UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA

Daniel César Magalhães Fernandes

Nefropatia induzida por contraste: Avaliação das medidas preventivas, baseado nas dosagens séricas de creatinina e cistatina C, em pacientes com doença renal crônica moderada e grave

Ensaio Clínico Randomizado

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Cirurgia e Medicina Translacional.

Orientador: Prof. Dr. Marcone Lima Sobreira

Coorientador: Prof. Dr. Matheus Bertanha

Botucatu 2025

Daniel César Magalhães Fernandes

Nefropatia induzida por contraste: Avaliação das medidas preventivas, baseado nas dosagens séricas de creatinina e cistatina C, em pacientes com doença renal crônica moderada e grave

Ensaio Clínico Randomizado

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Cirurgia e Medicina Translacional – Área de concentração em Pesquisa Translacional em Cirurgia

Orientador: Prof. Dr. Marcone Lima Sobreira

Co-orientador: Prof. Dr. Matheus Bertanha

Botucatu 2025

F363n

Fernandes, Daniel César Magalhães

Nefropatia induzida por contraste: avaliação das medidas preventivas, baseado nas dosagens séricas de creatinina e cistatina c, em pacientes com doença renal crônica moderada e grave : ensaio clínico randomizado / Daniel César Magalhães Fernandes. -- Botucatu, 2025

42 p. : il., tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientador: Marcone Lima Sobreira

Coorientador: Matheus Bertanha

1. Lesão renal aguda. 2. Meios de contraste. 3. Biomarcadores. 4. Angiografia. 5. Estatinas. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Dados fornecidos pelo autor(a).

Impacto Esperado na Sociedade

A presente tese contribui significativamente para a compreensão e prevenção da lesão renal aguda induzida por contraste (CIAKI), uma complicação frequente e potencialmente grave associada a procedimentos diagnósticos e terapêuticos com uso de contraste iodado, especialmente em pacientes com doença renal crônica.

O estudo avaliou a eficácia de estratégias preventivas com estatinas em altas doses e acetilcisteína, além de investigar a utilidade da cistatina C como marcador precoce de injúria renal, em comparação com a creatinina sérica. Os achados apontam que, embora a cistatina C tenha identificado numericamente mais casos de lesão renal, a superioridade estatística sobre a creatinina não foi demonstrada, exceto em pacientes com função renal preservada, nos quais a intervenção foi eficaz.

Esses resultados podem impactar diretamente a prática clínica, ao fornecer evidências mais robustas sobre a aplicabilidade de biomarcadores e medidas preventivas acessíveis em populações de risco, especialmente em sistemas públicos de saúde. Assim, espera-se que este trabalho contribua para a redução da incidência de complicações renais, otimize recursos hospitalares e promova maior segurança aos pacientes submetidos a exames contrastados, favorecendo políticas públicas de saúde baseadas em evidências.

Expected Societal Impact

This doctoral thesis provides important contributions to the understanding and prevention of contrast-induced acute kidney injury (CIAKI), a frequent and potentially severe complication related to diagnostic and therapeutic procedures involving iodinated contrast media, particularly in patients with chronic kidney disease.

The study evaluated the effectiveness of preventive strategies using high-dose statins and N-acetylcysteine, in addition to investigating the utility of cystatin C as an early biomarker of kidney injury compared to serum creatinine. The findings indicate that although cystatin C detected a numerically greater number of CIAKI cases, no statistically significant superiority over serum creatinine was demonstrated, except in patients with preserved renal function, in whom the intervention proved effective.

These results may have a direct impact on clinical practice by providing more robust evidence on the applicability of affordable biomarkers and preventive measures in at-risk populations, especially within public healthcare systems. Therefore, this research is expected to contribute to a reduction in the incidence of renal complications, optimize hospital resources, and promote greater patient safety during contrast-enhanced procedures, supporting evidence-based public health policies.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE DANIEL CESAR MAGALHÃES FERNANDES, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA E MEDICINA TRANSLACIONAL, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 02 dias do mês de outubro do ano de 2025, às 8h, no(a) Via sistemas de videoconferência e outras ferramentas para comunicação a distância, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de DANIEL CESAR MAGALHÃES FERNANDES, intitulada **Nefropatia induzida por contraste: avaliação das medidas preventivas, baseado nas dosagens séricas de creatinina e cistatina C, em pacientes com doença renal crônica moderada e grave. Ensaio Clínico Randomizado**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. MARCONE LIMA SOBREIRA (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Depto. de Cirurgia e Ortopedia / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. RONALD LUIZ GOMES FLUMIGNAN (Participação Virtual) do(a) Depto. de Cirurgia / Universidade Federal de São Paulo, Prof. Dr. MARCELO CALIL BURIHAN (Participação Virtual) do(a) Depto. de Cirurgia / EPM/São Paulo - Unifesp. Após a exposição pelo doutorando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: APROVADO. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. MARCONE LIMA SOBREIRA

Dedicatória

“À Deus pela dádiva da vida, pela minha saúde e pela capacidade de poder estudar e aprender a cada dia”

“À minha amada esposa e companheira de toda a vida (Flávia), por sempre estar ao meu lado e me apoiar em todos os meus sonhos e me fazer a cada dia uma pessoa melhor. Obrigado por tanto amor e dedicação a mim e a nossa família, sem você certamente nada disso seria possível”

“Aos meus filhos (Lucas, Davi e Mateus) por toda compreensão e ensinamentos sobre o que é o verdadeiro amor”

“Ao meu pai e minha mãe que com amor incondicional me proporcionaram todas as condições para que eu pudesse iniciar no caminho da medicina”

Homenagem

Ao professor e amigo Dr Marcone Lima Sobreira, por acreditar e incentivar as pessoas que estão à sua volta, que a medicina pode ser feita com dedicação e amor mesmo quando não temos todas as condições ideais.

Ao professor e amigo Dr Matheus Bertanha pela parceria de longa data e por ser um entusiasta da ciência.

Agradecimentos

Ao grande amigo que Deus me deu, chefe emérito do serviço de Cirurgia Vascular do HGG, Dr Roberto Gomide, por toda a parceria e incentivo ao longo de muitos anos de trabalho e dedicação.

À toda equipe do serviço de cirurgia vascular do HGG (preceptores, staffs e residentes) que foram fundamentais para que esse trabalho se concretizasse.

À equipe do laboratório do HGG (bioquímicos, biomédicos e técnicos) que proporcionaram a logística para a realização dos exames necessários.

À toda equipe do serviço de hemodinâmica do HGG pelo belo trabalho de sempre.

Ao Idtech (organização social que faz a gestão do HGG) por permitir que possamos oferecer um serviço de excelência ao sistema público de saúde (SUS).

Ao laboratório Ingoh (Instituto Goiano de Oncologia e Hematologia) pela estimada e fundamental ajuda para a realização dos exames laboratoriais de alto custo.

Aos professores Luiz Carlos Uta Nakano e Norma Sueli P. Modolo pela inestimável ajuda e orientações para o desenvolvimento da tese ao longo do curso, através das bancas de acompanhamento.

Ao programa de pós-graduação em cirurgia e medicina translacional da faculdade de medicina de Botucatu-UNESP.

Epígrafe

“Eu sou o que sou pela graça de Deus”

Apóstolo Paulo

Sumário

Resumo..... 1

Abstract……. 3

1. Introdução..... 5
2. Hipótese..... 7
3. Objetivo..... 7
4. Material e método..... 8
5. Resultados..... 11
6. Discussão..... 23
7. Conclusão..... 27
8. Referências..... 28

Nefropatia induzida por contraste: avaliação das medidas preventivas, baseado nas dosagens séricas de creatinina e cistatina C, em pacientes com doença renal crônica moderada e grave

Resumo

Introdução

A lesão renal aguda induzida por contraste iodado (CIAKI) é uma complicação frequente em procedimentos diagnósticos e terapêuticos, especialmente em pacientes com doença renal crônica (DRC). A identificação precoce da CIAKI e estratégias eficazes de prevenção ainda são desafios clínicos relevantes.

Objetivo

Avaliar a eficácia da combinação de altas doses de atorvastatina e N-acetilcisteína (NAC) na prevenção da CIAKI em pacientes com DRC moderada ou grave, utilizando como biomarcadores a creatinina sérica (sCr) e a cistatina C sérica (sCys C).

Material e método

Ensaio clínico prospectivo, com mascaramento simples, randomizado e controlado, realizado entre fevereiro de 2022 e março de 2024, incluindo pacientes com doença arterial periférica submetidos a exames contrastados. Os participantes foram estratificados conforme a taxa de filtração glomerular (TFG) em três grupos: controle (TFG > 60 mL/min/1,73m²), grupo 2 (TFG 30–59), e grupo 1 (TFG < 30). Dentro de cada grupo, pacientes foram randomizados para protocolo padrão (hidratação intravenosa com SF 0,9%) ou intervenção (hidratação + atorvastatina + NAC). Foram dosadas sCr e sCys C antes e após o procedimento (24h e 72h para sCr; 24h para sCys C). A CIAKI foi definida por aumento de 25% ou ≥0,5 mg/dL de sCr ou ≥10% de sCys C.

Resultados

Foram incluídos 76 pacientes (45 no grupo controle, 23 no grupo 2, 8 no grupo 1). A sCys C identificou numericamente mais casos de CIAKI do que a sCr, mas sem diferença estatística significativa (Kappa = 0,07; p = 0,554). A intervenção foi eficaz na prevenção da CIAKI apenas no grupo controle (OR 0,81; IC 95%: 0,65–0,98; p = 0,025), quando avaliada pela variação da sCys C. Em pacientes com DRC moderada ou grave, a intervenção não demonstrou benefício significativo com nenhum dos biomarcadores. Também não se observou correlação robusta entre o volume de contraste utilizado e a variação dos biomarcadores.

Conclusão

A cistatina C demonstrou maior sensibilidade na detecção precoce da CIAKI em comparação à creatinina, porém sem superioridade estatística significativa. A intervenção com altas doses de atorvastatina e NAC teve efeito protetor apenas em pacientes com função renal preservada. Em indivíduos com DRC, os biomarcadores avaliados não foram suficientes para demonstrar benefício preventivo da intervenção.

Descritores: Cistatina C; Creatinina; Nefropatia induzida pelo contraste; Doença renal crônica; Medidas preventivas

Contrast-induced nephropathy: evaluation of preventive measures based on serum creatinine and cystatin C levels in patients with moderate to severe chronic kidney disease

Abstract

Introduction

Contrast-induced acute kidney injury (CIAKI) is a frequent complication of diagnostic and therapeutic procedures, particularly among patients with chronic kidney disease (CKD). Early identification of CIAKI and the implementation of effective preventive strategies remain significant clinical challenges.

Objective

To evaluate the efficacy of a high-dose combination of atorvastatin and N-acetylcysteine (NAC) in preventing CIAKI in patients with moderate to severe CKD, using serum creatinine (sCr) and cystatin C (sCys C) as biomarkers.

Method

A prospective, single-blinded, randomized, controlled clinical trial was conducted from February 2022 to March 2024, including patients with peripheral artery disease undergoing contrast-enhanced procedures. Participants were stratified according to glomerular filtration rate (GFR) into three groups: control (GFR > 60 mL/min/1.73m²), group 2 (GFR 30–59), and group 1 (GFR < 30). Within each group, patients were randomized to either the standard protocol (intravenous hydration with 0.9% saline) or the intervention protocol (hydration plus atorvastatin and NAC). sCr and sCys C were measured before and after the procedure (24h and 72h for sCr; 24h for sCys C). CIAKI was defined as an increase of ≥25% or ≥0.5 mg/dL in sCr, or ≥10% in sCys C.

Results

A total of 76 patients were included (45 in the control group, 23 in group 2, and 8 in group 1). sCys C identified a numerically greater number of CIAKI cases compared to sCr, though without statistical significance (Kappa = 0.07; p = 0.554). The intervention was effective in preventing

CIAKI only in the control group (OR 0.81; 95% CI: 0.65–0.98; p = 0.025), as evaluated by sCys C variation. Among patients with moderate or severe CKD, the intervention did not demonstrate significant benefit with either biomarker. No robust correlation was observed between the contrast volume used and biomarker variation.

Conclusion

Cystatin C exhibited higher sensitivity for early detection of CIAKI compared to creatinine, though not with statistically significant superiority. The combination of high-dose atorvastatin and NAC offered protective effects only in patients with preserved renal function. In individuals with CKD, the evaluated biomarkers were not sufficient to demonstrate a preventive benefit of the intervention.

Keywords: Cystatin C; Creatinine; Contrast-induced nephropathy; Chronic kidney disease; Preventive measures

1. Introdução

A lesão renal induzida por contraste (CIAKI) é caracterizada como um início agudo de lesão renal após a exposição a meios de contraste (CM) iodados em uma variedade de procedimentos diagnósticos e/ou terapêuticos[1]. É uma das causas mais comuns de lesão renal durante a internação, sendo a terceira causa entre hospitais terciários nos Estados Unidos [2], aumentando a morbidade e mortalidade, além dos custos hospitalares[3]. À medida que a tecnologia de imagem médica avançou, houve uma crescente dependência das informações fornecidas por estudos radiológicos, especialmente em imagens seccionais, o que levou a um aumento dramático na utilização desse tipo de exame. Mais de 85 milhões de tomografias computadorizadas (TC) são realizadas anualmente apenas nos Estados Unidos, sendo aproximadamente 40 milhões dessas com doses de contraste intravenoso (IV)[4], isso porque são substâncias que conseguem dar maior definição às imagens radiológicas, seja em exames complementares, quanto em procedimentos terapêuticos, sendo geralmente administrados por via oral ou parenteral.

Dos vários tipos de meios de contraste, os agentes iodados são os mais comumente utilizados, pois permitem uma melhor visualização de várias características anatômicas que, de outra forma, seriam difíceis de se ver com a imagem radiológica. Esses meios de contraste são categorizados como iônicos ou não iônicos, e como monômeros ou dímeros. Em comparação com os agentes iônicos, os agentes de contraste iodado não iônicos tendem a ter incidências mais baixas de reação alérgica, dor na injeção, náusea, vômito, necrose tecidual relacionada ao extravasamento e nefrotoxicidade[5].

A osmolalidade dos meios de contraste é um fator chave para determinar sua tolerabilidade. Desde a década de 1990, os meios de contraste de baixa osmolalidade (2 a 3 vezes a osmolalidade do plasma), e por último os contrastes isosmolares, têm sido os de uso padronizado para injeção intravascular[6]. Dito isto, vários estudos entre revisões sistemáticas e meta-análises não conseguiram demonstrar uma menor incidência de CIAKI quando comparado os contrastes de baixa osmolalidade (Iohexol, Iopamidol, Ioxaglate, Ioversol e Iopromide) e os isosmolar (Iodixanol) [6,7,8].

A CIAKI é caracterizada por um declínio na função renal nas primeiras 48 a 72 horas após a administração de contraste, na ausência de etiologias alternativas[9]. Embora evidências recentes

sugiram que o risco de CIAKI possa estar superestimado[10], um número considerável de pacientes é impedido de realizar procedimentos menos invasivos devido a preocupações em relação a essa condição[11]. Além do mais, pacientes com doença renal crônica têm uma tendência maior a desenvolver doenças cardiovasculares, e que consequentemente necessitam de exames percutâneos com uso de contraste em número maior que a população em geral[12]. Na prática clínica o aumento no nível de creatinina de ≥ 0,5 mg/dl (44 μmol/l) e/ou ≥ 25% em relação ao valor basal, dentro de 2 a 5 dias após a exposição ao contraste, foi por muito tempo a definição universal de CIAKI, e ainda hoje é muito usada por algumas sociedades de especialidade. Mais recentemente, a Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) forneceu uma definição que atualmente é a mais amplamente utilizada. De acordo com a KDIGO, CIAKI é definida como um aumento no nível de creatinina de ≥ 0,3 mg/dl (26,5 μmol/l) acima do valor basal dentro de 48 horas após a exposição ao meio de contraste, ou um aumento de pelo menos 1,5 vezes o valor basal dentro de 7 dias.

O ensaio PRATO-ACS (Efeito protetor da rosuvastatina e da terapia antiplaquetária na lesão renal aguda induzida por contraste e no dano miocárdico na síndrome coronariana aguda) demonstrou visualmente o impacto de diferentes critérios diagnósticos na incidência de CIAKI. Neste ensaio, a incidência de CIAKI foi de 10,9% (sCr ≥0,5 mg/dl ou 25% acima do valor basal dentro de 72 horas); 7,5% (sCr ≥0,3 mg/dl dentro de 72 horas); 4,1% (sCr ≥0,5 mg/dl dentro de 72 horas) e 8,5% (taxa de filtração glomerular estimada ≤25% dentro de 72 horas), com base em diferentes critérios diagnósticos[13].

Dentre os fatores de risco associados à CIAKI podemos elencar: doença renal pré-existente **(principal fator prognóstico)**; diabetes; idade avançada (>70 anos); sexo feminino; insuficiência cardíaca congestiva(ICC); administração intra-arterial do meio de contraste; drogas nefrotóxicas; desidratação; cirrose; aterosclerose; anemia; volume de contraste **(>350ml ou 4mL/Kg)**; tipo de contraste **(alta osmolalidade)** e intervalo entre as doses **(< 72h)** [14,15,16].

Atualmente como medidas de prevenção da CIAKI, temos que a hidratação venosa adequada com solução salina fisiológica e o uso do menor volume de contraste possível como estratégias com nível de evidência 1B de recomendação [17,18]. O uso de meios de contraste de baixa osmolalidade e isosmolar, também são reconhecidos como meio de prevenção da CIAKI quando comparados com uso de contraste de alta osmolalidade [19,20]. E por último, as estatinas que vêm sendo aventadas

como medidas na prevenção da CIAKI devido ao seu efeito pleiotrópico, como agentes anti-oxidantes, anti-inflamatórios e anti-trombóticos, mas com resultados conflitantes na literatura.[21,22]

O uso de estatinas em altas doses, especialmente a atorvastatina, na prevenção da CIAKI tem sido objeto de considerável investigação, com resultados divergentes na literatura internacional. Enquanto algumas metanálises e ensaios clínicos randomizados sugerem benefício protetor, associando a administração pré-procedimento de atorvastatina em altas doses à redução da incidência de CIAKI — particularmente em pacientes com disfunção renal prévia ou submetidos à angioplastia coronariana — outros estudos falharam em demonstrar efeitos consistentes, citando heterogeneidade metodológica, diferenças populacionais e variações nos protocolos de hidratação como possíveis explicações. Em uma metanálise com 19 ensaios clínicos randomizados, Lee et al. (2016) observaram resultados discrepantes entre os maiores estudos incluídos, enquanto Li et al. (2016) relataram redução significativa da CIAKI com o uso de atorvastatina em curto prazo. Por outro lado, revisões como a de Vanmassenhove & Vanholder (2016) e Zhou et al. (2019) apontam para a insuficiência de evidências robustas e consistentes para uma recomendação universal. Em uma recente metanálise publicada, os resultados sugeriram com significância estatística, que as estatinas em altas doses (atorvastatina e rosuvastatina) foram protetoras da CIAKI quando o critério diagnóstico utilizado foi a dosagem da cistatina C sérica.[23]

Assim, embora o perfil anti-inflamatório e antioxidante das estatinas justifique seu potencial nefroprotetor, a utilização rotineira destas em altas doses como estratégia preventiva ainda carece de consenso definitivo e deve ser individualizada com base no risco basal do paciente e no contexto clínico.

2. Hipótese

Demonstrar que a sCys C é um biomarcador mais sensível e mais precoce do que a sCr para o diagnóstico de lesão renal aguda induzida por contraste.

3. Objetivo

Avaliar a eficácia da administração de altas doses de atorvastatina, em associação com N-acetilcisteína, como estratégia preventiva para CIAKI, utilizando a sCys C como principal biomarcador.

4. Material e método

O delineamento metodológico proposto foi um ensaio clínico prospectivo, com mascaramento simples, randomizado e controlado, onde foram incluídos os pacientes admitidos no serviço de cirurgia vascular de um hospital público na cidade de Goiânia (Hospital Geral de Goiânia "Dr Alberto Rassi"), no período de fevereiro de 2022 a março de 2024, com doença arterial periférica, e que necessitavam de exames ou procedimentos com contraste realizados no setor de hemodinâmica (angiografias diagnósticas e/ou terapêuticas). Todos os pacientes selecionados estavam em concordância com o termo de consentimento livre e esclarecido para a realização do estudo, onde os protocolos instituídos foram baseados em estudos científicos com alto nível de evidências. O projeto foi submetido ao comitê de ética do Hospital e à secretaria de saúde do estado de Goiás, sendo aprovado em todos os aspectos avaliados (Número do Parecer CEP: 5.307.711), e também foi registrado no ReBEC (Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos) com o código U1111-1277-3145 (Universal Trial Number UTN-WHO International Clinic Trials Registry Plataform).

Foram excluídos pacientes com doença renal aguda; doença renal crônica dialítica; insuficiência cardíaca congestiva; choque séptico ou cardiogênico; pacientes que fizeram uso de medicações nefrotóxicas ou uso de contraste iodado nas últimas 72h e àqueles que não estavam em concordância com o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os pacientes incluídos no estudo receberam contraste não-iônico de baixa osmolaridade (Ihoexol Omnipaque 300mg I/ml GE HEALTHCARE®), e foi realizada a dosagem sérica de creatinina (material: soro; método: cinética colorimétrica; Kit: Bioclin®) 24h antes e, 24h e 72h após o procedimento; e a dosagem sérica de Cistatina C (material: soro; método: turbidimetria; Kit: DB diagnósticos do Brasil®) 24h antes e 24h após o procedimento.

Para o cálculo do tamanho da amostra, utilizamos um software específico para tal finalidade (GPower 3.1®) onde foi estabelecido um nível de significância (α) fixado em 0,05,

correspondendo a um intervalo de confiança de 95%. Um poder Estatístico (1 - β) estabelecido em 80% (0,80), com o objetivo de garantir uma alta probabilidade de detectar uma diferença significativa se ela realmente existir. Um tamanho do Efeito (d) esperado, que foi baseado em estudos prévios e determinado como 0,5, refletindo a magnitude da diferença que se pretende detectar. Tudo isso resultando em um n de 52 pacientes, onde foi acrescentado 15% de ajuste de perdas, totalizando uma amostra de 60 pacientes.

Uma randomização estratificada utilizando uma planilha eletrônica Microsoft Excel® foi realizada da seguinte forma: foram criadas 2 colunas (intervenção e não intervenção), acrescentado a terceira coluna (número aleatório) e utilizado a fórmula =RAND() para embaralhar os dados de acordo com esta coluna. Em seguida os dados foram estratificados de acordo com os grupos pré-determinados e alocados em uma única tabela.

Foram formados 3 grupos chamados de controle, grupo 1 e grupo 2. Esses grupos foram definidos de acordo com a taxa de filtração glomerular (TFG), sendo TFG>60 ml/min/1,73m2 **(controle ou função renal normal)**; TFG<30 ml/min/1,73m2 **(grupo1 ou função renal terminal)** e TFG 30-59 ml/min/1,73m2 **(grupo 2 ou função renal intermediária).** A TFG foi calculada pelo aplicativo eGFR® sendo a equação CKD-EPI 2021 para creatinina e a equação CKD-EPI 2012 para a cistatina C.

Dentro de cada grupo (controle; grupo1 e grupo 2) os pacientes foram randomizados, de acordo com o método já citado, em 2 sub-grupos (intervenção e não intervenção). No sub-grupo não intervenção foi feita hidratação venosa com solução salina isotônica (SF 0,9%) 12h antes e 12h após o procedimento a uma taxa de 1ml/Kg/h, sendo essa medida, como já dito anteriormente, uma das únicas que são aceitas atualmente como eficaz na prevenção da CIAKI[24]; e no sub-grupo intervenção foi feita hidratação venosa com SF0,9% 12h antes e 12h após o procedimento a uma taxa de 1ml/Kg/h; n-acetilcisteina (medicamento genérico – sachê 600mg /EMS®)600mg VO 12/12h, 24h antes e 24h depois do procedimento, e atorvastatina (medicamento genérico – 40mg /EUROFARMA®) 80mg 12h antes e 40mg 12h após o procedimento**. (Fig.1)**

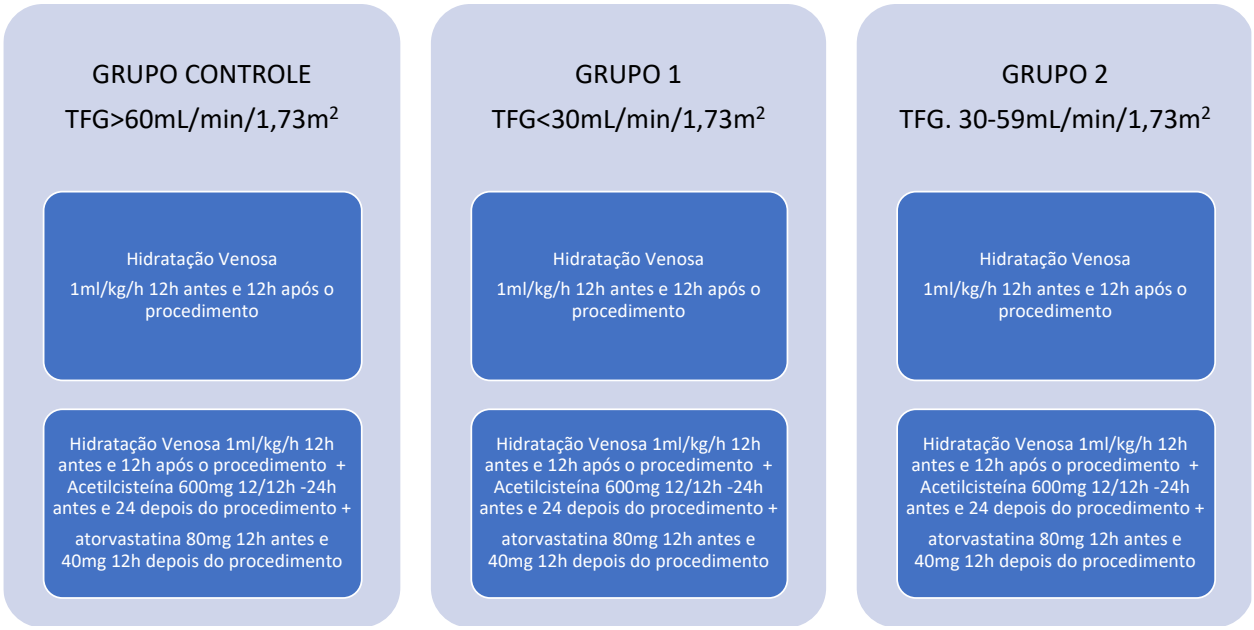


Figura 1 – Desenho esquemático dos grupos

Como desfecho primário foi avaliado os níveis da creatinina sérica antes e após o procedimento, de acordo com uma das definições de lesão renal aguda induzida pelo contraste, sendo essa, o aumento absoluto de 0,5 mg/dL e/ou o aumento relativo de 25% em relação à creatinina basal, com a dosagem sendo realizada em 72h após o procedimento, para confirmar ou não o diagnóstico de CIAKI. Além disso, também foi avaliado os níveis da Cistatina C sérica antes e após o procedimento, conforme a definição de lesão renal aguda induzida pelo contraste, nesse caso um aumento de 10% após 24h da exposição ao meio de contraste, critério já bem estabelecido pelos estudos já publicados, e que mostraram ser esse um fator de risco independente para diagnóstico da CIAKI[25].

Todos os dados coletados foram lançados em uma planilha eletrônica Microsoft Excel®, e feita uma análise estatística descritiva com variáveis numéricas (frequências absolutas e relativas, média e desvio padrão); e variáveis categóricas (tabelas de frequências com percentuais; intervalo de confiança de 95% e testes de significância de 5%). Sendo as variáveis analisadas faixa etária; sexo; cor; presença de comorbidades associadas como hipertensão arterial, diabete e dislipidemia; hábitos de vida e tipo de procedimento realizado (diagnóstico ou terapêutico). Para isso foi utilizado a descrição das variáveis através de frequências absolutas e relativas, média e desvio padrão. Para avaliar a homogeneidade dos dados entre os grupos de função renal, foi utilizado o teste do Qui-quadrado de Pearson. Foi aplicada também uma regressão logística binária com o

intuito de identificar fatores preditores independentes para a ocorrência de CIAKI. Os dados foram analisados utilizando o pacote estatístico Statistical Package for Social Science (SPSS), versão 26.0, da IBM Corporation®, Armonk, USA. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

5. Resultados

Foram incluídos nesse ensaio um total de 76 pacientes, sendo 45 pacientes no Grupo Controle, 23 no Grupo 2 ou intermediário e 8 no Grupo 1 ou terminal. Iniciamos a avaliação dos resultados com a caracterização do perfil demográfico e clínico dos pacientes.

De acordo com o desenho do estudo e considerando as diferentes variáveis analisadas, os p-valores indicam que não houve diferenças estatisticamente significativas na distribuição das características demográficas e clínicas entre esses grupos. Isso sugere que os perfis dos pacientes foram bastante homogêneos, independentemente de terem recebido a intervenção ou não, o que é importante para garantir que os resultados das análises subsequentes não sejam influenciados por essas variáveis de confusão. Os resultados dessa avaliação estão descritos na **tabela 1**.

Tabela 1. Caracterização do perfil dos pacientes de acordo com o grupo e a intervenção

	SEM INTERVENÇÃO				COM INTERVENÇÃO			
n (%)	Controle	Grupo 2	Grupo 1	*p**	Controle	Grupo 2	Grupo 1	*p**
Idade								
31 a 59 anos	4 (19,0)	0 (0,0)	2 (66,7)	0,203	8 (33,3)	0 (0,0)	1 (20,0)	0,074
60 ou mais	17 (81,0)	11 (100,0)	1 (33,3)		16 (66,7)	12 (100,0)	4 (80,0)	
Sexo								
Feminino	5 (23,8)	1 (9,1)	1 (33,3)	0,511	12 (50,0)	4 (33,3)	1 (20,0)	0,369
Masculino	16 (76,2)	10 (90,9)	2 (66,7)		12 (50,0)	8 (66,7)	4 (80,0)	
Raça								
Branca	10 (47,6)	5 (45,5)	1 (33,3)		15 (62,5)	5 (41,7)	2 (40,0)	
Negro	1 (4,8)	2 (18,2)	0 (0,0)	0,657	1 (4,2)	0 (0,0)	1 (20,0)	0,286
Pardo	10 (47,6)	4 (36,4)	2 (66,7)		8 (33,3)	7 (58,3)	2 (40,0)	
Hipertensão								
Não	10 (47,6)	3 (27,3)	0 (0,0)	0,200	7 (29,2)	2 (16,7)	0 (0,0)	0,312
Sim	11 (52,4)	8 (72,7)	3 (100,0)		17 (70,8)	10 (83,3)	5 (100,0)	
Diabete								
Não	12 (57,1)	10 (90,9)	2 (66,7)	0,148	12 (50,0)	8 (66,7)	3 (60,0)	0,626
Sim	9 (42,9)	1 (9,1)	1 (33,3)		12 (50,0)	4 (33,3)	2 (40,0)	
Dislipidemia								
Não	17 (81,0)	8 (72,7)	2 (66,7)	0,782	21 (87,5)	10 (83,3)	4 (80,0)	0,886
Sim	4 (19,0)	3 (27,3)	1 (33,3)		3 (12,5)	2 (16,7)	1 (20,0)	
Tabagista								
Não	7 (33,3)	4 (36,4)	1 (33,3)	0,986	9 (37,5)	2 (16,7)	2 (40,0)	0,410
Sim	14 (66,7)	7 (63,6)	2 (66,7)		15 (62,5)	10 (83,3)	3 (60,0)	
Procedimento realizado								
Angioplastia	5 (23,8)	1 (9,1)	0 (0,0)		5 (20,8)	2 (16,7)	1 (20,0)	
Aortografia	1 (4,8)	1 (9,1)	1 (33,3)	0,433	5 (20,8)	2 (16,7)	0 (0,0)	0,683
Arteriografia	15 (71,4)	9 (81,8)	2 (66,7)		14 (58,3)	8 (66,7)	4 (80,0)	

n, frequência absoluta; %, frequência relativa.

Utilizando de uma regressão logística simples, foi avaliada a incidência de CIAKI entre os pacientes que realizaram ou não a intervenção, de acordo com os grupos da função renal usando como biomarcador a sCr. Os dados sugerem que para o grupo controle, a intervenção não teve um impacto significativo sobre a ocorrência de CIAKI; e nos grupos 1 e 2, devido a ausência da detecção de CIAKI com esse critério diagnóstico, não conseguimos estabelecer uma correlação. **(tabela 2)**

Tabela 2. Resultado da associação da prevalência de CIAKI, utilizando a dosagem da creatinina sérica como biomarcador, entre os pacientes com e sem intervenção de acordo com os grupos da função renal.

Função renal	CIAKI		*Odds Ratio*	*IC 95%*	*p**
	Não	**Sim**			
Normal(GC)					
Sem intervenção	19 (46,3)	2 (50,0)			
			0,86 (0,66 - 6,73)		0,889
Com intervenção	22 (53,7)	2 (50,0)			
Intermediário(G2)					
Sem intervenção	11 (47,8)	0 (0,0)			
			na		na
Com intervenção	12 (52,2)	0 (0,0)			
Terminal(G1)					
Sem intervenção	3 (37,5)	0 (0,0)			
			na		na
Com intervenção	5 (62,5)	0 (0,0)			

***Regressão logística simples; na, não se aplica; n, frequência absoluta; %, frequência relativa; GC, grupo controle; G1, grupo1; G2, grupo2.**

No entanto, quando essa avaliação é feita, levando em consideração a dosagem da sCys C, a intervenção parece ter um efeito protetor contra a CIAKI no grupo controle, enquanto não há impacto significativo nos grupos 1 e 2, conforme os dados da **tabela 3**. Além do mais, com esse biomarcador conseguimos um número maior de diagnósticos de CIAKI quando utilizado esse critério.

Tabela 3. Resultado da associação da prevalência de CIAKI, utilizando a dosagem da cistatina C sérica como biomarcador, entre os pacientes com e sem intervenção de acordo com os grupos da função renal.

Função renal	CIAKI		*Odds Ratio*	*IC 95%*	*p**
	Não	**Sim**			
Normal(GC)					
Sem intervenção	17 (41,5)	4 (100,0)			
			0,81 (0,65 - 0,98)		**0,025**
Com intervenção	24 (58,5)	0 (0,0)			
Intermediário(G1)					
Sem intervenção	10 (47,6)	1 (50,0)			
			0,90 (0,05 - 1,65)		0,942
Com intervenção	11 (52,4)	1 (50,0)			
Terminal(G2)					
Sem intervenção	3 (42,9)	0 (0,0)			
			1,25 (0,81 - 1,93)		0,408
Com intervenção	4 (57,1)	1 (100,0)			

***Regressão logística simples; n, frequência absoluta; %, frequência relativa; GC, grupo controle; G1, grupo1; G2, grupo2.**

A análise estratificada por uso prévio ou não de estatinas demonstrou que, entre os pacientes sem uso prévio dessas medicações, a intervenção com altas doses de atorvastatina associada à N-acetilcisteína resultou em uma discreta redução na ocorrência de lesão renal aguda induzida por contraste, medida pela variação da creatinina sérica (ΔCr), embora sem significância estatística (OR 0,75; IC 95%: 0,15–5,75; p = 0,788). A amplitude do intervalo de confiança e o p-valor elevado indicam possível efeito protetor clínico, porém com imprecisão estatística, decorrente possivelmente do reduzido número de eventos. Por outro lado, entre os pacientes com uso prévio de estatinas, nenhum caso de lesão renal foi identificado, independentemente da realização da intervenção. Esse achado sugere uma possível ação nefroprotetora basal do uso crônico de estatinas, alinhada a evidências da literatura que associam tais fármacos à redução da inflamação e do estresse oxidativo renal. No entanto, a ausência de eventos impossibilita inferências conclusivas e reforça a necessidade de estudos com maior poder amostral para avaliação do impacto da terapia estatínica crônica na prevenção da CIAKI. **(tabela 4)**

Tabela 4. Resultado da associação da incidência de CIAKI, utilizando a dosagem da creatinina sérica como biomarcador, entre os pacientes com e sem intervenção de acordo com o uso prévio ou não de estatinas.

	CIAKI				
	Não	Sim	*Odds Ratio*	*IC 95%*	*p**
Sem uso prévio estatina					
Sem intervenção	25 (43,1)	2 (50,0)			
			0,75 (0,15 - 5,75)		0,788
Com intervenção	33 (56,9)	2 (50,0)			
Com uso prévio de estatina					
Sem intervenção	8 (57,1)	0 (0,0)			
			na		na
Com intervenção	6 (42,9)	0 (0,0)			

***Regressão logística simples; na, não se aplica; n, frequência absoluta; %, frequência relativa**

Ao utilizar a cistatina C sérica como biomarcador de lesão renal, a análise estratificada por uso prévio de estatinas mostrou que a intervenção com atorvastatina em altas doses associada à N-acetilcisteína foi associada a uma redução na ocorrência de CIAKI tanto em pacientes com ou quanto sem uso prévio de estatinas. Nos indivíduos sem uso prévio, observou-se uma tendência de efeito protetor da intervenção (OR 0,34; IC 95%: 0,06–2,06; p = 0,221), embora sem significância estatística, possivelmente em decorrência do número limitado de eventos. De forma semelhante, no grupo com uso prévio de estatinas, apenas um caso de CIAKI foi registrado, impossibilitando uma avaliação estatisticamente robusta (OR 0,31; IC 95%: 0,05–1,69; p = 0,369). Tais achados indicam uma possível sinergia entre o uso crônico de estatinas e o protocolo de intervenção, mas também evidenciam a limitação do tamanho amostral para confirmar esse benefício. Ainda assim, a menor incidência de eventos observada nesses subgrupos sugere que a cistatina C pode capturar precocemente alterações renais sutis em pacientes de maior risco, reforçando seu potencial como marcador sensível de CIAKI. **(tabela 5)**

Tabela 5. Resultado da associação da incidência de CIAKI, utilizando a dosagem da cistatina C sérica como biomarcador, entre os pacientes com e sem intervenção de acordo com o uso prévio ou não de estatinas.

	CIAKI				
	Não	**Sim**	*Odds Ratio*	*IC 95%*	*p**
Sem uso prévio estatina					
Sem intervenção	23 (41,1)	4 (66,7)	0,34 (0,06 - 2,06)		0,221
Com intervenção	33 (58,9)	2 (33,3)			
Com uso prévio de estatina					
Sem intervenção	7 (53,8)	1 (100,0)	0,31 (0,05 - 1,69)		0,369
Com intervenção	6 (46,2)	0 (0,0)			

***Regressão logística simples; na, não se aplica; n, frequência absoluta; %, frequência relativa**

A análise dos gráficos de dispersão por meio da correlação de Spearman, foi utilizada para avaliar a relação entre a quantidade de contraste administrado e a variação dos níveis séricos de creatinina, estratificada segundo a função renal basal.

No painel sem intervenção, não se observou correlação estatisticamente significativa entre o volume de contraste utilizado e a variação da creatinina sérica em nenhum dos subgrupos avaliados. Embora o subgrupo com função renal terminal tenha apresentado uma correlação positiva forte, o valor de *p* elevado indica ausência de significância estatística, impedindo inferências conclusivas.

Já no painel com intervenção, destaca-se o grupo 1 (função renal terminal), que apresentou uma correlação positiva forte entre o volume de contraste e a variação da creatinina, com um *p*-valor de 0,09. Embora esse valor não atinja significância estatística convencional ($p<0,05$), sugere uma tendência que pode indicar associação entre maior volume de contraste e piora da função renal. No entanto, essa evidência ainda é insuficiente para estabelecer uma relação causal ou formular conclusões definitivas. **(Fig.2)**

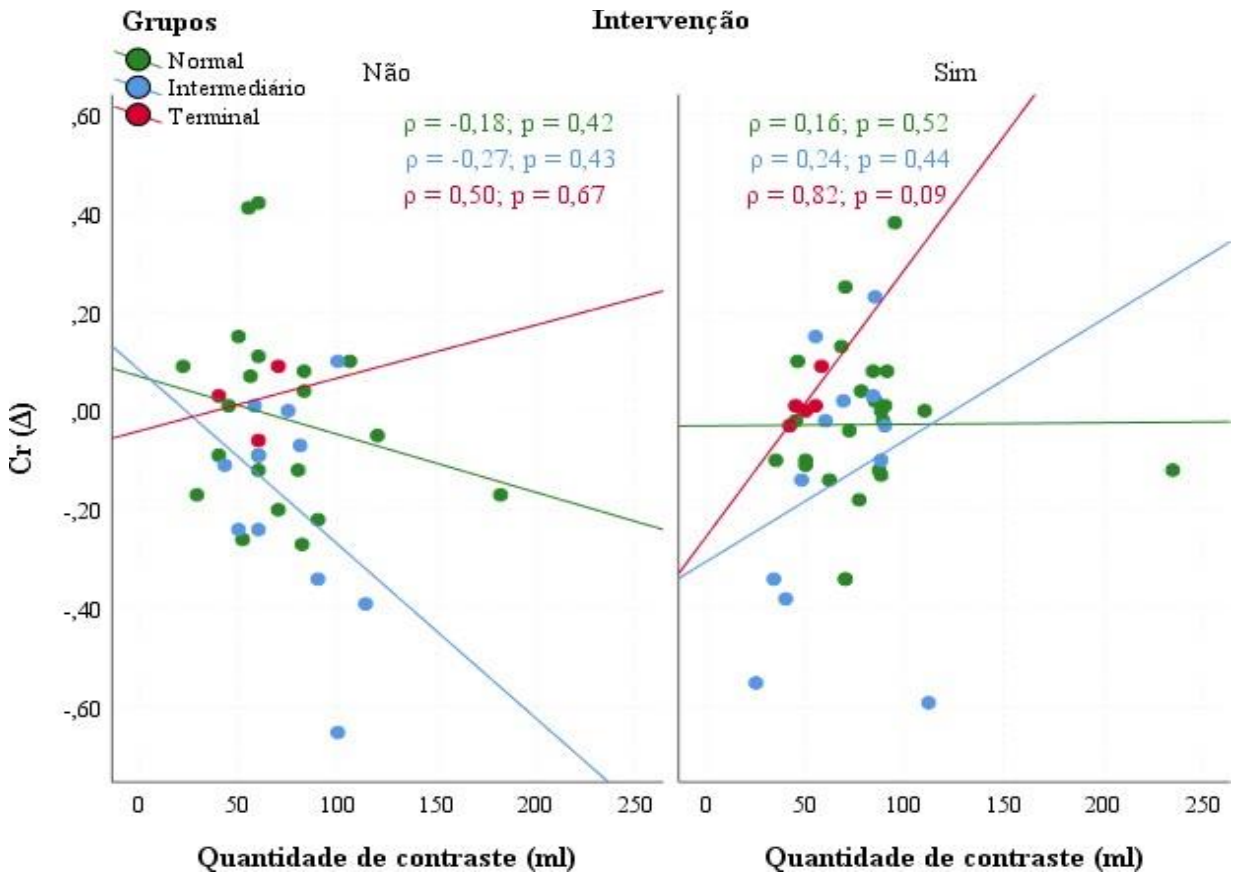


Figura 2. Gráfico de dispersão demonstrando a relação entre a quantidade de contraste com a variação na Cr de acordo com o grupo e intervenção.

Quando essa mesma análise é feita com a dosagem sérica de cistatina C nos grupos controle e grupo 2, a variação da sCys C tende a ser neutra ou até negativa, o que pode ser um indicativo de que a intervenção não prejudicou a função renal e possivelmente até ajudou a estabilizar ou melhorar a filtração renal nesses grupos. Já no grupo terminal, há uma correlação positiva ($\rho = 0.32$; $p = 0.62$), indicando que mesmo com intervenção, a sCys C tende a aumentar com a quantidade de contraste, o que pode sugerir falha parcial da intervenção em proteger esse grupo, mas essa evidência ainda é insuficiente para estabelecer uma relação causal ou formular conclusões definitivas pelo valor de p elevado. **(Fig.3)**

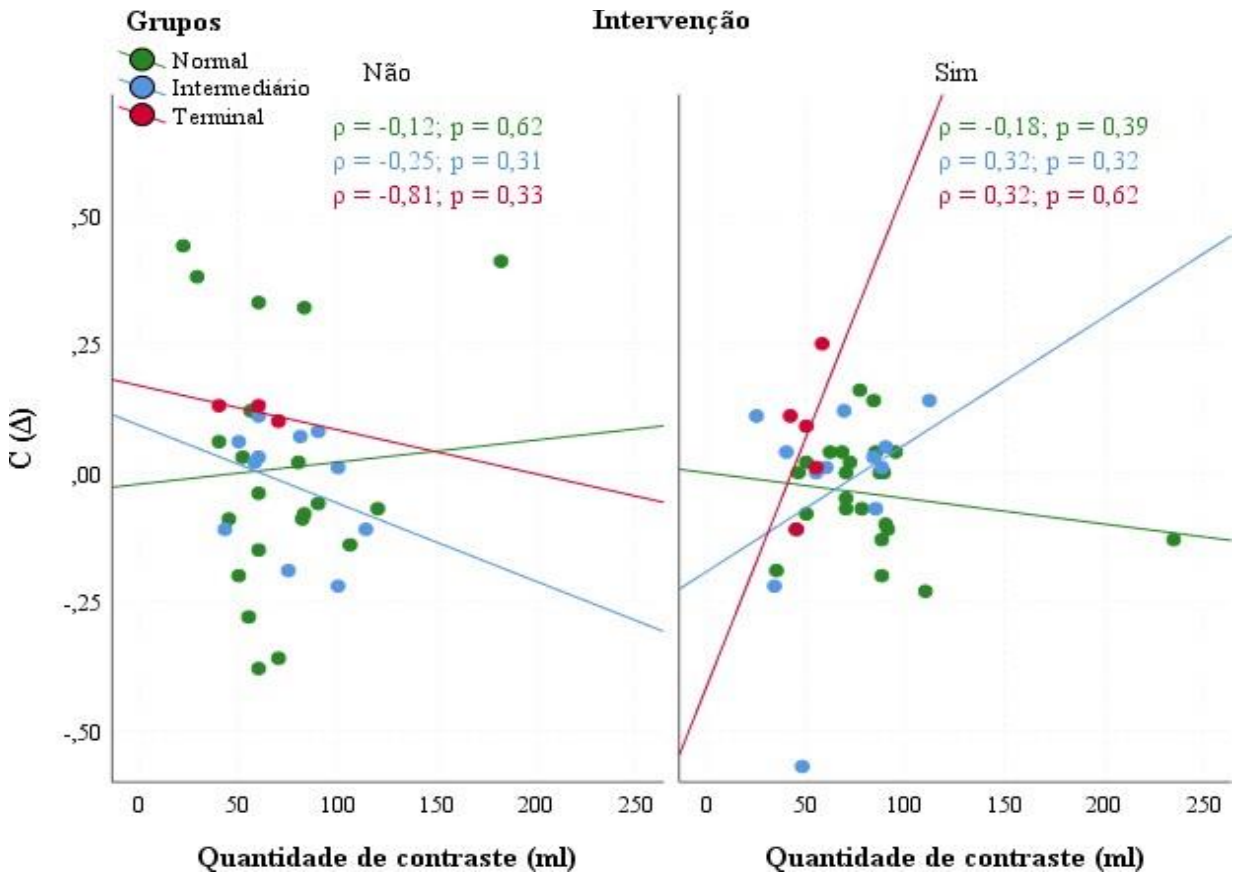


Figura 3. Gráfico de dispersão demonstrando a relação entre a quantidade de contraste com a variação na C de acordo com o grupo e intervenção.

Para avaliar a variação dos níveis séricos de creatinina em função dos grupos e da aplicação ou não da intervenção, foi utilizada a Análise de Variância Fatorial (ANOVA fatorial), um modelo estatístico paramétrico que assume normalidade dos dados e homogeneidade de variâncias, mas apresenta robustez moderada a pequenas violações desses pressupostos.

Os resultados indicaram um **efeito estatisticamente significativo dos grupos** (Controle, Grupo 2 e Grupo 1) sobre a variação da creatinina (p = 0,01), sugerindo que há diferenças relevantes entre os grupos quanto à alteração nos níveis desse biomarcador. Por outro lado, **o efeito isolado da intervenção** não foi estatisticamente significativo (p = 0,90), indicando que, de forma geral, a intervenção não influenciou a variação da creatinina sérica, o que é corroborado pela sobreposição das curvas representadas pelas linhas vermelha e azul nos diferentes grupos.

Além disso, **a interação entre grupo e intervenção** também não foi significativa (p = 0,86), o que sugere que o impacto da intervenção sobre a variação da creatinina foi semelhante entre os grupos avaliados, não havendo efeito diferencial da intervenção de acordo com o grupo. **(Fig.4)**

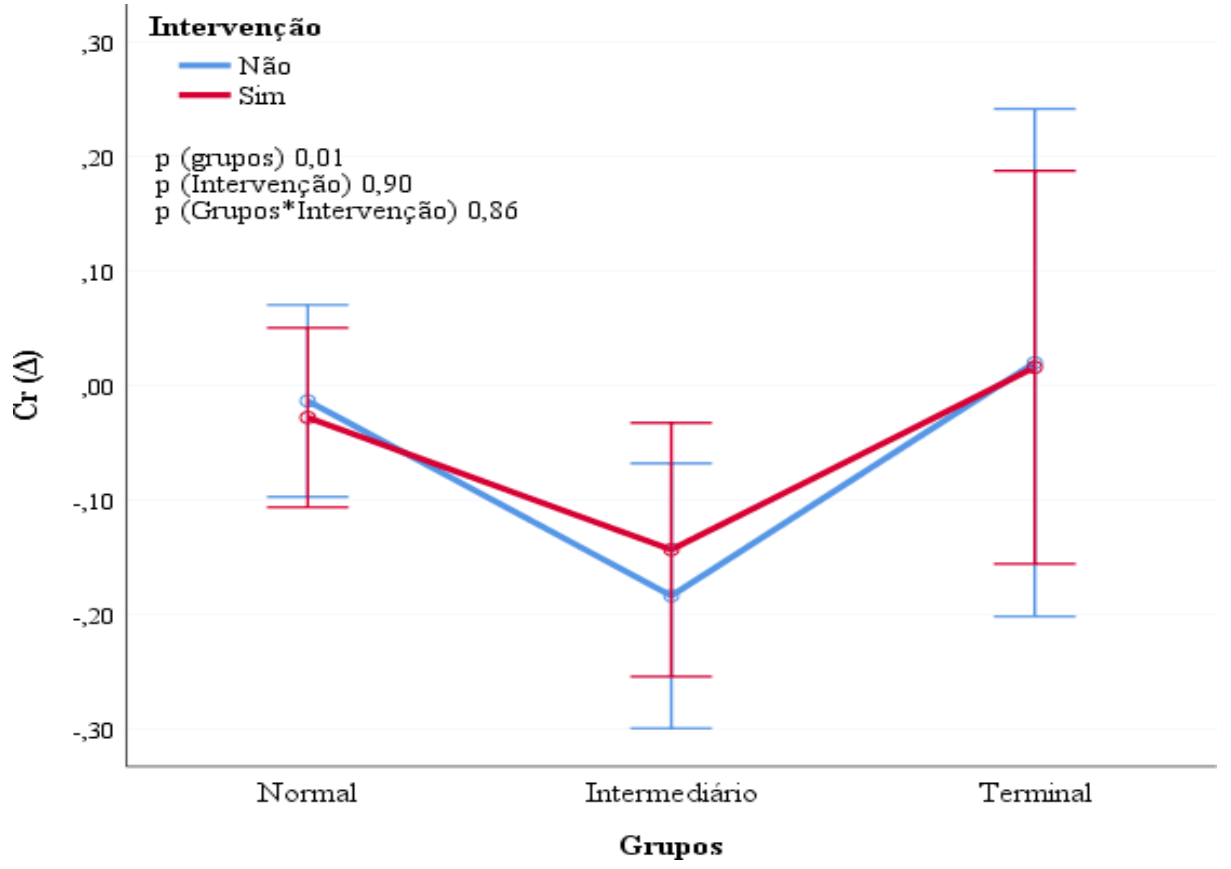


Figura 4. Gráfico de barras com intervalo de confiança de 95% demonstrando o resultado da ANOVA fatorial entre a variação na sCr em função dos grupos e intervenção.

Com o uso do mesmo método estatístico foi avaliada também a variação da cistatina C em função dos grupos e a intervenção ou não, e a ANOVA fatorial não encontrou diferenças estatisticamente significativas. Os pacientes do grupo 1 apresentaram maior variação da cistatina C, mas com alta variabilidade individual, e o efeito da intervenção foi pequeno e não significativo, mas com esses resultados não podemos formular conclusões definitivas. **(Fig.5)**

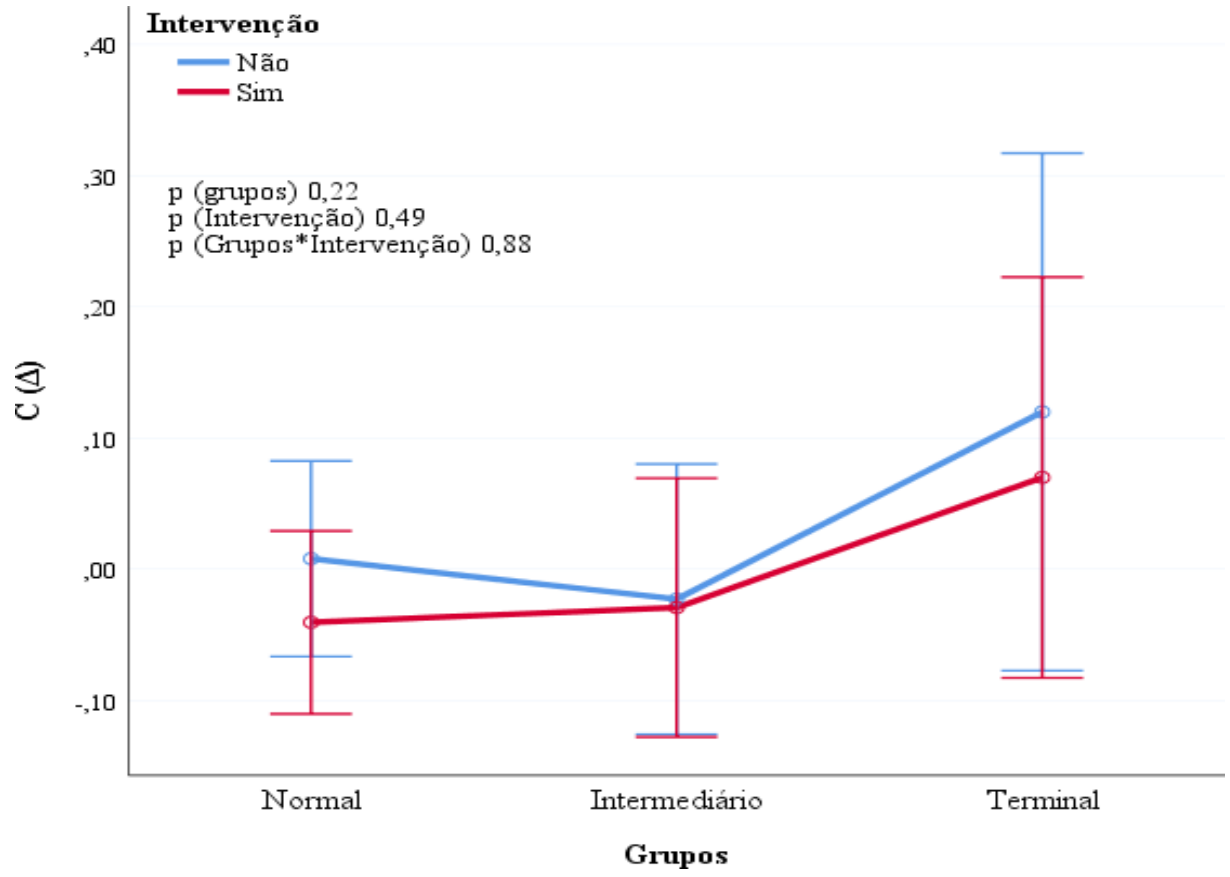


Figura 5. Gráfico de barras com intervalo de confiança de 95% demonstrando o resultado da ANOVA fatorial entre a variação na sCys C em função dos grupos e intervenção.

Quando lançamos mão do uso de testes estatísticos individuais, teste t de Student e/ou teste de Mann-Whitney, e extraímos tendências dos gráficos de dispersão para avaliar se a intervenção teve um efeito protetor significativo na variação da creatinina (ΔCr) em comparação com a variação da cistatina C (ΔC), encontramos os seguintes resultados: nos pacientes do grupo controle, a intervenção foi eficaz na redução da creatinina (p-valor T-Test = 0.027 e p-valor Mann-Whitney = 0.045), o que não ficou tão claro na cistatina C (p-valor T-Test = 0.127 e p-valor Mann-Whitney = 0.062). Já no grupo 1, a intervenção teve um efeito estatisticamente significativo quando feita a mesma análise com a variação da cistatina C (p-valor T-Test = 0.020 e p-valor Mann-Whitney = 0.016) e não sendo observado a mesma tendência com a creatinina (p-valor T-Test = 0.118 e p-valor Mann-Whitney = 0.111). Portanto, a variação na dosagem da sCys C mostrou um efeito protetor significativo da intervenção nos pacientes com função renal terminal, enquanto a variação na dosagem da sCr não mostrou essa mesma tendência. Já no grupo controle essa tendência foi

observada de maneira inversa em relação às variações nas dosagens séricas dos respectivos biomarcadores.

Utilizando o gráfico de dispersão para analisar os resultados da correlação entre a variação dos níveis séricos da creatinina e da cistatina C de acordo com o grupo e intervenção, não há relação estatisticamente significativa entre esses biomarcadores nos grupos de pacientes sem intervenção.

Mas no grupo de pacientes com função renal terminal, sem intervenção, a tendência negativa forte sugere que, quando a cistatina aumenta, a creatinina tende a diminuir, então isso pode ser uma limitação da creatinina como marcador precoce de disfunção renal. Já nos grupos com intervenção, essa correlação no grupo terminal se inverte (de -0.81 para 0.05), sugerindo que a intervenção pode ter modificado a relação entre esses dois biomarcadores. **(Fig.6)**

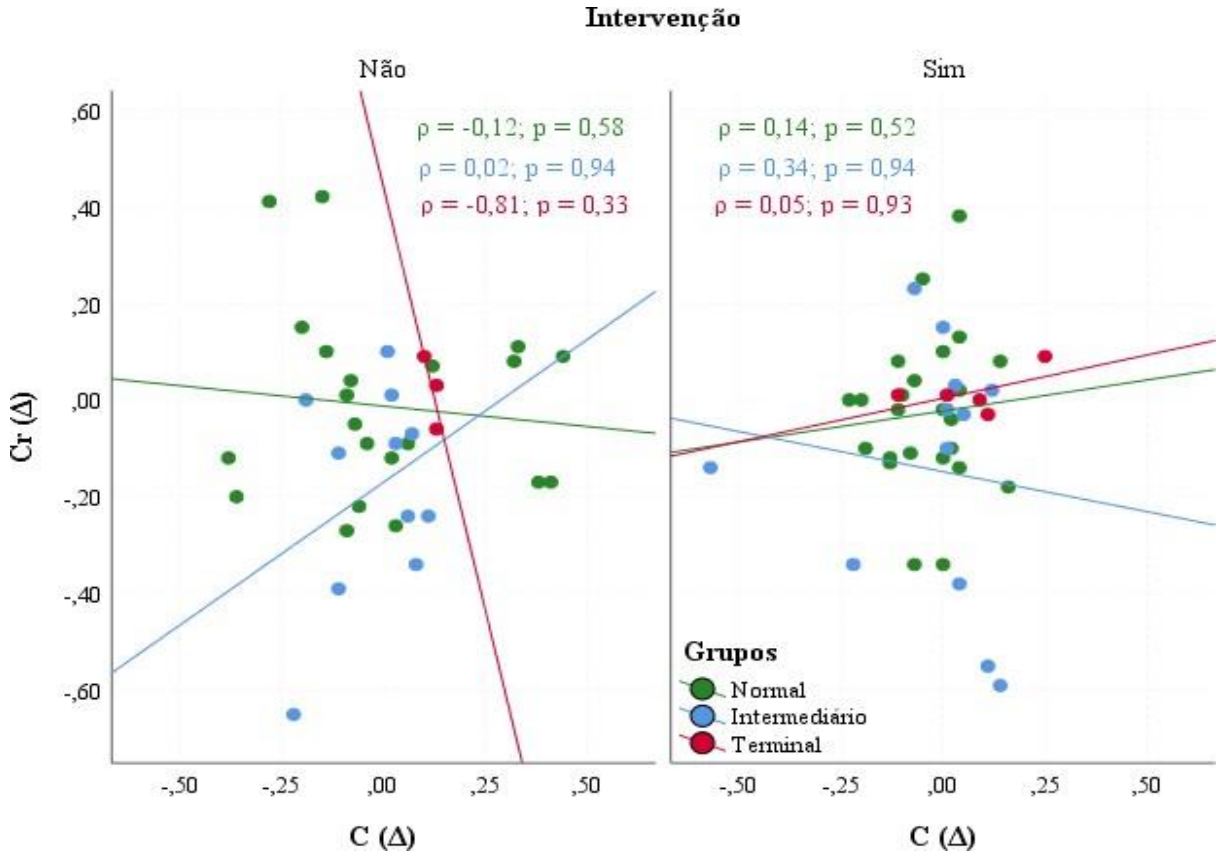


Figura 6. Gráfico de dispersão demonstrando o resultado da correlação entre o delta do Cr e C de acordo com o grupo e intervenção.

Para avaliar a concordância diagnóstica da CIAKI entre os biomarcadores séricos creatinina e cistatina C, foi utilizado o índice Kappa de concordância. Trata-se de uma medida robusta para variáveis categóricas, que não depende da distribuição dos dados e permite avaliar o grau de concordância além do esperado ao acaso.

Os resultados demonstraram **baixa concordância entre os dois biomarcadores**, com valor de Kappa igual a 0,07 e *p*-valor não significativo ($p = 0,55$), indicando que creatinina e cistatina C não identificaram consistentemente os mesmos pacientes com lesão renal. Nenhum indivíduo foi classificado simultaneamente como positivo por ambos os marcadores, e sete pacientes foram identificados como portadores de lesão renal pela cistatina C, enquanto somente 4 pacientes foram detectados exclusivamente pela creatinina.

Esses achados sugerem que a **cistatina C pode ter maior sensibilidade na detecção precoce de lesão renal induzida por contraste**, enquanto a creatinina sérica pode subdiagnosticar essa condição em estágios iniciais. A baixa concordância observada reforça a hipótese de que esses marcadores refletem aspectos distintos da função renal ou possuem dinâmicas temporais diferentes na detecção da lesão renal. (Tabela 6)

Tabela 6. Resultado da análise de concordância entre a lesão renal pelo C e Cr.

	Cr				
				Kappa	*p*
C	Não	Sim	Total		
Não	65 (90,3)	4 (100,0)	69		
Sim	7 (9,7)	0 (0,0)	7		
				0,07	0,554
Total	72	4	76		

***Kappa; n, frequência absoluta; %, frequência relativa**

6. Discussão

Este estudo demonstrou que houve um número maior de diagnósticos de CIAKI quando usado os critérios da cistatina C em relação aos critérios adotados para o uso do biomarcador creatinina sérica. A sCys C é considerada um biomarcador funcional da filtração glomerular mais sensível do que a creatinina sérica para detectar alterações agudas da função renal[26], pois a mesma não é secretada na urina pelos túbulos renais. Além do mais, a sCys C sérica demonstrou atingir o pico em 24 horas após a administração de meio de contraste, permitindo assim a detecção de pequenas alterações na taxa de filtração glomerular[27]. Em um grande estudo, Briguori et al. demonstraram que um aumento de 10% na Cys-C sérica nas primeiras 24h após a exposição de contraste, estava associada a um aumento igual ou superior a 0,3mg/dL da creatinina sérica, e foi um fator de risco independente para morte e diálise em 1 ano[25]. Uma metanálise publicada por Chen et al. sugere que a medição da cistatina C (CysC) 24 horas após a exposição ao agente de contraste apresenta maior acurácia diagnóstica para a detecção precoce da lesão renal aguda induzida por contraste (CIAKI) do que a medição realizada antes de 24 horas após a exposição[28]. Apesar da creatinina sérica ser o biomarcador mais amplamente usado para avaliação da taxa de filtração glomerular, seu aumento ocorre de 24 a 72 horas após a injeção intravascular do meio de contraste e atinge o pico no terceiro ao quinto dia, retornando à linha de base em 10 a 14 dias. Além dessa cinética lenta, que limita sua utilidade para o diagnóstico precoce de danos renais, ela permanece dentro do intervalo de referência até que 50% da função renal tenha sido perdida[26].

Talvez um fato que possa ter interferido na baixa detecção de CIAKI pela dosagem sérica da creatinina foi que no presente estudo usamos a definição histórica de CIAKI proposta por Mehran et al. em 2004, sendo que hoje, apesar de muitas sociedades de especialidades ainda adotarem essa definição, a mais aceita pela comunidade científica é a proposta pela Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). Conforme relatado na introdução, o ensaio PRATO-ACS comprovou muito bem a importância dos critérios diagnósticos, pois de acordo com o critério escolhido podemos superestimar ou subestimar a incidência da CIAKI. Dito isso, podemos supor que esse fato também possa ter afetado a análise de concordância na variação das dosagens desses biomarcadores nos grupos estudados, conforme demonstrado nas análises dos testes estatísticos, não corroborando com dados produzidos pelo estudo de Fu et al., onde foi constatada uma correlação das dosagens de cistatina C e creatinina no diagnóstico da CIAKI com sensibilidade de

95% e especificidade de 79%[29,30]. Utilizando de testes estatísticos mais robustos, realmente não conseguimos demonstrar uma concordância nas variações das dosagens séricas da creatinina e cistatina C para a detecção da CIAKI, e indo mais além, podemos inferir com esses achados que os dois biomarcadores não estão diagnosticando a lesão renal de maneira consistente, ou podem estar refletindo análises em estágios diferentes dessa disfunção. Corroborando esse fato, foi observado que sem intervenção, a cistatina C e a creatinina não apresentam uma relação clara nos grupos controle e grupo 2, mas no grupo 1 há uma forte correlação negativa, sugerindo que a creatinina pode não captar bem a lesão renal nesses pacientes. Já com a intervenção, a relação entre cistatina C e creatinina torna-se fraca ou nula, indicando que a mesma pode ter harmonizado a resposta dos biomarcadores, ou seja, dosagem da sCr pode não ser um marcador sensível para detecção precoce de lesão renal, enquanto a cistatina C pode ser mais útil para identificar essas alterações precocemente. No entanto, independentemente dos fatos relatados, não podemos deixar de destacar que no grupo controle, com diagnóstico de CIAKI baseado na dosagem da cistatina C sérica, a intervenção foi um fator protetor da lesão renal com significância estatística, resultado esse que vai de encontro aos obtidos por trabalhos recentes publicados na literatura.[23]

Na análise do **subgrupo de pacientes sem uso prévio de estatinas**, a intervenção proposta não demonstrou associação estatisticamente significativa com a ocorrência de lesão renal aguda induzida por contraste (CIAKI), quando esta foi avaliada com base nos níveis séricos de creatinina, mas podemos notar uma discreta redução de CIAKI nos pacientes submetidos à intervenção, sugerindo que talvez em um grupo maior esses dados poderiam ser estatisticamente significativos.

No **subgrupo com uso prévio de estatinas**, também não foi possível estabelecer uma associação clara entre a intervenção e a ocorrência de CIAKI. Nenhum paciente deste grupo foi diagnosticado com lesão renal aguda com base na creatinina sérica, o que levanta a hipótese de um possível **efeito protetor do uso prévio de estatinas**, ainda que os dados disponíveis não permitam conclusões definitivas.

Ao se utilizar a **cistatina C como biomarcador** para diagnóstico de CIAKI, a intervenção tampouco demonstrou impacto significativo na ocorrência de lesão renal, independentemente do uso prévio de estatinas. Embora tenha sido observada uma OR < 1, sugerindo uma possível tendência à proteção renal conferida pela intervenção, o resultado não alcançou significância estatística, o que limitou sua interpretação.

Esses achados indicam que **nem a intervenção testada nem o uso prévio de estatinas exerceram influência substancial sobre a ocorrência de CIAKI**, conforme avaliada pelos biomarcadores utilizados. É plausível que outros fatores fisiopatológicos estejam envolvidos de forma mais determinante no desenvolvimento da lesão renal induzida por contraste, justificando a necessidade de estudos adicionais para identificação de mecanismos subjacentes e de marcadores preditivos mais sensíveis.

Importa destacar que os resultados aqui obtidos divergem de achados prévios da literatura, incluindo o estudo de Quintavalle et al. e metanálises recentes, que apontaram efeito protetor do uso de altas doses de atorvastatina (80 mg) na prevenção de CIAKI em pacientes com função renal comprometida submetidos a procedimentos com contraste[31,32,33].

Para avaliar a influência da quantidade de contraste administrada durante o procedimento, na função renal, **analisando o grupo sem intervenção**, observou-se que a quantidade de contraste não apresentou uma relação estatisticamente significativa com a variação dos níveis séricos de creatinina nos diferentes subgrupos estratificados de acordo com a função renal. No entanto, **no grupo submetido à intervenção**, particularmente no Grupo 1 (função renal terminal), identificou-se uma correlação positiva forte, sugerindo uma possível tendência de associação entre o volume de contraste utilizado e a variação da creatinina sérica. Entretanto, essa relação não se mostrou suficientemente robusta para permitir conclusões definitivas, uma vez que a significância estatística não foi atingida.

Quando essa mesma análise foi realizada considerando a cistatina C como biomarcador, os resultados indicaram que a quantidade de contraste administrada não apresentou uma relação clara ou consistente com as variações nos níveis desse marcador, independentemente da presença ou ausência da intervenção. Embora algumas correlações moderadas tenham sido observadas, nenhuma delas atingiu significância estatística, reforçando a ausência de evidências concretas para sustentar uma associação direta entre essas variáveis nos grupos estudados. Esses achados podem estar de acordo com os dados encontrados por Mehran et al., e Maioli et al. que mostraram risco aumentado de CIAKI somente com um volume de contraste maior que 350ml ou 4ml/kg, sendo que no presente estudo esses valores não foram atingidos ou ultrapassados[16,34].

Sendo assim, nossos dados então sugerem que, enquanto a creatinina pode apresentar alguma variabilidade associada ao volume de contraste, principalmente em indivíduos com função renal mais comprometida, a cistatina C parece ser menos influenciada por esse fator. Isso reforça a necessidade de estudos adicionais para determinar o papel de diferentes biomarcadores na detecção precoce de disfunção renal induzida por contraste, pois caso realmente a sCr seja um marcador melhor que a sCys C, esses dados sugerem que as estatinas em altas doses não foram eficazes na prevenção da CIAKI nos pacientes com função renal terminal, diferente dos resultados apresentados por vários estudos publicados em revistas de alto valor científico[33].

Na tentativa de obter uma correlação entre as variações nas dosagens séricas da cistatina C e da creatinina entre os grupos estudados e a intervenção ou não entre eles, utilizamos testes estatísticos individuais, curvas de dispersão e também análise com índice de concordância direta, e em nenhum desses conseguimos mostrar uma correlação estatisticamente significativa entre esses dois biomarcadores para o diagnóstico da CIAKI neste ensaio clínico. Ou seja, nossos dados diferem de alguns estudos que mostram que a dosagem sérica da cistatina C é um biomarcador mais precoce do que a dosagem sérica da creatinina para esse tipo de lesão renal.[25,30,35]

Os achados deste estudo possuem implicações relevantes para a prática clínica, especialmente considerando o grande número de exames contrastados realizados em todo o mundo. Apesar dos avanços no conhecimento sobre a lesão renal aguda induzida por contraste (CIAKI), muitos aspectos relacionados à sua fisiopatologia, diagnóstico precoce e estratégias preventivas ainda não estão completamente elucidados. Apesar da utilização de delineamentos metodológicos adequados e análises estatísticas consistentes, como no presente estudo, ainda se observam divergências relevantes na literatura quanto à efetividade das estratégias preventivas e à acurácia de diferentes biomarcadores na detecção precoce da CIAKI.

O presente estudo reconhece algumas limitações metodológicas que, embora não comprometam a validade interna dos achados, devem ser consideradas para a adequada interpretação e generalização dos resultados.

1-) **Tamanho amostral pequeno:** o tamanho amostral, especialmente nos subgrupos com função renal terminal (TFG < 30ml/min/1,73m^2) foi inferior ao ideal. Isso se deve a dificuldade operacional e ética em submeter esses pacientes a procedimentos contrastados, o que limitou a inclusão nesse estrato. Ainda assim, o dimensionamento da amostra total foi previamente

calculado com base em poder estatístico adequado, e os achados no grupo controle apresentaram significância estatística robusta.

2-) **Definição histórica de CIAKI** com creatinina, ao invés da definição pelo KDIGO: a utilização de uma definição histórica de lesão renal aguda induzida por contraste (CIAKI), baseada na variação da creatinina sérica, pode ter influenciado a sensibilidade diagnóstica. Essa escolha se justificou pela ampla definição na prática clínica, inclusive por diretrizes de muitas especialidades, e por sua comparabilidade com a literatura. Contudo, reconhece-se que a definição do KDIGO atualmente é a mais aceita para estudos científicos, o que pode ter impactado a análise de concordância entre biomarcadores.

3-) **Associação NAC + estatina** que impede o isolamento do efeito individual de cada droga: essa decisão foi tomada com base em evidências que apontam sinergismo potencial entre as substâncias e na intenção de aproximar o protocolo de cenários clínicos reais, em que essas combinações são utilizadas[24].

Pesquisas futuras devem se concentrar no aperfeiçoamento do conhecimento sobre a fisiopatologia da CIAKI, no desenvolvimento de métodos diagnósticos mais precoces e específicos e na identificação de fármacos com eficácia comprovada na prevenção dessa condição. Dada sua relevância clínica, a CIAKI continua a representar um desafio significativo para médicos e pesquisadores, exigindo um aprofundamento contínuo da investigação científica nesta área.

7. Conclusão

A administração de altas doses de estatinas associadas à N-acetilcisteína (NAC) demonstrou uma redução estatisticamente significativa da incidência de CIAKI em pacientes com função renal preservada, quando a lesão foi avaliada por meio da dosagem sérica de cistatina C. No entanto, essa associação não foi observada em pacientes com função renal intermediária ou terminal, independentemente do biomarcador utilizado.

Portanto, para a melhoria na detecção e prevenção da CIAKI em pacientes submetidos a procedimentos contrastados acreditamos que deverão ser considerados múltiplos fatores, incluindo a função renal basal do paciente, a escolha do biomarcador mais adequado e critérios diagnósticos mais precisos. Talvez com a introdução dos novos biomarcadores de lesão renal, e com o avanço

no conhecimento da fisiopatologia da CIAKI, poderemos aí sim avaliar e sugerir protocolos de prevenção que realmente irão beneficiar milhares de pessoas.

8. Referências

1. Azzalini L, Kalra S. Contrast-Induced Acute Kidney Injury-Definitions, Epidemiology, and Implications. *Interv Cardiol Clin*. 2020;9(3):299-309. doi:10.1016/j.iccl.2020.02.001

2. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2002;39(5):930-936. doi:10.1053/ajkd.2002.32766

3. Morcos SK. Prevention of contrast media-induced nephrotoxicity after angiographic procedures. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2005;16(1):13-23. doi:10.1097/01.RVI.0000145224.02920.C2

4. Scharnweber T, Alhilali L, Fakhran S. Contrast-Induced Acute Kidney Injury: Pathophysiology, Manifestations, Prevention, and Management. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2017;25(4):743-753. doi:10.1016/j.mric.2017.06.012

5. Yang JS, Peng YR, Tsai SC, et al. The molecular mechanism of contrast-induced nephropathy (CIN) and its link to in vitro studies on iodinated contrast media (CM). *BioMedicine*. 2018;8(1):1. doi:10.1051/bmdcn/2018080101

6. Eng J, Wilson RF, Subramaniam RM, et al. Comparative Effect of Contrast Media Type on the Incidence of Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;164(6):417-424. doi:10.7326/M15-1402

7. 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(4):692-699. doi:10.1016/j.jacc.2006.02.073

8. Zhao F, Lei R, Yang SK, et al. Comparative effect of iso-osmolar versus low-osmolar contrast media on the incidence of contrast-induced acute kidney injury in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc*. 2019;19(1):38. doi:10.1186/s40644-019-0224-6

9. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl*. 2006;(100):S11-15. doi:10.1038/sj.ki.5000368

10. Wilhelm-Leen E, Montez-Rath ME, Chertow G. Estimating the Risk of Radiocontrast-Associated Nephropathy. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2017;28(2):653-659. doi:10.1681/ASN.2016010021

11. Hinson JS, Ehmann MR, Fine DM, et al. Risk of Acute Kidney Injury After Intravenous Contrast Media Administration. *Ann Emerg Med*. 2017;69(5):577-586.e4. doi:10.1016/j.annemergmed.2016.11.021

12. Chen R, Kumar S, Timmis A, Feder G, Yaqoob MM, Hemingway H. Comparison of the relation between renal impairment, angiographic coronary artery disease, and long-term mortality in women versus men. *Am J Cardiol*. 2006;97(5):630-632. doi:10.1016/j.amjcard.2005.09.102

13. Toso A, Leoncini M, Maioli M, et al. Relationship between inflammation and benefits of early high-dose rosuvastatin on contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome: the pathophysiological link in the PRATO-ACS study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy on Contrast-Induced Nephropathy and Myocardial Damage in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Coronary Intervention). *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(12):1421-1429. doi:10.1016/j.jcin.2014.06.023

14. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *AJR Am J Roentgenol*. 1991;157(1):49-58. doi:10.2214/ajr.157.1.2048539

15. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med*. 1989;320(3):143-149. doi:10.1056/NEJM198901193200303

16. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(7):1393-1399. doi:10.1016/j.jacc.2004.06.068

17. Nallamothu BK, Shojania KG, Saint S, et al. Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis. *Am J Med*. 2004;117(12):938-947. doi:10.1016/j.amjmed.2004.06.046

18. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(19):2328-2334. doi:10.1001/jama.291.19.2328

19. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int*. 1995;47(1):254-261. doi:10.1038/ki.1995.32

20. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology*. 1993;188(1):171-178. doi:10.1148/radiology.188.1.8511292

21. Barbieri L, Verdoia M, Schaffer A, Nardin M, Marino P, De Luca G. The role of statins in the prevention of contrast induced nephropathy: a meta-analysis of 8 randomized trials. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;38(4):493-502. doi:10.1007/s11239-014-1076-3

22. Kandula P, Shah R, Singh N, Markwell SJ, Bhensdadia N, Navaneethan SD. Statins for prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing non-emergent percutaneous coronary intervention. *Nephrol Carlton Vic*. 2010;15(2):165-170. doi:10.1111/j.1440-1797.2009.01204.x

23. Fernandes DCM, Velasco F, Fernandes LVM, Bertanha M, Sobreira M. Effects of high doses of statins to prevent contrast-induced acute kidney injury, based on cystatin C levels: A meta-analysis. *Sci Prog*. 2025;108(2):368504251344838. doi:10.1177/00368504251344838

24. Weisbord SD, Gallagher M, Kaufman J, et al. Prevention of contrast-induced AKI: a review of published trials and the design of the prevention of serious adverse events following angiography (PRESERVE) trial. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2013;8(9):1618-1631. doi:10.2215/CJN.11161012

25. Briguori C, Visconti G, Rivera NV, et al. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*. 2010;121(19):2117-2122. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.919639

26. D'Amore C, Nuzzo S, Briguori C. Biomarkers of Contrast-Induced Nephropathy:: Which Ones are Clinically Important? *Interv Cardiol Clin*. 2020;9(3):335-344. doi:10.1016/j.iccl.2020.02.004

27. Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons. *Kidney Int*. 2009;75(3):285-294. doi:10.1038/ki.2008.499

28. Chen CT, Chang LY, Chuang CW, et al. Optimal measuring timing of cystatin C for early detection of contrast-induced acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Toxicol Lett*. 2020;318:65-73. doi:10.1016/j.toxlet.2019.10.011

29. Fu N, Liang M, Yang S. High Loading Dose of Atorvastatin for the Prevention of Serum Creatinine and Cystatin C-Based Contrast-Induced Nephropathy Following Percutaneous Coronary Intervention. *Angiology*. 2018;69(8):692-699. doi:10.1177/0003319717750903

30. Alharazy SM, Kong N, Saidin R, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C are early biomarkers of contrast-induced nephropathy after coronary angiography in patients with chronic kidney disease. *Angiology*. 2014;65(5):436-442. doi:10.1177/0003319713483918

31. Quintavalle C, Fiore D, De Micco F, et al. Impact of a high loading dose of atorvastatin on contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*. 2012;126(25):3008-3016. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.103317

32. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, et al. Periprocedural effects of statins on the incidence of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ren Fail*. 2015;37(4):664-671. doi:10.3109/0886022X.2015.1010939

33. Li H, Wang C, Liu C, Li R, Zou M, Cheng G. Efficacy of Short-Term Statin Treatment for the Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Coronary Angiography/Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis of 21 Randomized Controlled Trials. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv*. 2016;16(3):201-219. doi:10.1007/s40256-016-0164-5

34. Maioli M, Toso A, Gallopin M, et al. Preprocedural score for risk of contrast-induced nephropathy in elective coronary angiography and intervention. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md*. 2010;11(6):444-449. doi:10.2459/JCM.0b013e328335227c

35. Beker BM, Corleto MG, Fieiras C, Musso CG. Novel acute kidney injury biomarkers: their characteristics, utility and concerns. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(4):705-713. doi:10.1007/s11255-017-1781-x