

Eficácia da Acetilcisteína na Prevenção da Nefropatia por Contraste

Alexandre Damiani Azmus¹, Carlos Antônio Mascia Gottschall¹, Andre Mânica¹, João Luiz Manica¹, Kauê Duro¹, Marcos Frey¹, Lauro Bulcão¹, Cristiane Lima¹

RESUMO

Fundamentos: A acetilcisteína pode proporcionar profilaxia contra a nefropatia por contraste (NC) em alguns pacientes. Seus benefícios podem ser diferentes de acordo com as características dos pacientes e o tipo de contraste utilizado. O objetivo deste trabalho é avaliar a eficácia da acetilcisteína oral na prevenção da NC, após procedimentos coronarianos na nossa prática. **Método:** Estudamos, prospectivamente, 397 pacientes com creatinina igual ou acima de 1,3 mg/dL, diabetes *mellitus* ou mais de 70 anos, que foram submetidos a um procedimento coronariano. Os pacientes foram randomizados para receber hidratação com solução salina 0,9% e acetilcisteína ou placebo, antes e após a exposição ao meio de contraste. O uso de contrastes de alta ou baixa osmolaridade ficou a critério do cardiologista intervencionista. A creatinina sérica foi medida antes e 24 a 48 horas após o procedimento. **Resultados:** Um aumento $\geq 25\%$ na creatinina basal em 24 a 48 horas após o procedimento ocorreu em 14 (7,1%) dos 196 pacientes no grupo acetilcisteína e em 17 (8,4%) dos 201 pacientes no grupo placebo ($p=0,62$). No grupo acetilcisteína, a concentração média da creatinina sérica basal foi $1,30 \pm 0,56$ mg/dL e aumentou $0,076 \pm 0,21$ mg/dL, 24 a 48 horas após a administração do contraste; no grupo placebo, a creatinina sérica basal foi de $1,27 \pm 0,51$ mg/dL e aumentou $0,101 \pm 0,28$ mg/dL ($p=0,33$). No subgrupo com o *clearance* de creatinina basal estimado < 60 mL/min, nenhuma diferença foi encontrada na incidência de NC (9,1% no grupo acetilcisteína e 11,7% no grupo placebo; $p=0,66$). Foram relacionados à NC pela análise multivariada: fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 40\%$, volume de contraste > 200 mL e *clearance* de creatinina estimado (mas não a acetilcisteína). **Conclusões:** A acetilcisteína oral não foi eficaz como terapia profilática para a NC em pacientes de risco e submetidos a procedimentos angiográficos coronarianos com contrastes predominantemente de alta osmolaridade.

DESCRIPTORIOS: Meios de contraste. Insuficiência renal. Acetilcisteína.

SUMMARY

Effectiveness of Acetylcysteine in Prevention of Contrast Nephropathy

Background: Acetylcysteine may provide prophylaxis against CN in some patients. It's benefit may be different according to the characteristics of patients and contrast used. The objective is to evaluate the effectiveness of oral acetylcysteine in preventing contrast nephropathy (CN) after coronary procedures in our practice. **Method:** We prospectively studied 397 patients with creatinine equal to or above 1.3mg/dl, diabetes mellitus or 70+ years old who underwent a coronary procedure. Patients were randomly assigned to receive either acetylcysteine or placebo and 0.9% saline before and after the contrast agent. High or low-osmolality contrast was used according to the interventional cardiologist. Serum creatinine was measured before and 24-48 hours after the procedure. **Results:** An increase of $\geq 25\%$ in the baseline creatinine 24-48h after the procedure occurred in 14 (7.1%) of 196 acetylcysteine patients and in 17 (8.4%) of 201 placebo patients ($p=0.62$). In the acetylcysteine group, the mean baseline serum creatinine concentration was 1.30 ± 0.56 mg/dl and increased 0.076 ± 0.21 mg/dl 24-48 hours after administration of contrast, whereas in the placebo group it was 1.27 ± 0.51 mg/dl and increased 0.101 ± 0.28 mg/dl ($p=0.33$). In the subgroup with estimated baseline creatinine clearance < 60 ml/min, no difference was found in the incidence of CN (9.1% in the acetylcysteine group and 11.7% in the placebo; $p=0.66$). By multivariate analysis, left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$, volume of contrast > 200 ml and estimated creatinine clearance (but not acetylcysteine) were related to CN. **Conclusions:** Oral acetylcysteine was not effective as a prophylactic treatment against CN for patients with a potential risk and submitted to coronary angiographic procedures with predominantly high-osmolality contrast.

DESCRIPTORS: Contrast media. Renal insufficiency. Acetylcysteine.

¹ Laboratório de Cateterismo do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

Correspondência: Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/ FUC - Unidade de Pesquisa - Dr. Alexandre D. Azmus. Av. Princesa Isabel, 370 - Santana - Porto Alegre, RS - CEP 90620-001. Tel/Fax.: (51) 3230.3600 Ramal 3777

E-mail: pesquisa@cardnet.tche.br / azmus.ez@terra.com.br
Recebido em: 23/11/2006 • Aceito em: 01/12/2006

Nefropatia por contraste (NC) é uma complicação reconhecida após o cateterismo cardíaco. Crescentes avanços na tecnologia baseada em cateteres têm resultado em um maior número de procedimentos que, conseqüentemente, podem estar relacionados a maior morbidade e mortalidade intra-hospitalar^{1,2}. Importantes fatores de risco para insuficiência renal aguda relacionada ao contraste são: disfunção renal prévia; particularmente a nefropatia diabética; volume intravascular diminuído; grandes volumes de contraste e o uso de agentes de alta osmolaridade^{3,4}.

As conhecidas propriedades antioxidantes da acetilcisteína levantaram à hipótese de que este agente poderia proteger pacientes da nefropatia por contraste⁵. Diversos ensaios randomizados têm demonstrado a eficácia deste fármaco em reduzir a incidência de NC⁵⁻¹⁰. Entretanto, outros estudos não têm mostrado benefício¹¹⁻²⁰. Três meta-análises publicadas sugeriram que a acetilcisteína previne a NC²¹⁻²³, enquanto que outras mostraram resultados inconclusivos^{24,25}. Esta discrepância parece ser devida à inclusão de diferentes estudos em cada análise. Além disso, outros trabalhos com resultados negativos não foram incluídos nessas análises^{14,19,20}. Importante salientar que os contrastes não-iônicos foram utilizados em quase todos os pacientes.

Na nossa rotina, utilizamos contrastes iônicos e de alta osmolaridade, principalmente, devido a questões econômicas. Ademais, alguns pacientes têm função renal limítrofe e o nível de creatinina é um critério de baixa sensibilidade para determiná-la – especialmente em pacientes idosos e aqueles com massa muscular reduzida²⁶.

Nós estudamos a eficácia da acetilcisteína, um fármaco barato e não-tóxico, em prevenir a NC em um grupo de pacientes comumente submetidos a procedimentos cardíacos e com alto risco de disfunção renal. Realizamos um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e prospectivo com a administração profilática de acetilcisteína oral para pacientes com níveis de creatinina igual ou acima de 1,3 mg/dL, portadores de diabetes *mellitus* ou com idade maior de 70 anos.

MÉTODO

População Estudada

Este estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado foi realizado no Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul / Fundação Universitária de Cardiologia e na Santa Casa de Porto Alegre, entre março de 2001 e julho de 2002. Os Comitês de Ética e Pesquisa de ambos os hospitais aprovaram o protocolo do estudo. Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento informado.

Pacientes agendados para procedimentos cardíacos eletivos (diagnóstico e terapêutico) foram selecionados caso tivessem uma creatinina sérica basal (Scr) igual

ou acima de 1,3 mg/dL, fossem portadores de diabetes *mellitus* ou tivessem 70 anos de idade ou mais. Pacientes em esquema de diálise e aqueles com insuficiência renal aguda foram excluídos.

Pacientes foram categorizados como “diabéticos”, se fizessem uso de insulina ou agentes hipoglicemiantes orais.

Protocolo do Estudo

Uma randomização estratificada foi realizada por meio de um procedimento de randomização separado, dentro de grupos formados de acordo com os resultados de laboratório (dados prévios) e o procedimento planejado: Grupo I - Scr $\geq 1,3$ mg/dL e procedimento diagnóstico; Grupo II - Scr $< 1,3$ mg/dL e procedimento diagnóstico; Grupo III - Scr $\geq 1,3$ mg/dL e procedimento terapêutico; Grupo IV - Scr $< 1,3$ mg/dL e procedimento terapêutico. Alguns pacientes não tinham resultados laboratoriais recentes, mas puderam entrar no estudo devido à idade ou por preencherem critérios para diabetes *mellitus*. Os pacientes foram distribuídos entre os grupos acetilcisteína ou placebo, com base em uma tabela de números aleatórios. A administração da acetilcisteína foi duplo-cega. Pacientes receberam acetilcisteína oral (Grupo Zambon, Brasil; 600mg duas vezes ao dia) ou placebo. Foram dadas duas doses na véspera do procedimento, duas no dia do procedimento e uma dose no dia seguinte à administração do contraste. Solução salina a 0,9% foi administrada por via intravenosa – 1.000 mL antes e 1.000 mL após o procedimento – exceto se contra-indicado pelo médico assistente por motivos clínicos. Foi incentivada a ingestão de líquidos por via oral. Os níveis séricos de uréia e creatinina foram medidos imediatamente antes do procedimento (basal) e 24 a 48 horas após seu término. As análises foram realizadas nos laboratórios de cada centro participante do estudo.

Angiografia coronária ou intervenção coronária percutânea foram realizadas conforme as técnicas padrão. A escolha do tipo de contraste utilizado ficou a critério do cardiologista intervencionista. O *clearance* de creatinina (CrCl) foi calculado utilizando-se a fórmula de Cockcroft-Gault: $CrCl = [(140 - idade) \times \text{Peso} / \text{creatinina sérica} \times 72]$, com ajuste para o sexo feminino: $CrCl_{\text{feminino}} = CrCl \times 0.85^{27}$.

Objetivos

Os objetivos primários foram a ocorrência de nefropatia por contraste e alterações nos níveis de creatinina sérica pré e pós-procedimento. Objetivos secundários foram a mortalidade hospitalar, necessidade de diálise e gravidade dos efeitos adversos da droga. Finalmente, foram determinados os fatores de risco independentes para nefropatia por contraste.

Definições

Nefropatia por contraste foi definida como um incremento de 25% ou mais nos níveis de creatinina sérica

basal ou um aumento absoluto de 0,5 mg/dL na medida feita 24 a 48 horas após o término do procedimento.

Análise Estatística

A análise foi realizada em todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos quatro doses da medicação em estudo.

Variáveis contínuas foram expressas como média \pm desvio padrão (DP). O teste t de Student foi aplicado para determinar diferenças entre valores médios para as variáveis contínuas. Variáveis categóricas foram analisadas pelo teste Chi-quadrado.

Análise de regressão logística múltipla foi utilizada para avaliar os efeitos da acetilcisteína, ajustadas para inclusão ou não em um protocolo de hidratação e,

para identificar fatores de risco independentes para incidência de nefropatia por contraste.

O tamanho da amostra foi determinado pela presunção de que a acetilcisteína poderia diminuir a incidência de nefropatia por contraste em 65%. A taxa de eventos esperados para o uso do placebo foi de 12% (erro α de 0,05, erro β de 0,20).

Os dados foram analisados com o programa SPSS para Windows, versão 10.0.

RESULTADOS

No período de março de 2001 a julho de 2002, 414 pacientes agendados para angiografia coronária ou intervenção coronária percutânea eletivas foram incluídos no estudo (Figura 1). Eles foram estratificados

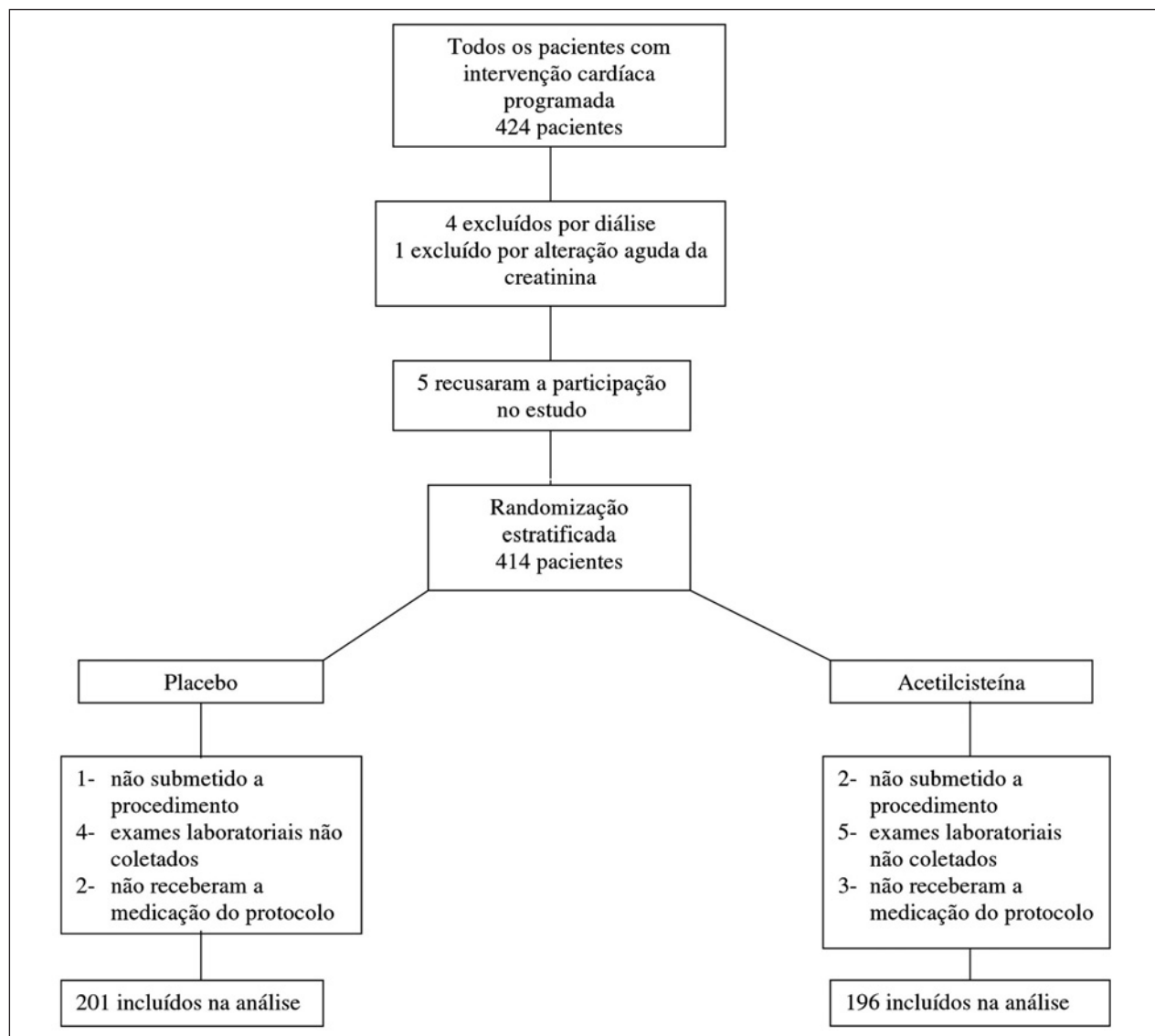


Figura 1 - Fluxograma dos pacientes no estudo.

de acordo com uma creatinina sérica basal (maior ou menor que 1,3 mg/dL) e pela natureza do procedimento (diagnóstico ou terapêutico) - Figura 2. Dezesete pacientes foram excluídos da análise porque o procedimento programado não foi realizado, os exames de laboratório não foram coletados ou o paciente não recebeu a droga do estudo. As características basais desses 17 pacientes, sem acompanhamento, não diferiram daquelas da população remanescente.

Dados clínicos, bioquímicos e outras informações acerca do procedimento são apresentados na Tabela 1. Os níveis séricos, média e desvio-padrão da creatinina basal foram $1,30 \pm 0,56$ mg/dL e $1,27 \pm 0,51$ mg/dL, nos grupos acetilcisteína e placebo, respectivamente. *Clearance* de creatinina estimado <60 mL/min foi encontrado em 50,5% dos pacientes no grupo acetilcisteína e, em 59,7% no grupo placebo ($p=0,07$). Observou-se que 40% dos pacientes dos grupos II e IV (grupos estratificados com base nos níveis de Scr $<1,3$) tinham um *clearance* de creatinina estimado <60 mL/min (calculado pela fórmula de Cockcroft-Gault e creatinina sérica basal). O número de pacientes que não receberam hidratação foi pequeno e diferiu entre os grupos acetilcisteína e placebo (8,7% x 3,5%, $p=0,03$). As outras características basais foram muito similares.

Não houve diferenças significativas entre os grupos no que diz respeito a alterações absolutas nas concen-

trações de uréia e creatinina séricas (Tabela 2). A concentração de creatinina sérica aumentou no grupo acetilcisteína de 1,30 mg/dL (variando de 0,5 a 5,8) para 1,38 mg/dL (variando de 0,7 a 6,3). No grupo controle, as alterações na creatinina sérica média foram de 1,27 mg/dL (variando de 0,5 a 4,6) para 1,37 (variando de 0,6 a 5,1). A incidência de nefropatia por contraste foi similar entre os grupos, com uma razão de chances (OR) de 0,83 (IC95%, 0,4-1,74) - Tabela 2. Os resultados mantiveram-se inalterados independentemente de os pacientes terem ou não sido submetidos à hidratação. A razão de chances ajustada para hidratação foi 0,80 (IC95%, 0,38-1,68).

No grupo acetilcisteína, as concentrações médias de uréia diminuíram de 52 ± 34 para 48 ± 31 mg/dL, em 24 a 48 horas após a administração do meio de contraste. No grupo placebo, a uréia sérica média diminuiu de 50 ± 29 para 46 ± 28 mg/dL, em 24 a 48 horas após a administração do contraste. As alterações nas concentrações médias de uréia sérica foram similares entre os grupos ($-3,91 \pm 13,92$, no grupo acetilcisteína e $-4,13 \pm 13,23$, no grupo placebo; $p=0,87$).

Os resultados clínicos são apresentados na Tabela 3. A mortalidade intra-hospitalar e efeitos adversos atribuídos à droga foram similares nos dois grupos. Nenhum dos pacientes precisou interromper a administração da droga por efeitos adversos. A necessidade

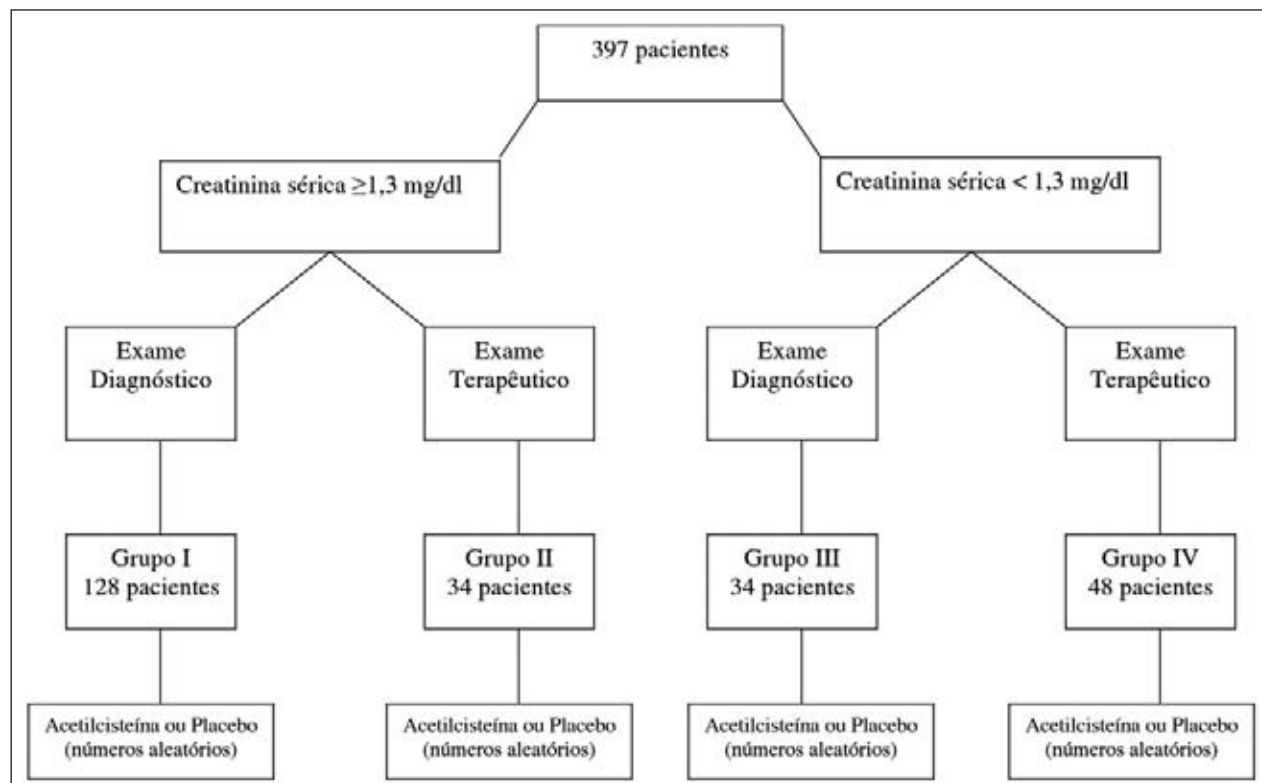


Figura 2 - Randomização estratificada.

TABELA 1
Características basais

Características	Grupo do Estudo		p valor
	Acetilcisteína (n=196)	Placebo (n=201)	
Idade – média ± DP, anos	66 ± 11	67 ± 11	0,39
Sexo Masculino – n (%)	117 (59,7)	117 (58,2)	0,84
Índice de Massa Corporal – média ± DP	29 ± 19	27 ± 4	0,12
Diabetes <i>Mellitus</i> – n (%)	95 (48,5)	102 (50,7)	0,68
Pacientes Hospitalizados – n (%)	165 (84,2)	180 (98,5)	0,14
Drogas – n (%):			
Diuréticos	83 (42,3)	70 (34,8)	0,15
Inibidores da ECA	104 (53,1)	110 (54,7)	0,76
Antagonistas dos Canais de Cálcio	18 (9,2)	21 (10,4)	0,74
Antiinflamatórios Não-Esteróides	3 (1,5)	6 (3)	0,50
Ciclosporina	1 (0,5)	1 (0,5)	1,00
Exposição ao contraste na semana precedente	19 (9,7)	23 (11,4)	0,63
Uréia – média ± DP, mg/dL	52 ± 34	50 ± 29	0,58
Creatinina basal – média ± DP, mg/dL	1,30 ± 0,56	1,27 ± 0,51	0,59
Creatinina basal ≥1,3 mg/dL – n (%)	85 (43,3)	77 (38,3)	0,31
Clearance de creatinina estimado – média ± DP, mL/min †	63 ± 28	60 ± 27	0,25
Uréia/Creatinina	39 ± 15	39 ± 13	0,72
Clearance de creatinina estimado <60 mL/min – n (%)	99 (50,5)	120 (59,7)	0,07
FEVE ≤40% - n (%) *	24 (14,1)	16 (9,0)	0,18
Volume de contraste – média ± DP, mL	123 ± 67	128 ± 67	0,45
Volume de contraste ≥200 – n (%)	25 (12,8)	26 (12,9)	1,00
Contraste de baixa osmolaridade não iônico – n (%)	12 (6,1)	5 (2,5)	0,09
Pressão arterial sistólica – média ± DP, mmHg			
Início do Procedimento	138 ± 37	141 ± 32	0,42
Final do Procedimento	138 ± 36	141 ± 33	0,39
Procedimento Cardíaco – n (%)			
Diagnóstico	154 (78,6)	155 (77,1)	0,81
Terapêutico	42 (21,4)	46 (22,9)	
Sem hidratação IV – n (%)	17 (8,7)	7 (3,5)	0,04

ECA= enzima de conversão da angiotensina; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo estimada pela ventriculografia esquerda. †Para homens, *clearance* de creatinina estimado = (140-idade) x peso/creatinina sérica x 72, idade em anos, peso em kg e, creatinina sérica em mg/dL. Para mulheres, *clearance* de creatinina estimado = 0,85 x calculado para homens. *Dados da FEVE estiveram disponíveis em 170 pacientes, no grupo acetilcisteína e, em 177, no grupo placebo.

TABELA 2
Alterações absolutas na concentração média de creatinina sérica e incidência de nefropatia induzida por contraste (NIC)

Resultados	Acetilcisteína	Placebo	Diferença Absoluta (IC95%)	OR (IC95%)	p
Alteração na Scr*	+0,076 ± 0,21	+0,101 ± 0,28	+0,025 (-0,03 a 0,07)		0,33
Incidência de NC n (%)	14 (7,1)	17 (8,4)	-1,3 (-7,1 a 4,5)	0,83 (0,40 a 1,74)	0,62

IC= intervalo de confiança; OR= razão de chances; Scr= creatinina sérica. *Definida como um incremento ≥25% na creatinina sérica ou um aumento absoluto de 0,5 mg/dL na creatinina sérica de pelo menos 1,3 mg/dL, na medida 24 a 48 horas após a exposição ao contraste.

TABELA 3
Resultados clínicos

Variáveis	Acetilcisteína (N=196)	Placebo (N=201)	p
Óbitos – n (%)	5 (2,5)	6 (3,0)	1,00
Necessidade de Diálise – n (%)	1 (0,5)	1 (0,5)	1,00
Efeitos Adversos – n (%)			
Náuseas	7 (3,6)	3 (1,5)	0,22
Vômitos	2 (1,0)	1 (0,5)	0,62
Dor epigástrica	1 (0,5)	1 (0,5)	1,00

de diálise ocorreu em um paciente em cada grupo. Ambos os pacientes tinham creatinina sérica basal maior que 4,5 mg/dL.

Um subgrupo de 219 pacientes tinha um *clearance* de creatinina pré-procedimento calculado <60 mL/min (Figura 3). Não houve diferença significativa na taxa de insuficiência renal no grupo acetilcisteína (9 de 99; 9,1%) comparado ao grupo placebo (14 de 120; 11,7%) nesse subgrupo de pacientes (OR 0,76, IC 95% 0,31 – 1,83).

Pela análise de regressão logística, observamos que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) estimada pela angiografia ≤40%, volume de contraste ≥200 mL e, *clearance* de creatinina estimado (mas não o uso da acetilcisteína) foram fatores de risco independentes para deterioração aguda da função renal (Tabela 4).

DISCUSSÃO

Estudos de medidas profiláticas para prevenção da nefropatia por contraste em humanos têm avaliado estratégias de hidratação, furosemida, manitol, dopamina, antagonistas dos canais de cálcio, teofilina, antagonistas dos receptores de endotelina, peptídeo natriurético atrial, prostaglandinas, captopril, fenoldopam, hemodiálise e acetilcisteína^{5-20,28-38}. Atualmente, somente a hidratação periprocedimento, o uso de contrastes de baixa ou iso-osmolaridade e, talvez, a acetilcisteína, são considerados para pacientes com alto risco de nefropatia por contraste³⁹⁻⁴¹. Considerando-se que os resultados da acetilcisteína em estudos publicados são conflitantes, necessitamos avaliar sua eficácia em pacientes com risco potencial.

Esse estudo foi desenhado para avaliar a eficácia da acetilcisteína em prevenir a NC na prática. Os pacientes eram selecionados se tivessem Scr igual ou maior que 1,3 mg/dL ou outros fatores de risco, como diabetes *mellitus* ou idade maior que 70 anos. Encontramos um grande número de pacientes idosos e diabéticos que tinham creatinina basal normal, mas alguma disfunção renal (CrCl <60mL/min). Estes pacientes também necessitam ser submetidos a medidas preventivas para a nefropatia por contraste²⁶.

Observamos que a administração profilática de acetilcisteína oral para uma ampla gama de pacientes com risco potencial, submetidos a procedimentos coronarianos, não reduziu a incidência de nefropatia por contraste. Contrastes de baixa osmolaridade foram usados numa minoria de nossos pacientes devido ao seu custo. Nós esperávamos uma incidência maior da nefropatia por contraste e um efeito mais pronunciado da acetilcisteína na sua prevenção. A necessidade de diálise foi baixa em ambos os grupos, ocorrendo em pacientes

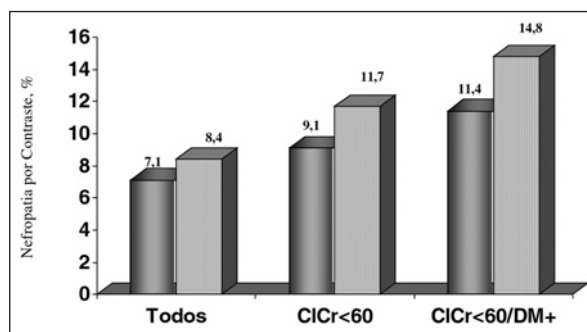


Figura 3 - Incidência da nefropatia por contraste em todos os pacientes e naqueles com *clearance* de creatinina estimado (CrCl) <60mL/min.

TABELA 4
Análise multivariada de fatores de risco para o desenvolvimento de nefropatia por contraste

Fator de Risco	Valor de P	Odds Ratio [IC 95%]
Acetilcisteína	0,39	0,68 [0,28 – 1,64]
<i>Clearance</i> de Creatinina*	0,041	1,24 [1,01 – 1,52]
FEVE ≤40%	0,002	4,76 [1,75 – 12,97]
Volume de Contraste ≥200mL	0,039	3,04 [1,06 – 8,69]

*Para uma diminuição no *clearance* de creatinina estimado de 10 mL/min pela fórmula de Cockcroft-Gault.

**FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo estimada pela ventriculografia esquerda.

com grave disfunção renal. A presença de mais pacientes que não foram hidratados no grupo da acetilcisteína não alterou os resultados significativamente. As únicas variáveis relacionadas à ocorrência da nefropatia por contraste foram: *clearance* de creatinina estimado, volume de contraste ≥ 200 mL e fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 40\%$.

O uso da acetilcisteína para prevenir a lesão renal após o uso de contraste foi avaliado em 17 estudos⁵⁻²⁰ e, seis desses mostraram benefícios da droga (Tabela 5)^{5,6,8,10-12}. Existem algumas diferenças entre os estudos relacionados ao tipo e ao volume do contraste, dose da acetilcisteína, número de pacientes incluídos, valor de creatinina basal e definição de nefropatia por contraste.

O uso da hidratação com soluções salinas isotônicas (0,9%) ou hipotônicas (0,45%) pode ter contribuído para os resultados diferentes, uma vez que a solução salina a 0,9% tem se mostrado superior em prevenir a nefropatia por contraste⁴².

O perfil de risco mais baixo da população do nosso estudo, em comparação com a de estudos prévios, pode ser responsável pela ausência de benefício mostrado com o uso da acetilcisteína. Contudo, a incidência de NC em subgrupos de maior risco ($Scr < 60$ mL/min) não mostrou vantagem com o uso da droga.

Limitações do Estudo

A creatinina sérica só foi medida entre 24 a 48 horas após o término do procedimento. Portanto, pode não ter detectado um aumento mais tardio da creatinina sérica em alguns pacientes.

Uma vez que nossa intenção era testar a acetilcisteína numa ampla gama de pacientes com risco potencial para a nefropatia por contraste, tais como idosos ou diabéticos, nós incluímos alguns pacientes com *clearance* de creatinina normal. Nós não fomos capazes de identificar pequenas diferenças naqueles com disfunção renal mais grave.

A acetilcisteína oral não foi eficaz como tratamento profilático para a disfunção renal aguda, em pacientes com fatores de risco potenciais para essa afecção, que foram submetidos a procedimentos coronarianos com contraste, predominantemente, de alta osmolaridade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neil WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997;103:368-75.
2. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Gangas G, Lansky AJ, Kent KM, et al. The prognostic implications of further renal func-

TABELA 5
Comparação de ensaios com acetilcisteína na prevenção da nefropatia por contraste

Autor	N	Scr*	Volume de Contraste**	Alteração da Creatinina Acetilcisteína x Placebo***	p	Incidência de NC Acetilcisteína x Placebo****	p
Tepel ⁵	83	2,4	75	-0,4 x +0,2	<0,001	2,0 x 21,0	0,01
Diaz-Sandoval ⁶	54	1,6	185	-0,1 x +0,3	<0,0001	8,0 x 45,0	0,005
Brigouri ¹¹	183	1,5	197	-0,04 x -0,01	—	6,5 x 11,0	0,22
Shyu ⁷	121	2,8	116	-0,29 x +0,24	<0,001	3,3 x 24,6	<0,001
Durham ¹²	79	2,2	80	—	—	26,3 x 22,0	NS
Kay ⁸	200	1,3	125	-0,13 x +0,02	0,006	4,0 x 12,0	0,03
Baker ⁹	80	1,8	230	-0,08 x +0,05	0,044	4,9 x 20,5	0,045
Allaqaband ¹³	85	2,1	124	+0,01 x +0,09	NS	15,3 x 17,7	0,91
Kefer ¹⁴	180	1,1	—	-0,01 x -0,1	0,29	3,8 x 5,9	0,98
Oldemeyer ¹⁵	96	1,6	130	-0,01 x -0,05	—	8,2 x 6,4	0,74
Ochoa ¹⁶	80	2,0	141	+0,06 x +0,23	—	11 x 25	0,11
Loutrianakis ¹⁷	47	1,9	—	0,15 x 0,055	—	33 x 8,7	0,043
Goldenberg ¹⁸	80	2,0	—	-0,01 x -0,03	0,77	10 x 9	0,52
MacNeill ¹⁰	43	1,9	110	+0,01 x +0,26	0,26	4,8 x 32,2	0,046
Fung ¹⁹	91	2,3	128	+0,17 x +0,07	0,07	17,4 x 13,3	0,8
Gomes ²⁰	156	1,3	—	+0,09 x +0,11	0,16	10,3 x 10,1	0,83
Azmus	397	1,3	126	+0,08 x +0,10	0,33	7,1 x 8,4	0,62

*Scr= média da creatinina sérica basal em mg/dL; **Volume em mL; ***Alteração na creatinina = Scr pós-procedimento 24-48h - Scr pré-procedimento; ****Valores em %

- tion deterioration within 48h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1542-8.
3. Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:177-82.
 4. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Contrast media-associated nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 1997;17:15-26.
 5. 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.
 6. Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (The APART trial). *Am J Cardiol* 2002;89:356-8.
 7. Shyu K-G, Cheng J-J, Kuan P. Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1383-8.
 8. Kay J, Chow WH, Chan TM, Lo SK, Kwok OH, Yip A, et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:553-8.
 9. Baker CS, Wragg A, Kumar S, De Palma R, Baker LR, Knight CJ. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2114-8.
 10. MacNeill BD, Harding AS, Bazari H, Patton KK, Colon-Hernandez P, DeJoseph D, et al. Prophylaxis of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;60:458-61.
 11. Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, Elia PP, Golia B, Riviezzo G, et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:298-303.
 12. Durham JD, Caputo C, Dokko J, Zaharakis T, Pahlavan M, Keltz J, et al. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int* 2002;62:2202-7.
 13. Allaqaband S, Tumuluri R, Malik AM, Gupta A, Volkert P, Shalev Y, et al. Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;57:279-83.
 14. Kefer JM, Hanet CE, Boitte S, Wiltmote L, De Kock M. Acetylcysteine, coronary procedure and prevention of contrast-induced worsening of renal function: which benefit for which patient? *Acta Cardiol* 2003;58:555-60.
 15. Oldemeyer JB, Biddle WP, Wurdeman RL, Mooss AN, Cichowski E, Hilleman DE. Acetylcysteine in prevention of contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Am Heart J* 2003;146:1-6.
 16. Ochoa AB, Pellizzon G, Addala S, Grines C, Isayenko Y, Boura J, et al. Abbreviated dosing of N-acetylcysteine prevents contrast-induced acute nephropathy after elective and urgent coronary angiography and interventions. *J Intervent Cardiol* 2004;17:159-65.
 17. Loutrianakis E, Stella D, Hussain A, Lewis B, Steen L, Sochanski M, et al. Randomized comparison of fenoldopam and N-acetylcysteine to saline in prevention of radio-contrast induced nephropathy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:537A.
 18. Goldenberg I, Shechter M, Matetzky S, Jonas M, Adam M, Pres H, et al. Oral acetylcysteine as an adjunct to saline hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy following coronary angiography. *Eur Heart J* 2004;25:212-8.
 19. Fung JWH, Szeto CC, Chan WWM, Kurn LCC, Chan AKY, Wong JTH, et al. Effect of N-acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy in patients with moderate to severe renal insufficiency: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2004;43:801-8.
 20. Gomes V, Lasevitch R, Brizolara A, Brito F, Bezerra H, Caramori A, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with acetylcysteine after coronary angiography: a randomized multicenter trial. *Arq Bras Cardiol* 2003;81(S1):5S.
 21. Birck R, Krzossok S, Markowitz F, Schnulle P, Van der Woude FJ, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 2003;362:598-603.
 22. Isenbarger DW, Kent SM, O'Malley PG. Meta-analysis of randomized clinical trials on the usefulness of acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy. *Am J Cardiol* 2003;92:1454-8.
 23. Alonso A, Lau J, Jaber BL, Weintraub A, Samak MJ. Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004;43:1-9.
 24. Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A, Shoham D, Franceschini N, Tudor G, et al. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:761-9.
 25. Pannu N, Manns B, Lee H, Tonelli M. Systematic review of the impact of n-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int* 2004;65:1366-74.
 26. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation Practice Guideline for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47.
 27. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
 28. 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;331:1416-20.
 29. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, Speck JP, Westveer DC, Guido-Allen DA, et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. Study. Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:403-11.
 30. Abizaid AS, Clark CE, Mintz GS, Dosa S, Popma JJ, Pichard AD, et al. Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency. *Am J Cardiol* 1999;83:260-3.
 31. Carraro M, Mancini W, Artero M, Stacul F, Grotto M, Cova M, et al. Dose effect of nitrendipine on urinary enzymes and microproteins following non-ionic radiocontrast administration. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:444-8.
 32. Katholi RE, Taylor GJ, McCann WP, Woods WT Jr, Womack KA, McCoy CD, et al. Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline. *Radiology* 1995;195:17-22.
 33. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, Freed MI, Miller D, Rudnick MR, et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000;57:1675-80.
 34. Kurnik BR, 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.
 35. 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? *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:43-9.

36. Vogt B, Ferrari P, Schonholzer C, Marti HP, Mohaupt M, Wiederkehr M, et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001;111:692-8.
37. Bakris GL, Lass NA, Glock D. Renal hemodynamics in radiocontrast medium-induced renal dysfunction: a role for dopamine-1 receptors. *Kidney Int* 1999;56:206-10.
38. 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.
39. 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 Ioxol comparative study. *Kidney Int* 1995;47:254-61.
40. Barret BJ, Carlisle EJ. Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993;188:171-8.
41. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. Nephrotoxicity in high-risk patients study of iso-osmolar and low-osmolar non-ionic contrast media study investigators. *N Engl J Med* 2003;348:491-9.
42. 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.