq/l de bicarbonato de sódio em soro glicosado 5% e os pacientes do grupo solução salina receberam hidratação com SF 0,9%. Todos os pacientes receberam 3 ml/kg EV na primeira hora, seguidos de infusão de 1 ml/kg/h EV por mais seis horas da solução para a qual tinham sido randomizados.

A creatinina sérica era medida dentro das 24 horas prévias (creatinina basal) e 48 horas após o procedimento. Todos os procedimentos foram realizados com contraste iônico de baixa osmolaridade (Ioxaglate, Hexabrix®, Guerbet Ltda., Rio de Janeiro, RJ, Brasil).

Os desfechos avaliados no estudo foram: ocorrência de NIC, definida como aumento da creatinina sérica  $\geq 0,5$  mg/dl 48 horas após a exposição ao contraste; variação da creatinina sérica (creatinina pós-procedimento - creatinina basal); e variação da DCE (DCE pós-procedimento - DCE basal).

As variáveis categóricas foram comparadas com teste de qui-quadrado ou teste de Fischer e as variáveis contínuas, pelo teste *t* de Student. Os dados foram analisados utilizando-se o *software* SPSS, versão 10.1 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

## RESULTADOS

A média de idade da população foi de 65,2 anos  $\pm$  10 anos e 70% dos pacientes eram do sexo masculino. A creatinina média basal e a DCE da população do estudo foram de 1,57 mg/dl  $\pm$  0,7 mg/dl e 51,7 ml/min  $\pm$  18 ml/min, respectivamente. As características clínicas basais e do procedimento são relatadas na Tabela 1.

Os dois grupos foram semelhantes quanto às características demográficas e aos fatores de risco. Os níveis de creatinina basal foram de 1,57 mg/dl  $\pm$  0,4 mg/dl, no grupo bicarbonato, e de 1,58 mg/dl  $\pm$  0,9 mg/dl, no grupo SF. O volume e o contraste usados nos procedimentos foram os mesmos entre os grupos e não foram observadas reações adversas durante o estudo.

Não houve diferença na incidência de NIC entre os grupos bicarbonato e SF 0,9% (9,8% vs. 8,9%, respectivamente;  $p = 0,9$ ) (Figura 1), bem como na variação da creatinina e da DCE (Tabela 2).

## DISCUSSÃO

Esse é, ao nosso conhecimento, o primeiro estudo avaliando a eficácia da hidratação com bicarbonato de sódio na prevenção de NIC em pacientes diabéticos.

O principal achado de nosso estudo é que a hidratação com bicarbonato de sódio não foi mais eficaz que a hidratação com SF 0,9% na prevenção de NIC em pacientes com diabetes melito.

Sabe-se que diabetes melito é um importante fator de risco para o desenvolvimento de NIC<sup>2</sup>. Além disso, em pacientes com perda prévia de função renal, a DM parece atuar como um multiplicador de risco<sup>15</sup>. É possível especular que isso decorra do maior comprometimento aterosclerótico vascular sistêmico (incluindo renal) observado em pacientes diabéticos. Dessa forma, a incidência de NIC em pacientes diabéticos

que apresentam nefropatia diabética chega a 30%<sup>16</sup>. No presente estudo, além de diabetes melito, os pacientes apresentavam níveis elevados de creatinina basal, sendo, portanto, uma população que apresentava considerável risco para desenvolver NIC.

Hidratação é a principal medida de prevenção de NIC<sup>17</sup>. Estudos iniciais demonstraram que a taxa de redução da incidência de NIC com hidratação isolada com SF 0,45% é maior que a da hidratação associada a diuréticos, como manitol e furosemida<sup>18</sup>. No entanto, quando se compararam dois tipos de hidratação em um estudo randomizado<sup>19</sup>, ficou estabelecido o

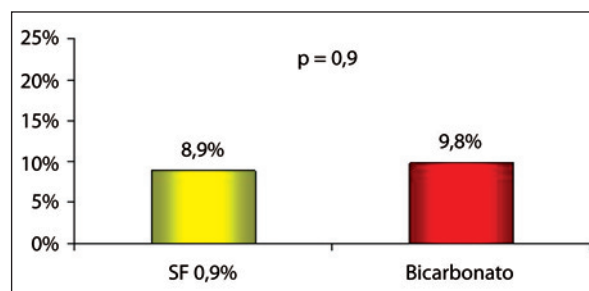


Figura 1 - Incidência de nefropatia induzida por contraste. SF = soro fisiológico.

**TABELA 2**  
Variação da creatinina sérica e da depuração de creatinina endógena

	SF 0,9%	Bicarbonato	p
* $\Delta$ Cr, mg/dl	0,10 $\pm$ 0,5	0,05 $\pm$ 0,3	0,6
** $\Delta$ DCE, ml/min	0,8 $\pm$ 10	-0,8 $\pm$ 10	0,5

\* Variação da creatinina. \*\* Variação da depuração de creatinina endógena.  
Cr = creatinina; DCE depuração de creatinina endógena; SF = soro fisiológico.

**TABELA 1**  
Características clínicas e do procedimento

	SF 0,9%	Bicarbonato	p
Sexo masculino, n (%)	31 (69)	30 (71)	0,8
Raça branca, n (%)	40 (90)	33 (79)	0,1
Idade, anos	64 $\pm$ 11	66 $\pm$ 9	0,5
Hipertensão arterial sistêmica, n (%)	33 (73)	36 (85)	0,1
Insulina, n (%)	16 (36)	17 (43)	0,5
CAT/ACTP, %	78/22	71/29	0,5
Volume de contraste, ml	151 $\pm$ 120	143 $\pm$ 70	0,7
Creatinina pré, mg/dl	1,58 $\pm$ 0,9	1,57 $\pm$ 0,5	0,9
DCE pré, ml/min	51,7 $\pm$ 19	51,7 $\pm$ 17	1,0

ACTP = angioplastia coronariana transluminal percutânea; CAT = cinecoronariografia; DCE = depuração de creatinina endógena; n = número de pacientes; SF = soro fisiológico.

benefício da hidratação com SF 0,9% quando comparado ao SF 0,45%, sendo essa a recomendação atual.

Embora os mecanismos pelos quais o contraste radiológico induz dano renal não sejam totalmente compreendidos, há evidências de que a liberação de radicais livres associada à infusão de contraste possa ter papel importante, causando dano direto no epitélio tubular<sup>20,21</sup>. Uma vez que o meio ácido observado no túbulo renal promove a geração de radicais-livres<sup>22</sup>, é possível que a alcalinização do meio diminua o dano tubular direto e, conseqüentemente, a incidência de NIC.

Baseando-se nesse racional teórico, Merten et al.<sup>8</sup> demonstraram significativa redução da incidência de NIC em pacientes hidratados com bicarbonato de sódio comparativamente à hidratação com SF 0,9% (1,7% vs. 13,6%;  $p = 0,02$ ). Esse resultado inicial gerou considerável entusiasmo a respeito dessa estratégia de hidratação; no entanto, deve-se ressaltar que esse foi um estudo com apenas 119 pacientes, unicêntrico, e que envolveu pacientes submetidos a mais de um tipo de procedimento com contraste e não apenas a cateterismo cardíaco. Resultados de estudos posteriores testando hidratação com bicarbonato têm apresentado resultados conflitantes<sup>9-13</sup>. É importante salientar que a maioria desses estudos avaliou a associação bicarbonato com N-acetilcisteína o que, sem dúvida, gera um fator de confusão na análise dos resultados.

Dois desses estudos avaliaram hidratação com bicarbonato de sódio isoladamente. Ozcan et al.<sup>12</sup>, em um estudo envolvendo 264 pacientes, relataram menor incidência de NIC no grupo hidratado com bicarbonato de sódio que no grupo SF 0,9% (4,5% vs. 13,6%;  $p = 0,03$ ). No entanto, a definição de NIC utilizada foi mais ampla. Esses autores consideraram NIC como aumento da creatinina  $> 0,5$  mg/dl ou  $> 25\%$  em relação à creatinina basal. Já o estudo de Masuda et al.<sup>13</sup> incluiu apenas 59 pacientes submetidos a cateterismo de urgência e também houve benefício do uso de bicarbonato. As diferenças de definição de NIC e de critérios de inclusão entre os estudos podem explicar os resultados discrepantes em relação ao presente estudo.

Recentemente, uma meta-análise demonstrou superioridade da hidratação com bicarbonato de sódio sobre o SF na redução de NIC (5,96% vs. 17,23%;  $p = 0,005$ ); no entanto, os autores salientam que houve grande heterogeneidade entre os estudos e o viés de publicação<sup>23</sup>, o que dificulta a interpretação dos resultados.

Em nosso estudo, chama a atenção a baixa incidência de NIC observada nos dois grupos, tendo em vista as características da população, como comentado anteriormente. Em nosso ponto de vista, isso sugere que hidratação sistemática e rigorosa, independentemente do uso de bicarbonato, seja, de fato, a medida de prevenção a ser adotada.

A principal limitação deste subestudo diz respeito ao tamanho da amostra, que foi calculada para o estudo principal. Outra potencial limitação é o fato de a creatinina ter sido medida 48 horas após o procedimento. Embora a maioria dos estudos testando medidas de prevenção de NIC avalie a creatinina nesse intervalo de tempo, é possível que um aumento tardio de creatinina não tenha sido detectado em alguns pacientes.

## CONCLUSÃO

Neste estudo multicêntrico, randomizado, a hidratação com bicarbonato de sódio não demonstrou benefício em reduzir a incidência de NIC em pacientes diabéticos submetidos a cateterismo cardíaco em comparação com a hidratação padrão com SF 0,9%.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Iakovou I, Dangas G, Lansky AJ, Mint G, Ashby D, Losquadro M, et al. Incidence, predictors, and economic impact of contrast induced nephropathy: results in 8,628 patients treated with percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(5 Suppl A):2A.
2. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2002;105(19):2259-64.
3. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, et al. Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006;98(6A):5K-13K.
4. Gomes VO, Blaya P, Poli de Figueiredo CE, Manfroí W, Caramori P. Contrast-media induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *J Invasive Cardiol.* 2003;15(6):304-10.
5. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med.* 1994;331(21):1416-20.
6. 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 1,620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med.* 2002;162(3):329-36.
7. Rudnick MR, Kesselheim A, Goldfarb S. Contrast-induced nephropathy: how it develops, how to prevent it. *Cleve Clin J Med.* 2006;73(1):75-80, 83-7.
8. 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(19):2328-34.
9. 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(12):1283-8.
10. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Gallopin M, Tedeschi D, Micheletti C, et al. Sodium bicarbonate versus saline for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(8):599-604.

11. Briguori C, Airoldi 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(10):1211-7.
12. 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 Heart J.* 2007;154(3):539-44.
13. 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(5):781-6.
14. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
15. McCullough P. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(15):1419-28.
16. Berns AS. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int.* 1989;36(4):730-40.
17. Erley CM. Does hydration prevent radiocontrast-induced acute renal failure? *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(5):1064-6.
18. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med.* 1994;331(21):1416-20.
19. Mueller C, Buerkle G, Buettner H, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1,620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med.* 2002;162(3):329-36.
20. Bakris GL, Lass N, Gaber AO, Jones JD, Burnett JC Jr. Radiocontrast-medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. *Am J Physiol.* 1990; 258(1 Pt 2):F115-20.
21. Baliga R, Ueda N, Walker PD, Shah SV. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1997; 29(3):465-77.
22. Alpern RJ. Renal acidification mechanisms. In: Brenner BM, ed. *The kidney.* 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p.455-519.
23. Hogan SE, L'Allier P, Chetcuti S, Grossman PM, Nallamothu BK, Duvernoy C, et al. 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(3):414-21.