

Existe associação entre antiinflamatórios não-esteróides e nefropatia induzida por contraste?

Is there association between non-steroidal anti-inflammatory drugs and contrast media-induced nephropathy?

LUCIANO PASSAMANI DIOGO¹
DAVID SAITOVITCH²
MICHELLE BIEHL³
LAURA FUCHS BAHLLIS⁴
CINTHIA FONSECA O'KEEFFE⁴
GUSTAVO FRANCO CARVALHAL⁵
VITOR OSÓRIO GOMES⁶

RESUMO

Objetivos: revisar a literatura médica sobre a possibilidade de existir associação entre uso de antiinflamatórios não esteróides e aumento na incidência da nefropatia induzida por contraste.

Fonte de dados: busca de artigos na base de dados PubMed/Medline.

Síntese dos dados: a investigação demonstrou não haver nenhum estudo observacional ou ensaio clínico que sustente a existência de associação entre uso de AINES e nefropatia induzida por contraste. Existem apenas relatos anedóticos em meio a artigos de revisão, que incluem os antiinflamatórios não esteróides como drogas nefrotóxicas. Revisando os mecanismos de lesão renal induzida pelo uso de meios de contraste e pelos antiinflamatórios não esteróides, não parece haver razão para acreditar em um sincronismo que leve a lesão renal.

ABSTRACT

Aims: To review the medical literature about the possibility of any association between the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and an increase in the incidence of nephropathy induced by contrast.

Source of data: Search for articles in the data base PubMed/Medline.

Summary of the findings: The research demonstrated that there is no observational study or clinical trial that stand the association between the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and nephropathy induced by contrast. There are only anecdotal reports in the midst of review articles, which include non-steroidal anti-inflammatory drugs as nephrotoxic drugs. Reviewing the mechanisms of kidney injury induced by the use of contrast media and the non-steroidal anti-inflammatory drugs, there seems to be no reason to believe in a synchronism that lead to kidney damage.

¹ Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da PUCRS. Mestre e Doutor em Clínica Médica pela PUCRS.

² Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da PUCRS.

³ Especialista em Medicina Interna do Hospital São Lucas da PUCRS. Residente de Medicina Interna no Miami Hospital – Miami, Estados Unidos da América.

⁴ Estudante de Graduação da Faculdade de Medicina da PUCRS.

⁵ Médico Urologista. Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da PUCRS.

⁶ Médico Hemodinamicista do Serviço de Hemodinâmica do Hospital São Lucas da PUCRS.

Conclusões: faltam evidências, na literatura médica indexada, que sustentem a afirmação de que os antiinflamatórios não esteróides seriam fator de risco para o desenvolvimento de nefropatia induzida por contraste.

DESCRIPTORIOS: ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES; FATORES DE RISCO; NEFROPATIAS/induzido quimicamente; MEIOS DE CONTRASTE/efeitos adversos.

Conclusions: There is a lack of evidence in the indexed medical literature to support the assertion that non-steroidal anti-inflammatory drugs would be a risk factor for the development of nephropathy induced by contrast.

KEY WORDS: ANTI-INFLAMMATORY AGENTS, NON-STEROIDAL; RISK FACTORS; KIDNEY DISEASES/chemically induced; CONTRAST MEDIA/adverse effects.

INTRODUÇÃO

O aumento do uso de meios de contraste para procedimentos diagnósticos e terapêuticos incrementou os casos de nefropatia induzida por contraste (NIC). Entre as estratégias utilizadas para diminuir sua incidência, há a eliminação de fatores de risco, como os antiinflamatórios não-esteróides (AINES). Apesar de essas drogas serem consideradas fator de risco para NIC, há pouca evidência desta afirmação. Na literatura prevalece a lógica pela qual a exposição a dois fatores de risco para um desfecho aumenta seu risco, como uma soma aritmética. Esta idéia é difundida, visto que são vários os autores que a defendem. Todavia, no mieloma múltiplo, por exemplo, esta teoria não se sustentou, tendo sido descoberto que a insuficiência renal prévia desses pacientes era o fator associado. Sendo assim, tendo em vista a relevância do assunto, o aumento da utilização dos exames contrastados e a alta prevalência de uso dos AINES na população em geral, faz-se necessária uma investigação sistemática sobre o tema.

ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES – HISTÓRICO

Era o ano de 1757 quando o reverendo Edward Stone acidentalmente degustou a casca de um salgueiro nativo da Inglaterra (*salix Alba*), ficando surpreso com o paladar amargo que lembrava o gosto de outra planta, o “Peruvian”, conhecida por sua propriedade de amenizar o sofrimento de pacientes com malária por ser rica em quinino. Tal fato motivou-o a realizar experimentos com o objetivo de investigar as propriedades medicinais da planta. Após a pulverização da mesma, testou seu efeito em pacientes com febre e inflamação, obtendo bons resultados. Descreveu seu experimento em um entusiástico artigo publicado na *Philosophical Transactions of Royal Society* seis anos depois.¹

O uso de ervas e folhas de árvores não era novidade no século XVIII, mas era considerado folclore pelos contemporâneos do reverendo Edward Stone. Nas civilizações da antiga Grécia e Egito há relatos do uso de folhas de murta ou extratos amargos de cascas de álamo para o tratamento de dor nas costas e abdômen. O papiro de Ebers do Egito (1850 a.C.) é um dos mais antigos e preservados textos médicos e contém o primeiro registro de descrição de plantas medicamentosas para o tratamento de dor e da inflamação. Outros registros descrevem o uso de cascas e folhas de salgueiro por Hipócrates para reduzir a febre e aliviar a dor do parto.²⁻⁴

A publicação do reverendo Edward Stone incitou os químicos do final do século XVIII a identificar e isolar o princípio ativo da casca da *salix Alba*, que foi denominada salicilina. Em 1832, o químico Francês Charles Gerardt, manipulando-a, gerou o ácido salicílico, e em 1860, Kolbe e Lautemann desenvolveram um método muito eficiente de sintetizar o ácido salicílico pelo fenol, levando ao uso do composto na população em geral como anti-séptico e antitérmico.⁴

Felix Hoffmann, motivado pelo sofrimento de seu pai, que era portador de reumatismo e tinha aversão ao desagradável gosto do ácido salicílico, empenhou-se na busca de um substituto para o mesmo e, em 10 de agosto de 1897, sintetizou o ácido acetilsalicílico. A descoberta foi testada pelo químico do laboratório Bayer chamado Heinrich Dreser, que após testar em animais e em si próprio, viu que se tratava de uma droga com excelente poder sedativo e antitérmico. Em 23 de janeiro de 1899, foi-lhe dado o nome de Aspirina® e, em 06 de março do mesmo ano, o medicamento foi patenteado e colocado à venda nas farmácias em forma de pó e comprimido.^{1,4,5} Nos séculos que se sucederam, outros compostos com ação antitérmica, analgésica e antiinflamatória foram desenvolvidos, como a fenilbutazona em 1949 e a indometacina em 1963, embora seu mecanismo de ação permanecesse desconhecido.⁴

A investigação do efeito dos antiinflamatórios iniciou-se de forma independente nos anos vinte do século XIX. Até então, os lipídios eram considerados uma coleção heterogênea de substâncias gordurosas extraídas de animais e de plantas por meio do uso de solventes.⁶ Eram considerados importantes componentes estruturais dos tecidos, bem como uma útil reserva metabólica e, com exceção da acetilcolina, não possuíam nenhum papel no processo de regulação ou sinalização celular. Com isso a membrana celular era tida como uma barreira metabolicamente inerte. Todavia, com a introdução dos radioisótopos na pesquisa biomédica pelo professor G. Heversey, demonstrou-se uma rápida substituição dos fosfolipídios marcados com o radioisótopo ³²P da parede celular, mudando seu *status* de componente celular inerte para altamente ativo com contínua síntese e catálise.⁷ Outro pesquisador demonstrou que alguns ácidos graxos, como o ácido araquidônico, eram essenciais para a saúde e bem estar dos mamíferos.^{8,9}

Ao observar que a injeção de líquido seminal na corrente sangüínea de coelhos causava hipotensão severa, Von Euler e J.H. Gaddum iniciaram pesquisa a respeito do tema e verificaram que extratos retirados da próstata de coelhos, cães e seres humanos também causavam o mesmo efeito. Denominaram inicialmente este componente de substância P e posteriormente, em 1937, como o mesmo tinha um comportamento de ácido graxo de baixo peso molecular, chamaram-no de prostaglandina.⁶

As pesquisas desde então tomaram um ritmo acelerado, sendo que a bióloga Jane Vane foi dos principais contribuintes. Ela percebeu que as prostaglandinas eram sintetizadas nos tecidos, e não apenas liberadas, pois os estímulos químicos e mecânicos sobre os tecidos, que ocasionavam um aumento da quantidade neles medida de prostaglandinas, tinham seu efeito dramaticamente reduzido quanto à produção das mesmas ao serem os tecidos expostos em meios contendo aspirina, indometacina e ácido salicílico, o que não ocorria com corticóides e opióides.^{4,10,11} Esse foi um dos principais passos rumo à descoberta do metabolismo do ácido araquidônico e da ciclooxigenase (COX). Houve então uma melhor compreensão da ação dos AINES e do papel da COX no metabolismo do corpo humano. Estes resultados renderam a Vane o prêmio Nobel em fisiologia e medicina em 1982.

NEFROPATIA INDUZIDA PELOS ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES

A despeito da diversidade da estrutura química dos AINES, todos dividem as mesmas propriedades terapêuticas, reduzindo o edema, a inflamação, a febre e a cefaléia. Dividem também a mesma capacidade de ocasionar efeitos colaterais em maior ou menor extensão, interferindo no trabalho de parto, causando sangramento e distúrbios gastrointestinais e renais.¹²⁻²¹

É estimado que 34 a 46% dos pacientes que utilizam AINES apresentarão alguma forma de efeito adverso gastrointestinal.^{22,23} Somente nos Estados Unidos da América, 100.000 pacientes são hospitalizados por ano em decorrência de úlceras, perfurações ou sangramentos gastrointestinais associados ao uso dos AINES.²⁴ Outro estudo estima um gasto de 66 centavos de dólar canadense para tratamento de efeitos colaterais para cada unidade de dólar investido na compra de AINES.¹⁶ No Reino Unido há uma estimativa de gastos anuais em torno de 58 milhões de libras esterlinas no tratamento de transtornos causados pelos AINES.¹²

Uma das primeiras descrições a respeito da nefropatia induzida por AINES ocorreu em 1951, com o emprego da fenacetina, que foi retirada do mercado norte-americano. A partir de então, uma série de relatos e de estudos epidemiológicos vêm somando informações e confirmando este achado.²⁵⁻³⁴

O mecanismo fisiopatológico envolvido na lesão renal induzida pelo uso dos antiinflamatórios foi desvendado com o melhor entendimento da ação da COX. Havia vários indícios na literatura médica sugerindo a existência de uma segunda COX. Em 1972, Smith e Lands³⁵ e Flowers e Vane³⁶ especulavam a existência desta isoenzima. Maddox⁴ demonstrou a existência de dois complexos distintos da síntese de prostaglandinas em sêmen de ovelhas, e outros pesquisadores sugeriram duas formas distintas de COX. Needleman evidenciou que lipossacarídeos de bactérias aumentavam a síntese de prostaglandinas em monócitos humanos *in vitro*, e que o aumento era inibido com o uso da dexametasona. Também verificou que não havia alteração no nível basal das prostaglandinas e, quando havia aumento, este estava associado com a síntese de prostaglandinas por uma nova COX.³⁷ A partir de então, criou-se o conceito de COX-1 constitutiva e COX-2 induzível.

Com base nas evidências acima, determinou-se que a COX-1 seria constitutiva, responsável por processos fisiológicos, como manutenção do fluxo gastrointestinal, e a COX-2 seria induzida a partir de estímulos inflamatórios. Também foi especulado que as funções das isoformas das COX eram mutuamente exclusivas. Estes achados levaram à pesquisa e à produção de AINES que agiriam seletivamente sobre a COX-2, com o intuito de reduzir a formação de prostaglandinas relacionados a processos inflamatórios. Os estudos clínicos demonstraram que, apesar destes trazerem menos efeitos colaterais gastrointestinais, não houve diferença quanto aos efeitos colaterais renais comparativamente aos AINES não seletivos, e houve um significativo aumento na mortalidade cardiovascular.^{21,38-43}

Os efeitos nefrotóxicos dos AINES são infrequentes; entretanto existem. Os mais comuns são insuficiência renal aguda e crônica, hiponatremia, acidose tubular renal tipo 4, nefrite intersticial, necrose papilar aguda e síndrome nefrótica.²¹ Nas situações em que há uma diminuição do fluxo sanguíneo glomerular, como na hipotensão, na privação de sódio, na cirrose e na insuficiência cardíaca, a mácula densa aumenta a produção de renina, com conseqüente aumento de angiotensina I-II e de aldosterona. A angiotensina II provoca vasoconstrição sistêmica, assim esperar-se-ia que também produzisse vasoconstrição renal e conseqüente diminuição do fluxo glomerular; entretanto, isso não é observado. Estudos demonstraram que a preservação do fluxo sanguíneo renal nessas situações está diretamente ligada à ação vasodilatadora das prostaglandinas, mais sintetizadas pela COX-2.^{21,44,45}

As células localizadas na porção ascendente da alça de Henle, sob efeito da angiotensina II, sintetizam e liberam o Fator de Necrose Tumoral.⁴⁶ Este mediador induz à síntese de prostaglandinas nas células do tecido renal (vascular, glomerular, mácula densa, alça ascendente, células intersticiais da medula), mediada pela COX-2. Com isso, o papel da COX-2 no rim seria o da produção de prostaglandinas para a manutenção da hemodinâmica renal em situações de aumento da síntese de renina, condição denominada "prostaglandina-dependente".²¹ Os achados de estudos clínicos não evidenciaram a redução dos efeitos indesejáveis sobre o sistema renal, corroborando com o suposto efeito protetor que a COX-2 exerce na fisiologia renal.^{33,38} Desde a retirada da fenacetina do mercado, houve

redução dos relatos de casos de nefropatia associada aos AINES, exceto nas condições em que os pacientes necessitam das prostaglandinas para a manutenção da hemodinâmica renal, como aquelas em que há aumento da atividade da renina plasmática.^{33,47}

NEFROPATIA INDUZIDA POR CONTRASTE

Além dos AINES, o rim sofre efeito deletério de outras medicações e condições clínicas. Uma das causas mais comuns de insuficiência renal intra-hospitalar é o uso de meios de contraste para exames radiológicos, com fim diagnóstico ou terapêutico.^{48,49} O uso de exames contrastados vem aumentando drasticamente. Nos países ocidentais, são realizados cerca de 8000 cateterismos cardíacos diagnósticos e terapêuticos por milhão de habitantes.⁵⁰ Há vários esforços sendo implementados para evitar os efeitos dos contrastes sobre o rim, como hidratação,⁵¹⁻⁵³ uso de n-acetilcisteína⁵⁴⁻⁶² e uso de meios de contraste de baixa osmolaridade.⁶³ Porém, o uso de meios de contraste continua sendo a terceira maior causa de insuficiência renal aguda em pacientes hospitalizados.^{48,49} acarretando aumento do tempo de internação e da morbi-mortalidade intra-hospitalar. Quanto ao prognóstico desses pacientes, sabe-se que o risco de morte na presença de NIC é de 34%, significativamente superior aos 7% nos pacientes que, apesar de receberem contraste, não desenvolvem NIC.⁶⁴ Em virtude da magnitude do problema, são justificáveis os esforços no sentido de expandir os conhecimentos sobre os efeitos renais decorrentes dos meios de contraste.

A fisiopatologia da NIC envolve fatores vasculares e tubulares renais. Um dos mecanismos vasculares envolvidos seria sua propriedade de causar vasoconstrição. Esse efeito é antecedido por um fugaz período de vasodilatação, logo seguido por redução no fluxo sanguíneo renal e na taxa de filtração glomerular (TFG).⁶⁵⁻⁶⁸ Outra característica do efeito do contraste sobre a circulação intra-renal é a não uniformidade das alterações, havendo predisposição a um efeito mais acentuado em determinadas regiões do rim.⁶⁹⁻⁷¹ Logo após a injeção de iohexol, é percebido um aumento de 20% no fluxo da córtex renal, simultaneamente a uma redução de 40% no fluxo da camada externa da medula,⁷¹ esta última acompanhada da redução de 60% no fornecimento de oxigênio.⁷⁰ Acredita-se que a

susceptibilidade da camada externa da medula renal é devida à alta atividade metabólica e à baixa pressão de oxigênio.⁶⁸ Estes achados estão em concordância com as alterações histopatológicas encontradas em modelos experimentais de NIC em que há necrose no ramo ascendente da alça de Henle, no subsegmento S3 do túbulo proximal, vacuolização dos segmentos S1 e S2 e obstrução dos túbulos renais pela formação de cilindros. Acredita-se que a hipoxemia seletiva e a obstrução tenham papel importante na NIC.^{69,72} Um aspecto dos meios de contraste diretamente relacionado ao desenvolvimento da NIC é a sua osmolaridade. Os meios de contraste com maior osmolaridade estão associados com reações pseudo-alérgicas e com maior risco de desenvolvimento de NIC.⁶³ Há evidências demonstrando que o efeito vasoconstritor na patogênese da NIC poderia ser atribuído à ação da endotelina. Alguns estudos evidenciaram que a mesma causaria vasoconstricção renal e seria liberada após o uso de meios de contraste. Estes estudos também sugerem uma correlação direta entre a ação da endotelina e o uso de volume de contraste superior a 140 ml em pacientes com insuficiência renal crônica.⁷³⁻⁷⁵

A ação da adenosina está diretamente associada à relação entre os receptores de adenosina A₁ e A₂ no leito vascular.⁷⁶ No rim, a adenosina, produto da degradação do trifosfato de adenosina (ATP), causa prolongada vasoconstricção. Após a exposição ao contraste, há uma depleção de ATP no tecido renal, acumulando adenosina e resultando na vasoconstricção observada.⁷⁷⁻⁷⁹ Em estudos *in vitro*, foi demonstrado que células de músculo liso retiradas de artérias renais, colocadas em cultura e expostas aos meios de contraste, produziram menor quantidade de óxido nítrico (NO). Este é produzido a partir da L-arginina pela enzima NO-sintetase e tem potente efeito vasodilatador. No entanto, esses efeitos não foram confirmados em seres humanos.⁸⁰

O aumento dos radicais livres tem efeito vasoconstritor renal, mas há poucas evidências que suportem o aumento destes após o uso de meios de contraste.⁶⁸ Acredita-se que os meios de contraste causem, também, lesão direta nos túbulos renais. Uma alteração característica, encontrada em biópsia de paciente após dez dias do uso de meios de contraste de alta osmolaridade, é a intensa vacuolização das células renais, chamada de “nefrose osmótica”.⁸¹

ASSOCIAÇÃO ENTRE ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES E NEFROPATIA INDUZIDA POR CONTRASTE

Alguns autores afirmam que os antiinflamatórios não esteróides seriam fator de risco para o desenvolvimento de nefropatia induzida por contraste, uma vez que os mesmos são tidos como nefrotóxicos.⁸²⁻⁸⁴ Não fica claro se esse risco seria em decorrência de uma ação sinérgica, ou seria especulação intuitiva de que, somado a outros agentes nefrotóxicos, poderia causar um maior dano renal.^{85,86} Nosso conhecimento a respeito da fisiopatologia da NIC e da ação nefrotóxica dos AINES aponta para uma ação mais direta e imediata à exposição dos meios de contraste sobre o rim. E, no caso dos AINES, em situações fisiológicas mais específicas, já previamente denominadas prostaglandina dependentes.

A crença de que o uso de AINES aumentaria a chance de desenvolver NIC poderia vir da pressuposição de que as exposições a dois fatores de risco para uma determinada situação se somariam de forma aritmética.⁸⁶ Essa lógica foi colocada à prova ao ser testada a afirmação de que o mieloma múltiplo, que é causa estabelecida de insuficiência renal crônica, seria fator de risco para o desenvolvimento de NIC.⁸⁷ Ao revisar-se esta hipótese, percebeu-se que não havia relação direta com o mieloma, e sim com a nefropatia já desenvolvida naqueles pacientes.⁸⁸ Goldemberg e Matetzky⁸⁹ atentaram para estas afirmações, relatando que uma grande quantidade de drogas ditas como fatores de risco para NIC tem como fundamentação estudos controversos e experimentais.

Alguns estudos experimentais poderiam dar algum subsídio para a afirmação de que os AINES seriam fator de risco para o desenvolvimento de NIC. Há um modelo de NIC em ratos, no qual os animais são pré-tratados com indometacina ou um inibidor da síntese de óxido nítrico (L-NAME) antes de receberem iohalamato.⁹⁰ Um estudo clínico que investigou a associação de NIC com uso concomitante de outras drogas, como diuréticos, AINES (seletivos ou não), aminoglicosídeos e anfotericina B, encontrou apenas uma tendência na relação ($p=0,07$).⁹¹ Com a explanação acima, seria justificável o desenvolvimento de estudos com o objetivo de testar a hipótese de que os AINES seriam um fator de risco para o desenvolvimento

de NIC. Mais do que simplesmente academismo, a justificativa de tal desprendimento de esforços dá-se pela prevalência e gravidade dessas situações. Nosso grupo de pesquisa desenvolveu estudo de coorte onde foram incluídos 236 pacientes, e não foi encontrado associação entre NIC e o uso de AINES.⁹²

CONCLUSÕES

Já em 1662, Willian Harvey, fazendo alusão ao método no qual devemos buscar a verdade, dizia que “toda a lógica se cale quando a experiência a contradiz”. Nosso saber contemporâneo fornece pressupostos e regularidades nas quais podemos apenas conjecturar. A Ciência exige que essas conjecturas, determinadas pelo nosso arsenal lógico, passem pelo crivo da pesquisa cuidadosamente controlada por testes sistemáticos e reprodutíveis. Como no caso da nefropatia pelo mieloma múltiplo, os AINES não foram avaliados de maneira adequada no contexto da nefropatia induzida por contraste, o que permite especular que poderia acontecer o mesmo que foi observado em relação ao mieloma múltiplo, justificando mais estudos sobre o assunto.

REFERÊNCIAS

- Stone E. An account of the success of the bark of the willow in the cure of agues. *Philos Trans R Soc Lond (Biol)*. 1763;53:195-200. [citado em 2008 jul 20]. Disponível em: http://www.iuphar.org/pdf/hum_4.pdf
- Blobaum AL, Marnett LJ. Structural and functional basis of cyclooxygenase inhibition. *J Med Chem*. 2007; 50:1425-41.
- Pierpoint WS. Edward Stone (1702-1768) and Edmund Stone (1700-1768): confused identities resolved. *Notes Rec R Soc London*. 1997;51:211-7.
- Vane JR. The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs. *J Physiol Pharmacol*. 2000;51:573-86.
- Rinsema TJ. One hundred years of aspirin. *Med Hist*. 1999;43:502-7.
- Flower RJ. Prostaglandins, bioassay and inflammation. *Br J Pharmacol*. 2006; 147(Suppl 1):S182-92.
- Dawson RM, Jungalwala FB, Miller E, et al., Synthesis and exchange of phospholipids within brain and liver cells. *Biochem Soc Symp*. 1972;(35):365-76.
- Burr GO, Burr MM. A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. *J Biol Chem*. 1929;82:345-67.
- Burr GO, Burr MM. On the nature and role of the fatty acids essential in nutrition. *J Biol Chem*. 1930;86:587-621.
- Vane JR. Purity and stability of synthetic peptides such as angiotensins and kinins. *Nature*. 1971;230:382.
- Vane JR. Mediators of the anaphylactic reaction. *Ciba Found Study Group*. 1971;38:121-31.
- McIntosh E. The cost of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1996;35:781-90.
- Palmer BF, Henrich WL. Clinical acute renal failure with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Semin Nephrol*. 1995;15:214-27.
- Palmer BF, Henrich WL. Systemic complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Adv Intern Med*. 1996;41:605-39.
- Rahme E, Hunsche E, Toubouti Y, et al. Retrospective analysis of utilization patterns and cost implications of coxibs among seniors in Quebec, Canada: what is the potential impact of the withdrawal of rofecoxib? *Arthritis Rheum*. 2006;55:27-34.
- Rahme E, Joseph L, Kong SX, et al. Gastrointestinal health care resource use and costs associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus acetaminophen: retrospective cohort study of an elderly population. *Arthritis Rheum*. 2000;43:917-24.
- Rahme E, Joseph L, Kong SX, et al. Cost of prescribed NSAID-related gastrointestinal adverse events in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52:185-92.
- Rahme E, Joseph L, Kong SX, et al. Gastrointestinal-related healthcare resource usage associated with a fixed combination of diclofenac and misoprostol versus other NSAIDs. *Pharmacoeconomics*. 2001;19:577-88.
- Rahme E, Toubouti Y, Leloirier J. Utilization and cost comparison of current and optimal prescribing of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Quebec, Canada. *J Rheumatol*. 2006;33:588-96.
- Venturini CM, Isakson P, Needleman P. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced renal failure: a brief review of the role of cyclo-oxygenase isoforms. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1998;7:79-82.
- Gambaro G, Perazella MA. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. *J Intern Med*. 2003;253:643-52.
- Coles LS, Fries JF, Kraines RG, et al. From experiment to experience: side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*. 1983;74:820-8.
- Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*. 1996; 312:1563-6.
- Fries J. Toward an understanding of NSAID-related adverse events: the contribution of longitudinal data. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1996;102:3-8.
- Dubach UC, Rosner B, Sturmer T. Epidemiologic study of analgesic abuse: mortality study in 7275 working women (1968-1987). *Kidney Int*. 1991;40:728-33.
- Dubach UC, Rosner B, Sturmer T. An epidemiologic study of abuse of analgesic drugs: effects of phenacetin and salicylate on mortality and cardiovascular morbidity (1968 to 1987). *N Engl J Med*. 1991;324: 155-60.
- Morlans M, Laporte JR, Vidal X, et al. End-stage renal disease and non-narcotic analgesics: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 1990;30:717-23.
- Murray TG, Stolley PD, Anthony JC, et al. Epidemiologic study of regular analgesic use and end-stage renal disease. *Arch Intern Med*. 1983;143:1687-93.
- Pommer W, Bronder E, Greiser E, et al. Regular analgesic intake and the risk of end-stage renal failure. *Am J Nephrol*. 1989;9:403-12.

30. Pommer W, Bronder E, Klimpel A, et al. Regular intake of analgesic mixtures and risk of end-stage renal failure [letter]. *Lancet*. 1989;1:381.
31. Sandler DP, Burr FR, Weinberg CR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for chronic renal disease. *Ann Intern Med*. 1991;115:165-72.
32. Sandler DP, Smith JC, Weinberg CR, et al. Analgesic use and chronic renal disease. *N Engl J Med*. 1989;320:1238-43.
33. Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol*. 2000;151:488-96.
34. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1994;331:1675-9.
35. Smith WL, Lands WE. Oxygenation of polyunsaturated fatty acids during prostaglandin biosynthesis by sheep vesicular gland. *Biochemistry*. 1972;11: 3276-85.
36. Flower RJ, Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature*. 1972;240:410-1.
37. Lysz TW, Needleman P. Evidence for two distinct forms of fatty acid cyclooxygenase in brain. *J Neurochem*. 1982;38:1111-7.
38. Schneider V, Lévesque LE, Zhang B, et al. Association of selective and conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs with acute renal failure: a population-based, nested case-control analysis. *Am J Epidemiol*. 2006;164:881-9.
39. Aldington S, Shirtcliffe P, Weatherall M, et al. Systematic review and meta-analysis of the risk of major cardiovascular events with etoricoxib therapy. *N Z Med J*. 2005;118(1226):U1684.
40. Caldwell B, Aldington S, Weatherall M, et al. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med*. 2006;99:132-40.
41. Chioloro A, Maillard MP, Burnier M. Cardiovascular hazard of selective COX-2 inhibitors: myth or reality? *Expert Opin Drug Saf*. 2002;1:45-52.
42. Howard PA, Delafontaine P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:519-25.
43. Konstam MA, Weir MR, Reicin A, et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation*. 2001;104:2280-8.
44. Colletti AE, Vogl HW, Rahe T, et al. Effects of acetaminophen and ibuprofen on renal function in anesthetized normal and sodium-depleted dogs. *J Appl Physiol*. 1999;86:592-7.
45. Blasingham MC, Nasjletti A. Differential renal effects of cyclooxygenase inhibition in sodium-replete and sodium-deprived dog. *Am J Physiol*. 1980;239: F360-F365.
46. Ferreri NR, Na SJ, McGiff JC. Cyclooxygenase-2 expression and function in the medullary thick ascending limb. *Am J Physiol*. 1999;277:F360-8.
47. Mattana J, Perinbasekar S, Brod-Miller C. Near-fatal but reversible acute renal failure after massive ibuprofen ingestion. *Am J Med Sci*. 1997;313:117-9.
48. Nolan CR, Anderson RJ. Hospital-acquired acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9:710-8.
49. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, et al. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med*. 1983;74:243-8.
50. Ultramari FT, Bueno RRL, Cunha CLP, et al. Contrast media-induced nephropathy following diagnostic and therapeutic cardiac catheterization. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87:378-90.
51. Eisenberg RL, Bank WO, Hedgcock MW. Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. *AJR Am J Roentgenol*. 1981;136:859-61.
52. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med*. 2002;162:329-36.
53. Teruel JL, Marcen R, Herrero JA, et al. An easy and effective procedure to prevent radiocontrast agent nephrotoxicity in high-risk patients[letter]. *Nephron*. 1989;51:282.
54. Alonso A, Lau J, Jaber BL, et al. Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:1-9.
55. Bagshaw SM, Ghali WA. Acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy after intravascular angiography: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*[Internet]. 2004 Oct [citado 2008 July 31]; 2:38.[12p.]. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=526263&blobtype=pdf>
56. Birck R, Krzossok S, Markowitz F, et al. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet*. 2003;362:598-603.
57. Guru V, Femes SE. The role of N-acetylcysteine in preventing radiographic contrast-induced nephropathy. *Clin Nephrol*. 2004;62:77-83.
58. Isenbarger DW, Kent SM, O'Malley PG. Meta-analysis of randomized clinical trials on the usefulness of acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy. *Am J Cardiol*. 2003;92:1454-8.
59. Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A, al. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:761-9.
60. Misra D, Leibowitz K, Gowda RM, et al. Role of N-acetylcysteine in prevention of contrast-induced nephropathy after cardiovascular procedures: a meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2004;27:607-10.
61. Nallamothu BK, Shojania KG, Saint S, et al. Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis. *Am J Med*. 2004;117:938-47.
62. Pannu N, Manns B, Lee H, et al. Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int*. 2004;65:1366-74.
63. Davidson C, Stacul F, McCullough PA, et al. Contrast medium use. *Am J Cardiol*. 2006; 98(6A):42K-58K.[CIN Consensus Working Panel].
64. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality: a cohort analysis. *JAMA*. 1996;275:1489-94.
65. Bakris GL, Burnett JC Jr. A role for calcium in radiocontrast-induced reductions in renal hemodynamics. *Kidney Int*. 1985;27:465-8.

66. Morris TW, Katzberg RW, Fischer HW. A comparison of the hemodynamic responses to metrizamide and meglumine/sodium diatrizoate in canine renal angiography. *Invest Radiol.* 1978;13:74-8.
67. Rauch D, Drescher P, Pereira FJ, et al. Comparison of iodinated contrast media-induced renal vasoconstriction in human, rabbit, dog, and pig arteries. *Invest Radiol.* 1997;32:315-9.
68. Tumlin J, Stacul F, Adam A, et al. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006;98(6A):14K-20K.
69. Heyman SN, Brezis M, Epstein FH, et al. Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin. *Kidney Int.* 1991;40:632-42.
70. Liss P, Nygren A, Olsson U, et al. Effects of contrast media and mannitol on renal medullary blood flow and red cell aggregation in the rat kidney. *Kidney Int.* 1996;49:1268-75.
71. Nygren A. Contrast media and regional renal blood flow: a study of the effects of ionic and non-ionic monomeric and dimeric contrast media in the rat. *Acta Radiol Suppl.* 1992;378(Pt 3):123-35.
72. Heyman SN, Fuchs S, Jaffe R, et al. Renal microcirculation and tissue damage during acute ureteral obstruction in the rat: effect of saline infusion, indomethacin and radiocontrast. *Kidney Int.* 1997;51:653-63.
73. Bird JE, Giancarli MR, Megill JR, et al. Effects of endothelin in radiocontrast-induced nephropathy in rats are mediated through endothelin-A receptors. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:1153-7.
74. Clark BA, Kim D, Epstein FH. Endothelin and atrial natriuretic peptide levels following radiocontrast exposure in humans. *Am J Kidney Dis.* 1997;30:82-6.
75. Klause N, Arendt T, Lins M, et al. Hypoxic renal tissue damage by endothelin-mediated arterial vasoconstriction during radioangiography in man. *Adv Exp Med Biol.* 1998;454:225-34.
76. Liss P, Carlsson PO, Palm F, et al. Adenosine A1 receptors in contrast media-induced renal dysfunction in the normal rat. *Eur Radiol.* 2004;14:1297-302.
77. Arakawa K, Suzuki H, Naitoh M, et al. Role of adenosine in the renal responses to contrast medium. *Kidney Int.* 1996;49:1199-206.
78. Elkayam U, Mehra A, Cohen G, et al. Renal circulatory effects of adenosine in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:211-5.
79. Fujisaki K, Kubo M, Masuda K, et al. Infusion of radiocontrast agents induces exaggerated release of urinary endothelin in patients with impaired renal function. *Clin Exp Nephrol.* 2003;7:279-83.
80. Ribeiro L, de Assunção e Silva F, Kurihara RS, et al. Evaluation of the nitric oxide production in rat renal artery smooth muscle cells culture exposed to radiocontrast agents. *Kidney Int.* 2004;65:589-96.
81. Moreau JF, Droz D, Noel LH, et al. Tubular nephrotoxicity of water-soluble iodinated contrast media. *Invest Radiol.* 1980;15(6 Suppl):s54-60.
82. Erley C. Concomitant drugs with exposure to contrast media. *Kidney Int Suppl.* 2006;(100):s20-4.
83. Thomsen HS. Guidelines for contrast media from the European Society of Urogenital Radiology. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181:1463-71.
84. Toprak O, Cirit M, Yesil M, et al. Impact of diabetic and pre-diabetic state on development of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:819-26.
85. Stacul F, Adam A, Becker CR, et al. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006;98(6A):59K-77K.
86. McCullough PA, Adam A, Becker CR, et al. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol.* 2006;98(6A):27K-36K.
87. Myers GH Jr, Witten DM. Acute renal failure after excretory urography in multiple myeloma. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1971;113:583-8.
88. McCarthy CS, Becker JA. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology.* 1992;183:519-21.
89. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ.* 2005;172:1461-71.
90. Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z, et al. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest.* 1994;94:1069-75.
91. Alamartine E, Phayphet M, Thibaudin D, et al. Contrast medium-induced acute renal failure and cholesterol embolism after radiological procedures: incidence, risk factors, and compliance with recommendations. *Eur J Intern Med.* 2003;14:426-431.
92. Diogo LP. Associação do uso de antiinflamatórios não esteróides e nefropatia induzida por contraste em pacientes submetidos a cateterismo cardíaco [tese]. [Porto Alegre(RS)]: PUCRS/Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2008. 54 p.

Endereço para correspondência:
LUCIANO PASSAMANI DIOGO
Hospital São Lucas da PUCRS
Av. Ipiranga, 6690
CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil
E-mail: luciano.diogo@pucrs.br