



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO
DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Guilherme Marcelino de Miranda

**Nefropatia induzida por contraste em pacientes internados em
hospital quaternário e submetidos a tomografia computadorizada:
estudo de coorte controlado e ajustado por escore de propensão**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Câmpus de Botucatu para obtenção do título de
Mestre em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Daniela Ponce

Botucatu

2021

Guilherme Marcelino de Miranda

Nefropatia induzida por contraste em pacientes internados em hospital quaternário e submetidos a tomografia computadorizada: estudo de coorte controlado e ajustado por escore de propensão

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Daniela Ponce

Botucatu

2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCN. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Miranda, Guilherme Marcelino de.

Nefropatia induzida por contraste em pacientes internados em hospital quaternário e submetidos a tomografia computadorizada : estudo de coorte controlado e ajustado por escore de propensão / Guilherme Marcelino de Miranda. - Botucatu, 2021

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Daniela Ponce

Capes: 40106004

1. Rins - Doenças. 2. Nefropatias. 3. Lesão renal aguda.
4. Tomografia. 5. Meios de contraste (Diagnóstico por imagem).

Palavras-chave: Contraste iodado; Injúria renal aguda; Lesão renal aguda; Nefropatia induzida por contraste; Tomografia computadorizada.

Agradecimentos

À minha família, na pessoa da minha mãe, fonte inesgotável de força e inspiração, porto seguro perene para todas as tormentas.

A Erick, fomentador de todos os meus sonhos e parceiro de uma vida para construí-los.

À Dra. Daniela Ponce, professora orientadora no sentido mais profundo, pela confiança, acessibilidade e ensinamentos no decorrer deste projeto.

Ao Dr. Gustavo Modelli pela generosidade dos ensinamentos compartilhados, essenciais à conclusão deste estudo.

Aos amigos e colegas residentes, aqui representados por Camila, por toda a parceria e tempo gentilmente doado.

Aos mestres da radiologia, lastros da minha formação e inspiração para minha vida profissional.

Aos professores da banca pela disponibilidade.

Resumo

MIRANDA, G. M. **Nefropatia induzida por contraste em pacientes internados em hospital quaternário e submetidos a tomografia computadorizada:** estudo de coorte controlado e ajustado por escore de propensão. 2021. 31 f. Dissertação de mestrado orientado pela Profa. Da. Daniela Ponce (Mestrado Profissional em Medicina) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2021.

Diante de novas evidências conflitantes acerca da prevalência, fatores de risco, prognósticos e mesmo da existência como entidade nosológica da nefropatia induzida por contraste, novos estudos controlados e balanceados são necessários para guiar a prática clínica dos especialistas que lidam com pacientes em risco. Com o objetivo de avaliar a incidência de nefropatia induzida por contraste em pacientes submetidos a tomografia computadorizada com contraste iodado intravenoso e identificar fatores associados a Injúria Renal Aguda e óbito, realizou-se estudo de coorte prospectivo com pacientes adultos internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu submetidos a tomografia com contraste, comparando-os com grupo controle de pacientes submetidos ao mesmo exame sem o uso de contraste. Avaliou-se variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais relevantes aos desfechos injúria renal aguda e óbito. Devido à discrepância entre os grupos, descartaram-se os pacientes em uso de drogas vasoativas e ventilação mecânica e foi aplicado escore de propensão para balanceamento dos grupos para fatores de confusão, sendo usado o método de subclassificação com duas classes. Os pacientes de ambas as classes se mostraram comparáveis aos demais dentro da mesma classe, não havendo discrepância na frequência de variáveis possivelmente confundidoras entre os grupos estudo e controle, à exceção do diagnóstico de internamento hospitalar em uma das subclasses. Em ambas, a frequência de injúria renal aguda e óbito não foi estatisticamente diferente entre os grupos estudo e controle. Os achados deste estudo corroboram os dados mais atuais da literatura, trazendo segurança ao uso bem indicado dos meios de contraste iodados intravenosos nos pacientes com função renal preservada.

Palavras-chave: nefropatia induzida por contraste; contraste iodado; injúria renal aguda; lesão renal aguda; tomografia computadorizada; contraste intravascular.

Abstract

MIRANDA, G. M. **Contrast-induced nephropathy in patients admitted to a quaternary care hospital and undergoing computed tomography:** a propensity score-adjusted, controlled, cohort study. 2021. 31 f. Master's degree dissertation advised by Prof. Daniela Ponce (Master's in Medicine) – Faculty of Medicine of Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2021.

In the light of conflicting new evidence regarding the prevalence, risk factors, prognoses and even the existence as a nosological entity of contrast-induced nephropathy, new controlled and balanced studies are needed to guide the clinical practice of specialists who deal with patients at risk. In order to assess the incidence of contrast-induced nephropathy in patients undergoing computed tomography with intravenous iodinated contrast media and to identify factors associated with acute kidney injury and death, a prospective cohort study was conducted with adult patients admitted to *Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu* submitted to contrast-enhanced tomography, comparing them with a control group of patients who underwent the same exam without contrast media. Demographic, clinical and laboratory variables relevant to the outcomes of acute kidney injury and death were evaluated. Due to the discrepancy between the groups, patients using vasoactive drugs and mechanical ventilation were discarded and Propensity Score matching was applied to balance the groups for confounding factors, using the two-class subclassification method. Patients in both classes were found to be comparable to others in the same class, with no discrepancy in the frequency of possibly confounding variables between the study and control groups, except for the diagnosis of hospitalization in one of the subclasses. In both cases, the frequency of acute kidney injury and death was not statistically different between the study and control groups. The findings of this study ratify the most current data regarding this issue, bringing safety to the well-indicated use of intravenous iodinated contrast media in patients with preserved renal function.

Keywords: contrast-induced nephropathy; iodinated contrast media; acute kidney injury; computed tomography; intravascular contrast media.

Lista de tabelas e figuras

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Frequência e distribuição de variáveis demográficas nos pacientes sem critério de exclusão para o estudo_____ | 19 |
| Tabela 2 - Distribuição dos pacientes incluídos na análise final de acordo com o diagnóstico de internação_____ | 21 |
| Tabela 3 - Frequência de respostas positivas às variáveis categóricas dicotômicas dos pacientes incluídos na análise final_____ | 22 |
| Tabela 4 - Comparação de frequências e médias entre os grupos estudo e controle nas duas subclasses_____ | 23 |
| Figura 1 - Unidades estruturais moleculares básicas dos agentes de contraste iodados atuais_____ | 10 |
| Figura 2 - Propriedades das quatro classes de agentes iodados de contraste_____ | 11 |
| Figura 3 - Formação do grupo amostral após exclusão por fatores estabelecidos no protocolo do estudo_____ | 18 |
| Figura 4 - Distribuição dos pacientes sem critérios de exclusão para o estudo por grupos de diagnósticos_____ | 20 |
| Figura 5 - Formação do grupo amostral incluído na estatística final após exclusão de pacientes em uso de DVA e VM e aplicação do escore de propensão_____ | 21 |
| Quadro 1 - Planilha eletrônica de registro de dados_____ | 16 |

Lista de abreviaturas

| | |
|---------------------------|--|
| ACR | <i>American College of Radiology</i> |
| CI | contraste iodado |
| CKD-EPI | <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i> |
| Cr | Creatinina sérica |
| DCV | doença cardiovascular |
| DM | diabetes mellitus |
| DRC | doença renal crônica |
| DVA | droga vasoativa |
| eTFG | taxa de filtração glomerular estimada |
| HAS | hipertensão arterial sistêmica |
| HCFMB | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu |
| IRA | injúria renal aguda |
| IRA-PC | injúria renal aguda pós-contraste |
| KDIGO | <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i> |
| mg/dl | miligrama por decilitro |
| ml/kg/h | mililitro por quilo por hora |
| ml/min/1,73m ² | mililitros por minuto por 1,73 metro quadrado de superfície corporal |
| mOsm/kg | miliosmoles por quilo |
| mOsm/L | miliosmoles por litro |
| NFK | <i>National Kidney Foundation</i> |
| NIC | nefropatia induzida por contraste |
| pm | picômetros |
| TC | tomografia computadorizada |
| TFG | taxa de filtração glomerular |
| UTI | unidade de terapia intensiva |
| VM | ventilação mecânica |

Sumário

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 9 |
| 1.1 Contexto histórico dos meios de contraste | 9 |
| 1.2 Estrutura química dos meios de contraste | 9 |
| 1.3 Gerações de meios de contraste | 11 |
| 1.4 Evidências iniciais de nefropatia | 12 |
| 1.5 Literatura recente | 13 |
| 1.6 Definição atual e horizontes | 14 |
| 2 OBJETIVOS | 14 |
| 2.1 Objetivo geral | 14 |
| 2.2 Objetivos específicos | 15 |
| 3 MÉTODOS | 15 |
| 3.1 Pacientes | 15 |
| 3.2 Análise estatística inicial | 17 |
| 3.3 Pareamento dos casos | 17 |
| 4 RESULTADOS | 18 |
| 4.1 Análise descritiva dos dados | 18 |
| 4.2 Análise de incidência de IRA entre os grupos | 23 |
| 5 DISCUSSÃO | 25 |
| 6 CONCLUSÃO | 26 |
| REFERÊNCIAS | 28 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 Contexto histórico dos meios de contraste

Os meios de contraste são substâncias usadas em diversas áreas da medicina para aprimorar a visualização de estruturas anatômicas de interesse. Nas modalidades radiológicas que utilizam raios X para obtenção de imagens (radiografia e tomografia, notadamente), elementos com alto número atômico são preferidos pela sua capacidade elevada de atenuar os feixes de radiação, realçando a diferença entre as estruturas que contém este meio de contraste e os tecidos à sua volta.

Ainda no final do século XIX, uma mistura de cal, mercúrio e petróleo foi utilizada para desenvolver o primeiro experimento de angiografia em uma mão amputada (1). Naturalmente, estas substâncias não são seguras para uso em seres humanos vivos, mas o empreendimento serviu para demonstrar que era possível estudar mais do que apenas o contorno dos ossos com os então recém-descobertos raios X. Desta forma, a busca por uma substância mais adequada continuou até que, na década de 1910, observou-se que a urina de pacientes tratados para sífilis com componentes iodados era radiopaca. Isto levou pesquisadores a realizar a primeira cistograma do trato urinário com contraste à base de iodo (2) e, na década seguinte, publicou-se a primeira urografia excretora após administração oral e venosa de contrastes iodados (3).

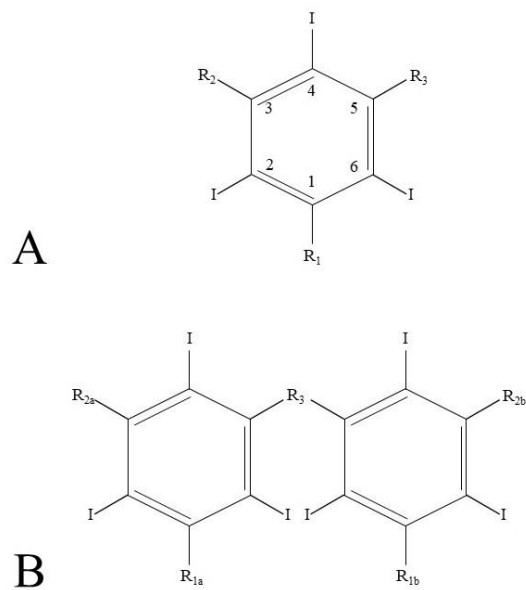
Avanços subsequentes foram feitos nas formulações com o objetivo de deixá-las cada vez mais seguras e toleráveis. Não seria admissível, por exemplo, que as moléculas injetadas na corrente sanguínea liberassem quantidades muito grandes de iodo livre para a circulação, o que poderia levar a repercussões clínicas consideráveis. Agentes fracamente atenuantes também poderiam gerar problemas em razão da necessidade de um volume muito grande de solução para obtenção da opacificação desejada.

1.2 Estrutura química dos meios de contraste

Os meios de contraste iodados atuais partilham um grupo funcional em comum: o anel benzênico tri-iodado (figura 1). Uma vez que o raio atômico do iodo ligado covalentemente é de 133 picômetros (pm) e este cai dentro do espectro de comprimento de onda dos raios X (10-10.000 pm), esta radiação é facilmente atenuada pelos três átomos de iodo na molécula (4). Ademais, a ligação covalente entre os átomos de iodo e o grupo orgânico funcional (benzeno) é muito mais forte e reduz o risco de efeitos tóxicos do iodo livre na circulação em relação aos

sais de iodo usados anteriormente, que muitas vezes apresentam apenas ligações iônicas entre si (5).

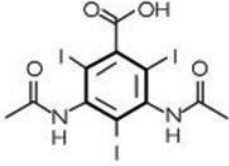
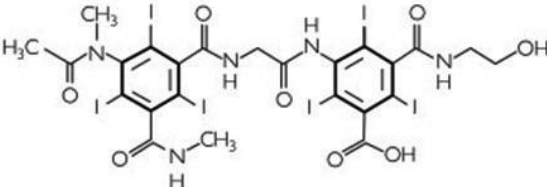
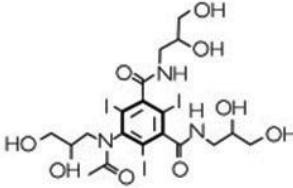
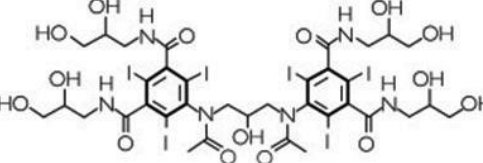
Figura 1 - Unidades estruturais moleculares básicas dos agentes de contraste iodados atuais. A: forma monomérica. B: forma dimérica. Anéis benzênicos têm as posições 2, 4 e 6 substituídas por átomos de iodo. Uma substituição na posição R₁ (ou R_{1a} na forma dimérica) por um grupo carboxila (-COO⁻) resultaria em um composto iônico e, se a substituição for por um grupo funcional diferente, o composto resultante é dito não-iônico. Os demais sítios R podem ser substituídos por outros grupos não-carboxilados para alterar as propriedades químico-biológicas da molécula resultante.



Fonte: Adaptado de Pasternak e Williamson, 2012 (6)

Duas variações químicas resultam em quatro classes de contrastes iodados (figura 2). Os compostos podem ser formados por um anel benzênico tri-iodado (monômeros) ou dois destes ligados por um grupo funcional orgânico (dímeros). Além disto, a tendência iônica é regida pela presença ou não de um grupo carboxila (-COO⁻) contido em uma cadeia lateral (6). Desta forma, as quatro classes possíveis a partir da combinação destas características químicas são: monômero iônico, dímero iônico, monômero não-iônico, dímero não-iônico. Além das já citadas, viscosidade (7) e principalmente osmolalidade são duas outras características de interesse quando se utilizam os agentes iodados de contraste. Naturalmente, as substâncias em cada um dos grupos acima diferem entre si quanto às suas propriedades, aplicabilidade clínica e perfis de toxicidade. Estas variações podem ser ainda mais amplas caso se deseje alterar as três posições não-iodadas do anel benzênico por outras moléculas.

Figura 2 – Propriedades das quatro classes de agentes iodados de contraste

| Ionicidade | Polimerização | Estrutura | Exemplo | Osmolaridade |
|------------|---------------|---|-------------|---------------------|
| Iônico | Monômero |  | Diatrizoato | 1400-2400 mOsm/L |
| Iônico | Dímero |  | Ioxaglate | 600 mOsm/L |
| Não-iônico | Monômero |  | Ioexol | 290-860 mOsm/L |
| Não-iônico | Dímero |  | Iodixanol | 280 mOsm/L |

Fonte: Adaptado de Pasternak e Williamson, 2012 (6)

1.3 Gerações de meios de contraste

Os agentes de contraste atualmente denominados de “primeira geração” constituíam-se de monômeros iônicos hiperosmolares (até 8 vezes a osmolalidade do plasma e, portanto, ≥ 1400 mOsm/kg) e eram associados a um alto risco de reações adversas (8). Acredita-se que a osmolalidade destas substâncias pode levar a toxicidade renal (9), alteração do ritmo e função cardíaca, e promover um desbalanço no *status* hemodinâmico, na medida em que além do volume bruto injetado na circulação, água será transferida osmoticamente do interstício para o meio intravascular, resultando em uma expansão volêmica ainda maior (10). Estas substâncias já não são mais utilizadas de forma intravascular, limitando as vias de administração às formas oral, retal e retrógrada na via urinária, de forma a não expor o meio intravascular aos seus efeitos adversos.

No final da década de 1960 os agentes de “segunda geração” - monômeros hiposmolares (em relação àqueles da geração anterior, com aproximadamente 600-800 mOsm/kg) não-iônicos - já começavam a estar disponíveis para uso clínico. Houve a introdução de moléculas novas nas posições disponíveis do anel benzênico tri-iodado, trazendo melhor

solubilidade em água (8). Estas atualizações resultaram em uma menor incidência de efeitos adversos e melhor tolerabilidade intravascular.

Apenas em 1996 foi introduzido o primeiro agente de “terceira geração”, o iodixanol, um dímero não-iônico iso-osmolar ao plasma (aproximadamente 290 mOsm/kg). Apesar de a osmolalidade inferior presumivelmente reduzir ainda mais os riscos de complicações em relação aos compostos hipo-osmolares, evidência conclusiva a este respeito ainda não foi demonstrada de forma universal (11–13). A nomenclatura utilizada no momento convencionou que os termos primeira, segunda e terceira geração de contrastes podem ser substituídos por compostos hiperosmolares, hipo-osmolares e iso-osmolares, respectivamente, sobretudo na literatura estrangeira (13,14).

1.4 Evidências iniciais de nefropatia

Até onde se sabe, os agentes atualmente disponíveis para uso não sofrem metabolismo considerável no corpo, uma vez que não há evidência de que sejam capazes de atravessar as membranas celulares exceto nas células tubulares proximais do rim sendo, então, eliminados inalterados na urina através de filtração glomerular sem reabsorção tubular significativa (15).

Conforme esperado com qualquer substância exógena que seja inserida no corpo humano, os primeiros relatos de efeitos adversos do uso de contraste iodado (CI) começaram a ser publicados. O mais conhecido e estudado ao longo dos anos tem sido a injúria renal aguda (IRA). Em 1954 Bartels descreveu o primeiro caso de paciente que evoluiu com anúria após uso intravenoso de contraste iodado (16). Desde então as publicações a este respeito se multiplicaram, passando de relatos isolados a séries de casos e estudos de coorte, buscando encontrar a fisiopatologia que explicasse o evento, seus fatores de risco e protetores. A maioria dos fatores de risco eram aqueles já conhecidos por causar lesão renal isoladamente, como diabetes mellitus, hipotensão, uso de drogas nefrotóxicas e disfunção renal prévia (17). Rapidamente, a então denominada nefropatia induzida por contraste (NIC) passou a ser identificada como uma das causas mais comuns de IRA nos pacientes internados e por diversas décadas foi rotulada como a terceira causa mais comum de lesão renal aguda nesta população (18,19).

1.5 Literatura recente

Evidência se acumulou a este respeito até que em 2006 uma revisão de literatura (20) demonstrou que apenas 1% das publicações avaliou o contraste injetado de forma intravenosa – versus injeção intra-arterial – e, dos 3081 estudos incluídos, somente dois usaram grupos controle para comparação. Isto pôs sob questionamento o valor das informações que se tinha até o momento, embora a comunidade médica já tivesse aprendido a agir com cautela exacerbada na prescrição de contraste iodado.

Dois anos mais tarde, um grupo de pesquisadores investigou a flutuação nos níveis de creatinina sérica em pacientes internados que não fizeram uso de meio de contraste (21), e encontrou taxas semelhantes às aquelas de séries publicadas anteriormente relacionadas a NIC. Anos mais tarde, uma meta-análise de séries de pacientes submetidos a angiografia coronariana (22) encontrou que, devido à falha em ajustar indivíduos por comorbidades, a mortalidade atribuível à lesão renal aguda induzida por contraste era superestimada em até 8 vezes, comprometendo ainda mais a validade daqueles estudos.

Apontando na direção de uma mudança de paradigmas, uma meta-análise de 2013 (23) utilizando estudos controlados mostrou que a ocorrência de IRA era mais frequente nos grupos sem uso de contraste, o que seria atribuível a um viés de seleção: os pacientes não eram randomizados, direcionando os que têm mais fatores de risco para IRA para a realização de exames sem contraste. Em sequência, um grupo holandês questionou a eficácia da estratégia de prevenção de NIC com expansão volêmica usando soro fisiológico a 0,9%, associando o grupo que recebeu esta intervenção a igual incidência de IRA, mas com riscos maiores de complicações atribuíveis à hidratação (24).

Novos estudos, inclusive engendrados por nefrologistas, começaram a avaliar a incidência de NIC após estratificação de pacientes por comorbidades e com estes novos modelos não era possível encontrar diferença no risco de desenvolver IRA entre pacientes internados submetidos a tomografia computadorizada (TC) com e sem contraste (25). Ainda que a randomização dos pacientes fosse o ideal para corroborar esta nova evidência, questões éticas e as próprias indicações de cada tipo de exame (contrastado ou não) impedem que estudos nestes moldes sejam realizados, sendo uma barreira que dificilmente será atravessada no futuro, a despeito da constante evolução científica.

1.6 Definição atual e horizontes

Diante das novas evidências acerca do assunto, era necessária uma nova definição para as alterações de função renal ocorridas após o uso de contraste. Neste sentido, o *American College of Radiology* (ACR) em seu manual sobre de meios de contraste (26) definiu Injúria Renal Aguda Pós-Contraste (IRA-PC) como um termo geral utilizado para descrever a deterioração súbita na função renal ocorrida nas 48 horas após a administração intravascular do meio de contraste iodado. Nefropatia Induzida por Contraste, portanto, deve ser utilizada como termo específico para descrever a deterioração súbita na função renal que é causada diretamente pela administração do CI.

Um consenso a respeito do uso de CI em pacientes com doença renal foi emitido em conjunto pela *National Kidney Foundation* (NKF) e ACR este ano (27). Nele são corroboradas as novas definições de IRA-PC e NIC, estabelecendo que o risco para pacientes com doença renal crônica (DRC) avançada é incerto, orientando-se a estratégia de profilaxia com solução salina nos pacientes em vigência de IRA ou taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 30 ml/min/1,73m² que não realizam diálise de manutenção.

Diante de tudo o que foi exposto e da relutância de boa parte da comunidade acadêmica em abraçar as recentes evidências de que a frequência, gravidade e mesmo a ocorrência em si da NIC antigamente tomadas por certas tinham base em trabalhos mal abalizados, nova evidência científica deve ser produzida e repetida até que seja razoável tomá-la como inequívoca. Foi baseado nesta premissa que se delineou o presente estudo, buscando trazer luz à questão da real incidência de NIC em pacientes com função renal preservada.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a incidência de nefropatia induzida por contraste em população de pacientes com função renal basal preservada, internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB) e submetidos a administração intravenosa de contraste iodado (CI) para realização de tomografia computadorizada.

2.2 Objetivos específicos

- Comparar a incidência de NIC nos pacientes internados no HCFMB submetidos a administração endovenosa de CI para realização de TC com aquela em grupo controle de pacientes submetidos a TC durante a internação hospitalar, porém não exposto ao CI.
- Identificar fatores associados ao desenvolvimento de NIC.
- Descrever os desfechos clínicos dos pacientes que evoluíram com NIC e compará-los aos dos pacientes que não desenvolveram nefropatia.
- Analisar fatores prognósticos associados à NIC.
- Propor, diante dos dados obtidos, protocolo para prevenção de NIC nos pacientes hospitalizados que se submeterem a tomografia contrastada.

3 MÉTODOS

3.1 Pacientes

Foi realizado um estudo prospectivo, longitudinal e observacional, avaliando todos os pacientes internados no HCFMB entre setembro de 2019 e abril de 2020 submetidos a TC com contraste durante o internamento. Um grupo controle de pacientes nas mesmas condições, mas submetidos a TC sem contraste também foi estudado. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP em seu parecer 3.525.238 de 22 de agosto de 2019.

Foram excluídos do estudo os pacientes menores de 18 anos, com IRA de qualquer grau e etiologia no momento da realização do exame, portadores de DRC estágio 3 (taxa de filtração glomerular < 60 ml/min/1,73m²) ou superior (28), bem como todos os pacientes submetidos a mais de uma tomografia em período inferior a três dias, caso não fosse constatada alteração de função renal após a primeira TC, ou inferior a 10 dias na presença de alteração de função renal após o exame anterior. Estes tempos foram escolhidos com base na história natural da NIC, em que a instalação se dá em até 72 horas e a resolução em 10 dias (29).

O diagnóstico de IRA foi feito segundo os critérios do *KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury*: aumento na creatinina (Cr) sérica $\geq 0,3$ mg/dl, ou de 1,5 vez de seu valor basal em 72 horas ou débito urinário $< 0,5$ ml/kg/h por pelo menos 6 horas) (30). Não foi adotado o critério de elevação da creatinina em até sete dias devido à definição da própria NIC, comentada acima.

Quadro 1 – Planilha eletrônica de registro de dados

(conclusão)

| Peso | Diagnóstico | Cr pré | Cr 24h | Cr 72h | Cr 10 dias | Local | Drogas | VM | DVA | IRA | T internação | Desfecho |
|------|-------------|--------|--------|--------|------------|-------|--------|----|-----|-----|--------------|----------|
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |

3.2 Análise estatística inicial

Foi realizado o cálculo do tamanho amostral estimando-se que a proporção de indivíduos com IRA seria 5% maior no grupo submetido à TC com infusão de CI (2% no grupo controle e 7% no grupo estudo) (25,27). Considerando erro alfa de 0,05 e poder de estudo de 80%, seria necessária a inclusão de pelo menos 116 pacientes em cada grupo.

Na estatística descritiva, os dados foram expressos através de médias, desvio padrão, mediana e intervalo interquartílico. Para as variáveis contínuas foram usadas as medidas de tendência central e dispersão: média e desvio padrão para aquelas com distribuição normal e mediana e intervalo interquartil para aquelas de distribuição não-normal. Para as variáveis categóricas foram utilizadas as medidas de frequência, o Teste do Qui-Quadrado e de ANOVA para comparação entre os grupos.

Esta avaliação inicial revelou uma discrepância significativa entre os grupos: os pacientes do grupo controle estavam internados em unidade de terapia intensiva (UTI) com frequência muito maior que os pacientes do grupo estudo e foram mais submetidos à administração de DVA e uso de VM.

3.3 Pareamento dos casos

Diante dos resultados preliminares, optou-se por excluir da análise de dados os pacientes em uso de ventilação mecânica e drogas vasoativas e realizar o pareamento dos casos por escore de propensão, visando uma melhor homogeneidade da amostra.

O ajuste por escore de propensão é um meio de lidar com eventuais vieses de seleção devido à ausência de randomização das covariáveis entre grupos estudo e controle em estudos observacionais. Atentando para fatores de risco possivelmente relacionados ao desfecho de interesse, um modelo de escore de propensão pode ser criado representando a probabilidade de cada indivíduo apresentar o desfecho levando-se em conta os fatores de risco

que ele possui, ignorando-se a variável em estudo (no nosso caso, uso de contraste iodado). Este método simula o processo de randomização destas possíveis variáveis confundidoras, tornando possível a comparação de pacientes com características semelhantes (32).

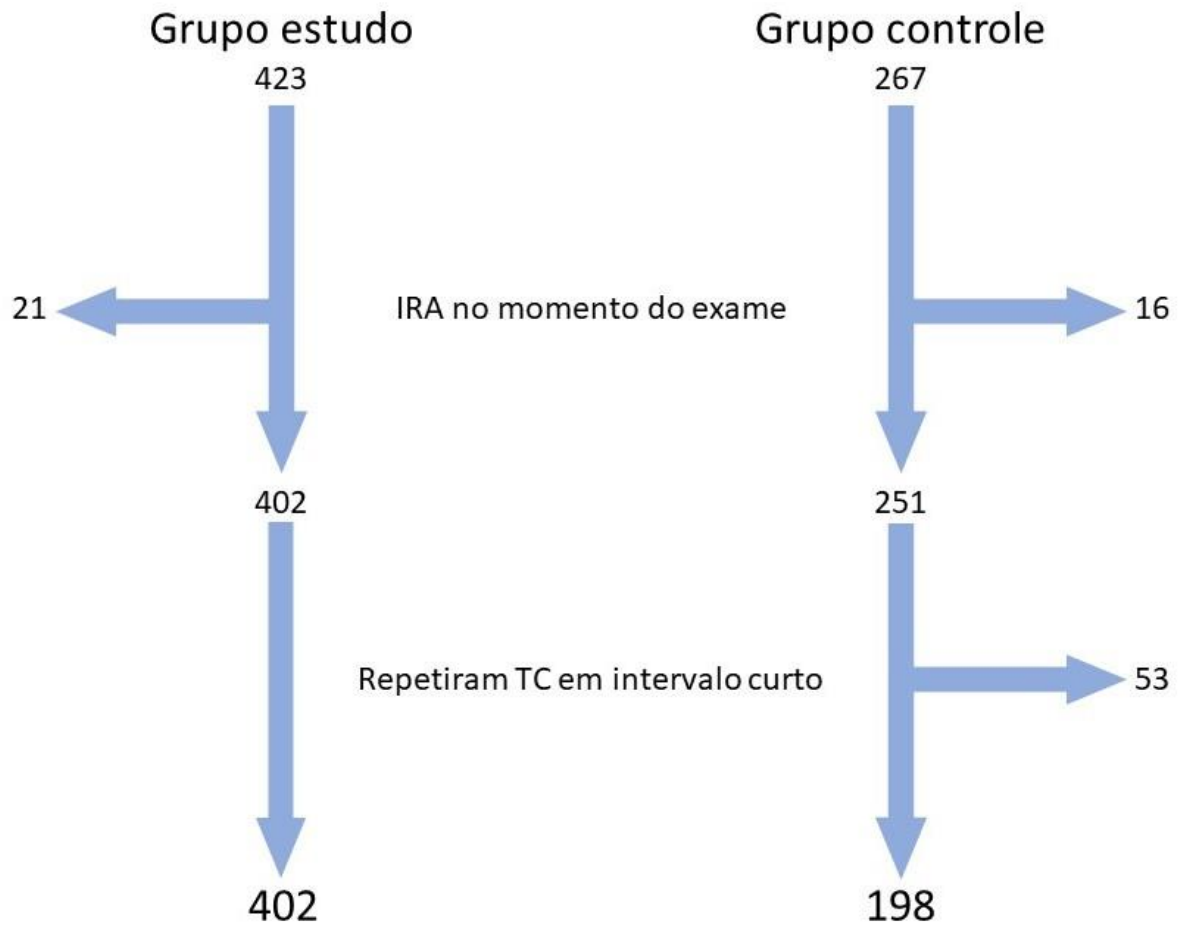
As variáveis possivelmente relacionadas com a presença ou ausência dos desfechos IRA e óbito foram usadas para realizar o cálculo do escore de propensão pelo método de regressão logística, sendo elas: sexo, idade, antecedentes de HAS, DM e DCV (separadamente), uso de diuréticos, diagnóstico da internação, desidratação, medidas de profilaxia para NIC prescritas pelo médico solicitante da TC, uso de drogas nefrotóxicas e valor sérico de creatinina prévio ao exame. Após o cálculo do escore de propensão, o método usado para seleção dos grupos (*matching*) foi o de subclassificação, utilizando dois grupos por apresentarem melhor distribuição dos gráficos de normalidade Q-Q. Foi utilizado o pacote *matchIt* e software R versão 3.4.2. Análises subsequentes foram realizadas nesta nova amostra balanceada com o software IBM SPSS 26.

4 RESULTADOS

4.1 Análise descritiva dos dados

Foram coletados dados de 423 pacientes no grupo estudo e 267 pacientes no grupo controle. Destes, foram excluídos 21 do grupo estudo e 16 do grupo controle por já estarem com IRA no momento do exame e 53 pacientes foram excluídos do grupo controle em razão de terem sido submetidos a novos exames de TC em intervalos incompatíveis com os critérios do estudo (figura 3).

Figura 3 - Formação do grupo amostral após exclusão por fatores estabelecidos no protocolo do estudo



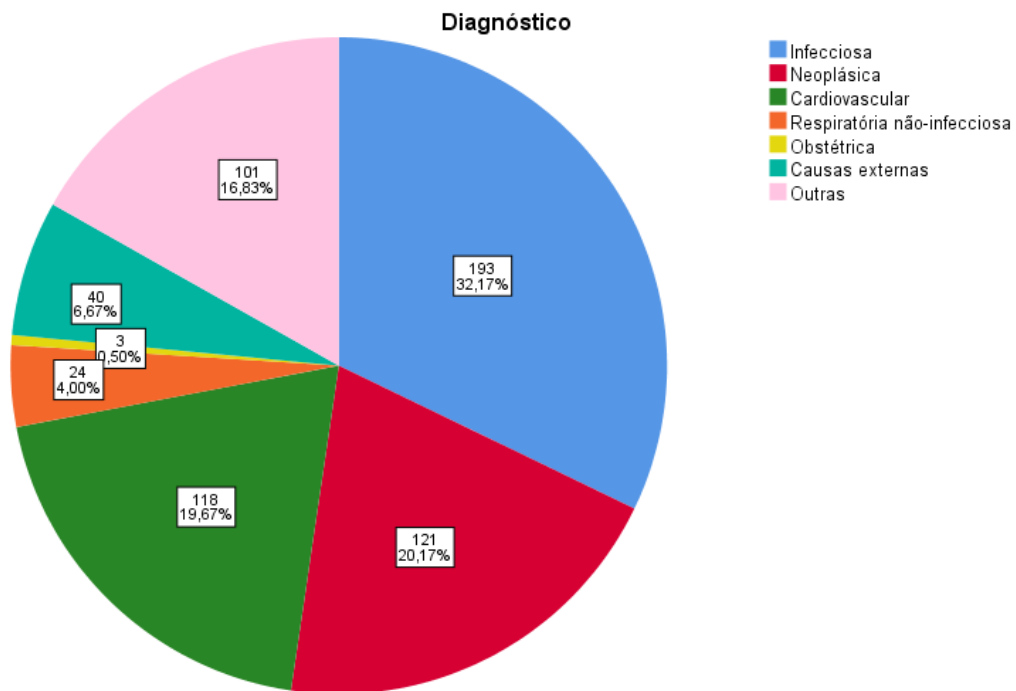
As informações demográficas deste grupo de pacientes estão sintetizadas na tabela 1 e figura 4, abaixo:

Tabela 1 – Frequência e distribuição de variáveis demográficas nos pacientes sem critério de exclusão para o estudo

| Variável analisada | N (%) |
|--|--------------|
| Sexo feminino | 305 (50,8%) |
| Local de internação | |
| Pronto socorro | 345 (57,5%) |
| Enfermaria | 205 (34,2%) |
| UTI | 50 (8,3%) |
| HAS | 279 (46,5%) |
| DM | 143 (23,8%) |
| DCV | 190 (31,7%) |
| Uso de diurético | 194 (32,3%) |
| Desidratação antes do exame | 118 (19,7%) |
| Necessidade de diálise | 10 (1,7%) |
| Estratégias de prevenção de IRA | |
| Solução salina | 68 (11,3%) |
| Solução bicarbonatada | 11 (1,8%) |
| Reação anafilática | 1 (0,2%) |
| Uso de drogas nefrotóxicas | 184 (30,7%) |
| Uso de VM | 129 (21,5%) |
| Uso de DVA | 134 (22,3%) |
| IRA | 91 (15,2%) |
| Óbito | 103 (17,2%) |

UTI = Unidade de Terapia Intensiva; HAS = Hipertensão Arterial Sistêmica; DM = Diabetes Mellitus; DCV = doença cardiovascular; IRA = Injúria Renal Aguda; VM = ventilação mecânica; DVA = drogas vasoativas.

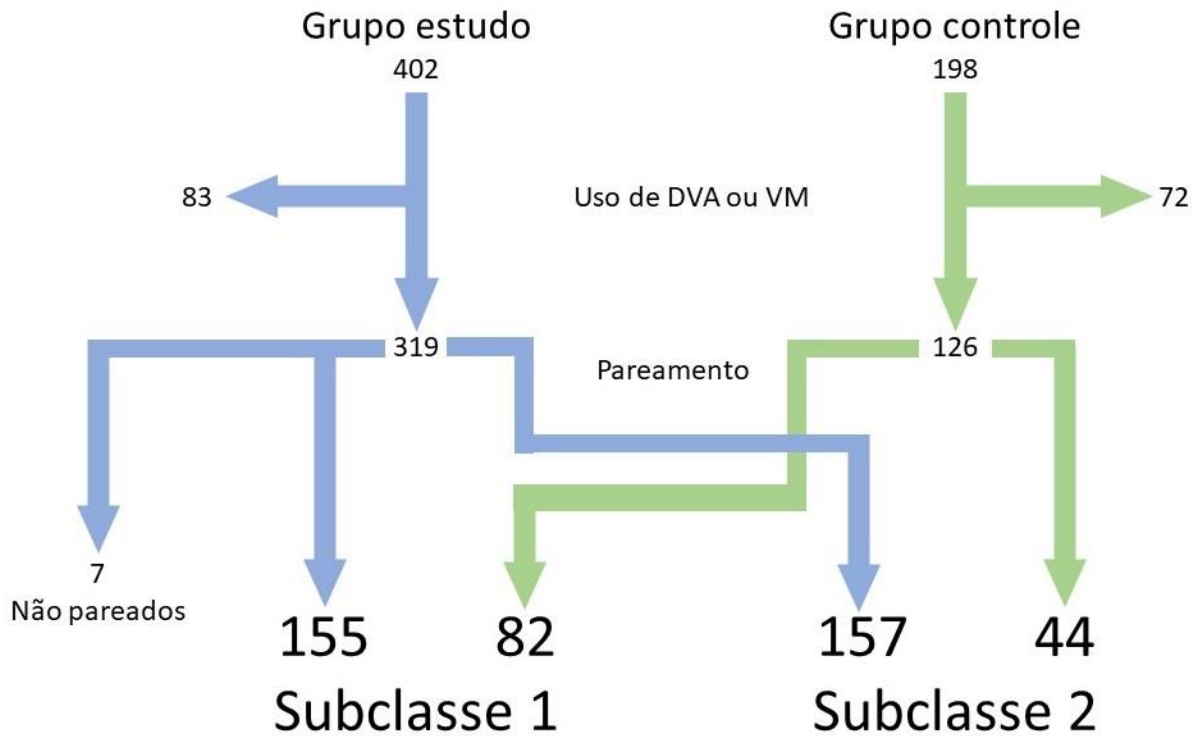
Figura 4 – Distribuição dos pacientes sem critérios de exclusão para o estudo por grupos de diagnósticos



Conforme mencionado previamente, a frequência de pacientes internados em UTI e que fizeram uso de DVA e VM foi muito superior no grupo controle. Uma vez que estas variáveis estão possivelmente relacionadas aos desfechos em estudo, foi decidido pela exclusão dos pacientes em uso de DVA e VM, sendo suprimidos então 83 e 72 pacientes dos grupos estudo e controle, respectivamente.

Como forma de reduzir ulteriormente o efeito de eventuais vieses de seleção, adicionou-se o pareamento dos casos por escore de propensão. Nesta etapa 7 pacientes do grupo estudo foram descartados (casos não-pareados) pelo software utilizado, sendo geradas duas subclasses: subclasse 1, com 82 casos do grupo controle e 155 do grupo estudo; e subclasse 2, com 44 casos do grupo controle e 157 do grupo estudo. Na análise final foram incluídos, portanto, 312 e 126 casos dos grupos estudo e controle, respectivamente (figura 5).

Figura 5 – Formação do grupo amostral incluído na estatística final após exclusão de pacientes em uso de DVA e VM e aplicação do escore de propensão



Dos pacientes incluídos na análise final, 205 (46,8%) eram do sexo masculino e 233 (53,2%) do sexo feminino e suas idades variaram entre 18 e 96 anos, com média de 56,6 anos. Os locais de internação foram pronto socorro, enfermaria ou UTI em frequências respectivas de 61,4%, 38,1% e 0,5%. Os diagnósticos de cada internamento foram agrupados em sete classes diferentes: infecciosa, neoplásica, cardiovascular, causas externas, respiratórias não-infecciosas, obstétricas e outras. As respectivas frequências na amostra estão ilustradas na tabela 2, abaixo:

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes incluídos na análise final de acordo com o diagnóstico de internação
Classes de diagnóstico **N = 438 (100%)**

| | |
|-----------------------------|-------------|
| Infecciosa | 148 (33,7%) |
| Neoplásica | 92 (21,0%) |
| Cardiovascular | 73 (16,7%) |
| Causas externas | 20 (4,6%) |
| Respiratória não-infecciosa | 18 (4,1%) |
| Obstétrica | 3 (0,7%) |
| Outras | 84 (19,2%) |

Em relação às comorbidades dos pacientes, desidratação no momento do exame, ocorrência de reação anafilática, necessidade de uso de diuréticos e drogas nefrotóxicas no período de 3 dias antes ou depois do exame de TC, necessidade de diálise e ocorrência dos desfechos IRA e óbito, as frequências de suas ocorrências estão sintetizadas na tabela 3.

Tabela 3 – Frequência de respostas positivas às variáveis categóricas dicotômicas dos pacientes incluídos na análise final

| Variáveis avaliadas | N (%) |
|---------------------|-------------|
| HAS | 197 (45%) |
| DM | 105 (24%) |
| DCV | 130 (29,7) |
| Desidratação | 81 (18,5%) |
| Reação anafilática | 1 (0,2%) |
| Diuréticos | 125 (28,5%) |
| Drogas nefrotóxicas | 127 (29%) |
| IRA | 46 (10,5%) |
| Diálise | 2 (0,5%) |
| Óbito | 48 (11%) |

HAS = Hipertensão Arterial Sistêmica; DM = Diabetes Mellitus; DCV = doença cardiovascular; IRA = Injúria Renal Aguda.

A respeito das medidas de profilaxia para NIC empregadas, 17 (3,9%) pacientes fizeram uso de 1000 ml de solução salina, 31 (7,1%) receberam 500 ml da mesma solução e 3 (0,7%) receberam solução bicarbonatada.

4.2 Análise de incidência de IRA entre os grupos

Após balanceamento da amostra por escore de propensão, foram geradas duas subclasses de pacientes para comparação. Na subclasse 1, os pacientes eram mais frequentemente do sexo masculino, sem HAS e com idade média mais alta (62 ~ 64 anos), enquanto aqueles da subclasse 2 eram mais frequentemente do sexo feminino, com HAS e com idade média mais baixa (~ 49 anos).

Os pacientes apontados para cada subclasse se mostraram comparáveis aos demais dentro da mesma subclasse, não havendo discrepância de frequência nas variáveis possivelmente confundidoras entre os grupos estudo e controle, à exceção do diagnóstico de internamento na subclasse 1 ($p = 0,011$), devido principalmente às diferenças de frequências de

doenças neoplásicas, infecciosas e “outras causas” entre os grupos estudo e controle nesta subclasse.

Em ambas as subclasses a frequência de IRA e óbito não foi diferente estatisticamente entre os grupos estudo e controle. O menor p valor encontrado para tais desfechos foi na frequência de IRA na subclasse 2, cuja frequência no grupo estudo foi de 12,1% versus 6,8% no grupo controle ($p = 0,321$). Note-se ainda que, na subclasse 1 (maior, com média de idade e de creatinina prévia mais alta), a associação foi inversa, também sem significância estatística ($p = 0,443$). Na tabela 4, abaixo, são transcritos os valores obtidos em cada subclasse de pacientes:

Tabela 4 – Comparação de frequências e médias entre os grupos estudo e controle nas duas subclasses (continua)

| | Subclasse 1 | | | Subclasse 2 | | |
|-------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|----------------------|----------------------|--------------------|
| | Estudo(N=155) | Controle(N=82) | p | Estudo(N=157) | Controle(N=44) | p |
| Sexo masculino | 110 (71.0%) | 61 (74.4%) | 0.576 ¹ | 27 (17.2%) | 7 (15.9%) | 0.840 ¹ |
| Idade méd. (DP) | 61.97 (± 14.7) | 64.19 (± 16.4) | 0.288 ² | 49.22 (± 16.7) | 49.70 (± 16.2) | 0.865 ² |
| HAS | 60 (38.7%) | 32 (39.0%) | 0.962 ¹ | 82 (52.2%) | 23 (52.3%) | 0.996 ¹ |
| DM | 38 (24.5%) | 19 (23.2%) | 0.818 ¹ | 37 (23.6%) | 11 (25.0%) | 0.844 ¹ |
| DCV | 42 (27.1%) | 22 (26.8%) | 0.965 ¹ | 52 (33.1%) | 14 (31.8%) | 0.871 ¹ |
| Uso de diurético | 45 (29.0%) | 25 (30.5%) | 0.815 ¹ | 43 (27.4%) | 12 (27.3%) | 0.988 ¹ |
| Diagnóstico | | | 0.011 ¹ | | | 0.343 ¹ |
| Infecciosa | 52 (33.5%) | 20 (24.4%) | | 60 (38.2%) | 16 (36.4%) | |
| Neoplasia | 45 (29.0%) | 12 (14.6%) | | 31 (19.7%) | 4 (9.1%) | |
| Cardiovascular | 24 (15.5%) | 17 (20.7%) | | 24 (15.3%) | 8 (18.2%) | |
| Respiratória | 4 (2.6%) | 3 (3.7%) | | 9 (5.7%) | 2 (4.5%) | |
| Obstétrica | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | | 3 (1.9%) | 0 (0.0%) | |
| Externas | 6 (3.9%) | 10 (12.2%) | | 2 (1.3%) | 2 (4.5%) | |
| Outras | 24 (15.5%) | 20 (24.4%) | | 28 (17.8%) | 12 (27.3%) | |
| Desidratação | 23 (14.8%) | 13 (15.9%) | 0.836 ¹ | 36 (22.9%) | 9 (20.5%) | 0.728 ¹ |
| Solução salina | | | 0.321 ¹ | | | 0.856 ¹ |
| Ausente | 142 (91.6%) | 70 (85.4%) | | 138 (87.9%) | 40 (90.9%) | |
| 1000ml | 6 (3.9%) | 5 (6.1%) | | 5 (3.2%) | 1 (2.3%) | |
| 500ml | 7 (4.5%) | 7 (8.5%) | | 14 (8.9%) | 3 (6.8%) | |
| Bicarbonato | 2 (1.3%) | 0 (0.0%) | 0.302 ¹ | 0 (0.0%) | 1 (2.3%) | 0.058 ¹ |
| Alergia | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | | 1 (0.6%) | 0 (0.0%) | 0.596 ¹ |
| Drog. nefrot. | 48 (31.0%) | 22 (26.8%) | 0.506 ¹ | 43 (27.4%) | 14 (31.8%) | 0.565 ¹ |

Tabela 4 – Comparação de frequências e médias entre os grupos estudo e controle nas duas subclasses

| | | | | | | (conclusão) |
|------------------------|----------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|
| Cr. prév. (DP) | 0.74 (± 0.2) | 0.73 (± 0.2) | 0.645 ² | 0.68 (± 0.2) | 0.69 (± 0.2) | 0.693 ² |
| eTFG prév. (DP) | 98.97 (± 21.3) | 100.45 (± 28.5) | 0.652 ² | 104.89 (± 25.0) | 102.84 (± 26.4) | 0.635 ² |
| Óbito | 18 (11.6%) | 12 (14.6%) | 0.506 ¹ | 13 (8.3%) | 5 (11.4%) | 0.527 ¹ |
| IRA | 14 (9.0%) | 10 (12.2%) | 0.443 ¹ | 19 (12.1%) | 3 (6.8%) | 0.321 ¹ |

1 = Qui-Quadrado de Pearson; 2 = ANOVA; DP = desvio-padrão; Idade med. = idade média; HAS = Hipertensão Arterial Sistêmica; DM = Diabetes Mellitus; DCV = doença cardiovascular; Drog. Nefrot. = drogas nefrotóxicas; Cr. prév. = creatinina prévia média; IRA = Injúria Renal Aguda

5 DISCUSSÃO

Neste trabalho, estudando-se pacientes com função renal basal preservada e sem IRA, não foi possível encontrar relação entre o uso de contraste iodado e a deterioração na função renal ou aumento na frequência de óbitos.

Como se pode confirmar na literatura mais atual (33–35), o desenvolvimento de IRA parece estar muito mais associado às condições prévias dos pacientes (múltiplas comorbidades, afecções que motivam o internamento e a solicitação de exames de imagem, instabilidade hemodinâmica, desidratação e uso de drogas nefrotóxicas, entre outros) do que à toxicidade causada pelo meio de contraste em si, de forma que a maioria dos estudos e *guidelines* considera segura a administração de contraste a pacientes com eTFG > 45 ml/min/1,73m² (26,27,29,36,37) e já surgem alguns questionando o seu risco mesmo em pacientes com nefropatia avançada (38–41).

Os cálculos iniciais apontaram a realização mensal de aproximadamente 981 exames de TC em pacientes internados no HCFMB (sendo 385 com infusão de contraste e 596 sem a mesma) e a estimativa inicial era de que 40% dos pacientes teriam critérios de exclusão para o estudo.

No decorrer da coleta, entretanto, foi percebido que aproximadamente 91% dos pacientes apresentaram critérios de exclusão, sendo o principal deles a falta de exames de creatinina sérica nos intervalos estipulados pelos critérios do estudo, seguido do exame de TC realizado na vigência de IRA ou DRC a partir do estágio 3. Este fato, associado à redução abrupta do número de exames realizados a partir de março de 2020, reduziu o tamanho amostral final, embora ainda acima do mínimo calculado à época do delineamento do estudo.

Outra importante dificuldade encontrada durante o estudo foi o balanceamento dos grupos estudados e isto acabou por reduzir sobremaneira o tamanho final da amostra avaliada. Ficou evidente desde o início da coleta de dados que os pacientes que eram submetidos à TC

sem CI tinham em geral um estado clínico pior, estando mais frequentemente internados em UTI e precisando de DVA e VM. Esta limitação não é incomum em estudos deste tipo (25,38,42–44) e é explicada pelo próprio fato de que a equipe assistente costuma ter mais cautela na prescrição de contraste quando outros fatores de risco para o desenvolvimento de IRA estão presentes em um paciente que se planeja submeter à realização de exames de imagem. Devido ao número de pacientes em condições clínicas desfavoráveis ser desproporcionalmente alto em apenas um dos grupos, o pareamento simples por escore de propensão não foi capaz de balancear os grupos inicialmente, demandando que fossem excluídos os pacientes mais graves antes que um pareamento eficaz pudesse ser alcançado.

Deve-se levar em consideração, ainda, que o estudo descartou pacientes com DRC em estágio 3 ou superior, bem como aqueles em vigência de insulto renal agudo de qualquer etiologia. A segurança do uso do meio de contraste nestes subgrupos de pacientes é alvo de debate constante e de grande importância pela frequência com que as equipes assistentes se deparam com o dilema entre preservar função renal e realizar diagnósticos precisos com a ajuda do CI. Estudos futuros com atenção neste problema específico terão grande impacto na prática clínica e ajudarão a corroborar a cautela no momento da solicitação dos exames ou certificarão que esta preocupação não tem fundamento científico. Subgrupos específicos de pacientes sob risco de nefropatia, como portadores de DM ou insuficiência cardíaca também podem ser beneficiados com estudos direcionados para estas populações.

A despeito destas limitações, o modelo foi capaz de comparar a incidência de IRA e óbito entre os dois grupos estudados, não encontrando diferença significativa entre ambos. Estes dados corroboram os achados mais recentes em diferentes estudos controlados e balanceados por fatores de risco, trazendo evidência empírica adicional acerca da segurança do uso dos meios de contraste iodados atualmente disponíveis para uso clínico.

Naturalmente, uma vez que se tenta refutar uma noção já enraizada na prática clínica de muitos colegas e com ampla comprovação científica prévia – embora nas condições já discutidas acima – estudos subsequentes devem corroborar a hipótese que se apresenta, preferivelmente com modelos modernos e adequados à questão a que se propõem estudar.

6 CONCLUSÃO

Após investigação científica usando as ferramentas metodológicas adequadas atualmente para o estudo do problema em questão, pode-se afirmar que o uso endovenoso de

contraste iodado não induz nefropatia e não aumenta o risco de óbito em pacientes com função renal preservada (TFG > 60 ml/min/1,73m²). Estes achados devem ser aplicados, em conjunto com boa parte da evidência científica atual, para dar ao médico assistente segurança no momento de prescrever a substância em questão. Os achados não devem, todavia, ser extrapolados para outras populações de pacientes - notadamente nefropatas - até que se tenha razoável confiança de que, neles, os mesmos resultados são esperados.

REFERÊNCIAS

1. Haschek E, Lindenthal OT. A contribution to the practical use of photography according to Röntgen. *Wien Klin Wochenschr.* 23 de janeiro de 1896;9(4):63–4.
2. Kelly H, Lewis R. Silver Iodide Emulsion - a new medium for skiagraphy of the urinary tract. *Surg Gynecol Obstet.* 1913;16:707–8.
3. Osborne E, Sutherland C, Scholl A, Rowntree L. Roentgenography of urinary tract during excretion of sodium iodid. *J Am Med Assoc.* 10 de fevereiro de 1923;80(6):368–73.
4. Dean JA, Lange NA, organizadores. *Lange's handbook of chemistry.* 15. ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1999. 1291 p. (McGraw-Hill handbooks).
5. Grainger RG. Intravascular contrast media—the past, the present and the future. Mackenzie Davidson Memorial Lecture, April 1981. *Br J Radiol.* janeiro de 1982;55(649):1–18.
6. Pasternak JJ, Williamson EE. Clinical Pharmacology, Uses, and Adverse Reactions of Iodinated Contrast Agents: A Primer for the Non-radiologist. *Mayo Clin Proc.* abril de 2012;87(4):390–402.
7. Sakellariou S, Li W, Paul MC, Roditi G. Rôle of contrast media viscosity in altering vessel wall shear stress and relation to the risk of contrast extravasations. *Med Eng Phys.* 1º de dezembro de 2016;38(12):1426–33.
8. Spampinato MV, Abid A, Matheus MG. Current Radiographic Iodinated Contrast Agents. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* novembro de 2017;25(4):697–704.
9. Ribeiro L, De Assunção E Silva F, Kurihara RS, Schor N, Suemitsu Higa E. Evaluation of the nitric oxide production in rat renal artery smooth muscle cells culture exposed to radiocontrast agents. *Kidney Int.* fevereiro de 2004;65(2):589–96.
10. Hossain M, Costanzo E, Cosentino J, Patel C, Qaisar H, Singh V, et al. Contrast-Induced nephropathy: Pathophysiology, risk factors, and prevention. *Saudi J Kidney Dis Transplant.* 2018;29(1):1.
11. Widmark JM. Imaging-Related Medications: A Class Overview. *Bayl Univ Med Cent Proc.* outubro de 2007;20(4):408–17.
12. Eng J, Wilson RF, Subramaniam RM, Zhang A, Suarez-Cuervo C, Turban S, et al. Comparative Effect of Contrast Media Type on the Incidence of Contrast-Induced Nephropathy. *Ann Intern Med.* 2 de fevereiro de 2016;164(6):417–24.
13. Lohani S, Rudnick MR. Contrast Media—Different Types of Contrast Media, Their History, Chemical Properties, and Relative Nephrotoxicity. *Interv Cardiol Clin.* julho de 2020;9(3):279–92.
14. Luk L, Steinman J, Newhouse JH. Intravenous Contrast-Induced Nephropathy—The Rise and Fall of a Threatening Idea. *Adv Chronic Kidney Dis.* maio de 2017;24(3):169–75.
15. Katzberg RW. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology.* agosto de 1997;204(2):297–312.

16. Bartels ED, Brun GC, Gammeltoft A, Gjørup PA. Acute anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis. *Acta Med Scand.* 1954;150(4):297–302.
17. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, et al. Risk Prediction of Contrast-Induced Nephropathy. *Am J Cardiol.* setembro de 2006;98(6):27–36.
18. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: A prospective study. *Am J Med.* 1º de fevereiro de 1983;74(2):243–8.
19. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* maio de 2002;39(5):930–6.
20. Rao QA, Newhouse JH. Risk of Nephropathy after Intravenous Administration of Contrast Material: A Critical Literature Analysis. *Radiology.* maio de 2006;239(2):392–7.
21. Newhouse JH, Kho D, Rao QA, Starren J. Frequency of Serum Creatinine Changes in the Absence of Iodinated Contrast Material: Implications for Studies of Contrast Nephrotoxicity. *Am J Roentgenol.* agosto de 2008;191(2):376–82.
22. James MT, Samuel SM, Manning MA, Tonelli M, Ghali WA, Faris P, et al. Contrast-Induced Acute Kidney Injury and Risk of Adverse Clinical Outcomes After Coronary Angiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Interv.* fevereiro de 2013;6(1):37–43.
23. McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, Williamson EE, Katzberg RW, Murad MH, et al. Frequency of Acute Kidney Injury Following Intravenous Contrast Medium Administration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology.* abril de 2013;267(1):119–28.
24. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, Essers BA, Janssen MM, Vermeeren MA, et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet.* abril de 2017;389(10076):1312–22.
25. Wilhelm-Leen E, Montez-Rath ME, Chertow G. Estimating the Risk of Radiocontrast-Associated Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* fevereiro de 2017;28(2):653–9.
26. American College of Radiology, Committee on Drugs and Contrast Media. ACR manual on contrast media [Internet]. 2015 [citado 20 de julho de 2020]. Disponível em: http://www.acr.org/~link.aspx?_id=29C40D1FE0EC4E5EAB6861BD213793E5&_z=z
27. Davenport MS, Perazella MA, Yee J, Dillman JR, Fine D, McDonald RJ, et al. Use of Intravenous Iodinated Contrast Media in Patients with Kidney Disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. *Radiology.* março de 2020;294(3):660–8.
28. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* janeiro de 2013;3(1):163.
29. European Society of Urogenital Radiology. ESUR Guidelines on Contrast Agents [Internet]. 2018 mar p. 46. Disponível em: http://www.esur.org/fileadmin/content/2019/ESUR_Guidelines_10.0_Final_Version.pdf
30. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* março de 2012;2(1):1.

31. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 5 de maio de 2009;150(9):604–12.
32. Ho DE, Imai K, King G, Stuart EA. MatchIt: Nonparametric Preprocessing for Parametric Causal Inference. *J Stat Softw [Internet].* 2011 [citado 31 de janeiro de 2021];42(8). Disponível em: <http://www.jstatsoft.org/v42/i08/>
33. Hodgson LE, Sarnowski A, Roderick PJ, Dimitrov BD, Venn RM, Forni LG. Systematic review of prognostic prediction models for acute kidney injury (AKI) in general hospital populations. *BMJ Open [Internet].* 27 de setembro de 2017 [citado 27 de setembro de 2020];7(9). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5623486/>
34. Kobus G, Małyszko J, Bachórzewska-Gajewska H. Acute kidney injury in elderly patients. *Wiadomosci Lek Wars Pol* 1960. 31 de agosto de 2019;72(8):1466–72.
35. Rudnick MR, Leonberg-Yoo AK, Litt HI, Cohen RM, Hilton S, Reese PP. The Controversy of Contrast-Induced Nephropathy With Intravenous Contrast: What Is the Risk? *Am J Kidney Dis.* 1º de janeiro de 2020;75(1):105–13.
36. Muñoz de Bustillo Llorente E, de Miguel Balsa E. Radiological iodinated contrast-induced nephropathy. *Rev Clínica Esp Engl Ed.* outubro de 2019;219(7):403–10.
37. McDonald JS, McDonald RJ, Williamson EE, Kallmes DF, Kashani K. Post-contrast acute kidney injury in intensive care unit patients: a propensity score-adjusted study. *Intensive Care Med.* 1º de junho de 2017;43(6):774–84.
38. McDonald RJ, McDonald JS, Bida JP, Carter RE, Fleming CJ, Misra S, et al. Intravenous Contrast Material–induced Nephropathy: CONTRAST MEDIA. 2013;267(1):14.
39. McDonald RJ, McDonald JS, Carter RE, Hartman RP, Katzberg RW, Kallmes DF, et al. Intravenous Contrast Material Exposure Is Not an Independent Risk Factor for Dialysis or Mortality. *Radiology.* dezembro de 2014;273(3):714–25.
40. McDonald JS, McDonald RJ, Lieske JC, Carter RE, Katzberg RW, Williamson EE, et al. Risk of Acute Kidney Injury, Dialysis, and Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease After Intravenous Contrast Material Exposure. *Mayo Clin Proc.* agosto de 2015;90(8):1046–53.
41. Hinson JS, Ehmann MR, Fine DM, Fishman EK, Toerper MF, Rothman RE, et al. Risk of Acute Kidney Injury After Intravenous Contrast Media Administration. *Ann Emerg Med.* maio de 2017;69(5):577-586.e4.
42. Fählng M, Seeliger E, Patzak A, Persson PB. Understanding and preventing contrast-induced acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* março de 2017;13(3):169–80.
43. McDonald JS, McDonald RJ, Carter RE, Katzberg RW, Kallmes DF, Williamson EE. Risk of Intravenous Contrast Material–mediated Acute Kidney Injury: A Propensity Score–matched Study Stratified by Baseline-estimated Glomerular Filtration Rate. *Radiology.* abril de 2014;271(1):65–73.
44. McDonald JS, McDonald RJ, Williamson EE, Kallmes DF. Is Intravenous Administration of Iodixanol Associated with Increased Risk of Acute Kidney Injury, Dialysis, or Mortality? A Propensity Score–adjusted Study. *Radiology.* novembro de 2017;285(2):414–24.