

UNIVERSIDADE VILA VELHA-ES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**ANÁLISE DO EFEITO DO CONTRASTE IODADO SOBRE
MARCADORES RENAIIS EM PACIENTES SUBMETIDOS À
ANGIOGRAFIA CORONARIANA**

MÉRI MARCHEZI MILHOLO

VILA VELHA
ABRIL / 2021

UNIVERSIDADE VILA VELHA-ES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**ANÁLISE DO EFEITO DO CONTRASTE IODADO SOBRE
MARCADORES RENAIIS EM PACIENTES SUBMETIDOS À
ANGIOGRAFIA CORONARIANA**

Dissertação apresentada a Universidade Vila Velha, como pré-requisito do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas para a obtenção grau de Mestra em Ciências Farmacêuticas.

MÉRI MARCHEZI MILHOLO

VILA VELHA
ABRIL / 2021

Catálogo na publicação elaborada pela Biblioteca Central / UVV-ES

M637a Milholo, Méri Marchezi.
Análise do efeito do contraste iodado sobre marcadores renais de pacientes submetidos à angiografia coronariana / Méri Marchezi Milholo. – 2021.
46 f. : il.

Orientadora: Bianca Prandi Campagnaro.
Dissertação (mestrado em Ciências Farmacêuticas) –
Universidade Vila Velha, 2021.
Inclui bibliografias.

1. Farmacologia e terapêutica. 2. Insuficiência renal aguda.
3. Cateterismo cardíaco. 4. Iodo. 5. Rins – Doenças. I. Campagnaro, Bianca Prandi. II. Universidade Vila Velha. III. Título.

CDD 615

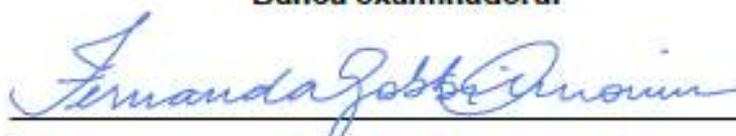
MÉRI MARCHEZI MILHOLO

**ANÁLISE DO EFEITO DO CONTRASTE IODADO SOBRE
MARCADORES RENAIIS EM PACIENTES SUBMETIDOS À
ANGIOGRAFIA CORONARIANA**

Dissertação apresentada a
Universidade Vila Velha, como pré-
requisito do Programa de Pós-
graduação em Ciências
Farmacêuticas para a obtenção grau
de Mestra em Ciências
Farmacêuticas.

Aprovada em 30 de abril de 2021.

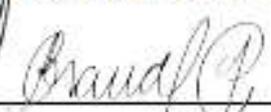
Banca examinadora:



Prof.^a Dr.^a Fernanda Gobbi Amorim (ULG, Bélgica)



Prof. Dr. Thiago de Melo Costa Pereira (UVV-ES)



Prof. Dr.^a Bianca Prandi Campagnaro (UVV-ES)

Orientadora

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	4
LISTA DE TABELAS	5
LISTA DE ABREVIATURAS	6
RESUMO	7
ABSTRACT	8
1.INTRODUÇÃO	9
1.1 Angiografia coronariana	9
1.2 Nefropatia induzida por contraste	1
1.3 Marcadores renais	2
	1
	7
2.OBJETIVOS	2
	2
2.1 Geral	2
	2
2.2 Específicos	2
	2
3.MATERIAIS E MÉTODOS	2
	3
3.1 Desenho experimental, população e local do estudo	2
	3
3.2 Hidratação venosa pós-procedimento de angiografia coronariana	2
	3
3.3 Critérios de inclusão e exclusão	2
	3
3.4 Coleta de dados	2
	4
3.5 Avaliação da função renal	2
	4
3.6 Variáveis do estudo	2
	4
3.7 Análise dos dados	2
	6
4.RESULTADOS	2

	7
4.1 Características clínicas dos pacientes, idade, IMC, doenças pré-existentes/hábitos de vida	2
	7
4.2 Classificação dos medicamentos anti-hipertensivos, anti-diabéticos e anti-dislipidêmicos utilizados pelos pacientes	2
	8
4.3 Coleta de dados dos prontuários em relação aos sinais vitais e dados laboratoriais	3
	0
4.4 Análise comparativa dos biomarcadores renais, pré e pós-angiografia coronariana	3
	0
4.5 Cálculo para estimativa de função renal	3
	1
5.DISSCUSSÃO	3
	3
6. CONCLUSÃO	4
	0
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	4
	1

LISTA DE FIGURAS

- | | | |
|-----------------|---|----|
| Figura 1 | Processo de Indução NIC. | 16 |
| Figura 2 | Avaliação das variáveis determinantes de lesão renal de pacientes antes e após angiografia por contraste. | 31 |

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características clínicas dos pacientes submetidos à angiografia por contraste.	28
Tabela 2	Medicamentos utilizados pelos pacientes submetidos à angiografia por contraste.	29
Tabela 3	Descrição das classes dos medicamentos, conforme os medicamentos utilizados.	29
Tabela 4	Parâmetros hemodinâmicos e bioquímicos de pacientes antes e após angiografia por contraste.	30
Tabela 5	Avaliação da função renal de pacientes submetidos à angiografia por contraste.	32

LISTA DE ABREVIATURAS

AC – Angiografia Coronariana
BCC – Bloqueadores de Canal de Cálcio
BRA – Bloqueadores de Receptores de Angiotensina
DEC – Depuração Endógena da Creatinina
DP – Desvio Padrão
EAS – Elementos Anormais do Sedimento
ERO – Espécie Reativa De Oxigênio
IECA – Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
IMC – Índice de Massa Corporal
IRA – Insuficiência Renal Aguda
NIC – Nefropatia Induzida por Contraste
RBF – Fluxo Sanguíneo Renal
RVR – Resistência Vascular Renal
TFG – Taxa De Filtração Glomerular
VAD – Vasodilatador de Ação Direta

RESUMO

MILHOLLO, Méri Marchezi, M.Sc., Universidade Vila Velha – ES, abril de 2021. **Análise do efeito do contraste iodado sobre marcadores renais em pacientes submetidos à angiografia coronariana.** Orientadora: Prof. Dr^a Bianca Prandi Campagnaro.

A Nefropatia Induzida por Contraste (NIC), possui relevância científica descrita em estudos sobre sua evolução em pacientes submetidos a procedimentos que requerem o uso de contraste iodado. **Objetivo** deste estudo avaliar os efeitos da administração de contraste iodado sobre marcadores renais clássicos, uréia, creatinina e TFG, em pacientes submetidos à angiografia coronariana (AC), relacionando a avaliação de parâmetros bioquímicos, tais como: hemograma completo, glicose, ureia, creatinina através das amostras estudadas e a avaliação da função renal antes e depois do procedimento, para estimar a incidência de NIC. **Métodos** foi utilizado o estudo do tipo coorte e contou com 17 pacientes, do sexo masculino, submetidos à AC no centro de hemodinâmica do HSJA, coletados dados a partir de prontuários e exames laboratoriais, no pré procedimento e pós procedimento de AC. Foram analisados os fatores sócio-demográficos e clínicos, assim a partir desses dados, foram estudadas e analisadas suas possíveis associações com o risco para desenvolvimento de NIC. **Resultados** a partir da avaliação dos 17 pacientes, a média de idade foi de 65 anos, hábitos de vida, 64% dos pacientes com sobrepeso, 59% tabagista, e comorbidades pré-existentes, 82% hipertensos, 29% portadores de diabetes e 41% com dislipemia, dentre as avaliações dos biomarcadores, não foi possível evidenciar conforme os níveis de creatinina, uréia e avaliação da TFG, alteração para o desenvolvimento da NIC, porém foi possível através do cálculo para estimativa da função renal, avaliar a alteração do biomarcador creatinina 41,2%, da uréia 29,5%, dos pacientes possuem risco de desenvolver NIC, A Taxa de filtração glomerular foi risco de 23% e 29,5% , considerado estimativa de 25% para lesão renal. **Considerações finais** Foi possível analisar a avaliação de biomarcadores renais como a uréia e a creatinina, além do acompanhamento de parâmetros vitais (pressão arterial, frequência cardíaca e glicemia) e exames laboratoriais (hemograma, hematócrito, plaquetas e leucócitos), avaliação de hábitos de vida como o tabagismo e a obesidade, a análise dos medicamentos utilizados pelos pacientes, para uma abordagem sistêmica dos fatores que contribuem para a evolução NIC e a importância da hidratação venosa realizada nos pacientes pós-procedimento de arteriografia coronariana, e o acompanhamento dos parâmetros vitais e análise dos fatores que envolvem o paciente no pré procedimento, que podem contribuir para uma diminuição significativa no aparecimento de NIC pós-procedimento de angiografia coronariana.

Palavras-chave: Lesão renal aguda – cateterismo cardíaco – compostos de iodo – nefropatia - testes de função renal

ABSTRACT

MILHOLLO, Méri Marchezi, M.Sc., Universidade Vila Velha – ES, April 2021. **Analysis of the effect of iodinated contrast on renal markers in patients undergoing coronary angiography.** Advisor: Prof. Dr. Bianca Prandi Campagnaro.

Contrast-Induced Nephropathy (CIN) has scientific relevance described in studies on its evolution in patients undergoing procedures that require the use of iodinated contrast. Objective of this study to evaluate the effects of iodinated contrast administration on classic renal markers, urea, creatinine and GFR, in patients undergoing coronary angiography (CA), relating the assessment of biochemical parameters, such as: complete blood count, glucose, urea, creatinine through the studied samples and the evaluation of the renal function before and after the procedure, to estimate the incidence of NIC. Methods a cohort study was used and had 17 male patients undergoing CA at the hemodynamics center of the HSJA, collected data from medical records and laboratory tests, before and after the CA procedure. The socio-demographic and clinical factors were analyzed, so from these data, their possible associations with the risk of developing CIN were studied and analyzed. Results from the evaluation of the 17 patients, the average age was 65 years, life habits, 64% of the patients were overweight, 59% smokers, and pre-existing comorbidities, 82% hypertensive, 29% diabetic and 41 % with dyslipemia, among the evaluations of the biomarkers, it was not possible to evidence, according to the levels of creatinine, urea and GFR evaluation, alteration for the development of CIN, however, it was possible, through the calculation to estimate the renal function, to assess the change in the biomarker creatinine 41.2%, urea 29.5%, of the patients at risk of developing CIN, The glomerular filtration rate was a risk of 23% and 29.5%, considered an estimate of 25% for kidney injury. Final considerations It was possible to analyze the evaluation of renal biomarkers such as urea and creatinine, in addition to monitoring vital parameters (blood pressure, heart rate and blood glucose) and laboratory tests (blood count, hematocrit, platelets and leukocytes), assessment of lifestyle habits such as smoking and obesity, the analysis of drugs used by patients, for a systemic approach to the factors that contribute to CIN evolution and the importance of intravenous hydration performed in patients after the coronary arteriography procedure, and the monitoring of vital parameters and analysis of factors involving the patient in the pre-procedure, which may contribute to a significant decrease in the onset of CIN after the coronary angiography procedure.

Keywords: Acute kidney injury - cardiac catheterization - iodine compounds - nephropathy - kidney function tests

1. INTRODUÇÃO

1.1 Angiografia coronariana

A Angiografia é uma técnica utilizada na radiologia médica para visualizar o interior dos vasos sanguíneos, principalmente, das artérias (FILHO *et al.*, 2014). Ao injetar um agente de contraste no interior dos vasos sanguíneos, estes aparecem mais claramente durante o exame, permitindo melhor visualização e orientação médica quanto ao diagnóstico devido à fluoroscopia do contraste (CONDINO *et al.*, 2014). A angiografia tem sido utilizada como método de diagnóstico em diversas áreas médicas como, por exemplo, cardiologia, neurologia, ginecologia, hepatologia, pneumologia, entre outras (FILHO; CHAMIÉ; ABIZAID, 2014; POMERANTZ, 2020).

A angiografia coronariana apresenta aplicação abrangente para diagnósticos de doenças coronárias, realizada por meio do exame radiográfico de tomografia computadorizada (TC), possui excelente sensibilidade (99%) e baixo índice de intercorrências (97%), com isso é muito usada para a detecção de doença arterial coronariana (HESELTINE *et al.*, 2019). Na abordagem das doenças arteriais coronarianas, a fim de diagnóstico, utiliza-se o cateterismo por angiografia coronariana, que é um procedimento médico invasivo para diagnosticar o nível de obstrução das artérias coronárias e definir a presença de lesões obstrutivas graves como a aterosclerose e, assim, estabelecer quais procedimentos cardíacos serão necessários (LAKSHMANAN *et al.*, 2020; LIMA, 2007; SCANLON *et al.*, 1999).

Durante uma angiografia coronariana, determinadas terapias podem ser executadas a fim de restaurar ao músculo cardíaco a circulação sanguínea que havia sido obstruída pelo acúmulo de placas ateroscleróticas (BADIMON; VILAHUR, 2014). A angioplastia com *stenté*, uma terapia comumente realizada, consiste na inserção de um pequeno balão numa artéria coronariana, o qual, após sua abertura, desloca a placa aterosclerótica e restaura o fluxo sanguíneo (LAKSHMANAN *et al.*, 2020; LIMA, 2007; SCANLON *et al.*, 1999).

A aterosclerose é uma doença dinâmica, que envolve vários processos inflamatórios arteriais, que podem variar conforme a doença pré-existente (CAI *et al.*, 2000; HESELTINE *et al.*, 2019). O desenvolvimento do processo inflamatório resulta na formação de uma placa de ateroma na coronária, com origens diferenciadas (arterial, venosa), com composições (lipídeos, células espumosas, coágulos sanguíneos, camada fibrosa, microcalcificações) distintas para cada placa de ateroma (LU; DAUGHERTY, 2016). Sua evolução envolve uma combinação de eventos:

disfunção endotelial pela obstrução do fluxo sanguíneo, extensa deposição de lipídios na célula, respostas imunes inatas das células de defesa e respostas adaptativas exacerbadas devido ao processo inflamatório, proliferação com formação de células do músculo liso vascular e remodelamento da matriz dessa célula, resultando na formação da placa aterosclerótica e possível lesão vascular (BADIMON; VILAHUR, 2014).

Durante o exame de angiografia coronariana, a placa de ateroma pode ser quantificada em volume, em avaliação funcional e pela morfologia, para posteriormente ser feita a definição de conduta de tratamento (GHOSHHAIRA; SCHOLTZ, 2017; HESELTINE *et al.*, 2019). É utilizado no exame um cateter introdutor com um guia em sua extremidade terminal através de uma artéria do braço (braquial) ou virilha (femoral). Esse cateter guia é introduzido até as artérias coronárias para localizar a obstrução permitindo uma ampla visualização durante o exame, utilizando a radiografia com injeção de contraste iodado (LAKSHMANAN *et al.*, 2020; GANDHI *et al.*, 2014; SCANLON *et al.*, 1999).

O uso do contraste iodado na realização do procedimento de angiografia coronariana depende de uma interação complexa de vários fatores que podem ser relacionados ao paciente, ao tipo do contraste e ao *scanner* que, neste momento, não interfere no estudo (GHOSHHAIRA *et al.*, 2017; ANDREUCCI *et al.*, 2014). Em relação ao paciente, fatores como o tamanho corporal (peso), comorbidades pré-existentes e o débito cardíaco devem ser considerados para estabelecer a quantidade administrada do contraste iodado (GHOSHHAIRA *et al.*, 2017).

Quando os fatores são relacionados ao contraste iodado, devem ser levadas em consideração: a duração da injeção do contraste, a formação de bólus (administração inicial de contraste para o procedimento), a estrutura físico-química e o tipo de contraste a ser utilizado, pois, conforme os parâmetros de monitorização dos sinais vitais do paciente e comorbidades pré-existentes, há uma definição da concentração e quantidade do contraste iodado a ser utilizada (GHOSHHAIRA *et al.*, 2017, GARCÍA-ORTIZ *et al.*, 2020). Em relação à duração do procedimento, a quantidade de contraste iodado utilizado para avaliação de uma artéria obstruída pode variar conforme a extensão da área lesionada, a quantidade de artérias lesionadas, podendo acarretar aumento na toxicidade na quantidade de contraste iodado necessário que será administrado (HEYMAN *et al.*, 2010). Em relação ao tipo de contraste, temos o contraste iônico de baixa osmolaridade e de alta osmolaridade, não iônico e iso-osmolar (ANDREUCCI *et al.*, 2014).

Os contrastes iodados quando são utilizados em procedimento que quer o uso pra a melhor visualização da área a ser analisada, são prescritos conforme o tipo: o contraste iônico de baixa osmolaridade e de alta osmolaridade, não iônico e iso-osmolar (ANDREUCCI *et al.*,2014; BURCHARDT *et al.*, 2016). O contraste iônico de baixa osmolaridade temos como exemplo o Ioxol (OMNIPAQUE 300mg iodo/ml ou 350 mg iodo/ml), descrição conforme a bula; o contraste iodado de alta osmolaridade temos como exemplo o Diatrizoato de Sódio/Diatrizoato de Meglumina (0,1 g + 0,66 g)/ml de dois compostos orgânicos monoméricos e iodados (equivalendo a 370 mg iodo/ml), descrição conforme a bula; o contraste não-iônico temos o Iopromida 769 mg/ml (ULTRAVIST 370 - Bayer), este contraste utilizado nos pacientes avaliados neste estudo; o contraste iso-osmolar, temos como exemplo o Iodixanol (Visipaque™, GE Healthcare) (ANDREUCCI *et al.*,2014; JOAQUIM *et al.*,2020).

As vias de administração mais utilizadas para a angiografia coronariana são as artérias femoral ou braquial (GHOSHHAIRA *et al.*, 2017). Os protocolos utilizados para administração do contraste especificam as quantidades e a duração da injeção (tempo de administração). Quanto à quantidade, geralmente são administrados 5 ml de contraste por segundo (5 ml/s), sendo esse volume aumentado em casos de elevado débito cardíaco do paciente (GHOSHHAIRA *et al.*, 2017, LAKSHMANAN *et al.*, 2020).

A duração da administração do contraste deve ser estimada de acordo com o período de varredura do exame, em média de 10 a 12 segundos, adaptado conforme necessidade para melhor visualização do sistema vascular, a quantidade da administração do contraste dependerá da duração do procedimento e das características do paciente (GHOSHHAIRA *et al.*, 2017). Visto que a administração inicial da quantidade de bólus do contraste opacifica a circulação coronariana facilitando a visualização das áreas com alterações, sendo assim possível iniciar o procedimento de diagnóstico (GHOSHHAIRA *et al.*, 2017, LAKSHMANAN *et al.*, 2020).

Procedimentos endovasculares guiados por fluoroscopia tradicionais têm várias limitações como a exposição do paciente e equipe clínica à radiação ionizante e ao uso de meio de contraste iodado (SCANLON *et al.*, 1999; CONDINO *et al.*, 2014). O contraste iodado se torna nefrotóxico quando é utilizado em casos de difíceis angulações nos trajetos e anatomias tortuosas que aumentam o tempo do procedimento acarretando maior exposição fluoroscópica e injeção de grandes volumes de contraste iodado relacionado com a incidência de Nefropatia Induzida por

Contraste (NIC) (GALBRAITH; MURPHY; DE SOYZA, 1978; SCANLON *et al.*, 1999, CONDINO *et al.*, 2014).

1.2 Nefropatia induzida por contraste (NIC)

A NIC é definida como prejuízo da função renal como consequência do uso de agentes de contraste intravasculares levando ao desequilíbrio nas funções fisiológicas renais como a filtração glomerular, tendo sido excluídas outras causas ou efeitos nefrotóxicos nestes pacientes (GLEESON; BULUGAHAPITIVA, 2004; ANDREUCCI *et al.*, 2014; ALMEIDA *et al.*, 2016).

É importante destacar que a NIC é um problema clínico, com diagnóstico desfavorável em populações de risco (pessoas diabéticas, cardíacas ou renais) em que os indivíduos foram submetidos a exames de imagem, como a angiografia coronariana (ALMEIDA *et al.*, 2016). Após procedimentos onde é necessária a utilização de contraste iodado, como a angiografia coronariana, é observado um aumento na incidência de NIC (ANDREUCCI *et al.*, 2014).

A NIC é uma doença grave que aparece como consequência do efeito tóxico do contraste iodado podendo resultar em padrões aumentados de morbidade e mortalidade (AU *et al.*, 2014; TERUEL *et al.*, 1989). Em relação ao aumento da morbidade referente a doenças renais, a NIC é classificada como fator de risco em condições de desenvolvimento de pré-insuficiência renal crônica em pacientes com doenças cardiovasculares (VERCELLINO; BEZANTE; BALBI, 2009).

A partir de uma classificação epidemiológica, a NIC é a terceira causa de insuficiência renal aguda (IRA) em pacientes hospitalizados (KRAMMER *et al.*, 2008; GARCÍA-ORTIZ *et al.*, 2020). A incidência da NIC está estimada entre 0,6% e 2,3% na população geral e em até 40% em pacientes de alto risco que já tenham doenças com deterioração renal prévia e histórico de diabetes (BENITO *et al.*, 2018). Entre 1 e 33% dos pacientes submetidos a procedimentos invasivos como angiografia coronariana e angioplastia coronariana, desenvolvem NIC, sendo esta uma das causas mais comuns de insuficiência renal em pacientes cardíacos após a realização destes exames de diagnóstico com o uso do contraste iodado (OJEDA *et al.*, 2018).

Um dos fatores que contribuem para o aparecimento da NIC deve-se ao fato de que, na maioria das vezes, os indivíduos submetidos a abordagens interventivas endovasculares são idosos e apresentam comorbidades associadas, o que aumenta de forma significativa o risco de NIC (CHERTOW; NORMAND; MCNEIL, 2004; ZACKS *et al.*, 2005).

O diagnóstico de NIC teve seu primeiro registro descrito em 1954 quando o meio de contraste iodado foi administrado por via intravenosa em um paciente submetido a um pielograma (BARTELS *et al.*, 1954; RONCO; TARANTINI; MCCULLOUGH, 2020). Apesar de contrastes iodados com baixa osmolaridade já serem utilizados há mais de meio século seus efeitos fisiopatológicos sobre os rins, ainda são, em grande parte, desconhecidos e promissores causadores da NIC (ELLIS; COHAN, 2009), evidenciando sobre o uso do contraste iodado ser indutor da NIC devido ao resultado de interação de toxicidade e indução de estresse oxidativo.

Na avaliação dos pacientes submetidos a procedimentos com uso do contraste iodado, faz-se necessário o acompanhamento da função renal, pois estes são indutores de injúria renal. Essa avaliação pode ser através da monitorização referente ao aumento no valor basal dos exames bioquímicos que são: uréia, creatinina e Taxa de Filtração Glomerular (TFG), que são biomarcadores renais (CHERTOW; NORMAND; MCNEIL, 2004; STEVENS *et al.*, 2006; SEELIGER *et al.*, 2012).

Como fator de predisposição ao aparecimento de NIC, destaca-se o aumento da creatinina sérica ou um decréscimo da taxa de filtração glomerular entre 24h e 72h após exposição ao contraste iodado (ANDREUCCI *et al.*, 2014). Outra definição para avaliação da creatinina como biomarcador renal é um aumento da taxa na creatinina basal de 25 - 50% ou um aumento superior a 0,5 mg/dl em 24h a 48h após o uso intravenoso de contraste, desde que não haja outras comorbidades para a piora da função renal, dentre elas as doenças embólicas e nefrotoxinas (MURPHY; BARRET; PARFEY, 2000).

As diretrizes nefrológicas Guideline KDIGO 2012 padronizam por critérios de diagnósticos laboratoriais para todas as formas de lesão/insuficiência renal aguda (IRA), inclusive no diagnóstico de NIC, quando ocorre o aumento de creatinina de 0,3 mg/dl ou um aumento de creatinina de 50% em comparação com a linha de base quando isso ocorre nas primeiras 48 horas após a exposição ao contraste iodado (LEVIN *et al.*, 2013; MEHTA *et al.*, 2007). Nos artigos sobre diagnóstico laboratorial para NIC, encontram-se referenciais de avaliação diferentes em relação ao tempo pós-exposição ao contraste iodado. Uma definição avalia pós-procedimento no período de 24h a 48h, em outra de 24h a 72h, nos artigos descritos em relação a valores de acréscimo na porcentagem da creatinina a variação é de 25 - 50% acima do valor de base anterior ao procedimento. Esses parâmetros de avaliação têm pouca variação em relação a cada artigo (ANDREUCCI *et al.*, 2014; LEVIN *et al.*, 2013;

MEHTA *et al.*, 2007; MURPHY; BARRET; PARFEY, 2000).

Quando o paciente é submetido à angiografia coronariana, é realizada avaliação da creatinina pré-procedimento, colhido o exame no dia do procedimento. A avaliação no pós-procedimento ocorre entre o 3º e o 5º dia, podendo ocorrer alteração com aumento deste biomarcador, retornando à linha de base dentro do valor padrão entre 10 e 14 dias (ANDREUCCI *et al.*, 2014). Estes valores de creatinina podem sofrer alteração devido a vários fatores de instabilidade clínica e/ou comorbidades anteriores, então estima-se a lesão renal pelo cálculo da creatinina, idade, peso corporal e gênero, com a fórmula simples de Cockcroft-Gault: $(140 - \text{número de anos de idade}) \times \text{kg de peso corporal} / 72 / \text{mg/dl de SCr}$. Esse cálculo nos leva a uma estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG) (ANDREUCCI *et al.*, 2014).

Na isquemia renal, vários fatores contribuem para a ocorrência de NIC no pós-procedimento da angiografia coronariana devido ao uso do contraste iodado, visto que este apresenta efeito tóxico direto sobre o túbulo renal, alterando outros fatores responsáveis pela regulação da hemodinâmica renal, interferindo na produção de prostaglandinas, óxido nítrico e adenosina (RONCO; TARANTINI; MCCULLOUGH, 2020; ALMEIDA *et al.*, 2018; MAGALHÃES; DALL'AGNOL; JURCHEM, 2004). A indução da NIC resultante da isquemia renal é devido à interação das propriedades do contraste iodado que podem associar-se e induzir ao aparecimento de isquemia devido a sua toxicidade fisiológica, sendo: a hiperosmolaridade, a dose administrada do contraste, concentração de iodo e velocidade de inoculação do contraste (MAGALHÃES; DALL'AGNOL; JURCHEM, 2004; BÔA *et al.*, 2015).

A realização do procedimento de angiografia coronariana após administração de contraste iodado induz o desenvolvimento da NIC devido às associações das propriedades do contraste iodado no organismo (RONCO; TARANTINI; MCCULLOUGH, 2020; ALMEIDA *et al.*, 2018). No sistema renal ocorre expansão aguda do volume plasmático com decorrente alteração da hemodinâmica dos vasos renais que apresentam dilatação generalizada por efeito na musculatura lisa e lesão do endotélio vascular, após vasoconstrição renal, devido à concentração e à absorção das substâncias tóxicas no sistema renal alterando o metabolismo pelo uso do contraste que aumenta progressivamente a osmolaridade no fluido do túbulo renal, gerando aumento da sua viscosidade, alterando a viscosidade na urina (BURCHARDT *et al.*, 2016; CURRIE, 2019).

Em decorrência do desequilíbrio de interação entre vasodilatação e vasoconstrição ocorre o aumento da resistência vascular renal (RVR) e,

consequentemente, a diminuição do fluxo sanguíneo renal (RBF) e da taxa de filtração glomerular (TFG), potencializando os efeitos citotóxicos no sistema renal, acarretando a hipóxia medular que culmina com o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) (OSTHOFF; TRENDELENBURG, 2013; BÔA *et al.*, 2015). Esse processo de alteração na fisiopatologia renal pode acarretar aos pacientes manifestações clínicas relacionadas aos distúrbios renais e, assim, o desenvolvimento de insuficiência renal e manifestação de NIC (BOURIN; JOLLIET; BALLEREAU, 2012; DE LA VEGA; HÄFELI, 2015).

A NIC é consequência de alterações no sistema hemodinâmico e renal causada pelos efeitos diretos e indiretos das ERO que induzem a apoptose celular e, portanto, isquemia das células renais (OSTHOFF; TRENDELENBURG, 2013; BÔA *et al.*, 2015). O estresse oxidativo é ativado na célula através do excesso de ERO a partir de uma cascata de fatores que desencadeiam o aumento da produção ou a diminuição da degradação das ERO (SPIEKERMANN *et al.*, 2003; CAMPAGNARO *et al.*, 2013; ANDREUCCI *et al.*, 2014).

Devido à grande interação das ERO com uma variedade de moléculas como proteínas, lipídios, carboidratos e ácidos nucleicos faz com que ocorra mudança na estrutura das moléculas e células, podendo destruir ou alterar irreversivelmente a função da estrutura da molécula, acarretando danos em sistemas fisiopatológicos das células e órgãos (LAUVER *et al.*, 2014). A rápida interação da ERO com outros radicais livres e macromoléculas através das reações em cadeia que estão disponíveis no organismo tornam estes novos compostos de cadeias nocivas, pois podem gerar compostos oxidantes ao organismo (KIRKINEZOS; MORAES, 2001).

As ERO são formadas em condições fisiológicas normais no organismo, no metabolismo energético, na sinalização celular, na fagocitose e em condições fisiológicas alteradas como no uso de medicamentos e presença de poluição (ANDERSON, 2000; BEDARD; KRAUSE, 2007).

As fontes endógenas de produção de ERO são originadas no citoplasma, na mitocôndria ou na membrana celular como resultado do metabolismo celular e da respiração aeróbia, nos processos inflamatórios fisiológicos e nos processos patológicos, nas células fagocíticas, nos peroxissomos devido à produção de enzimas, podendo acarretar, como produto final, toxinas ao organismo (ANDERSON, 2000; CAMPAGNARO *et al.*, 2013; KIRKINEZOS; MORAES, 2001). Quando essa produção de ERO é originada como fontes de forma exógena, são resultados da ação de fatores ambientais como a presença de poluição, radiação UV, radiação ionizante, tabagismo,

uso de medicamentos, alimentação inadequada (ANDERSON, 2000; CAMPAGNARO *et al.*, 2013).

De acordo com o processo fisiológico, pode ocorrer a produção e desativação das ERO, através de um esquema do equilíbrio entre o processo oxidativo e estados redutivos da célula e dos hormônios, enzimas e compostos na resposta celular (GRIENDLING; FITZGERALD, 2003). Quando as toxinas são produtos de ERO não são alteradas e desativadas, a atividade desta enzima NAD(P)H oxidase pode contribuir para o aparecimento de doenças cardiovasculares como a aterosclerose e a hipertensão arterial (SORESCU *et al.*, 2002; SPIEKERMANN *et al.*, 2003; OJEDA *et al.*, 2018).

É possível evidenciar o estresse oxidativo através da mensuração e avaliação de biomarcadores de dano oxidativo a partir do uso de contraste iodado quando ocorrido o processo de toxicidade, através do acompanhamento de parâmetros bioquímicos, como a ureia e a creatinina (ZACKS *et al.*, 2005; BÔA *et al.*, 2015).

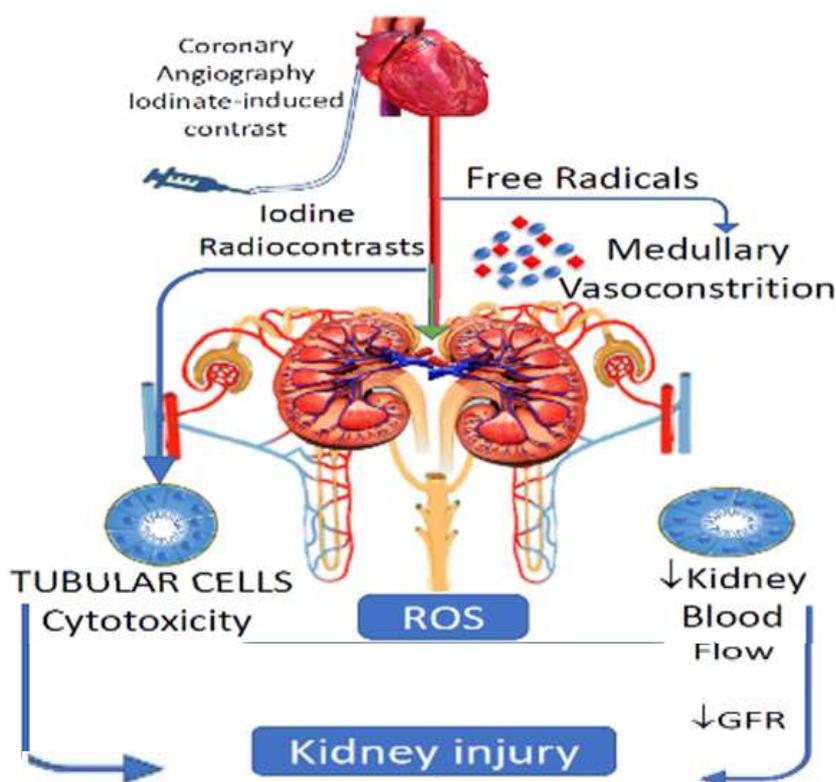


FIGURA 1: Processo de indução da NIC. Procedimento de Angiografia Coronariana, utilizado o contraste iodado, são nefrotóxicos e liberam radicais livres, desencadeiam o processo de liberação de espécies reativas de oxigênio (EROS), estes níveis aumentados, ativam citotoxicidade, comprometendo a TFG, causando lesões renais, injúria renal e assim NIC (VASQUEZ, 2020).

1.3 Marcadores renais

Para o diagnóstico de NIC, quando da avaliação de prontuário do paciente e exames laboratoriais antes e após o procedimento de angiografia coronariana, são necessários monitoramentos de parâmetros de sinais vitais e avaliações da função renal através de observação e análise de exames laboratoriais e dos marcadores renais, dentre eles ureia, creatinina e análise da taxa de filtração glomerular (DUSSE *et al.*, 2005; OJEDA *et al.*, 2018). Para que ocorra o diagnóstico de quadro clínico da NIC é fundamental que seja realizada a avaliação de fatores como a presença de diurese ou oligúria, que é a ausência de eliminação de urina por via espontânea após ocorrida lesão renal. Essa oligúria, necessariamente, não é de ocorrência imediata no paciente e pode ser diagnosticada através de biomarcadores, que é o diagnóstico laboratorial devido às disfunções metabólicas, avaliadas através de exames laboratoriais: o aumento da creatinina basal, da uréia e alteração do EAS e metabólitos (MEHTA *et al.*, 2007; STEVENS *et al.*, 2007).

Alguns marcadores renais são específicos, pois sofrem pouca alteração em relação a fatores internos e externos e outros marcadores renais menos específicos para diagnóstico, podendo ser alterados por fatores como idade, distúrbios metabólicos, dieta alimentar, taxa de produção hepática, desidratação, trauma, insuficiência cardíaca congestiva, infecção, depleção de sódio e uso de alguns medicamentos como os corticosteroides, diuréticos ou tetraciclinas (DUSSE *et al.*, 2005; MAIXNEROVA *et al.*, 2016).

Em relação aos marcadores renais para avaliar função renal podem ser alterados por diversos fatores, sejam estes fatores fisiológicos ou em relação ao gênero e à idade do paciente, por exemplo, relacionada à idade, pode-se citar a ureia (WOLYNIEC *et al.*, 2019). Apesar de a uréia ser avaliada como um biomarcador fraco, mesmo sendo o principal metabólito nitrogenado derivado da degradação de proteínas pelo organismo, quando avaliada a partir dos valores entre a ureia e a creatinina sérica, a ureia, conforme o valor base, contribui para avaliar pacientes com quedas abruptas da TFG (CURHAN, 2005; STEVENS *et al.*, 2007; WOYNYEC *et al.*, 2019).

Na avaliação da eliminação da ureia, grande parte, ou seja, cerca de 90% deste marcador renal pode ser metabolizado e assim excretado pelos rins e o restante eliminado pelo trato gastrintestinal e pela pele, sendo um biomarcador que sofre interferência de outros fatores, até a da filtração glomerular, cerca de 40% a 70% dentro do valor de 90%, retornam para a circulação renal por um processo de difusão passiva tubular nos rins, que é dependente do fluxo urinário, que dependendo pode

ou não levar a um maior retorno de ureia ainda nos túbulos renais para a circulação renal e assim uma subestimação da filtração glomerular na avaliação dos exames laboratoriais (DUSSE *et al.*, 2005; LIMA; MACEDO, 2018). Na avaliação do EAS podem ser observados cilindros granulosos, células epiteliais tubulares e proteinúria discreta e, na maior parte dos casos, baixa fração de excreção de sódio (KRAMMER *et al.*, 2008; MAIXNEROVA *et al.*, 2016).

Na avaliação dos parâmetros bioquímicos e marcadores renais, em relação à creatinina basal, considera o aumento de 25 - 50% do valor anterior ao procedimento no uso do contraste ou valor superior a 0,5 mg/dl em 24h a 48 h após o uso intravenoso de contraste na ausência de outras causas de piora da função renal existentes no quadro clínico do paciente (MURPHY, 2000). Na complementação de diagnóstico laboratorial a partir da avaliação da creatinina sérica como biomarcador renal esta pode apresentar interferências quanto à dosagem bioquímica e baixa sensibilidade, interferindo na detecção e diagnóstico de graus menos avançados de perda da função renal, pois seu diagnóstico diferencial só é alterado após perda de aproximadamente 50% da função renal, sendo, em porcentagens menores de perda renal improvável sua detecção (STEVENS *et al.*, 2006; DUSSE *et al.*, 2015).

A alteração da TFG, através dos valores de uréia e creatinina, contribui na determinação da azotemia, ou seja, alteração bioquímica dos valores para avaliação pré e pós-renal, quando ocorre o aumento da concentração de produtos nitrogenados, dentre estes a ureia e a creatinina no organismo, contribuindo para elucidação no diagnóstico de injúria renal (DUSSE *et al.*, 2005, CURHAN, 2005).

A possibilidade de ocorrer alteração da TFG através dos valores de uréia e creatinina pode apresentar-se em estados patológicos diferentes como, por exemplo, quando ocorre contração do volume extracelular e diminuição deste volume (desidratação, insuficiência cardíaca congestiva, estados febris prolongados e uso inadequado da terapia diurética por via intravenosa) e estes produtos nitrogenados se concentram no sistema renal, sendo detectados quando avaliados nos exames laboratoriais, tornando necessária uma avaliação de parâmetros bioquímicos e histórico do paciente (DUSSE *et al.*, 2005, CURHAN, 2005).

Quando ocorre a elevação da creatinina sérica, seus valores podem ter alteração comprometendo a função renal por diversos fatores como pela função e composição muscular, atividade física, dieta e estado de saúde, também por distúrbios como: distrofia muscular, paralisia, anemia e leucemia, glomerulonefrite, insuficiência cardíaca congestiva, necrose tubular aguda, choque, doença renal policística,

desidratação e hipertireoidismo (WOLYNIEC *et al.*, 2019). Nestas ocasiões de comorbidades dos pacientes, podem também apresentar o valor da creatinina sérica alterada, reduzida ou aumentada, uma vez que sua concentração sérica é proporcional à massa muscular e influenciada pelos fatores citados relacionados ao paciente, dificultando a avaliação da proporcionalidade entre a perda da função renal e seus níveis séricos, necessitando de comparação de outros biomarcadores renais (ROSENTHAL; BÖKENKAMP; HOFMANN, 2007; STEVENS *et al.*, 2006).

No monitoramento da progressão da doença renal, quando ocorre a avaliação da depuração endógena da creatinina (DEC) ou creatinina sérica, esta é medida em urina de 24 horas e comparada aos níveis de creatinina plasmática, constitui uma alternativa para avaliação mais real quanto à perda da função renal, devido a uma maior concentração na coleta desta urina e de amostra da função renal prolongada de 24 horas (STEVENS *et al.*, 2006).

Para a avaliação da progressão renal, através da creatinina sérica, a coleta de urina é única, podendo apresentar-se inadequada, pois, no momento da coleta, devem-se seguir alguns protocolos de assepsia, por exemplo, e a nível fisiológico, podendo ocorrer alteração pelo aumento da secreção tubular de creatinina ou a diminuição da TFG, levando a um suposto valor acima do normal, podendo ocorrer subestimação do valor da depuração (STEVENS *et al.*, 2006).

Em alguns pacientes com doença renal crônica avançada podem ter a DEC duas vezes maior que a TFG devido ao aumento da depuração extra-renal, podendo, então, no monitoramento renal, apresentar alterações nos exames laboratoriais, quanto à coleta da urina e a TFG (ROSENTHAL; BÖKENKAMP; HOFMANN, 2007; DUSSE *et al.*, 2015).

No acompanhamento e avaliação das alterações destes exames laboratoriais, após a realização de procedimentos em uso de contraste intravenoso, pode ocorrer reversão do quadro em 7 a 10 dias após sua administração. Em alguns casos, pode ocorrer algum grau de lesão residual, necessitando de acompanhamento. Em torno de 30% após o procedimento podem acarretar lesão renal e diagnóstico de NIC (KRAMMER *et al.*, 2008).

Na avaliação da ureia e da creatinina, quando avaliadas separadamente, não se apresentam como marcadores fidedignos e específicos para a avaliação de um paciente submetido a procedimento coronariano, pois a NIC pode apresentar aparecimento súbito ou decorrente após horas ou dias do procedimento, porém são complementares ao diagnóstico (MUSSAP *et al.*, 2002; DUSSE *et al.*, 2015).

Entretanto, observa-se na literatura que há descrições de marcadores renais mais precisos e específicos como a avaliação da Cistatina C em exames laboratoriais (PAGE *et al.*, 2000; MUSSAP *et al.*, 2002; DUSSE *et al.*, 2015).

A avaliação de incidência de lesão renal requer análise de parâmetros bioquímicos. Como a cistatina C é um inibidor da proteinase da cisteína, é uma proteína plasmática de baixo peso molecular que são filtradas livremente pelo glomérulo, estando em constante acesso no sistema renal. De fácil detecção, sua taxa de produção é constante, pode ser encontrada em vários fluidos/líquidos biológicos como soro, líquido seminal e líquido cefalorraquidiano (DHARNIDHARKA; KWON; STEVENS, 2002; DUSSE *et al.*, 2015). Consiste em um indicador precoce de insuficiência renal, sendo superior a outros marcadores devido à alteração de seus valores ocorrer antes mesmo da creatinina se tornar anormal (PAGE *et al.*, 2000; MUSSAP *et al.*, 2002).

Tem sido comprovado, em estudos científicos, que a cistatina C não depende de fatores não-renais como massa muscular, peso, sexo, idade (FILLER *et al.*, 2005; PAGE *et al.*, 2000; FERGUSON; WAIKAR, 2012; PUCCI *et al.*, 2007). Estudos relataram que alguns fatores não renais têm impacto sobre os níveis de cistatina C como doenças malignas, incluindo doenças metastáticas, melanoma, câncer colorretal, doenças que acometem e levam o paciente à imunossupressão, como a imunodeficiência humana (infecção pelo vírus HIV) aumentam, *in vitro*, a produção de cistatina C na presença de glicocorticóides, distúrbios na tireóide não controlada, diabetes descompensada e sepse (que é uma doença de infecção generalizada e que aumenta o processo infeccioso no organismo do paciente) (BASHIER *et al.*, 2015; PUCCI *et al.*, 2007; MUSSAP *et al.*, 2002).

O diferencial no diagnóstico em relação à cistatina C como um marcador endógeno é não alterar a estimação da TFG, pois não sofrem alterações da dosagem urinária, sendo dispensada a coleta de urina e solucionando um dos principais problemas dos outros marcadores endógenos da TFG, não havendo variação significativa da faixa de referência para homens e mulheres, já que sua produção é constante em todos os tecidos do organismo, independente do sexo, de características físicas ou hormonais, ou seja, por fatores predisponentes ou patologias pré-existentes quando na avaliação de incidência das complicações renais (ROSENTHAL; BÖKENKAMP; HOFMANN, 2007).

Em comparação com a cistatina C a creatinina não se altera até que 50% da TFG esteja reduzida, ou seja, até que ocorra 50% de lesão do rim e a cistatina C é

de detecção mais sensível, porém, na rotina de exames de um paciente, a cistatina C é pouco solicitada em rotinas pré-procedimentos devido ao seu alto custo (FILLER *et al.*, 2005; FERGUSON; WAIKAR, 2012; PAGE *et al.*, 2000; ROSENTHAL; BÖKENKAMP; HOFMANN, 2007).

Devido à alta incidência de desenvolvimento de lesão renal aguda, após cirurgia cardíaca, exige-se a disponibilidade de marcadores ideais para a avaliação do estresse oxidativo no uso do contraste iodado em pacientes submetidos à angiografia coronariana, a qual favorece o desenvolvimento de NIC, sendo necessários mais estudos para o conhecimento deste mecanismo de estresse oxidativo. Assim, também há a necessidade de utilização de processo preventivo na realização de procedimentos com uso do contraste iodado - angiografia coronariana, como o acompanhamento de parâmetros bioquímicos, medidas farmacológicas, desde que conhecidos os fatores desencadeantes e o estresse oxidativo relacionado à NIC, podendo contribuir para o diagnóstico precoce e também para a prevenção da NIC (O'NEAL; SHAW; BILLINGS, 2016).

O acompanhamento dos pacientes que se submetem a procedimentos coronarianos, é imprescindível a avaliação e análise dos marcadores renais pré e pós-procedimento, através de parâmetros bioquímicos (avaliação de biomarcadores como a uréia, creatinina e cálculo de TFG) já solicitados dentro da rotina de prescrição médica, e de medidas farmacológicas, e assim contribuir para o diagnóstico precoce e para a prevenção da NIC, elucidando o campo de estudo e investigação desta comorbidade.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar os efeitos da administração de contraste iodado sobre marcadores renais clássicos em pacientes submetidos à angiografia coronariana.

2.2 Específicos

Avaliar os parâmetros bioquímicos, tais como: hemograma completo, glicose, exame de elementos e sedimentos anormais da urina (EAS), ureia, creatinina através das amostras estudadas;

Avaliar a função renal através dos parâmetros bioquímicos – biomarcadores renais, ureia, creatinina e TFG pela fórmula de Crockcroft-Gault e pela fórmula de CKDEPI, nos momentos antes e após o procedimento, para estimar a incidência de NIC.

Nas amostras estudadas avaliar: Perfil antropométrico: idade, sexo; Classes de medicamentos utilizados; Porcentagem de pacientes com deterioração da função renal que têm creatinina sérica com referência laboratorial normal; Perfil clínico: hemograma, glicemia; Perfil Renal: ureia, creatinina e TFG; Associação entre NIC e os fatores estudados: sócio-demográficos (hábitos de vida), clínicos e classes de medicamentos utilizados.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Desenho experimental, população e local do estudo

O estudo foi realizado no Centro de Hemodinâmica do Hospital São José do Avaí e nos setores de internação cardiovascular, no município de Itaperuna, Rio de Janeiro, no período compreendido entre 26 de março e 06 de agosto de 2020. Este hospital foi escolhido por ser um local de referência no Norte Fluminense (Estado do Rio de Janeiro) na realização de angiografia coronariana. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Vila Velha (CEP-UVV, parecer nº 4.094.600). Realizado no laboratório de fisiologia e farmacologia translacional da Universidade de Vila Velha – UVV.

Este foi um estudo do tipo coorte, que contou com 17 pacientes submetidos à angiografia coronariana e levantou informações sobre estes indivíduos por meio de dados coletados a partir de prontuários, bem como de exames laboratoriais. Foram analisados os fatores sócio demográficos e clínicos. A partir desses dados, foram estudadas e analisadas suas possíveis associações com o risco para desenvolvimento de NIC.

Esses 17 pacientes foram encaminhados ao Centro de Hemodinâmica do Hospital São José do Avaí, localizado no município de Itaperuna (RJ), para realização de angiografia coronariana, no período compreendido entre 26 de março e 06 de agosto de 2020, por agendamento eletivo ou atendimento de urgência. Após o procedimento de angiografia coronariana, é realizado um protocolo de hidratação venosa para evitar injúria renal e possível incidência de NIC.

3.2 Hidratação venosa pós-procedimento de angiografia coronariana

Após realização da angiografia coronariana e retorno do paciente para a Unidade de Internação, os pacientes foram submetidos ao protocolo de hidratação venosa realizada pela equipe médica de plantão. Este protocolo de hidratação venosa é baseado na rotina da unidade, onde os médicos plantonistas realizam a hidratação através do cálculo do volume da hidratação, realizado a partir do peso do paciente multiplicado por 1 ml de soro fisiológico 0,9% para ser infundido por hora no paciente, através de uma bomba infusora, num período mínimo de 24 horas.

3.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos no estudo 17 indivíduos do sexo masculino e com idade

entre 47 e 88 anos, submetidos à angiografia coronariana no Hospital São José do Avaí, entre os meses de março e agosto de 2020. Foram excluídos do estudo indivíduos do sexo feminino, homens com idade inferior a 45 anos ou superior a 90 anos e que apresentavam registro prévio de doença renal.

3.4 Coleta de dados

Todos os pacientes foram submetidos à angiografia coronariana através da inserção do cateter na artéria femoral. O contraste utilizado na intervenção foi Ultravist 370 (Bayer), sendo que cada ml do contraste contém o equivalente a 370 mg de iodo. Utilizado como protocolo da instituição a quantidade de 1 ml/kg, variando entre 70 e 100 ml por paciente, quantidade aumentada somente em necessidade de outros processos de intervenção.

Os dados antropométricos foram coletados 24 horas antes da angiografia coronariana, já os dados clínicos foram coletados 24 horas antes e 72 horas após a realização do procedimento. O sangue dos pacientes foi coletado pela equipe técnica do laboratório de análises clínicas do Hospital São José do Avaí. Os dados secundários obtidos através de informações no prontuário dos pacientes foram tabelados para facilitar a posterior análise.

3.5 Avaliação da função renal

A função renal foi avaliada através da análise dos exames laboratoriais, antes e depois da angiografia coronariana, através da quantificação dos níveis plasmáticos de ureia, de creatinina e da TFG. Para calcular a incidência para lesão renal (ILR) referente a cada um destes marcadores renais foi utilizada a seguinte fórmula:

$$\text{Aumento do Biomarcador (\%)} = \frac{\text{Valor máximo} - \text{Valor basal}}{\text{Valor basal}} \times 100$$

3.6 Variáveis do estudo

Foram avaliadas neste estudo as variáveis: idade, sexo, tabagismo, etilismo, peso, altura, IMC e comorbidades.

Quanto às patologias pré-existentes como a pressão arterial, foram

descritas as classes de anti-hipertensivos utilizados. Os anti-hipertensivos foram classificados conforme as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, de acordo com o tipo: IECA/BRA – inibidor da enzima conversora de angiotensina/bloqueadores de receptores de angiotensina II; Inibidores adrenérgicos – alfa e beta bloqueadores; Diuréticos; BCC – bloqueadores de canal de cálcio; VAD – vasodilatador de ação direta.

Quanto à classe de antiabéticos orais utilizados, os antiabéticos foram classificados conforme as Diretrizes Brasileiras de Diabetes Mellitus, de acordo com o tipo: Sulfonilureias: Clorpropamida, Glibenclamida, Glipizida, Gliclazida, Glimepirida; Metiglinidas: Repaglinida, Nateglinida; Biguanidas: Metformina, Metformina XR.; Inibidores da α -glicosidase: Acarbose; Glitazonas: Pioglitazona; Gliptinas (inibidores da DPP-4): Sitagliptina, Vildagliptina, Saxagliptina, Linagliptina, Alogliptina; Mimético e análogo do GLP-1: Exenatida SC (subcutânea); Liraglutida SC, Lixisenatida SC, Dulaglutida SC, Semaglutida SC; Inibidores do SGLT2: Dapagliflozina; Empagliflozina, Canagliflozina.

Quanto à classe dos anti-dislipidêmicos, os anti-dislipidêmicos foram classificados conforme as Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia conforme o tipo: Estatinas: Sinvastatina, Lovastatina, Pravastatina, Fluvastatina, Atorvastatina, Rosuvastatina.

Com relação às variáveis definidoras de NIC, foram avaliados marcadores de lesão renal (no sangue) como uréia e creatinina, assim como a taxa de filtração glomerular.

Na avaliação da creatinina, sua dosagem de creatinina sérica foi realizada pela reação do método cinético e calibrada segundo método de referência do laboratório. Os valores de referência considerados no laboratório para normalidade foram, para homem, 0,7 a 1,3 mg/dl.

Na avaliação da uréia, sua dosagem foi realizada pela reação do método UV e calibrada segundo método do laboratório. Os valores de referência do laboratório considerados para a normalidade foram 17 a 43mg/dl.

Para a avaliação a partir dos dados coletados dos pacientes, dados estes de creatinina e idade, foi possível o cálculo da Taxa de Filtração Glomerular (TFG): utilizado a equação de Cockcroft-Gault para o seu cálculo, sendo a creatinina sérica componente do denominador comum da fórmula. Além disso, consideramos o valor de normalidade como ≥ 90 ml/min de acordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira

de Nefrologia. A fórmula utilizada para o cálculo da equação de Cockcroft-Gault é:

$$\text{TFG} = (140 - \text{Idade}) \times \text{peso} / \text{Creatinina} \times 72$$

Para a comparação dos dados da TFG, foi utilizado a equação de CKDEPI, que utiliza o valor de normalidade como ≥ 90 ml/min de acordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Nefrologia. A fórmula utilizada para o cálculo da equação de de CKDEPI é:

Para creatinina $<$ ou $= 0,9$ calcula-se:

$$\text{RFG} = 141 \times (\text{Cr}/0.9)^{-0.411} \times 0,993^{\text{idade}}$$

Para creatinina $>$ ou $= 0,9$ calcula-se:

$$\text{RFG} = 141 \times (\text{Cr}/0.9)^{-1.209} \times 0,993^{\text{idade}}$$

- O IMC (índice de Massa Corporal) dos pacientes para ser obtido foi utilizado o cálculo:

$$\text{IMC} = \text{Peso (em Kg)} / \text{Altura} \times \text{Altura (em metros)}$$

3.7 Análise dos dados

Os dados coletados através dos prontuários foram digitados em uma tabela e analisados com o auxílio do software GraphPadPrism 7.0. Os dados estão expressos como média \pm desvio padrão (DP) e frequência relativa (porcentagem). Os dados de medidas antropométricas, patologias pré-existentes, medicamentos e função renal foram analisados a partir de cálculo simples de porcentagem. A normalidade dos dados (distribuição Gaussiana) foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Após confirmação da normalidade dos dados, o teste t de Student foi realizado para a comparação entre as duas médias. As diferenças entre os grupos foram consideradas estatisticamente significantes quando $p < 0,05$.

Foram realizadas análise de consistência dos dados, análise descritiva (qualitativa e quantitativa) das variáveis, avaliada a relação entre os fatores de risco (antropométricos, hábitos de vida e clínicos) com a variável desfecho NIC.

4. RESULTADOS

Neste estudo foram avaliados 17 pacientes, todos do sexo masculino, com idade média de 65 anos, através da análise do prontuário, coleta de dados de identificação, doenças pré-existentes e medicamentos utilizados e de acompanhamento de tratamento dentro da unidade hospitalar pré e pós-procedimento de angiografia coronariana.

4.1 Características clínicas dos pacientes, idade, IMC, doenças pré-existentes/hábitos de vida

A tabela 1 apresenta valores médios referentes à idade e variáveis antropométricas, assim como as doenças pré-existentes dos pacientes avaliados antes do procedimento de angiografia por contraste. No presente estudo, a amostra analisada foi constituída por 17 pacientes do sexo masculino com média de idade de 65 anos (± 10). Em relação aos dados antropométricos, a partir das variáveis peso e altura foi calculado o IMC que evidenciou a prevalência de sobrepeso na amostra estudada, correspondendo a 64% dos pacientes. Somente 1 (6%) paciente foi classificado com obesidade grau I. Quanto às doenças pré-existentes, destacamos que 14 pacientes, representando 82% da amostra, eram hipertensos. Além disso, os pacientes relataram ter diabetes e dislipidemia, equivalente a 29% e 41% da amostra, respectivamente. Outro fator a se destacar na tabela 1 é que aproximadamente 59% da amostra relataram ser tabagistas.

Tabela 1: Características clínicas dos pacientes submetidos à angiografia por contraste.

PARÂMETROS	
Idade (anos)	65 ± 10 (IC 60 – 71)
Peso corporal (Kg)	76,5 ± 7,6(IC 72.6 – 80.5)
Altura (cm)	1,70 ± 0,03 (IC 1.69 – 1.72)
IMC	26,2 ± 2,4 (IC 25.0 – 27.5)
Sobrepeso (IMC 25 - 29,9)	11/17 (64%)
Obesidade grau I (IMC 30 – 34,9)	1/17 (6%)
Hipertensão	14/17 (82%)
Diabetes	5/17 (29%)
Dislipidemia	7/17 (41%)
Tabagismo	10/17 (59%)

Os dados antropométricos são apresentados como média ± DP.

4.2 Classificação dos medicamentos anti-hipertensivos, anti-diabéticos e anti-dislipidêmicos utilizados pelos pacientes

Na tabela 2, é possível verificar em relação às doenças pré-existentes que 5 pacientes relataram ser diabéticos, sendo que 3 (17%) faziam uso de hipoglicemiantes, metformina isolada (1 paciente) e metformina associada à glibenclamida (2 pacientes), 2 pacientes (11%) não fazia uso de medicação para diabetes. Com relação à hipertensão arterial, 14 pacientes relataram ser hipertensos. Destes, 9 (53%) faziam uso de IECA (losartana sódica), 4 (22%) de beta-bloqueadores (atenolol e carvediol) e 2 (11%) de diuréticos (hidroclorotiazida). Dos 17 pacientes incluídos no estudo, 7 (41,2%) faziam uso de anti-dislipidêmicos (sinvastatina). Nenhum paciente fazia uso de Alfa-bloqueadores.

Tabela 2: Medicamentos utilizados pelos pacientes submetidos à angiografia por contraste.

MEDICAMENTOS	Total
Inibidores da IECA	9/17 (53%)
Alfa-bloqueadores	0/17 (0%)
Beta-bloqueadores	4/17 (22%)
Diuréticos	2/17 (11%)
Anti-diabéticos	3/17 (17%)
Anti-dislipidêmicos	7/17 (41%)

Os dados são apresentados como o número e porcentagem de pacientes.

Tabela 3: Descrição das classes dos medicamentos, conforme os medicamentos utilizados:

MEDICAMENTOS	Total
Inibidores da IECA	9/17 (53%)
Losartana potássica	9/9 (100%)
Alfa-bloqueadores	0/17 (0%)
Beta-bloqueadores	4/17 (22%)
Atenolol	4/2 (50%)
Caverdilol	4/2 (50%)
Diuréticos	2/17 (11%)
Hidroclorotiazida	2/2 (100%)
Anti-diabéticos	3/17 (17%)
Metformina	3/3 (100%)
Glibenclamida	2/3 (66%)
Anti-dislipidêmicos	7/17 (41%)
Sinvastatina	7/7 (100%)

Na tabela 3, é possível verificar que no total de 17 (100%) deste estudo; 9 (53%) pacientes faziam uso de IECA, os 9 (100%) utilizavam losartana sódica; dos 4 (22%) pacientes que faziam uso de beta-bloqueadores, destes 4, 2 (50%) faziam uso de atenolol e 2 (50%) de caverdilol; e 2 (11%) dos pacientes faziam uso de diuréticos, estes 2 (100%) faziam uso de hidroclorotiazida; 3 (17%) pacientes faziam uso de

hipoglicemiantes, metformina isolada (1 paciente) e metformina associada à glibenclamida (2 pacientes), 2 pacientes (11%) não fazia uso de medicação para diabetes, então 3 (100%) faziam uso de metformina e 2 (66%) faziam uso de glibenclamida; dos 7 (41,2%) pacientes que faziam uso de anti-dislipidêmicos, os 7 (100%) faziam uso de sinvastatina. Nenhum paciente fazia uso de Alfa-bloqueadores.

4.3 Coleta de dados dos prontuários em relação aos sinais vitais e dados laboratoriais

A tabela 4 apresenta os valores médios referentes aos dados hemodinâmicos e bioquímicos comparados antes e após o procedimento de angiografia por contraste. Nos parâmetros hemodinâmicos é possível observar que a pressão arterial não sofreu alteração após a angiografia, porém a frequência cardíaca aumentou significativamente. A avaliação do hemograma evidenciou que 72 horas após o procedimento houve redução significativa da hemoglobina, do hematócrito, dos leucócitos e das plaquetas.

Tabela 4: Parâmetros hemodinâmicos e bioquímicos de pacientes antes e após angiografia por contraste.

PARÂMETROS	Pré-angio	Pós-angio	Valor de p
Pressão arterial sistólica (mmHg)	121 ± 24	122 ± 21	0,9240
Pressão arterial diastólica (mmHg)	71 ± 11	75 ± 13	0,2504
Frequência cardíaca (bpm)	74 ± 12	83 ± 16*	0,0065
Hemoglobina (g/dL)	14,5 ± 1,5	13,3 ± 1,6*	0,0029
Hematócrito (%)	42,6 ± 4,7	40,0 ± 5,8*	0,0263
Leucócitos (mm ³)	11,0 ± 4,4	9,0 ± 3,7*	0,0111
Plaquetas (mil/mm ³)	203 ± 42	183 ± 38*	0,0058
Sódio (mmol/l)	140 ± 3	141 ± 3	0,5032
Potássio (mmol/l)	4,3 ± 0,4	4,3 ± 0,4	0,8322
Glicose (mg/dL)	130 ± 45	129 ± 43	0,8842

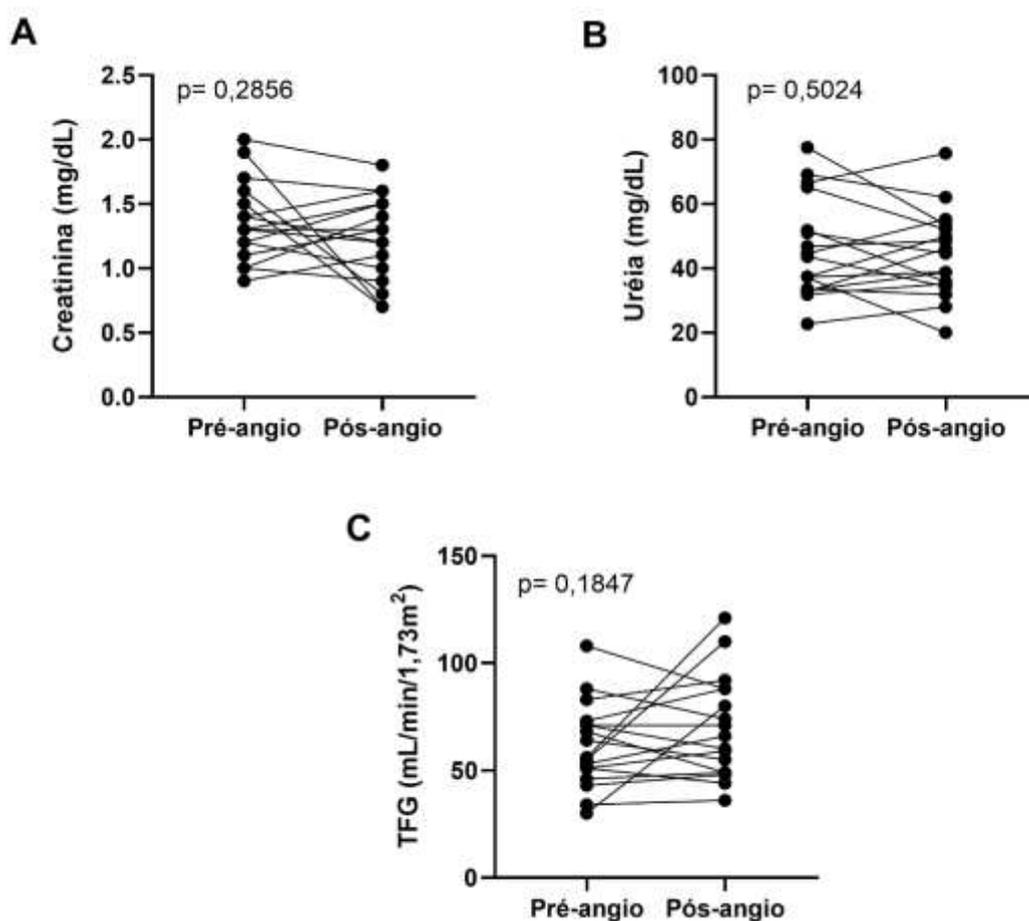
Os dados são apresentados como média ± DP. Teste *t* de Student foi utilizado para comparação entre duas médias. **p*<0.05 vs pré-angio.

4.4 Análise comparativa dos biomarcadores renais, pré e pós-angiografia coronariana

Os biomarcadores séricos renais e a TFG foram avaliados como preditores de lesão renal e, conseqüentemente, de NIC. Entretanto, como pode ser observado na figura 1, estes parâmetros não foram alterados após a angiografia coronariana com contraste iodado. Os níveis séricos de creatinina antes (1,3 ± 0,3 mg/dl) e após a

angiografia ($1,2 \pm 0,3$ mg/dl) não apresentaram diferença (figura 1A). Resultado semelhante foi observado para a ureia plasmática (pré: 46 ± 15 vs. pós: 44 ± 13 mg/dl. Figura 1B) e a TFG (pré: 61 ± 19 vs. pós: 70 ± 23 mL/min/1,73m², figura 1C). Dessa forma, nossos resultados mostram que o contraste iodado não foi capaz de induzir NIC 72 horas após a angiografia coronariana.

Figura 2: Avaliação das variáveis determinantes de lesão renal de pacientes antes e após angiografia por contraste. Níveis séricos de creatinina (A) e ureia (B); TFG: taxa de filtração glomerular (C). Teste *t* de Student foi utilizado para comparação entre duas médias.



4.5 Cálculo para estimativa de função renal

Com o objetivo de estimar o risco de comprometimento renal e, conseqüentemente, de NIC foi utilizada uma fórmula pré-estabelecida que considera os valores de creatinina, ureia e TFG. Através desta fórmula, determinamos a porcentagem de pacientes que apresentaram aumento $\geq 25\%$ nos valores dos

referidos parâmetros após a utilização do contraste. Com relação à creatinina, 41,2% dos pacientes apresentaram risco de comprometimento renal. Já quando utilizamos os níveis de ureia plasmática como parâmetro, observamos que 29,5% dos pacientes apresentaram risco de comprometimento renal. Por fim, também avaliamos a TFG pelo cálculo de Crockcroft-gault que mostrou risco de lesão renal em 23% dos pacientes, e o cálculo de CKDEPI, mostrou risco de 29,5% de risco, após a angiografia coronariana.

Tabela 5: Avaliação da função renal de pacientes submetidos à angiografia por contraste.

Parâmetros	Aumento >25%
Creatinina	7/17 (41,2%)
Uréia	5/17 (29,5%)
TFG (Crockcroft-gault)	4/17 (23%)
TFG (CKDEPI)	5/17 (29,5%)

Os dados são apresentados como o número e porcentagem de pacientes.

5. DISCUSSÃO

No presente estudo, observamos que 41% dos pacientes apresentaram aumento acima de 25% nos níveis plasmáticos de creatinina. Com relação ao aumento de ureia, este foi observado em 29% dos pacientes. Dessa forma, é possível notar que o uso de contraste iodado em pacientes idosos submetidos à angiografia coronariana é um risco que deve ser considerado para o desenvolvimento de NIC. Os pacientes que foram avaliados neste estudo, na sua maioria, eram idosos e com comorbidades pré-existentes ao procedimento. Foi possível observar que estes já eram portadores de hipertensão, diabetes e dislipidemia e, também, 64,7% dos pacientes apresentaram valores igual ou acima do limite de 1,2 mg/dl para avaliação de creatinina pós-procedimento de angiografia coronariana.

Neste estudo, todos os pacientes que foram submetidos ao procedimento de angiografia coronariana com uso de contraste iodado eram do sexo masculino e apresentavam média de idade de 65 anos. Estudos clínicos e epidemiológicos apontam que a idade elevada dos pacientes é um dos fatores que contribuem para o aparecimento da NIC (SEELIGER *et al.*, 2015). Isto ocorre, pois, na maioria das vezes, os indivíduos submetidos à angiografia são idosos e muitos apresentam comorbidades, o que aumenta de forma significativa o risco de NIC (CHERTOW *et al.*, 2004; ZACKS *et al.*, 2005). Em nosso estudo, entretanto, os pacientes não apresentaram aumento significativo do risco de desenvolvimento de NIC. Isto ocorreu, provavelmente, porque estes pacientes foram submetidos à hidratação venosa pré-procedimento, ocorrendo hemodiluição dos componentes sanguíneos e ocorrendo possível eliminação do contraste iodado sem que este pudesse se concentrar no sistema renal e tornar-se nefrotóxico.

Estudo por Burchardt e colaboradores, demonstra que, em pacientes com função renal possivelmente comprometida devido a doenças pré-existentes, com um sistema renal pré-condicionado à isquemia, é menos provável observar aumento nos níveis de creatinina plasmática após a administração de contraste iodado, o que poderia dificultar o diagnóstico de lesão renal (BURCHARDT *et al.*, 2016). O estudo acima pode ser corroborado por Bartorelli e Marenzi que descreve em seu estudo que, quanto mais alto o valor de creatinina pré-procedimento, maior é o risco de desenvolver NIC, os riscos podem aumentar significativamente em pacientes com disfunção renal pré-existente devido a comorbidades, ao uso do contraste iodado levar a hipóxia medular devido ao desequilíbrio de vasoconstrição e vasodilatação no

sistema renal, pela maior oferta de oxigênio e atividade metabólica renal que exige os meios de contraste iodado no seu metabolismo no organismo, causando maior toxicidade em tecido renal não lesionado (BARTORELLI; MARENZI, 2008).

Nossos dados mostram que 11 dos 17 pacientes apresentavam níveis séricos de creatinina acima de 1,2 mg/ml, o que pode ser justificado pelo fato de a maioria dos pacientes apresentarem comorbidades como hipertensão e diabetes. É importante destacar que estudos anteriores corroboram nossos dados ao mostrarem que o uso de contraste iodado está associado à maior toxicidade em tecido renal íntegro (BARTORELLI; MARENZI, 2008). Dessa forma, é possível sugerir que em nosso estudo não observamos lesão renal após a angiografia coronariana, pois a maioria dos pacientes apresentava comorbidades e, além disso, os níveis de creatinina e de ureia estavam acima dos valores de referência considerados normais antes mesmo da utilização de contraste iodado.

A população idosa, definida como aqueles indivíduos com idade ≥ 65 anos, possui risco aumentado de desenvolver insuficiência renal aguda (IRA), visto que este risco aumenta consideravelmente à medida que a população envelhece (BURCHARDT *et al.*, 2016; GARCÍA-ORTIZ *et al.*, 2020). Algumas mudanças fisiológicas explicam esse aumento de risco em idosos, entre elas podemos destacar a diminuição do tamanho renal já que ocorre perda de aproximadamente 40% do parênquima com diminuição do número de glomérulos e aumento da glomeruloesclerose. Essas alterações associadas a comorbidades são fatores que aumentam a incidência de NIC (MCLACHLAN; WASSERMAN, 1981; THOMAS *et al.*, 1998; HOY *et al.*, 2003).

Outro parâmetro avaliado no presente estudo foi a prevalência de comorbidades nos pacientes avaliados. Com relação à presença de doenças pré-existentes, observamos que, entre os pacientes estudados, 82% eram hipertensos, 41% dislipidêmicos e 29% eram diabéticos. A presença dessas comorbidades é fator de risco importante para desenvolvimento de lesão renal (ANDREUCCI *et al.*, 2014). Isso ocorre devido ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) observada nestas doenças, que contribui para o aumento do estresse oxidativo sistêmico (KIRKINEZOS; MORAES, 2001; SPIEKERMANN *et al.*, 2003, PORTO *et al.*, 2011). É importante destacar que a NIC ocorre em aproximadamente 2,3% da população geral, entretanto, em pacientes que apresentam doenças prévias que causam deterioração renal, o risco de desenvolver NIC é até 40% maior (BENITO *et al.*, 2018).

Quando avaliado as doenças pré-existentes foi possível correlacionar com os medicamentos utilizados. No total de 17, 9 (53%) pacientes faziam uso de IECA, os 9 (100%) utilizavam losartana sódica, dos 4 (22%) pacientes que faziam uso de beta-bloqueadores, destes 4, 2 (50%) faziam uso de atenolol e 2 (50%) de caverdilol; e 2 (11%) dos pacientes faziam uso de diuréticos, estes 2 (100%) faziam uso de hidroclorotiazida; 3 (17%) pacientes faziam uso de hipoglicemiantes, metformina isolada (1 paciente) e metformina associada à glibenclamida (2 pacientes), 2 pacientes (11%) não fazia uso de medicação para diabetes, então 3 (100%) faziam uso de metformina e 2 (66%) faziam uso de glibenclamida; dos 7 (41,2%) pacientes que faziam uso de anti-dislipidêmicos, os 7 (100%) faziam uso de sinvastatina.

A ERO é composta por elementos químicos que reagem rapidamente com radicais livres e macromoléculas em reações em cadeia, estes podem estar disponíveis no organismo ou integrar o organismo por fonte externa, como o uso de medicamentos, tornando compostos de cadeia nocivos, pois podem gerar compostos oxidantes no final de suas reações (KIRKINEZOS & MORAES, 2001). Quando estes são produtos finais oxidantes de EROS, como fontes de forma exógena, são resultados da ação de fatores ambientais, como na presença de poluição, radiação UV, radiação ionizante, tabagismo, uso de medicamentos, podem acarretar predisposição ao aparecimento de NIC (ANDERSON, 2000; CAMPAGNARO, 2013).

Em relação ao uso de medicamentos dos pacientes, quando descrevemos a classe dos IECA usada por 53% dos pacientes do estudo, estes utilizavam Losartana potássica, foi possível analisar através do cálculo de estimativa de lesão renal da creatinina e o uso de IECA, estimar que 4 (45%) dos 9 (100%) dos pacientes que utilizavam Losartana estavam no índice de 41,2% dos pacientes que apresentavam risco de comprometimento renal.

Em relação aos hábitos de vida, 70% dos pacientes apresentavam alteração no índice de massa corporal (IMC), sendo que 64% tinham sobrepeso e 6% eram obesos grau I. Além disso, 59% dos pacientes eram tabagistas. Sabe-se que obesidade e tabagismo são fatores de risco importantes para o desenvolvimento de doença renal (GHOSHHAIRA; SCHOLTZ, 2017), visto que estas condições aumentam consideravelmente a produção de ERO (AL MUSAIMI *et al.*, 2018).

No presente estudo, a maioria dos pacientes possuía comorbidades. Em pacientes com sobrecarga de volume no organismo ou comorbidades associadas, o cálculo para hidratação é feito a partir do peso do paciente (1 ml/kg) de soro fisiológico 0,9%, para ser infundido por hora no paciente através de uma bomba infusora, num

período mínimo de 24 horas (SOLOMON, 2017; ANDREUCCI *et al.*, 2014; BURCHARDT *et al.*, 2016).

Alguns fatores importantes devem ser considerados em relação à administração do contraste iodado. Durante a realização da angiografia coronariana o peso e o débito cardíaco do paciente devem ser considerados, visto que durante o procedimento é necessária uma adaptação do volume de contraste iodado administrado e que se a quantidade de contraste for elevada pode causar lesão renal (GHOSHHAIRA; SCHOLTZ, 2017). Nosso estudo demonstrou que a frequência cardíaca dos pacientes aumentou significativamente após o procedimento. Quando o paciente é submetido à angiografia coronariana e exposto ao uso do contraste iodado de alta osmolaridade, ocorre um aumento inicial no fluxo sanguíneo renal, logo após, ocorre a vasoconstrição renal acompanhada por uma diminuição na taxa de filtração glomerular (TFG), enquanto os vasos extrarrenais mostram vasoconstrição transitória seguida por uma diminuição nas resistências vasculares periféricas, ocorrendo como mecanismo compensatório o aumento da frequência cardíaca (MURPHY; BARRET; PARFREY, 2000; RONCO; TARANTINI; MCCULLOUGH, 2020).

Em nosso estudo, o contraste iodado utilizado foi o Ultravist 370 – Iopromida 769 mg/ml (Bayer). Esse contraste é um composto não iônico utilizado rotineiramente no hospital São José do Avaí (HSJA). O protocolo preconizado pelo fabricante e utilizado pela instituição é de 1 ml/kg, variando entre 70 e 100ml em torno de 53,830 mg a 76,900 mg por paciente no nosso estudo que apresentava peso entre 70 kg e 100 kg, caso o paciente apresentasse peso acima do somatório de 100 ml, a quantidade pode ser aumentada, se necessário. Quando a quantidade é aumentada devido a outros processos de intervenção como obesidade, oclusão de artéria esse contraste, torna-se nefrotóxico.

Esse contraste pode levar à nefrotoxicidade induzida por meio de contraste que se apresenta como uma insuficiência renal transitória em casos que os pacientes apresentem fatores de risco, por exemplo: insuficiência renal pré-existente, desidratação, diabetes mellitus, doses repetidas e/ou elevadas de contraste iodado, nesse estudo, o Ultravist, conforme característica do paciente e intercorrências que necessitem prolongar ou aumentar a dose do contraste iodado (ARANA; CATALÁ-LOPEZ, 2010; ANDREUCCI *et al.*, 2014; BENITO *et al.*, 2018).

É importante ressaltar que, neste estudo, todos os pacientes submetidos à angiografia coronariana receberam hidratação venosa após o uso de contraste. O objetivo da hidratação após o procedimento de angiografia coronariana é levar ao

aumento da volemia, facilitando a eliminação do composto nefrotóxico do contraste, causando menor incidência de lesão renal (ANDREUCCI *et al.*, 2014; BURCHARDT *et al.*, 2016).

Após a utilização de um composto nefrotóxico como o contraste iodado, é necessária a otimização da hemodinâmica renal, ou seja, aumentar o volume intravascular, manter pressão arterial adequada e débito cardíaco para diminuir sobrecarga cardíaca após procedimento e circulação do contraste iodado. A avaliação da hidratação do paciente é essencial (ITOH *et al.*, 2005; CHEUNG; PONNUSAMY; ANDERTON, 2008; SOLOMON, 2017). Assim, faz-se necessária a administração de volume de solução de soro fisiológico 0.9%, para a prevenção de IRA por NIC em pacientes de risco baixo e moderado, essa hidratação com volume de até 100 ml por hora, totalizando um volume médio de até 2.400 ml, após o procedimento de angiografia coronariana, para garantir um volume de urina em média de 1 ml/h a fim de evitar desidratação e redução da vasoconstrição renal e hipoperfusão renal, através do aumento da diurese e diminuição da concentração do contraste iodado em contato com o sistema renal, diminuindo a incidência de NIC (ANDREUCCI *et al.*, 2014; BURCHARDT *et al.*, 2016).

Na avaliação dos parâmetros bioquímicos, após o procedimento de angiografia coronariana, houve redução de hemoglobina, hematócrito, leucócitos e plaquetas. Acreditamos que a redução nos valores destes parâmetros se deva à utilização de hidratação venosa realizada rotineiramente após o procedimento de angiografia coronariana. Esta redução nos valores dos parâmetros também pode estar relacionada à hemorragia após a retirada do cateter introdutor, ocorrência que, neste estudo, não foi avaliada. Na realização da angiografia coronariana pode ocorrer pequena perda sanguínea, devido à retirada do cateter introdutor ou sangramento interno e, assim, conseqüente redução dos elementos bioquímicos em contrapartida ao alto volume de hidratação após o procedimento que aumenta o volume circulante de sangue, aumenta a diluição e pode diminuir a concentração dos elementos bioquímicos (BURCHARDT *et al.*, 2016).

No presente trabalho foi possível estimar aumento da probabilidade de lesão renal, uma vez que 41,2% dos pacientes apresentaram aumento superior à 25% nos níveis plasmáticos de creatinina após a angiografia coronariana. Andreucci e colaboradores descrevem como fator de predisposição ao aparecimento de NIC a elevação da porcentagem de ocorrência de lesão renal através da creatinina, sendo um aumento relativo de 25% acima da linha de base anterior ao procedimento

(ANDREUCCI *et al.*, 2014).

Quando avaliamos os níveis séricos de creatinina, observamos que 64,7% dos pacientes apresentavam valores igual ou acima de 1,2 mg/dl antes da angiografia coronariana. Esse resultado pode ser corroborado por Laura Vicente - Vicente e colaboradores que investigaram um grupo de pacientes com comorbidades como a hipertensão arterial, diabetes, e dislipidemia (VICENTE-VICENTE *et al.*, 2019). Ronco, Tarantini e McCullough descrevem que a definição de NIC baseada na alteração da creatinina tem limitações devido ao fato de que pacientes submetidos a procedimentos cardiovasculares diagnósticos e intervencionistas representam uma população em risco de desenvolver piora da função renal devido às condições clínicas de comorbidade que predispõe ou contribui para a IRA (RONCO; TARANTINI; MCCULLOUGH, 2020). Contrariamente, estudos anteriores demonstraram níveis séricos normais de creatinina antes da utilização de contraste iodado sem que após houvesse nefrotoxicidade, desde que não houvesse comorbidades associadas que levassem à piora da função renal (DAVENPORT *et al.*, 2013; MCDONALD *et al.*, 2013; MURPHY; BARRET; PARFREY, 2000).

Com relação à ureia, 29,5% dos pacientes possuem o risco aumentado de desenvolvimento de lesão renal após a angiografia coronariana. A ureia é filtrada pelo glomérulo e excretada pelos rins, entre 40% e 70% retornam para o plasma por difusão nos túbulos renais, levando à subestimação da filtração glomerular (DUSSE *et al.*, 2005). A ureia avaliada em exames laboratoriais, a partir de comparação entre os valores elevados da ureia e a creatinina sérica, contribui para avaliar pacientes com quedas abruptas na taxa de filtração glomerular (TFG), podendo contribuir na determinação da azotemia, ou seja, no aumento da concentração de produtos nitrogenados no sistema renal após procedimento com administração de contraste iodado (DUSSE *et al.*, 2005; WOLYNIEC *et al.*, 2019).

Na avaliação da TFG no cálculo pela fórmula Crockcroft-gault os pacientes possuíam 23% de risco para lesão renal, não houve alteração acima de 25% para predição de lesão renal neste cálculo, porém quando o cálculo é pela fórmula de CKDEPI, o risco é de 29,5%. Neste estudo, temos dois valores, de 23% e de 29,5% de risco para lesão renal. Na avaliação pré procedimento de angiografia coronariana, 41,2% dos pacientes possuíam TFG pós-procedimento diminuída, porém, no pré-procedimento, 17,6% dos pacientes já possuíam TFG diminuída. Na descrição, de acordo com Mehran e Nikolsky, na avaliação da TFG, quanto menor for a TFG, maior será o risco de IRA após a administração de meios de contraste em procedimentos

de angiografia coronariana. A TFG de 60 ml/min/1,73m² é um ponto de corte confiável para identificar pacientes com alto risco para o desenvolvimento de lesão renal. Em um estudo observacional, os autores Mehran e Nikolsky observaram que o risco para desenvolver lesão renal após angiografia coronariana em uso de contraste, varia de 14,8 a 55% entre 1160 pacientes internados em ambiente hospitalar com ou sem doença renal crônica pré-existente (MEHRAN; NIKOLSKY, 2006).

Em relação a biomarcadores existentes para a avaliação da função renal de um paciente, além dos descritos neste estudo, a creatinina, a uréia e a TFG, encontramos a Cistatina C que é um biomarcador, indicador precoce de insuficiência renal, sendo superior a outros marcadores devido à alteração de seus valores ocorrer antes mesmo da creatinina se tornar anormal (PAGE *et al.*, 2000; MUSSAP *et al.*, 2002). Quando a comparação com a cistatina C com a creatinina, a creatinina não se altera até que 50% da TFG esteja reduzida, ou seja, até que ocorra 50% de lesão do rim e a cistatina C é de detecção mais sensível, porém, na rotina de exames de um paciente, a cistatina C é pouco solicitada em rotinas pré-procedimentos devido ao seu alto custo (FILLER *et al.*, 2005; FERGUSON; WAIKAR, 2012; PAGE *et al.*, 2000; ROSENTHAL; BÖKENKAMP; HOFMANN, 2007).

Na realização deste estudo foi possível observar que esta dosagem de cistatina C não é realizada nos pacientes que se submetem à rotina de exames diagnósticos de angiografia coronariana porque este biomarcador é um exame de alto custo não disponibilizado na instituição como protocolo de exames de rotina.

6. CONCLUSÃO

Foram avaliados neste estudo os biomarcadores renais ureia, creatinina e TFG, dos pacientes submetidos a procedimentos de angiografia coronariana no centro de hemodinâmica do HSJA. As análises e avaliações dos biomarcadores foram descritas em parceria com o laboratório de fisiologia e farmacologia translacional da UVV.

Foi possível analisar a avaliação de biomarcadores renais como a ureia e a creatinina, além do acompanhamento de parâmetros vitais (pressão arterial, frequência cardíaca e glicemia) e exames laboratoriais (hemograma, hematócrito, plaquetas e leucócitos).

Ocorreu um aumento na taxa que avalia o risco de desenvolver lesão renal, sendo acima de 25% preditor para NIC. Em relação à creatinina houve aumento de 41% e à ureia de 29%. Quanto à TFG, dois valores distintos em relação aos cálculos, de 23% e de 29,5%, respectivamente no primeiro não houve aumento acima 25%, e no segundo houve aumento de 25%. A avaliação de biomarcadores renais como a ureia e a creatinina, foi acompanhada por aferição de parâmetros vitais (pressão arterial, frequência cardíaca e glicemia), análise dos exames laboratoriais (hemograma, hematócrito, plaquetas e leucócitos), avaliação de hábitos de vida como o tabagismo e a obesidade, a análise dos medicamentos utilizados pelos pacientes, para uma abordagem sistêmica dos fatores que contribuem para a evolução NIC.

A hidratação venosa realizada nos pacientes pós-procedimento de arteriografia coronariana, e o acompanhamento dos parâmetros vitais e análise dos fatores que envolvem o paciente no pré procedimento, podem contribuir para uma diminuição significativa no aparecimento de NIC pós-procedimento de angiografia coronariana.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, D. S. L.; *et al.* Sildenafil prevents renal dysfunction in contrast media-induced nephropathy in Wistar rats. *Human and Experimental Toxicology*, p. 1-9, 2016.

AL MUSAIMI; O.; *et al.* Influence of age, gender, smoking, diabetes, thyroid and cardiac dysfunctions on cystatin C biomarker. *Semergen*, v. 45, n.1, p. 44-51, nov. 2018.

ANDERSON, D. Antioxidant defences against reactive oxygen species causing genetic and other damage. *Mutat Res.*, v. 350, n. 1, p. 103-108, 2000.

ANDREUCCI, M. F. T.; *et al.* Acute kidney injury by radiographic contrast media: pathogenesis and prevention. *Biomed Res Int.*, v. 2014, n. 362725, 2014.

ARANA, E.; CATALÁ-LOPEZ, F. Contrast-induced nephropathy in patients at risk of renal failure undergoing computed tomography: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clin (Barc)*, v. 135, p. 343-50, 2010.

AU, T. H.; *et al.* The prevention of contrast-induced nephropathy. *Ann Pharmacother*, v. 48, p. 1332-1342, 2014.

BADIMON, L.; VILAHUR, G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med.*, v. 276, n. 6, p. 618-632, 2014.

BARTELS, E. D.; *et al.* Acute Anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis. *Acta Medica Scandinavica*, v. 150, p. 297-302, 1954.

BARTORELLI; A. L.; MARENZI, G. Contrast-induced nephropathy. *J Interv Cardiol.*, v. 21, n. 1, p. 74-85, 2008.

BASHIER, A. M.; *et al.* Cystatin C and its role in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Adv Endocrinol.*, v. 2015, p. 8-21, 2015.

BEDARD, K.; KRAUSE, K. H. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.*, v. 87, p. 245-313, 2007.

BENITO, M. H., *et al.* Incidencia de nefropatía por contraste en pacientes sometidos a tomografía computarizada: ¿qué factores la condicionan? *Radiología*, v. 60, n. 4, p. 324-329, jul./ago. 2018.

BÔA, I. S. F.; *et al.* Resin from *Virola oleifera* Protects Against Radiocontrast- Induced Nephropathy in Mice. *PLoS ONE*, v. 10, n. 12, 2015.

BURCHARDT, P.; *et al.* Lack of Serum Creatinine Decrease After Coronary Angiography Despite Prophylactic Hydration After Routine Coronary Angiography/Angioplasty in Stable Angina Patients-Pilot Study. *Kidney Blood Press Res.*, v. 41, n. 2, p. 222-230, 2016.

BOURIN, M.; JOLLIET, P.; BALLEREAU, F. An overview of the clinical pharmacokinetics of x-ray contrast media. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 32, p. 180-193,

2012.

CAI, H.; HARRISON, D. G. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease: the role of oxidant stress. *Circulation Research*, v. 87, p. 840-844, 2000.

CAMPAGNARO, P. B.; *et al.* DNA Damage and Augmented Oxidative Stress in Bone Marrow Mononuclear Cells from Angiotensin-Dependent Hypertensive Mice. *International Journal of Hypertension*, v. 2013, n. 305202, p. 1-10, 2013.

CAMPAGNARO, P. B.; *et al.* Renovascular Hypertension Leads to DNA Damage and Apoptosis in Bone Marrow Cells. DNA and Cell Biology. *Mary Ann Liebert Inc. publishers*, v. 32, n. 8, p. 458-466, 2013a.

CHEUNG, C. M.; PONNUSAMY, A.; ANDERTON, J. G. Management of Acute Renal Failure in the Elderly Patient. *Drugs&Aging*, v. 25, n. 6, p. 455-476, 2008.

CONDINO, S.; *et al.* Simultaneous Tracking of Catheters and Guidewires: Comparison to Standard Fluoroscopic Guidance for Arterial Cannulation. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, v. 47, n. 1, p. 53-60, 2014.

CHERTOW, G. M.; NORMAND, S. T.; MCNEIL, B. J. Renalism: inappropriately low rates of coronary angiography in elderly individuals with renal insufficiency. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 15, n. 9, 2004.

CURHAN, G. CYSTATIN C: A marker of renal function or something more? *Clinical Chemistry*, v. 51, n. 1, p. 293-294, 2005.

CURRIE, G. M. Pharmacology, Part 5: CT and MRI Contrast Media. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, n. 47, v. 3, p. 189-202, 2019.

DAVENPORT, M. S.; *et al.* Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material. *Radiology*, v. 267, n. 1, p. 94-105, 2013.

DE LA VEGA, J. C.; HÄFELI, U. O. Utilization of nanoparticles as X-ray contrast agents for diagnostic imaging applications. *Contrast Media Mol Imaging*, v. 10, n. 2, p. 81-95, 2015.

DHARNIDHARKA, V. R.; KWON, C.; STEVENS, G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 40, n. 2, p. 221-226, 2002.

DUSSE, L. M. S.; *et al.* Biomarcadores da função renal: do que dispomos atualmente? *REBAC*, v. 49, n. 1, p. 41-51, 2017.

ELLIS, J. H.; COHAN, R. H. Reducing the risk of contrast-induced nephropathy: a perspective on the controversies. *AJR Am J Roentgenol*, v. 192, p. 1544-1549, 2009.

FILHO, A. D. C.; CHAMIÉ, D.; ABIZAID, A. Trombose Muito Tardia de Stent pela Angiografia. Um Caso de Progressão da Aterosclerose pela OCT: Relato de caso. *Rev Bras Cardiol Invasiva*, v. 22, n. 4, p. 394-400, 2014.

- FILLER, G.; *et al.* Cystatin C as a marker of GFR - history, indications and future research. *Clin Biochem.*, v. 38, p. 1-8, 2005.
- GALBRAITH, J. E.; MURPHY, M. L.; DE SOYZA, N. Coronary angiogram interpretation: interobserver variability. *JAMA Network*, v. 240, n. 19, p. 2053-2056, 1978.
- GARCÍA-ORTIZ, L.; *et al.* Prevalence of coronary atherosclerosis and reclassification of cardiovascular risk in Spanish population by Coronary computed tomography angiography. EVA study. *European Journal of Clinical Investigation*, v. 50, n. 9, 2020.
- GANDHI, S.; *et al.* Statins and contrast-induced acute kidney injury with coronary angiography. *The American Journal of Medicine*, v. 127, n. 10, p. 987-1000, 2014.
- GLEESON, T. G.; BULUGAHAPITIYA, S. Contrast-induzida nephropathy. *The American Journal of Roentgenology*, v. 183, n. 6, p. 1673-1689, 2004.
- GHOSHHAIRA, B.; SCHOLTZ, J. E. Advances in cardiac CT contrast injection and acquisition protocols. *Cardiovasc Diagn Ther.*, v. 7, n. 5, p. 439-451, 2017.
- GRIENDLING, K. K.; FITZGERALD, G. A. Oxidative stress and cardiovascular injury. Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation*, v. 108, p. 1912-1916, 2003.
- HESELTINE, T. D.; *et al.* Latest Advances in Cardiac CT. *Eur. Cardiol.*, v. 15, n. 1, p. 1-7, 2020.
- HEYMAN, S. N.; *et al.* Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy. *Invest Radiol.*, v. 45, n. 6, p. 188-195, 2010.
- HOY, W. E.; *et al.* A stereological study of glomerular number and volume: preliminar findings in a multiracial study of kidney satautopsy. *Kidney International*, v. 63, n. 83, p. 31-37, 2003.
- ITOH, Y.; *et al.* Clinical and experimental evidence for prevention of acute renal failure induced by radiographic contrast media. *Journal of Pharmacological Sciences*, v. 97, n. 4, p. 473-488, 2005.
- JOAQUIM, R. M.; *et al.* Nefropatia induzida por contraste não iônico isosmolar versus iônico de baixa osmolaridade em pacientes após intervenção coronária percutânea. *J Transcat Interven.* 2020; 28: eA20190021. <https://doi.org/10.31160/JOTCI202028A20190021>.
- KIRKINEZOS, I. G.; MORAES, C. T. Reactive oxygen species and mitochondrial diseases. *Semin Cell Dev Biol.*, v. 12, n. 6, p. 449-457, 2001.
- LAKSHMANAN, S.; *et al.* Association of flow mediated vasodilation and burden of subclinical atherosclerosis by coronary CTA. *Atherosclerosis*, v. 302, p. 15-19, 2020.
- LAUVER, D. A.; *et al.* Sildenafil citrate for prophylaxis of nephropathy in an animal model of contrast-induced acute kidney injury. *Journal Plos One*, v. 9, n. 11, 2014.

LEVIN, A.; *et al.* Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*, v. 3, n. 1, p. 1-150, 2013.

LIMA, V. C. Cateterismo Cardíaco, Diagnóstico (Angiografia) e Terapêutico (Angioplastia) na Doença Arterial Coronária dos Pacientes Diabéticos. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 51, n. 2, p. 299-304, 2007.

LU, H.; DAUGHERTY, A. Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, v. 35, n. 3, p. 485-491, 2016.

LIMA, C.; MACEDO, E. Urinary Biochemistry in the Diagnosis of Acute Kidney Injury. *Dis Markers*, v. 12, 2018.

MAGALHÃES, A. M. M.; JUCHEM, B. C.; DALL'AGNOL, C. M. Contraste Iodado em Tomografia Computadorizada: Prevenção de reações adversas. *Rev. Bras. Enferm.*, Brasília (DF), v. 57, n. 1, p. 57-61, 2004.

MAIXNEROVA, D.; *et al.* Markers for the progression of IgA nephropathy. *J Nephrol.* v. 29, n. 4, p. 535-541, 2016.

MCDONALD, R. J.; *et al.* Intravenous Contrast Material–induced Nephropathy: Causal or Coincident Phenomenon? *Radiology*, v. 267, n. 1, p. 106-118, 2013.

MCLACHLAN, M.; WASSERMAN, P. Changes in size and distensibility of the aging kidney. *British Institute of Radiology*, v. 54, n. 642, p. 488-491, 1981.

MEHRAN, R.; NIKOLSKY, E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology and patients at risk. *Kidney Int. Suppl.*, n. 100, p. 11-15, 2006.

MEHTA, R. L.; *et al.* Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*, v. 11, n. 2, 2007.

MURPHY, S. W.; BARRET, B. J.; PARFREY, P. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, v. 11, n. 1, p. 177-182, 2000.

MUSSAP, M.; *et al.* Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int.*, v. 61, n. 4, p. 1453-1461, 2002.

OJEDA, B.F.; *et al.* Prospective evaluation of the development of contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome undergoing rotational coronary angiography vs. conventional coronary angiography: CINERAMA study. *Revista de la Sociedad Española de Nefrología*, v. 38, n. 2, p. 169-178, 2018.

O'NEAL, J. B.; SHAW, A. D.; BILLINGS, F. T. Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions. *Crit Care*, v. 20, n. 187, 2016.

OSTHOFF, M.; TRENDELENBURG, M. Impact of mannose-binding lectin deficiency on radiocontrast-induced renal dysfunction. *Biomed Res Int.*, v. 2013, n. 962695, 2013.

PAGE, M. K.; *et al.* Clinical value of cystatin C determination. *Clin. Chim Acta*, v. 297, n. 1-2, p. 67-72, 2000.

POMERANTZ, B. J. Imaging and Interventional Radiology for Cancer Management. *Surgical Clinics of North America*, v. 100, n. 3, p. 499-506, 2020.

PORTO, M. L.; *et al.* Mononuclear cell therapy attenuates atherosclerosis in apoE KO mice. *Lipids Health Dis*, v. 10, n. 155, p. 55-61, 2011.

PUCCI, L.; *et al.* Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients. *Clin. Chem.*, v. 53, n. 14, p. 480-488, 2007.

RONCO, F.; TARANTINI, G.; MCCULLOUGH, A. P. Review: Contrast induced acute kidney injury in interventional cardiology: an update and key guidance for clinicians. *Rev. Cardiovasc. Med.*, v. 21, n. 1, p. 9-23, 2020.

ROSENTHAL, S. H.; BÖKENKAMP, A.; HOFMANN, W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin. Biochem.*, v. 40, n. 3-4, p. 153-161, 2007.

SCANLON, P. J.; *et al.* ACC/AHA guidelines for coronary angiography: executive summary and recommendations. a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.*, v. 33, n. 6, p. 1756-1824, 1999.

SEELIGER, E.; *et al.* Contrast-induced kidney injury: mechanisms, risk factors, and prevention. *Eur Heart J.*, v. 33, n. 16, p. 2207-2015, 2012.

SORESCU, D.; *et al.* Super oxide production and expression. ofnox family proteins in human atherosclerosis. *Circulation*, v. 105, n. 12, p. 1429-1435, 2002.

SOLOMON, R. Hydration to prevent acute kidney injury after angiography: the AMACING trial. *Coron. Artery Dis.*, v. 28, n. 8, p. 629-631, 2017.

SPIEKERMANN, S.; *et al.* Electron spin resonance characterization of vascular xanthine and NAD(P)H oxidase activity in patients with coronary artery disease: relation to endothelium-dependent vasodilation. *Circulation*, v. 107, 10, p. 1383-1389, 2003.

STEVENS, L. A.; *et al.* Laboratory evaluation of kidney function. In: Schrier RW (ed.): *Diseases of the Kidney and Urinary Tract*. 8^a ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007, pp 299–336.

STEVENS, L. A. *et al.* Assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.*, n. 354, p. 2473-2483, 2006.

TERUEL, J. L.; *et al.* An easy and effective procedure to prevent radiocontrast agent nephrotoxicity in high-risk patients. *Nephron*, v. 51, n. 2, 1989.

THOMAS, S. E.; *et al.* Tubulointerstitial disease in aging: evidence for underlying peritubular capillary damage, a potential role for renal ischemia. *J Am Soc Nephrol*, v. 9, n. 2, p. 231-242, 1998.

WOLYNIEC, W.; *et al.* Biochemical Markers of Renal Hypoperfusion, Hemoconcentration, and Proteinuria after Extreme Physical Exercise. *Medicina (Kaunas)*, v. 55, n. 5, 2019.

VERCELLINO, M.; BEZANTE, G. P.; BALBI, M. Contrast medium induced nephropathy: new insights into prevention and risk management. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.*, v. 7, n. 2, p. 166-180, 2009.

VICENTE-VICENTE, L.; *et al.* Quercetin, a Promising Clinical Candidate for The Prevention of Contrast-Induced Nephropathy. *Int J Mol Sci.*, v. 20, n. 19, 2019.

ZACKS, A. M.; *et al.* An overview of chagasic cardiomyopathy: pathogenic importance of oxidative stress. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v. 77, n. 4, p. 695-715, 2005.