

SODIUM BICARBONATE VERSUS SODIUM CHLORIDE FOR PREVENTING CONTRAST-ASSOCIATED ACUTE KIDNEY INJURY IN CRITICALLY ILL PATIENTS: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL – HYDRAREA STUDY

Mayara Chiavelli Vilbert¹, Carlos Eduardo Gomes Callegari¹, Mauricio de Carvalho¹;

RESUMO

Introdução: A nefropatia por contraste é a terceira principal causa de injúria renal aguda em ambiente de unidade de terapia intensiva (UTI). As diretrizes atuais são controversas quanto a forma de prevenção de nefropatia por contraste. O objetivo do presente estudo foi comparar as soluções de bicarbonato de sódio (NaBIC) e cloreto de sódio (NaCl) na prevenção de nefropatia induzida por contraste. **Métodos:** Ensaio clínico randomizado conduzido em 3 UTIs na França. Os pacientes foram randomizados em 2 grupos, o primeiro utilizando bicarbonato de sódio e o segundo utilizando cloreto de sódio. O desfecho primário foi o desenvolvimento de injúria renal aguda. **Resultados:** 307 pacientes foram randomizados. Dos 156 pacientes que receberam cloreto de sódio, 52 (33,3%) evoluíram com IRA-pós contraste e dos 151 que receberam bicarbonato de sódio, 53 (35,1%) apresentaram IRA, sem diferença significativa entre os grupos ($p=0,81$). **Discussão e conclusão:** Algumas meta-análises anteriores mostraram uma menor incidência de IRA pós-contraste quando utilizadas soluções de NaBic. Contudo esses estudos apresentavam heterogeneidade metodológica importante. Neste ensaio clínico randomizado, não houve diferença significativa entre os dois grupos.

Descritores: Injúria renal aguda; Unidade de Terapia Intensiva; Bicarbonato de sódio; Soro fisiológico

ABSTRACT

Introduction: Contrast-associated acute kidney injury is the third leading cause of acute kidney injury in intensive care unit (ICU) setting. Current guidelines are controversial as to how to prevent this disease. The aim of the present study was to compare sodium bicarbonate (NaBIC) and sodium chloride (NaCl) solutions in the prevention of contrast-induced nephropathy. **Methods:** Randomized clinical trial conducted at 3 ICUs in France. Patients were randomized into two groups, the first using sodium bicarbonate and the second using sodium chloride. The primary outcome was the development of acute kidney injury. **Results:** 307 patients were randomized. Of the 156 patients who received sodium chloride, 52 (33.3%) developed ARF-contrast and 151 (35.1%) of the patients who received sodium bicarbonate presented ARF, with no significant difference between the groups ($p = 0.81$). **Discussion and conclusion:** Some previous meta-analyzes have shown a lower incidence of post-contrast acute kidney injury when using NaBic solutions. However, these studies had important methodological heterogeneity. In this randomized clinical trial, there was no significant difference between the two groups.

Keywords: acute kidney injury; critical care; sodium bicarbonate; sodium chloride

1- Complexo Hospital de Clínicas / Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil.

Contato do Autor / Mail to:

Carlos Eduardo Gomes Callegari - carlosgcallegari@gmail.com

Rua General Carneiro, 181, Alto da Glória, Curitiba, Paraná. CEP 80060-900

INTRODUÇÃO

Pacientes críticos são expostos a múltiplos fatores que podem ocasionar injúria renal aguda, como sepse, choque e medicações nefrotóxicas. Cerca de 50% dos pacientes são admitidos com lesão renal aguda ou desenvolvem essa complicação durante os dias de internamento, sendo a nefropatia por contraste a terceira principal causa de injúria renal aguda em ambiente de terapia intensiva. Sabe-se que os pacientes que evoluem com IRA pós-contraste apresentam uma maior necessidade de diálise, tempo de internação prolongado e também uma maior mortalidade intra-hospitalar.

As diretrizes atuais recomendam a hidratação com cloreto de sódio ou bicarbonato de sódio para prevenir a IRA pós-contraste. Já uma diretriz internacional publicada em 2010² preconizou o uso de bicarbonato de sódio como solução de hidratação na prevenção de IRA pós-contraste, apesar de haver estudos conflitantes quanto a superioridade de bicarbonato sobre a solução salina.

O objetivo do presente estudo foi comparar as soluções de NaBic e de NaCl na prevenção da nefropatia aguda pós-uso de contraste em pacientes críticos.

MÉTODOS

Ensaio clínico randomizado, controlado, prospectivo, duplo-cego, conduzido em 3 UTIs na França (2 hospitais escola e 1 hospital geral) no período de janeiro de 2012 a janeiro de 2015.

Os critérios de inclusão foram: Pacientes maiores de 18 anos; submetidos a exames de imagem contrastados; com expectativa de permanência em UTI maior que 48 horas. Já os principais critérios de exclusão foram: Função renal instável, definida como um aumento da creatinina sérica em 0,3mg/dl até 48 horas prévias ao exame ou anúria de 12 horas prévias ao exame; risco pós-expansão de volume, como edema agudo de pulmão, hipercapnia crônica, alcalose metabólica (pH>7,5), hipocalcemia ($K < 3,0$ mmol/L); pacientes em terapia renal substitutiva, gestantes, pacientes com expectativa de vida menor que cinco dias ou ainda incapazes de assinar termo de consentimento formal.

Os pacientes foram randomizados para o uso de uma das duas soluções (NaCl 0,9% ou NaBic – 1,4%) com o mesmo protocolo de infusão - 3ml/kg iniciados 1 hora antes da administração do contraste, seguidos por 1ml/kg/h por 6 horas depois da infusão do contraste.

Desfechos

O desfecho primário foi o desenvolvimento de injúria renal aguda, definida pelo aumento da creatinina em 0,3 mg/dl ou aumento de 50% do valor basal, ou diurese

menor que 0,5ml/Kg/h por 6 horas nas 72 horas subsequentes ao exame contrastado (critérios AKIN).

Os desfechos secundários foram a avaliação do pH urinário ao final da hidratação, a necessidade de diálise, o tempo de permanência e a mortalidade na UTI.

Análise estatística

Levando em consideração o desfecho primário e a incidência de insuficiência renal aguda de 15% no grupo da solução salina e 5% no grupo bicarbonato de sódio, o número de pacientes necessários foi de 282. Foi então planejado randomizar 300 pacientes.

RESULTADOS

Foram inicialmente avaliados 1458 pacientes. Após aplicar os critérios de exclusão, 320 pacientes foram randomizados. Destes, 13 pacientes perderam algum critério de inclusão pós-randomização. A amostra final do estudo, portanto, foi de 307 pacientes, 151 receberam NaBic e 156 receberam NaCl. Os dois grupos foram semelhantes em relação à idade, gênero, IMC, creatinina sérica, presença de doença renal crônica, diabetes mellitus, hipertensão arterial e insuficiência cardíaca congestiva, índice SOFA, presença de sepse e uso de droga vasoativa. A única exceção foi a administração de medicações nefrotóxicas, maior no grupo que recebeu cloreto de sódio (37,8% vs. 26,4% NaBic, $p < 0,05$).

Dos 156 pacientes que receberam NaCl, 52 (33,3%) evoluíram com IRA-pós contraste e dos 151 que receberam NaBic, 53 (35,1%) apresentaram IRA, sem diferença significativa entre os grupos ($p = 0,81$).

Dentre os objetivos secundários avaliados, o pH urinário ao final da hidratação com NaBic mostrou-se significativamente maior, como esperado, com valor de $p < 0,001$. 5 pacientes (3,2%) necessitaram de necessidade de terapia de substituição renal no grupo salina e 6 pacientes (3,9%) no grupo bicarbonato ($p = 0,77$), o tempo de internamento e a mortalidade (25 vs. 24, $p > 0,99$) também não mostrou significância estatística entre os grupos. Também não houve diferença estatística em incidência de parada cardiorrespiratória, edema pulmonar cardiogênico e hipocalcemia.

DISCUSSÃO

Neste ensaio clínico randomizado, a hidratação preventiva com bicarbonato não alterou a incidência de insuficiência renal por contraste em comparação ao uso de solução salina isotônica.

A fisiopatologia da injúria renal aguda induzida por contraste é complexa e tem diversos mecanismos. O mecanismo principal de lesão ocorre pela alta osmolaridade

do contraste, fazendo com que haja um *feedback* tubuloglomerular, levando a vasoconstrição renal e conseqüentemente a menor fluxo sanguíneo renal, gerando espécies reativas de oxigênio que, por sua vez, pioram ainda mais a insuficiência renal. O papel teórico do bicarbonato na fisiopatologia consiste em alcalinização da urina, que leva a uma menor formação de espécies reativas de oxigênio.

Algumas meta-análises mostraram uma menor incidência de IRA pós-contraste quando utilizadas soluções de NaBic. Contudo esses estudos apresentavam heterogeneidade com relação ao protocolo de hidratação, os pacientes utilizaram outras medicações concomitantemente e diferiam também quanto ao tipo de contraste empregado e quanto aos procedimentos realizados. Nota-se, até o presente estudo, que o benefício do NaBic foi descrito como significativo nos estudos com menor tamanho amostral.

A comparação deste trabalho com outros já publicados é um pouco limitada, já que este estudo foi o primeiro estudo a analisar pacientes em UTI, com protocolo de hidratação diferente e com diferença entre a concentração de bicarbonato de sódio utilizada (168 mEq/L no presente estudos vs. 154 mEqL nos estudos anteriores). Possui boa validade interna, já que os dois grupos eram muito semelhantes, com exceção do uso de medicações nefrotóxicas.

As principais limitações deste *trial* foram que a porcentagem de IRA pós-contraste foi maior (33%) do que o estimado para o cálculo do tamanho da amostra (15%, em um estudo piloto dos mesmos autores), os médicos não foram cegados para a medida do pH urinário, não analisou desfecho duro, apenas medidas clínico-laboratoriais (nível de creatinina e quantificação da diurese), e, apesar de ser um estudo multicêntrico, apenas três UTIs participaram do estudo.

CONCLUSÃO

Para pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva, o uso da solução de bicarbonato de sódio não trouxe benefícios em relação a solução de cloreto de sódio para prevenir a IRA pós-contraste, a necessidade de substituição renal, o tempo de permanência e a mortalidade em UTI.

REFERÊNCIAS

1. Sodium Bicarbonate Versus Sodium Chloride for Preventing Contrast-Associated Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: A Randomized Controlled Trial. *Critical Care Medicine*: April 2017 - Volume 45 - Issue 4 - p 637-644
2. Brochard L, Abroug F, Brenner M, et al. for the ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Ad Hoc Committee on Acute Renal Failure. Prevention and management of acute renal failure in the ICU patient: an international

consensus conference in intensive care medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1128-55

