

Nefropatia induzida por contraste iodado

Contrast-induced nephropathy

Cláudia Matsunaga Martín^[a], Carla Aparecida Batista Lorigados^[b], Márcia Mery Kogika^[c], Bruno Ferrante^[d],
Alessandra Sendyk-Grunkraut^[e], Ana Carolina Brandão de Campos Fonseca-Pinto^[f]

^[a] Médica veterinária, mestre e doutoranda em Clínica Cirúrgica Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP - Brasil, e-mail: cmartin@usp.br

^[b] Médica veterinária, doutora em Medicina Veterinária, professora do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP - Brasil, e-mail: clorigados@usp.br

^[c] Médica veterinária, doutora em Clínica Veterinária, professora associada do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP - Brasil, e-mail: mmkogika@usp.br

^[d] Médico veterinário, mestrando em Clínica Cirúrgica Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP - Brasil, e-mail: bruno.ferrante@usp.br

^[e] Médica veterinária, mestre em Clínica Cirúrgica Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP - Brasil, e-mail: asendyk@usp.br

^[f] Médica veterinária, doutora em Medicina Veterinária, professora associada do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP - Brasil, e-mail: anacarol@usp.br

Resumo

Considerando a grande demanda por exames radiológicos que fazem uso de meio de contraste iodado na Medicina Veterinária, especialmente com o advento da tomografia computadorizada, que incrementou consideravelmente as indicações para o uso dessas substâncias, esta revisão tem por objetivo abordar as principais questões relacionadas à nefropatia induzida por contraste. A nefropatia induzida por contraste consiste no declínio da função renal secundariamente à administração intravascular do meio de contraste iodado. O potencial nefrotóxico dos contrastes iodados está diretamente relacionado a suas características físico-químicas e a condições inerentes ao paciente, como a disfunção renal preexistente. Há grande preocupação e ampla informação sobre a nefrotoxicidade dos meios de contraste iodado e a nefropatia induzida por contraste no homem, no entanto, existem poucos estudos em pequenos animais.

Palavras-chave: Meio de contraste iodado. Nefropatia aguda. Exames contrastados. Cão. Gato.



Abstract

Because of the increased indications of iodinated contrast media use in Veterinary Medicine, especially with the computed tomography exams advent which considerably increased the indications for the use of these substances, this review aims to discuss the main issues associated to contrast induced nephropathy. Contrast induced nephropathy is the decline in renal function secondary to intravascular administration of iodinated contrast media. The nephrotoxic potential of iodinated contrast media is directly related to its physicochemical properties and inherent patient conditions such as pre-existing renal dysfunction. There is great concern and extensive information on the nephrotoxicity of iodinated contrast media and contrast induced nephropathy available in the human literature, however there are still few studies published in small animals.

Keywords: *Iodinated contrast media. Acute nephropathy. Contrast enhanced studies. Dog. Cat.*

Introdução

A nefropatia induzida por contraste (NIC) é considerada uma reação adversa não idiossincrática quimiotóxica ao meio de contraste iodado (MCI). É definida como uma disfunção renal secundária à administração intravascular desta substância, reconhecida como a terceira causa de insuficiência renal aguda (IRA) adquirida em pacientes humanos hospitalizados (HOU et al., 1983; NASH; HAFEEZ; HOU, 2002), o que corresponde a 11% dos casos (NASH; HAFEEZ; HOU, 2002), sendo esta frequência apenas inferior a da IRA decorrente de causas pré-renal e a induzida por fármacos (KRAMER et al., 2008). Aproximadamente metade dos pacientes que desenvolvem NIC em ambiente hospitalar foi submetida à cateterização cardíaca e angiografia, e cerca de um terço à tomografia computadorizada (TC) (NASH; HAFEEZ; HOU, 2002). A NIC foi associada a uma taxa de mortalidade acima de 34% na população de pacientes hospitalizados, que apresentavam fatores de risco potenciais para o desenvolvimento da doença e se encontravam clinicamente mais debilitados (NASH; HAFEEZ; HOU, 2002; CARRARO-EDUARDO et al., 2008).

Embora ainda não haja um consenso universal para a NIC, tem-se adotado frequentemente a definição de aumento relativo de pelo menos 25% ou aumento absoluto de pelo menos 0,5 mg/dL no valor da creatinina sérica basal, em até 48 horas após a administração intravascular de contraste iodado, na ausência de outras causas concomitantes de lesão renal aguda (MORCOS, 1998; MURPHY; BARRETT; PARFREY, 2000; THOMSEN, 2003;

KATHOLI, 2006; BARTORELLI; MARENZI, 2008; CARRARO-EDUARDO et al., 2008; KRAMER et al., 2008; MCCULLOUGH, 2008; PUCELIKOVA; DANGAS; MEHRAN, 2008; SILVA et al., 2010). Outros autores definem a NIC por meio da mesma magnitude de redução da função renal, sem uma etiologia alternativa, que pode ocorrer até 72 horas após a administração do MCI (THOMSEN et al., 2014a).

O objetivo desta revisão é elencar dados relacionados à possibilidade de ocorrência da NIC em pequenos animais, reconhecer fatores de risco potenciais para o desenvolvimento dessa enfermidade, formas de diagnóstico e condutas para a sua prevenção, baseando-se principalmente nas informações existentes na literatura médica.

Revisão de Literatura

Fisiopatologia

Embora a fisiopatologia da NIC não esteja totalmente elucidada, propõem-se três mecanismos relativamente distintos para explicá-la: (1) efeitos hemodinâmicos relacionados à vasoconstrição prolongada e redução da perfusão renal, que predis põem à hipóxia e consequente isquemia medular; (2) lesão tubular renal direta secundária à citotoxicidade do contraste e (3) distúrbios bioquímicos endógenos (Figura 1) (KATZBERG, 2005; THOMSEN et al., 2014a).

Para que se compreenda o mecanismo que leva à redução da perfusão renal é necessário saber como

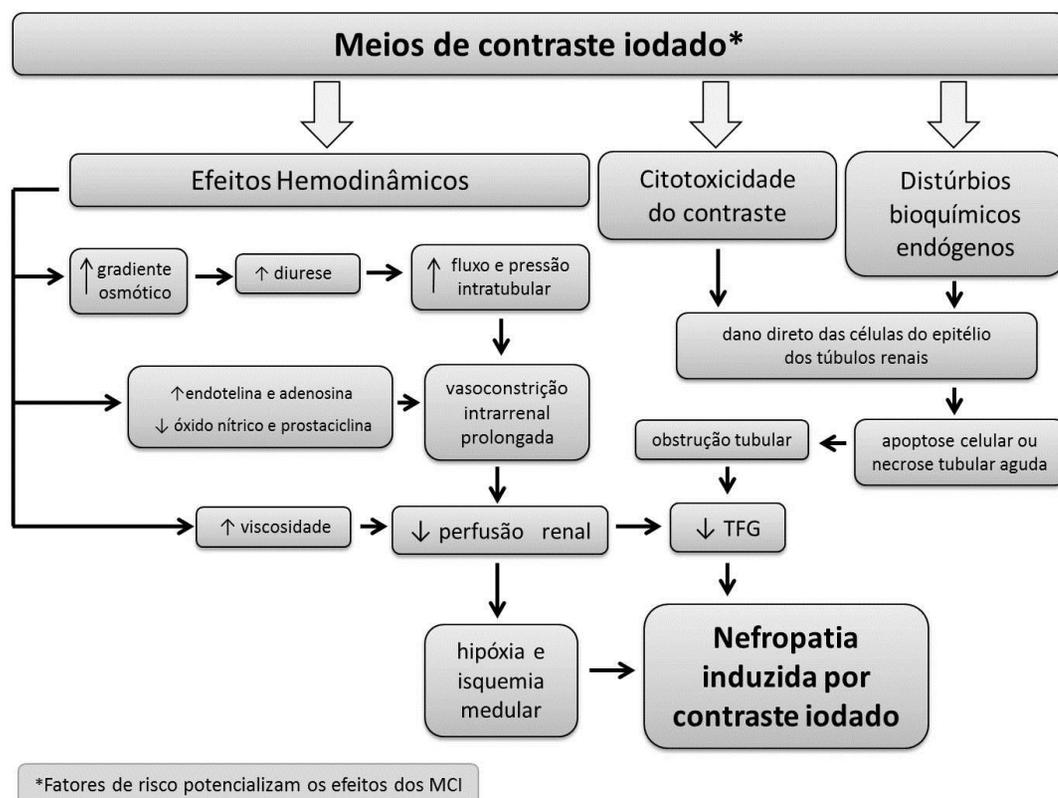


Figura 1 – Principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da NIC

Fonte: Dados da pesquisa

o contraste é eliminado pelo rim. As moléculas do MCI filtradas pelo glomérulo não são sujeitas a reabsorção tubular, criando-se assim um gradiente osmótico (maior nos contrastes de alta osmolaridade, moderado nos de baixa osmolaridade e nulo nos isosmolares). Este gradiente osmótico impede a reabsorção de água e sódio nos túbulos renais, aumentando a excreção na urina, estimulando diurese e natriurese. A maior diurese leva ao aumento do fluxo de líquido tubular, bem como da pressão intratubular, o que desencadeia a vasoconstrição das arteríolas aferentes (através da ação parácrina da mácula densa), induzindo a redução da taxa de filtração glomerular (TFG) (*feedback* tubuloglomerular) e, conseqüentemente, a hipóxia e isquemia medular (MORCOS; THOMSEN, 2001; SANTOS et al., 2009). O MCI também é responsável pela diminuição da perfusão renal devido à liberação de mediadores endógenos vasoativos constritores (endotelina e adenosina) e por diminuição da produção intrarrenal de vasodilatadores (óxido nítrico e prostaciclina) (MORCOS; THOMSEN, 2001; SANTOS et al., 2009). Vale mencionar que os MCI promovem uma resposta bifásica no fluxo sanguíneo renal,

constituído por um breve período de vasodilatação (em minutos), seguido por um período prolongado (de horas a dias) de vasoconstrição intrarrenal (MCCULLOUGH, 2008).

Além da isquemia decorrente de alterações hemodinâmicas, o contraste apresenta citotoxicidade direta no epitélio dos túbulos renais. Foi demonstrado *in vitro* que células de túbulo proximal cultivadas na presença de contraste apresentavam distúrbios de metabolismo com liberação de enzimas intracelulares e alterações histológicas (apoptose celular ou necrose tubular aguda), compatíveis com toxicidade (HUMES et al., 1987). A apoptose das células renais pôde ser identificada aos 15 minutos de incubação e atingiu pico máximo três horas após o contato com o meio de contraste (ROMANO et al., 2008). Este fato já havia sido evidenciado em outra pesquisa pelo aumento de várias proteínas e enzimas urinárias, que embora não fossem específicas de dano tubular, sustentavam a hipótese de toxicidade direta do contraste nas células do epitélio tubular renal (BARRET, 1994). Em geral, lesões menos graves resultam em apoptose e as mais graves em necrose celular. Apoptose e necrose podem ocorrer

em qualquer segmento dos túbulos e levam à descamiação de células viáveis e inviáveis no lúmen tubular, o que resulta na formação de cilindros, que obstruem os túbulos, contribuindo para redução da TGF. Se a membrana basal do epitélio tubular permanecer intacta, há estímulo para proliferação e diferenciação das células viáveis e o rim pode restaurar sua estrutura e função; caso contrário, ocorre atrofia tubular e fibrose intersticial, prejudicando a regeneração do epitélio (THADHANI; PASCUAL; BONVENTRE, 1996).

Deve-se ressaltar que a viscosidade do MCI pode intensificar os efeitos vasoativos e citotóxicos (SEELIGER et al., 2012). A maior viscosidade em comparação ao sangue influencia a redução do fluxo sanguíneo medular, podendo potencializar o efeito vasoconstritor renal, reduzir o fluxo urinário e conduzir a retenção do meio de contraste nos rins (WONG; IRWIN, 2007; SEELIGER et al., 2012). Essa retenção, por sua vez, pode intensificar o efeito citotóxico do contraste sobre as células do epitélio tubular (SEELIGER et al., 2012).

Mecanismos bioquímicos endógenos como aumento da produção de radicais livres de oxigênio, alteração na homeostasia da energia celular das células tubulares renais, disrupção do metabolismo do cálcio e distúrbios na polaridade da célula tubular também foram propostos como parte da fisiopatologia da NIC (WONG; IRWIN, 2007).

Fatores de risco relacionados e prevalência

A ocorrência da NIC no homem é variável (SILVA et al., 2010; SANTOS et al., 2011; SEELIGER et al., 2012) e depende da presença de fatores de risco, do tipo e da quantidade do meio de contraste utilizado, da sensibilidade do método empregado para a detecção do acometimento renal (CARRARO-EDUARDO et al., 2008; SANTOS et al., 2011; MESCHI et al., 2006) e do procedimento radiológico realizado (MESCHI et al., 2006).

Senilidade, desidratação, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), hipotensão sistêmica, administração concomitante de fármacos nefrotóxicos (aminoglicosídeos, ciclosporina, cisplatina, anti-inflamatórios não esteroidais), diuréticos (sobretudo, os de alça), *diabetes mellitus* e disfunção renal prévia, particularmente secundária à nefropatia diabética, mieloma múltiplo e cirrose hepática,

constituem fatores de risco apontados no homem que predis põem ao desenvolvimento da NIC, sendo a nefropatia preexistente considerada de maior relevância (MORCOS, 1998; MURPHY; BARRETT; PARFREY, 2000; THOMSEN, 2003; TOPRAK, 2007; BARTORELLI; MARENZI, 2008; MCCULLOUGH, 2008; PUCELIKOVA; DANGAS; MEHRAN, 2008; SANTOS et al., 2011; WONG; IRWIN, 2011; RUDNICK et al., 2014).

A idade avançada é considerada um importante fator de risco, uma vez que existe um declínio natural da TFG, da secreção tubular e da habilidade de concentração da urina com o envelhecimento (MEHRAN; NIKOLSKY, 2006; THOMSEN; MORCOS; BARRET, 2008). Desidratação, ICC (THOMSEN; MORCOS; BARRET, 2008) e hipotensão (PUCELIKOVA; DANGAS; MEHRAN, 2008) causam redução do volume efetivo circulante (hipovolemia), bem como da perfusão renal e, quando associadas à administração de MCI, podem potencializar a isquemia medular (THOMSEN; MORCOS; BARRET, 2008).

A administração concomitante de drogas nefrotóxicas e de diuréticos parece potencializar a nefrotoxicidade dos contrastes iodados (PUCELIKOVA; DANGAS; MEHRAN, 2008; RUDNICK et al., 2014). Diuréticos de alça, como a furosemida, podem contribuir para a depleção de volume plasmático devido à intensificação da diurese, contribuindo para a diminuição da perfusão renal (RUDNICK et al., 2014). Os anti-inflamatórios não esteroidais podem potencializar a vasoconstrição renal, contribuindo para a isquemia medular (RUDNICK et al., 2014). No entanto, um estudo em pacientes humanos submetidos à cateterização cardíaca contradiz essa afirmação, justificando que a natureza das lesões renais decorrentes do uso de contraste e AINES é distinta e não necessariamente produz efeito sinérgico (DIOGO et al., 2010).

Estudo envolvendo 1.196 pacientes portadores de *diabetes mellitus* relatou 0,6% de incidência de NIC naqueles com função renal normal e 19,7% nos indivíduos com insuficiência renal crônica (IRC) (RUDNICK et al., 1995). Assim, considera-se que pacientes diabéticos sem disfunção renal, apesar de merecerem cuidados especiais, apresentam baixo risco para o desenvolvimento da NIC, enquanto diabéticos nefropatas crônicos representam grupo de alto risco em que medidas profiláticas devem sempre ser adotadas (ULTRAMARI et al., 2006).

A disfunção renal apresenta uma forte e consistente associação com o desenvolvimento da NIC, isto é, quanto mais elevada a creatinina sérica basal, maior o risco de NIC (MCCULLOUGH; SANDBERG, 2003). Considerando-se a definição da NIC (elevação de 25% ou 0,5 mg/dL na creatinina basal em 24-48 horas), a incidência desta nefropatia na população humana pode ocorrer das seguintes formas: (a) mínima nos doentes com função renal normal, mesmo diabéticos (TOPRAK, 2007); (b) de 4 a 11% nos pacientes em estágios II e III de IRC (creatinina entre 1,5 e 4,0 mg/dL); (c) de 9 a 38% nos pacientes em estágios II e III de IRC com *diabetes mellitus* (PUCELIKOVA; DANGAS; MEHRAN, 2008); (d) e de 50% ou mais, se a creatinina basal for superior a 4,0 - 5,0 mg/dL (IRC estágios IV e V), particularmente em doentes com nefropatia diabética (RUDNICK et al., 1995; MORCOS et al., 1999; PUCELIKOVA; DANGAS; MEHRAN, 2008).

O mieloma múltiplo foi inicialmente sugerido como fator de risco para NIC no homem, mas estudos mostraram que se a desidratação for evitada, a administração de contraste raramente causará a NIC nesses pacientes (MCCARTHY; BECKER, 1992; TOPRAK, 2007).

Embora a cirrose possa acarretar disfunção circulatória devido à diminuição do volume intravascular arterial, contribuindo para a redução pré-renal da perfusão renal e predispondo à isquemia, estudos concluíram que se esses doentes também estiverem adequadamente hidratados, a cirrose não parece ser fator de risco potencial (TOPRAK, 2007).

Dentre as características inerentes aos MCI associadas ao incremento no risco de desenvolvimento da NIC citam-se: via de administração intra-arterial, grande volume, administração recorrente em tempo inferior a 72 horas, ionicidade e alta osmolaridade (THOMSEN, 2006; WONG; IRWIN, 2007; TOPRAK, 2007; BARTORELLI; MARENZI, 2008; PUCELIKOVA; DANGAS; MEHRAN, 2008; GUPTA; BANG, 2010).

O MCI parece ser mais nefrotóxico quando administrado por via intra-arterial do que por via intravenosa, nas artérias renais ou na aorta proximal até a origem dos vasos renais. A concentração renal é muito mais elevada quando a infusão é intra-arterial. Além disso, as injeções intra-arteriais tendem a ser repetidas durante procedimentos de angiografia e angioplastia para constatação e correção de anormalidades vasculares, o que consequentemente

aumenta o risco de NIC (THOMSEN, 2006). Estudos indicaram que a frequência global em pacientes submetidos à intervenção coronariana percutânea (angioplastia coronariana), que receberam grande volume de contraste via intra-arterial, foi de 3,3 a 14,4% (PUCELIKOVA; DANGAS; MEHRAN, 2008).

Os contrastes iônicos de alta osmolaridade são considerados mais nefrotóxicos do que os não iônicos de baixa osmolaridade e isosmolares, particularmente para doentes com insuficiência renal (RUDNICK et al., 1995; MORCOS, 1998; VALLS et al., 2003; KATZBERG; BARRET, 2007).

Identificação do risco

A identificação do risco para desenvolvimento da NIC geralmente é baseada em anamnese detalhada e na concentração sérica de creatinina (THOMSEN, 2006). A referida variável bioquímica é largamente utilizada na prática clínica por ser de baixo custo e de fácil acesso, o que facilita a avaliação dos pacientes. Estudos demonstraram que, apesar das limitações de acurácia para a avaliação da TFG, a creatinina é um marcador adequado para identificar indivíduos com maior predisposição à NIC, porque são justamente aqueles que têm acentuada redução da função renal que apresentam maior risco (RUDNICK et al., 1995; PARFREY et al., 1989; THOMSEN; MORCOS, 2005).

Medidas preventivas

A prevenção é considerada a melhor forma de reduzir a ocorrência de NIC. Os principais aspectos preventivos baseiam-se na manutenção de bom estado de hidratação, escolha do MCI, utilização de fármacos “protetores” (SANTOS et al., 2011), suspensão, sempre que possível, de drogas nefrotóxicas e diuréticos de alça pelo menos 24 horas antes da administração do MCI, redução do volume de contraste ao máximo, não realização de múltiplos estudos em menos de 72 horas, e em último caso, considerar exames de imagem alternativos que não necessitem de MCI (THOMSEN, 2006; PUCELIKOVA; DANGAS; MEHRAN, 2008).

A hidratação previamente à administração do MCI parece ser a medida mais eficaz na prevenção da NIC. Embora não exista um consenso na maneira de realizá-la, preconiza-se nos pacientes de risco e

se não houver contraindicação (como nos portadores de ICC), hidratação via oral ou intravenosa (solução salina 0,9%) durante 24 horas, antes e após a infusão do contraste iodado (THOMSEN, 2006; THOMSEN et al., 2014a).

A expansão do volume intravascular aumenta o fluxo sanguíneo renal, reduz a vasoconstrição renal e o tempo de permanência do contraste no rim, como também melhora a depuração tubular do ácido úrico e do material hialino e exerce vários efeitos neuro-humorais (como a supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona) reduzindo o risco de NIC. Ainda, a diurese decorrente da hidratação conduz ao aumento da produção intrarrenal de prostaciclina, levando a vasodilatação na região vulnerável da medula renal (BARTORELLI; MARENZI, 2008; WONG; IRWIN, 2007; THOMSEN; MORCOS; BARRET, 2008).

Para a escolha do MCI mais apropriada, deve-se considerar que os contrastes de alta osmolaridade são considerados mais nefrotóxicos do que os de baixa osmolaridade e os isosmolares (RUDNICK et al., 1995; KATZBERG, 1997; MORCOS, 1998). No entanto, os meios isosmolares apresentam resultados controversos em relação à nefrotoxicidade, quando comparados com os de baixa osmolaridade (BARTORELLI; MARENZI, 2008; REDDAN; LAVILLE; GAROVIC, 2009). Um importante ensaio clínico, que comparou um dímero não iônico isosmolar (iodixanol) com um monômero não iônico de baixa osmolaridade (iohexol) em relação ao risco de desenvolvimento da NIC, concluiu que o primeiro seria menos nefrotóxico em doentes considerados de alto risco (ASPELIN et al., 2003). Outro ensaio randomizado e controlado, em pacientes de risco, também comparou um meio isosmolar (iodixanol) com outro de baixa osmolaridade (ioxaglato), constatando ocorrência significativamente superior de NIC com o uso do segundo (JO et al., 2006). No entanto, estudo comparativo entre um contraste de baixa osmolaridade (iomeprol) e outro de natureza isosmolar (iodixanol), utilizados também em pacientes de risco, evidenciou ocorrência significativamente maior da NIC após o uso do meio isosmolar (THOMSEN et al., 2008).

Outros estudos também têm discutido sobre a osmolaridade do meio de contraste a ser utilizada em pacientes humanos de risco com disfunção renal preexistente, e muitos autores sugerem que os isosmolares apresentam nefrotoxicidade igual

ou inferior aos de baixa osmolaridade. Entretanto, para que se possa chegar a um consenso, ainda são necessárias mais investigações a respeito do assunto (SANDLER, 2003; REDDAN; LAVILLE; GAROVIC, 2009).

Mesmo que ainda não se tenha chegado a um denominador comum, a teoria que pode explicar o motivo pelo qual os meios de baixa osmolaridade aumentariam a probabilidade de desenvolver NIC em pacientes de risco diz respeito à indução de maior diurese osmótica, que aumenta o fluxo e a pressão nos túbulos renais proximais e induz a isquemia medular renal. Essa maior diurese osmótica também pode contribuir para depleção de volume intravascular e redução da perfusão renal (BARTORELLI; MARENZI, 2008).

Na Medicina, várias terapias farmacológicas já foram estudadas, devido ao potencial de contrapor mecanismos que parecem ser responsáveis pela lesão renal associada ao MCI, tais como, a vasoconstrição renal e o estresse oxidativo induzidos pelo MCI. No entanto, salvo alguns agentes anti-oxidantes, nenhum fármaco apresentou evidência suficiente que confirmasse um benefício consistente na prevenção da NIC (KRAMER et al., 2008; SANTOS et al., 2011).

Apresentação clínica e tratamento

Mesmo com tantas recomendações para reduzir o desenvolvimento da NIC, não há meios de evitá-la por completo. No homem, o quadro clínico pode variar desde uma forma assintomática de IRA não oligúrica e transitória (KATZBERG, 1997; MURPHY; BARRETT; PARFREY, 2000; KRAMER et al., 2008) a um quadro de IRA oligúrica com necessidade de diálise (KATZBERG, 1997; FINN, 2006).

O tratamento deve ser feito a partir do reconhecimento dessa enfermidade. Nos pacientes de alto risco, a concentração de creatinina sérica entre o segundo e o quarto dia após a infusão do MCI identificará os quadros não oligúricos e retornará ao valor inicial em sete a 14 dias. Por outro lado, os pacientes oligúricos terão diagnóstico imediato, após a exclusão de outras causas (KATZBERG, 1997). O tratamento é semelhante àquele instituído frente a qualquer causa de lesão renal aguda (THOMSEN; MORCOS; BARRET, 2008), isto é, desde hidratação e correção eletrolítica e ácido-básica até a indicação de hemodiálise, em casos de insuficiência renal

grave (TIPPINS et al., 2004; THOMSEN; MORCOS; BARRET, 2008).

Apesar da relevância clínica da NIC não ser imediatamente evidente devido ao curso subclínico ou assintomático, como também pela alta frequência de recuperação da função renal, já foi descrito algum grau de insuficiência renal residual em 30% dos doentes afetados, além de até 7% dos pacientes poderem necessitar de diálise temporária ou progredirem para doença/insuficiência renal crônica terminal (BARTORELLI; MARENZI, 2008).

Deve-se alertar que a NIC pode prolongar o tempo de internação e aumentar os custos hospitalares, principalmente devido à evolução clínica complicada, o que consiste em um fator de grande impacto na Medicina (MORCOS, 1998; THOMSEN, 2003; MCCULLOUGH, 2008).

NIC e estudos relacionados aos efeitos renais da administração intravenosa de MCI em pequenos animais

O primeiro estudo encontrado na Medicina Veterinária que demonstra preocupação com os efeitos da administração intravenosa de MCI sobre a função renal em cães data de 1980, quando essas substâncias já eram frequentemente utilizadas em urografias excretoras, e a redução temporária da TFG e o aumento dos níveis séricos de creatinina logo após esse procedimento já haviam sido relatados no homem (FEENEY et al., 1980). Nesta ocasião, Feeney et al. (1980) determinaram o efeito de três diferentes doses de MCI não iônico de alta osmolaridade (iotalamato de sódio 400 mgI/ml) empregadas em urografias excretoras, sobre a função renal de dez cães adultos sadios. Foram utilizadas doses de 200, 400 e 800 mgI/0,45 kg, via intravenosa, com intervalos mínimos de 48 horas entre um exame e outro. A TFG foi avaliada por meio das concentrações séricas de ureia e creatinina, pareadas ao *clearance* da creatinina, imediatamente antes de cada análise radiográfica e repetida entre 2 e 5 dias após a última urografia excretora. Detectou-se redução significativa do *clearance* da creatinina em dois cães durante as avaliações seriadas e em três cães, somente após a terceira dose de MCI. Embora tenha sido constatado certo decréscimo na TFG em metade dos animais analisados, foram considerados necessários outros estudos que determinassem

a importância dessa redução, bem como a possibilidade desta perda ser transitória.

Na década de 1990, foram relatados os únicos três casos da NIC encontrados na literatura médico-veterinária após a administração, via intravenosa, de agente iônico de alta osmolaridade de primeira geração [diatrizoato 370-385 mgI/ml] (IHLE; KOSTOLICH, 1991; DALEY; FINN-BODNER; LENZ, 1994; CARR; REED; POPE, 1994).

Embora no homem o quadro clínico desta disfunção usualmente seja de IRA não oligúrica (KATZBERG, 1997; MURPHY; BARRETT; PARFREY, 2000; KRAMER et al., 2008), os casos citados referem a presença de oligúria no desenvolvimento da nefropatia (IHLE; KOSTOLICH, 1991; DALEY; FINN-BODNER; LENZ, 1994; CARR; REED; POPE, 1994).

O primeiro relata a pielografia intravenosa em uma cadela de 14 meses de idade em que foi constatado quadro de insuficiência renal oligúrica por meio de manifestações clínicas típicas de uremia, azotemia e isostenúria menos de 24 horas após o procedimento de imagem, não sendo encontradas outras causas, a não ser a aplicação do contraste. A rápida e completa recuperação deste cão após quatro dias de suporte terapêutico sustentou a hipótese de que o episódio agudo de falência renal tivesse sido induzido pelo MCI, embora o mecanismo responsável não tenha sido determinado (IHLE; KOSTOLICH, 1991). O segundo caso refere-se a uma cadela de 2 anos de idade com abscesso renal unilateral, submetida à urografia excretora, que mesmo recebendo terapia suporte apresentou aumento de volume e nefrograma persistente no rim contralateral, elevação das concentrações séricas de creatinina, oligúria e anúria, e aumento (0,89) do índice de resistividade (IR) intrarrenal após dois dias do procedimento. Após a eutanásia, foram observadas, no exame histopatológico do parênquima renal, lesões semelhantes àsquelas encontradas no homem acometido por NIC (DALEY; FINN-BODNER; LENZ, 1994). O terceiro caso relata um felino de 8 anos de idade, sem alterações em bioquímica sérica renal e exame de urina, submetido à urografia excretora, em que o nefrograma apresentou intensificação do realce após 40 minutos, não sendo observados pielograma e ureterograma, além de oligúria persistente por 2 horas após o início do procedimento. Tais achados foram considerados consistentes com

IRA associada à hipotensão ou ao contraste (CARR; REED; POPE, 1994).

Na segunda metade de 1990, pesquisas médicas revelaram que a utilização intravascular dos MCI de segunda geração (não iônicos de baixa osmolaridade), quando comparada aos de primeira geração (iônicos de alta osmolaridade), provocava menos reações adversas renais e não renais (RUDNICK et al., 1995; KATZBERG, 1997; MORCOS, 1998) e aprimorava o detalhamento das imagens radiográficas em urografias excretoras de pacientes humanos com disfunção renal (KATZBERG, 1997).

Assim, foram realizados dois estudos, um constituído por cinco cães (ROSINO, 1999) e outro por cinco felinos (AGUT et al., 1999), visando analisar diversos parâmetros laboratoriais, dentre eles o perfil bioquímico renal de animais adultos saudáveis, após a utilização de meios de contraste com diferentes propriedades físico-químicas. Cada um dos cinco animais de cada experimento recebeu aleatoriamente uma das cinco doses estipuladas: 200, 400, 600 e 800 mgI/kg de iohexol 350 mgI/ml (não iônico de baixa osmolaridade) e 880 mgI/kg de amidotrizoato 370 mgI/ml (iônico de alta osmolaridade), via intravenosa, para exames de urografia excretora (ROSINO, 1999; AGUT et al., 1999). As coletas de sangue e urina foram realizadas antes da aplicação do contraste e após 1, 4 e 24 horas. Os níveis séricos de ureia e creatinina de ambos os estudos não constataram diferenças significativas entre os animais e ao longo do tempo (ROSINO, 1999; AGUT et al., 1999). No estudo realizado com felinos também foi determinada a menor dose de iohexol capaz de produzir imagens diagnósticas adequadas. A qualidade dessas imagens, posteriormente, foi comparada com aquelas obtidas com o amidotrizoato. Concluiu-se que em felinos com perfil bioquímico renal dentro da normalidade, a dose de 400 mgI/kg de iohexol proporcionou a obtenção de imagens que apresentaram melhor qualidade quando comparadas àquelas obtidas com 880 mgI/kg de amidotrizoato (AGUT et al., 1999).

Embora na Medicina Veterinária exista o consenso em não se administrar contraste iodado via intravenosa em pacientes desidratados, hipotensos ou em anúria (SEILER, 2013), encontra-se a recomendação de dobrar ou até triplicar a dose de contraste em pacientes com disfunção renal preexistente, a fim de garantir a obtenção de imagens com

qualidade diagnóstica nas urografias excretoras (SHORES, 1993; CHOI et al., 2001). De modo contraditório, essa recomendação aumenta a possibilidade de ocorrência da NIC (CHOI et al., 2001).

Assim, Choi et al. (2001) estudaram o efeito vasodilatador da dopamina não apenas visando ao aumento do fluxo sanguíneo renal e à obtenção de imagens de boa qualidade nas urografias excretoras, mas também buscando avaliar sua propriedade nefroprotetora, ao contrapor a vasoconstrição intrarrenal proporcionada pelo MCI. Para tanto, foram avaliados 19 cães saudáveis sem alterações nos biomarcadores da função renal e nove cães com disfunção renal induzida por gentamicina, que receberam contraste não iônico de baixa osmolaridade (iohexol 300 mgI/ml), via intravenosa, na dose de 850 mgI/kg. Os indivíduos saudáveis (experimento 1) e aqueles que apresentavam disfunção renal (experimento 2) foram divididos em três grupos: G1 recebeu apenas contraste; G2 recebeu infusão de solução salina 0,9% (2 ml/kg/h) 30 minutos antes e 6 horas após o contraste, e G3 recebeu infusão de solução salina 0,9% e uma baixa dose de dopamina (5 µg/kg/min) também 30 minutos antes e 6 horas após o contraste. Para os cães de cada grupo foram aferidos o IR intrarrenal e mensuradas as concentrações séricas de ureia e creatinina antes da aplicação do contraste e após 60, 80 minutos, 48 e 72 horas. Analisaram-se, ainda, a velocidade de eliminação do MCI e a qualidade das imagens radiográficas.

No primeiro experimento, as concentrações séricas de creatinina não apresentaram diferenças entre os grupos e as de ureia foram significativamente maiores no G1, embora tenham se mantido dentro dos limites de normalidade. O IR do G1 aumentou progressivamente após a administração do contraste, enquanto no G3 sofreu redução significativa das 48 às 72 horas. Apenas no G3 a qualidade de imagem foi considerada superior e se identificou a completa eliminação do MCI aos 80 minutos em todos os cães deste grupo. Esses resultados verificaram o efeito vasodilatador da dopamina na qualidade da imagem e sua ação nefroprotetora em cães com função renal normal. No segundo experimento não foram observadas alterações significativas nos níveis séricos de ureia e creatinina em nenhum dos grupos. Nos G1 e G2, os IR não demonstraram alterações, e a qualidade das imagens foi inadequada. Por outro lado, no G3 notou-se redução pontual do IR

aos 60 minutos, a eliminação do MCI ocorreu mais rapidamente, e a qualidade da imagem foi considerada satisfatória. Desse modo, também foi possível constatar o efeito vasodilatador da dopamina com finalidade nefroprotetora e obtenção de imagens satisfatórias, não sendo necessário dobrar a dose de contraste em pacientes com disfunção renal (CHOI et al., 2001).

Com o passar dos anos, o uso dos MCI e a realização de exames de urografia excretora foram reduzidos sensivelmente devido à disponibilidade da ultrassonografia (SEILER, 2013). Todavia, com o atual incremento dos exames de TC em pequenos animais, houve uma intensificação no uso dos contrastes (POLLARD; PUCHALSKI; PASCOE, 2008a; 2008b), uma vez que a imagem de estruturas vasculares e a melhor definição de lesões vascularizadas só podem ser obtidas após a administração dessas substâncias (THOMSEN et al., 2014b). Ressalta-se, no entanto, a existência de poucas informações relacionadas à NIC em pequenos animais, sobretudo naqueles que são submetidos a esta modalidade diagnóstica (POLLARD; PUCHALSKI; PASCOE, 2008a; 2008b).

Dessa forma, dois estudos retrospectivos em cães e gatos avaliaram as concentrações séricas de ureia e creatinina, antes e após a administração intravenosa de dois diferentes meios: iônico de alta osmolaridade (iotalamato de sódio 400 mgI/ml) e não iônico de baixa osmolaridade (iopamidol 200 mgI/ml) durante exames de TC (POLLARD; PUCHALSKI; PASCOE, 2008a; 2008b). Os momentos, antes e após a infusão do MCI, em que as amostras de sangue foram coletadas para avaliação do perfil bioquímico renal, variaram consideravelmente entre os animais, pois foram analisados retrospectivamente apenas os resultados disponíveis nos prontuários. Assim, as concentrações séricas de ureia e creatinina foram obtidas com intervalos de 7 a 240 dias nos cães que receberam meio de alta osmolaridade, e de 8 a 90 dias nos que receberam contraste de baixa osmolaridade. Já nos felinos, as amostras analisadas foram obtidas com intervalos de 10 a 340 dias no grupo que recebeu meio de contraste de alta osmolaridade, e de 1 a 6 dias nos felinos que receberam agente de baixa osmolaridade (POLLARD; PUCHALSKI; PASCOE, 2008a; 2008b). Concluiu-se que, independente do contraste recebido, tanto os

cães (25 animais receberam agente de alta osmolaridade e sete de baixa osmolaridade) quanto os felinos (19 receberam agente de alta osmolaridade e quatro de baixa osmolaridade) não apresentaram alterações significativas na bioquímica sérica. Dessa forma, os autores sugeriram que, para definir melhor a nefrotoxicidade associada aos MCI em pequenos animais, os grupos avaliados deveriam ser maiores e as amostras para análise bioquímica coletadas mais precocemente, isto é, logo após a administração dos agentes, uma vez que a lesão renal secundária ocorre predominantemente dentro de 24 a 48 horas (POLLARD; PUCHALSKI; PASCOE, 2008a; 2008b).

Levando em consideração a obtenção precoce de amostras para a análise bioquímica de cães que receberam MCI, foram realizados quatro outros estudos (KIRBERGER et al., 2012; CAROTENUTO et al., 2013; RODRIGUEZ et al., 2013; MARTÍN et al., 2014).

Carotenuto et al. (2013) avaliaram um grupo de 12 cães apresentando concentração sérica basal de ureia e creatinina dentro dos limites de normalidade, idades variando entre 64 e 168 meses, classificados segundo o critério em ASA (*American Society of Anesthesiologists*) 1 ou 2. A ureia e a creatinina destes animais, submetidos à TC e que receberam aleatoriamente contrastes não iônicos de baixa osmolaridade (iohexol 300 mgI/ml) ou isosmolar (iodixanol 270 mgI/ml), foram analisadas e comparadas com os valores do grupo controle que recebeu solução salina. As avaliações foram feitas imediatamente antes da anestesia, em 15 minutos e em 72 horas após a administração de contraste ou salina. Concluiu-se que a infusão dos MCI não induziu a alterações que refletissem nos biomarcadores da função renal nos momentos avaliados.

Outro grupo de cinco cães saudáveis, entre 37 e 68 meses de idade, recebeu 1290 mgI/kg de contraste iodado de baixa osmolaridade (iohexol 300 mgI/ml), via intravenosa, dividido em duas doses, com intervalos de 6 a 8 semanas, após serem submetidos à TC. A função renal foi avaliada pela TFG por meio de cintilografia 72 horas antes e após a infusão do MCI, e outros parâmetros laboratoriais, dentre eles ureia e creatinina séricas, exame de urina, razão proteína:creatinina urinária e razão GGT:creatinina urinária, também 72 horas antes e após a infusão do

MCI, além de mensurações após 2 semanas da infusão do MCI. Nenhuma das alterações encontradas nos exames foi clinicamente significativa. No entanto, a média da TFG mensurada pela cintilografia decaiu 17% após a segunda dose de contraste. Segundo os autores, talvez estes achados se devam ao fato dos animais serem saudáveis e não apresentarem disfunção renal preexistente. A detecção desse decréscimo da TFG deve servir como alerta aos clínicos sobre o potencial nocivo do MCI (KIRBERGER et al., 2012).

Rodriguez et al. (2013) avaliaram oito cães de 9 meses de idade, que receberam 900 mgI/kg de contraste não iônico de baixa osmolaridade (iopromide 300 mgI/ml) via intravenosa durante exames de angiografia computadorizada. Foram obtidas concentrações séricas de ureia e creatinina e aferidos os índices hemodinâmicos intrarrenais antes do procedimento de imagem e após 24, 48 e 72 horas. Não foram observadas alterações do parênquima renal em nenhum dos animais. No entanto, os índices hemodinâmicos aumentaram após a administração do MCI, mas permaneceram dentro da normalidade, sem diferenças estatísticas. Concluiu-se serem necessários mais estudos para determinar com maior precisão a segurança na utilização intravascular do contraste na dose estipulada em animais jovens.

Visando verificar a ocorrência da NIC e avaliar a contribuição do Doppler renal como ferramenta diagnóstica, um estudo preliminar avaliou as concentrações séricas de creatinina, o grau de perfusão renal e o IR intrarrenal de cinco cães antes da administração intravenosa de contraste iodo não iônico de baixa osmolaridade (iohexol 300 mgI/ml) e após 1,5, 24 e 48 horas. Os cães apresentavam como fatores de risco para o desenvolvimento da NIC idade avançada, ICC, ou ambos e receberam a dose de 600 mgI/kg durante exames de TC. Em um dos animais verificou-se a ocorrência de NIC assintomática e transitória pelo aumento relativo superior a 25% na concentração sérica basal de creatinina nas 24 horas subsequentes à aplicação do MCI. O IR do grupo aumentou após 1,5 horas e sofreu progressiva redução em 24-48 horas. O grau de perfusão renal não sofreu variações ao longo do tempo, salvo no cão que desenvolveu NIC, em que se constatou redução da perfusão renal após 1,5 horas, normalizando em 24-48 horas. Segundo os autores, são necessários mais estudos

para concluir se a redução da perfusão renal pode ser preditiva da NIC ou ocorrer ao acaso (MARTÍN et al., 2014).

Considerações finais

De forma semelhante ao que ocorre na Medicina, os pequenos animais também são acometidos pela NIC. Como a população de cães e gatos tem se tornado cada vez mais senil e com enfermidades associadas, tais como *diabetes mellitus*, ICC e doença renal crônica, é provável que também apresente incremento dos riscos para o desenvolvimento dessa nefropatia. Ainda são poucos os casos relatados e talvez sejam subestimados devido à falta de acompanhamento dos animais nas 48 horas que sucedem o exame. Assim, além de mais estudos sobre a nefrotoxicidade associada aos MCI e a NIC em cães e gatos, é primordial que os profissionais responsáveis pela administração intravascular dessas substâncias tenham consciência da importância em se detectar previamente os fatores de risco na população de pequenos animais, com o intuito de reduzir o potencial lesivo do exame e preconizar um seguimento adequado para o diagnóstico precoce da NIC, principalmente em pacientes ambulatoriais.

Referências

- AGUT, A. et al. Comparison of different doses of iohexol with amidotriazole for excretory urography in cats. **Research in Veterinary Science**, v. 67, n. 1, p. 73-82, 1999. PMID:10425244.
- ASPELIN, P. et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. **The New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 6, p. 491-499, 2003. doi:10.1056/NEJMoa021833.
- BARRETT, B. J. Contrast nephrotoxicity. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 5, n. 2, p. 125-137, 1994. PMID:7993992.
- BARTORELLI, A.L.; MARENZI, G. Contrast-induced nephropathy. **Journal of Interventional Cardiology**, v. 21, n. 1, p. 74-85, 2008. doi:10.1111/j.1540-8183.2007.00318.x.

- CAROTENUTO, A. M. et al. Serum biochemical response to contrast media administration in anesthetized dogs. **Veterinary Record**, v. 172, n. 4, p. 101-102, 2013. doi:10.1136/vr.100867.
- CARR, A. P.; REED, A. L.; POPE, E. R. Persistent nephrogram in a cat after intravenous urography. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 35, n. 5, p. 350-354, 1994. doi:10.1111/j.1740-8261.1994.tb02053.x.
- CARRARO-EDUARDO, J. C. et al. Nefropatia induzida por contraste: avaliação da proteção pela n-acetilcisteína e alopurinol em ratos uninefrectomizados. **Radiologia Brasileira**, v. 41, n. 3, p. 177-181, 2008. doi:10.1590/S0100-39842008000300010.
- CHOI, J. et al. Effect of dopamine on excretory urographic image quality and the prevention of contrast-induced nephropathy in dogs. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 63, n. 4, p. 383-388, 2001. PMID:11346171.
- DALEY, C. A.; FINN-BODNER, S.; LENZ, S. Contrast-Induced Renal Failure Documented by Color-Doppler Imaging in a Dog. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 30, n. 1, p. 33-37, 1994.
- DIOGO, L. P. et al. Há uma associação entre anti-inflamatórios não esteroides e nefropatia induzida por contraste? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, n. 6, p. 726-731, 2010. doi:10.1590/S0066-782X2010005000145.
- FEENEY, D. A. et al. Effect of multiple excretory urograms on glomerular filtration of normal dogs: a preliminary report. **American Journal of Veterinary Research**, v. 41, n. 6, p. 960-963, 1980. PMID:7436091.
- FINN, W. F. The clinical and renal consequences of contrast-induced nephropathy. **Nephrology, Dialysis, Transplantation**, v. 21, n. 6, p. i2-10, 2006. PMID:16723349.
- GUPTA, R. K.; BANG, T. J. Prevention of Contrast-Induced Nephropathy (CIN) in Interventional Radiology Practice. **Seminars in Interventional Radiology**, v. 27, n. 4, p. 348-359, 2010. doi:10.1055/s-0030-1267860.
- HOU, S. H. et al. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. **American Journal of Medicine**, v. 74, n. 2, p. 243-248, 1983. doi:10.1016/0002-9343(83)90618-6.
- HUMES, H. D. et al. Direct toxic effect of the radiocontrast agent diatrizoate on renal proximal tubule cells. **The American Journal of Physiology**, v. 252, p. F246-255, 1987. PMID:3812740.
- IHLE, S. L.; KOSTOLICH, M. Acute renal failure associated with contrast medium administration in a dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 199, n. 7, p. 899-901, 1991. PMID:1769878.
- JO, S. H. et al. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 48, n. 5, p. 924-930, 2006. doi:10.1016/j.jacc.2006.06.047.
- KATHOLI, R. E. Contrast-induced nephropathy: update and practical clinical applications. **US Cardiovascular Disease**, v. 3, n. 2, p. 73-80, 2006.
- KATZBERG, R. W. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics and nephrotoxicity. **Radiology**, v. 204, n. 2, p. 297-312, 1997. PMID:9240511.
- KATZBERG, R. W. Contrast medium induced nephrotoxicity: which pathways? **Radiology**, v. 235, n. 3, p. 752-755, 2005. PMID:15914474.
- KATZBERG, R. W.; BARRET, B. Risk of contrast-induced nephropathy with the intravenous administration of iodinated contrast media. **Radiology**, v. 243, n. 3, p. 622-628, 2007. doi:10.1148/radiol.2433061411.
- KIRBERGER, R. M. et al. The effects of repeated intravenous iohexol administration on renal function in healthy beagles – a preliminary report. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 54, n. 47, p. 1-10, 2012. doi:10.1186/1751-0147-54-47.
- KRAMER, C. K. et al. Nefropatia induzida por contraste: medidas de prevenção. **Revista do Hospital das Clínicas de Porto Alegre**, v. 28, n. 1, p. 33-36, 2008.
- MARTÍN, C. M. et al. Contrast-induced nephropathy (CIN) in dogs: renal ultrasonography evaluation. In: World Small Animal Veterinary Association Annual Conference, 39., 2014, Cape Town. **Proceedings...** Cape Town, South Africa: WSAVA, 2014. p. 840.
- MCCARTHY, C. S.; BECKER, J. A. Multiple myeloma and contrast media. **Radiology**, v. 183, p. 519-521, 1992.
- MCCULLOUGH, P. A.; SANDBERG, K. R. Epidemiology of contrast-induced nephropathy. **Reviews in Cardiovascular Medicine**, v. 4, s. 5, p. S3-S9, 2003. PMID:14668704.

- MCCULLOUGH, P. A. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 51, n. 15, p. 1419-1428, 2008. doi:10.1016/j.jacc.2007.12.035.
- MEHRAN, R.; NIKOLSKY, E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. **Kidney International**, v. 100, p. S11-15, 2006. PMID:16612394.
- MESCHI, M. et al. Facts and fallacies concerning the prevention of contrast medium-induced nephropathy. **Critical Care Medicine**, v. 34, n. 8, p. 2060-2068, 2006. PMID:16763513.
- MORCOS, S. K. Contrast media-induced nephrotoxicity – questions and answers. The British **Journal of Radiology**, v. 71, n. 844, p. 177-182, 1998. PMID:9659127.
- MORCOS, S. K. et al. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). **European Radiology**, v. 9, n. 8, p. 1602-1613, 1999. PMID:10525875.
- MORCOS, S. K.; THOMSEN, H. S. Adverse reactions to iodinated contrast media. **European Radiology**, v. 11, n. 7, p. 1267-1275, 2001. PMID:11471623.
- MURPHY, S. W.; BARRETT, B. J.; PARFREY, P. S. Contrast Nephropathy. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 11, n. 1, p. 177-182, 2000. PMID:10616853.
- NASH, K.; HAFEEZ, A.; HOU, S. Hospital-acquired renal insufficiency. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 39, n. 5, p. 930-936, 2002. PMID:11979336.
- PARFREY, P. S. et al. Contrast material-induced renal failure in patients with *diabetes mellitus*, renal insufficiency, or both: a prospective controlled study. **The New England Journal of Medicine**, v. 320, n. 3, p. 143-149, 1989. PMID:2643041.
- POLLARD, R. E.; PUCHALSKI, S. M.; PASCOE, P. J. Hemodynamic and serum biochemical alterations associated with intravenous administration of three types of contrast media in anesthetized dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 69, n. 10, p. 1268-1273, 2008a. doi:10.2460/ajvr.69.10.1268.
- POLLARD, R. E.; PUCHALSKI, S. M.; PASCOE, P. J. Hemodynamic and serum biochemical alterations associated with intravenous administration of three types of contrast media in anesthetized cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 69, n. 10, p. 1274-1278, 2008b. doi:10.2460/ajvr.69.10.1274.
- PUCELIKOVA, T.; DANGAS, G.; MEHRAN, R. Contrast-induced nephropathy. **Catheterization and Cardiovascular Interventions**, v. 71, n. 1, p. 62-72, 2008. PMID:17975790.
- REDDAN, D.; LAVILLE, M.; GAROVIC, V. D. Contrast-induced nephropathy and its prevention: What do we really know from evidence-based findings? **Journal of Nephrology**, v. 22, n. 3, p. 333-351, 2009. PMID:19557710.
- RODRIGUEZ, D. M. et al. Renal ultrasonographic evaluation in dogs after radiocontrast. **Ultrasound in Medicine and Biology**, v. 39, n. 5, p. S20, 2013. 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.02.110.
- ROMANO, G. et al. Contrast agents and renal cell apoptosis. **European Heart Journal**, v. 29, n. 20, p. 2569-2576, 2008. doi:10.1093/eurheartj/ehn197.
- ROSINO, E. H. The adverse effects of the water-soluble iodinated contrast media used in excretory urography in the canine species. **Actas Urológicas Españolas**, v. 23, n. 5, p. 385-393, 1999. PMID:10427811.
- RUDNICK, M. R. et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial: the Iohexol Cooperative Study. **Kidney International**, v. 47, n. 1, p. 254-261, 1995. PMID:7731155.
- RUDNICK, M. R. et al. Prevention of contrast induced nephropathy (acute renal failure). **UpToDate**, 2014. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/prevention-of-contrast-induced-nephropathy>>. Acesso em: 20 mar. 2014.
- SANDLER, C. M. Contrast medium-induced acute renal dysfunction – is iodixanol the answer? **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 6, p. 551-553, 2003. PMID:12571263.
- SANTOS, A. P. et al. Produtos de contrastes iodados. **Acta Médica Portuguesa**, v. 22, n. 3, p. 261-274, 2009.
- SANTOS, R. O. et al. Nefropatia de contraste. **Acta Médica Portuguesa**, v. 24, n. 5, p. 809-820, 2011.

- SEELIGER, E. et al. Contrast-induced kidney injury: mechanisms, risk factors and prevention. **European Heart Journal**, v. 33, n. 16, p. 2007-2015, 2012. doi:10.1093/eurheartj/ehr494.
- SEILER, G. S. The kidneys and ureters. In: THRALL, D. E. (Ed.). **Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology**. 6. ed. St. Louis, Missouri: Saunders, 2013. p. 705-726.
- SILVA, R. G. et al. Prevenção de nefrotoxicidade por contraste com solução de bicarbonato - resultados preliminares e revisão da literatura. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 32, n. 3, p. 292-302, 2010. doi:10.1590/S0101-28002010000300012.
- SHORES, A. **Small Animal Practice: diagnostic imaging**. 2. ed., v. 23. Philadelphia, PA: WB. Saunders, 1993.
- THADHANI, R.; PASCUAL, M.; BONVENTRE, J. V. Medical progress: acute renal failure. **The New England Journal of Medicine**, v. 334, n. 22, p. 1448-1460, 1996. doi:10.1056/NEJM199605303342207.
- THOMSEN, H. S. Guidelines for Contrast Media from the European Society of Urogenital Radiology. **American Journal of Roentgenology**, v. 181, n. 6, p. 1463-1471, 2003.
- THOMSEN, H. S.; MORCOS, S. K. In which patients should serum creatinine be measured before iodinated contrast media administration? **European Radiology**, v. 15, n. 4, p. 749-756, 2005. PMID:15627181.
- THOMSEN, H. S. Reducing the risk of contrast medium induced nephropathy. In: THOMSEN, H. S. (Ed.). **Contrast Media: Safety Issues and ESUR Guidelines**. New York, NY: Springer, 2006. p. 35-45.
- THOMSEN, H. S.; MORCOS, S. K.; BARRET, B. J. Contrast-Induced Nephropathy: the wheel has turned 360 degrees. **Acta Radiologica**, v. 49, n. 6, p. 646-657, 2008. doi:10.1080/02841850801995413.
- THOMSEN, H. S. et al. The ACTIVE Trial: Comparison of the Effects on Renal Function of Iomeprol-400 and Iodixanol-320 in Patients With Chronic Kidney Disease Undergoing Abdominal Computed Tomography. **Investigative Radiology**, v. 43, n. 3, p. 170-178, 2008. doi:10.1097/RLI.0b013e31815f3172.
- THOMSEN, H. S. et al. Contrast Medium-Induced Nephropathy. In: THOMSEN, H. S.; WEBB, J. A. W. (Eds.). **Contrast Media: Safety Issues and ESUR Guidelines**. 3. ed. New York, NY: Springer, 2014a. p. 81-104.
- THOMSEN, H. S. et al. Contrast media Classification and Terminology. In: THOMSEN, H. S.; WEBB, J. A. W. (Eds.). **Contrast Media. Safety Issues and ESUR Guidelines**. 3. ed. New York, NY: Springer, 2014b. p. 3-16.
- TIPPINS, R. B. et al. Are screening serum creatinine levels necessary prior to outpatient CT examinations? **Radiology**, v. 216, n. 2, p. 481-484, 2004. PMID:10924574.
- TOPRAK, O. Conflicting and new risk factors for contrast induced nephropathy. **Journal of Urology**, v. 178, n. 6, p. 2277-2283, 2007. doi:10.1016/j.juro.2007.08.054
- ULTRAMARI, F. T. et al. Nefropatia induzida pelos meios de contraste radiológico após cateterismo cardíaco diagnóstico e terapêutico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 87, n. 3, p. 378-390, 2006. doi:10.1590/S0066-782X2006001600023.
- VALLS, C. et al. Selective use of low osmolality contrast media in computed tomography. **European Radiology**, v. 13, n. 8, p. 2000-2005, 2003. PMID:12942301.
- WONG, G. T. C.; IRWIN, M. G. Contrast-induced nephropathy. **British Journal of Anaesthesia**, v. 99, n. 4, p. 474-483, 2007. doi:10.1093/bja/aem237.

Recebido em: 01/09/2014

Received in: 09/01/2014

Aprovado em: 18/03/2015

Approved in: 03/18/2015