

LANAMAR APARECIDA DE ALMEIDA

**Estudo comparativo entre os meios de contraste
iodixanol e ioversol na indução de nefropatia em
pacientes HIV positivos**

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, para a obtenção do Título de Doutora em Ciências.

Área de Concentração: Infectologia em Saúde Pública

Orientador: Prof. Dr. Augusto César Penalva de Oliveira

São Paulo

2015

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pelo Centro de Documentação – Coordenadoria de Controle de Doenças/SES-SP

©reprodução autorizada pelo autor, desde que citada a fonte

Almeida, Lanamar Aparecida de

Estudo comparativo entre os meios de contraste iodixanol e ioversol na indução de nefropatia em pacientes HIV positivos. - São Paulo, 2015.

Tese (Doutorado em Ciências) - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, 2015.

Área de concentração: Infectologia em Saúde Pública.

Orientador: Prof. Dr. Augusto César Penalva de Oliveira.

Co-orientador: Prof. Dr. Décio Diament

1. HIV.
2. Meios de Contrastes.
3. Nefropatia.
4. Lesão Renal Aguda.
5. Nefropatia Associada ao HIV.
6. Osmolalidade.

SES/CCD/CD-308/15

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, Aparecida e Elson,
pela dedicação, amor e confiança*

*Ao Carlos, pelo apoio, companheirismo e carinho
imensuráveis*

À Ana Carolina e ao Gustavo, por existirem e encherem minha vida de luz

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Augusto Penalva de Oliveira, pela confiança.

Ao Prof. Dr. Décio Diament, pela viabilidade deste estudo e pela generosidade.

Ao Prof. Dr. Mário Flores Barba, pela ajuda constante desde o começo.

Ao Prof. Dr. Nilton José Fernandes Cavalcante, pelo apoio inestimável.

À Dr^a. Tânia Cibele de Almeida Michailowsky, pela colaboração e incentivo.

À Dra . Elizete Kazumi Kinyoshi Suzart Cunha, pela inestimável colaboração.

Aos funcionários de enfermagem do Setor de Radiodiagnóstico, em especial aos Srs. Roberto Castro Ramirez, Vicente Carlos do Carmo e João Batista dos Santos, pela imensa colaboração na coleta dos exames.

À Denise Aratangy Arnaut de Mello Lula, pelo apoio e incentivo.

À Rosa Maria Nascimento Marcusso pelo apoio impagável.

Ao Prof. Paulo Domingues Garbellotto, pelo incentivo.

Aos funcionários do Expediente da Diretoria do Departamento de Apoio Diagnóstico e Terapêutico (DDADT), em especial, as Sras. Elvira Sanchez Colazza, Eliana da Cruz Roza e ao Sr. Claudionor Francisco dos Santos, pelo carinho.

À Diretoria do Serviço de Laboratório Clínico (DSLCL), Profa. Dra. Vera Lucia

*Castilho, Luiza Dias Carreira, Chefe da Seção de Bioquímica e os funcionários:
Gilberto Silva Oliveira Filho, Fátima dos Santos Alonso, Marilde Alves de
Matos, Sergio Luis de Lara Campos, Marilda Andrade Felix Domeneguet,
Luciano Castro, Simone Neves Guedes, Jairo Ribeiro Barbosa, pela
colaboração nas análises dos exames.*

*Aos funcionários da Biblioteca, em especial ao Sr. Marcelo Barbosa e Marcos
Nobre da Silva.*

*Às funcionárias da Diretoria de Divisão Científica (DDC) –Mônica Ferreira Dias
e Margarete Leme Costa Carli, pelo apoio e incentivo.*

Aos pacientes pelo reconhecimento e carinho.

A minha família, pelo estímulo e confiança.

“Para um grande sonho tornar-se realidade a primeira condição é ter uma grande capacidade de sonhar, a segunda é a perseverança, a fé no sonho”.

Desconhecido

Índice

Lista de Abreviaturas

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1. Introdução.....	1
1.1. Nefropatia Induzida por Contraste (NIC).....	2
1.2. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS).....	9
1.3. Efeitos Nefrotóxicos Específicos dos Agentes Antirretrovirais.....	10
1.3.1. Inibidores da Transcriptase Reversa.....	10
1.3.2. Inibidores de Protease (IP).....	11
1.3.3. Inibidores da Entrada do HIV e Inibidor da Fusão.....	12
1.3.4. Inibidores da Integrase.....	12
1.3. Efeitos Nefrotóxicos de Outras Terapias Comumente Usadas no Paciente HIV.....	13
2. Justificativa.....	15
3. Objetivos.....	17
4. Pacientes e Métodos.....	19
4.1. Critérios de Inclusão.....	22
4.2. Critérios de Exclusão.....	23
4.3. Análise Estatística.....	23
5. Resultados.....	24
6. Discussão.....	39
7. Conclusões.....	48
9. Referências.....	50
Anexos.....	

Lista de Abreviaturas

-- semelhante

< - menor

> - maior

3TC – lamivudina

ABC – Abacavir

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

ATV – Atazanavir

AZT – Zidovudina

CIN – contrast-induced nephropathy

C/NIC – Com nefropatia induzida pelo meio de contraste iodado

Ca - Carcinoma

CI-Contraste iodado

Clcr – Clearance de creatinina

COX2- Cicloxigenase 2

CMV - Citomegalovirus

D4T – Estavudina

DDI – Didanosina

DLV – Delavirdina

DRV – Darunavir

EFV – Efavirenz

EROs – espécies reativas de oxigênio

FAPV – Fosamprenavir

FeK – fração de excreção do potássio

FeNa – fração de excreção de sódio

G – grama

g/ml – grama/litro

HAART – High Active Antiretroviral Therapy

HDA – Hormônio anti diurético

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

IC – Intervalo de confiança
INNTR - Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos
INTR – Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos
IDV– Indinavir
IP – Inibidores de protease
IRC – Insuficiência renal crônica
K – Potássio
LEMP - Leucoencefalopatia progressiva multifocal
LVP – Lopinavir
mg/dl – miligrama/decilitro
ml – mililitro
mOsm/Kg – miliosmol/kilograma
N.S. – não significativo.
Na - sódio
NFV – Nelfinavir
NGAL – Neutrophilgelatinase associated lipocalin
NIC-Nefropatia induzida pelo meio de contraste iodado
NTX - Neurotoxoplasmose
NVP – Nevirapina
OATP – Organic Anion Transporting Polypeptide
OR - OddsRatio
RR – Risco relativo
RTV – Ritonavir
S/NIC – Sem nefropatia induzida pelo meio de contraste iodado
SCr – creatinina sérica
SIDA – Síndrome de imunodeficiência adquirida
SSIHAD – Síndrome de secreção inapropriada de hormônio anti diurético
SQV – Saquinavir
T-20 – Enfuvirtida
TARV – Terapia antirretroviral
TB - Tuberculose
TC -Tomografia Computadorizada

TB-Neurotuberculose

TDF – Tenofovir

TEP – Tromboembolismo pulmonar.

TPV – Tipranavir

UNAIDS – Joint United Nations Programme on HIV/AIDS

VS – Verso

X - vezes

Lista de Tabelas

Tabela 1-	Classificação da NIC conforme KDIGO.....	22
Tabela 2-	Frequências das características sócio–demográficas dos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado.....	25
Tabela 3-	Média e desvio padrão das características sócio–demográficas dos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado.....	26
Tabela 4-	Drogas nefrotóxicas, antirretrovirais administrados nos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado....	27
Tabela 5-	Descrição das medicações em uso pelos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado.....	28
Tabela 6-	Comparação da Média e desvio Padrão da dosagem de creatinina sanguínea dos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado, nos grupos com e sem NIC.....	30
Tabela 7-	Comparação da Média e desvio Padrão do clearance da creatinina dos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado, nos grupos com e sem NIC.....	30
Tabela 8-	Comparação da Média e desvio Padrão da dosagem de ureia sanguínea dos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado, nos grupos com e sem NIC.....	31

Tabela 9-	Comparação da Média e desvio Padrão da dosagem do sódio sanguíneo dos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado, nos grupos com e sem NIC.....	31
Tabela 10-	Comparação da Média e desvio Padrão da dosagem do potássio sanguíneo dos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado, nos grupos com e sem NIC.....	32
Tabela 11-	Comparação da Média e desvio Padrão da fração de excreção sódio (FeNa) dos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado, nos grupos com e sem NIC.....	32
Tabela 12-	Comparação da Média e desvio Padrão da fração excreção de potássio dos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado, nos grupos com e sem NIC.....	33
Tabela 13-	Comparação da Média e desvio Padrão do clearance de creatinina entre os meios de contraste iodixanol e ioversol nos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado.....	33
Tabela 14-	Comparação da Média e desvio Padrão da fração de excreção de sódio entre os meios de contraste iodixanol e ioversol nos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado.....	34
Tabela 15-	Comparação da Média e desvio Padrão da fração de potássio entre os meios de contraste iodixanol e ioversol	

	nos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado.....	34
Tabela 16-	Comparação da Média e desvio Padrão da ureia sanguínea entre os meios de contraste iodixanol e ioversol nos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado.....	35
Tabela 17-	Comparação da Média e desvio Padrão de creatinina entre os meios de contraste iodixanol e ioversol nos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado....	35
Tabela 18-	Comparação da Média e desvio Padrão do sódio sanguíneo entre os meios de contraste iodixanol e ioversol nos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado.....	36
Tabela 19-	Comparação da Média e Desvio Padrão do potássio sanguíneo entre os meios de contraste iodixanol e ioversol nos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado.....	36
Tabela 20-	Análise descritiva da NIC nos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado.....	37
Tabela 21-	Análise descritiva da disfunção renal dos 6 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado.....	37

TÍTULO: ESTUDO COMPARATIVO ENTRE OS MEIOS DE CONTRASTE IODIXANOL E IOVERSOL NA INDUÇÃO DE NEFROPATIA EM PACIENTES HIV POSITIVOS

RESUMO

Introdução: Em seu acompanhamento, os pacientes HIV positivos, necessitam de diagnóstico por imagem, geralmente tomografias computadorizadas, com a injeção endovenosa do meio de contraste, expondo-os ao risco de desenvolvimento de nefropatia. Na prevenção e redução dos índices de nefropatia induzida por contraste, a superioridade dos contrastes iso-osmolares sobre os de baixa osmolalidade ainda é controversa.

Objetivos: Verificar a ocorrência de NIC em pacientes HIV positivos internados no Instituto de Infectologia Emílio Ribase comparar a ocorrência com o uso dos meios de contrastes: iodixanol e ioversol.

Pacientes e Métodos: Este estudo foi realizado entre abril de 2010 a março de 2013, com 50 pacientes submetidos à exames de Tomografia Computadorizada (TC) com contraste iodado endovenoso. Foram colhidos sangue e urina para dosagem de creatinina, sódio e potássio antes e após a injeção endovenosa de contraste e foram repetidos 6, 24, 72 horas e sete dias após o procedimento. Foram calculados o clearance de creatinina e frações de excreção de sódio e potássio. A NIC foi classificada conforme “The Kidney Disease Improving Global Outcome Groups” – KDIGO. A variação dos valores dos analitos dosados e calculados foi analisada através da análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas com dois fatores – tempo de evolução e tipo de contraste. As diferenças de proporções foram aferidas pelos teste do Qui-quadrado, assim como foi calculado o risco (RR) de ocorrência de NIC de um contraste em relação ao outro e a razão de chance (OddsRatio) para diversas variáveis em relação a NIC. A diferença entre as médias foi feita pelo teste de Man-Whitney, para variáveis contínuas de distribuição não normal ou desconhecida. O erro alfa foi estabelecido em 5%.

Resultados: Conforme classificação da KDIGO, seis pacientes (12%) desenvolvem nefropatia induzida pelos meios de contraste, sendo cinco no grupo que foi injetado iodixanol (iso-osmolar) e um no grupo que foi injetado ioversol (baixa osmolalidade). Portanto, o meio de contraste, ioversol, de baixa osmolaridade apresentou menos NIC que o contraste iso-osmolar, iodixanol.

Discussão e Conclusão: Houve elevada ocorrência de NIC em pacientes HIV positivos, porém a maioria das disfunções foram leves (Estadio I e II). Não houve diferença significativa na indução de NIC entre os meios de contraste. Todos os pacientes recuperaram função renal após 7 dias.

Palavras-Chaves: Nefropatia induzida por contraste, HIV, meios de contraste iodados

TITLE: COMPARATIVE STUDY ON CONTRAST INDUCED NEPHROPATHY BETWEEN THE CONTRAST MEDIA IODIXANOL AND IOVERSOL IN HIV POSITIVE PATIENTS

ABSTRACT

Introduction: Imaging is commonly used to diagnose and monitor HIV positive patients. Usually CT scans with intravenous contrast injection are performed, exposing the patients to a higher risk of developing nephropathy. On the prevention and rate reduction of contrast induced nephropathy, the superiority of iso-osmolar contrast over the ones with low osmolality is still controversial.

Patients and Methods: This study was conducted from April 2010 to March 2013, and 50 patients underwent Computed Tomography (CT) exams with intravenous iodinated contrast agent. Samples were collected to determine creatinine, sodium and potassium levels (blood) and creatinine clearance (urine) at the day that CT scan was performed: before and after contrast intravenous injection; 6, 24, 72 hours and seven days after contrast intravenous injection. The CIN was ranked according to "The Kidney Disease Improving Global Outcomes Groups" –KDIGO. The variations between the dosed and calculated results were evaluated through 'analysis of variance' (ANOVA) for repeated quantifications with two factors disease progression and type of contrast. The differences in proportions were assessed by the square X (X_2) test, and the relative risk (RR) of CIN occurrence was also calculated considering the use of one contrast versus the other, the Odds Ratio of CIN occurrence was also calculated considering several variables. The difference between average values was calculated through Man-Whitney test, for continuous variables of not normal or unknown distribution. The alpha error was set at 5%.

Objectives: This study aims to determine the incidence of contrast induced nephropathy in HIV positive patients admitted to the Institute of Infectious Diseases Emilio Ribas and the variation using iodixanol and ioversol agents.

Results: Following KDIGO classification, six patients developed contrast induced nephropathy, five in the iodixanol (iso-osmolar) group and one in the ioversol (low osmolality) group. Therefore, Low-osmolar contrast media ioversol was less associated with CIN than iso-osmolar.

Discussion and Conclusion: There was elevated CIN occurrence in HIV positive patients, yet the majority of dysfunctions were minor (stage I or II). CIN rate was not different between both contrast media. Renal function recovered in all patients after 7 days.

Keywords: Contrast medium-induced nephropathy, HIV, iodinated contrast agents

1. INTRODUÇÃO

1.1. Nefropatia Induzida por Contraste (NIC)

Os meios de contraste iodados são substâncias radiodensas capazes de melhorar a definição das imagens obtidas em exames radiológicos¹.

Embora os meios de contraste iodados sejam seguros e amplamente usados, algumas questões estão sendo levantadas em relação à nefropatia induzida por contraste (NIC)².

Os rins excretam, por filtração glomerular, 99% dos agentes de contrastes hidrossolúveis, sendo o restante eliminado pelo fígado, bile, intestino, suor, lágrima e saliva³.

A estrutura básica dos meios de contraste iodados é formada por um anel benzênico (monômeros) ou dois anéis (dímeros), aos quais foram agregados átomos de iodo e grupamentos complementares, onde estão ácidos e substitutos orgânicos. Na molécula, o grupo ácido é substituído por um cátion (Na^+ ou meglumina), dando origem aos meios de contraste ditos “iônicos”, ou por aminas portadoras de grupos hidroxila (radical orgânico), denominando-se, nesse caso, “não iônicos”, que influenciam diretamente na sua toxicidade e excreção⁴.

Todos os meios de contraste iodados utilizados regularmente são muito hidrofílicos, têm baixa lipossolubilidade, peso molecular inferior a 2000 Daltons e pouca afinidade de ligação com proteínas e receptores de membranas. Distribuem-se no espaço extracelular, sem ação farmacológica significativa⁵. A solução pode ter natureza iônica ou não iônica conforme sua estrutura química, mas todas apresentam algumas propriedades que estão relacionadas à concentração do soluto. Essas propriedades estão relacionadas à sua eficácia e segurança, e incluem⁶:

1. Densidade (g/ml): número de átomos de iodo por mililitro de solução.
2. Viscosidade: relacionada com a concentração da solução e com o peso molecular.
3. Osmolalidade: definida pelo número de partículas de uma solução (independentemente de sua carga elétrica ou massa) por unidade de

volume – mOsm/Kg de água. Representa o poder osmótico que a solução exerce sobre as moléculas de água, sendo geralmente influenciado pela concentração, peso molecular, efeitos de associação/dissociação e hidratação da substância química utilizada. Segundo Krause⁷ a osmolalidade tem sido identificada como a característica mais significativa em um meio de contraste, e segundo Kathiol⁸ a osmolalidade do meio de contraste é uma das propriedades físico/química mais importante para a ocorrência de NIC.

Embora os meios de contraste sejam considerados seguros, as indústrias farmacêuticas estão se esforçando na elaboração de um meio de contraste cada vez mais eficaz e seguro.

A evolução dos meios de contraste foi focada na minimização dos efeitos adversos, como eliminação da ionicidade, aumento da hidrossolubilidade, redução da osmolalidade e o aumento do número de átomos de iodo por molécula⁹.

Os meios de contraste são classificados em três categorias baseadas em suas osmolalidades em relação ao plasma sanguíneo: os de alta osmolalidade, de 1500 – 1800 mOsm/kg, representando 5 – 8 vezes maior que a osmolalidade do plasma; os de baixa osmolalidade, de 600-700 mOsm/kg, representando 2 – 3 vezes maior que a osmolalidade do plasma e os iso-osmolares, semelhante ao plasma, ou seja 290 mOsm/kg¹⁰.

A primeira geração dos meios de contraste são os de alta osmolalidade, os de segunda geração são os de baixa osmolalidade. Finalmente, entre os meios de contraste de terceira geração encontramos os iso-osmolares.

Os agentes de baixa osmolalidade mostram-se superiores em seu perfil de segurança, tanto em relação a efeitos adversos durante o exame, como no menor risco de lesão renal. O iodixanol, contraste iso-osmolar apresenta, consistentemente, menos efeitos colaterais de intolerância durante o exame e tem mostrado resultados benéficos, mais ainda em estudo, no que diz respeito à lesão renal¹¹.

A evolução das características dos meios de contraste foi determinante para que o “Contrast Induced Nephropathy Consensus Working Panel” – Painel de Trabalho de Consenso de NIC, afirmasse que o contraste de iso-osmolalidade era o agente menos nefrotóxico disponível para uso intravascular¹⁰.

Esta recomendação também é compartilhada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, segundo ela, os meios de contrastes de alta osmolalidade (>1500 mOsm/Kg) apresentam incidência maior de nefrotoxicidade quando comparados aos de baixa osmolalidade (<700 mOsm/Kg). Recentemente, meios de contrastes de osmolalidade semelhante ao plasma (~300 mOsm/Kg) foram comparados aos de baixa osmolalidade e se mostraram mais seguros, e com benefício mais marcante nos pacientes portadores de insuficiência renal crônica (IRC)¹².

Esses achados demonstram ser vantajosa a utilização de meios de contraste iso-osmolares em pacientes portadores de IRC ou com fatores de risco de sua ocorrência, devendo ser evitado o uso de contraste de maior osmolalidade¹².

A administração de meios de contrastes iso-osmolares se encontra estabelecida como grau de recomendação IIa, nível de evidência A, nas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista¹².

Segundo Morcos et al¹³ a superioridade dos contrastes iso-osmolares sobre os de baixa osmolalidade ainda é controversa, os artigos publicados de estudos clínicos, de relevância, que investigam este assunto demonstram que ainda não há dados definitivos ou conclusivos que indicam a diferença na tolerância renal entre os meios de contraste de baixa osmolalidade e o de iso-osmolalidade.

A NIC é definida como o declínio agudo da função renal que se segue à administração do meio de contraste endovenoso, tendo sido excluídas outras causas¹⁴.

As primeiras 24 horas após a exposição parecem ser cruciais no desenvolvimento da NIC e, na maioria dos pacientes que a desenvolve, o

nível de creatinina começa a subir já nas primeiras 24 horas após a exposição, atinge o pico em 3 a 5 dias e retorno ao basal dentro de 1 a 3 semanas¹⁵.

Uma das definições mais aceita atualmente, consiste de um aumento sérico da creatinina (SCr) ocorrido dentro das primeiras 24 horas após a injeção Intravenosa do meio de contraste até no máximo cinco dias após a aplicação. Esse aumento pode ser expresso em número absoluto (0,5 a 1,0 mg/dl) ou através de porcentagem (25% acima do valor de base)¹⁶. A Sociedade Europeia de Radiologia Urogenital define a NIC, como uma deficiência da função renal, com aumento da creatinina sérica (SCr > 0,5 mg/dl ou 25% acima do valor de base) dentro de três dias após a injeção Intravenosa do meio de contraste, sem outra causa evidente¹⁷.

A incidência da nefropatia induzida pelo meio de contraste (NIC), descrita na literatura é muito variável, dependendo da doença de base dos pacientes avaliados e dos fatores de riscos¹⁶.

Em pacientes com insuficiência renal leve a moderada e diabetes, a incidência de NIC pode variar de 9 até 50% ou mais¹⁸.

A incidência de NIC em pacientes com doença renal pré existente é extremamente elevada, variando de 14 a 55%^{19,20, 21}.

Na população geral a incidência de NIC varia de 0,6-2,3%¹⁵.

Além da pré existência de doença renal e diabetes mellitus de longa data serem os fatores de riscos mais importantes relacionados ao desenvolvimento da nefropatia induzida pelo meio de contraste^{18,19, 20,21}, Bettman et al², acrescentam a desidratação e o uso de medicações nefrotóxicas .

Há algum tempo tem sido reconhecido o aumento do risco de morte em pacientes que desenvolveram nefropatia induzida pelo meio de contraste, conforme diversos estudos na literatura^{22, 23, 24, 25, 26}.

A NIC além de aumentar a mortalidade também está associada a outras situações adversas, tais como: evento cardiovascular tardio após intervenção coronariana percutânea, complicações vasculares e infarto do miocárdio, além do aumento da taxa de permanência hospitalar¹⁶.

Segundo Nash et al.²⁷ o meio de contraste radiológico foi a terceira causa mais comum de insuficiência renal em pacientes hospitalizados, sendo responsável por 11% dos casos.

A incidência da NIC vem diminuindo nos últimos dez anos de aproximadamente 10% para 7%²⁸. Isto é devido à grande conscientização sobre esse problema, com implementação de medidas preventivas e a utilização de meio de contraste iodado menos nefrotóxico. No entanto, muitos casos de NIC continuam a ocorrer por causa do crescente número de procedimentos que requerem o uso de meio de contraste.

Mais de 80 milhões de doses de contraste iodado foram administradas mundialmente, conforme o último registro, realizado em 2003, correspondendo aproximadamente 8 milhões de litros⁹.

A história natural da indução de nefropatia pelos meios de contraste não é completamente conhecida, provavelmente devido à patogênese multifatorial²⁹, devendo-se considerar as seguintes hipóteses: alterações hemodinâmicas por efeito direto do contraste, obstrução intratubular, lesão direta de células tubulares, efeito pré-renal na hipotensão e/ou desidratação e mecanismos imunológicos³⁰.

Segundo Dawson³¹, a alta osmolalidade dos meios de contraste pode participar da patogênese da lesão renal. O aumento de produção de adenosina intra-renal, que é diretamente proporcional à osmolalidade do agente e a presença de endotelina, podem participar do mecanismo de lesão renal (por alterar a bomba de cálcio através da membrana celular). No entanto, a viscosidade dos meios de contraste, também tem sido aventada como uma das propriedades físico/química importante na patogênese da NIC, por aumentar a viscosidade tubular renal, resultando em obstrução tubular e elevação da pressão intersticial⁹.

Entre essas hipóteses, a redução da perfusão renal, causada por um efeito direto do meio de contraste no rim e efeitos tóxicos nas células tubulares, são reconhecidos como os mais importantes fatores de sua gênese⁹. A administração do meio de contraste causa vasoconstrição intrarenal mediada por vários fatores, incluindo endotelina, vasopressina,

cálcio e adenosina, com subsequente redução no fluxo sanguíneo, levando a isquemia, que é mais pronunciada na medula renal³². O processo de redução temporária e localizada do fluxo sanguíneo (isquemia / hipoperfusão/hipóxia) é uma fonte geradora de formação de espécies reativas de oxigênio (EROs)–superóxidos, determinando o desequilíbrio entre a formação desses e a capacidade antioxidante total do organismo, culminando no estresse oxidativo. Os radicais superóxidos podem causar lesão na membrana celular diretamente pela peroxidação lipídica ou por meio de degradação do colágeno intracelular. Os radicais livres de oxigênio promovem alterações no metabolismo de proteínas, carboidratos e lipídios, desagregam os microfilamentos do citoplasma que compõem o “esqueleto” das células e interferem nos mecanismos reguladores dos fluxos de íons através das membranas. Dependendo do tempo de isquemia e/ou hipóxia as lesões teciduais podem ser reversíveis ou irreversíveis. A alta concentração do meio de contraste no lúmen tubular também estimula a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) nas células tubulares levando a necrose das células epiteliais e obstrução tubular, além desencadear e aumentar a produção de angiotensina II e endotelina I induzindo a vasoconstrição e também reduzindo o efeito vasodilatador do óxido nítrico (ON). Outros mecanismos que podem somar-se e interagir para a ocorrência da NIC consistem da precipitação intraluminal de proteínas, redução na produção de óxido nítrico e de fatores imunológicos, situações em que a NIC pode representar uma reação de hipersensibilidade aos meios de contraste e/ou ativar o sistema de complemento³³.

O marcador biológico da NIC mais aceito é dosagem de creatinina; no entanto, em alguns estudos, outros biomarcadores estão sendo dosados para detecção da NIC.

Segundo Machado et al³⁴, o clearance da creatinina, por ser uma medida mais fidedigna do que o valor isolado da creatinina e por ser detectado em disfunções renais insuspeitas, especialmente em indivíduos idosos e de menor peso, deve sempre ser calculado.

Para Barret et al³⁵ em vários casos, existe dificuldade em se avaliar o dano renal após o contraste, uma vez que a dosagem de creatinina sérica e a medida do clearance não parecem refletir de modo confiável as possíveis alterações de função que tenham ocorrido, sendo que a proteinúria e a dosagem de enzimas urinárias parecem ser bons marcadores de lesão.

Segundo Zhang et al³⁶, a cistatina C parece ser um bom marcador preditivo da insuficiência renal aguda, mas ainda não é usada na prática clínica.

Outro novo biomarcador, como a lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (NGAL – neutrophil gelatinase associated lipocalin) não é útil para um melhor diagnóstico da NIC, segundo Valette et al³⁷. Os estudos que testaram a KIM – molécula 1 da injúria renal, são inconsistentes devido ao pequeno número e heterogeneidade entre eles, segundo Shao et al³⁸.

Estratégias para prevenção e redução de risco de NIC continuam sendo um desafio nos dias atuais; Bettmann², em 2004, sugeriu, conforme estudos anteriores que eram promissores, a substituição do meio de contraste por um meio iso-osmolar associado ao uso de N-acetilcisteína e vários regimes de hidratação. Kathioli⁸, em 2006, sugeriu a administração de menor quantidade de volume de contraste iodado, escolha do tipo adequado de contraste e, também, o controle para se evitar uma nova exposição ao produto em um curto período de tempo, geralmente nas primeiras 72h e/ou substituição do exame de tomografia computadorizada com a injeção Intravenosa do meio de contraste por outro método diagnóstico. Além disso, outras medicações e medidas terapêuticas, tais como injeção Intravenosa de bicarbonato de sódio, teofilina, alopurinol, ácido ascórbico e hemodiálise, tem sido propostos. Entretanto, esses medicamentos têm eficácia controversa e a hemodiálise é cara e pouco prática no dia-a-dia. Uma estratégia adequada pode ser a hidratação e suspensão de medicamento nefrotóxico quando possível⁸.

Em 2014, conforme Ludwig³⁹ et al, a melhor prevenção da NIC é a hidratação antes do procedimento, preferível às várias drogas sugeridas na prevenção.

1.2. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)

No diagnóstico e acompanhamento dos pacientes HIV positivos, geralmente portadores de coinfeções, processos neoplásicos, cardiopatias concomitantes e tratamentos frequentemente com drogas nefrotóxicas, necessitam de diagnóstico por imagem, geralmente tomografias computadorizadas, com a injeção Intravenosa do meio de contraste, expondo-os ainda mais ao risco de desenvolvimento de nefropatia.

A nefropatia associada ao HIV é caracterizada por uma perda rápida de função renal o que é observado principalmente nos Afro-Americanos. Os fatores de risco são a predisposição genética (97% Afro-Americanos), o gênero masculino e o consumo de drogas⁴⁰. A maioria dos doentes possui um sistema imunitário deficitário com menos de 100 células T CD4 (apenas 20% têm valores dentro do normal). Foram referidos casos de insuficiência renal associados à infecção aguda pelo HIV. Contudo, parece não haver relação nem com a carga viral nem com a duração da infecção pelo HIV⁴⁰.

Em geral, há clinicamente proteinúria superior a 3,5 g por dia, mas também é possível ocorrer níveis mais baixos. A progressão é rápida e pode levar, em menos de 10 meses, a uma insuficiência renal terminal (diálise)⁴⁰.

As biópsias renais revelam (70%) uma glomerulonefrite esclerosante segmentar focal. No decurso da doença há descrições de alguns casos, confirmados por histologia, de infecção direta da membrana basal do glomérulo pelo HIV⁴¹.

Em 2012, segundo a estimativa da UNAIDS, 35,2 milhões de pessoas estavam vivendo com o vírus da imunodeficiência humana no mundo. – UNAIDS 2013⁴². Este número continua a aumentar como resultado do aumento de sobrevida com o advento da terapia antirretroviral altamente ativa, (HAART, do inglês **H**igh **A**ctive **A**ntiretroviral **T**herapy), que compreende a utilização de três ou mais antirretrovirais concomitantes. Introduzida em 1990, alterou drasticamente o curso da doença. Embora a supressão viral com o HAART tenha reduzido a mortalidade e as infecções

oportunistas em 72%⁴³ e a incidência da doença, o seu uso prolongado pode estar associado a significativa toxicidade⁴⁴. Portadores de HIV que usam antirretrovirais possuem riscos significativamente maiores de desenvolver hipertensão (21,2% VS 15,9%), diabetes (11,5% VS 6,6%), dislipidemia (23,3% VS 17,6%) e infarto agudo do miocárdio (1,11% VS 0,69%) do que pessoas sem HIV. Esses problemas são mais comuns em idosos e pessoas que fazem uso da TARV há muitos anos⁴⁵. Jao & Wyatt⁴⁶, escreveram um artigo de revisão sobre os potenciais efeitos adversos do HAART nos rins, com foco sobre os agentes antirretrovirais que tem associação com lesão renal direta ou através de seus metabólitos. Segundo esses autores o tenofovir tem sido associado com disfunção tubular proximal e insuficiência renal aguda e o indinavir tem sido associado com nefrolitíase e nefrite intersticial.

1.3. Efeitos Nefrotóxicos Específicos dos Agentes Antirretrovirais

1.3.1. Inibidores da Transcriptase Reversa

Os inibidores da transcriptase reversa impedem que o RNA viral se transforme em DNA. Há duas classes: os inibidores da transcriptase reversa análogos (INTR) e não análogos (INNTR). Os análogos inibem a enzima transcriptase reversa por competição pelo substrato ou podem atuar como finalizadores da reação em cadeia de transcrição reversa, inibindo a síntese do DNA viral. Os não análogos não competem com o substrato natural para a ligação à transcriptase reversa do HIV – 1, mas são capazes de inativar diretamente a enzima e podem atuar logo no início da replicação viral, inativando a transcriptase reversa dentro do próprio vírion.

Os nucleotídeos análogos incluem: Abacavir (ABC), Didanosina (DDI), Estavudina (D4T), Lamivudina (3TC), Zidovudina (AZT) e o Tenofovir

(TDF). Os nucleosídeos não análogos incluem: Efavirenz (EFZ), Nevirapina (NVP), Delavirdina (DLV).

Os INTRs são primariamente excretados pelos rins e requerem ajuste de doses em pacientes com redução do clearance de creatinina (Clcr), com exceção aos da classe dos não análogos de nucleotídeos, que são primariamente excretados pelo fígado. Em geral, os INNTRs não são ligados às proteínas plasmáticas e são removidos por hemodiálise⁴⁷.

A excreção renal é feita por filtração glomerular e por secreção tubular, através do epitélio tubular proximal via polipeptídeo transportador de ânions orgânicos (OATP, organic anion transporting polypeptide) e menos frequentemente pela via polipeptídeo transportador de cátion orgânicos na membrana basolateral. Acúmulo substancial dos INTRs por problemas nas vias de transportes, podem causar lesão mitocondrial e toxicidade tubular proximal^{48,49,50,51,52}.

A lamivudina tem sido associada a casos de síndrome de Fanconi – caracterizada por alteração generalizada da função tubular sem que haja afetação da filtração glomerular. A capacidade limitada de transporte e reabsorção dos aminoácidos, glicose, fosfato e bicarbonato leva a perda destes componentes pela urina. Daí resulta hipofosfatemia, hipocalcemia, osteoporose e acidose⁵³. O tenofovir, também está relacionado à nefrotoxicidade na forma de lesão renal aguda, síndrome de Fanconi, diabetes insípido nefrogênico e osteomalácia⁵⁴.

1.3.2. Inibidores de Protease (IP)

Atuam impedindo a clivagem do polipeptídeo precursor viral pela protease e bloqueia a maturação do vírus. Os IP incluem: Atazanavir (ATV), Darunavir (DRV), Indinavir (IDV), Ritonavir (RTV), Fosamprenavir (fAPV), Lopinavir (LPV), Nelfinavir (NFV), Saquinavir (SQV) e Tipranavir (TPV). Em geral, os IPs são primariamente metabolizados no fígado e, portanto, não exibem potencial para nefrotoxicidade. No entanto, com exceção dos agentes

mais novos, tipranavir e darunavir, todos os IP's têm sido associados com urolitíase e entre eles, os mais fortemente associados são o indinavir e o atazanavir. Além disso, o indinavir está relacionado com nefrite intersticial, necrose papilar e atrofia renal⁵⁵. Os fatores de riscos potenciais para os sintomas urológicos do indinavir incluem baixo peso, altas doses, coinfeção com hepatite C e o uso concomitante de trimetoprim-sulfametoxazole⁵⁶.

1.3.3. Inibidores da Entrada do HIV e Inibidor da Fusão

Impedem a entrada do material genético viral pela sua ação do HIV nos linfócitos T CD4. O Enfuvirtida (T-20) não tem sido associado com nefrotoxicidade e não requer ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal crônica⁵⁷. Entretanto, segundo Hasane et al⁵⁸, há casos descritos de glomerulonefrite membranosa proliferativa associada ao uso de enfuvirtida. O maraviroque, o primeiro fármaco de uma nova classe de antirretrovirais, aprovado pelo FDA em 2007 para utilização no tratamento da AIDS, atua como antagonista de receptores CCR5, tendo como alvo os receptores de quimiocina CCR5, presentes nos linfócitos T, as principais células do hospedeiro infectadas pelo HIV^{59, 60}. O maraviroque não tem sido associado com nefrotoxicidade⁵⁸. Entretanto, a eficácia e a toxicidade do uso crônico dos antagonistas de CCR5 ainda não estão estabelecidas e não se sabe os efeitos adversos que o antagonismo das funções fisiológicas de CCR5 poderá causar a longo prazo⁶¹.

1.3.4. Inibidores da Integrase

Uma vez que o material genético do HIV foi convertido em DNA, este DNA viral entra no núcleo, onde se integra ao material genético da célula. A enzima integrase catalisa este processo, permitindo a integração do DNA viral no DNA da célula. O raltegravir não tem sido associado com

nefrotoxicidade⁵⁸. O dolutegravir causa aumento da creatinina sérica através da inibição da via de eliminação de creatinina derivada do músculo através dos túbulos renais proximais. Ao fazê-lo, a creatinina naturalmente se acumula na circulação, dando a aparência de um agravamento da função renal. No entanto, esta inibição, que é similar ao que é encontrado com o trimetoprim dose elevada, e não é uma toxicidade real, mas apenas uma manifestação de efeitos destas drogas sobre a fisiologia renal normal, segundo Samir K. Gupta⁶².

1.3. Efeitos Nefrotóxicos de Outras Terapias Comumente Usadas no Paciente HIV

A despeito da significativa e progressiva redução das doenças definidoras da AIDS e estágio final da AIDS, as infecções oportunistas permanecem comuns. Os efeitos adversos da terapia dessas infecções também afetam os rins e muitas dessas medicações requerem o ajuste de doses ou maior cuidado no monitoramento destes pacientes⁴⁶.

O trimetoprim-sulfametoxazol é largamente usado na profilaxia e tratamento do *Pneumocystis jirovecii* e na profilaxia da toxoplasmose. Hipercalemia e acidose tubular renal têm sido observadas em pacientes com AIDS em tratamento com trimetoprim, que pode causar elevação dos níveis séricos de creatinina e do potássio, por inibir a secreção tubular sem redução da taxa de filtração glomerular. O trimetoprim impede o influxo do sódio através da membrana apical das células tubulares distais, desta forma, reduz a diferença do potencial negativo transluminal, inibindo a secreção de potássio⁶³. O trimetoprim-sulfametoxazol, também potencializa a nefrotoxicidade do Indinavir, que produz vasoconstrição associada à alteração da função tubular, caracterizada por aumento de excreção do sódio⁶⁴, além de causar lesão glomerular e tubular⁶⁵.

Os medicamentos para tratamento da tuberculose são largamente utilizados nos pacientes HIV positivos. Deles, a rifampicina é a mais nefrotóxica, podendo causar nefrite intersticial por depósito de cristais de uratos⁶⁶.

Os aminoglicosídeos podem causar elevação da creatinina em mais de 20% dos pacientes⁶⁷. A nefrotoxicidade da estreptomicina, usada no tratamento alternativo da tuberculose (TB), é induzida principalmente devido à alta concentração do antibiótico nas células dos túbulos proximais dos rins. Estudos revelam que os aminoglicosídeos são absorvidos através de endocitose pelas células epiteliais renais. A megalina, um receptor endocítico abundante encontra-se no lado apical das células dos túbulos renais proximais podem ligar-se ao aminoglicosídeo, sendo crucial para o acúmulo desse medicamento⁶⁸.

A anfotericina é comumente usada no tratamento de diversas infecções fúngicas nos pacientes com AIDS, determinando nefrotoxicidade de grau leve a moderado, incluindo acidose tubular renal e elevação dos níveis séricos de creatinina em mais de 50% dos pacientes em tratamento e, maior risco em concomitância com o uso de outros agentes nefrotóxicos⁶⁹.

O Foscarnet é um pirofosfato análogo usado no tratamento de herpes e citomegalovírus resistentes. A elevação da creatinina sérica ocorre frequentemente e múltiplas anormalidades eletrolíticas, incluindo hipocalcemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia. Cristais de foscarnet têm sido identificados em biópsias renais e acidose tubular renal tem sido descrita. A hidratação Intravenosa pode diminuir o risco de nefrotoxicidade⁷⁰.

2. JUSTIFICATIVA

No diagnóstico e acompanhamento dos pacientes HIV positivos, geralmente portadores de coinfeções, processos neoplásicos, cardiopatias concomitantes e tratamentos frequentemente com drogas nefrotóxicas, necessitam de diagnóstico por imagem, geralmente tomografias computadorizadas, com a injeção endovenosa do meio de contraste, expondo-os ainda mais ao risco de desenvolvimento de nefropatia.

O Serviço de Tomografia Computadorizada do Instituto de Infectologia “Emílio Ribas” utiliza dois meios de contraste para a realização dos exames tomográficos, um iso-osmolar (iodixanol) e o outro hipo-osmolar (ioversol) em pacientes HIV positivos. Conforme estudos recentes¹³ sobre a prevenção e redução dos índices de nefropatia induzida por contraste, a superioridade dos contrastes iso-osmolares sobre os hipo-osmolares ainda é controversa e, como não há estudo similar na literatura, julgamos necessário estudar o desenvolvimento da nefropatia induzida pelo meio de contraste nesses pacientes.

3. OBJETIVOS

Este estudo tem como objetivos: verificar a ocorrência de NIC em pacientes HIV positivos internados no Instituto de Infectologia Emílio Ribas e comparar a ocorrência com o uso dos meios de contrastes iodixanol e ioversol.

4. PACIENTES E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada em pacientes internados no Instituto de Infectologia “Emílio Ribas”, entre abril de 2010 a março de 2013, após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto.

Os meios de contrastes que foram utilizados são: iodixanol (Visipaque[®]) iso-osmolar, dimérico, não iônico e ioversol (Optiray[®]), hiposmolar, monomérico, não iônico.

Os pacientes foram distribuídos em dois grupos: iodixanol, naqueles no qual foi utilizado o meio de contraste iso-osmolar e ioversol, nos quais foi utilizado o meio de contraste de baixa osmolaridade.

Os exames de tomografia computadorizada utilizados no presente estudo foram solicitados pelos médicos responsáveis, conforme indicação clínica, por necessidade diagnóstica ou para controle evolutivo.

Os pacientes ou seus responsáveis foram abordados pela autora principal, na sala de pré-exame para a leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e respondido ao questionário da Ficha de Coleta (Anexo 1).

Foram colhidos sangue e urina por um profissional da equipe de enfermagem para dosagem de creatinina, ureia, sódio e potássio.

As dosagens de creatinina e ureia urinária, assim como sódio e potássio urinários não tem valor clínico e foram feitas apenas para que pudéssemos calcular o Clcr, fração de excreção de sódio (FeNa) e fração de excreção do potássio (FeK).

Os exames de sangue e de urina foram colhidos no dia em que foi realizado o exame de tomografia computadorizada, antes (dia 0) e foram repetidos 6, 24, 72 horas e sete dias após a injeção Intravenosa do meio de contraste.

As dosagens de creatinina, ureia, sódio e potássio foram feitas pelos métodos padronizados no Laboratório Clínico do Instituto de Infectologia Emílio Ribas. As dosagens de uréia e creatinina foram realizadas por método colorimétrico e as dosagens de sódio e potássio por eletrodo íon

seletivo. O *Clearance* de Creatinina (Cl_{Cr}) foi calculado pela fórmula de Cockcroft & Gault⁷¹:

$$\text{Cl Cr} = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso}}{72 \times \text{Creatinina}} \quad \text{sexo feminino} \times 0,85.$$

Sendo a idade em anos, peso em quilos e creatinina em mg/dl.

A frações de excreção de sódio e potássio (FeNa e FeK) foram calculadas a partir das dosagens dos analitos no sangue e urina pelas fórmulas:

$$FeNa = \frac{\frac{U_{Na}}{P_{Na}}}{\frac{U_{Cr}}{P_{Cr}}} \times 100 \quad \text{e} \quad FeK = \frac{\frac{U_K}{P_K}}{\frac{U_{Cr}}{P_{Cr}}} \times 100$$

Sendo U_{Na}, U_K e U_{Cr} as concentrações urinárias e P_{Na}, P_K e P_{Cr} as concentrações plasmáticas de sódio, potássio e creatinina, respectivamente.

A NIC foi classificada conforme “The Kidney Disease: Improving Global Outcomes Groups” (KDIGO)⁷², (Grupo de Doenças Renais: Melhorando o Resultado Global), classifica a lesão renal induzida pelos meios de contraste, conforme Tabela 1.

Tabela 1 – Classificação da NIC conforme KDIGO.

Estadio	Creatinina sérica	Débito urinário
1	1,5 - 1,9 x valor de base ou aumento \geq 0,3mg/dl	< 0,5ml/kg/h x 6 - 12h
2	2 - 2,9 x valor de base	< 0,5ml/kg/h x 12 - 24h
3	3 x valor de base ou aumento \geq 4mg/dl	< 0,3ml/kg/h x 24h ou anúria x 12h

Todos os exames de tomografia computadorizada foram realizados em um tomógrafo marca General Electric (GE, USA), ano de fabricação 2002, modelo *Light Speed*, multi-slice de oito canais, com o paciente em decúbito dorsal, com a injeção Intravenosa do meio de contraste iodado, não iônico, por um sistema automático de injeção. Os exames foram realizados conforme os protocolos do Serviço de Tomografia Computadorizada do Instituto de Infectologia Emílio Ribas.

A escolha do meio de contraste a ser injetado foi por sorteio.

4.1. Critérios de Inclusão

Foram selecionados apenas pacientes:

- a) Que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
- b) Com sorologia positiva para HIV;
- c) Adultos (acima de 18 anos);
- d) Função renal pré TC normal (SCr);
- e) Indicação para realização de TC com contraste.

4.2. Critérios de Exclusão

Foram excluídos os pacientes que:

- a) Nefropatia aguda ou crônica confirmada com ou sem diálise;
- b) Contra indicação ao uso do meio de contraste.

Os efeitos adversos dos meios de contraste foram anotados em tabela constante no Anexo 1, contendo o tipo de evento, sua data de início e fim, grau de intensidade e grau de relação com a medicação em uso.

4.3. Análise Estatística

A variação dos valores dos analitos dosados e calculados foi analisada através da análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas com dois fatores – tempo de evolução e tipo de contraste. As diferenças de proporções foram aferidas pelos testes do qui-quadrado, assim como foi calculado o risco relativo (RR) de ocorrência de NIC de um contraste em relação ao outro e a razão de chance (OddsRatio) para diversas variáveis em relação a NIC. A diferença entre as médias foi feita pelo teste de Man-Whitney, para variáveis contínuas de distribuição não normal ou desconhecida. O erro alfa foi estabelecido em 5%^{73,74,75}.

Cronograma

O estudo se desenvolveu de abril de 2010 a março de 2013.

5. RESULTADOS

A inclusão de pacientes foi sequencial, sendo que dos 97 pacientes selecionados, 47 foram excluídos, sendo 40 por falha na coleta de sangue e/ou urina nos períodos estabelecidos, 2 por desistência, 3 por alta hospitalar e 2 por falecimento antes do término da coleta. Foram estudados 50 pacientes com coleta completa, sendo que a maioria era do sexo masculino (54%). Dos 6 pacientes que desenvolveram NIC, 3 eram do sexo masculino e 3 do sexo feminino. A idade média foi de 40 ± 10 anos. Quanto ao estado civil, 36 deles (72%) eram solteiros. O peso médio era de 57 ± 14 kg e a altura média era de $1,67 \pm 0,1$ metros. A média de tempo de infecção pelo HIV foi 100 ± 82 meses. Dos 50 pacientes, 37 possuíam registro em prontuário de CD4, sendo a média de 217 ± 230 cel/mm³, conforme observados nas Tabelas 2 e 3.

Estratificando os pacientes por nível de CD4 abaixo de 200cel/mm³ e acima desse valor, não houve diferença significativa para ocorrência de NIC ($p = n.s.$; OR = 0,35; IC95% = 0,03 – 3,77).

Tabela 2– Frequências das características sócio–demográficas dos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado.

Variável	Categoria	Pacientes (n=50)
Sexo	Masculino	27 (54%)
	Feminino	23 (46%)
Estado Civil	Solteiro/a	36 (72%)
	Casado/a	10 (20%)
	Viúvo/a	1 (2%)
	Divorciado/a	3 (6%)
Faixa Etária	≤50 anos	39 (78%)
	>50 anos	11 (22%)

Tabela 3 – Médias e desvio Padrão das características sócio–demográficas dos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado.

Variável	S/ NIC* (n=44)	C/NIC (n=6)	p
Idade	41,30±10,6	32,50±7,42	0,06
Peso	58,23±13,53	49,00±16,60	n.s.
Altura	1,68±0,11	1,63±0,12	n.s.
Tempo de HIV	91,45±80,04	166,00±77,18	0,04
CD4	230,06±236,45	109,50±159,55	n.s.

* média ± desvio-padrão

A grande maioria dos pacientes estudados, 46 (92,0%) apresentava co-morbidades clínicas: neurotoxoplasmose (28%), tuberculose pulmonar (26%), monilíase oral (20%), neurotuberculose (10%), hipertensão arterial (6%), hepatite (4%), citomegalovirose (4,0%), anemia (4%), neurosífilis (2%), meningite criptocócica (2%), pneumocistose (2%), giardíase (2%), linfoma gástrico (2%) e insuficiência cardíaca (2%).

Das co-morbidades acima citadas, houve tendência de associação entre a anemia como fator indutor da NIC ($p = 0,09$; OR = 8,60; IC 95% = 0,46 – 159,85) e, houve, também, associação entre a presença de NIC e CMV ($p < 0,005$; OR=1,5; IC 95% = 0,8 – 2,64).

Um dos fatores de risco para a NIC, o uso de droga nefrotóxica, estava presente em 94%, sendo que destes 84% eram antirretrovirais, conforme observado na Tabela 4.

Tabela 4– Drogas nefrotóxicas, antirretrovirais administrados nos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado.

Variável	Pacientes n=50 (%)
Uso de Antirretroviral	42 (84%)
Efavirenz	23 (46%)
Zidovudina + lamivudina (Biovir)	21 (42%)
Lamivudina	16 (32%)
Tenofovir	12 (24%)
Lopinavir + ritonavir (Kaletra)	8 (16%)
Ritonavir	3 (6%)
Atazanavir	3 (6%)
Zidovudina	1 (2%)
Darunavir	1 (2%)
Nevirapina	1 (2%)
Abacavir	1 (2%)

Os pacientes realizaram os seguintes exames tomográficos: crânio (38%), tórax (22%), abdome (30%), coluna (4%), tórax e abdome (6%), Nenhum dos pacientes realizou exames de tomografia com o uso de contraste endovenoso nas últimas 72 horas antes do exame para o estudo. As hipóteses diagnósticas, sinais e sintomas eram as seguintes: NTX (20%), febre (10%), neurotuberculose (8%), tuberculose(18%), cefaleia (8%), dispneia (8%), linfoma (6%), TB ganglionar (4%), polineuropatia (4%), dor abdominal (4%), massa inguinal (2%), meningite (2%), Ca. Laringe (2%), diarreia (2%), LEMP (2%), anemia (4%), TEP (2%) e pneumocistose (2%).

Houve associação entre NIC e doença gastrointestinal ($p < 0,0005$; OR=19,44; IC 95% = 2,01 – 187,95).

O contraste iodado mais utilizado foi o iônico de baixa osmolaridade – ioversol (grupo 1), em 27 casos (54%), seguido do contraste iônico iso-

osmolar- iodixanol (grupo 0) em 23 casos (46%).

O contraste iônico iso-osmolar - iodixanol (grupo 0) foi o contraste mais associado à presença de NIC.

A temperatura dos meios de contraste no momento do exame era a ambiente.

O volume médio de contraste foi de 91,10 ±36,24 ml. O volume de contraste infundido foi de 50 ml em 19 pacientes, 75 ml em 1 paciente, 80 ml em 2 pacientes, 100 ml em 8 pacientes, 130 ml em 19 pacientes e 140 ml em 1 paciente.

A média das medicações utilizadas pelos pacientes antes da administração do meio de contraste foi de 5, variando de 0 a 11 medicações. A polifarmácia, considerada como uso de quantidade maior ou igual a cinco medicações foi encontrada em 96% dos pacientes e 94% dos pacientes tomaram drogas nefrotóxicas, conforme observada nas Tabelas 4 e 5.

Tabela 5– Descrição das medicações em uso pelos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado.

Variável	Todos os participantes (n=50)
Alopurinol	1 (2%)
Amitriptilina	1 (2%)
Amoxicilina-clavulanato	2 (4%)
Ampicilina	1 (2%)
Anfotericina B	1 (2%)
Azitromicina	14 (28%)
Biperideno	1 (2%)
Captopril	2 (4%)
Carmanazepina	1 (2%)
Cefepime	1 (2%)
Ceftriaxone	7 (14%)
Cetoprofeno	1 (2%)
Cindamicina	3 (6%)
Claritromicina	4 (8%)
Clonazepam	3 (6%)
Coxcip 4*	4 (8%)
Dapsona	1 (2%)
Dexametasona	2 (4%)

Dipirona	5 (10%)
Enoxiparina	5 (10%)
Estreptomicina	2 (4%)
Etambutol	1 (2%)
Fexofenadina	1 (2%)
Fluconazol	7 (14%)
Gabapentina	2 (4%)
Ganciclovir	2 (4%)
Hidroclorotiazida	1 (2%)
Hidroxizina	1 (2%)
Imipramina	1 (2%)
Isoniazida	4 (8%)
Itraconazol	1 (2%)
Metoclopramida	7 (14%)
Ofloxacina	1 (2%)
Omeprazol	4 (8%)
Ondasentrona	1 (2%)
Piperacilina-tazobactama	1 (2%)
Piracetazina	1 (2%)
Pirazinamida	1 (2%)
Piridoxina	3 (6%)
Primetamina	7 (14%)
Rifampicina	7 (14%)
Sertralina	2 (4%)
Sulfadiazina	7 (14%)
Tiamina	1 (2%)
Tramadol	2 (4%)
Trimetoprim-sulfametoxazol	18 (36%)
Vancomicina	1 (2%)

Coxip4: isoniazida+Rifampicina+Pirazinapida+Etambutol

O uso de antirretrovirais associado à NIC ocorreu em 2 pacientes que faziam uso de lamivudina, sendo que 1 pacientefazia o uso se tenofovir concomitante e, associada a outras drogas nefrotóxicas, em 3 pacientes, sendo um em uso de anfotericina B, um em uso de ganciclovir e um paciente em uso de Bactrim® (sulfametoxazol+ trimetoprima). O paciente que fazia uso de anfotericina B, também fazia uso de lamivudina. Houve associação entre a presença de NIC e uso de TARV($p= 0,003$; $OR= 0,16$; $IC\ 95\% = 0,03 - 0,97$). Houve, também, tendência de associação entre a presença de NIC e medicações nefrotóxicas ($p =0,09$; $OR=0,12$; $IC95\% = 0,46 - 159,85$).

Pela análise do nível sérico de creatinina (Cr) na média houve variação significativa a partir de 24 h após a injeção de contraste entre os grupos que apresentou NIC e o que não apresentou, com aumento no grupo com NIC (Tabela 6).

Tabela 6 – Comparação da Média e desvio Padrão da dosagem de creatinina sanguínea dos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado, nos grupos com e sem NIC.

Variável	Creatinina pré	Creatinina 6horas	Creatinina 24horas	Creatinina 72horas	Creatinina 7dias
S/ NIC (n=44)	0,79±0,19	0,81±0,21	0,80±0,22*	0,76±0,19*	0,77±0,24*
C/NIC (n=6)	0,74±0,28	0,93±0,31	1,15±0,40*	1,91±1,89*	2,11±2,64*

* p < 0,005

Pela análise do clearance de creatinina (CLcr), na média houve variação significativa a partir de 24 h após a injeção de contraste entre os grupos com NIC e sem NIC, com redução no grupo com NIC (Tabela 7)

Tabela 7 – Comparação da Média e desvio Padrão do clearance da creatinina dos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado, nos grupos com e sem NIC.

Variável	Clcr pré	Clcr 6horas	Clcr 24horas	Clcr 72horas	Clcr 7dias
S/ NIC (n=44)	100,39±36,74	97,48±35,95	99,77±39,36*	105,27±42,01**	105,59±42,01***
C/NIC (n=6)	94,00±22,65	72,67±16,38	62,50±25,00*	59,00±30,11*	59,00±30,11***

* p = 0,03; ** p = 0,005; *** p = 0,01

Pela análise da dosagem de uréia sanguínea, na média houve variação significativa no período de 72h após a injeção Intravenosa do meio de contraste, com aumento no grupo com NIC, conforme observada na Tabela 8.

Tabela 8 – Comparação da Média e desvio Padrão da dosagem de uréia sanguínea dos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado, nos grupos com e sem NIC.

Variável	Ureia pré	Ureia 6horas	Ureia 24horas	Ureia 72horas	Ureia 7dias
S/NIC (n=44)	31,48±15,24	32,02±15,25	30,11±15,10	26,39±11,36*	30,82±14,13
C/NIC (n=6)	29,67±9,77	31,50±12,00	38,83±18,06	39,00±13,80*	37,00±9,98

* p = 0,02

Pela análise do sódio sérico, na média houve diferença significativa entre os grupos com NIC e sem NIC em todos nos períodos estudados para esta variável. De fato, os pacientes que desenvolveram NIC apresentavam hiponatremia no momento do estudo, conforme observada na Tabela 9.

Tabela 9 – Comparação da Média e desvio Padrão da dosagem do sódio sanguíneo dos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado, nos grupos com e sem NIC.

Variável	Na pré	Na 6horas	Na 24horas	Na 72horas	Na 7dias
S/ NIC(n=44)	137,43±4,29*	137,70±4,07*	136,95±4,55*	138,05±5,42*	138,75±3,98*
C/NIC(n=6)	130,83±5,60*	131,50±4,51*	129,50±5,39*	130,83±4,96*	132,17±3,82*

* p < 0,005

Pela análise do potássio sanguíneo, na média não houve diferença significativa nos períodos estudados entre os grupos com e sem NIC, conforme observada na Tabela 10.

Tabela 10 – Comparação da Média e desvio Padrão da dosagem do potássio sanguíneo dos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado, nos grupos com e sem NIC.

Variável	K Pré	K 6horas	K 24horas	K 72horas	K 7dias
S/ NIC (n=44)	4,42±0,53	4,23±0,52	4,17±0,48	4,07±0,50	4,19±0,44
C/NIC (n=6)	4,17±0,62	3,85±0,96	4,02±0,66	4,22±0,87	4,08±0,85

P = n.s.

Pela análise da fração de excreção do sódio (FeNa), houve diferenças significativas entre os dois grupos estudados e entre os períodos do grupo que desenvolveu NIC, conforme observado na Tabela 11.

Tabela 11- Comparação da Média e desvio Padrão da fração de excreção sódio (FeNa) dos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado, nos grupos com e sem NIC.

Variável	FeNa pré	FeNa 6horas	FeNa 24horas	FeNa 72horas	FeNa 7dias
S/ NIC (n=44)	1,16±0,87*	1,18±0,87*	1,22±0,86**	1,00±0,68***	1,00±0,90***
C/NIC (n=6)	2,32±2,15*	1,95±1,36*	2,31±1,35**	2,71±2,46***	3,40±4,68***

* p = 0,02; ** p = 0,01; *** p = 0,005

Pela análise da fração excreção de potássio, na média houve diferenças significativas entre os dois grupos e diferenças significativas ao longo dos períodos estudados no grupo com NIC, conforme observado na Tabela 12.

Tabela 12- Comparação da Média e desvio Padrão da fração excreção de potássio dos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado, nos grupos com e sem NIC.

Variável	FeK pré	FeK 6horas	FeK 24horas	FeK 72horas	FeK 7dias
S/ NIC (n=44)	10,02±6,95*	10,50±5,41*	10,27±5,31*	9,25±6,57*	9,79±7,90*
C/NIC (n=6)	14,12±6,88*	35,13±46,10*	21,10±13,95*	30,77±30,78*	27,46±31,85*

* p < 0,005

Não houve diferença significativa para o clearance da creatinina entre os meios de contrastes iodixanol e ioversol (Tabela 13).

Tabela 13- Comparação da Média e desvio Padrão do clearance de creatinina entre os meios de contraste iodixanol e ioversol nos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado.

Contraste	Clcr pré	Clcr 6h	Clcr 24h	Clcr 72h	Clcr 7dias
ioversol (27)	97,19 ± 36,89	95,09 ± 35,85	95,69 ± 40,02	100,91 ± 47,08	100,42 ± 46,46
Iodixanol (23)	102,40 ± 33,66	93,74 ± 34,63	94,74 ± 40,06	96,44 ± 35,57	99,46 ± 40,37

p = n.s.

Quanto à análise descritiva de fração de excreção do sódio (FeNa), 29 pacientes, (58%) dos 50 pacientes estudados apresentaram valores maiores de 1%, sendo 15 pacientes do grupo ioversol e 14 do grupo iodixanol. Na média não houve diferença significativa entre os meios de contrastes iodixanol e ioversol (Tabela 14).

Tabela 14 - Comparação da Média e desvio Padrão da fração de excreção de sódio entre os meios de contraste iodixanol e ioversol nos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado.

Contraste	FeNa pré	FeNa 6h	FeNa 24h	FeNa 72h	FeNa 7 dias
ioversol (27)	1,23±,93	1,33±,93	1,39±,89	1,45±1,42	1,55±2,52
Iodixanol (23)	1,42±1,35	1,29±,99	1,31±1,09	0,93±,66	0,99±,55

p = n.s.

Quanto à análise descritiva de fração de excreção do potássio (FeK), 1 paciente (2%) dos 50 pacientes estudados apresentou valor maior de 30%, sendo este paciente do grupo ioversol e nenhum paciente do grupo iodixanol apresentou valor maior de 30%. Não houve diferença significativa entre os meios de contrastes iodixanol e ioversol (Tabela 15).

Tabela 15 - Comparação da Média e desvio Padrão da fração de potássio entre os meios de contraste iodixanol e ioversol nos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado.

Contraste	Fek pré	Fek 6h	Fek 24h	Fek 72h	Fek 7 dias
ioversol (27)	10,34±7,11	14,34±23,27	11,62±6,59	13,42±16,67	13,91±17,78
Iodixanol (23)	10,73±7,01	12,34±6,61	11,50±8,73	9,98±8,72	9,54±6,69

p = n.s.

Pela análise descritiva de dosagem de uréia sanguínea, observou-se valores acima do valor de referência (15 – 39 mg/dl), em 18 pacientes (36%), sendo 10 pacientes no grupo ioversol e 8 pacientes no grupo iodixanol. Na média não houve diferença significativa entre os meios de contrastes iodixanol e ioversol (Tabela 16).

Tabela 16 - Comparação da Média e desvio Padrão da ureia sanguínea entre os meios de contraste iodixanol e ioversol nos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado.

Contraste	Ureia pré	Ureia 6h	Ureia 24h	Ureia 72h	Ureia 7 dias
ioversol (27)	31,30±12,81	31,56±13,31	31,89±13,94	28,26±12,16	32,59±12,95
iodixanol (23)	31,22±16,81	32,43±16,66	30,30±17,52	27,48±12,56	30,35±14,88

p = n.s.

Não houve diferença significativa para a creatinina entre os meios de contrastes iodixanol e ioversol (Tabela 17).

Tabela 17 - Comparação da Média e desvio Padrão de creatinina entre os meios de contraste iodixanol e ioversol nos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado.

Contraste	Creatinina pré	Creatinina 6h	Creatinina 24h	Creatinina 72h	Creatinina 7 dias
ioversol (27)	0,79±,16	0,82±,19	0,87±,24	0,96±,98	1,03±1,23
iodixanol (23)	0,76±,24	0,84±,27	0,86±,30	0,82±,27	0,81±,33

p = n.s.

Pela análise descritiva de dosagem de sódio sanguíneo, observou-se valores menores do que valor inferior de referência (136 mmol/l) em 29 pacientes (58%), sendo 16 pacientes no grupo ioversol e 13 pacientes no grupo iodixanol. Dois pacientes (4%) apresentaram valores acima do valor superior de referência (146 mmol/l), sendo um no grupo ioversol e um no grupo iodixanol. Na média não houve diferença significativa entre os meios de contraste iodixanol em relação ao ioversol, porém, na média, o grupo iodixanol apresentou variação significativa entre o primeiro dia (2 4 h) e o 7º dia (Tabela 18).

Tabela 18 - Comparação da Média e desvio Padrão do sódio sanguíneo entre os meios de contraste iodixanol e ioversol nos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado.

Contraste	Sódio pré	Sódio 6h	Sódio 24h	Sódio 72h	Sódio 7 dias
Ioversol (27)	136,81±5,13	137,04±4,23	136,74±5,12*	136,85±6,17	138,52±4,18*
Iodixanol (23)	136,43±4,75	136,87±4,98	135,26±5,32	137,57±5,50	137,30±4,87

*p <0,001

Pela análise da dosagem de potássio sanguíneo, observou-se valores abaixo de 3,5 mg/dl (valores de referência de 3,5 – 5,1mg/dl) em 10 pacientes (20%), sendo 6 pacientes no grupo ioversol e 4 pacientes no grupo iodixanol. Em 4 pacientes (8%), foram observados valores acima do valor de referência, sendo 3 pacientes no grupo iodixanol e 1 paciente no grupo ioversol. Houve diferença significativa para o meio de contraste iodixanol em relação ao ioversol entre os períodos pré contraste e 24 hs e entre os períodos do pré contraste e 72 horas (Tabela 19).

Tabela 19 - Comparação da Média e Desvio Padrão do potássio sanguíneo entre os meios de contraste iodixanol e ioversol nos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado.

Contraste	Potássio pré	Potássio 6h	Potássio 24h	Potássio 72h	Potássio 7 dias
Ioversol (27)	4,37±,26*	4,30±,50	4,19±,44*	4,13±,52*	4,15±,48
Iodixanol (23)	4,40±,74*	4,07±,66	4,09±,57*	4,03±,58*	4,20±,52

*p= 0,011 pré x 24 h ; p= 0,014 pré x 72 h

Conforme classificação da KDIGO, com relação aos estádios da disfunção renal, foi observada o desenvolvimento da NIC em 6 (12%) dos cinquenta pacientes estudados, sendo 5 pacientes no iodixanol e um

paciente no ioversol. Três pacientes desenvolveram a NIC após 6 horas da administração Intravenosa do meio de contraste, sendo que um deles aumentou a creatinina 0,3mg/dl em relação ao basal, 1 aumentou 0,4mg/dl em relação ao basal e um aumentou 1,5 mg/dl vezes o basal . Os três foram classificados no estágio I. Três pacientes desenvolveram NIC após 24 horas da administração Intravenosa do meio de contraste, sendo que um aumentou 0,58mg/dl ou 1,7 vezes o basal, um aumentou 0,3mg/dl do pré a 6h e foi até 0,7mg/dl após 24 hs, ou 1,8 vezes o basal. Os dois foram classificados no estágio I. Por fim, um paciente aumentou a creatinina 2,5 vezes o valor basal, sendo, portanto classificado como estágio II, conforme observado nas Tabelas 20 e 21.

Tabela 20 - Análise descritiva da NIC nos 50 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado.

Tipo de contraste	Iodixanol	Ioversol	Total
Sem NIC	18 (78,26%)	26 (96,30%)	44 (88%)
Com NIC	5 (21,74%)	1 (3,70%)	6(12%)
Total	23	27	50

$\chi^2 = n.s.$ RR(NIC)=0,49(IC95% 0,3 a 0,8); p=0,06.

Não houve diferença significativa na indução de NIC entre os meios de contraste, no entanto, o risco relativo de NIC é menor para o ioversol em relação ao iodixanol.

Tabela 21 - Análise descritiva da disfunção renal dos 6 pacientes internados HIV positivos submetidos a exames de Tomografia Computadorizada com contraste iodado.

Contraste	Estadio I	Estadio II
Iodixanol (n = 23)	4 (17,39%)	1 (4,35%)
Ioversol (n = 27)	1 (3,70%)	--

A maioria das disfunções foi leve (estádio I) e todos os pacientes recuperaram função renal normal após 7 dias.

Apesar de não ter sido objetivo do nosso trabalho, vale ressaltar que nenhum dos 50 pacientes estudados apresentou reação alérgica aos meios de contraste e/ou reações adversas.

6. DISCUSSÃO

No nosso estudo 54% dos pacientes utilizaram contraste hipo-osmolar (grupo 1) e 46% deles, contraste iso-osmolar (grupo 0). Desses, seis desenvolvem nefropatia induzida pelos meios de contraste pelo critério KDIGO, sendo cinco no grupo 0 e um no grupo 1. Portanto, houve maior incidência de NIC no grupo que usou contraste iso-osmolar. A maioria das disfunções foi leve (estádio I) e todos os pacientes recuperaram função renal normal após 7 dias. Entre os critérios de avaliação da NIC, utilizamos o KDIGO por ser mais rigoroso e levar em consideração não só o aumento da creatinina, como também estratificação desse aumento com intervalos menores de aumento de creatinina (0,3mg/dl).

McCullough et al⁷⁶, analisaram 16 estudos randomizados e duplo-cegos, em um total de 2.727 pacientes, concluindo que o uso de contraste iso-osmolar foi superior ao contraste de baixa osmolalidade na prevenção de nefropatia por contraste, principalmente em pacientes com doença renal crônica e diabetes mellitus.

Segundo Heinrich et al⁷⁷, numa meta análise de 25 estudos com 3.270 pacientes comparando a nefrotoxicidade entre os meios de contraste iso-osmolar e hipo-osmolar, o iodixanol não reduziu significativamente o risco de NIC no subgrupo com insuficiência renal pré-existente. Também não foi observado neste subgrupo redução do risco após a injeção intra-arterial do meio de contraste. No entanto, em pacientes com insuficiência renal e injeção intra-arterial do meio de contraste, o risco de NIC foi maior para ioversol em relação ao iodixanol (RR -0,38; 95% CI: -0,21 a -0,68; p<0,05).

Segundo Reed et al⁷⁸ numa metanálise mais recente comparou o uso de contrastes de baixa osmolalidade com um contraste iso-osmolar, o iodixanol. Foram incluídos 16 estudos randomizados, em um total de 2.763 pacientes. O uso de contraste iso-osmolar não se associou a menor incidência de NIC, quando os contrastes de baixa osmolalidade foram analisados como um todo. No entanto, quando analisados os diferentes tipos de contraste de baixa osmolalidade individualmente, o iodixanol, iso-osmolar, causou menos NIC comparado ao ioxaglate (RR: 0,58; p = 0,022) e o iohexol (RR: 0,19; p = 0,0002), mas sem diferença em relação ao

iopamidol, iopromide e o ioversol. Portanto, a superioridade do contraste iso-osmolar parece ser relativa, sendo efetiva com alguns, mas não todos os contrastes de baixa osmolalidade.

Em uma publicação ainda mais recente, segundo From et al⁷⁹, de um estudo sistemático, randomizado, com mais de 36 trabalhos revisados, com 7166 pacientes, a nefrotoxicidade do contraste iso-osmolar, iodixanol (n=3.672) foi comparado com diversos hipo-osmolaes (n=3.494). Nesta análise, o iodixanol não mostrou diferença significativa na redução da incidência de NIC em relação aos agentes hipo-osmolaes. Como o peso molecular do meio de contraste iso-osmolar é maior que dos meios de contraste hipo-osmolaes (1.550 x 750-850 daltons), ele apresenta maior viscosidade e desta forma não haveria benefício significativo demonstrado em nenhum grupo de alto risco para o desenvolvimento da NIC⁷⁹.

A evolução das características do contraste foi determinante para que o “Contrast Induced Nephropathy Consensus Working Panel” – Painel de Trabalho de Consenso de NIC, afirmasse que o contraste de iso-osmolalidade era o agente menos nefrotóxico disponível para uso intravascular¹⁰.

Esta recomendação também é compartilhada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, segundo ela, os meios de contrastes de alta osmolalidade (>1500 mOsm/Kg) apresentam incidência maior de nefrotoxicidade quando comparados ao de baixa osmolalidade (<700 mOsm/Kg). Recentemente, meio de contraste de osmolalidade semelhante ao plasma (~ 300 mOsm/Kg) foi comparado aos de baixa osmolalidade e se mostrou mais seguro, e com benefício mais marcante nos pacientes portadores de IRC¹².

Esses achados demonstram ser vantajosa a utilização de meio de contraste iso-osmolar em pacientes portadores de IRC ou com fatores de risco de sua ocorrência, devendo ser evitado o uso de contraste hipo-osmolaes¹².

O resultado do nosso trabalho é discordante tanto da “Contrast Induced Nephropathy Consensus Working Panel” – Painel de Trabalho de

Consenso da NIC¹⁰, como das Diretrizes da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista¹². Como nossa população de estudo não apresentavam nefropatia pré-existente, os nossos resultados não podem ser comparados com o estudo de McCullough et al⁷⁶ e também, com o trabalho de Heinrich et al⁷⁷. Nosso resultado, foi semelhante ao de Reed et al⁷⁸ e de From et al⁷⁹, pois nestas análises, o iodixanol não mostrou diferença significativa na redução da incidência de NIC em relação aos agentes hipo-osmolares, embora em nenhum dos trabalhos tenha sido mencionado o estado imunológico dos pacientes e nem o diagnóstico de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. Mesmo após exaustiva pesquisa, não encontramos tanto na literatura mundial, quanto na nacional, estudos relacionados a NIC em pacientes HIV positivos, sugerindo que não há estudo similar na literatura. Esse fato torna nosso estudo inédito e daí a dificuldade de comparação entre ele com os dos demais autores.

Entretanto, este estudo tem limitações. O pequeno tamanho da amostra impediu uma análise estatística mais apurada em relação aos fatores de risco de ocorrência de NIC através de regressão logística múltipla.

O volume do contraste também pode influir na sua nefrotoxicidade, acredita-se haver correlação entre utilização de maior volume e aumento da frequência de NIC. No entanto, um estudo recente, com 5.256 pacientes submetidos à angiografia coronária, Madsen et al⁸⁰ encontraram um resultado paradoxal: aumento do volume de contraste associou-se à diminuição da incidência de NIC. Nos pacientes recebendo menos de 115 ml de contraste a incidência foi de 16%; naqueles recebendo de 115 a 160 ml foi 14% e no grupo recebendo 161-225 ml foi 8%; finalmente, nos pacientes recebendo mais de 225 ml foi de 7%. Essas diferenças não foram estatisticamente significantes e, para os autores os resultados deste trabalho, se confirmados podem ter importantes implicações clínicas porque, segundo eles, há um mito na prática clínica de que quanto maior o volume de contraste, maior o risco de desenvolvimento de NIC. Na verdade, este trabalho sinaliza que talvez o volume de contraste usado não interfira na gênese da NIC⁸⁰. No entanto, em estudos mais recentes ainda, refere-se ao

volume do meio de contraste como o maior fator de risco relacionado ao procedimento. Por isso recomendam-se o uso da equação volume/clearance da creatinina como preditor de aumento da creatinina pós intervenção. O valor de 2,62 da equação volume do meio de contraste/ clearance da creatinina tem sido sugerido como limite seguro, segundo Tan et al⁸¹. Mas, segundo esse mesmo autor, o limite “seguro” não existe e mesmo pequenas doses do meio de contraste iodado pode causar a NIC em pacientes de alto risco. Em nosso estudo, o volume de contraste intravenoso injetado não foi determinante para a ocorrência da NIC em nossa população.

A maioria dos estudos de NIC são realizados em pacientes sob intervenção cardíaca, após injeção arterial do meio de contraste, levando a conclusão que a administração por essa via leva ao maior risco de NIC em comparação aos estudos com população que tiveram acesso venoso^{82,83}. Segundo Karlsberg et al⁸⁴, a via intravenosa pode ser tão nefrotóxica quanto a arterial, mesmo que a dose de contraste injetada seja menor. A alta incidência de nefropatia em pacientes submetidos à arteriografia comumente encontrada na literatura pode ser explicada pelos fatores de riscos relacionados aos pacientes. No nosso estudo 100% do acesso para a injeção do meio de contraste foi intravenosa. Portanto, esta variável não foi determinante para a ocorrência da NIC em nossa casuística.

A nefropatia associada ao HIV não é descrita na literatura como um fator de risco para NIC. No entanto, esta condição clínica poderia ser um fator de corroboração no desenvolvimento da NIC, uma vez que sua história natural não é completamente conhecida, provavelmente devido à patogênese multifatorial. Também na literatura, o valor do CD4, não foi referido como fator de risco para o desenvolvimento da NIC.

A idade é um fator de risco isolado para a ocorrência da NIC, sendo a idade acima de 75 anos um grande fator preditor para a sua ocorrência⁸⁵. Em nosso estudo 78% dos pacientes tinham idade menor ou igual a 50 anos. As possíveis razões para a alta incidência de NIC nos pacientes idosos podem ser entendidas como decorrentes de mudanças relacionadas com a idade tal como a predominância de forças vasoconstritoras renais,

acesso vascular mais difícil decorrente de tortuosidade das artérias e calcificação vascular, requerendo maiores quantidades de contraste, declínio na produção de prostaglandinas E₂ e a presença de doença renovascular⁸⁵. No nosso estudo não houve diferença significativa com relação ao sexo na incidência de NIC. O sexo feminino é um fator de risco controverso para ocorrência de NIC. Um estudo conduzido por Omer Toprak et al⁸⁶, mostra o sexo feminino como fator de risco para NIC, porém em um outro estudo randomizado de dois regimes de hidratação com 1.383 pacientes, Mueller et al⁸⁷, não conseguiram confirmar o sexo feminino como variável preditora para NIC.

A hipertensão arterial sistêmica foi identificada em apenas 6% dos nossos pacientes. Em estudos recentes a hipertensão arterial foi identificada como fator de risco para NIC⁸⁸. Alterações na expressão intra-renal de mediadores vasoativos, como o sistema renina-angiotensina e o óxido nítrico podem ser considerados fatores contribuintes⁸⁶.

Apenas 2% dos pacientes do nosso estudo apresentaram insuficiência cardíaca - ICC. Estudos têm demonstrado que a fração de ejeção diminuída (<40%) e a insuficiência cardíaca são fatores de risco independentes para NIC, devido ao débito cardíaco reduzido, aumento da resposta neuro-humoral vasoconstritora e diminuição da vasodilatação renal óxido-nítrico dependente, levando a um comprometimento da oxigenação medular renal⁸⁶.

A anemia foi encontrada em 4% dos nossos pacientes, apesar desta condição poder culminar na deterioração da função renal por isquemia, sendo uma das explicações para a alta incidência de NIC em pacientes com níveis baixos de hematócrito, segundo McCullough et al⁸⁹. Houve tendência de associação entre deste fator como indutor da NIC, no presente estudo.

O crescente número de procedimentos radiológicos realizados em pacientes com grande número de co-morbidades passa a ser um desafio, tanto na questão da interação medicamentosa quanto ao problema de certas drogas desencadear e/ou piorar a NIC⁹⁰.

A grande maioria dos pacientes estudados, 46 (92,0%) apresentava

co-morbidades e usavam polifarmácia. Dos 6 pacientes que desenvolveram a NIC, 3 (50%) usavam polifarmácia. Drogas nefrotóxicas e as que inibem o efeito vasodilatador das prostaglandinas deixam o rim mais vulnerável para NIC, entre elas citam-se sulfonamidas, aminoglicosídeos, anti-inflamatórios inibidores seletivos da COX2 e diuréticos⁹¹. No nosso trabalho, o uso de droga nefrotóxica, estava presente em 94% dos casos, e destes 84% eram antirretrovirais. Segundo Jao and Wyatt⁴⁶, o HAART causa efeitos adversos nos rins, com lesão renal direta ou através de seus metabólitos, sendo mais comuns em idosos e pessoas que fazem uso da TARV há muitos anos⁴⁶. No nosso estudo, os seis pacientes (12%) que desenvolveram a NIC, tinham em comum o longo tempo da doença, de 8 a 25 anos, com média 13 anos e 8 meses. Quanto ao uso de antirretrovirais 2 pacientes faziam uso de lamivudina, sendo que 1 paciente fazia o uso de tenofovir concomitante, corroborando com os trabalhos de Nelson⁵³ e Gitman⁵⁴, que relacionam a lamivudina e o tenofovir à nefrotoxicidade na forma de lesão renal aguda. E, associada a outras drogas nefrotóxicas, em 3 pacientes, sendo um em uso de anfotericina B. A anfotericina é comumente usada no tratamento de diversas infecções fúngicas nos pacientes com AIDS, determinando nefrotoxicidade de grau leve a moderado, incluindo acidose tubular renal e elevação dos níveis séricos de creatinina em mais de 50% dos pacientes em tratamento e, maior risco em concomitância com o uso de outros agentes nefrotóxicos⁶⁹. Este paciente fazia uso concomitante com lamivudina.

Um paciente em uso de ganciclovir. O ganciclovir é um antiviral nucleosídeo, ativo, contra os herpesvirus e, principalmente promove potente inibição da replicação dos citomegalovirus. É bastante tóxico. Associa-se principalmente com neutropenia e, maior risco em concomitância com o uso de outros agentes nefrotóxicos, elevando o nível sérico da creatinina. Transplantados têm cerca de 3 vezes mais uremia associado ao seu uso que outros grupos de pacientes⁹¹.

O terceiro paciente fazia uso de Bactrim® (sulfametoxazol+trimetoprima). O trimetoprim-sulfametoxazol é largamente usado na profilaxia e tratamento do *Pneumocystis jirovecii* e na profilaxia da

toxoplasmose. Hipercalemia e acidose tubular renal têm sido observadas em pacientes com AIDS em tratamento com trimetoprim, que pode causar elevação dos níveis séricos de creatinina e do potássio, por inibir a secreção tubular sem redução da taxa de filtração glomerular⁶³.

Na grande maioria dos trabalhos da literatura mundial e nacional, o diagnóstico laboratorial da NIC é feito pela dosagem sanguínea da creatinina. Em nosso estudo calculamos também o clearance de creatinina, por ser uma medida mais fidedigna do que o valor isolado da creatinina, além de detectar disfunções renais insuspeitas, especialmente em indivíduos idosos e de menor peso³⁴. No nosso estudo as duas variáveis foram determinantes para diagnosticar a ocorrência da NIC em nossa população.

Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia, a insuficiência renal aguda, causado pelos meios de contrastes radiológicos, é classificada como pré renal e pode apresentar $FeNa < 1\%$ nos casos de oligúria, mas também poder ser não oligúrica, além de se manifestar com hiperpotassemia, elevação das escórias nitrogenadas, como uréia, hipo ou hipernatremia⁹². A hiponatremia é caracterizada como o valor de sódio sérico menor que 136 mEq/L, sendo o distúrbio eletrolítico mais freqüentemente encontrado na prática clínica, presente em 6% dos pacientes internados, sendo associada com diversas doenças, e que quase sempre é resultado de retenção hídrica. Na grande maioria das vezes a hiponatremia se apresenta de forma assintomática e quando se manifesta, os sintomas são inespecíficos: letargia, apatia, desorientação, parestesia, anorexia, náuseas, vômitos e agitação. A hiponatremia tem múltiplas causas: Na maioria das vezes, esse problema é devido à secreção inadequada do hormônio antidiurético (SIHAD), embora a excreção de água livre possa estar limitada em algumas situações, como na insuficiência renal crônica⁹³.

A hiponatremia é um achado comum em pacientes com SIDA, aproximadamente em 38% dos pacientes internados e muitos pacientes apresentam síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SSIHAD), associada com infecções oportunistas que causam meningite, pneumonia ou neoplasia. Eventualmente perdas por diarreia podem causar

depleção de volume circulante efetivo, ativando a liberação do hormônio anti diurético (HDA). Uma causa menos comum de hiponatremia nesses pacientes é a insuficiência de adrenais, relacionada com infecção por citomegalovírus, micobactérias, pelo próprio HIV ou ainda por infiltração e hemorragia por sarcoma de Kaposi⁹⁴.

Todos os seis pacientes que desenvolveram NIC apresentavam hiponatremia antes da injeção Intravenosa do meio de contraste, sendo que 1 (16,6%) deles apresentava quadro de diarreia e 5 (83,3%) distúrbios neurológicos; além disso, todos apresentavam infecções oportunistas. No nosso estudo houve associação entre a presença de NIC e CMV talvez secundária a insuficiência de adrenais⁹⁴.

Estratégias para prevenção e redução de risco de NIC continuam sendo um desafio nos dias atuais. Bettmann², em 2004, sugeriu, conforme estudos anteriores, que eram promissores a substituição do meio de contraste por um iso-osmolar, o uso de N-acetilcisteína, além de vários regimes de hidratação. Kathioli⁸, em 2006, sugeriu a administração de menor quantidade de volume de contraste iodado, escolha do tipo adequado de contraste e, também, o controle para se evitar uma nova exposição ao produto em um curto período de tempo, geralmente nas primeiras 72 hs e/ou substituição do exame de tomografia computadorizada com a injeção Intravenosa do meio de contraste por outro método diagnóstico.

Em 2014, conforme Ludwing³⁹, a melhor prevenção da NIC é a hidratação pré-procedimento. As várias drogas sugeridas na prevenção ainda são controversas e necessitam de estudos futuros para sua garantia.

Os pacientes HIV positivos são geralmente aqueles que tem indicação para realização e repetição de exames de diagnóstico por imagem, TC, com a injeção Intravenosa do meio de contraste, expostos ainda mais ao risco de desenvolvimento de nefropatia. Protocolos ou medidas para identificação de risco, prevenção e tratamento para NIC devem fazer parte da rotina de esclarecimentos prévios para a realização dos exames de diagnóstico que utilizam esses meios de contraste.

7. CONCLUSÕES

1. Houve ocorrência de NIC em pacientes HIV positivos, internados no Instituto de Infectologia "Emílio Ribas".
2. A maioria das disfunções foram leves (Estadio I e II).
3. Não houve diferença na indução de NIC entre os meios de contraste.
4. Todos os pacientes recuperaram função renal após 7 dias.

8. REFERÊNCIAS

1. Silva AE. Meios de contraste iodado. In: Oliveira LAN, editor. Assistência à vida em radiologia: guia teórico e prático. São Paulo: Colégio Brasileiro de Radiologia 2000.p.16-114.
2. Bettmann MA. Current Practice Issues; Frequently Asked Questions: Iodinated Contrast Agents. Radiographics 2004; 24:S3-S10.
3. Scherberich JE. Are Contrast Media Dialyzable? In: Dawson P,ClaussW. Contrast Media in Practice: questions and answers.2nd ed. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1999. p.137-8.
4. Chuang S. Contrast Agents in Pediatric Neuroimaging. AJNR 1992; 13:785.
5. Morris TW. X-ray Contrast Media: Where Are We Now and Where Are We Going? Radiology 1993;188:11-6.
6. Greenberger PA. Prophylaxis against repeated radiocontrast media reactions in 857 cases: adverse experience with cimetidine and safety of-adrenergic antagonists. Arch Int Med 1985;145:2197.
7. Krause W. Physicochemical Parameters of X-ray Contrast Media. Invest Radiol 1994; 29:72.
8. Kathioli R. Contrast-Induced Nephropathy: Update and Practical Clinical Applications. US Cardiovascular Disease. 2006:73-80.
9. Katzberg RW, Haller C. Contrast-induced nephrotoxicity: clinical landscape. Kidney Int Suppl. 2006;100:S3-7.
- 10.McCullough PA. Contrast-induced Acute Kidney Injury. J Am Coll Cardiol 2008;51:1419-28.
- 11.Erdogan A, Davidson CJ. Recent clinical trial of iodixanol. Rev Cardiovasc Med 2003;4(suppl.5):S43-50.

12. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia- Intervenção Coronária percutânea e Métodos Adjuntos Diagnósticos em Cardiologia Intervencionista 1ª edição 2008. p.84-85.
13. Morcos SK. Contrast-induced nephropathy: are there differences between low osmolar and iso-osmolar iodinated contrast media? *Clin Radiol* 2009; 64:468-72.
14. Gutterez NV, Dias A, Timmis GC, O'Neill WW, Stevens MA, Sandberg KR, et al. Determinants of serum creatinine trajectory in acute contrast nephropathy. *J Interv Cardiol* 2002; 15:349-354.
15. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: Definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int* 2006;69:511-5.
16. McCullough PA. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1419-28.
17. Thomsen HS. Guidelines for contrast media from the European Society of Urogenital Radiology. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181:1463-71.
18. Parfrey OS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, 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; 320:143-9.
19. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention, incidence, risk factor, and relationship to mortality. *Am J Med* 1977; 103:368-75.
20. Gruberg L, Mehran R, Dangas G, Mintz GS, Waksman R, Kent KM, et al. Acute renal failure requiring dialysis after percutaneous coronary interventions. *Catheter cardiovasc Interv* 2001;52:409-16.

21. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;1052:259-64.
22. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a retrospective study. *Am J Med* 1983; 74:243-8.
23. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, et al. Risk predictions of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006; 98:27K-36K.
24. Iakovou I, Dangas G, Mehran R, Lansky AJ, Ashby DT, Fahy M, et al. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2003; 15:18-22.
25. Polena S, Yang S, Alam R, Gricius J, Gupta JR, Badalova N, et al. Nephropathy in critical ill patients without preexisting renal disease. *Proc West Pharmacol Soc* 2005;48:134-5.
26. Haveman JW, Gansevoort RT, Bongaerts AH, Nijsten MW. Low incidence of nephropathy in surgical ICU patients receiving intravenous contrast a retrospective analysis. *Intensive Care Med* 2006;32:1199-205.
27. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital –acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:930-6.
28. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, Boura JA, Yerkey MW, Glazier S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary interventions and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004; 93:1515-9.
29. Porter GA. Effects of contrast agents on renal function. *Invest Radiol* 1993;28(Suppl.):1-5.

30. Humes HD. Direct toxic effect of the radiocontrast agent diatrizoate on renal proximal tubule cell. *Am J Physiol* 1987;252:246-55.
31. Dawson P. Contrast Agent Nephrotoxicity: an appraisal. *Br J Radiol* 1985;58:121.
32. Norbert H. Lameire. Contrast-induced nephropathy-prevention and risk reduction. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(suppl):i11-123.
33. Samitra Ray, Anjanlal Dutta. Contrast-induced nephropathy. *Indian Heart J* 2008;60:133-8.
34. Machado MC, Castagna MT, Reis G, Motta MS, Oliveira JV, Oliveira AL, et al. Nefropatia por Radiocontraste: Tendências Atuais. *Rev Bras Cardiol Invas* 2003;11:27-30.
35. Barret BJ, Carlisle EJ. Metanalysis of Relative Nephrotoxicity of High- and Low-Osmolality Iodinated Contrast Media. *Radiology* 1993;188:171.
36. Zhang Z, Lu B, Sheng X, Jin N. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and metaanalysis. *Am J Kidney Dis* 2011; 58:356-65.
37. Valette X, Savary B, Nowoczyn M, Daubin C, Pottier V, Terzi N, et al. Accuracy of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the early diagnosis of contrast-induced acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med*. 2013;39:857-65.
38. Shao X, Tian L, Xu W, Zhang Z, Wang C, Qi C, et al. Diagnostic value on urinary kidney injury molecule for acute kidney injury: a meta-analysis. *PLoS One*.2014;9e84131.
39. Ludwing U, Frieder K. Prophylaxis of Contrast-Induced Nephrotoxicity. *Biomed Res Int*.2014;2014: 308316.

40. Lewis S, Gathe J, Ebrahimi R, Flaherty J, Wallac RJ. Comparative evaluation of renal function in HIV-infected, treatment-naive patients of African America descent receiving HAART regimes containing either tenofovir DF or zidovudine. Abstrat TuPeB4599, 15 th IAC 2004, Bangkok.
41. Conaldi PG, Bottelli A ET AL. HIV-persistent infection and cytokine induction in mesangial cell: a potential mechanism for HIV-associated glomerulosclerosis. *AIDS* 2000;14:2045-53.
42. Report on the Global AIDS epidemic. Acesso através: WWW.unaids.org/en/KnowledgeCenter/HIVData/GlobalReport/2013/2013_Global_report.asp. [acessado em 14 out 2013].
43. Lima AMA, Pedro ENR. Growing up with HIV/AIDS: a study on adolescents with HIV/AIDS and their family caregivers. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2008;16:348-54.
44. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. Strategies for management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group: CD4 count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355:2283-96.
45. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon S. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2506-12.
46. Jao J, Wyatt CM, Antiretroviral Medications: Adverse Effects on the Kidney. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17:72-82.
47. Gupta S, Eustace J, Winston JA, Boydston II, Ahuja TS, Rodriguez RA, et al. Guidelines for the management of chronic Kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine

- Association of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2005; 40:1559-85.
48. Jung N, Lehmann C, Rubbert A, Knispel M, Hartmann P, van Lunzen J, et al. Relevance of the organic cation transporters 1 and 2 for antiretroviral drug therapy in human immunodeficiency virus infection. Drug Metab Dispos 2008; 36:1616-23.
49. Takeda M, Khamdang S, Narikawa S, Kimura H, Kobayashi Y, Yamamoto T, et al. Human organic anion transporters and human organic cation transporters mediate renal antiretroviral transport. J Pharmacol Exp Ther 2002;300:918-24.
50. Leung S, Bendayan R. Uptake properties of lamivudine (3TC) by a continuous renal epithelial cell line. Can J Physiol Pharmacol 2001;79:59-66.
51. Cihlar R, Ho E, Lin D, et al: Human renal organic anion transporter 1 (hOAT1) and its role in the nephrotoxicity of antiviral nucleotide analogs. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2001;20:641-8.
52. Uwai Y, Ida H, Tsujii Y, Katsura T, Inui K. Renal transport of adefovir, ciclovir and tenofovir by SLC22A family members (hOAT1, hOAT3, and hOCT2). Pharm Res 2007; 24:811-5.
53. Nelson M, Azwa A, Sokwala A, Harania RS, Stebbing J. Fanconi syndrome and lactic acidosis associated with stavudine and lamivudine therapy. AIDS 2008;22:1374-5.
54. Gitman M, Hirschwerk D, Baskin C, Singhal PC. Tenofovir induced Kidney injury. Expert Opin Drug Saf 2007;6:155-64.
55. Dieleman J, van der Feltz M, Bangma CH, Stricker BH, van der Ende ME. Papillary necrosis associated with the HIV protease inhibitor indavir. Infection 2001;29:232-3.

56. Dieleman J, Sturkenboom M, Jambroes M, Gyssens IC, Weverling GJ, ten Veen JH, et al. Risk factors for the urological symptoms in a Cohort of users of the HIV protease inhibitor indinavir sulfate: The ATHENA cohort. *Arch Intern Med* 2002;162:1493-501.
57. Tebas P, Bellos N, Lucasti C, Richmond G, Godofsky E, Patel I, et al. Enfuvirtide does not require dose adjustment in patients with chronic Kidney failure. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47:342-5.
58. Izzedine H, Harris M, Perazella MA. The nephrotoxic effects of HAART. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5:563-73.
59. De Miranda AS, Avila CM, da Silva FC, Lopes R. Maraviroque: uma inovação terapêutica para o tratamento da AIDS. *Rev Virtual Quim.* 2010;2:130-9.
60. Yost R, Pasquale TR, Sahloff EG. Maraviroc: a coreceptor CCR5 antagonist for management of HIV infection. *Am J Health Syst Pharm.* 2009; 66:715-26.
61. Dhami H, Fritz CE, Gankin B, Pak SH, Yi W, Seya MJ, et al. The chemokine system and CCR5 antagonists: potential in HIV treatment and other novel therapies. *J Clin Pharm Ther.* 2009;34:147-60.
62. Conference Report for NATAP - National AIDS Treatment Advocacy Project. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, W March 5-8, 2012. www.nap.org/2012/CROI/croi-51.htm
63. Perazella MA. Trimethoprim-induced hyperkalemia: Clinical data, mechanism, prevention, and management. *Drug Saf* 2000;22:227-36.
64. De Araujo M, Seguro AC. Trimethoprim-Sulfamethoxazole (TMP/SMX) potentiates indinavir nephrotoxicity. *Antiv Ther* 2002;7:181-4.

65. John R, Hezenberg AM. Renal toxicity of therapeutic drugs. *J Clin Pathol.* 2009;62:505-15.
66. Ministério da Saúde. Manual Técnico Para O Controle DA Tuberculose: Cadernos De Atenção Básica – Série Cadernos de Atenção Básica. Brasília; Ministério da Saúde; 2002.(Série A. Normas e Manuais Técnicos, nº 148).
67. De Jager P, Van Altena R. Hearing and nephrotoxicity in longterm aminoglycoside treatment in patients with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:622-7.
68. Nagai J, Takano M. Entry of aminoglycosides into renal tubular epithelial cells via endocytosis-dependent and endocytosis-independent pathways. *Biochem Pharmacol.* 2014;90:331-7.
69. Bates DW, Su L, Yu DT, Chertow GM, Seger DL, Gomes DR, et al. Correlates of acute renal failure in patients receiving parenteral amphotericin B. *Kidney Int* 2001;60:1452-9.
70. Cheung TW, Jayaweera DT, Pearce D, Benson P, Nahass R, Olson C, et al. Safety of oral versus intravenous hydration during induction therapy with intravenous foscarnet in AIDS patients with cytomegalovirus infections. *Int J STD AIDS* 2000;11:640-7.
71. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:21-41.
72. KDIGO AKI Guideline Work Group Contrast-induced acute injury and renal support for acute kidney injury *Kidney Int Suppl* 2012;2:8-12.
73. Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE, Nizan A. *Applied Regression Analysis and Other Multivariable Methods.* 3rd ed. Duxbury Press; 1998. 798p.

74. Armitage P, Berry G (eds.). *Statistical Methods in Medical Research*. 3rd ed. Blackwell Science; 1994. 620p.
75. Siegel S. *Estatística Não-paramétrica (para as ciências do comportamento)*. McGraw-Hill; 1975. 350p.
76. McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, Stacul F. A meta-analysis of the renal safety of isosmolariodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:692-9.
77. Heinrich MC, Haberle L, Muller V, Bautz W, Uder M. Nephrotoxicity of Iso-osmolar Iodixanol Compared with Nonionic Low-osmolar Contrast Media: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Radiology* 2009;250:68-86.
78. Reed M, Meier P, Tamhane UU, Welch KB, Moscucci M, Gurm HS. The relative renal safety of iodixanol compared with low-osmolar contrast media: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:645-54.
79. From AM, Al Badarin FJ, McDonald FS, Bartholmai BJ, Cha SS, Rial CS. Iodixanol versus low-osmolar contrast media for prevention of contrast induced nephropathy meta-analysis of randomized, controlled trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3:351-8.
80. Madsen TE, Pearson RR, Muhlestein JB, Lappé DL, Bair TL, Horne BD, et al. Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group. Risk of nephropathy is not increased by the administration of larger volume of contrast during coronary angiography. *Crit Path Cardiol*. 2009;8:167-71.
81. Tan N, Liu Y, Zhou YL, He PC, Yang JQ, Luo JF, et al. Contrast medium volume to creatinine clearance ratio: a predictor of contrast-induced nephropathy in the first 72 hours following percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;79:70-5.

82. Katzberg RW, Lamba R. Contrast-induced nephropathy after intravenous administration: fact or fiction? *Radiol Clin North Am.* 2009; 47:789-800.
83. Kim SM, Cha RH, Lee JP, Kim DK, Oh KH, Joo KW, et al. Incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after computed tomography in patient With CKD: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis.* 2010;55:1018-25.
84. Karlsberg RP, Dohad SY, Sheng R. Contrast medium induced acute Kidney injury: comparison of intravenous and intraarterial administration of iodinated contrast medium. *J Vasc Interv Radiol.* 2011;22:1159-65.
85. Simona Detreins, Michele Meschi, Laura Bertolini, Giorgio Savazzi. Contrast medium administration in the elderly patient: is advancing age an independent risk factor for contrast nephropathy after angiographic produces ? *J Vasc Interv Radiol.* 2007;18:177-85.
86. Toprak O, Cirit M. Risk fator contrast-induced nephropathy. *Kidney Blood Press Res* 2006;29:84-93.
87. Mueller C, Buerkle G, Perruchond AP, Buettner HJ. Female sex and risk of contrast nephropathy after percutaneuos coronary intervention. *Can J Cardiol* 2004;20:505-9.
88. Conen D, Buerkle G, Perruchond AP, Buettner HJ. Hypertension is an independent risk factor for contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2006;110:237-41.
89. McCullough PA, Soman SS. Contrast induced nephropathy. *Crit Care Clin* 2005;21:261-80.
90. St Joseph-Krankenhaus, Medizinische Abt. II: Concomitant drug exposure to contrast media. *Kidney Int* 2006;69:520-4.

91. Kolonko A, Kokot F, Wiecek A. Contrast-associated nephropathy-old clinical problem and new therapeutic perspective. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:803-6.
92. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Nefrologia – Insuficiência Renal Aguda (2007): www.sbn.org.br/diretrizes
93. Gentile JKA, Haddad MMCB, Simm JA. Hiponatremia: conduta na emergência. *Rev Bras Clin Med* 2010;8:159-64.
94. Verbalis JG, et al. Hiponatremia treatment guidelines 2007. *Am J Med.* 2007;120(11^a):S1-S21.



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

COORDENADORIA DOS SERVIÇOS DE SAÚDE

INSTITUTO DE INFECTOLOGIA "EMILIO RIBAS"

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Av. Dr. Arnaldo, 165 - Cerqueira César - São Paulo - SP

CEP: 01246-900 - TEL: 3896-1406

E-mail: comitedeetica-iiier@ig.com.br

PARECER

PROTOCOLO DE PESQUISA N.º 66/09

PARECER N.º 051/2010

Data: 03/3/2010

Título da Pesquisa: "Estudo comparativo entre os meios de contraste iodixanol e ioversol na indução de nefropatia em pacientes HIV positivos."

Pesquisador Responsável: Dra. Lanamar Aparecida de Almeida

CONSIDERAÇÕES: O Comitê de Ética em Pesquisa considera respondida a pendência do parecer anterior e Aprova o estudo e seu TCLE.

(X) APROVADO

() APROVADO COM RECOMENDAÇÕES

() REPROVADO

() COM PENDÊNCIAS- OBS.: a ausência de resposta em 60 dias, acarretará em arquivamento do processo por falta de interesse do pesquisador.

TEMÁTICA ESPECIAL

SIM NÃO

CONEP

SIM NÃO

SVS (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA) SIM NÃO


Dra. Anna Christina Nunes D'Ambrosio
Comitê de Ética em Pesquisas - I.I.E.R

ANEXO II

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO: Estudo comparativo entre os meios de contraste iodixanol, e ioversol na indução de nefropatia em pacientes HIV positivos.

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que sendo realizada no Instituto de Infectologia “Emílio Ribas” que terá outros pacientes que como você são portadores do vírus HIV e que irão realizar tomografia computadorizada com a injeção de contraste.

A sua participação neste estudo é voluntária. Se você não quiser participar desta pesquisa não terá nenhum problema na assistência que você está recebendo neste hospital agora ou no futuro e não perderá nenhum dos seus direitos. Caso você decida participar, você poderá interromper a sua participação a qualquer momento sem prejuízo ao seu acompanhamento.

Embora os meios de contraste iodados sejam seguros e muito usados, não existe no meio médico muito estudo sobre a possibilidade do contraste causar algum problema nos rins de pacientes com AIDS.

Após a injeção do contraste pode ocorrer um problema no seu rim, fazendo você urinar menos ou até parar de urinar. Às vezes você pode nem perceber que está urinando menos depois que realizou uma tomografia com contraste na veia, e é por isso que temos que colher seu sangue e encaminhar para o laboratório para o diagnóstico.

Com esta pesquisa poderemos conhecer melhor como o contraste afeta o rim de pacientes com AIDS e, a partir daí tomarmos medidas para proteger melhor este órgão.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Caso você concorde em participar deste estudo, após a assinatura deste termo, você responderá a várias perguntas da ficha de coleta, como: nome, idade, sexo, registro do hospital, causa da internação, quanto tempo você é portador do vírus HIV +, se apresenta outra doença, qual, se faz uso de antirretroviral, medicação contra o vírus HIV +, se tem problema renal, se já fez diálise, se esta fazendo diálise, há quanto tempo, uso de medicações, quais e etc.

Poder ser lido o seu prontuário se for preciso mais informações.

Você realizará o exame de tomografia computadorizada com a injeção endovenosa do meio de contraste, conforme a solicitação do seu médico. Antes do exame sortearmos qual o tipo de contraste que será injetado na sua veia.

Além disso, você fará os seguintes exames: creatinina no sangue e na urina, antes e depois da injeção endovenosa do meio de contraste, sódio e potássio no sangue e na urina.

A quantidade de sangue e de urina necessárias para as análises de aproximadamente 70 ml equivale a uma xícara de café.

Os exames de sangue e de urina serão colhidos no dia em que será realizado o exame de tomografia computadorizada, antes e depois do exame (dia 0), 6h, 24h, 72h e 7 dias após a injeção do contraste, para sabermos se houve ou não problema com o seu rim.

Os resultados dos exames serão encaminhados ao seu prontuário, e uma cópia ficará sob a responsabilidade da autora principal. Nos casos em que houver desenvolvimento de nefropatia seu médico será prontamente avisado.

DESCONFORTOS E RISCOS

A Tomografia será realizada no aparelho do hospital. Você ficará deitado durante o exame e na sua veia será aplicada uma injeção que contém o

contraste para que seu exame seja bem detalhado. Nós temos dois tipos de contraste e por sorteio vamos escolher um deles para aplicar.

Às vezes na hora da injeção poderá haver extravasamento do contraste e você poderá sentir dor no local e talvez sentir um inchaço. O médico do setor de tomografia será avisado e você será prontamente avaliado.

Este contraste poder causar reação alérgica, que pode ser simples, como vermelhidão no corpo a muito grave, como parada cardíaca, você será atendido pelo médico da tomografia e as vezes será necessário encaminhá-lo ao Pronto Socorro ou a UTI do hospital. Dai a importância da informação correta sobre antecedente alérgico.

Esclarecemos que você será prontamente atendido em qualquer caso de reação alérgica. Em alguns caso pode haver reações alérgicas tardias após deixar o serviço de radiologia. Nestes casos só serão autorizado para sair do hospital após estar totalmente recuperado.

A escolha do contraste será por sorteio, realizado pela autora principal, imediatamente antes do exame.

A injeção do contraste será na veia do braço, após higiene local por um funcionário de enfermagem. Em alguns casos pode haver extravasamento do meio de contraste e isso pode acarretar dor e inchaço no local da picada.

Nesta pesquisa, a tomografia computadorizada é acompanhada por um profissional médico experiente e com todos os cuidados necessários.

O exame de tomografia computadorizada nesta pesquisa só deve ser realizado em mulheres que não estiverem grávidas Avise o médico ou outro membro da equipe do estudo caso você esteja grávida ou com atraso menstrual.

A coleta de sangue pode acarretar dor no local, extravasamento de sangue e inchaço no local da punção. Quando realizada sem os procedimentos de higiene, pode ocasionar infecção no local da punção. Alguns indivíduos apresentam mal estar e desmaios quando se submetem a coleta de sangue.

Nesta pesquisa, a coleta de sangue é feita por um profissional experiente e com todos os cuidados necessários. Caso você costume desmaiar quando coleta sangue, avise um membro da equipe do estudo antes de proceder à coleta de sangue.

A coleta de urina será realizada por um profissional de enfermagem, após higiene local e coletado em um recipiente plástico e enviado para análise.

REMUNERAÇÃO E BENEFÍCIOS

Você não receberá dinheiro para participar deste estudo nem terá despesas com ele. Todos os profissionais envolvidos neste estudo são funcionários do Instituto de Infectologia Emílio Ribas e todos os exames envolvidos neste estudo serão realizados gratuitamente na instituição, que é instituição pública do Estado de São Paulo.

Caso você decida não participar deste estudo, isto em nada implicará na assistência que você receberá nesta instituição. Contudo, caso você decida participar, seu médico será prontamente avisado se o contraste causou algum problema no seu rim, e se causou você será prontamente medicado e, você também será informado para poder informar a outros médico e ao serviço de tomografia este fato, quando precisar fazer outra tomografia com contraste na veia.

Além disso, você estará contribuindo para melhor avaliação da nefropatia induzida pelo meio de contraste em pacientes HIV positivo, o que ajudará a estabelecermos medidas estratégias no manuseio do paciente HIV positivo, que necessitem do diagnóstico por imagem, com a injeção endovenosa do meio de contraste, minimizando o risco de desenvolvimento de nefropatia, com a escolha do melhor meio de contraste para esses pacientes no futuro.

DIREITOS

Ao assinar este documento você não estará abrindo mão de nenhum dos seus direitos.

Os resultados serão publicados no meio médico e não será possível a identificação de sua pessoa, sendo garantidos sigilo e privacidade; seu nome não será divulgado, sua identidade será sempre preservada.

Caso você tenha dúvidas sobre este estudo, pergunte ao membro da equipe do estudo. Caso você deseje fazer reclamações sobre a conduta deste estudo, procure o Autor Principal, Dra. Lanamar Aparecida de Almeida, telefone: 38961369 ou 34381034. Caso você tenha considerações sobre a conduta ética deste estudo, procure a Coordenadoria do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Infectologia “Emílio Ribas” no telefone 38961406.

TERMO DE PARTICIPAÇÃO DO PACIENTE

Eu li as informações acima e entendi o propósito da pesquisa. Eu tive a oportunidade de fazer perguntas sobre os procedimentos a serem realizados e seus riscos. Todas as minhas perguntas foram respondidas.

Tendo lido cuidadosamente, entendido, e recebido a explicação completa das afirmações, a minha assinatura a seguir indica que eu aceitei voluntariamente em participar nesta pesquisa.

Assinaturas

Nome do paciente

-----/-----/-----
Assinatura do paciente

Data

Telefone:-----

Nome do responsável-----/-----/-----

Data

(nos casos em que o paciente não tiver condições de se responsabilizar pela assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido).

Assinatura do responsável-----/-----/-----
Data

Telefone do responsável-----

Nome da pessoa que obteve o consentimento-----

Assinatura da pessoa que obteve o consentimento-----/-----/-----
Data

ANEXO III

FICHA DE COLETA

IDENTIFICAÇÃO

Nome:

Prontuário:

Endereço:

Cidade:

Bairro:

Estado:

CEP:

Telefone:

Identidade:

Estado Civil:

Data de Nascimento:

Idade:

Sexo:

Peso:

Altura:

Leito:

Exame:

Diagnóstico:

Causa da internação:

Doença de base– HIV+ (desde quando):

CD4:

Complicações:

PCP:

NTX:

CV:

Hepatite:

Você faz uso de droga antirretroviral?

Se sim, qual medicamento utiliza:

DOENÇAS ASSOCIADAS:

Você tem diabetes?

Se sim, qual medicamento utiliza:

Você tem hipertensão arterial?

Se sim, qual medicamento utiliza:

Você tem insuficiência cardiovascular?

Se sim, qual medicamento utiliza:

Você tem hipo ou hipertireoidismo (em atividade ou latente) ou bócio nodular atóxico?

Você tem doença neurológica?

Você tem doença gastrointestinal?

Você tem asma?

Você tem insuficiência renal?

Você tem faz diálise?

Você já fez diálise?

Você tem doença auto-imune?

Você tem mieloma múltiplo?

Você tem feocromocitoma?

Você tem anemia falciforme?

Você tem esta amamentando?

MEDICAÇÕES CONCOMITANTES:

Você toma algum medicamento?

Se a resposta for sim, qual (quais)?

Medicamentos nefrotóxicos:

Nome genérico:

Data de início:

Data de término:

Bloqueadores de canal de cálcio:

Nome genérico:

Data de início:

Data de término:

Beta-bloqueadores:

Nome genérico:

Data de início:

Data de término:

Hipoglicemiantes orais:

Nome genérico:

Data de início:

Data de término:

Utilização de imuno ou radioterapia?

Nome genérico:

Data de início:

Data de término:

UTILIZAÇÃO DE SERVIÇOS DE SAÚDE:

Tipo:

Motivo:

Data de início:

Data de término:

Você tem algum tipo de alergia?

Se sim, qual:

Você já utilizou o contraste de iodo?

Se sim, apresentou alguma reação alérgica:

REAÇÕES ADVERSAS – SINTOMAS MAIS FREQUENTES:

Efeito adverso	Data início	Data término	Intensidade	Relação
Náusea	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> moderado <input type="checkbox"/> intenso	<input type="checkbox"/> não relacionado <input type="checkbox"/> possivelmente <input type="checkbox"/> provavelmente
Calor	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> moderado <input type="checkbox"/> intenso	<input type="checkbox"/> não relacionado <input type="checkbox"/> possivelmente <input type="checkbox"/> provavelmente
Vômito	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> moderado <input type="checkbox"/> intenso	<input type="checkbox"/> não relacionado <input type="checkbox"/> possivelmente <input type="checkbox"/> provavelmente
Prurido	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> moderado <input type="checkbox"/> intenso	<input type="checkbox"/> não relacionado <input type="checkbox"/> possivelmente <input type="checkbox"/> provavelmente
Urticária	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> moderado <input type="checkbox"/> intenso	<input type="checkbox"/> não relacionado <input type="checkbox"/> possivelmente <input type="checkbox"/> provavelmente
Vermelhidão da pele	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> moderado <input type="checkbox"/> intenso	<input type="checkbox"/> não relacionado <input type="checkbox"/> possivelmente <input type="checkbox"/> provavelmente
Dor vascular	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> moderado <input type="checkbox"/> intenso	<input type="checkbox"/> não relacionado <input type="checkbox"/> possivelmente <input type="checkbox"/> provavelmente
Rouquidão			<input type="checkbox"/> leve	<input type="checkbox"/> não relacionado

	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> moderado <input type="checkbox"/> intenso	<input type="checkbox"/> possivelmente <input type="checkbox"/> provavelmente
Espirros	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> moderado <input type="checkbox"/> intenso	<input type="checkbox"/> não relacionado <input type="checkbox"/> possivelmente <input type="checkbox"/> provavelmente
Tosse	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> moderado <input type="checkbox"/> intenso	<input type="checkbox"/> não relacionado <input type="checkbox"/> possivelmente <input type="checkbox"/> provavelmente
Dor no peito	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> moderado <input type="checkbox"/> intenso	<input type="checkbox"/> não relacionado <input type="checkbox"/> possivelmente <input type="checkbox"/> provavelmente
Palpitações	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> moderado <input type="checkbox"/> intenso	<input type="checkbox"/> não relacionado <input type="checkbox"/> possivelmente <input type="checkbox"/> provavelmente
Edema facial	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> moderado <input type="checkbox"/> intenso	<input type="checkbox"/> não relacionado <input type="checkbox"/> possivelmente <input type="checkbox"/> provavelmente
Dispnéia	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> moderado <input type="checkbox"/> intenso	<input type="checkbox"/> não relacionado <input type="checkbox"/> possivelmente <input type="checkbox"/> provavelmente
Convulsão	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> moderado <input type="checkbox"/> intenso	<input type="checkbox"/> não relacionado <input type="checkbox"/> possivelmente <input type="checkbox"/> provavelmente
Edema			<input type="checkbox"/> leve	<input type="checkbox"/> não relacionado

pulmonar	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> moderado <input type="checkbox"/> intenso	<input type="checkbox"/> possivelmente <input type="checkbox"/> provavelmente
Edema de glote	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> moderado <input type="checkbox"/> intenso	<input type="checkbox"/> não relacionado <input type="checkbox"/> possivelmente <input type="checkbox"/> provavelmente
Broncoespasmo	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> moderado <input type="checkbox"/> intenso	<input type="checkbox"/> não relacionado <input type="checkbox"/> possivelmente <input type="checkbox"/> provavelmente
Redução súbita da PA	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> moderado <input type="checkbox"/> intenso	<input type="checkbox"/> não relacionado <input type="checkbox"/> possivelmente <input type="checkbox"/> provavelmente
PCR	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> moderado <input type="checkbox"/> intenso	<input type="checkbox"/> não relacionado <input type="checkbox"/> possivelmente <input type="checkbox"/> provavelmente
Inconsciência	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> moderado <input type="checkbox"/> intenso	<input type="checkbox"/> não relacionado <input type="checkbox"/> possivelmente <input type="checkbox"/> provavelmente
Morte	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> moderado <input type="checkbox"/> intenso	<input type="checkbox"/> não relacionado <input type="checkbox"/> possivelmente <input type="checkbox"/> provavelmente
Outras:				

Dosagens e cálculos:

Analito¹	Antes	6h	24h	72h	7 dias	OBS.
Sangue						
Uréia						
Creatinina						
Sódio						
Potássio						
Urina						
Uréia						
Creatinina						
Sódio						
Potássio						
Cálculos²						
Clcr (d)						
Clcr (c)						
FeNa						
FeK						

Legenda:

- 1- Uréia e creatinina em mg/dl; sódio e potássio em mEq/ml.
- 2- Clcr (d) = Clearance de creatinina dosado; Clcr (c) = Clearance de creatinina calculado; FeNa = fração de excreção de sódio; FeK = fração de excreção de potássio.