

IV Curso “José Gabay” para Intervencionistas em Treinamento de ProEducar - SOLACI



Tipos de Contrastes & Prevenção da Nefropatia por Contrastes

DR. DÉCIO SALVADORI JÚNIOR
Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo
Cardiologista Intervencionista

Potenciais Conflitos de Interesse:

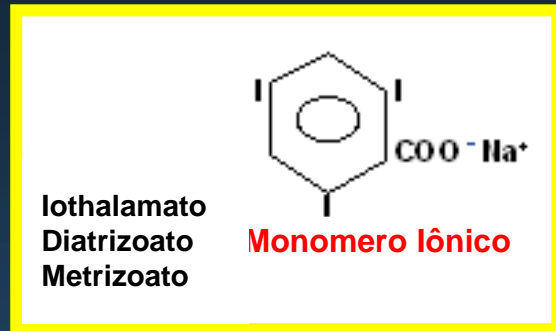
- Não tenho conflitos de interesse em relação a esta palestra

Propriedades Fisicoquímicas dos Contrastes

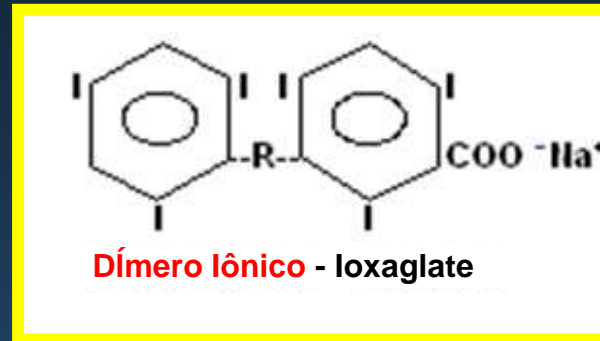
- **Estrutura:** está relacionada ao número de anéis benzênicos por molécula. O meio de contraste é monomero (anel benzênico único) ou é dímero(2 anéis benzênicos ligados).
- **Ionicidade:** refere-se a capacidade de se combinar o anel benzênico (Anion) com um (Cation) não radio-opaco resultando um composto solúvel em água.
- **Osmolalidade:** está relacionada à concentração de partículas osmoticamente ativas na solução. A osmolalidade normal do sangue é 280-295 mOsm/L. Os contrastes são frequentemente indicados como: **Alta Osmolalidade:1400-2000; Baixa Osmolalidade: 600-844; Iso-Osmolar: 280-290.**
- **Viscosidade:** refere-se a resistência intrínseca que um material oferece a mudança de forma ou a velocidade de fluxo.

Classificação dos Contrastes

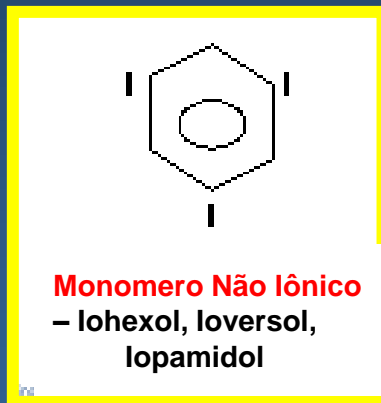
(Estrutura)



Razão 1.5 : Alta Osmolaridade
Iônico



Razão 3 : Baixa Osmolaridade
Iônico



Razão 3 : Baixa Osmolaridade
Não Iônico



Razão 6 : Isosmolar
Não Iônico

OSMOLARIDADE

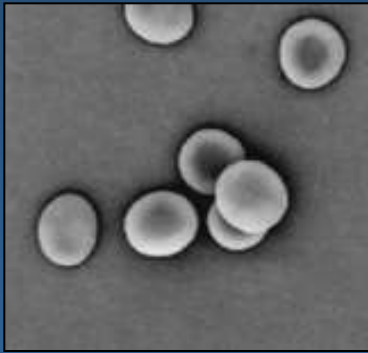
Ambos refletem a concentração de partículas osmoticamente ativas na solução, sendo que:

- **Osmolaridade** : refere-se ao número de miliosmoles por litro de solução.
- **Osmolalidade** : refere-se ao número de miliosmoles por quilo de água .

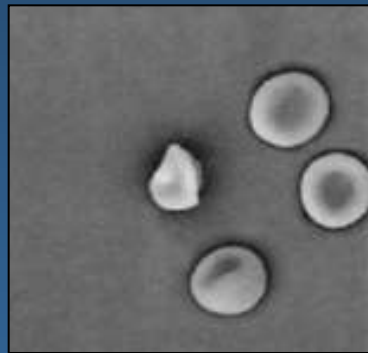
Osmolalidade dos Contrastes

Gradientes Osmóticos podem ser criados entre Células / Tecidos e o Plasma contendo o **CONTRASTE**.

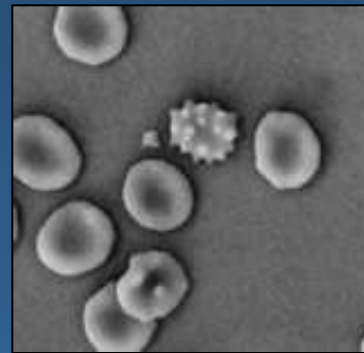
- ✓ O fluido sai das células (RBCs, endotélio), causando “retração” com dano potencial.
- ✓ O fluido pode sair dos espaços intersticiais e ingressar no leito vascular.



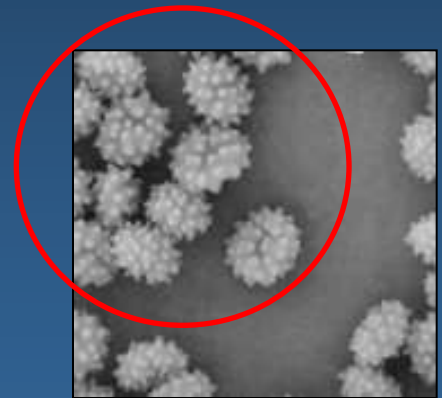
Salina
290 mOsm/kg



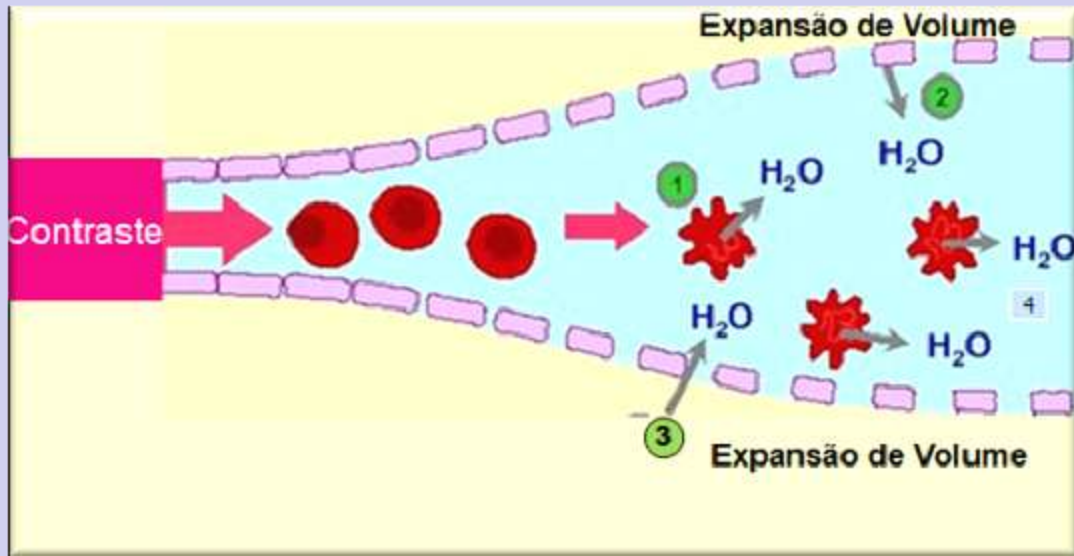
Iodixanol
290 mOsm/kg



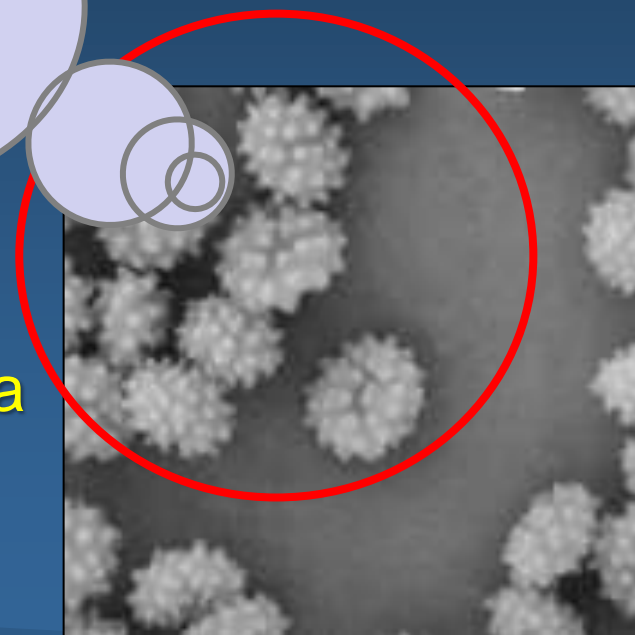
Iohexol
844 mOsm/kg



Diatrizoate
1940 mOsm/kg



“Flushing”, calor, dor, e hipotensão sistêmica podem estar associados ao excesso de eliminação de fluidos.



Osmolalidade dos Contrastes

280 mOsm/kg H₂O Sangue

290 mOsm/kg H₂O Isosmolar: iodixanol (Visipaque) 320 mgI/mL

591 mOsm/kg H₂O (lônico) Hiposmolar: ioxaglate (Hexabrix®) 320 mgI/mL

695 mOsm/kg H₂O Hiposmolar: ioxilan (Oxilan®) 350 mgI/mL

702 mOsm/kg H₂O Hiposmolar: ioversol (Optiray®) 320 mgI/mL

774 mOsm/kg H₂O Hiposmolar :iopromide (Ultravist®) 370 mgI/mL

796 mOsm/kg H₂O Hiposmolar: iopamidol (Isovue®) 370 mgI/mL

844 mOsm/kg H₂O Hiposmolar: iohexol (Omnipaque®) 350 mgI/mL

1940 mOsm/kg H₂O (lônico) Hiperosmolar (HOcm - DIATRIZOATO)

VISCOSIDADE: Diferenças entre os Contrastes

Contrastes de Alta Viscosidade:

1. Tornam o sangue mais viscoso
2. Reduzem o fluxo sanguíneo pelos capilares renais?
3. Induzem a IRA
4. Alta viscosidade plasmática na IRC

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

Viscosidade aos 37° C (mPa.sec.)

Classificação dos Contrastes



Escolha do Contraste Iodado

▪ Iônico

- **Alta Osmolalidade** ~ 1500mOsm:
 - Diatrizoato
 - Iothalamato (Telebrix™)
- **Baixa Osmolalidade** 600mOsm:
 - Ioxaglate (Hexabrix™)

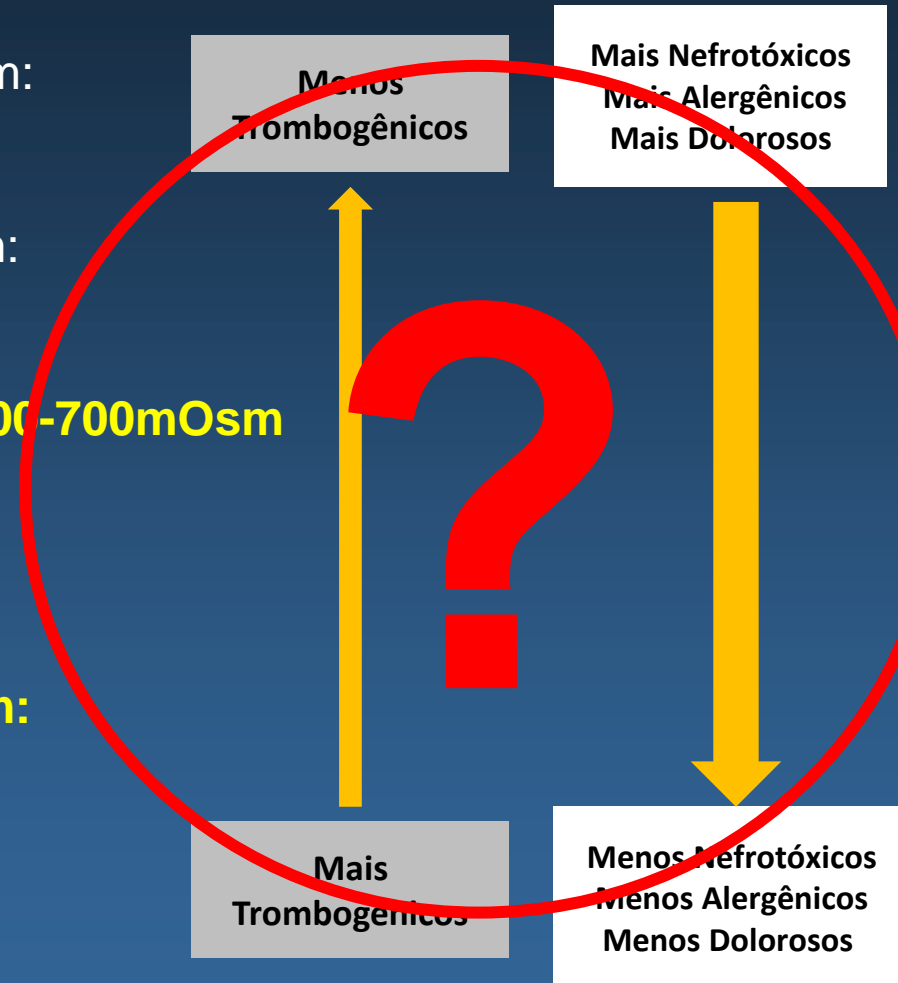
▪ Não Iônico, Baixa Osmolalidade 600-700mOsm

- Iohexol (Ominipaque™)
- Iopamidol (Iopamiron™)
- Ioversol (Optiray™)

▪ Não Iônico, Iso-osmolar, 290mOsm:

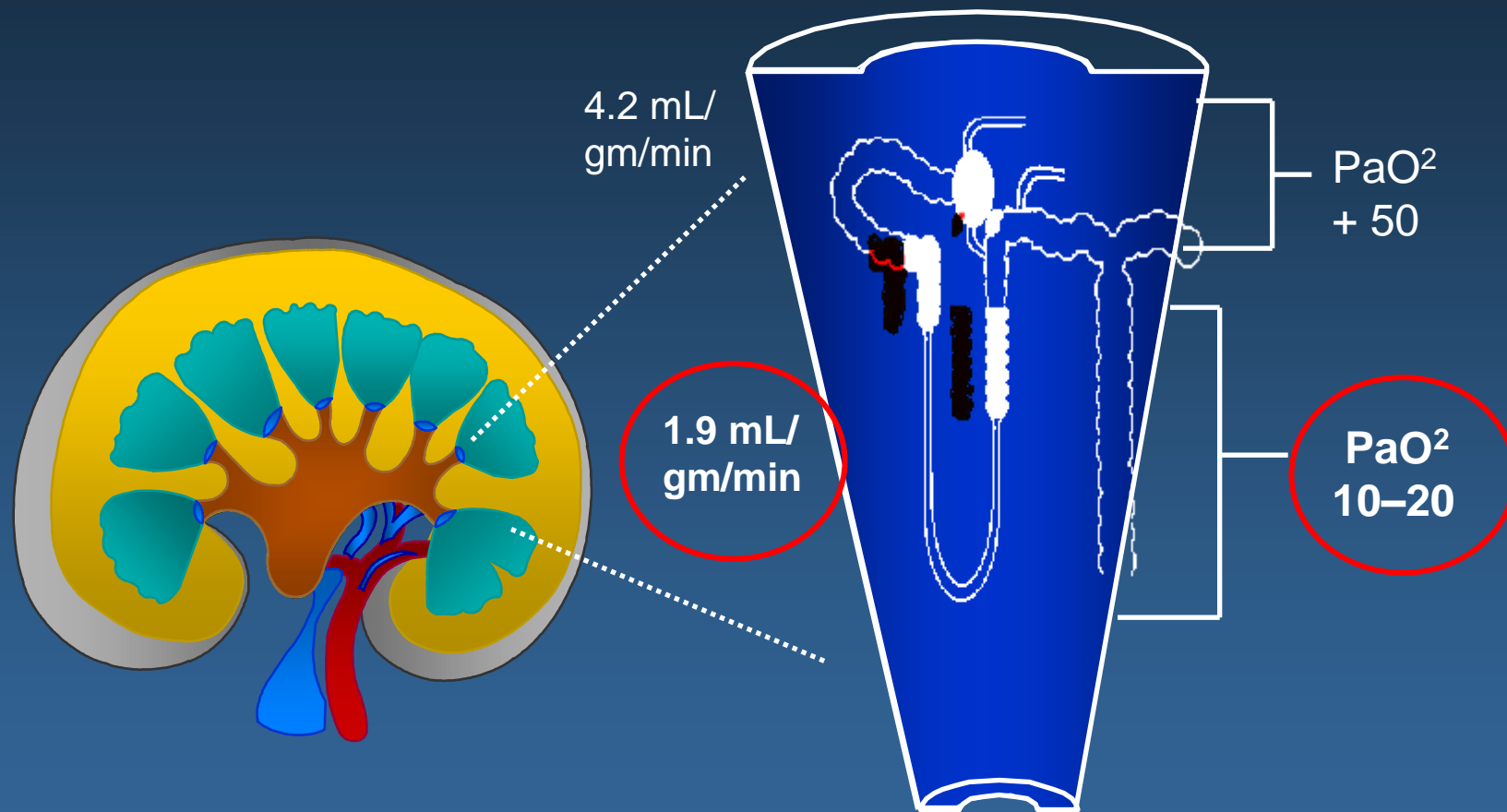
- Iodixanol (Visipaque™)

NEPHRIC Study, NEJM, 2003
COURT Trial, Circ. 2000
VICC Trial, AHA, 2003
VALOR Trial, AM. Heart J 2008



Nefrotoxicidade

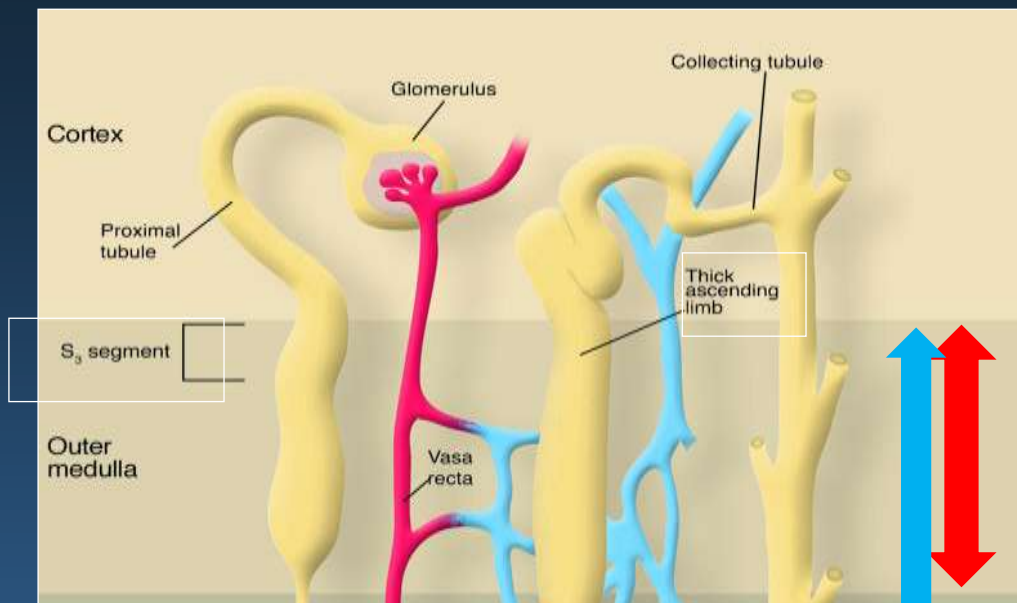
Fluxo Sanguíneo e Conteúdo Intersticial de Oxigênio: Distribuição regional na córtex e medula renal



NEFRON

✓ As estruturas medulares : naturalmente “isquêmicas” e metabolicamente muito ativas, consumindo muito O_2

- Solutos e toxinas ficam concentradas nos tubulos.



A região mais externa medular, em particular a Alça Ascendente de Henle dos túbulos renais, é predisposta a danos isquêmicos importantes pela baixa tensão de oxigênio (10 a 20 mmHg) e pela **vasoconstricção** causada pelo Contraste. A saída de sangue desta área, provocada pela vasoconstricção induzida pelo Contraste, leva a severa hipóxia provocando um dano tubular agudo.

NIC : FISIOPATOGENIA

Contraste Iodado

-Adenosina ↓NO sintase
-endotelina ↓PGI₂
-PGE₂

- Radicais livres
↓ Atividade enzimas anti-oxidantes

Carga Osmótica

VASOCONSTRICÇÃO

DANO TUBULAR DIRETO

ISQUEMIA da MEDULA RENAL

↑Consumo de O₂
↑VISCOSIDADE

NEFROPATIA por CONTRASTE

NIC: Dados Epidemiológicos

- ✓ É a **3ª** causa mais freqüente de falência renal adquirida no hospital.
- ✓ Ocorre em **1.5%** dos pacientes não diabéticos ou sem história de insuficiência renal crônica.
- ✓ Ocorre em **7-12%** dos pacientes com insuficiência renal crônica.
- ✓ Mas, ocorre em **33-48%** dos patients com insuficiência renal crônica e diabetes mellitus.

Parfrey PS.et al.NEJM 1989; 329:43-139 - Rudnick,et al.,Kidney Int 1995;47: 254-261

Nefropatia Induzida por Contrastes

IRA - Induzida por Contrastes

Definição:

- Início recente ou exacerbação de disfunção renal após administração de contraste, na ausência de outras causas.

- Elevação > 25%

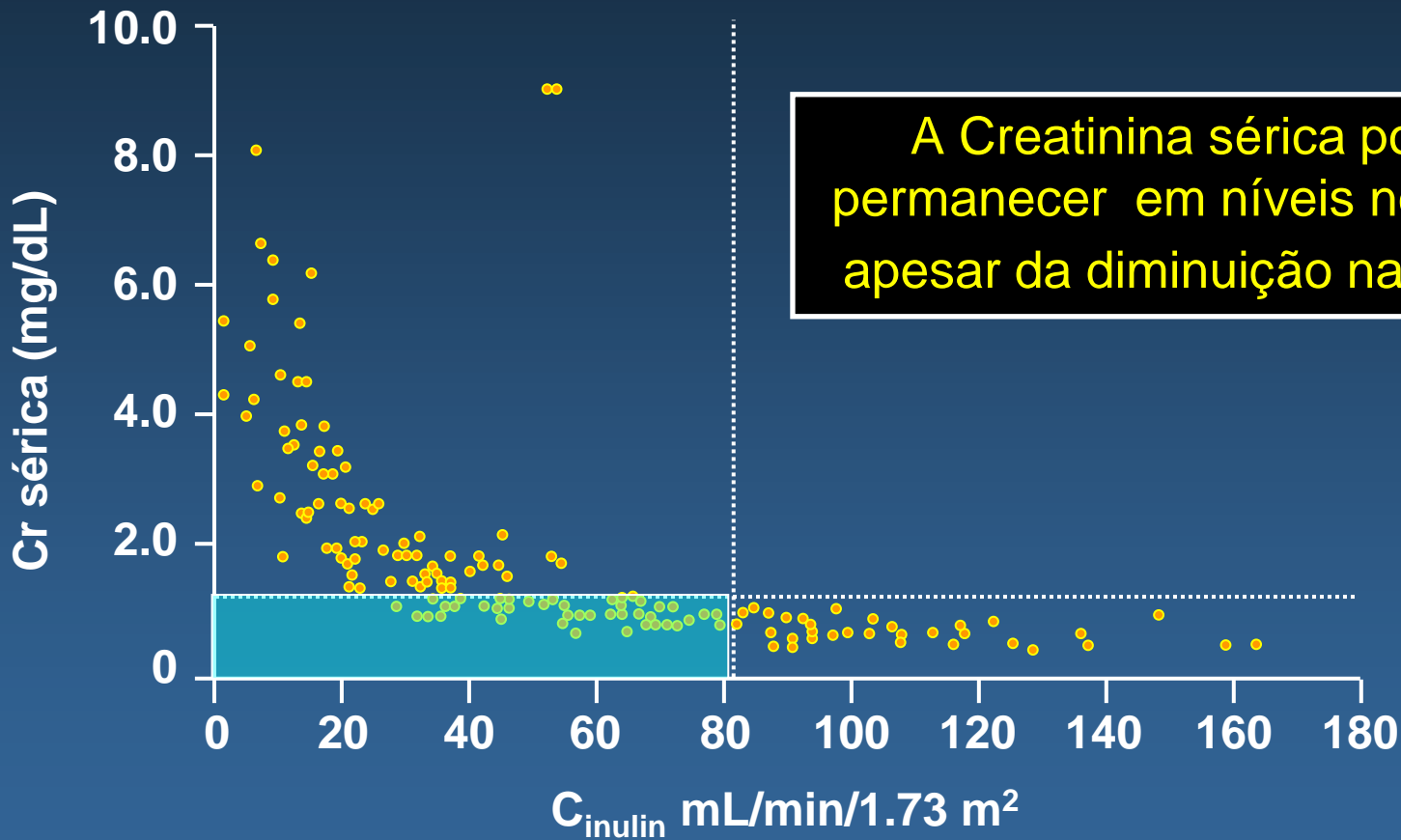
ou

- Aumento absoluto > 0.5mg/dl

Nos níveis basais
da creatinina sérica

- Geralmente ocorre entre 24-48 horas após a exposição ao contraste.
- Pico típico da creatinina sérica entre 3-5 dias.
- Retorno ao nível basal entre 7-10 dias, na maioria dos casos (não oligúricos).

Creatinina Sérica Isolada : não é um guia “confiável” da Função Renal



Como avaliar a Função Renal?

Abbreviated Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation:

$$\text{eGFR, ml/min /1.73 m}^2 = 186 \times (\text{Serum Creatinine [mg/dl]} - 1.154 \times (\text{Age} - 0.203 \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.210 \text{ if African American}))$$

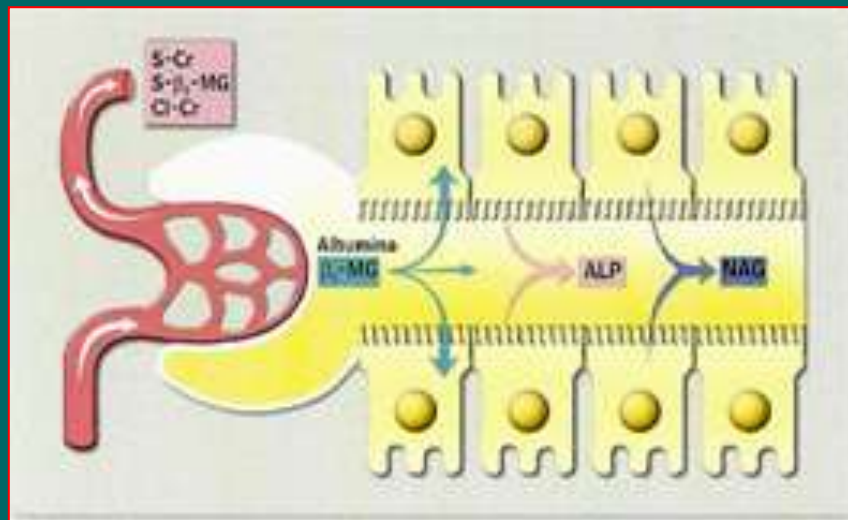
Equação de Cockcroft-Gault:

$$\text{Clearance de Creatinina(mg/ml)} = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{Peso Corporal(Kg}^*)}{\text{Creatinina sérica (mg/dL)} \times 72}$$

* Multiplicar por 0.8 em Mulheres

Marcadores de Dano Renal

A Creatinina Sérica Normal ≤ 1.3 mg/dL (< 115 $\mu\text{mol/L}$)



Marcadores: função glomerular e tubular.

- **S-Cr** Creatinina Sérica
- **S- β^2 MG** β^2 - microglobulina sérica
- **Cl-Cr** Clearance de Creatinina
- **ALP** Fosfatase alcalina
- **NAG** Acetyl- β – glicosaminidase
- **CIS-C** Cistatina C

A Cr Sérica é um marcador adicional para **avaliar prognóstico** de pacientes em risco de Insuficiência Renal .

Critério : **RIFLE** (NIC não é risco renal ?)

Critério: **TFG**

Critério: **Débito Urinário**

Risco(**R**)

Aumento da Creatinina 1.5x
ou
Diminuição da TFG >25%

DU <0.5 ml Kg⁻¹ h⁻¹ x 6 h

Alta
Sensibilidade

Lesão(**I**)

Aumento da Creatinina 2x
ou
Diminuição da TFG >50%

DU <0.5 ml Kg⁻¹ h⁻¹ x 12 h

Falência(**F**)

Aumento da Creatinina 3x
Diminuição da TFG >75%
ou
Creat ≥4mg/100ml
(↑ agudo ≥0.5mg/100ml dl)

DU <0.3 ml Kg⁻¹ h⁻¹ x 12 h
ou
Anúria x 12 h

(Oligúria)

Alta
Especificidade

PERDA(**L**)

IRA persistente = perda da função renal > 4 semanas

ESRD(**E**)

Doença Renal no estágio Final

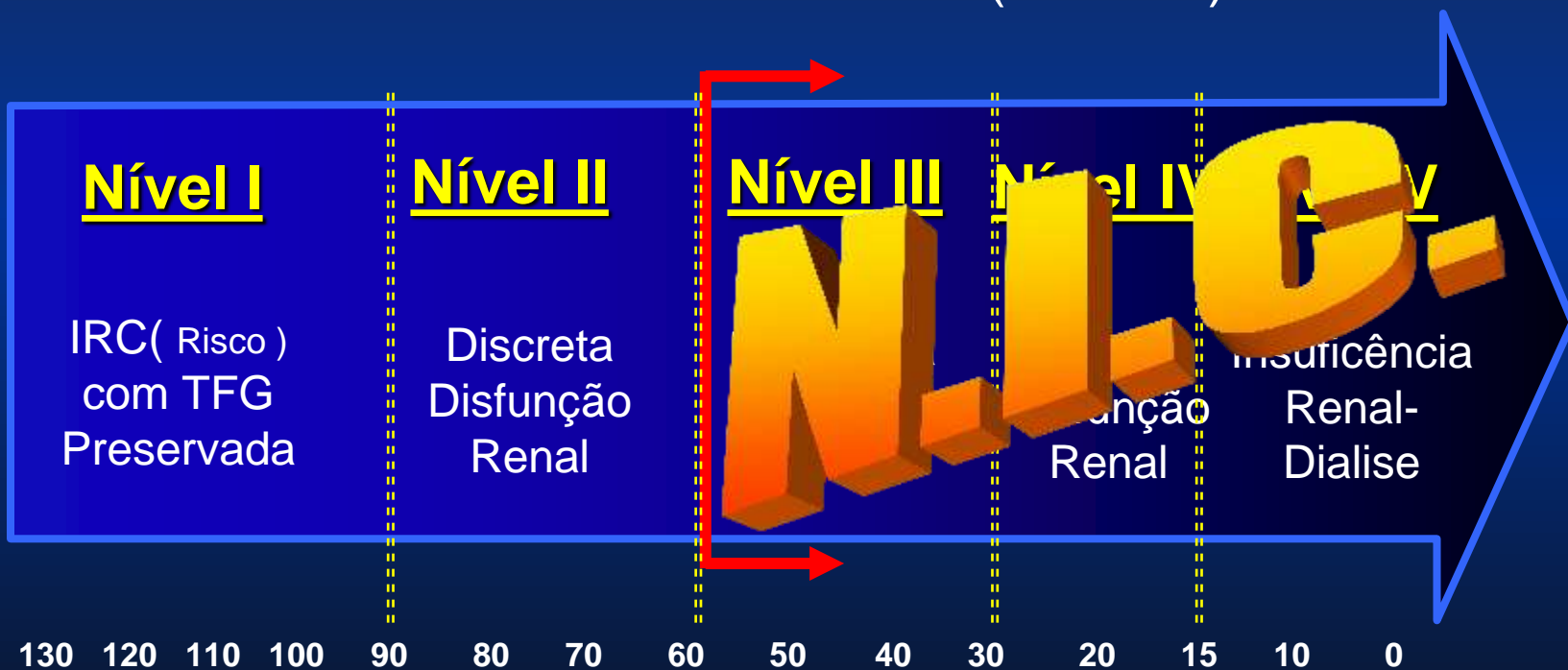
Evolução da Doença Renal

“Doença Renal Crônica” (IRC)

Função Renal

Taxa de Filtração Glomerular (mL/min/1.73m²) ≈

Clearance de Creatinina (mL/min)



FATORES de RISCO para NIC

- Fatores de risco relacionados ao paciente:

- Insuficiência renal prévia
- Diabetes mellitus
- Desidratação
- Hipotensão arterial
- ICC classe IV e FE baixa
- Drogas nefrotóxicas (NSAIDs)
- Baixo débito cardíaco
- Diuréticos
- Anemia
- Inibidores da ECA
- Hipoalbuminemia(<35 g/L)

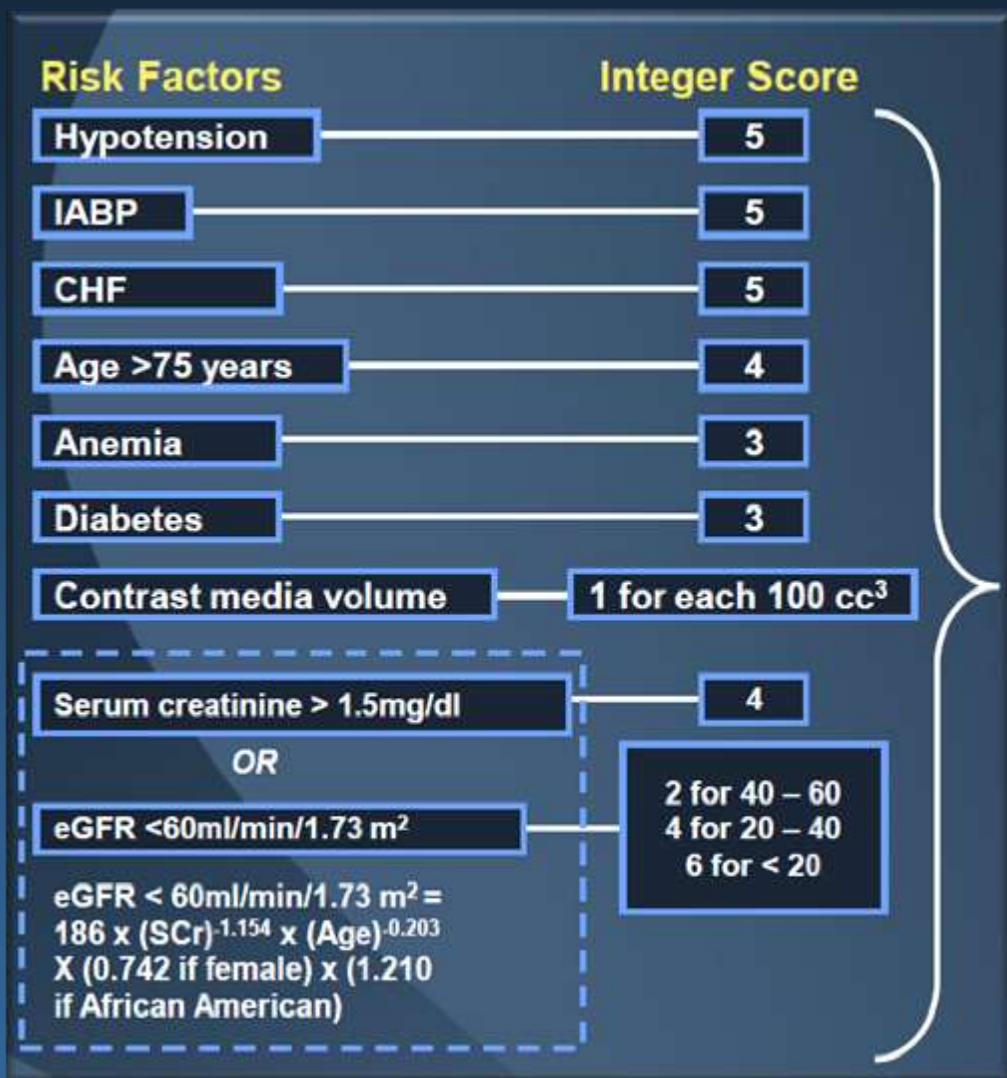
- Fatores de risco relacionados ao exame:

- Múltiplas injeções de contraste dentro de 72hs
- Local da injeção(intra-arterial)
- Grande volume de contraste
- Contraste de alta osmolaridade

- Possíveis fatores de risco:

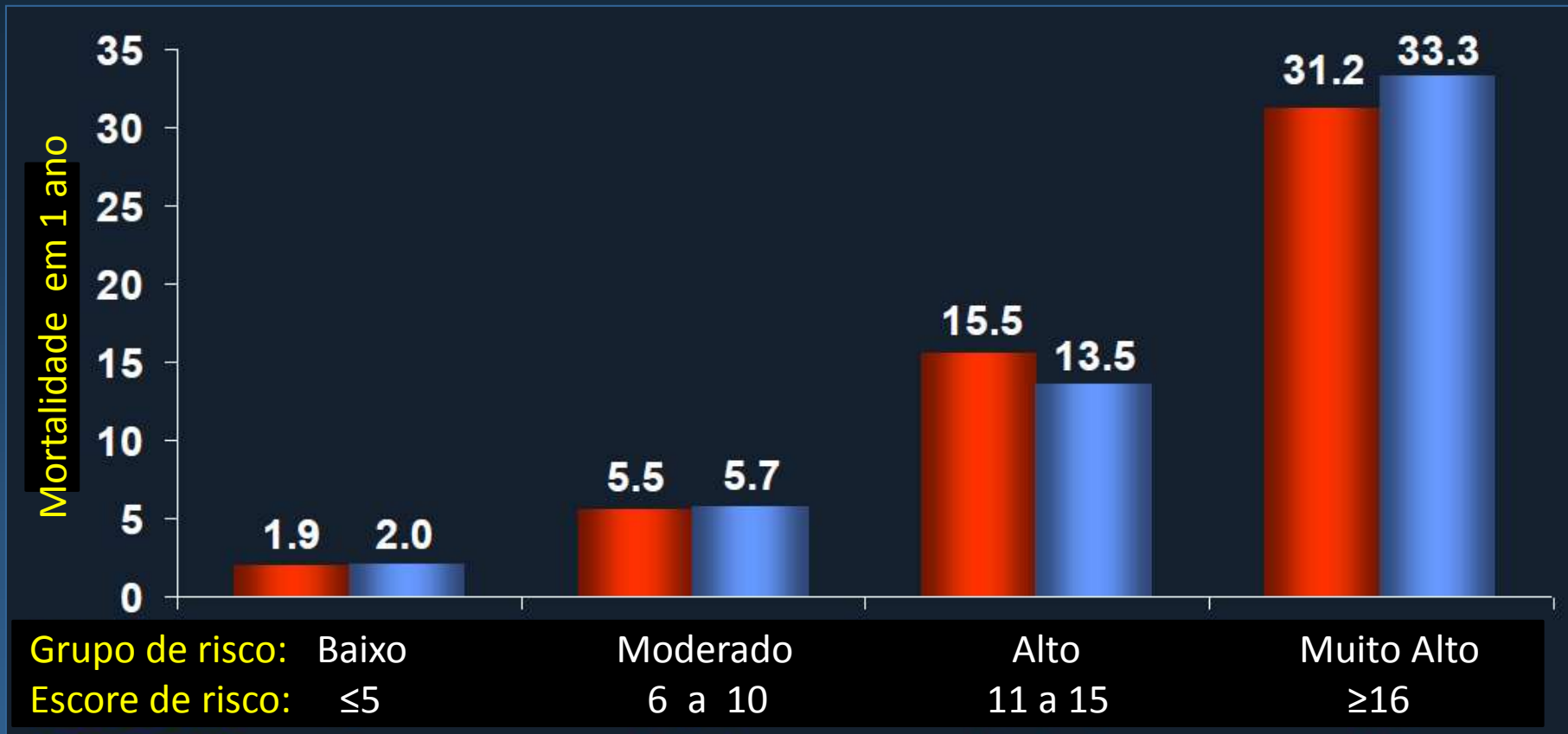
- Afrodescendentes
- Poliarterite nodosa

Escore : Definição de **risco para NIC**



Risco Escore		
≤ 5	7.5%	0,04%
6-10	14%	0,12%
11-16	26,1%	1.09%
≥16	57,3%	12,6%

Risco de NIC & Mortalidade em 1 ano



Valor prognóstico do escore de risco proposto para NIC ampliada para previsão de mortalidade em 1 ano. (Barras vermelhas = dados de desenvolvimento; Barras azuis = dados de validação).

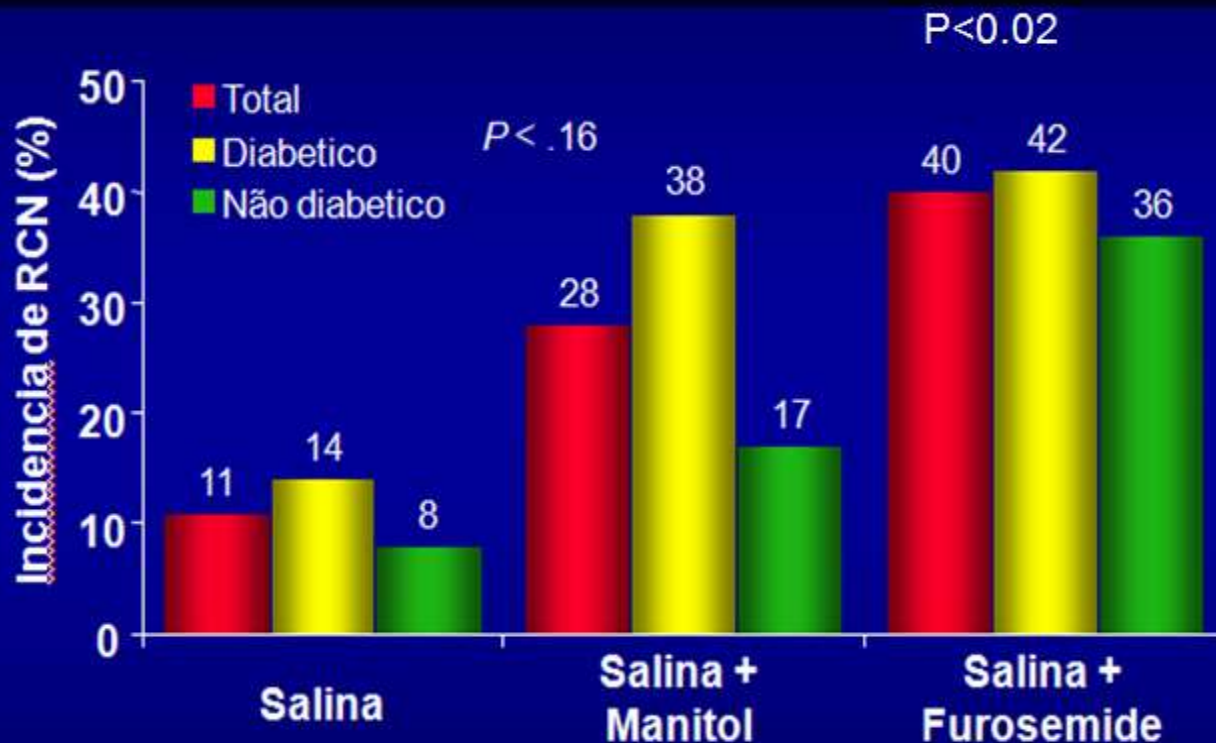
Prevenção & Tratamento

HIDRATAÇÃO

Produz expansão de volume e um maior débito urinário



HIDRATAÇÃO



Hidratação simples com solução salina é superior ao manitol e furosemide, particularmente nos pacientes diabéticos.

Solomon R et al. N Engl J Med. 1994;331:1416-1420



Fluídos (EV)

* 0.9% NaCl ou 150 mEq NaHCO₃ em 1 L dextrose(5%) - água (EV) @ 1 mL/kg/h :

- 6-12 horas pré-procedimiento
- 12-24 horas pós-procedimiento

Protocolo de Hidratação Peri-procedimento

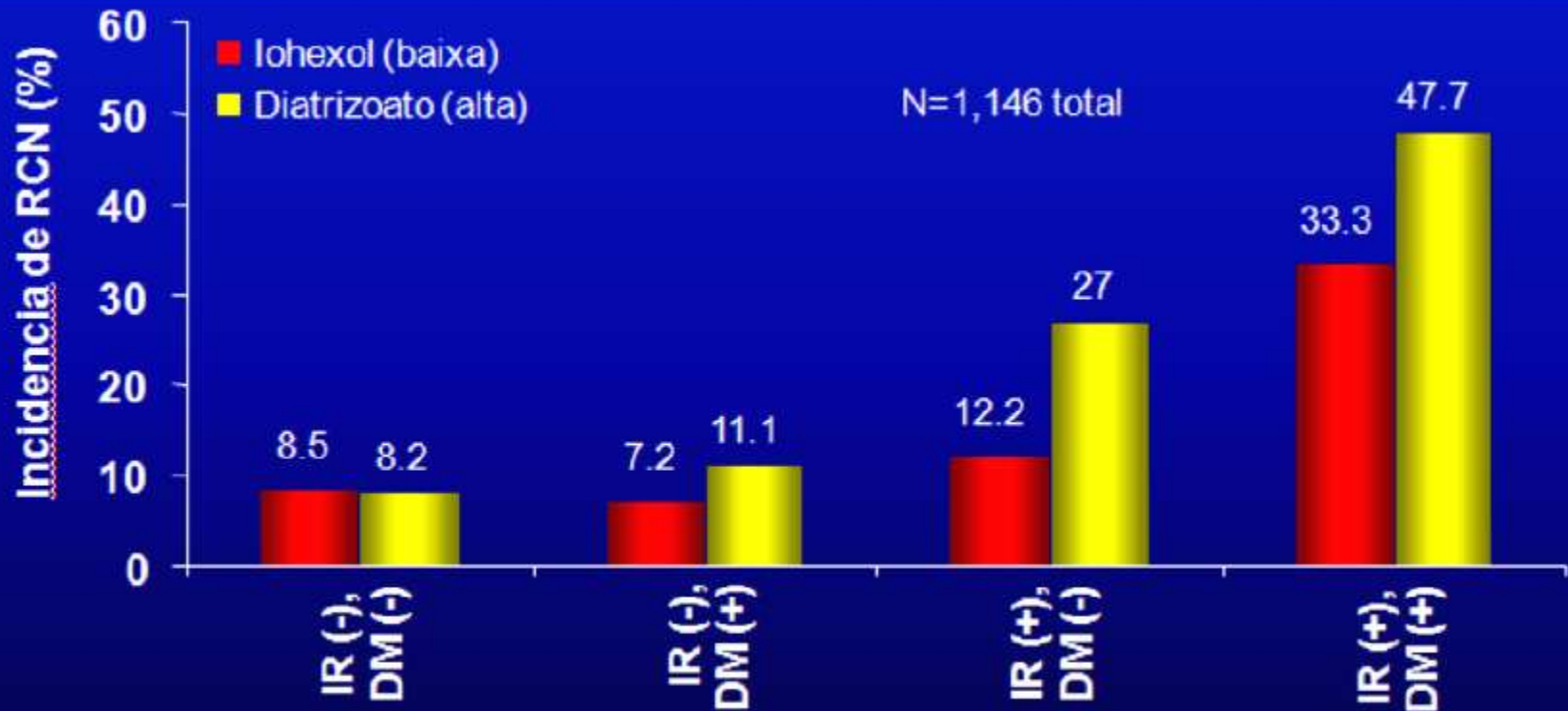
Considerar 02 fatores principais:

- Queda da função renal basal(sim/não)
- Fração de ejeção de VE(preservada/deteriorada)

- **Nos pacientes sem IRC (e TFG>60ml/min) e sem ICC + FEVE preservada:** EV 0.9% SF c/ 1ml/Kg/hr 12 horas antes do procedimento.Estimular os pacientes a ingerir líquidos nas 24 horas pós-procedimento.
- **Nos pacientes sem IRC e leve a moderada disfunção de VE(FEVE 30-40%):** EV 0.45% c/ 50ml/hr 12 horas antes do procedimento.Estimular os pacientes a ingerir líquidos nas 24 horas pós-procedimento.
- **Nos pacientes com IRC basal e normal FEVE:** EV 0.9% SF A 1 ml/ Kg/ hr por 12 horas pré- e pós-procedimento.
- **Nos pacientes com IRC basal e reduzida FEVE:** EV 0.45% SF a ml/ml na reposição (com acompanhamento rigoroso do débito urinário) por 12 horas durante pré e pós-procedimento.

CONTRASTES

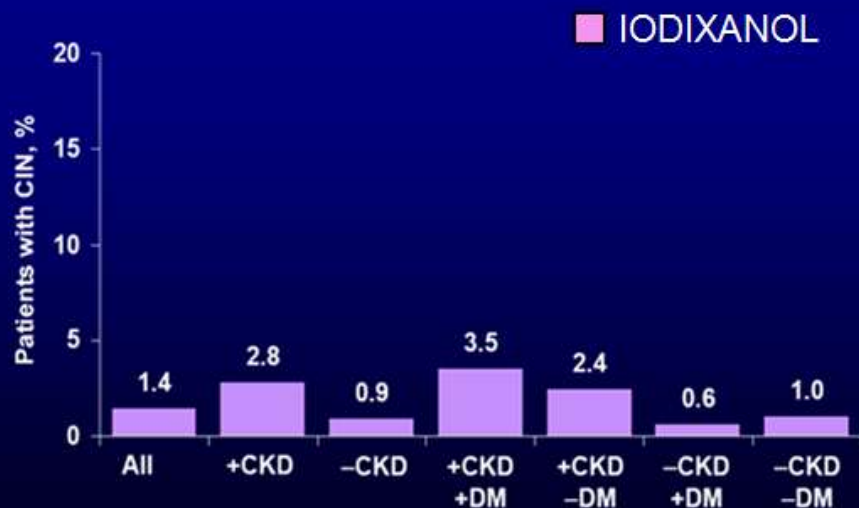
Alta Osmolaridade vs Baixa Osmolaridade



IR, Insuficiência Renal, Cr sérica basal > 1.5 mg/dL
RCN definida como > 0.5 mg/dL aumento na Cr sérica em 48–72 hours
Rudnick MR et al. *Kidney Int.* 1995;47:254–261.

Resultados Comparativos

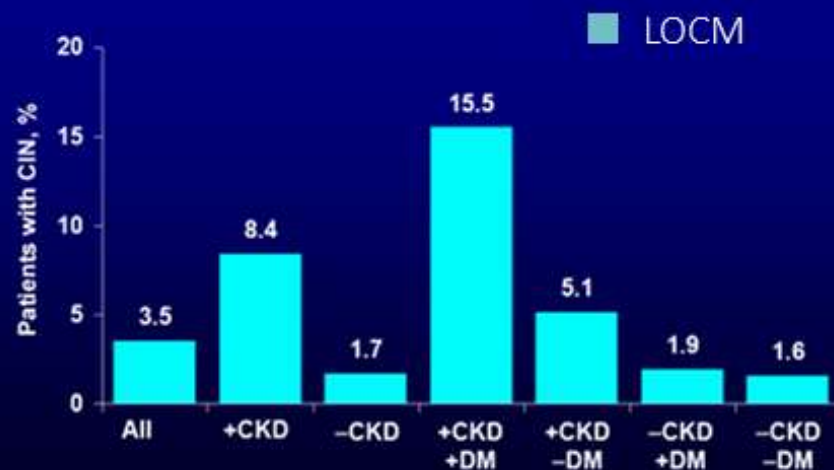
Metanálise : Resultados - Iodixanol



McCullough PA et al. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:692-699.

Isosmolar

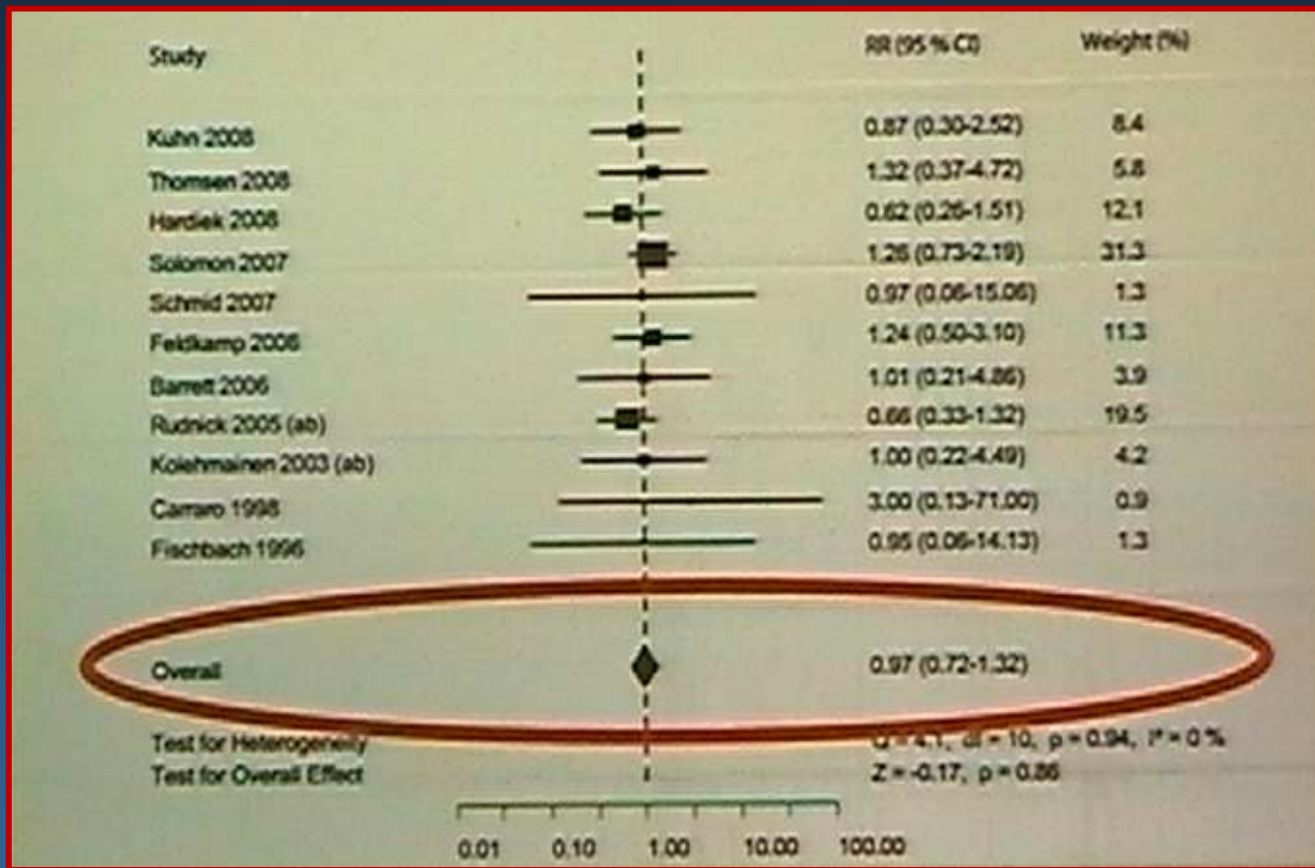
Metanálise : Resultados - LOCM



McCullough PA et al. *J Am Coll Cardiol*, 2006;48:692-699.

Baixa Osmolaridade

Risco relativo de NIC : (Iodixanol vs LOCM other than Iohexol-Omnipaque)



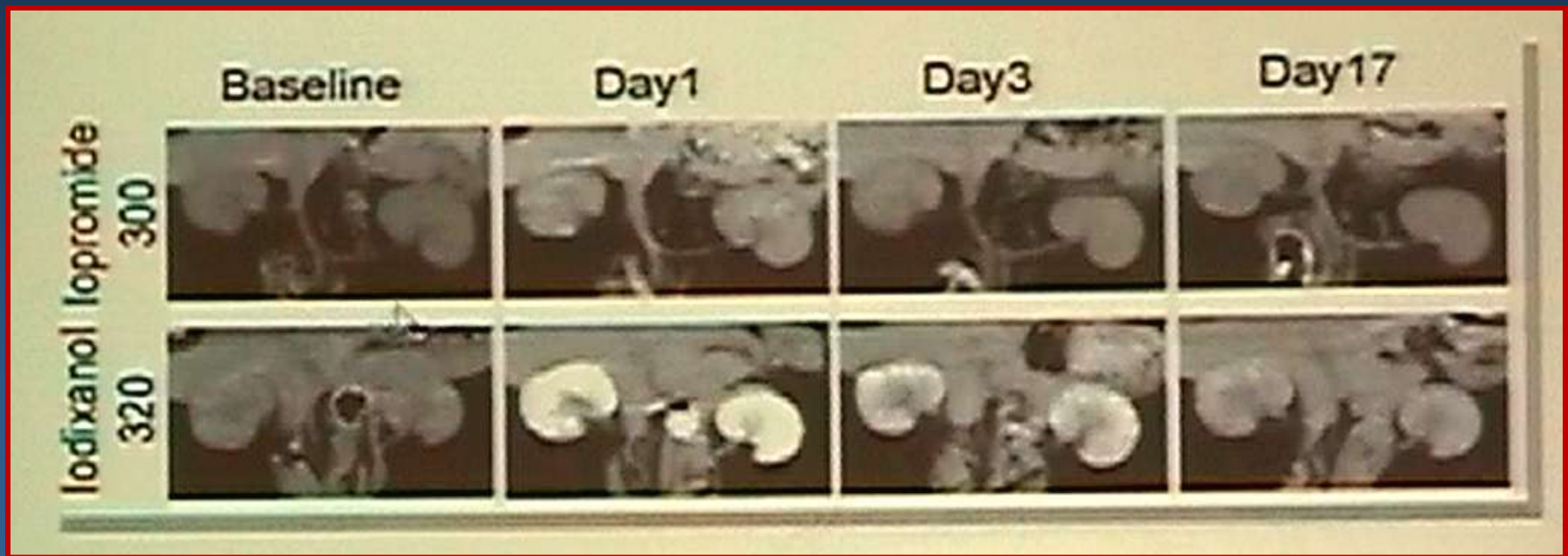
Heinrich M.C. et.al. Radiology 2009; 250: 65-86

Lei de Pousieilli

$$Q = \frac{\pi d^4 \Delta P}{128 \mu L}$$

A alta Viscosidade do contraste
poderia prejudicar os Rins?.

Retenção de Contraste em rins debilitados (ratos diabéticos)



Jost et al. Invest. Radiology 2009 ;44:114-123

Eliminar as Drogas **NEFROTÓXICAS**

Drogas potencialmente nefrotóxicas deveriam ser suspensas **≥24 horas** antes da administração de contraste nos pacientes com risco de NIC (eTFG < 60 mL/min)

Definitivamente evite:

- Inibidores NSAIDs (ex: COX-2)
- Aminoglicosídeos
- Ciclosporina
- Tacrolimus (FK-506)
- Anfotericina B

Risco pouco claro:

- IECA e BRA
- Uso Crônico de Diuréticos

Stacul F et al. *Am J Cardiol.* 2006;98(suppl):59K-77K; Alamartine E et al. *Eur J Int Med.* 2003;14:426-431;

Evenepoel P. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2004;18:37-52;

Gleeson TG et al. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183:1673-1689;

Heyman SN et al. *Invest Radiol.* 1999;34:685-691.

PREVENÇÃO da NIC

NENHUM BENEFÍCIO

PODEM CAUSAR PREJUÍZO

- Dopamina
- Manitol
- Furosemide
- Antagonistas de endotelina
- Bloqueadores de canal de cálcio
- Fenodolpan ?
- Peptídeo natriurético atrial (BNP)

ALGUNS BENEFÍCIOS

-Hidratação

-N-acetylcysteína ?

-Contrastes:

não iônicos

iso / baixa osmolalidade.

volume / tempo

Calculated Maximum Contrast Volume to Minimize CI-AKI Risk

Volume-to-Creatinine Clearance Ratio

A Pharmacokinetically Based Risk Factor for Prediction of Early Creatinine Increase After Percutaneous Coronary Intervention

Warren K. Laskey, MD, FACC,* Charles Jenkins, MD,* Faith Selzer, PhD,†
Oscar C. Marroquin, MD, FACC,† Robert L. Wilensky, MD, FACC,‡ Ruchira Glaser, MD, FACC,‡
Howard A. Cohen, MD, FACC,§ David R. Holmes, JR, MD, FACC,|| for the NHLBI Dynamic Registry Investigators

Baseline **CrCl x 3.7** = maximum CM volume*

*Calculated using Cockcroft-Gault; based on a unselected PCI study population
Laskey W K .et al. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(7):584-90.

Conduta nos Pacientes com Risco para Desenvolver NIC



Hidratação Adequada:

- ✓ Hidratação oral não é adequada para profilaxia de NIC
- ✓ Salina normal superior a salina (0,45%)
- ✓ Pré- hidratação: 3-12 horas
- ✓ Pós- hidratação: 6-12 horas
- ✓ Quantidade de contraste: recomenda-se <100 cc
- ✓ Evitar a repetição do uso de contraste dentro de 48-72 horas

Considerar N-acetilcisteína : 600-1000 mg BID

Evitar: EV furosemide e manitol antes do uso do contraste;
suspender o uso de metformina 24hs antes do procedimento??

Prevention of contrast-induced nephropathy (CIN)

Intervention	Dose	Class	Level
Patients with mild, moderate or severe CKD			
→ Use of LOCM or IOCM is recommended	< 350 mL or < 4 mL/kg	I	A
Patients with severe CKD			
→ Prophylactic haemofiltration 6 h before complex PCI should be considered.	Fluid replacement rate 1 000 mL/h without weight loss and saline hydration, continued for 24 h after the procedure	IIa	B
Elective haemodialysis is not recommended as a preventive measure.		III	B

- Revascularisation at interval, rather than ad hoc PCI, is recommended in patients with moderate or severe CKD, if total contrast volume required is > 4 mL/kg.

LOCM = low osmolar contrast media; IOCM = iso-osmolar contrast media.

European Heart Journal (2010) 31, 2501–2555
 European Journal of Cardio-thoracic Surgery (2010) 38, S1-S52

www.escardio.org/guidelines

Joint 2010 ESC - EACTS Guidelines
 on Myocardial Revascularisation



QUESTIONÁRIO “CHOYKE”

QUESTÕES aos PACIENTES

- 1- Você foi informado se tem doenças renais?
- 2- Você foi informado se tem proteínas na urina?
- 3- Você é hipertenso?
- 4- Você é diabético?
- 5- Você tem Gôta?
- 6- Você já fez cirurgia dos rins?

RESULTADOS

- ✓ 67 % dos 673 pacientes responderam “NÃO” a estas questões.
 - 99% com Cr sang \leq 1.7 mg/dl
 - 94% com Cr sang normal
- ✓ Este questionário pode identificar grande proporção de pacientes com níveis normais de Cr sg e reduzir o nº de pacientes nos quais, a medida de Cr sg é necessária.

Quando o paciente deveria consultar um Nefrologista antes do exame com contraste?

- ✓ eTFG <30 mL/min ou se existir possibilidade de diálise após o procedimento.
- ✓ Pacientes em uso de medicações para transplantes (ciclosporina).
- ✓ Pacientes em insuficiência renal aguda.
- ✓ Presença de doenças renais incomuns.

Nefropatia membranosa

Nefropatia IgA

Doença renal policística

Mieloma Múltiplo

- ✓ Estenose da artéria renal diagnosticada.

Algoritmo para o manuseio de pacientes que recebem Contraste Iodado

Calcular a eTFG
Avaliar risco de NIC

eTFG <30 mL/min

- Admissão hospitalar
- Consulta nefrológica
- Planificação de diálise*
- Outras estratégias para eGFR 30–59 mL

Cr seriada e eletrólitos

eTFR 30–59 mL/min
Descontinuar NSAIDs, drogas nefrotóxicas, metformina

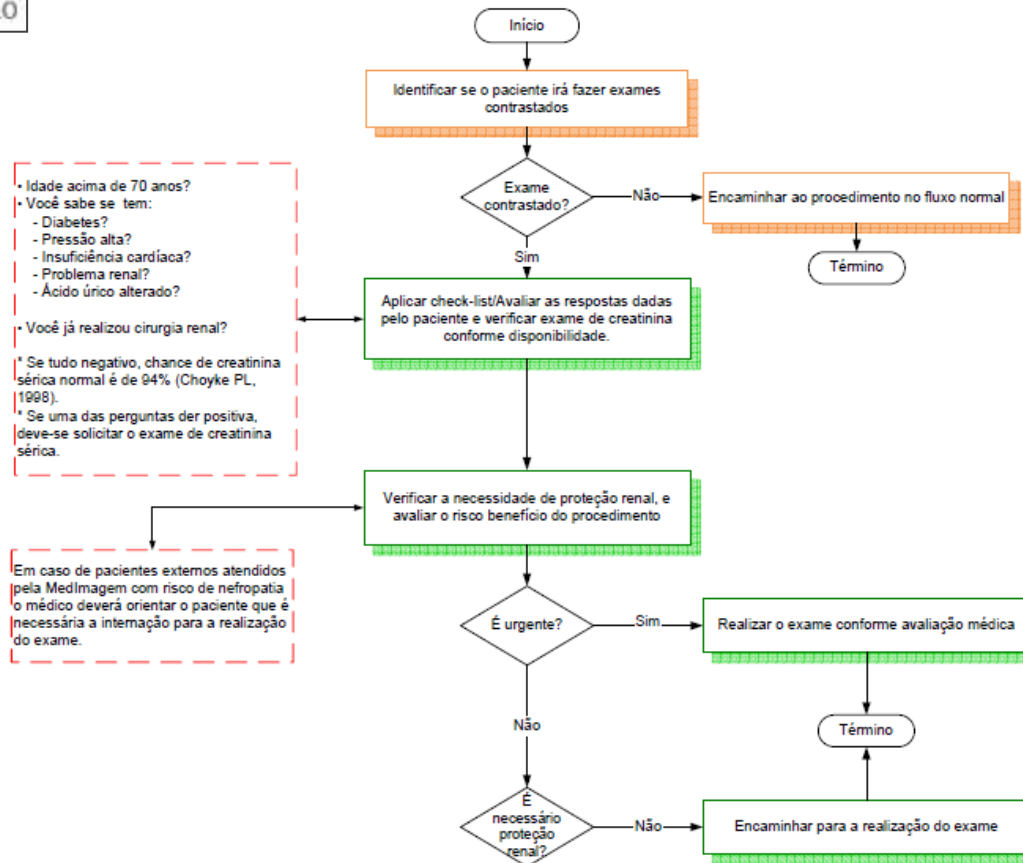
- Expansão de Volume EV[†]
- Escolha correta do Contraste
- Limitar o volume de contraste (<100 mL)
- Considere tratamento farmacológico[‡]

Cr antes da alta ou entre 24-72 h

TFG ≥60 mL/min
suspender metformina?

Boa Prática

- *Planejar possível diálise se ocorrer NIC .
- †Hidratação com SF (antes e após procedimento)
- ‡**CONSIDERE** potenciais benefícios dos agentes : N-Acetylcisteína, teofilina, estatinas, ácido ascórbico, PGE₁.



ORIENTAÇÕES QUANTO A PRESCRIÇÃO DA PROTEÇÃO RENAL

Médico:

1. Avaliar as respostas dadas pelo paciente, relacionando aos fatores de risco:
 - Clearance <60mL/min;
 - Pacientes potencialmente portadores de insuficiência renal ou de desenvolve-la: diabéticos, idosos > 70 anos, hipertensos graves.

Se o paciente tiver clearance menor que 30mL/min não deverá ser injetado contraste, somente em casos de urgência onde deve se avaliar o risco benefício.

Se o paciente tiver clearance entre 30mL/min e 60mL/min poderá ser avaliado o uso do contraste, utilizando para os pacientes em risco um volume menor de contraste e de baixa osmolaridade.

Para o cálculo do clearance, utilizar a fórmula de Cockcroft Gault: Clearance de creatinina = (140 — idade) x peso / 72 x Creatinina sérica. Caso o paciente seja do sexo feminino o resultado obtido deve ser multiplicado por 0,85

2. Prescrever proteção renal, conforme esquema abaixo:

Proteção renal com Hidratação Endovenosa:

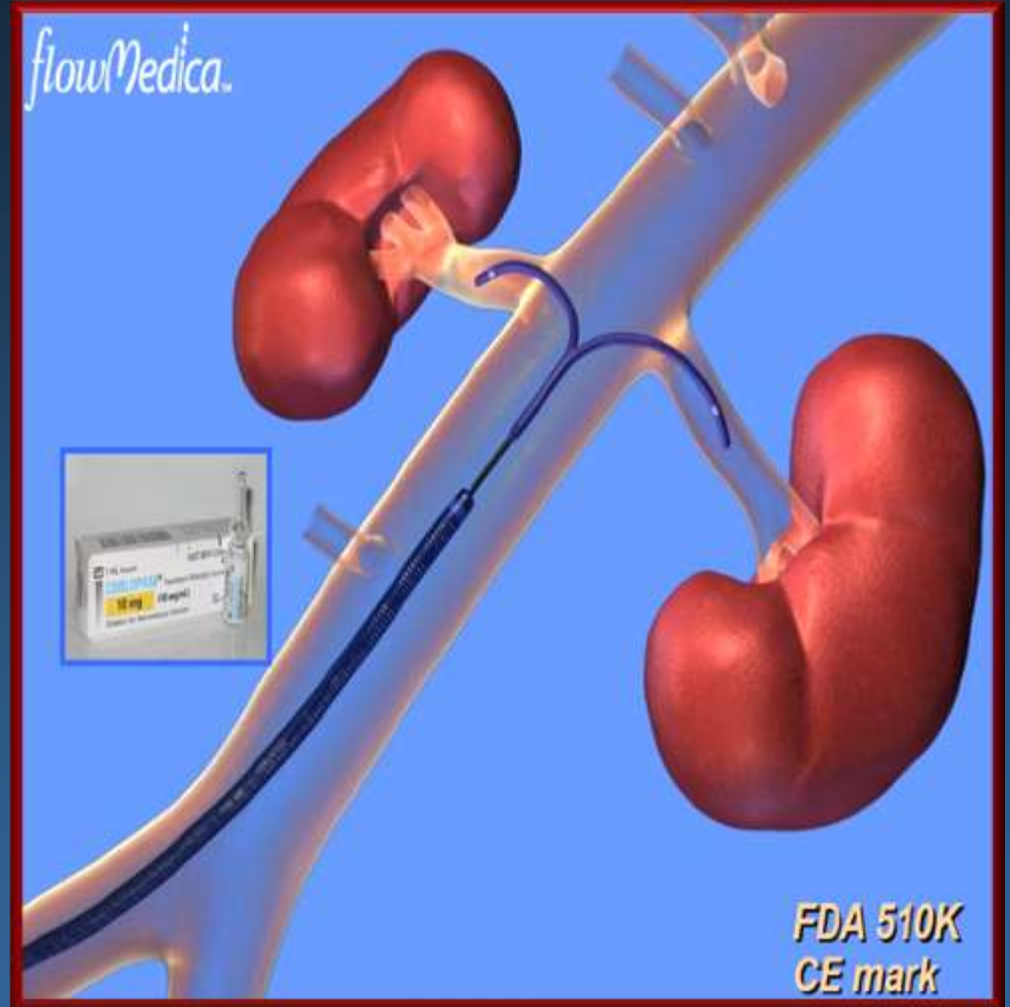
- SF 0,9% de 1,0mL a 1,5mL/Kg/h.

Observação: Em casos especiais, na contra indicação absoluta de administração de solução fisiológica, o médico deverá dar a orientação específica da utilização de medicamentos para proteção renal conforme avaliação do paciente.

LEGENDA

● Médico

● Enfermagem



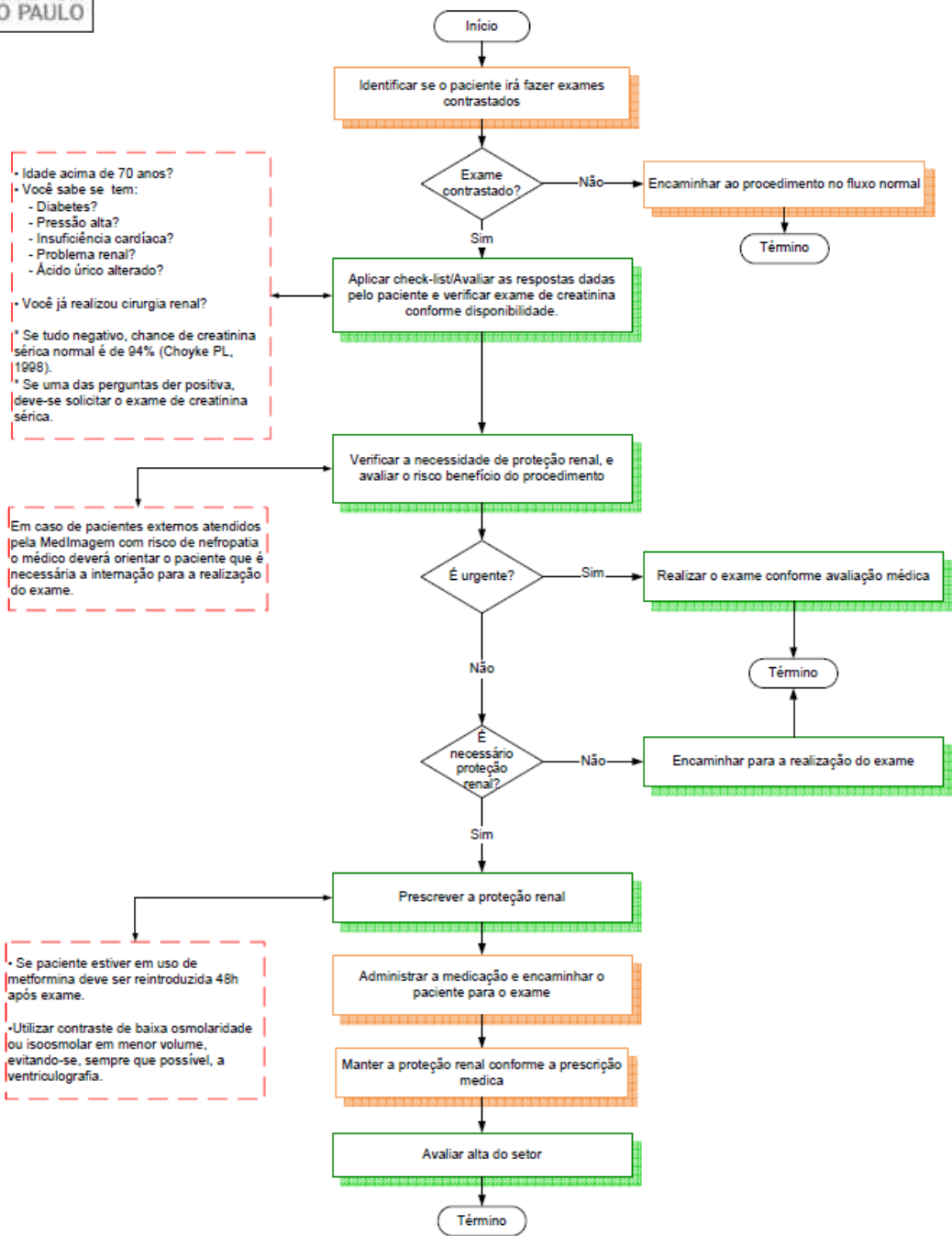
Obrigado pela Atenção

Dr.Décio Salvadori Júnior

Cardiologista Intervencionista

Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo

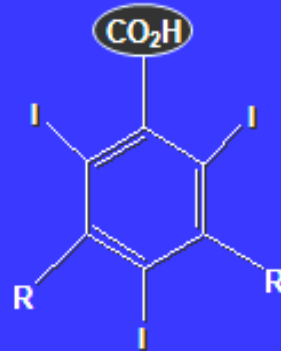
Backup Slides



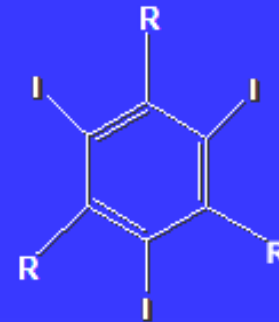
Classificação dos Contrastes (Estrutura)

Monomero

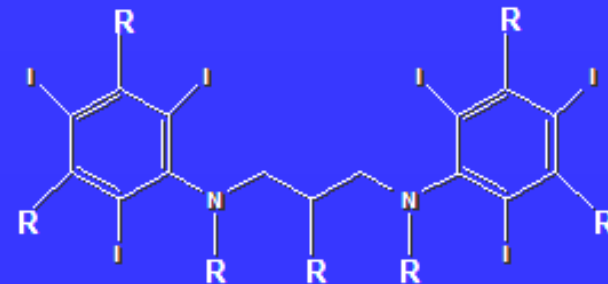
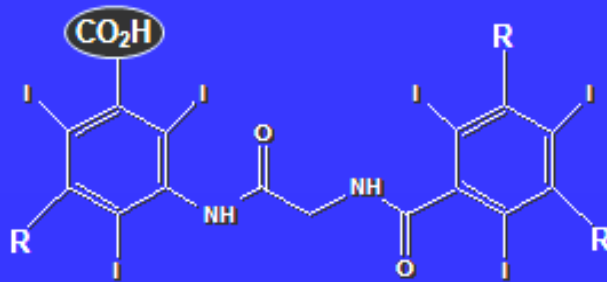
Ionico



Não Ionico



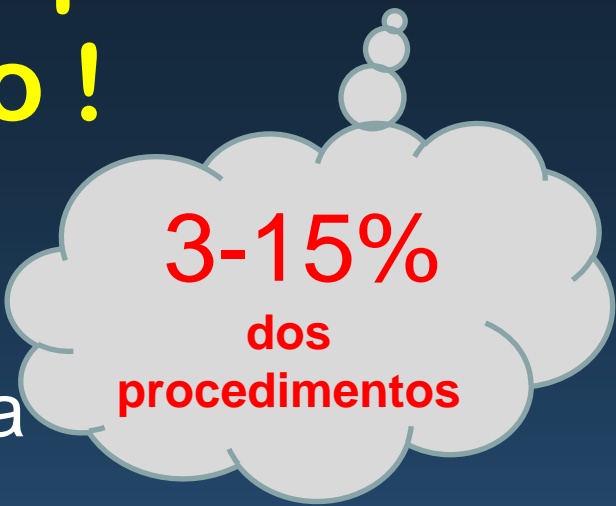
Dimero



R = cadeias laterais : $\text{CONHCH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, NHCOCHOHCH_3 , NHCOCH_3

A População em Risco para NIC está crescendo !

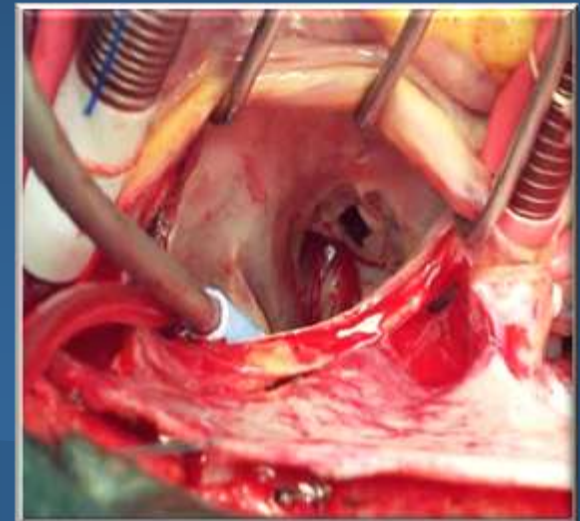
- Idade mais avançada
- Aumento da expectativa de vida
- Maior incidência de co-morbidades
- “Epidemia de diabéticos”
- Melhora nos padrões de saúde!!(aumento na demanda de exames de diagnóstico e terapêuticos.



3-15%
dos
procedimentos

Maiores Causas de Insuficiência Renal Aguda em Pacientes Cardíacos

- Nefropatia Induzida por Contrastes (NIC).
- Insuficiência Renal Aguda pós procedimentos com "Bypass" Cardiopulmonares.



Meios de Contraste na Cardiologia Intervencionista

Potenciais Mecanismos da NIC

- Os meios de contraste causam **Vasoconstricção da Medula Renal**
- Há diminuição do fluxo sanguíneo Medular : **isquemia tubular**
- **Efeitos citotóxicos diretos**
- A viscosidade do contraste pode impactar na função renal:
A viscosidade está inversamente relacionada ao fluxo
- **A redução no fluxo associada com a alta viscosidade do contraste levaria a diminuição da perfusão renal.**



N-ACETILCISTEÍNA

Anti-Oxidante : Lesão Direta Renal

↑ Efeito Biológico do NO



Isquemia da
Medula Renal

↑ da Enzima Óxido Nítrico Sintetase



FATORES de RISCO para NIC

Não Modificáveis

- Diabetes mellitus
- Ins. Renal pré-existente
- Idade Avançada
- Baixo débito cardíaco
- ICC
- Transplante renal
- ICP em SCA
- Intervenção emergencial

Fatores Relacionados aos Pacientes

Fatores Relacionados ao Procedimento

Modificáveis

- Anemia
- Depleção do volume Intravascular
- Concomitante uso de Drogas Nefrotóxicas
- Hipoalbuminemia (<3.5 g/dl)
- Hipotensão/Instabilidade Hemodinâmica / Uso de BCPA
- Volume, osmolalidade e ionicidade dos contrastes
- Múltiplas administrações de contraste dentro de 48 hs.
- Sangramentos relacionados à ICP

Fatores Relacionados aos Pacientes

Fatores Relacionados ao Procedimento