

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 13/07/2022.



**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

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.