

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Intervenções farmacológicas para prevenção de nefropatia induzida por contraste: uma aplicação do método do tamanho ótimo da informação corrigido para heterogeneidade a fim de determinar se as evidências de uma metanálise são definitivas e conclusivas

Mathias Azevedo Bastian Bressel

Orientador: Prof. Dr. Álvaro Vigo

Co-orientador: Prof. Dr. Otávio Berwanger

Porto Alegre, Outubro de 2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Intervenções farmacológicas para prevenção de nefropatia induzida por contraste: uma aplicação do método do tamanho ótimo da informação corrigido para heterogeneidade a fim de determinar se as evidências de uma metanálise são definitivas e conclusivas

Mathias Azevedo Bastian Bressel

Orientador: Prof.Dr. Álvaro Vigo

Co-orientador: Otávio Berwanger

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil.
2008

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Alexandre Biasi Cavalcanti, Programa de Pós-graduação em terapia intensiva do Hospital Albert Einstein.

Prof. Dr. Airton Stein, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Prof. Dra. Suzi Alves Comey, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

AGRADECIMENTOS

- Ao **Otávio Berwanger**, pelo empenho com o trabalho e por aceitar de última hora me orientar na dissertação.
- A **Mariana Carballo**, pela ajuda nas avaliações dos artigos.
- Ao **Enrique Barros**, pelas inúmeras discussões científicas, filosóficas e existenciais que constantemente contribuiu para a minha formação científica e pessoal.
- A minha esposa **Claudia Parraga**, que amo muito, por todo carinho e compreensão, sempre me dando apoio e força nos momentos que precisei, além de sua preciosa ajuda na edição e formatação dos gráficos.
- A minha mãe **Leonor Azevedo Bastian**, que sempre acreditou e me apoiou em tudo que fiz.
- A minha avó **Ellynor Bastian**, pelo modelo de otimismo e força de vontade que demonstrou até o último minuto de vida.
- Aos meus irmãos, **Tatiana Bressel** e **Michael Bressel**, por todo incentivo, ajuda, carinho e união que sempre demonstraram.
- Aos meus sócios da **SCATTER** que sempre “seguraram as pontas” nos momentos que precisei de maior tempo de dedicação ao mestrado.

SUMÁRIO

Abreviaturas e Siglas

Resumo

Abstract

Apresentação

CAPÍTULO 1: REVISÃO DE LITERATURA E JUSTIFICATIVA

1. NEFROPATIA INDUZIDA POR CONTRASTE	12
1.1 Definições, ocorrência, conseqüência e gravidade	12
1.2 Incidência na população geral e de alto risco	12
1.3 Fatores de risco	12
1.4 Potenciais intervenções para prevenção de nefropatia por contraste	13
1.4.1 Dopamina	13
1.4.2 Fenoldopam	14
1.4.3 Teofilina	14
1.4.4 Furosemida	15
1.4.5 Antioxidantes	15
2. EVIDÊNCIAS SOBRE TRATAMENTO: ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS E REVISÕES SISTEMÁTICAS	16
3. TAMANHO ÓTIMO DA INFORMAÇÃO	17
3.1 Tamanho ótimo da informação ajustado para heterogeneidade	18
3.2 Adaptação de métodos de análise seqüencial de ensaios clínicos randomizados para metanálise cumulativa	19
4. METANÁLISES, TAMANHO ÓTIMO DA INFORMAÇÃO E PLANEJAMENTO DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS	23

5. POR QUE REALIZAR UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE	24
SOBRE MÉTODOS DE PREVENÇÃO DE NIC?	
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
CAPÍTULO 2: OBJETIVOS	29
CAPÍTULO 3: ARTIGO	31
ABSTRACT	32
INTRODUCTION	33
METHODS	34
RESULTS	38
DISCUSSION	41
REFERENCE LIST	54
CONCLUSÕES E DIREÇÕES FUTURAS	61
ANEXOS	
PROJETO DE PESQUISA	63

ABREVIATURAS E SIGLAS

%	Percentual
bid	Twice daily
AC	Allocation concealment
CG	Cockcroft and Gault formula for creatinine clearance
CI	Confidence interval
CIN	Contrast-induced nephropathy
ECR	Ensaio clínico randomizado
FI	Fração da informação
GFR	Glomerular filtration rate
HCor	Hospital do coração - São Paulo
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HOIS	Heterogeneity corrected optimal information size
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IF	Information fraction
IV	Intravenous
MDRD	modification for diet in renal disease
M-H	Mantel-Haenszel
NAC	N-Acetilcisteína
NIC	Nefropatia induzida por contraste
NR	Not reported
OIS	Optimal information size
PCI	Percutaneous coronary intervention
po	by mouth
RCT	Randomized clinical trial
RR	Relative risk
RRR	Relative risk reduction
RS	Rio Grande do Sul
SCr	Serum creatinine
SP	São Paulo
tid	3 times a day
TOI	Tamanho ótimo da informação
TOIH	Tamanho ótimo da informação corrigido para heterogeneidade
TSA	Trial sequential analysis
TSB	Trial sequential boundaries
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul

RESUMO

Objetivo: O número necessário de participantes em uma metanálise (i.e. tamanho da informação) deve ser pelo menos do mesmo tamanho que um ensaio clínico com poder adequado e deve ser corrigido para heterogeneidade (tamanho ótimo da informação corrigido para heterogeneidade – TOIH). Análises seqüenciais podem reduzir o risco de erro aleatório devido aos múltiplos testes aplicados, avaliando se a metanálise atinge o tamanho da informação através dos limites de monitorização. Isso é análogo aos limites seqüenciais de monitorização de um estudo individual. Aplicamos este método para avaliar se as evidências das intervenções farmacológicas para prevenção de nefropatia induzida por contraste (NIC) são conclusivas e definitivas.

Fonte de dados: MEDLINE e referências de revisões sistemáticas prévias.

Seleção de estudos: Incluímos ensaios clínicos randomizados (ECR), controlados por placebo, que avaliaram a eficácia de uma intervenção farmacológica para prevenção de NIC.

Extração de dados: Qualidade dos estudos, características das intervenções e incidência de NIC.

Resultados: Incluímos 51 artigos (40 estudos com N-acetilcisteína, 5 estudos com teofilina, 4 estudos com dopamina, 3 estudos com fenoldopam e 2 estudos com furosemida) e realizamos 5 metanálises separadas (uma para cada intervenção). A maioria dos estudos era de baixa qualidade metodológica (40,4% eram duplo-cego, 25% tinham sigilo da lista de alocação e 15,4% reportaram análise com intenção de tratar). Para cada uma das 5 metanálises, estimamos o tamanho da informação (TOIH) considerando um poder de 90%, alfa de 1%, e uma redução de risco relativo de 30%. Monitoramos os resultados dessas metanálises gerando uma análise interina após a inclusão de cada um dos estudos, avaliando os resultados usando análise seqüencial com os limites de Lan-DeMets. Nenhuma das metanálises cumulativas alcançou o tamanho da informação necessário ou cruzou os limites de monitorização.

Conclusões: As metanálises dos estudos avaliando as intervenções farmacológicas para prevenção de NIC não conseguiram atingir o tamanho de informação necessário para obtermos uma resposta confiável e conclusiva. Mais estudos com tamanho de amostra maior e de melhor qualidade metodológica são necessários.

ABSTRACT

Background and Objective: The required number of participants in a meta-analysis (i.e. information size) should be at least as large as an adequately powered single trial and must be corrected for heterogeneity (heterogeneity corrected optimal information size - HOIS). Trial sequential analysis (TSA) may reduce risk of random errors due to repetitive testing of accumulating data by evaluating meta-analyses not reaching the information size with monitoring boundaries. This is analogous to sequential monitoring boundaries in a single trial. We applied this method to evaluate if the evidence for pharmacological interventions to prevent contrast-induced nephropathy (CIN) is reliable and conclusive.

Data Sources: MEDLINE and references from previous systematic reviews.

Study Selection: We included placebo-controlled randomized trials (RCT) evaluating the efficacy of a pharmacological interventions for the prevention of CIN.

Data Extraction: Quality of trials, characteristics of the interventions and incidence of CIN.

Results: We included 51 Trials (40 trials with N-acetylcysteine, 5 trials with theophylline, 4 trials with dopamine, 3 trials with fenoldopam and 2 trials with furosemide) and conducted 5 separate meta-analysis (one for each pharmacological intervention). Most trials were of low methodological quality (40.4% were double-blind, 25% had allocation concealment and 15.4% reported as intention-to-treat). For each of the 5 meta-analysis, we estimated the required information size (HOIS) considering 90% statistical power, alpha of 1% and a 30% relative risk reduction. We monitored the results of these meta-analyses by generating interim cumulative meta-analyses after each included trial and evaluated their results using TSA with Lan-DeMets monitoring. None of the cumulative meta-analysis reached the information size or crossed the monitoring boundaries.

Conclusions: The meta-analysis of trials evaluating pharmacological interventions for the prevention of CIN fail to meet the minimal required sample size to provide a reliable and conclusive answer. Further trials with larger sample sizes and with higher methodological quality are required in this field.

APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Intervenções farmacológicas para prevenção de nefropatia induzida por contraste: uma aplicação do método do tamanho ótimo da informação corrigido para heterogeneidade a fim de determinar se as evidências de uma metanálise são definitivas e conclusivas”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 28 de novembro de 2008. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigo(s)
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio, incluindo o Projeto de Pesquisa, estão apresentados nos anexos.

CAPÍTULO 1

REVISÃO DE LITERATURA E

JUSTIFICATIVA

1. NEFROPATIA INDUZIDA POR CONTRASTE

1.1. Definições, ocorrência, consequência e gravidade

Nefropatia induzida por contraste (NIC) representa uma causa comum de insuficiência renal aguda (1;2). A incidência dessa condição clínica parece estar aumentando com o crescimento do número de angiografias e exames de tomografia computadorizada, principalmente em pacientes idosos. A NIC pode ser definida como um aumento na concentração de creatinina superior a 0,5 mg/dL (44 µmol/L) ou 25% superior ao basal após 48 horas de administração do contraste (3-7). Os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela ocorrência da NIC ainda não estão completamente claros, mas muitas causas vêm sendo propostas, como o aumento da adenosina, a diminuição de prostaglandinas, e a vasoconstrição induzida pela endotelina e por radicais livres. Esses mecanismos causam isquemia na porção mais profunda da região mais cortical da medula. Agentes de contraste também têm um efeito tóxico direto nas células tubulares renais, causando vascularização, alteração da função mitocondrial e apoptose (8). Desfechos clínicos associados com insuficiência renal aguda, seguidos de cateterização cardíaca podem estar relacionados com desfechos clinicamente relevantes, como uma taxa de mortalidade hospitalar de 20% em pacientes não selecionados e mortalidade de até 66%, em um ano, em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) e disfunção renal preexistente (9-11).

1.2. Incidência na população geral e de alto risco

A incidência de NIC na população americana varia de 1,6% a 2,3%, de acordo com a definição de NIC utilizada (12). Em pacientes de alto risco (insuficiência renal crônica, diabetes melitus, insuficiência cardíaca e idosos), a incidência varia entre 20 e 30% (3-7). Principalmente nos pacientes de maior risco, a NIC está associada de forma independente com um aumento na morbidade, maior tempo de permanência hospitalar e aumento nos custos (13).

1.3. Fatores de risco

Nos últimos anos, uma série de estudos observacionais vêm avaliando diferentes ferramentas para estratificação de risco de NIC (14-19). Dentre essas publicações, destacam-se dois escores de predição clínica (16;17). Um deles é o de BARTHOLOMEW (16) que encontrou oito

variáveis associadas de forma independente com NIC, a saber: *clearance* de creatinina < 60mL/min, uso de balão intra-aórtico, procedimentos de urgência e emergência, diabetes, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, doença vascular periférica e o volume de contraste injetado. Outro escore é o de MEHRAN (17), o qual identificou outras três características, além das anteriores, associadas com o aumento do risco, a saber: idade avançada, hipotensão e anemia.

É importante enfatizar que um maior volume de contraste também representa um fator de risco importante para NIC, sendo que quanto maior a osmolaridade, maior a toxicidade para valores superiores a 780 mOsm/kg. Atualmente, os tipos de contraste são divididos em alto-osmolar, baixo-osmolar e iso-osmolar. O valor da osmolaridade é freqüentemente expresso em termos da razão entre o número de átomos iodizados e o número de partículas dissolvidas. Com a introdução de contrastes de baixo- e iso-osmolar, foi observada uma redução na incidência de NIC (3-7). Contrastes de baixo-osmolar ganharam ampla aceitação clínica devido à baixa incidência de efeitos adversos quando comparados a contrastes de alto-osmolar, particularmente em pacientes de alto risco para NIC com nível de creatinina pré-procedimento elevado (20-25). Uma metanálise de 25 ensaios clínicos encontrou uma razão de chances de 0,61 (IC95%, 0,48 a 0,77) para NIC com contraste de baixo-osmolar em relação a alto-osmolar (25). Alguns estudos foram realizados comparando baixo- e iso-osmolar, apontando o contraste iso-osmolar com menores propriedades nefrotóxicas do que o de baixo-osmolar em pacientes de alto risco. Entretanto, existe a necessidade de serem realizados mais ensaios clínicos para confirmar essas diferenças.

1.4. Potenciais intervenções para prevenção de nefropatia por contraste

Diversas intervenções vêm sendo propostas para a redução de risco de NIC, incluindo as farmacológicas (como dopamina, fenoldopam, teofilina, furosemida e N-acetilcisteína) e as não farmacológicas (como hidratação, hemofiltração, hemodiálise e uso de contrastes com menor potencial nefrotóxico).

1.4.1 Dopamina

A dopamina é um neurotransmissor, precursor natural da adrenalina e da noradrenalina. Tem como função a atividade estimulante do sistema nervoso central. Ela estimula os receptores adrenérgicos do sistema nervoso simpático. Também atua sobre os receptores dopaminérgicos nos leitos vasculares renais, mesentéricos, coronarianos e intracerebrais, produzindo vasodilatação. Os efeitos desse fármaco são dose-dependentes.

Em doses baixas (0,5 a 2 mcg/Kg/min), atua predominantemente sobre os receptores dopaminérgicos, produzindo vasodilatação mesentérica e renal. A vasodilatação renal leva a um aumento do fluxo sanguíneo renal, da taxa de filtração glomerular, da excreção de sódio e geralmente do volume urinário.

Em dose baixas a moderadas (2 a 10 mcg/Kg/min), também exerce um efeito inotrópico positivo no miocárdio devido à ação direta sobre os receptores beta 1 e uma ação indireta mediante a liberação de norepinefrina dos locais de armazenamento. Destas ações resulta um aumento da contratilidade do miocárdio e do volume de ejeção, aumentando então o gasto cardíaco. A pressão arterial sistólica e a pressão do pulso podem aumentar, sem variação ou com um ligeiro aumento da pressão arterial diastólica. A resistência total periférica não se altera. O fluxo sanguíneo coronário e o consumo de oxigênio do miocárdio geralmente se incrementam.

Com doses mais elevadas (10mcg/Kg/min.) ocorre estímulo dos receptores alfa adrenérgicos, produzindo um aumento da resistência periférica e vasoconstrição renal. Tanto a pressão sistólica como a diastólica aumentam como resultado do incremento do gasto cardíaco e da resistência periférica (26).

Os principais eventos adversos associados com a dopamina são taquicardia e vasoconstrição.

1.4.2 Fenoldopam

Fenoldopam é um vasodilatador arterial periférico utilizado em emergências hipertensivas e hipertensão pós-operatória. Atua como antagonista dos receptores D1 da dopamina, o que provoca vasodilatação periférica das artérias e natriurese. Os possíveis efeitos adversos são hipotensão e aumento na pressão intra-ocular.

1.4.3 Teofilina

Teofilina e aminofilina são metilxantinas utilizadas clinicamente há muitos anos, principalmente para o manejo de afecções respiratórias como asma brônquica. Seu mecanismo de ação não está completamente elucidado. Três dos seus principais efeitos celulares incluem inibição da enzima fosfodiesterase com acúmulo da adenosina-monofosfato cíclica, translocação de cálcio e bloqueio do receptor de adenosina que reduz inflamação e promove broncodilatação. Ela pode ser usada por via oral, retal ou intravenosa. A ação dessa droga inclui efeitos gastrointestinais (estimulam a secreção de ácido e enzimas pelo estômago, diarréia, vômitos e náuseas), renais (são diuréticos fracos), cardíacos (estimulam a contração, aumentam a taxa de batimentos; em doses altas pode causar arritmias), cerebrais (estimulação do córtex, aumento da vigília, menos fadiga,

ansiedade e tremores; em doses altas convulsões), musculares (relaxam o músculo liso dos brônquios; são estimulantes das contrações do músculo esquelético e cardíaco) e pulmonares (são broncodilatadores, facilitam a respiração ao estimularem o diafragma, inibem a liberação de histamina) (26).

1.4.4 Furosemida

Furosemida é um medicamento da classe dos diuréticos de alça, que aumenta de forma intensa a excreção de urina e sódio do organismo. A sua principal utilização é na remoção de edema causado por problemas cardíacos, hepáticos ou renais. Os principais efeitos colaterais da furosemida relacionam-se com o grande aumento da diurese que causam, que pode ter como resultado um desequilíbrio eletrolítico (hipocalemia, hiponatremia, hipocalcemia, ...). Pode ser necessária a utilização de suplementos de potássio ou outros sais minerais. Adicionalmente, encontra-se associado a quadros de ototoxicidade (toxicidade para o ouvido) que podem causar lesões transitórias ou permanentes.

1.4.5 Antioxidantes

Antioxidantes também foram estudados para prevenção de NIC, devido ao perfil favorável de efeitos adversos, baixo custo e resultados positivos em ensaios clínicos randomizados. A acetilcisteína ganhou bastante espaço na prática clínica como uma terapia preventiva em pacientes de alto risco, ou seja, pacientes com insuficiência renal preexistente (5). A acetilcisteína (ou N-acetilcisteína - NAC) é um agente farmacológico utilizado principalmente como mucolítico no tratamento de overdose de paracetamol. Sua ação mucolítica também é importante no tratamento de enfisema, bronquite, tuberculose, bronquictasia, amiloidose e pneumonia. Essa droga continua sendo usada comumente em indivíduos com insuficiência renal para prevenir precipitação da perda renal aguda. É percussora na formação do antioxidante glutathiona no corpo. Seu grupamento tiol lhe confere ação antioxidante importante para redução dos radicais livres.

2. EVIDÊNCIAS SOBRE TRATAMENTO: ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS E REVISÕES SISTEMÁTICAS

Os ensaios clínicos randomizados (ECRs) possuem diversos critérios para assegurar a sua qualidade metodológica (a exemplo de sigilo da lista de randomização, cegamento, análise por intenção de tratar e minimização das perdas durante o seguimento), mas mesmo ECRs de grande porte e com qualidade satisfatória não dispensam a necessidade de revisões sistemáticas com metanálise. Nesse sentido, ambos os métodos podem ser considerados como complementares. Para entender melhor tal relação, podemos observar o esquema apresentado na figura abaixo, adaptado do artigo de POGUE e YUSUF (27).

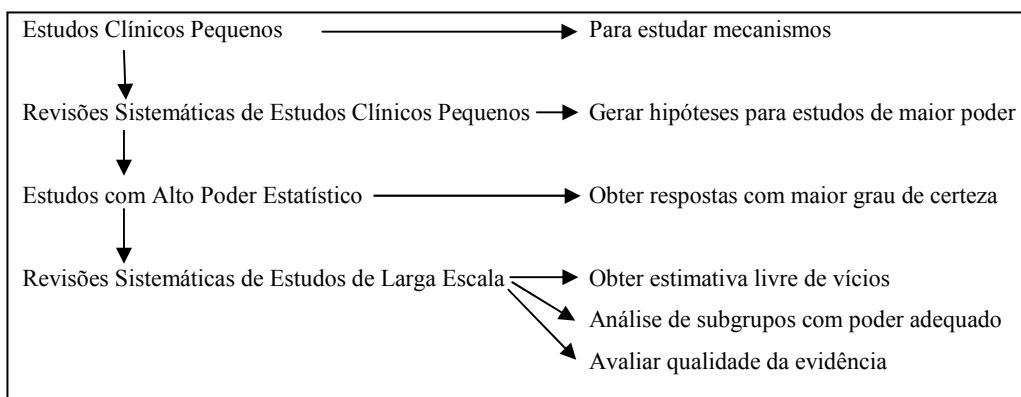


Fig. 1 - Papéis complementares entre revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (27).

Dessa forma, dependendo dos estudos envolvidos, podemos obter dois tipos diferentes de metanálises (28). A primeira constitui-se principalmente de estudos heterogêneos, com número de eventos abaixo de 500, com possíveis vieses de publicação, gerando amplos intervalos de confiança sem atingir o tamanho ótimo da informação. Esse tipo de metanálise geralmente é fonte para novas hipóteses. O outro tipo possui as características opostas às relatadas, sendo utilizado como um importante elemento na tomada de decisão.

3. TAMANHO ÓTIMO DA INFORMAÇÃO

Um dos papéis principais de uma metanálise é obter estimativas confiáveis dos efeitos de tratamento quando os ECRs não são suficientes. Entretanto, como saber se uma metanálise teve poder estatístico suficiente para responder à questão de pesquisa? Uma suposição razoável é a de que o tamanho de amostra necessário para uma metanálise deve ser pelo menos tão grande quanto um ECR bem desenhado com alto poder.

O tamanho ótimo da informação (TOI) pode ser definido como a quantidade mínima necessária de informação necessária, em uma metanálise, para a obtenção de conclusões confiáveis sobre uma intervenção. Esse número deve ser estimado de forma análoga ao cálculo do tamanho de amostra de um ensaio clínico randomizado individual. Para realizar o cálculo, necessitamos estabelecer o valor de alfa a ser utilizado, o poder estatístico desejado, o efeito da intervenção e a taxa de eventos no grupo controle obtida através da metanálise. Uma vez que a maioria das intervenções possuem efeitos moderados sobre desfechos clinicamente relevantes, é prudente estimar o TOI utilizando um tamanho de efeito relativo entre 15% e 30%. Nesse sentido, o TOI pode ser obtido pela fórmula:

$$\text{TOI} = 4 \cdot (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \cdot v / \mu^2,$$

em que μ representa o efeito da intervenção e v sua variância, assumindo que $Z \sim N(0;1)$ (29). Considerando que o desfecho medido seja dicotômico, o efeito da intervenção é obtido pela diferença entre as duas proporções ($P_C - P_E$), enquanto que a variância é obtida por $P^*(1-P^*)$, onde $P^* = (P_C + P_E)/2$.

Na realidade, como em uma metanálise estamos sujeitos a vieses adicionais e maior heterogeneidade, alguns autores sugerem que uma amostra maior deve ser necessária (30). Nesse sentido, muitos autores sugerem utilizar um alfa de 1% em vez de 5% e poder de 90%, devido à maior possibilidade (teórica) de vieses em metanálises do que em ensaios clínicos randomizados individuais, mas isto pode variar de acordo com o cenário e das conseqüências de adotar um critério mais ou menos rigoroso.

Como exemplo, temos a aplicação desse método em uma revisão sistemática avaliando o efeito de beta-bloqueadores na redução de eventos cardiovasculares maiores em pacientes de alto risco para estes eventos submetidos a cirurgias não cardíacas (31). Os autores definiram que, para obter uma redução de risco relativo de 25%, uma taxa de eventos de 10% no grupo controle com

80% de poder estatístico e um alfa de 1%, seriam necessários 6.124 pacientes (tamanho ótimo da informação).

A idéia por trás de realizar um cálculo de tamanho ótimo da informação é sugerir um limite na conduta de ensaios clínicos na área, indicando se a informação existente é suficientemente convincente a ponto de não ser mais necessário conduzirem novos ECRs sobre aquele tema.

3.1 Tamanho ótimo da informação ajustado para heterogeneidade

Por inúmeros motivos, tais como qualidade metodológica, critérios de elegibilidade, critérios de definição do desfecho, posologia das intervenções utilizadas, os estudos incluídos em uma revisão sistemática com metanálise podem apresentar grande heterogeneidade, medida através do teste Q de COCHRAN ou do teste de inconsistência I^2 de HIGGINS, obtido através da fórmula:

$$I^2 = (Q - (k-1)) / Q,$$

sendo que $Q = \sum \left[\frac{(O_j - E_j)^2}{V_j} \right]$ com k-1 graus de liberdade, onde k é o número de estudos. O_j é o número observado de eventos entre os indivíduos do grupo de tratados do j-ésimo estudo, E_j e V_j é dado por:

$$E_j = n_{1j}(d_{1j} + d_{0j}) / n_j$$

e

$$V_j = \frac{n_{1j}n_{0j}(d_{1j} + d_{0j})(n_{1j} + n_{0j} - d_{1j} - d_{0j})}{(n_{1j} + n_{0j})^2(n_{1j} + n_{0j} - 1)}$$

considerando d_{1j} e d_{0j} como número de eventos de interesse observados nos grupos de indivíduos tratados e controle, respectivamente, enquanto que n_{1j} e n_{0j} denotam os tamanhos amostrais nos grupos de indivíduos tratados e controles, respectivamente.

O I^2 representa o percentual da variação total entre os estudos que é devida a heterogeneidade, onde considera-se baixa heterogeneidade para valores de $I^2 \leq 25\%$ e alta para $I^2 \geq 75\%$.

O TOI parte do suposto de que todos os ECRs estudados fazem parte de um único grande ECR. Entretanto, quando observamos heterogeneidade dos dados, não parece adequado fazer esse tipo de suposição. Conseqüentemente, a heterogeneidade deve ser considerada quando o tamanho da informação é calculado, pois o seu aumento requer um maior tamanho da informação.

JORN WETTERSLEV (32) propôs uma nova forma de calcular o tamanho ótimo da informação ajustado para heterogeneidade, utilizando como critério o teste de inconsistência, através da fórmula:

$$TOIH = TOI/(1-I^2).$$

Se utilizarmos o estudo anterior com beta-bloqueadores como exemplo, veremos que eles encontraram um TOI de 6.124 pacientes e um I^2 de 42%, portanto o TOIH seria de 10.559 pacientes.

3.2. Adaptação de métodos de análise seqüencial de ensaios clínicos randomizados para metanálise cumulativa

Por definição, a disponibilidade de evidências geradas por estudos individuais é cumulativa em função do tempo. Em estudos randomizados individuais, é comum que um Comitê Independente de Segurança dos Dados (Data Monitoring Committee – DMC) realize análises interinas a fim de determinar se, em um determinado momento, já existe evidência suficiente de que uma intervenção seja superior à outra, devendo, nesse caso, por questões éticas, interromper o estudo. Como isso implica aplicar repetidamente um teste estatístico, deve-se utilizar um método que considere tal fato, a fim de evitar que o erro seja maior que o previsto no início do estudo. Um dos primeiros métodos é o HAYBITTLE-PETO (33;34) que propõe utilizar um valor crítico único conservador ($\pm 3,0$ por exemplo), adotando somente um alfa de 5% para o último teste. Outra proposta foi feita por POCOCK (35), cujo método consiste em estabelecer um mesmo valor Z para cada um dos momentos em que a análise interina é realizada tal que a probabilidade de erro tipo I total seja de 0,05 (ou outro pré-estabelecido). Conseqüentemente quanto maior o número de análises interinas realizadas, menor o valor de alfa para cada momento implicando em um maior valor de Z . O método de O'BRIAN & FLEMING (36) considera diferentes valores de alfa para cada análise interina, adotando valores extremamente conservadores no início do estudo, quando a amostra é pequena, e valores mais próximos do alfa pré-estabelecido quando estamos próximos de encerrar o estudo. Independente da forma como vai ser obtido o valor de Z , todos esses métodos necessitam que seja estabelecido a priori o número de testes (ou análises interinas) que serão realizados.

Entretanto, a função LAN-DEMETS α -spending (37) é um método flexível para determinar quando a informação existente é suficiente, caracterizado pela taxa na qual o α é utilizado nas decisões passadas, mas independente do número de decisões futuras. Esta taxa é definida pela função descrita por FLEMING e colaboradores (36), e uma de suas vantagens é não necessitar estabelecer a priori o número de testes a serem realizados. A função é do tipo monótona não-decrescente, com o acúmulo da informação representado por t , que é a fração da informação atingida até aquele momento. Considerando $\alpha^* = \alpha(t)$ com sendo uma função de t , então a probabilidade de parar em um tempo t_i é calculada pela proporção de alfa que deve ser despendido neste momento menos o que foi despendido no passado [$\alpha^*(t_i) - \alpha^*(t_{i-1})$]. Diversas funções podem ser enquadradas neste método, como as mencionadas acima. Utilizando O'BRIAN & FLEMING, a função α -spending seria

$$\alpha(t) = \begin{cases} 0 & , \text{para } t = 0 \\ 2[1 - \Phi\{Z_{\alpha/2}/\sqrt{t}\}] & , \text{para } 0 < t \leq 1. \end{cases}$$

Também foram propostos métodos bayesianos, mas não é a proposta da presente dissertação debater sobre métodos bayesianos vs. métodos não bayesianos.

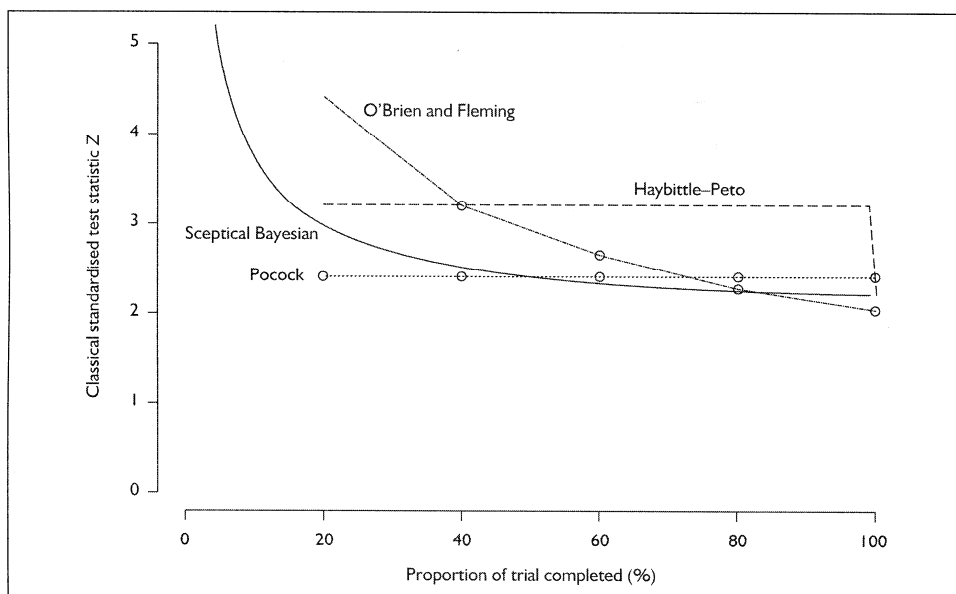


Fig. 2 - Comparação entre os métodos de análises interinas.

Alguns autores propuseram adaptar os métodos de avaliação interina de estudos randomizados (também conhecidos por análise seqüencial) para metanálise cumulativa, a qual agrega os resultados dos estudos à medida que eles vão sendo gerados (publicados). Assim como em um ensaio clínico individual os pacientes vão sendo recrutados ao longo do tempo, em uma metanálise os estudos vão sendo gerados/publicados também ao longo do tempo. Nesse sentido, a

aplicação desses métodos pode ser utilizada a fim de verificar se as evidências disponíveis até um determinado momento são definitivas e conclusivas, o que significa identificar quando o risco ou benefício de uma intervenção torna-se estatisticamente significativo e com relevância clínica para ser incorporado em recomendações de diretrizes. Por exemplo, o método de POGUE-YUSUF (30) adapta o método de monitorização de estudos clínicos por comitê de segurança de LAN-DEMETS (37) de forma objetiva para ser utilizado em uma metanálise cumulativa. Dessa forma, podemos verificar, através do tamanho ótimo da informação, se as evidências são definitivas e conclusivas.

Utilizando novamente o exemplo dos betabloqueadores em cirurgia não cardíaca, em que os autores encontraram um TOI de 6.124, esse tamanho ótimo da informação foi, então, utilizado como um limiar que deveria ser atingido ou ultrapassado a fim de definirmos se a evidência é definitiva e conclusiva. A partir dos dados da figura 3, podemos notar que não houve quantidade suficiente de informações confiáveis e robustas para definição clara de benefício (poucos estudos, poucos eventos e poder estatístico inadequado para identificar reduções relativas de risco plausíveis).

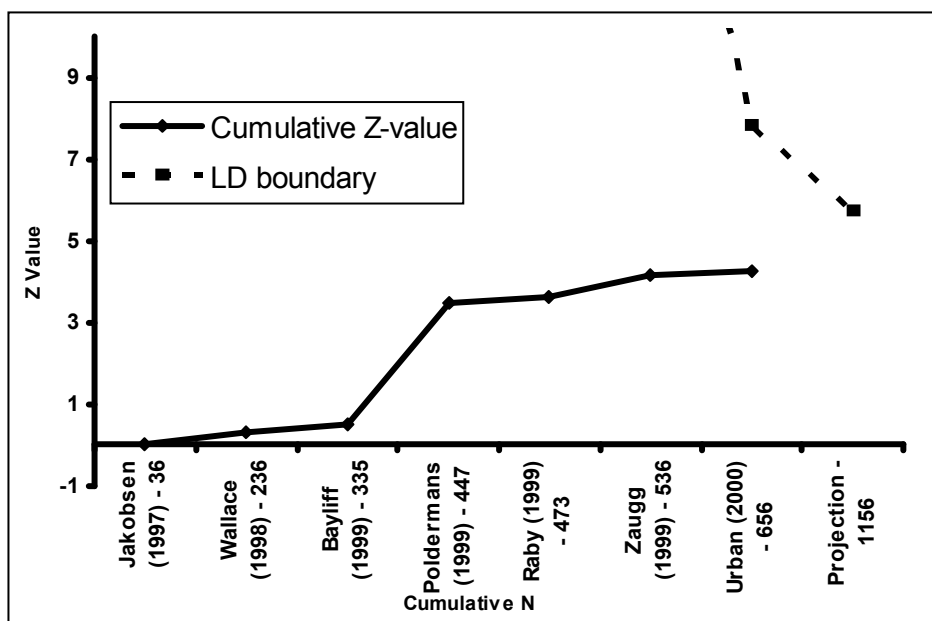


Fig. 3 - Metanálise cumulativa de uso de beta-bloqueadores em pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca. O limiar do tamanho ótimo de informação (6.124 pacientes) não foi atingido, sugerindo que a totalidade das evidências ainda não é conclusiva (31).

Para podermos concluir se as evidências são definitivas e conclusivas, é necessário:

1. Definir o TOI (ou TOIH);
2. Realizar metanálise cumulativa;

3. Calcular os limiares de Lan-DeMets com base na TOI (ou TOIH).

Os dois primeiros passos já foram especificados anteriormente. Para calcularmos os limiares de Lan-DeMets, é necessário estimarmos a chamada fração de informação, que é proporcional ao tamanho de informação gerada por cada estudo individual. Assim, o TOI é necessário para calcular a fração da informação $FI_i = (\Sigma n_i) / TOI$, em que Σn_i representa o total de participantes incluídos nos primeiros i -ésimos ensaios. Por exemplo, no caso dos beta-bloqueadores, o primeiro estudo disponível era o de JAKOBSEN (38) (publicado em 1997) e que incluiu 36 pacientes. Lembrando que $TOI = 6.124$ pacientes, a FI_1 é $36/6124$ (0,59%). Em 1998 foi publicado o segundo estudo por WALLACE (39), que incluiu 200 pacientes, portanto a FI_2 é $236/6124$ (3,85%), e assim sucessivamente. Da mesma forma, pode-se calcular a FI_i através do TOIH, ou seja, $FI_i = (\Sigma n_i) / TOIH$.

4. METANÁLISES, TAMANHO ÓTIMO DA INFORMAÇÃO E PLANEJAMENTO DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Várias são as potenciais aplicações do método do tamanho ótimo da informação do ponto da tomada de decisão em saúde. Dentro da perspectiva assistencial, esse método pode indicar se há evidência definitiva e conclusiva sobre uma determinada intervenção, o que pode auxiliar de forma objetiva na elaboração de diretrizes e protocolos assistenciais. Já do ponto de vista da pesquisa clínica, tal método pode identificar quando mais evidências são necessárias e, dessa forma, auxiliar no planejamento de futuros ensaios clínicos randomizados. No caso dos beta-bloqueadores para cirurgia não cardíaca, os resultados da análise do tamanho ótimo de informação, conforme apresentado anteriormente, sugeriram que mais evidências são necessárias. Esses achados motivaram o planejamento de um grande ensaio clínico randomizado denominado POISE, o qual inclui cerca de 8.500 pacientes em 14 Países (40).

5. POR QUE REALIZAR UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE SOBRE MÉTODOS DE PREVENÇÃO DE NIC?

Diversas revisões sistemáticas já foram realizadas para avaliar as intervenções para prevenção de NIC. Por que realizar outra revisão?

- a) Uso de tamanho ótimo da informação corrigido para heterogeneidade

Nenhuma das revisões realizadas anteriormente calculou o TOI ou TOIH. Elas apontam que existem alguns resultados conflitantes e identificaram heterogeneidade entre os estudos, mas nenhuma avaliou qual a quantidade de informação necessária para que sejam tiradas conclusões definitivas e conclusivas sobre os métodos de prevenção de NIC. Adicionalmente, as revisões sistemáticas prévias não foram consistentes quanto às suas recomendações, o que possui implicações para tomadores de decisão em saúde.

- b) Aplicação no planejamento de um ensaio clínico randomizado

Na presente dissertação, de forma análoga ao caso dos beta-bloqueadores, também testaremos se esse método pode auxiliar no planejamento de um grande ensaio clínico randomizado, acadêmico, nacional e multicêntrico. Neste estudo, o presente candidato ao título de mestre pela UFRGS atuará no planejamento estatístico do estudo e na análise dos dados. Como há dúvidas se as intervenções para NIC realmente são efetivas, em especial a NAC, está sendo planejado um ensaio clínico para testar essa intervenção. Caso não haja evidências de que as informações sobre NAC para prevenção de NIC são definitivas e conclusivas, o resultado deste trabalho vai ajudar no planejamento deste ensaio clínico para tentar chegar a uma conclusão definitiva e conclusiva.

- c) Estabelecimento de linha de pesquisa

Um maior conhecimento dessa metodologia pode levar ao desenvolvimento de uma linha de pesquisa de doutorado dentro do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da UFRGS, a fim de estudar técnicas que permitam aprimorar a utilização e interpretação de técnicas de metanálise.

Reference List

- (1) Lameire N, Van BW, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005 Jan 29;365(9457):417-30.
- (2) Singri N, Ahya SN, Levin ML. Acute renal failure. *JAMA* 2003 Feb 12;289(6):747-51.
- (3) Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000 Jan;11(1):177-82.
- (4) Fishbane S, Durham JH, Marzo K, Rudnick M. N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004 Feb;15(2):251-60.
- (5) Gleeson TG, Bulugahapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *AJR Am J Roentgenol* 2004 Dec;183(6):1673-89.
- (6) Maeder M, Klein M, Fehr T, Rickli H. Contrast nephropathy: review focusing on prevention. *J Am Coll Cardiol* 2004 Nov 2;44(9):1763-71.
- (7) Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ* 2005 May 24;172(11):1461-71.
- (8) Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int* 2005 Jul;68(1):14-22.
- (9) Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002 May 14;105(19):2259-64.
- (10) Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med* 2002 Oct 1;137(7):555-62.
- (11) Best PJ, Lennon R, Ting HH, Bell MR, Rihal CS, Holmes DR, et al. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2002 Apr 3;39(7):1113-9.
- (12) Lasser EC, Lyon SG, Berry CC. Reports on contrast media reactions: analysis of data from reports to the U.S. Food and Drug Administration. *Radiology* 1997 Jun;203(3):605-10.
- (13) McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997 Nov;103(5):368-75.
- (14) Freeman RV, O'Donnell M, Share D, Meengs WL, Kline-Rogers E, Clark VL, et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 2002 Nov 15;90(10):1068-73.
- (15) Cochran ST, Wong WS, Roe DJ. Predicting angiography-induced acute renal function impairment: clinical risk model. *AJR Am J Roentgenol* 1983 Nov;141(5):1027-33.
- (16) Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, Boura JA, Yerkey MW, Glazier S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004 Jun 15;93(12):1515-9.

- (17) Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004 Oct 6;44(7):1393-9.
- (18) Marenzi G. Can contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention be accurately predicted with a risk score? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005 Feb;2(2):80-1.
- (19) Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, Campodonico J, De MM, Marana I, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004 Nov 2;44(9):1780-5.
- (20) Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, McDonald J, Kent G, Hefferton D, et al. Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. *Kidney Int* 1992 May;41(5):1274-9.
- (21) Moore RD, Steinberg EP, Powe NR, Brinker JA, Fishman EK, Graziano S, et al. Nephrotoxicity of high-osmolality versus low-osmolality contrast media: randomized clinical trial. *Radiology* 1992 Mar;182(3):649-55.
- (22) Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995 Jan;47(1):254-61.
- (23) Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, Davidson CJ, Morris KG, Skelton TN, et al. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med* 1989 Jan 19;320(3):149-53.
- (24) Taliencio CP, Vlietstra RE, Ilstrup DM, Burnett JC, Menke KK, Stensrud SL, et al. A randomized comparison of the nephrotoxicity of iopamidol and diatrizoate in high risk patients undergoing cardiac angiography. *J Am Coll Cardiol* 1991 Feb;17(2):384-90.
- (25) Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993 Jul;188(1):171-8.
- (26) Fuchs F, Wannmacher L, Ferreira M. *Farmacologia clínica: fundamento da terapêutica racional*. Terceira Edição ed. Guanabara Koogan; 2004.
- (27) Pogue J, Yusuf S. Overcoming the limitations of current meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1998 Jan 3;351(9095):47-52.
- (28) Avezum A. Systematic overviews and meta-analyses in cardiology. Evidence-based cardiology. VIII. *Arq Bras Cardiol* 1999 Apr;72(4):423-30.
- (29) Reboussin DM, DeMets DL, Kim KM, Lan KK. Computations for group sequential boundaries using the Lan-DeMets spending function method. *Control Clin Trials* 2000 Jun;21(3):190-207.
- (30) Pogue JM, Yusuf S. Cumulating evidence from randomized trials: utilizing sequential monitoring boundaries for cumulative meta-analysis. *Control Clin Trials* 1997 Dec;18(6):580-93.
- (31) Devereaux PJ, Beattie WS, Choi PT, Badner NH, Guyatt GH, Villar JC, et al. How strong is the evidence for the use of perioperative beta blockers in non-cardiac surgery? Systematic

- review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2005 Aug 6;331(7512):313-21.
- (32) Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, Gluud C. Trial sequential analysis may establish when firm evidence is reached in cumulative meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2008 Jan;61(1):64-75.
- (33) Haybittle JL. Repeated assessment of results in clinical trials of cancer treatment. *Br J Radiol* 1971 Oct;44(526):793-7.
- (34) Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design. *Br J Cancer* 1976 Dec;34(6):585-612.
- (35) Pocock S. Group sequential methods in the design and analysis of clinical trials. *Biometrika* 1977;64:191-9.
- (36) O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* 1979 Sep;35(3):549-56.
- (37) Lan K, DeMets D. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika* 1983;70:659-63.
- (38) Jakobsen CJ, Bille S, Ahlburg P, Rybro L, Pedersen KD, Rasmussen B. Preoperative metoprolol improves cardiovascular stability and reduces oxygen consumption after thoracotomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997 Nov;41(10):1324-30.
- (39) Wallace A, Layug B, Tateo I, Li J, Hollenberg M, Browner W, et al. Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. McSPI Research Group. *Anesthesiology* 1998 Jan;88(1):7-17.
- (40) Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008 May 31;371(9627):1839-47.

CAPÍTULO 2

OBJETIVOS

Objetivos

A presente dissertação de mestrado tem o seguinte objetivo:

Objetivo Geral

Verificar se as evidências disponíveis sobre as intervenções farmacológicas para prevenção de nefropatia induzida por contraste são definitivas e conclusivas.

Objetivos específicos

- Utilizar os dados da presente dissertação para o planejamento de um ECR com N-acetilcisteína.
- Utilizar a metodologia do tamanho ótimo da informação corrigido para heterogeneidade e análise seqüencial dos estudos clínicos adaptada para metanálise cumulativa .

CAPÍTULO 3 - ARTIGO

Pharmacological interventions to prevent contrast induced nephropathy: is the evidence reliable and conclusive?

Pharmacological interventions to prevent contrast induced nephropathy: is the evidence reliable and conclusive?

*Mathias Azevedo Bastian Bressel^a, Álvaro Vigo^{a,b}, Mariana Carballo^c,
Otávio Berwanger^{a,c}*

^a Post-graduated program of Epidemiology – Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS -Brazil

^b Department of Statistics of Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS -Brazil

^c Research Institute – Cardiac Hospital (HCor), São Paulo-SP, Brazil

Author for correspondence:

Mathias Bressel (mathias.bressel@gmail.com)

ABSTRACT

Background and Objective: The required number of participants in a meta-analysis (i.e. information size) should be at least as large as an adequately powered single trial and must be corrected for heterogeneity (heterogeneity corrected optimal information size - HOIS). Trial sequential analysis (TSA) may reduce risk of random errors due to repetitive testing of accumulating data by evaluating meta-analyses not reaching the information size with monitoring boundaries. This is analogous to sequential monitoring boundaries in a single trial. We applied these methods to evaluate if the evidence for pharmacological interventions to prevent contrast-induced nephropathy (CIN) is reliable and conclusive.

Data Sources: MEDLINE and references from previous systematic reviews.

Study Selection: We included placebo-controlled randomized trials (RCT) evaluating the efficacy of a pharmacological interventions for the prevention of CIN.

Data Extraction: Quality of trials, characteristics of the interventions and incidence of CIN.

Results: We included 51 Trials (40 trials with N-acetylcysteine, 5 trials with theophylline, 4 trials with dopamine, 3 trials with fenoldopam and 2 trials with furosemide) and conducted 5 separate meta-analysis (one for each pharmacological intervention). Most trials were of low methodological quality (40.4% were double-blind, 25% had allocation concealment and 15.4% reported as intention-to-treat). For each of the 5 meta-analysis, we estimated the required information size (HOIS) considering 90% statistical power, alpha of 1% and a 30% relative risk reduction. We monitored the results of these meta-analyses by generating interim cumulative meta-analyses after each included trial and evaluated their results using TSA with Lan-DeMets monitoring. None of the cumulative meta-analysis reached the information size or crossed the monitoring boundaries.

Conclusions: The meta-analysis of trials evaluating pharmacological interventions for the prevention of CIN fail to meet the minimal required sample size to provide a reliable and conclusive answer. Further trials with larger sample sizes and with higher methodological quality are required in this field.

KEY-WORDS: drugs; kidney diseases; contrast media

Word count: 3585

Number of tables and figures: 3 figures and 3 tables

INTRODUCTION

Contrast-induced nephropathy (CIN) is a common cause of acute renal impairment(1;2). This clinical condition has gained increased attention in the clinical setting, particularly during percutaneous coronary interventions, but also in many other radiological procedures in which iodinated contrast media are used. Most authors have defined CIN as a 25% elevation in serum creatinine (SCr) or an absolute increase of 0.5 mg/dL (44 μ mol/L) 2 to 7 days following contrast administration(3-7). Based on these definitions, the estimated incidence rate of contrast nephropathy in patients undergoing diagnostic and therapeutic interventions requiring contrast is low in a general population (1.6%-2.3%). On the other hand, in high-risk patients (i.e. those with chronic renal failure, diabetes mellitus, congestive heart failure, older age, and hypotension), observational studies demonstrated an incidence greater than 20%.

In recent years, a large number of randomized controlled trials (RCTs) and systematic reviews testing the effects of different pharmacological interventions like N-acetylcysteine (NAC), theophylline, vasodilators, diuretics, and antioxidants for the prevention of CIN has been published(8-20). This large body of evidence has reached discrepant results, with high heterogeneity between studies. Consequently, a formal method is needed to better evaluate if the available evidence for these interventions is definitive.

The required number of participants required for a reliable and conclusive meta-analysis should be no less rigorous than the sample size of a single, optimally powered randomized clinical trial. In this regard, Pogue and Yusuf(21) proposed the concept of the optimal information size (OIS), a method that aims to determine when strong evidence is reached in a meta-analysis. The OIS is similar to the sample size calculation for a single trial, and takes into account the event rate in control group, effect size and a desired alpha and power. Trials included in a meta-analysis can be heterogenous in terms of methodological quality, patient characteristics, and results. Consequently, it is not adequate to assume a single distribution across all the studies in meta-analysis. In this regard, Wetterslev and colleagues(22) proposed a method to adjust the OIS for heterogeneity, called heterogeneity-corrected optimal information size (HOIS).

A meta-analysis can be used to identify the effect of an intervention as early as possible. Consequently, repeated analyses (cumulative meta-analysis) are performed while accumulating the evidences when new trials are included. This process can increase considerably the random error. Trial sequential analysis (TSA) may reduce the risk of random error due to repetitive testing of accumulating data by evaluating meta-analyses not reaching the information size with monitoring boundaries. In that context, HOIS and TSA can be used as a tool to reduce the random error and measure the reliability of cumulative data in meta-analysis. Thus, to determine if the evidence of the

pharmacological interventions to prevent CIN is definitive and conclusive, we propose a systematic review with meta-analysis using these formal methods.

METHODS

Eligibility Criteria

We included randomized placebo-controlled trials that evaluated pharmacological interventions (Dopamine, Fenoldopam, Furosemide, N-Acetylcysteine and Theophylline) to prevent contrast induced nephropathy in patients undergoing diagnostic and therapeutic procedures requiring contrast media such as coronary or peripheral angiography or computed tomography. Trials were eligible regardless of their publication status, language or primary objectives. We excluded: trials in which the control group did not receive a placebo, trials that did not evaluate the number of patients with CIN, duplicate publications or sub studies of included trials.

Search Strategy

Since many systematic reviews on CIN prevention methods were published to date, as a starting point, we decided to screen references from previous reviews. This strategy was complemented by a comprehensive search on MEDLINE/PubMed version (2006 to the present). We placed no language or publication status restrictions. We screened reference lists of all available primary studies and review articles to identify additional relevant citations. The search results were uploaded into a reference management program (Reference Manager 11.0).

The terms included in the electronic search were: *CIN or Contrast-induced nephropathy*, combined with the broad search strategy for therapy using the Clinical Queries tool on PubMed.

Assessment of Study Eligibility

We screened all citations (i.e., titles and abstracts) identified in our search. Screeners only excluded citations if it was clear that the article was not a report of a randomized controlled trial or the trial did not include a pharmacological intervention to prevent CIN as an experimental intervention. We obtained the full text article of all citations selected to undergo full review in the screening process. Individuals then determined eligibility of these full text articles. All screening and eligibility decisions were conducted by two independent reviewers, and disagreements were resolved by third party adjudication.

Data collection

Two reviewers independently extracted data from all trials that fulfilled our eligibility criteria. Disagreements were settled by a third reviewer.

We extracted the following descriptive data from all eligible trials: first author or study name, year of publication, patient population, treatment and control interventions, definition of CIN

and the number of patients randomized to the treatment and control groups, as well as the number of patients who had CIN in each group.

Quality Assessment

We assessed the methodological quality of the trials by evaluating the original reports, the trial protocols (when published) and through attempted contact of the authors. We assessed the intention to treat analysis, adequacy of random allocation, concealment of allocation, blinding of patients, health care providers, data collectors and outcome assessors.

Statistical Analysis

We conducted 5 separate meta-analysis (one with NAC trials, one with theophylline trials, one for fenoldopam trials, one for dopamine trials, and one for the furosemide trials). All meta-analysis used the relative risk (RR) as the measurement of treatment effects and a Der-Simonian & Laird Random Effects Model (23). For each meta-analysis, we also calculated the I^2 (inconsistency) as a measure of heterogeneity for each outcome analysis(24).

Optimal information size (OIS)

When planning an individual trial, it is usual to determine the probabilities of detecting certain differences in treatment effects between the comparison groups making assumptions about the event rates and expected differences.

The sample size, N , required for a single randomized clinical trial can be calculated using the formula

$$N = 4 \cdot (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \cdot \sigma^2 / \delta^2$$

Here $\delta = P_C - P_E$ denotes the intervention effect (P_C and P_E being the incidence in the control group and in the intervention group, respectively), $\sigma^2 = P^* (1 - P^*)$ denotes its variance, assuming $P^* = (P_C + P_E) / 2$ (i.e. equal size of the intervention and the control group), and $Z_{\alpha/2}$ and Z_{β} are the standard normal distribution quantiles that ensure control of the desired error levels (type I and type II error). In the context of a meta-analysis, the sample size was termed optimal information size (OIS) by Pogue and Yusuf(21). For all pharmacological interventions, we defined OIS as the sample size requirement based on a moderate effect size, relative risk reduction (RRR) of 30%, considering $\alpha = 1\%$, a $1-\beta = 90\%$, and the actual control group event rate of the meta-analysis.

Heterogeneity-corrected Optimal information size (HOIS):

In a meta-analysis, it is important to consider the heterogeneity between studies. Recently were reviewed the concept of OIS and proposed a methodology to adjust the OIS for heterogeneity.

We estimated the heterogeneity-corrected optimal information size (HOIS) using the formula $HOIS = OIS/(1-I^2)$, based on the inconsistency (I^2) from all included trials and on the OIS (as defined above). Even in meta-analysis with low heterogeneity, HOIS can be used, as they tend to be the same when I^2 approaches zero.

Information Fraction (IF) and Trial sequential monitoring boundaries (TSB)

The cumulated z-curves crossing $z=1.96$ ($P < .05$) as well as trial sequential analysis using monitoring boundaries (TSB) with OIS (TSB_{OIS}), HOIS (TSB_{HOIS}), were constructed and compared for each meta-analysis. OIS and HOIS are needed to determine the information fraction (IF_i) gained by the first i included trials, calculated by the formula $IF_i = (\Sigma n_i) / OIS$ or $IF_i = (\Sigma n_i) / HOIS$ (where Σn_i denotes the total cumulative number of participants included after the first i trials) and the TSB. The cumulative z-curve (derived from a cumulative meta-analysis with random effects) was constructed with each cumulative z-value calculated after including a new trial according to the order of their publication date. The TSB_{OIS} and TSB_{HOIS} will be constructed using Lan-DeMets O'Brian-Fleming method as the alpha spending function.

Softwares used for Analysis

We conducted the analyses using Microsoft Excel 2004, Stata 10.0, RevMan 4.2 (Cochrane Collaboration, Oxford, UK) and TSA – Trial sequential Analysis Viewer.

RESULTS

Search Results

Figure 1 presents the search results. Initially, after screening the references from 13 previous systematic reviews(8-20), we were able to find 45 eligible trials(25-68). This initial strategy was complemented by a Medline search that yielded 310 citations and references, from which 260 were excluded. The mains reasons for exclusion were: nonrandomized study design; basic science studies; trials not reporting CIN outcomes; and trials using nonclinical outcome measures, leaving 50 studies that met the inclusion criteria. We reviewed abstracts from the 50 articles and excluded 15 additional articles based in the same reasons, leaving 35 studies for full publication review. The full articles were then reviewed, and a further 28 were excluded for reasons similar to those just mentioned. After final screening, 7 randomized controlled trials(69-75) met our inclusion criteria and were added to the studies from previous systematic reviews. A large amount of evidence has been published in recent years, including RCT and meta-analysis. In the last 5 years, 12 meta-analysis were published and at least 5 RCT's have been published every year.

(Please insert figure 1 here)

Characteristics of included trials

The 52 included trials were published between 1999 and 2008, and the characteristics of each study are shown in Table 1. We found 40 trials with NAC, 5 trials with Theophylline, 4 trials with Dopamine, 3 trials with Fenoldopam and 2 trials with Furosemide (3 RCTs had more than 1 intervention group). The median sample size was 80, the smallest was 20 and the largest was 487. The included trials used different hydration regimens as a control group, but the most frequent was normal saline intravenous for 12 hours before and 12 hours after the procedure. Trials were also diverse in respect to the treatment regimens of the different pharmacological interventions (including dosage and route) The most common NAC regimen was 600mg orally twice daily, 1 day before and 1 day after the procedure, the most common theophylline dose used was 200mg, dopamine dosage ranged from 2.0 µg/kg/min to 2.5 µg/kg/min, fenoldopam was 0.1 mg/kg/min and furosemide was 3 mg/kg and 80mg. The majority of the trials defined CIN as an increase over 25% in serum creatinine or an increase over 0.5 mg/dL in serum creatinine over 48h.

(Please insert table 1 here)

Methodological quality of included trials

Table 2 shows the quality characteristics of the included studies. Most of them failed to meet our methodological standards. In this regard, only 21 studies (40.4%) were double-blind, a few reported concealed allocation (25.0%) and most (84.6%) did not analyze data using the intention-to-treat principle, and only one study met these 3 criteria.

(Please insert table 2 here)

Effect of preventive pharmacological interventions for contrast-induced nephropathy

N-Acetylcysteine

We found 40 studies that evaluated the efficacy of NAC on the prevention of CIN. The meta-analysis of these trials demonstrated a reduction on the incidence of CIN (relative risk, 0.67 [95% CI, 0.50 to 0.88]), with moderate heterogeneity ($I^2=55%$) between trials (Table 3). The estimated HOIS with a 1% alpha, 90% power and 30% RRR was 7151 patients, which is larger than the actual total number of patients randomized (4533), representing 63.4% of total sample size required. The cumulative meta-analysis of the NAC trials (represented by the Z curve) never crossed the TSB_{HOIS} (Figure 2A). These findings suggest that there is still statistical uncertainty regarding the benefit of NAC for the prevention of CIN.

When we restricted the analysis to high quality studies (defined as those with adequate allocation concealment), the results were no longer statistically significant (relative risk, 0.91 [95% CI, 0.59 to 1.40]), and with found moderate heterogeneity between trials ($I^2=39%$). The estimated HOIS with 1% alpha, 90% power and a 30% RRR for the studies was 4374. When we performed the cumulative meta-analysis, the Z curve also did not cross the TSB_{HOIS} (Figure 2B).

(Please insert table 3 and figure 2 here)

Other pharmacological interventions

A smaller number of trials have been conducted with theophylline, dopamine, fenoldopam, and furosemide. As shown in Table 3, the meta-analysis of six trials (total of 461 patients) evaluating the effects of theophylline did not reach statistical significant (relative risk, 0.56 [95% CI, 0.27 to 1.18]). The estimated HOIS with 1% alpha, 90% power and 30% RRR, was 5172, and the Z curve did not cross the TSB_{HOIS} , suggesting that, at no time, was clear statistical evidence present for the benefit of this intervention (Figure 3A).

The pooled results from four studies with dopamine also did not reach statistical significant (relative risk, 0.68 [95% CI, 0.37 to 1.25]). The estimated HOIS (2080) was much larger than the total sample size of the four available trials (211, representing 10.1% of total sample size), and, consequently, the TSB_{HOIS} was not crossed by the Z curve, which demonstrates that the amount of the available information is sup-optimal (Figure 3B)

The meta-analysis of three studies (406 patients) suggest that there was no difference between fenoldopam and placebo for the prevention of CIN (relative risk, 1.00 [95% CI, 0.70 to 1.42]). The estimated HOIS for this meta-analysis was 1628, and the TSB_{HOIS} was not crossed by the z curve (Figure 3C).

The pooled results from two studies with furosemide suggest an increased risk of CIN with this intervention (relative risk, 3.27 [95% CI, 1.48 to 7.26]). This findings, however, achieved a total sample size of 209, while the estimated HOIS was 7912, and the TSB_{HOIS} was not crossed, which suggest that more information is needed to better define the safety of this intervention (Figure 3D). Despite that dopamine did not reached the HOIS, further studies may not be advised considering the risk that furosemide has shown.

None of the graphs shows the TSB_{HOIS} as the values are further than the graphs scale (± 8) due to the all actual sample size are far from the HOIS.

(insert figure 3 here)

DISCUSSION

Statement of main findings

Many trials and systematic reviews evaluating the effect of different pharmacological interventions are being published every year, most of them with NAC. According to our review, the methodological quality of most studies was sub-optimal. Moreover, the median sample size of the available evidence was small (80 patients).

This meta-analysis from these included trials of different pharmacological interventions still fail to meet the estimated heterogeneity-corrected optimal information size, which suggests the possibility of random error in estimating the true effect of the interventions, showing us that we do not have solid information about the effectiveness of these pharmacological interventions to prevent CIN. When we constructed the trial sequential analysis based on the HOIS, none of the pharmacological interventions crossed the TSB_{HOIS} , which suggests that none of the pharmacological interventions, at any time, showed clear statistical evidence that they effectively prevent CIN.

Ours systematic reviews compared to the previous evidence

Previous systematic reviews have also assessed the effects of pharmacological interventions for the prevention of CIN. These reviews yielded conflicting results, and used different search strategies (most of which did not include unpublished data), several did not explicitly assess the methodological quality of the included studies. For instance, Kelly et al (8) suggested that NAC effectively reduces the risk of contrast-induced nephropathy, even though the majority of the included trials were of low methodological quality, and the meta-analysis found heterogeneity between the individual studies ($I^2=55.1\%$).

As the evidence in a meta-analysis is cumulative, a method that reduces the risk for random error due to repeated analysis performed, like trial sequential analysis using monitoring boundaries, should be implemented. No previous review has formally applied such methods((8-20)), which may have lead to false positive results and wrong conclusions regarding the effectiveness of pharmacological interventions to prevent CIN (76;77). In this regard, our review can help improve understanding of the gaps in the available evidence by evaluating its quality using standard criteria of trial quality (such as allocation concealment) and by applying a formal method (HOIS and TSA) to verify the strength of the evidence using a method for interim analysis or RCTs adapted for cumulative meta-analysis correct for heterogeneity, which can help indicate where further research is needed. The TOIH and the TSA are recommended not only for these interventions, but for any meta-analysis in order to know if the evidences are definitive and conclusive.

Strengths and limitations of our systematic review

According to most methodological quality checklists for review articles, our systematic review has several strengths (78;79). In this review we formulated a clinically relevant research question and we did a systematic search to identify the RCTs. All the eligibility decisions and the data abstraction were performed in duplicate, and a third evaluator was used when there was disagreement. We evaluated the methodological quality of the available evidence using criteria such as allocation list concealment, blinding and intention-to-treat analysis by critically evaluating the original reports. We used a formal method to evaluate the random error to know if the current evidence is conclusive and definitive, using the OIS and correcting for heterogeneity among the studies.

Our systematic review has some limitations. Although our search strategy was comprehensive, it was not developed to identify exclusively pharmacological interventions to prevent CIN, since the included trials in this review were based on a primary strategy developed to identify trials including a broad range of patients who developed CIN. So, due to the extensive nature of our search, it is more likely that we would have failed to identify unpublished rather than published trials and unpublished trials are more likely to have negative results(80;81). If negative unpublished trials do exist, the true effect of the pharmacological interventions may be smaller than we have estimated for CIN. Thus, any potential reporting bias from unpublished studies is towards an overestimate of the effect. We attempted to overcome this limitation by complementing our search strategy by reviewing all the references from other reviews. Using this approach, we were unable to find additional trials that would be able to change our conclusions dramatically.

We only analyzed a single one outcome (CIN) in our systematic review, so we do not know if the patients do not have any other possible benefit from these interventions besides preventing CIN, as patient-important outcomes such as overall mortality, dialysis and duplication of serum creatinine were not evaluated in this systematic review. However, as these events are even rarer than NIC, it is less likely that we would have robust evidence to analyze these events with the available studies.

As in any sample calculation for individual studies, we need to make some assumptions that may not be confirmed during the study implementation. In this regard, although we used the control event rate for each meta-analysis, we performed our HOIS calculations based on an expected moderate effect of treatment, and a 90% statistical power. Moreover, given that the risk of bias is greater in a meta-analysis than in individual trials, we decided to be more conservative and chose an alpha level of 1% (as suggested by Pogue and Yusuf(21)), instead of the commonly used level of 5%. It is important to mention that for these calculations we did not consider other

variables that may lead to a less conservative approach, like the low price of the interventions and low adverse effect. The results must be looked carefully. If an interventions did not reached the HOIS does not mean that it is not effective, only means that it is a field that more research can be done. The HOIS and TSB must be faced as stop points for research, not a minimum required number to know if the intervention is effective.

Conclusions and future implications

In summary, we found that the majority of available trials testing pharmacological interventions such as those to prevent CIN are of low methodological quality. The meta-analysis of these trials fails to meet the minimal required sample size to provide a reliable and conclusive answer to the research question. The current information is promising, especially for NAC, but it is not yet definitive and conclusive. The main implication of our findings is that more RCTs testing the effects of pharmacological interventions for the prevention of CIN are urgently needed.

Future trials should be done with higher methodological quality (concealed randomization, blinding, and intention-to-treat analysis) and adequate sample size to assess the effects of the different pharmacological interventions on the incidence of CIN, as well as on other patient-important outcome such as duplication of creatinine levels, need for dialysis, and all-cause mortality. A currently ongoing multicentre trial in Brazil, the Acetylcysteine for Contrast-induced nephropaThy (ACT) trial investigators (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00736866) may help to achieve these goals. This study has already started recruitment and aims to randomize at least 2300 patients in 52 centres in Brazil and, as by November 4th, the study has already randomized 280 patients (Dr Otavio Berwanger, Chair of the Steering Committee – personal communication). When combined with previous available trials, the ACT study may help to better understand the role of NAC for the prevention of CIN. Similarly, we hope that our results can also motivate other groups of researchers to design new RCTs to test the efficacy of other pharmacological interventions (such as theophylline, dopamine, fenoldopam) for the prevention of CIN.

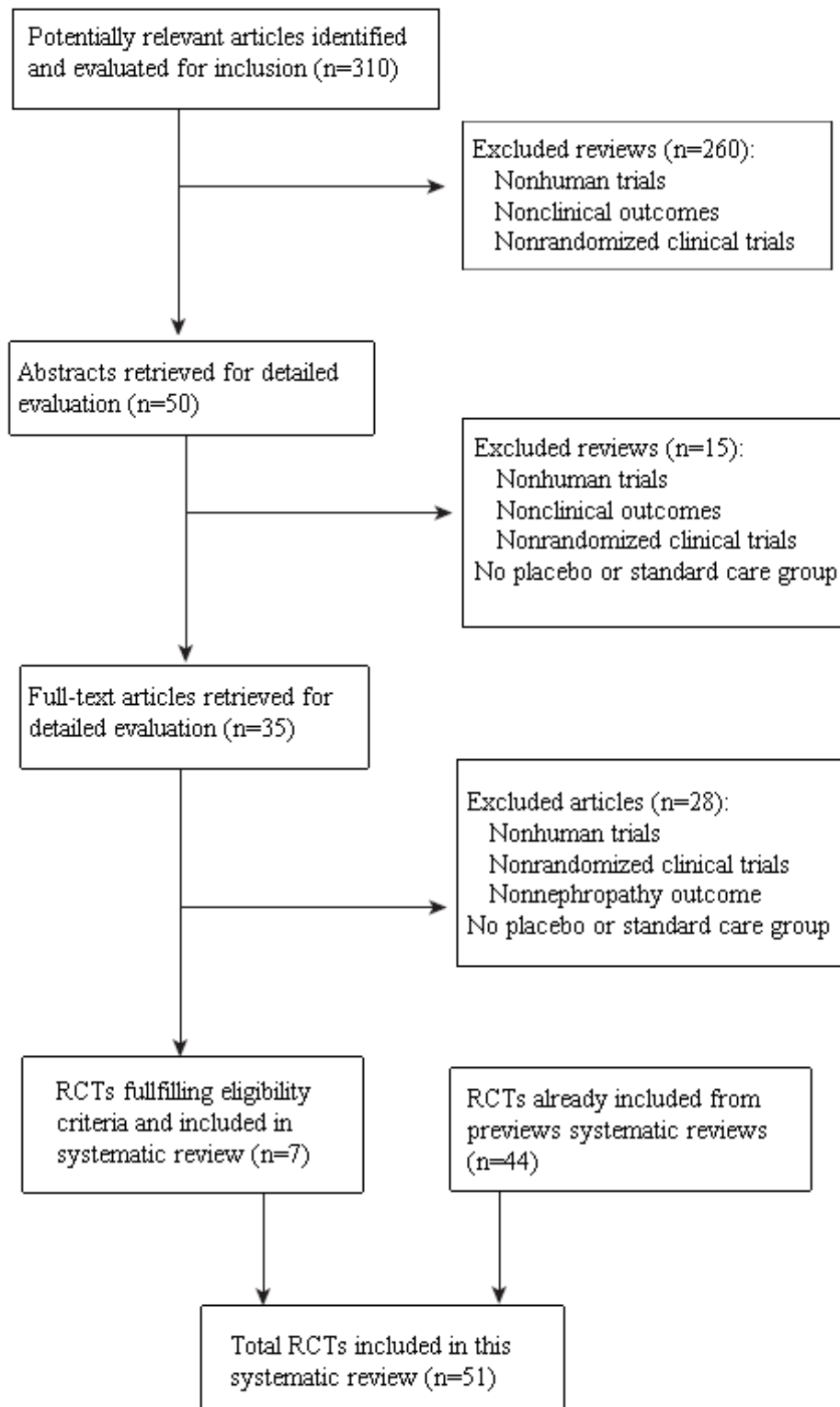


Figure 1. Trial identification, inclusion and exclusion.

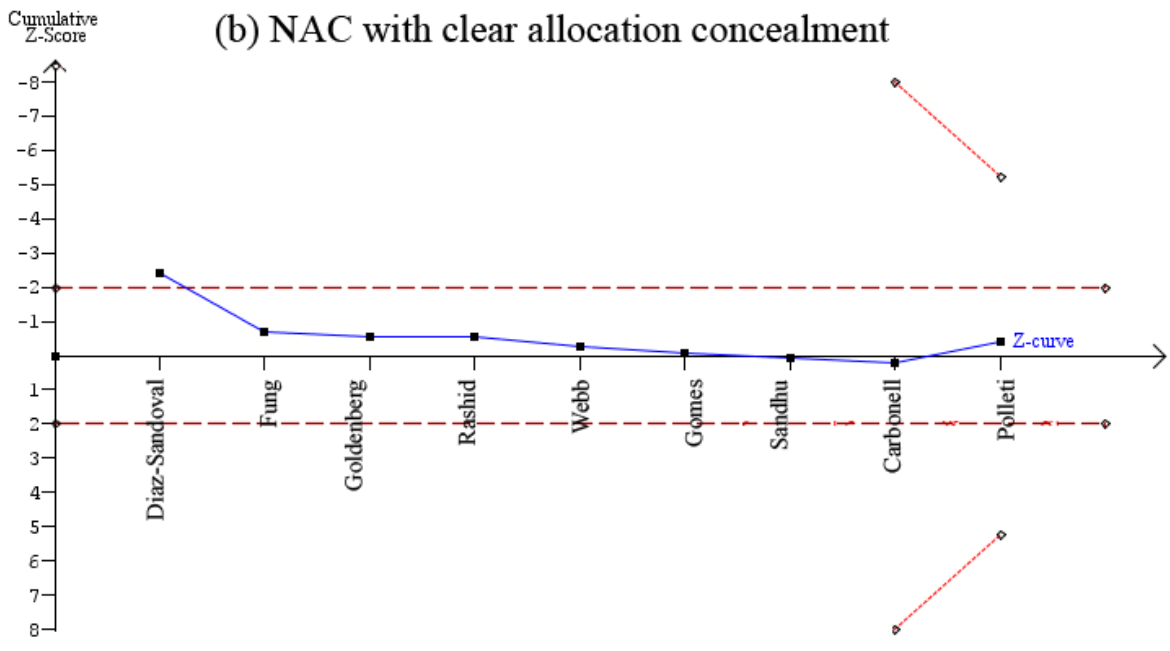
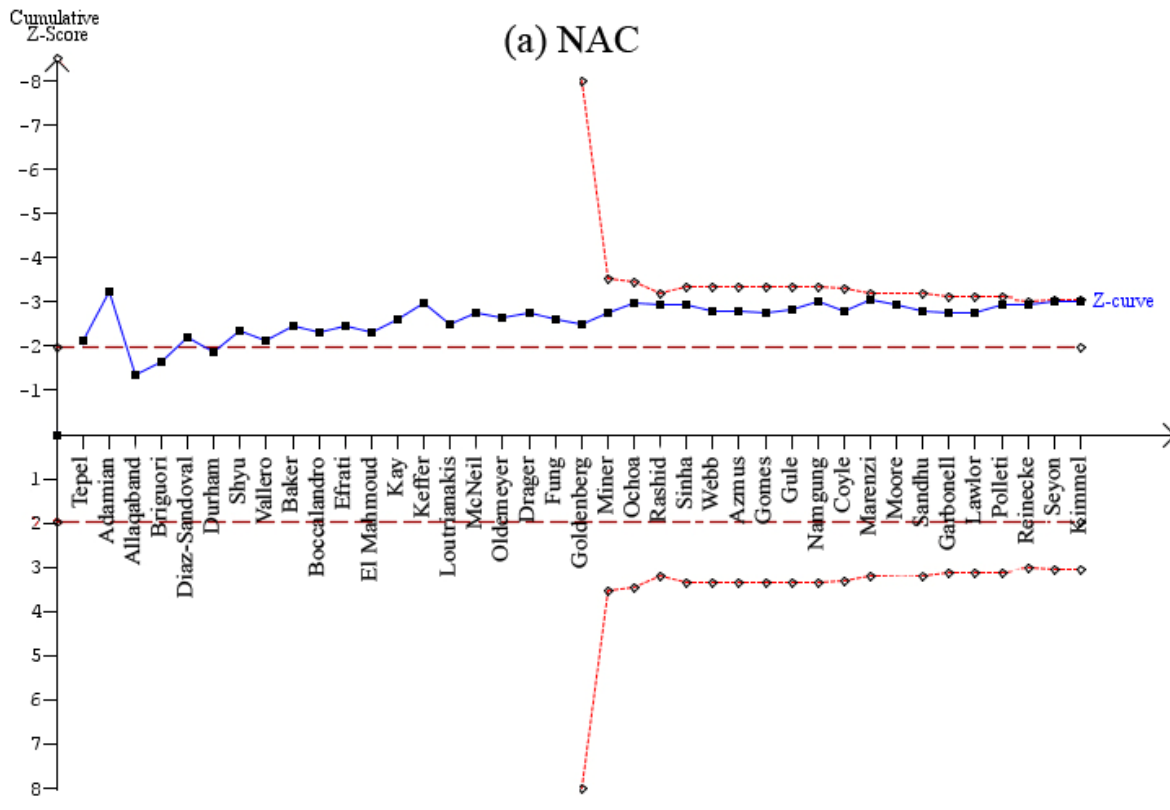


Figure 2. TSA for NAC including all the studies (a) and only with clear allocation concealment (b). The cumulative Z-curves (blue) were constructed with each cumulative Z-value calculated after including a new trial according to publication date. Crossing of the two-sided $Z=1.96$ (purple) provides a traditionally significant result. Crossing of the trial sequential monitoring boundaries (red) is needed to obtain reliable evidence.

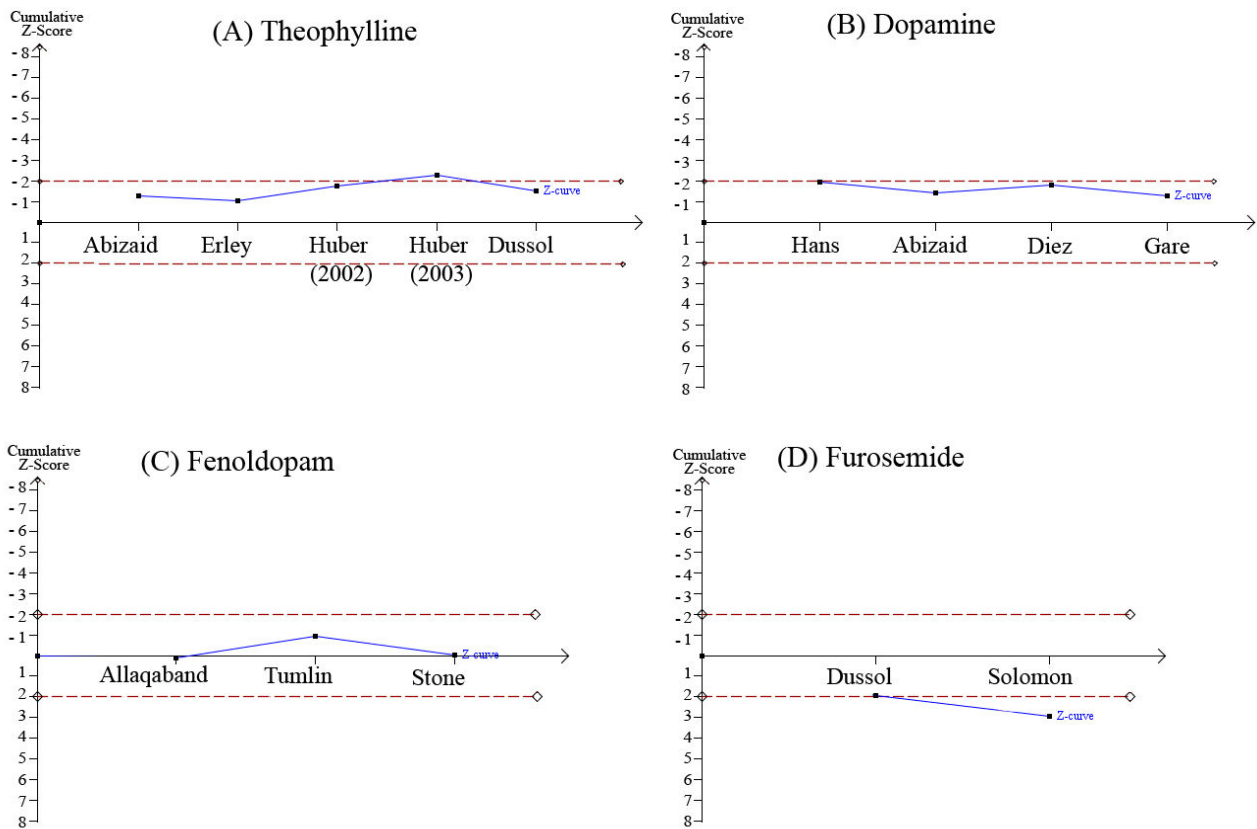


Figure 3. TSA for others pharmacological interventions. The cumulative Z-curves (blue) were constructed with each cumulative Z-value calculated after including a new trial according to publication date. Crossing of the two-sided $Z=1.96$ (purple) provides a traditionally significant result. Crossing of the trial sequential monitoring boundaries (red) is needed to obtain reliable evidence.

Table 1. Study Characteristics.

Drug	Study, year	Total patients	Patients in Treatment Group	Treatment	Patients in Control group	Control Prophylaxis and Regimen	Definition of Contrast-Induced Nephropathy	Procedure
Dopamine	Abizaid et al., 1999(25)	60	20	Dopamine, 2.5 µg/kg per min	20	0.45% normal saline	≥ 25% increase in SCr at 48h	Coronary angioplasty
	Diez et al., 1999(26)	50	25	Dopamine, 2 µg/kg per min, from 30 min before until end of study	25	0.45% normal saline IV, 1.5 mL/kg per min, for 6 h before and after	≥ 25% increase in SCr at 48h	Coronary angiography
	Gare et al., 1999(27)	68	33	Dopamine 2 µg/kg/min x 48 h	33	Placebo	≥ 40% increase in SCr	Coronary angiography
	Hans et al., 1998(28)	55	28	Dopamine 2.5 µg/kg (1 h pre and continued for 12 h)	27	0.9% Saline (equal volume)	≥ 0.5% mg/dL increase in SCr	Abdominal aortography and arteriography of the lower extremities
Fenoldapam	Allaqaband et al., 2002(29)	123	38	Fenoldopam, 0.1 µg/kg per min	40	0.45% normal saline, 1 mg/kg per h	≥ 0.5% mg/dL increase in SCr in 48h	Coronary angiography +- PCI
	Stone et al., 2003(30)	315	157	Fenoldopam, 0.05 µg/kg per min, increased to 0.10 µg/kg per min in 20 min if tolerated	158	0.45% normal saline IV, 1.5 mL/kg per h (or 1.0 mL/kg per h with cardiac failure), for 2 to 12 h before allocation	≥ 25% increase in SCr at 24-96h, ≥ 0.5% mg/dL increase in SCr	Coronary procedure
	Tumlin et al., 2002(31)	45	23	Fenoldopam 0.1 µg/kg/min (1 h pre/4 h post)	22	Placebo	≥ 25% increase in SCr at 48h or ≥ 0.5% mg/dL increase in SCr	Coronary angiography + PCI
Furosemide	Dussol et al., 2006(32)	235	79	Furosemide IV, 3 mg/kg, just before procedure	77	0.9% NaCl IV, 15 mL/kg, for 6 h before	≥ 0.5% mg/dL increase in SCr in 48h	Any radiological procedure
	Solomon et al., 2006(33)	78	25	Furosemide, 80 mg	28	0.45% normal saline, 1 mL/kg per h, for 12 h	≥ 0.5% mg/dL increase in SCr in 48h	Coronary angiography + PCI
N-Acetylcysteine	Adamian et al., 2002(34)	57	35	NAC, 600 mg BID	22	Intravenous saline hydration	≥ 25% increase in SCr at 48h	Coronary angiography + PCI
	Allaqaband et al., 2002(29)	123	45	NAC orally, 600 mg twice daily, for 2 d	40	0.45% normal saline, 1 mg/kg per h	≥ 0.5% mg/dL increase in SCr in 48h	Coronary angiography +- PCI
	Azmus et al., 2005(35)	397	196	NAC orally, 600 mg twice daily, on the day before, day of, and day after	201	All patients: Saline, 1 L, before and after if tolerated	≥ 25% increase in SCr at 48h or ≥ 0.5% mg/dL (and SCr ≥ 1.3 mg/dL 24-48h post)	Coronary procedure

Baker et al., 2003(36)	80	41	NAC, 150 mg/kg in 500 mL normal saline, 30 min before, and 50 mg/kg in 500 mL normal saline over 4 h	39	1 mL/kg per h for 12 h before and after procedure	$\geq 25\%$ increase in SCr at 24-96h	Coronary angiography +- PCI
Boccalandro et al., 2003(37)	179	73	NAC, 600 mg BID for 2 d	106	Standard hydration	$\geq 0.5\%$ mg/dL increase in SCr in 48h	Coronary angiography
Briguori et al., 2002(38)	183	92	NAC orally, 600 mg twice daily, 12 h before and after	91	0.45% saline IV, 1 mL/kg per h, for 12 h before and after	$\geq 25\%$ increase in SCr at 48h or the need of dialysis after procedure	Coronary angiography +- PCI
Carbonell et al., 2006(69)	216	107	NAC, 600 mg every 12 h for 4 doses	109	50ml of 0.9% intravenous saline for 30min	$\geq 25\%$ increase in SCr at 48h or $\geq 0.5\%$ mg/dL increase in SCr	Coronary angiography
Coyle et al., 2006(39)	137	68	NAC, 600 mg every 12 h for 4 doses	69	0.45% saline IV, 300 mL/h, for 6 h	$\geq 0.5\%$ mg/dL increase in SCr	Coronary angiography
Diaz-Sandoval et al., 2002(40)	54	25	NAC orally, 600 mg twice daily	29	0.45% saline IV, 1 mL/kg per h	$\geq 25\%$ increase in SCr at 48h or $\geq 0.5\%$ mg/dL increase in SCr	Coronary angiography
Drager et al., 2004(41)	24	13	NAC, 600 mg twice daily, 2 d before and after	11	All patients: Saline, 2 mL/kg, for 4 h before and 4 h after	None	Coronary angiography
Durham et al., 2002(42)	79	38	NAC, 1200 mg, 1 h before and 3 h after cardiac catheterization	41	All patients: 0.45% saline, 1 mL/kg per h, up to 12 h before and 12 h after contrast administration	$\geq 0.5\%$ mg/dL increase in SCr in 48h	Coronary angiography
Efrati et al., 2003(43)	55	24	NAC 1 g po bid (1 d pre/pos)	25	Placebo	$\geq 25\%$ increase in SCr at 24-96h	Coronary angiography
El Mahmoud et al., 2003(44)	120	60	NAC, 600 mg twice daily, on the day before and day of angiography	60	All patients: 0.9% saline, 1 mL/kg per h, for 12 h before and after	$\geq 0.5\%$ mg/dL increase in SCr	Coronary angiography
Fung et al., 2004(45)	91	46	NAC orally, 400 mg 3 times daily, on the day before and day of procedure	45	All patients: Saline, 100 mL/h, from 12 h before to 12 h after	$\geq 0.5\%$ mg/dL increase in SCr or $\geq 25\%$ decrease in MDRD at 48h	Coronary angiography +- PCI
Goldenberg et al., 2004(46)	80	41	NAC orally, 600 mg 3 times daily, on the day before and day after	39	All patients: 0.45% saline, 1 mL/kg per h, for 1 d before and after	$\geq 0.5\%$ mg/dL increase in SCr in 48h	Coronary angiography +- PCI

Gomes et al., 2005(47)	156	77	NAC, 600 mg twice daily, on the day before and day after procedure	79	Saline IV, 1mL/kg per h, for 12 h before and 12 h after	≥ 44.2 umol/L increase in SCr in 48h	Coronary angiography +- PCI
Gulel et al, 2005(48)	50	25	NAC 600 mg po tid (1 d pre/1 d post)	25	Saline IV, 1mL/kg per h, for 12 h before and 12 h after	$\geq 0.5\%$ mg/dL increase in SCr in 48h	Coronary angiography
Kay et al., 2003(49)	200	102	NAC, 600 mg twice daily, on the day before and day after	98	0.9% saline IV, 1 mL/kg per h, for 12 h before and 6 h after	$\geq 25\%$ increase in SCr at 48h	Coronary angiography +- PCI
Kefer et al., 2003(50)	104	53	NAC before and after contrast	51	Moderate hydration protocol	$\geq 0.5\%$ mg/dL increase in SCr	Coronary angiography
Kimmel et al, 2008(70)	54	19	NAC, 600 mg every 12 h for 4 doses	17	1 ml/kg/h with 0.45% saline for 12h before and after	$\geq 25\%$ increase in SCr or $\geq 0.5\%$ mg/dL increase in SCr	Coronary angiography
Kotlyar et al, 2005(51)	65	20	NAC 300 mg IV (1-2 h pre/2-4 h post x 20 min); NAC 600 mg IV (1-2 h pre/ 2-4 h post x 20 min)	19	Placebo	$\geq 0.5\%$ mg/dL increase in SCr in 48h	Coronary or peripheral angiography and/or stenting
Lawlor et al, 2007(71)	78	25	NAC orally, 600 twice daily, on the day before and day after	25	0.9% saline IV, 1 mL/kg per h, 1d before and 1d after	$\geq 25\%$ increase in SCr at 48h or $\geq 0.5\%$ mg/dL increase in SCr	Angiography for peripheral vascular disease and aneurismal disease
Loutrianakis et al, 2003(52)	47	24	NAC, 600 mg BID for 2 d	23	Standard hydration	$\geq 25\%$ increase in SCr	Coronary angiography
MacNeill et al., 2003(53)	43	21	Two 600-mg doses of NAC before and 4 h after catheterization	22	All received 0.45% saline, 1 or 2 mL/kg per h, before and 75 mL/h after procedure	$\geq 25\%$ increase in SCr	Coronary angiography
Marenzi et al., 2006(54)	352	115	NAC IV, 600 mg, before angioplasty, and 600 mg twice daily for 48 h after	119	0.9% saline, 1 mL/kg per h (or 0.5 mL/kg per h with cardiac failure)	$\geq 25\%$ increase in SCr	Coronary angioplasty
Miner et al, 2004(55)	180	95	NAC 2000 mg/ dose po bid (4000-6000 mg total)	85	Standard hydration	$\geq 25\%$ increase in SCr at 48-72h	Coronary angiography +- PCI
Moore et al, 2006(72)	20	11	NAC, 600 mg bid for 2 d	9	Standard hydration	$\geq 25\%$ increase in SCr	Endovascular abdominal aortic aneurysm repair (EVAR)
Namgung et al., 2005(56)	48	25	NAC orally, 600 mg twice daily for 2 d	23	0.45% saline solution IV before and after procedure	None	Coronary angioplasty

Ochoa et al., 2004(57)	80	36	NAC, 1000 mg (5 mL), in diet cola	44	5 mL of 0.9% saline in diet cola	$\geq 25\%$ increase in SCr or $\geq 0.5\%$ mg/dL increase in SCr at 48h	Coronary angiography +- PCI
Oldemeyer et al., 2003(58)	96	49	NAC, 1500 mg twice daily, for 4 doses starting evening before	47	All patients: 0.45% saline, 1 mL/kg per h, for 12 h before and after	$\geq 25\%$ increase in SCr or $\geq 0.5\%$ mg/dL increase in SCr at 48h	Coronary angiography +- PCI
Polleti et al., 2007(73)	87	44	NAC 900 mg IV 1h pre / 12h post	43	0.45% saline IV, 5 mL/Kg before CT and 1 mL/kg per h for 12h after CT	$\geq 25\%$ increase in SCr at 48h	Computed tomography
Rashid et al., 2004(59)	94	46	NAC, 1 g	48	Normal saline, 500 mL, over 4 to 6 h for 6 to 12 h before and after angiography	$\geq 25\%$ increase in SCr or $\geq 0.5\%$ mg/dL increase in SCr at 48h	Elective angiography or angioplasty
Reinecke et al., 2007(74)	424	114	NAC, 600 mg twice daily, on the day before and day after procedure	115	500 ml 5% glucose and 500 ml isotonic NaCl 12 h before and 12 h after angiography	$\geq 0.5\%$ mg/dL increase in SCr in 24-72h	Coronary angiography
Sandhu et al., 2006(60)	116	53	NAC, 600 mg twice daily, on the day before and day after procedure	53	Standard hydration	$\geq 0.5\%$ mg/dL increase in SCr in 48h	Noncoronary angiography
Seyon et al., 2007(75)	40	20	NAC, 600 mg one on the day before and three on the day after procedure	20	0.45% saline IV, 1 mL/kg per h for 6 h before and 12h after angiography	$\geq 25\%$ increase in SCr or $\geq 0.5\%$ mg/dL increase in SCr at 48h	Coronary angiography +- PCI
Shyu et al., 2002(61)	121	60	NAC orally, 400 mg twice daily, on the day before and day of procedure	61	All patients received 0.45% saline IV, 1 mL/kg per h	$\geq 0.5\%$ mg/dL increase in SCr in 48h	Coronary angiography +- PCI
Sinha et al., 2004(62)	70	35	NAC orally, 600 mg twice daily on the day before and day of angiography	35	All patients: 0.45% saline IV, 1.5 mL/kg per h, for 8 h before and after angiography	$\geq 0.5\%$ mg/dL increase in SCr in 48h	Coronary angiography +- PCI
Tepel et al., 2000(63)	83	41	NAC orally, 600 mg twice daily, on the day before and day of computed tomography	42	All patients: 0.45% saline IV, 1 mL/kg per h, for 12 h before and after	$\geq 0.5\%$ mg/dL increase in SCr in 48h	Computed tomography
Vallero et al., 2002(64)	20	12	NAC, 600 mg bid for 2 d	8	Standard hydration	$\geq 0.5\%$ mg/dL increase in SCr or $\geq 33\%$ increase in SCr at 48h	Coronary angiography +- PCI

	Webb et al., 2004(65)	487	242	NAC IV, 500 mg in 50 mL of 5% dextrose saline	245	All patients: 200 mL saline IV before and saline, 1.5 mL/kg per h, for 6 h or until discharge	> 5 mL/min decrease in CG	Coronary angiography +- PCI
Theophylline	Abizaid et al., 1999(25)	60	20	Aminophylline, 4 mg/kg	20	0.45% normal saline	≥ 25% increase in SCr at 48h	Coronary angioplasty
	Dussol et al., 2006(32)	235	80	Theophylline orally, 5 mg/kg, 1 h before	77	0.9% NaCl IV, 15 mL/kg, for 6 h before	≥ 0.5% mg/dL increase in SCr in 48h	Any radiological procedure
	Erley et al., 1999(66)	64	35	Theophylline orally, 810 mg daily, 2 d before and 3 d after	29	All hydration, 2000–2500 mL of fluid from 24 h before to 24 h after	≥ 0.5% mg/dL increase in SCr	Computed tomography or digital subtraction angiography
	Huber et al., 2002(67)	100	50	Theophylline, 200 mg	50	Hydration, 2 L/d, advised for all patients	≥ 0.5% mg/dL increase in SCr in 48h	Any radiological procedure
	Huber et al., 2003(68)	100	50	Theophylline IV, 200 mg	50	Hydration was advised for all patients	≥ 0.5% mg/dL increase in SCr in 48h	Coronary angiography

Abbreviations: bid, twice daily; CG, Cockcroft and Gault formula for creatinine clearance; IV, intravenous; po, by mouth; SCr, serum creatinine; tid, 3 times per day; GFR, glomerular filtration rate; NAC, N-Acetylcysteine; MDRD, modification of diet in renal disease; PCI, percutaneous coronary intervention.

Table 2. Quality assessment of the included trials.

Study, Year	Concealed Allocation	Double-Blind	Intention-to-Treat Analysis
Abizaïd et al., 1999(25)	No	No	No
Adamian et al, 2002(34)	NR	NR	NR
Allaqaband et al., 2002(29)	No	No	No
Azmus et al., 2005(35)	NR	Yes	No
Baker et al., 2003(36)	No	No	Yes
Boccalandro et al, 2003(37)	No	NR	NR
Briguori et al., 2002(38)	No	No	No
Carbonell et al, 2006(69)	Yes	Yes	Yes
Coyle et al., 2006(39)	No	No	No
Diaz-Sandoval et al., 2002(40)	Yes	Yes	No
Diez et al., 1999(26)	No	No	No
Drager et al., 2004(41)	No	Yes	No
Durham et al., 2002(42)	No	No	No
Dussol et al., 2006(32)	No	No	No
Efrati et al, 2003(43)	NR	Yes	No
El Mahmoud et al., 2003(44)	No	No	No
Erley et al., 1999(66)	No	Yes	No
Fung et al., 2004(45)	Yes	No	Yes
Gare et al, 1999(27)	Yes	Yes	No
Goldenberg et al., 2004(46)	Yes	Yes	No
Gomes et al., 2005(47)	Yes	Yes	No
Gulel et al, 2005(48)	NR	No	No
Hans et al, 1998(28)	No	No	No
Huber et al., 2002(67)	No	Yes	No
Huber et al., 2003(68)	No	No	No
Kay et al., 2003(49)	No	Yes	No
Kefer et al., 2003(50)	No	No	No
Kimmel et al, 2008(70)	NR	Yes	NR
Kotlyar et al, 2005(51)	Yes	No	No
Lawlor et al, 2007(71)	NR	NR	NR
Loutrianakis et al, 2003(52)	NR	NR	NR
MacNeill et al., 2003(53)	No	Yes	No
Marenzi et al., 2006(54)	No	No	No
Miner et al, 2004(55)	NR	Yes	Yes
Moore et al, 2006(72)	NR	NR	NR
Namgung et al., 2005(56)	No	No	No
Ochoa et al., 2004(57)	No	Yes	Yes
Oldemeyer et al., 2003(58)	No	Yes	No
Polleti et all, 2007(73)	Yes	Yes	NR
Rashid et al., 2004(59)	Yes	Yes	No
Reinecke et al., 2007(74)	NR	NR	Yes
Sandhu et al., 2006(60)	Yes	No	No
Seyon et al, 2007(75)	NR	Yes	NR
Shyu et al., 2002(61)	No	No	No
Sinha et al., 2004(62)	No	NR	No
Solomon et al., 2006(33)	No	No	Yes
Stone et al., 2003(30)	Yes	Yes	No
Tepel et al., 2000(63)	No	NR	Yes
Tumlin et al, 2002(31)	Yes	Yes	No
Vallero et al, 2002(64)	NR	NR	NR
Webb et al., 2004(65)	Yes	No	No

Abbreviation: NR, not reported.

Table 3. Effect of the pharmacological interventions for the prevention of CIN.

Intervention	Intervention		Control		Relative Risk	I ²
	Events	Total	Events	Total	M-H, Random, 95% CI	
NAC	231	2315	332	2218	0.67 [0.50, 0.88]	55%
NAC AC	92	628	100	644	0.91 [0.59, 1.40]	39%
Dopamine	18	106	27	105	0.68 [0.37, 1.25]	18%
Fenoldopam	57	198	59	208	1.00 [0.70, 1.42]	8%
Furosemide	22	104	7	105	3.27 [1.48, 7.26]	0%
Theophylline	18	235	33	226	0.56 [0.27, 1.18]	36%

Abbreviations: NAC, N-Acetylcysteine; AC, allocation concealment; M-H, Mantel-Haenszel; CI, confidence interval; I², inconsistency test.

REFERENCE LIST

- (1) Lameire N, Van BW, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005 Jan 29;365(9457):417-30.
- (2) Singri N, Ahya SN, Levin ML. Acute renal failure. *JAMA* 2003 Feb 12;289(6):747-51.
- (3) Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(1):177-82.
- (4) Fishbane S, Durham JH, Marzo K, Rudnick M. N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004 Feb;15(2):251-60.
- (5) Gleeson TG, Bulugahapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *AJR Am J Roentgenol* 2004 Dec;183(6):1673-89.
- (6) Maeder M, Klein M, Fehr T, Rickli H. Contrast nephropathy: review focusing on prevention. *J Am Coll Cardiol* 2004 Nov 2;44(9):1763-71.
- (7) Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ* 2005 May 24;172(11):1461-71.
- (8) Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Bernstein SJ, Carlos RC. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2008 Feb 19;148(4):284-94.
- (9) Birck R, Krzossok S, Markowitz F, Schnulle P, van der Woude FJ, Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 2003 Aug 23;362(9384):598-603.
- (10) 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 Dec 15;92(12):1454-8.
- (11) Alonso A, Lau J, Jaber BL, Weintraub A, Sarnak MJ. 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 Jan;43(1):1-9.
- (12) Bagshaw SM, Ghali WA. Acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy after intravascular angiography: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2004 Oct 22;2:38.
- (13) Pannu N, Manns B, Lee H, Tonelli M. Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int* 2004 Apr;65(4):1366-74.
- (14) Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A, Shoham D, Franceschini N, Tudor G, et al. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004 Mar;15(3):761-9.
- (15) Nallamotheu BK, Shojanian KG, Saint S, Hofer TP, Humes HD, Moscucci M, et al. Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis. *Am J Med* 2004 Dec 15;117(12):938-47.

- (16) Liu R, Nair D, Ix J, Moore DH, Bent S. N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. A systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2005 Feb;20(2):193-200.
- (17) Duong MH, MacKenzie TA, Malenka DJ. N-acetylcysteine prophylaxis significantly reduces the risk of radiocontrast-induced nephropathy: comprehensive meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005 Apr;64(4):471-9.
- (18) Tepel M, Aspelin P, Lameire N. Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidence-based approach. *Circulation* 2006 Apr 11;113(14):1799-806.
- (19) Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA* 2006 Jun 21;295(23):2765-79.
- (20) Zagler A, Azadpour M, Mercado C, Hennekens CH. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 13 randomized trials. *Am Heart J* 2006 Jan;151(1):140-5.
- (21) Pogue JM, Yusuf S. Cumulating evidence from randomized trials: utilizing sequential monitoring boundaries for cumulative meta-analysis. *Control Clin Trials* 1997 Dec;18(6):580-93.
- (22) Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, Gluud C. Trial sequential analysis may establish when firm evidence is reached in cumulative meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2008 Jan;61(1):64-75.
- (23) DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986 Sep;7(3):177-88.
- (24) Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003 Sep 6;327(7414):557-60.
- (25) Abizaid AS, Clark CE, Mintz GS, Dosa S, Popma JJ, Pichard AD, et al. Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency. *Am J Cardiol* 1999 Jan 15;83(2):260-3, A5.
- (26) Diez T, Bagilet D, Ramos M, Jolly H, Diab M, Marcucci R, et al. [Evaluation of two methods to avoid the nephropathy associated with radiologic contrast]. *Medicina (B Aires)* 1999;59(1):55-8.
- (27) Gare M, Haviv YS, Ben-Yehuda A, Rubinger D, Bdolah-Abram T, Fuchs S, et al. The renal effect of low-dose dopamine in high-risk patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1999 Nov 15;34(6):1682-8.
- (28) Hans SS, Hans BA, Dhillon R, Dmuchowski C, Glover J. Effect of dopamine on renal function after arteriography in patients with pre-existing renal insufficiency. *Am Surg* 1998 May;64(5):432-6.
- (29) Allaqaband S, Tumuluri R, Malik A, Gupta A, Volkert P, Shalev Y, et al. Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;57(3):279-83.

- (30) Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, Lepor NE, Madyoon H, Murray P, et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003 Nov 5;290(17):2284-91.
- (31) Tumlin JA, Wang A, Murray PT, Mathur VS. Fenoldopam mesylate blocks reductions in renal plasma flow after radiocontrast dye infusion: a pilot trial in the prevention of contrast nephropathy. *Am Heart J* 2002 May;143(5):894-903.
- (32) Dussol B, Morange S, Loundoun A, Auquier P, Berland Y. A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006 Aug;21(8):2120-6.
- (33) Solomon R, Briguori C, Bettmann M. Selection of contrast media. *Kidney Int Suppl* 2006 Apr;(100):S39-S45.
- (34) Adamian M, Moussa I, Mehran R. The role of Mucomyst administration prior to percutaneous interventions on renal function in patients with chronic kidney disease [abstr]. *J Am Coll Cardiol* 2002;39 (suppl A)(1A).
- (35) Azmus AD, Gottschall C, Manica A, Manica J, Duro K, Frey M, et al. Effectiveness of acetylcysteine in prevention of contrast nephropathy. *J Invasive Cardiol* 2005 Feb;17(2):80-4.
- (36) Baker CS, Wragg A, Kumar S, De PR, Baker LR, Knight CJ. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003 Jun 18;41(12):2114-8.
- (37) Boccalandro F, Amhad M, Smalling RW, Sdringola S. Oral acetylcysteine does not protect renal function from moderate to high doses of intravenous radiographic contrast. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003 Mar;58(3):336-41.
- (38) Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, Elia PP, Golia B, Riviezzo G, et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002 Jul 17;40(2):298-303.
- (39) Coyle LC, Rodriguez A, Jeschke RE, Simon-Lee A, Abbott KC, Taylor AJ. Acetylcysteine In Diabetes (AID): a randomized study of acetylcysteine for the prevention of contrast nephropathy in diabetics. *Am Heart J* 2006 May;151(5):1032-12.
- (40) Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial). *Am J Cardiol* 2002 Feb 1;89(3):356-8.
- (41) Drager LF, Andrade L, Barros de Toledo JF, Laurindo FR, Hado Cesar LA, Seguro AC. Renal effects of N-acetylcysteine in patients at risk for contrast nephropathy: decrease in oxidant stress-mediated renal tubular injury. *Nephrol Dial Transplant* 2004 Jul;19(7):1803-7.
- (42) Durham JD, Caputo C, Dokko J, Zaharakis T, Pahlavan M, Keltz J, et al. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int* 2002 Dec;62(6):2202-7.
- (43) Efrati S, Dishy V, Averbukh M, Blatt A, Krakover R, Weisgarten J, et al. The effect of N-acetylcysteine on renal function, nitric oxide, and oxidative stress after angiography. *Kidney Int* 2003 Dec;64(6):2182-7.

- (44) El MR, Le FC, Le Quan Sang KH, Helft G, Beygui F, Batisse JP, et al. [Absence of nephro-protective effect of acetylcysteine in patients with chronic renal failure investigated by coronary angiography]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2003 Dec;96(12):1157-61.
- (45) Fung JW, Szeto CC, Chan WW, Kum LC, Chan AK, Wong JT, et al. Effect of N-acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy in patients with moderate to severe renal insufficiency: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2004 May;43(5):801-8.
- (46) Goldenberg I, Shechter M, Matetzky S, Jonas M, Adam M, Pres H, et al. Oral acetylcysteine as an adjunct to saline hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy following coronary angiography. A randomized controlled trial and review of the current literature. *Eur Heart J* 2004 Feb;25(3):212-8.
- (47) Gomes VO, Poli de Figueredo CE, Caramori P, Lasevitch R, Bodanese LC, Araujo A, et al. N-acetylcysteine does not prevent contrast induced nephropathy after cardiac catheterisation with an ionic low osmolality contrast medium: a multicentre clinical trial. *Heart* 2005 Jun;91(6):774-8.
- (48) Gulel O, Keles T, Eraslan H, Aydogdu S, Diker E, Ulusoy V. Prophylactic acetylcysteine usage for prevention of contrast nephropathy after coronary angiography. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005 Oct;46(4):464-7.
- (49) Kay J, Chow WH, Chan TM, Lo SK, Kwok OH, Yip A, et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003 Feb 5;289(5):553-8.
- (50) Kefer JM, Hanet CE, Boitte S, Wilmotte L, De KM. Acetylcysteine, coronary procedure and prevention of contrast-induced worsening of renal function: which benefit for which patient? *Acta Cardiol* 2003 Dec;58(6):555-60.
- (51) Kotlyar E, Keogh A, Thavapalachandran S, Allada C, Sharp J, Dias L, et al. Prehydration alone is sufficient to prevent contrast-induced nephropathy after day-only angiography procedures--a randomised controlled trial. *Heart Lung Circ* 2005;14(4):245-51.
- (52) Loutrianakis E, Stella D, Hussain A, Lewis B, Steen L, Sochanski M, et al. Randomized comparison of fenoldopam and N-acetylcysteine to saline in the prevention of radiocontrast induced nephropathy [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(327A).
- (53) MacNeill BD, Harding SA, Bazari H, Patton KK, Colon-Hernandez P, DeJoseph D, et al. Prophylaxis of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003 Dec;60(4):458-61.
- (54) Marenzi G, Assanelli E, Marana I, Lauri G, Campodonico J, Grazi M, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 2006 Jun 29;354(26):2773-82.
- (55) Miner SE, Dzavik V, Nguyen-Ho P, Richardson R, Mitchell J, Atchison D, et al. N-acetylcysteine reduces contrast-associated nephropathy but not clinical events during long-term follow-up. *Am Heart J* 2004 Oct;148(4):690-5.
- (56) Namgung J, Doh J, Lee S, Lee W. Abstracts of the 10th Annual Interventional Vascular Therapeutics Angioplasty Summit-Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Asia Pacific

Symposium. April 28-30, 2005, Seoul, Korea. *Am J Cardiol* 2005;28-30(95 (8A)):1A-83A.

- (57) Ochoa A, Pellizzon G, Addala S, Grines C, Isayenko Y, Boura J, et al. Abbreviated dosing of N-acetylcysteine prevents contrast-induced nephropathy after elective and urgent coronary angiography and intervention. *J Interv Cardiol* 2004 Jun;17(3):159-65.
- (58) Oldemeyer JB, Biddle WP, Wurdeman RL, Mooss AN, Cichowski E, Hilleman DE. Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Am Heart J* 2003 Dec;146(6):E23.
- (59) Rashid ST, Salman M, Myint F, Baker DM, Agarwal S, Sweny P, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy in vascular patients undergoing angiography: a randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine. *J Vasc Surg* 2004 Dec;40(6):1136-41.
- (60) Sandhu C, Belli AM, Oliveira DB. The role of N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephrotoxicity. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006 May;29(3):344-7.
- (61) Shyu KG, Cheng JJ, Kuan P. Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. *J Am Coll Cardiol* 2002 Oct 16;40(8):1383-8.
- (62) Sinha S, Berry W, Bueti J, Junaid A, Fine A, Krahn J. The prevention of radiocontrast-induced nephropathy trial (print): a prospective, double-blind, randomized, controlled trial of iso-osmolar versus low-osmolar radiocontrast in combination with N-acetylcysteine versus placebo [Abstract]. <http://www.abstractsonline.com/arch/RecordPrintView.aspx?LookupKey=12345&RecordID=717> 2004
- (63) Tepel M, van der GM, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000 Jul 20;343(3):180-4.
- (64) Vallero A, Cesano G, Pozzato M, Garbo R, Minelli M, Quarello F, et al. [Contrast nephropathy in cardiac procedures: no advantages with prophylactic use of N-acetylcysteine (NAC)]. *G Ital Nefrol* 2002 Sep;19(5):529-33.
- (65) Webb JG, Pate GE, Humphries KH, Buller CE, Shalansky S, Al SA, et al. A randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization: lack of effect. *Am Heart J* 2004 Sep;148(3):422-9.
- (66) Erley CM, Duda SH, Rehfuss D, Scholtes B, Bock J, Muller C, et al. Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline. *Nephrol Dial Transplant* 1999 May;14(5):1146-9.
- (67) Huber W, Ilgmann K, Page M, Hennig M, Schweigart U, Jeschke B, et al. Effect of theophylline on contrast material-nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: controlled, randomized, double-blinded study. *Radiology* 2002 Jun;223(3):772-9.
- (68) Huber W, Schipek C, Ilgmann K, Page M, Hennig M, Wacker A, et al. Effectiveness of theophylline prophylaxis of renal impairment after coronary angiography in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Cardiol* 2003 May 15;91(10):1157-62.

- (69) Carbonell N, Blasco M, Sanjuan R, Perez-Sancho E, Sanchis J, Insa L, et al. Intravenous N-acetylcysteine for preventing contrast-induced nephropathy: a randomised trial. *Int J Cardiol* 2007 Jan 31;115(1):57-62.
- (70) Kimmel M, Butscheid M, Brenner S, Kuhlmann U, Klotz U, Alschner DM. Improved estimation of glomerular filtration rate by serum cystatin C in preventing contrast induced nephropathy by N-acetylcysteine or zinc--preliminary results. *Nephrol Dial Transplant* 2008 Apr;23(4):1241-5.
- (71) Lawlor DK, Moist L, DeRose G, Harris KA, Lovell MB, Kribs SW, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy in vascular surgery patients. *Ann Vasc Surg* 2007 Sep;21(5):593-7.
- (72) Moore NN, Lapsley M, Norden AG, Firth JD, Gaunt ME, Varty K, et al. Does N-acetylcysteine prevent contrast-induced nephropathy during endovascular AAA repair? A randomized controlled pilot study. *J Endovasc Ther* 2006 Oct;13(5):660-6.
- (73) Poletti PA, Saudan P, Platon A, Mermillod B, Sautter AM, Vermeulen B, et al. I.v. N-acetylcysteine and emergency CT: use of serum creatinine and cystatin C as markers of radiocontrast nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol* 2007 Sep;189(3):687-92.
- (74) Reinecke H, Fobker M, Wellmann J, Becke B, Fleiter J, Heitmeyer C, et al. A randomized controlled trial comparing hydration therapy to additional hemodialysis or N-acetylcysteine for the prevention of contrast medium-induced nephropathy: the Dialysis-versus-Diuresis (DVD) Trial. *Clin Res Cardiol* 2007 Mar;96(3):130-9.
- (75) Seyon RA, Jensen LA, Ferguson IA, Williams RG. Efficacy of N-acetylcysteine and hydration versus placebo and hydration in decreasing contrast-induced renal dysfunction in patients undergoing coronary angiography with or without concomitant percutaneous coronary intervention. *Heart Lung* 2007 May;36(3):195-204.
- (76) Brok J, Thorlund K, Wetterslev J, Gluud C. Apparently conclusive meta-analyses may be inconclusive - Trial sequential analysis adjustment of random error risk due to repetitive testing of accumulating data in apparently conclusive neonatal meta-analyses. *Int J Epidemiol* 2008 Sep 29.
- (77) Thorlund K, Devereaux PJ, Wetterslev J, Guyatt G, Ioannidis JP, Thabane L, et al. Can trial sequential monitoring boundaries reduce spurious inferences from meta-analyses? *Int J Epidemiol* 2008 Sep 29.
- (78) Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991;44(11):1271-8.
- (79) Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994 Nov 2;272(17):1367-71.
- (80) Egger M, Davey SG, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997 Sep 13;315(7109):629-34.
- (81) Sterne JA, Gavaghan D, Egger M. Publication and related bias in meta-analysis: power of statistical tests and prevalence in the literature. *J Clin Epidemiol* 2000 Nov;53(11):1119-29.

CONCLUSÕES E DIREÇÕES FUTURAS

CONCLUSÕES E DIREÇÕES FUTURAS

Os principais resultados desta revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados demonstram que:

- 1) A qualidade metodológica da maioria dos ensaios clínicos randomizados com intervenções farmacológicas para prevenção de NIC está abaixo do desejado.
- 2) Nenhuma das intervenções conseguiu atingir o TOIH, indicando a possibilidade de erro aleatório nas estimativas do verdadeiro efeito das intervenções.
- 3) Durante a análise interina, nenhuma das intervenções cruzou TSB, sugerindo que, em nenhum momento, as intervenções mostraram evidência clara da eficácia das intervenções farmacológicas para prevenção de NIC.
- 4) A totalidade das evidências disponíveis não fornece uma resposta confiável e definitiva.
- 5) Mais pesquisa com tamanho de amostra maior e melhor qualidade metodológica deve ser realizada com as intervenções farmacológicas para prevenção de NIC.
- 6) As metanálises devem procurar utilizar métodos para avaliar a robustez das informações através do TOIH e de TSA.

ANEXOS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

Intervenções para prevenção de nefropatia induzida por contraste: um estudo de caso de aplicação do método do tamanho ótimo da informação corrigido para heterogeneidade a fim de determinar se as evidências de uma metanálise são definitivas e conclusivas

AUTOR: Mathias Azevedo Bastian Bressel

ORIENTADORES: Álvaro Vigo e Otávio Berwanger

PROJETO DE MESTRADO

PORTO ALEGRE, DEZEMBRO DE 2007.

INTRODUÇÃO

Nefropatia induzida por contraste (NIC) é uma causa comum de insuficiência renal aguda (1;2). Nesse sentido, a NIC tem ganho muita atenção no seu uso em diversos procedimentos radiológicos em que contraste ionizado é utilizado. NIC pode ser definida como um aumento na concentração de creatinina superior a 0,5 mg/dL (44 µmol/L) ou 25% superior ao basal após 48 horas de administração do contraste (3-7). Os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela ocorrência da NIC ainda não são completamente claros, mas muitas causas vêm sendo propostas, como o aumento da adenosina, a diminuição de prostaglandinas, e a vasoconstrição induzida pela endotelina e por radicais livres. Esses mecanismos causam isquemia na porção mais profunda da região mais cortical da medula. Agentes de contraste também têm um efeito tóxico direto nas células tubulares renais, causando vascularização, alteração da função mitocondrial, e apoptose (8). Desfechos clínicos associados com insuficiência renal aguda, seguidos de cateterização cardíaca podem ser catastróficos, com uma taxa de mortalidade hospitalar de 20% em pacientes não selecionados e mortalidade de até 66%, em um ano, em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) e disfunção renal preexistente (9-11).

Uma série de estudos visando a identificar fatores de risco para NIC foi realizada até o momento. De forma consistente, essas evidências demonstram que os principais fatores de risco para o desenvolvimento de NIC são diabete e insuficiência renal crônica. Pacientes que possuam qualquer um desses dois fatores aumentam seu risco em 4 vezes. Outros fatores de risco associados de forma independente com NIC foram: idade, hipovolemia, hipotensão, insuficiência cardíaca congestiva e/ou disfunção de ventrículo esquerdo (12-16). Vale ressaltar que boa parte desses estudos possui limitações metodológicas. Em primeiro lugar, eles foram retrospectivos e restritos a pacientes submetidos à angiografia coronária. Em segundo lugar, o controle para potenciais fatores de confusão não foi otimizado em todos os estudos, visto que nem sempre as análises multivariadas levaram em conta fatores como hidratação pré-procedimento e comorbidades relevantes, de forma que a magnitude do risco associado aos diferentes fatores pode ter sido superestimada.

A tentativa de avaliar o efeito conjunto de uma série de fatores de risco para NIC levaram ao delineamento de estudos observacionais dos quais foram derivados escores (ou regras) de predição clínica (12;14;15;17;18). Os dois escores com amostras mais representativas foram os de BARTHOLOMEW *et al.* e o de MEHRAN *et al.*, ambos envolvendo um grande número de pacientes. O escore de BARTHOLOMEW *et al.* envolvendo 20.479 pacientes identificou oito variáveis (*clearance* de creatina < 60mL/min, uso de balão intra-aórtico, procedimentos de urgência e emergência, diabete, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, doença vascular periférica e o volume de contraste injetado). Esse escore propõe quatro categorias de risco baseado na presença

dos fatores citados anteriormente, sendo que a categoria de mais alto risco teve uma incidência de 28% de NIC (definida nesse caso como aumento de 1mg/dL na creatina, sem levar em conta o aspecto temporal) e uma taxa de mortalidade total de 17%. O escore de MEHAM *et al.* envolveu 8.357 pacientes e identificou as seguintes variáveis associadas de forma independente com a ocorrência de NIC: idade, hipotensão, uso de balão intra-aórtico, insuficiência cardíaca congestiva, anemia, diabetes mellitus, volume de contraste e taxa de filtração glomerular. Nesse estudo uma elevação de 25% na creatina basal (isto é, antes da realização do procedimento com contraste) ou um aumento absoluto de 0,5 mg/dL (44 µmol/L) em 48 horas após procedimento foi utilizado como critério de NIC. De acordo com esse escore, as duas categorias de maior risco demonstraram risco de NIC de 26% e 57% respectivamente. Vale ressaltar que esses estudos também possuem limitações metodológicas, visto que foram restritos a pacientes submetidos à angiografia coronária e não foram validados de forma prospectiva em amostras independentes.

Diversas intervenções já foram testadas, como dopamina, fenoldopam, teofilina, antagonistas dos canais de cálcio, hemodiálise, N-acetilcisteína entre outros. Poucos estudos e de baixo poder foram realizados com essas intervenções, não deixando clara a sua eficácia. A acetilcisteína é droga que possui maior quantidade de estudos e com poder maior, e diversas metanálises foram realizadas, mostrando uma redução significativa no risco de NIC. Porém, os autores apontam grande heterogeneidade no efeito da acetilcisteína ao longo dos estudos, tornando os resultados inconclusivos. Atualmente, é limitada a evidência de que a acetilcisteína conjuntamente com uma hidratação adequada é um procedimento útil em pacientes de alto risco para NIC.

Dada a ampla gama de evidências disponíveis, é importante determinar se as mesmas são definitivas e conclusivas. Um método objetivo, proposto nesse sentido, é o tamanho ótimo da informação (TOI). O TOI é a quantidade mínima da informação necessária contida na literatura para obter conclusões confiáveis sobre uma intervenção. Muitas intervenções clínicas testadas em ensaios clínicos randomizados (ECR) têm o objetivo de reduzir o risco relativo dos desfechos principais e, em um cálculo de tamanho de amostra, pode ser utilizada a fórmula para testar a diferença entre das proporções. Essa fórmula pode ser adaptada para ser utilizada como tamanho ótimo da informação em uma metanálise, sendo semelhante ao cálculo de tamanho de amostra para um ECR.

O tamanho ótimo da informação tem o objetivo de reunir toda informação contida na literatura a fim de determinar limites para saber se a informação naquele determinado período de tempo é conclusiva e definitiva. Para tanto, realiza-se uma metanálise cumulativa e verifica-se para cada instante de tempo se os valores reunidos da literatura até então cruzam esse limite, considerando como se fosse um único grande estudo. Nesse processo iterativo, que ainda tem a possível influência de vieses adicionais ao de um ECR, devem ser utilizados métodos que se

adaptem a essa realidade, como a função de Lan-DeMets: um método flexível para determinar quando a informação existente é suficiente. É caracterizado pela taxa na qual o α é utilizado nas decisões passadas, mas independente do número de decisões futuras. Essa taxa é definida pela função descrita por FLEMING *et al.* (19).

No caso da acetilcisteína, existe grande heterogeneidade entre os estudos. Conseqüentemente, não seria adequado supor uma distribuição única para todos os estudos, que é um dos requisitos para o TOI. Dessa forma, WETTERSLVE *et al.* propuseram uma nova forma de calcular tamanho ótimo da informação ajustado para heterogeneidade, utilizando como critério o teste de inconsistência.

Neste sentido, a fim de determinar se as evidências para uma intervenção são definitivas e conclusivas, propomos realizar uma revisão sistemática com metanálise da literatura utilizando a metodologia do TOI ajustado para heterogeneidade.

OBJETIVO GERAL

Verificar se as evidências disponíveis sobre as intervenções farmacológicas para prevenção de nefropatia induzida por contraste são conclusivas e definitivas através da metodologia do tamanho ótimo da informação.

METODOLOGIA

Delineamento de pesquisa

Revisão sistemática com metanálise cumulativa de ensaios clínicos randomizados.

Critérios de Inclusão

Serão incluídos ensaios clínicos randomizados comparando as principais intervenções farmacológicas para prevenção de NIC (dopamina, fenoldopam, teofilina, furosemida e N-acetilcisteína) em qualquer dosagem e independente da posologia versus placebo ou tratamento convencional na prevenção de nefropatia por contraste. Serão aceitos estudos que tenham incluído pacientes submetidos a procedimentos angiográficos. Os estudos são elegíveis independentes dos resultados, do idioma e do status de publicação (publicados versus não publicados).

Estratégia de Busca

Visto que até o momento foram publicadas diversas revisões sistemáticas sobre prevenção de nefropatia induzida por contraste, como ponto de partida iremos incluir todos os ensaios clínicos randomizados contemplados nessas revisões. Além disso, será realizada uma busca no Medline/Pubmed para incluir artigos que tenham recentemente sido publicados e não tenham sido contemplados nestas revisões.

O termo incluído na busca foi “Contrast-induced nephropathy” *or* “Contrast nephropathy” *or* “CIN”. Restringimos a busca a ensaios clínicos randomizados (opção *broad*), publicados a partir do ano de 2006 (data final de busca das duas últimas revisões sistemáticas).

Extração dos Dados

Dois revisores independentes irão extrair os dados mediante ficha padronizada. Dúvidas e discordâncias serão resolvidas por consenso. De cada um dos artigos incluídos, iremos extrair os seguintes dados: primeiro autor ou nome do estudo, ano de publicação, intervenção (experimental e controle), tipo de contraste, tamanho da amostra, tempo de seguimento, número absoluto de eventos

nos grupos experimental e controle, média de idade, sexo, percentual de diabéticos e de pacientes com insuficiência renal crônica, média basal de creatinina sérica e definição de NIC.

Avaliação da Qualidade Metodológica dos Estudos Incluídos

Os seguintes critérios metodológicos serão analisados para cada estudo original:

- Manutenção do sigilo da lista de alocação;
- Cegamento (pacientes, coletadores de dados e avaliadores de desfecho);
- Interrupção precoce por benefício.

A manutenção do sigilo da lista de randomização será considerada adequada quando o estudo relatar utilização de randomização central e automatizada (randomização via Internet, randomização por central telefônica), procedimentos de sigilo garantidos por farmácia central (kits de medicação numerados e idênticos) ou uso de envelopes seqüenciais, numerados, opacos e lacrados. A manutenção do sigilo da randomização será considerada inadequada quando forem utilizados métodos que possam levar à alocação sistemática, a exemplo de alocações por data de nascimento, número do prontuário, dia do mês ou qualquer outro onde haja divulgação da lista de randomização ou no qual as pessoas responsáveis pela inclusão dos pacientes tenham como prever para que grupo o paciente será alocado. Os estudos em que não haja qualquer relato referente ao método de sigilo da alocação serão classificados como incertos. Nesses casos, iremos entrar em contato com os autores originais a fim de obter mais informações sobre o critério.

Em relação ao cegamento, iremos extrair aos dados sobre quem (entre pacientes, coletadores de dados e avaliadores de desfecho) desconhecia a identidade do tratamento durante o estudo. Estudos sem nenhuma descrição sobre cegamento serão considerados como incertos e nestes casos, também iremos entrar em contato com os autores originais a fim de obter mais informações sobre este critério.

Desfechos de Interesse

Nosso desfecho primário de análise será a incidência de nefropatia induzida por contraste (NIC) dentro de 5 dias após o procedimento. O critério de definição do desfecho será aquele definido por cada um dos autores individualmente.

Plano de Análise Estatística

Técnica de Metanálise

Para cada uma das comparações entre as diferentes intervenções farmacológicas e placebo, iremos realizar uma metanálise separada (total de 5 análises), considerando o mesmo desfecho (nefropatia induzida por contraste). Todas as análises utilizarão o princípio de intenção de tratar. Caso estudos elegíveis tenham reportado primariamente análises por protocolo ou exploratórias, iremos utilizar os números de eventos e de pacientes em cada grupo referentes à alocação original (intenção de tratar). Caso esses números não estejam disponíveis nos artigos originais, iremos contatar os autores originais. A combinação dos resultados dos diferentes estudos será realizada por meio do risco relativo (RR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95%, sendo que a ponderação será efetuada pelo modelo de efeitos randômicos de DERSIMONIAN E LAIRD. Para avaliar a heterogeneidade entre os estudos, será empregado o teste de inconsistência (I^2), sendo valores inferiores a 25% considerados como pequena heterogeneidade, em que a inconsistência representa o grau de heterogeneidade da metanálise, sendo dado por $I^2 = (Q-(k-1))/Q$,

sendo que $Q = \sum \left[\frac{(O_j - E_j)^2}{V_j} \right]$.

Tamanho ótimo da informação (TOI)

O TOI é semelhante ao cálculo de tamanho de amostra realizado para um ECR, considerando-se para efeito de análise o risco relativo (RR) esperado, poder estatístico, nível de significância e taxa de eventos esperada no grupo controle. Como em uma metanálise os riscos de vieses são teoricamente maiores do que em um ensaio clínico individual, iremos adotar um $\alpha = 1\%$ e poder de 90%. A taxa de eventos do grupo controle é obtida da própria metanálise, dividindo o número total de eventos pelo número total de pacientes do grupo controle de todos os estudos. Iremos considerar um tamanho de efeito das intervenções de interesse de 25%.

O TOI é estimado através da fórmula $TOI = 4 \cdot (Z_{2\alpha} + Z_{2\beta})^2 \cdot v / \mu^2$, em que μ representa o efeito da intervenção e v sua variância (20).

Determinação do tamanho ótimo da informação com heterogeneidade (TOIH)

Tamanho ótimo da informação corrigido para heterogeneidade (TOIH) é definido como $TOIH = TOI/(1-I^2)$, baseado na inconsistência (I^2 de HIGGINS) encontrada em todos os estudos incluídos e TOI conforme descrito anteriormente. A inconsistência é obtida por fórmula $I^2 = (Q-(k-1))/Q$, sendo que $Q = \sum \left[\frac{(O_j - E_j)^2}{V_j} \right]$ com $k-1$ graus de liberdade, como proposto originalmente por HIGGINS *et al.* (21).

Fração da informação (FI) e limites de monitorização

O tamanho ótimo da informação é necessário para determinar a fração de informação (FI_i) para o tamanho da informação ganha com a inclusão dos primeiros i -ésimos ensaios incluídos, que é calculada pela fórmula $FI_i = (\Sigma n_i) / TOI$, em que Σn_i representa o total de participantes incluídos nos primeiros i -ésimos ensaios. Similarmente, o TOIH é necessário para calcular a fração da informação $FI_i = (\Sigma n_i) / TOIH$. O gráfico com os valores acumulados de Z (obtidos através da metanálise cumulativa de efeitos aleatórios) será construído com o valor de Z acumulado após a inclusão de cada um dos ensaios de acordo com a ordem de publicação. Os valores de Z obtidos pela metanálise cumulativa serão comparados aos limiares de análise sequencial estimados pelo método de LAN-DEMETS.

Softwares de Análise

Os dados serão analisados através dos softwares RevMan 5.0 (Cochrane Collaboration), STATA 9.0 e o TSA - Trial Sequential Analysis Viewer.

ASPECTOS ÉTICOS

Esta pesquisa utiliza dados secundários de ensaios clínicos randomizados previamente aprovados pelos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições que eles participaram, não havendo necessidade de avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFRGS/HCPA. A autoria dos dados dos estudos individuais pertence aos investigadores desses estudos, sendo que tal princípio será respeitado em todas as nossas análises.

CRONOGRAMA

	Dezembro		Janeiro		Fevereiro		Março	
	1 ^a quinz	2 ^a quinz	1 ^a quinz	2 ^a quinz	1 ^a quinz	2 ^a quinz	1 ^a quinz	2 ^a quinz
Revisão literatura	X							
Projeto	X							
Esboço artigo	X							
Defesa projeto		X						
Análise dos dados			X	X				
Discussão dos dados				X	X			
Dissertação				X	X	X		
Artigo				X	X	X		
Apresentação								X

ORÇAMENTO:

Os gastos estimados com materiais de escritório necessários para realizar este trabalho são em torno de R\$ 150,00.

Reference List

- (1) Lameire N, Van BW, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005 Jan 29;365(9457):417-30.
- (2) Singri N, Ahya SN, Levin ML. Acute renal failure. *JAMA* 2003 Feb 12;289(6):747-51.
- (3) Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000 Jan;11(1):177-82.
- (4) Fishbane S, Durham JH, Marzo K, Rudnick M. N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004 Feb;15(2):251-60.
- (5) Gleeson TG, Bulugahapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *AJR Am J Roentgenol* 2004 Dec;183(6):1673-89.
- (6) Maeder M, Klein M, Fehr T, Rickli H. Contrast nephropathy: review focusing on prevention. *J Am Coll Cardiol* 2004 Nov 2;44(9):1763-71.
- (7) Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ* 2005 May 24;172(11):1461-71.
- (8) Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int* 2005 Jul;68(1):14-22.
- (9) Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002 May 14;105(19):2259-64.
- (10) Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med* 2002 Oct 1;137(7):555-62.
- (11) Best PJ, Lennon R, Ting HH, Bell MR, Rihal CS, Holmes DR, et al. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2002 Apr 3;39(7):1113-9.

- (12) Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004 Oct 6;44(7):1393-9.
- (13) Nikolsky E, Aymong ED, Dangas G, Mehran R. Radiocontrast nephropathy: identifying the high-risk patient and the implications of exacerbating renal function. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4 Suppl 1:S7-S14.
- (14) Freeman RV, O'Donnell M, Share D, Meengs WL, Kline-Rogers E, Clark VL, et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 2002 Nov 15;90(10):1068-73.
- (15) Cochran ST, Wong WS, Roe DJ. Predicting angiography-induced acute renal function impairment: clinical risk model. *AJR Am J Roentgenol* 1983 Nov;141(5):1027-33.
- (16) Gruberg L, Mehran R, Dangas G, Mintz GS, Waksman R, Kent KM, et al. Acute renal failure requiring dialysis after percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001 Apr;52(4):409-16.
- (17) Marenzi G. Can contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention be accurately predicted with a risk score? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005 Feb;2(2):80-1.
- (18) Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, Campodonico J, De MM, Marana I, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004 Nov 2;44(9):1780-5.
- (19) Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK, Burns KE, Eggert CH, Briel M, et al. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *JAMA* 2005 Nov 2;294(17):2203-9.
- (20) Reboussin DM, DeMets DL, Kim KM, Lan KK. Computations for group sequential boundaries using the Lan-DeMets spending function method. *Control Clin Trials* 2000 Jun;21(3):190-207.
- (21) Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003 Sep 6;327(7414):557-60.