

**NEFROPATIA INDUZIDA POR CONTRASTE (NIC) EM
PACIENTES DA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA
ONCOLÓGICA SUBMETIDOS À TOMOGRAFIA
COMPUTADORIZADA**

JOÃO ITALO FORTALESA DE MELO

**Tese apresentada à Fundação Antônio Prudente
para a obtenção do título de Doutor em Ciências
Área de Concentração: Oncologia**

Orientador: Dr. Rubens Chojniak

**São Paulo
2018**

FICHA CATALOGRÁFICA
Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Melo, João Ítalo Fortalesa

**Nefropatia induzida por contraste (NIC), em pacientes da Unidade de
Terapia Intensiva oncológica, submetidos à tomografia computadorizada /**
João Ítalo Fortalesa de Melo- São Paulo, 2018.

68p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Rubens Chojniak

Descritores: 1. Nefropatias/induzido quimicamente/Kidney Diseases/
chemically induced. 2. Meios de Contraste/Contrast Media. 3. Unidades
de Terapia Intensiva/Intensive Care Units. 4. Tomografia Computadorizada por
 Raios X/Tomography, X-Ray Computed. 5. Insuficiência Renal/Renal
Insufficiency

DEDICATÓRIA

Dedico primeiramente a Deus, que me guiou aonde o improvável aconteceu. Dedico a minha família, aos meus pais. Dedico também à memória de Rejane Malina, mentora absoluta deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

A minha equipe de biomédicos que me fez chegar até aqui e ir mais além. Aos amigos que caminharam e caminham comigo. Ao meu orientador que me ensinou o que é ser um discípulo, pois de fato ele é um grande mestre.

RESUMO

Melo JIF. **Nefropatia induzida por contraste (NIC), em pacientes da unidade de terapia intensiva oncológica, submetidos à tomografia computadorizada.** São Paulo; 2018. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: a Nefropatia Induzida por Contraste (NIC) é atualmente uma das principais causas de insuficiência renal aguda (IRA), seja pela administração intra-arterial ou intravenosa do meio de contraste iodado (MCI). Existem ainda muitas dúvidas na literatura sobre a real condição que propicia a NIC e seus fatores predisponentes. Este estudo avalia a ocorrência da NIC em pacientes críticos oncológicos. **Objetivo:** avaliar a incidência de NIC na população de uma unidade de terapia intensiva oncológica. **Materiais e Métodos:** estudo prospectivo unicêntrico com um grupo de 79 pacientes internados na unidade de terapia intensiva (UTI) do A.C.Camargo Cancer Center, que foram submetidos ao exame de Tomografia Computadorizada (TC) utilizando uma injeção de MCI não iônico de baixa osmolaridade. A função renal foi avaliada pela dosagem sérica de Creatinina (79 pacientes) e Cistatina C (75 pacientes), antes e depois (72h) da administração do MCI. **Resultado:** nenhum paciente apresentou sinais clínicos de insuficiência renal após a administração do MCI. Dos 79 pacientes avaliados por dosagem sérica de Creatinina, apenas 1 (1,3%); IC (95%) = [0,03%; 6,9%] apresentou um aumento de pelo menos 0,5 mg/dl na dosagem realizada após a administração do MCI e 7 pacientes (8,9%); IC(95%) = [3,6%; 17,4%] apresentaram incremento de pelo menos 25%. Dos 75 pacientes avaliados com dosagem sérica de Cistatina C, 3 (4,0%); IC(95%) = [0,8%; 11,2%] tiveram um incremento na concentração do marcador de pelo menos 0,9 mg/dl e 17 (22,7%); IC(95%) = [13,8%; 33,8%] apresentaram incremento de pelo menos 10% na dosagem sérica da Cistatina C. **Conclusão:** O MCI de baixa osmolaridade é seguro para pacientes em unidade de terapia intensiva com baixas taxas de alteração nos marcadores de função renal.

SUMMARY

Melo JIF. [**Contrast-Induced Nephropathy (CIN) in patients from oncology intensive care unit, underwent CT scans**]. São Paulo; 2018. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Introduction: Contrast-Induced Nephropathy (CIN) is currently a major cause of acute renal failure (ARF), either by intra-arterial or intravenous administration of iodinated contrast medium (ICM). There are many doubts and gaps in the literature about the real condition that favors CIN, and its predisposing factors. This study evaluates the occurrence of CIN in critically ill oncologic patients. **Objective:** To evaluate the incidence of CIN in the population of a cancer intensive care. **Materials and Methods:** Single-center prospective study with a group of 79 patients admitted to the intensive care unit (ICU) of the A C Camargo Cancer Center who underwent examination Computed tomography (CT) using an injection of iodinated contrast nonionic low osmolarity, the renal function was evaluated by serum creatinine (79 patients) and Cystatin C (75 patients), both before and after (72 hours) of the administration of MCI. **Results:** No patient develop clinical signs of renal insufficiency. Of the 79 patients evaluated by serum creatinine, 1 (1.3%; 95% CI = [0.03%, 6.9%]) had an increase of at least 0.5 mg/dL in the dosage performed after administration of ICM and 7 patients (8.9%; 95% CI = [3.6%, 17.4%]) showed an increase of at least 25% in serum creatinine after administration of ICM. Of the 75 evaluable patients with serum Cystatin C, 3 (4.0%; 95% CI = [0.8%- 11.2%]) had an increase of at least 0.9 mg/dL in the dosage performed after the administration of ICM and 17 (22.7%; 95% CI [13.8%, 33.8%]) showed an increase of at least 10% of the serum Cystatin after administration of ICM. **Conclusion:** The low osmolarity is safe for MCI patients in intensive care with low rates of change in markers of renal function.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Distribuição dos tumores por sítio anatômico.	30
Figura 2	Boxplot comparando os valores de Creatinina pré e pós contraste.....	35
Figura 3	Boxplot comparando os valores de Cistatina C pré e pós contraste.....	35
Figura 4	Boxplot comparando os valores de Clearance Estimado: MDRD pré e pós contraste.....	36
Figura 5	Boxplot comparando os valores de Clearance estimado: Cockcroft-Gault pré e pós contraste.	36
Figura 6	Boxplot comparando os valores de Larson pré e pós contraste.	37
Figura 7	Coefficiente de correlação de Spearman da creatinina sérica com idade, IMC, tempo de coleta e volume injetado.	40
Figura 8	Coefficiente de correlação de Spearman da Cistatina C com idade, IMC, tempo de coleta e volume injetado.	41
Figura 9	Coefficiente de correlação de Spearman da estimativa MDRD com idade, IMC, tempo de coleta e volume injetado.	42
Figura 10	Coefficiente de correlação de Spearman da estimativa por Cockcroft - Gault com idade, IMC, tempo de coleta e volume injetado.....	43

Figura 11	Coeficiente de correlação de Spearman com a estimativa de Larson com idade, IMC, tempo de coleta e volume injetado.	44
Figura 12	Boxplot da diferença entre pós e pré contraste de Creatinina por grupos.	45
Figura 13	Boxplot da diferença entre pós e pré contraste de Cistatina C.	46
Figura 14	Boxplot da diferença entre pós e pré contraste de MDRD por grupo.	46
Figura 15	Boxplot da diferença entre pós e pré contraste de Cockcroft-Gault por grupos.	46
Figura 16	Boxplot da diferença entre pós e pré contraste de Larson por grupo.	47
Figura 17	Boxplot da diferença entre pós e pré contraste de Creatinina por grupos.	48
Figura 18	Boxplot da diferença entre pós e pré contraste de Cistatina C.	48
Figura 19	Boxplot da diferença entre pós e pré contraste de MDRD por grupo.	48
Figura 20	Boxplot da diferença entre pós e pré contraste de Cockcroft-Gault por grupo.	49
Figura 21	Boxplot da diferença entre pós e pré contraste de Larson por grupo.	49
Figura 22	Boxplot da diferença entre pós e pré contraste de Creatinina por grupos.	50

Figura 23	Boxplot da diferença entre pós e pré contraste de Cistatina C.	50
Figura 24	Boxplot da diferença entre pós e pré contraste de MDRD por grupo.	51
Figura 25	Boxplot da diferença entre pós e pré contraste de Cockcroft-Gault por grupo.	51
Figura 26	Boxplot da diferença entre pós e pré contraste de Larson por grupo.	51

LISTA DE QUADRO TABELAS

Quadro 1	Diretrizes práticas para doença renal crônica: avaliação, classificação e estratificação.....	7
Tabela 1	Distribuição em frequência e porcentagem das variáveis demográficas e clínicas.	29
Tabela 2	Estatísticas descritivas dos testes pré e pós contraste e resultado (p-valor) da comparação entre os tempos (teste de Wilcoxon).....	32
Tabela 3	Variação das alterações observadas entre o pré e o pós nos dois marcadores.....	32
Tabela 4	Variações nas dosagens séricas de Creatinina e Cistatina C antes e após a administração de MCI.....	34
Tabela 5	Valores estimados da TFG antes e após a administração do MCI (teste de Wilcoxon).....	34
Tabela 6	Variação da estimativa da TFG pré e pós-contraste.....	35
Tabela 7	Frequência e porcentagem de pacientes em cada um dos estágios da TFG segundo MDRD no pré e pós contraste.....	37
Tabela 8	Frequência e porcentagem de pacientes em cada um dos estágios da TFG segundo Cockcroft & Gault no pré e pós contraste.....	38
Tabela 9	Frequência e porcentagem de pacientes em cada um dos estágios da TFG segundo Larson no pré e pós contraste.....	39

Tabela 10	Estatísticas descritivas da diferença entre pós e pré contraste e resultado (p-valor) da comparação entre os grupos.....	45
Tabela 11	Estatísticas descritivas da diferença entre pós e pré contraste e resultado (p-valor) da comparação entre os grupos submetidos ou não à quimioterapia.	47
Tabela 12	Estatísticas descritivas da diferença entre pós e pré contraste e resultado (p-valor) da comparação entre os grupos.....	50

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACR	Colégio Americano de Radiologia
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Humana
APACHE	Avaliação aguda da fisiologia e da saúde crônica
Ca²⁺	Íon Cálcio
Crs	Creatinina Sérica
Cist	Cistatina C
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DRC	Doença Renal Crônica
ESUR	Sociedade Europeia de Radiologia Urogenital
IC	Intervalo de Confiança
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IRA	Insuficiência Renal Aguda
MCI	Meio de Contraste Iodado
MDRD	Modificação da dieta na doença renal
NIC	Nefropatia Induzida por Contraste
NKF	Fundação Nacional do Rim
O²	Oxigênio
SAPS	Pontuação de fisiologia aguda simplificada
SOFA	Avaliação sequencial de falha orgânica
TC	Tomografia Computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
UTIO	Unidade de Terapia Intensiva Oncológica

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Função renal.....	3
1.1.1	Creatinina sérica.....	3
1.1.2	Cistatina C.....	4
1.1.3	Clearence Estimado.....	6
1.2	Fisiopatologia da NIC.....	9
1.3	Fatores de risco para a NIC.....	11
1.4	NIC em pacientes na Unidade de Terapia Intensiva Oncológica (UTIO).....	12
2	OBJETIVOS	18
2.1	Objetivo Principal.....	18
2.2	Objetivos Específicos.....	18
3	MATERIAIS E MÉTODOS	19
3.1	Desenho do Estudo.....	19
3.2	Aspectos Éticos.....	19
3.3	População do Estudo.....	20
3.4	Critérios de Inclusão.....	20
3.5	Critérios de Exclusão.....	20
3.6	Metodologia.....	21
3.7	Meio de Contraste.....	24
3.8	Análise da Função Renal.....	24
4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	25
4.1	Estatística Descritiva.....	25
4.2	Estatística Interferencial.....	25
5	RESULTADOS	27
5.1	Variáveis demográficas e clínicas.....	27
5.2	Variáveis do Exame de TC e utilização do meio de Contraste Iodado30	
5.3	Dosagens séricas de creatinina e cistatina C antes	

	e após a administração de MCI.....	31
5.4	Variação dosagens séricas de creatinina e cistatina c antes e após a administração de MCI e taxas de NIC	32
5.5	Taxas de Filtração Glomerular antes e após a administração de MCI	34
5.6	Correlação da variação dos marcadores de função renal e, variáveis demográficas, clínicas, momento da dosagem e o volume administrado do MCI	39
5.6.1	Idade, IMC e volume de contraste iodado	39
5.6.2	Correlação da variação dos marcadores de função renal e a presença de diabetes.....	43
5.6.3	Correlação da variação dos marcadores de função renal e a exposição a quimioterapia.....	47
5.6.4	Correlação da variação dos marcadores de função renal e a estadio clínico oncológico.....	49
6	DISCUSSÃO.....	52
6.1	Clearance estimado: MDRD, COCKROFT - Gault e Cistatina C Larsson	58
7	CONCLUSÃO	60
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	61

ANEXO

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética Médica-CEP

APÊNDICES

Apêndice 1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido TCLE- Versão 2.0

Apêndice 2 Ficha de Coleta de dados

Apêndice 3 Manual de Meios de Contraste - Iodado e Gadolínio

1 INTRODUÇÃO

A alta exposição ao contraste iodado demanda muito cuidado por parte de todos os profissionais envolvidos, pelo risco de ocorrência da Nefropatia Induzida por Contraste (NIC) (MCCULLOUGH 2008).

A incidência de NIC é ainda pouco compreendida. Conforme a *American College of Radiology*, a NIC é definida pelo comprometimento da função renal nas primeiras 48 a 72 horas seguintes à infusão intravenosa, na ausência de causa alternativa, caracterizado pelo aumento da creatinina sérica superior a 25% ou 44.2 μ mol/L (0,5mg/L) (STACUL et al. 2011; American College of Radiology-ACR 2012; GEENEN et al. 2013; NG et. 2018).

Na unidade de terapia intensiva (UTI) a incidência de insuficiência renal aguda (IRA) aumentou na última década, tanto pelo envelhecimento da população, bem como pelo melhor reconhecimento da doença, que levou a padronização de diretrizes consensuais. Atualmente a incidência da doença varia entre 20% a 50%, com maior prevalência entre pacientes com sepse. Entretanto, a IRA induzida por contraste varia entre 11,5% a 19%, com risco de mortalidade entre 13,1% e 35,9% (CASE et al. 2013).

Entre os pacientes com câncer, a incidência de efeitos adversos decorrentes da administração intravascular de contraste ionizado é entre 0,02% e 0,04%. Entre esses efeitos incluem: insuficiência renal, parada cardíaca e respiratória, convulsão e perda de consciência (NG et. 2018).

Independentemente da causa, os pacientes com câncer que desenvolvem

insuficiência renal podem ter pior prognóstico e sobrevida. A ocorrência de NIC se mostrou diretamente proporcional ao aumento de morbidade, permanência hospitalar, custos diretos e indiretos nos cuidados com a saúde dos acometidos e mortalidade. Porém, a NIC é geralmente leve, com picos de alterações entre dois e três dias, retornando à função renal normal dentre uma a três semanas (VAN DER MOLEN et al. 2018).

Atualmente, acredita-se que o risco de NIC seja superestimado; um estudo de metanálise com 19.000 pacientes que receberam infusão venosa de contraste iodado, identificou uma incidência de 6,4% de nefropatia pós contraste e destes, apenas um paciente persistiu com declínio da função renal por dois meses (VAN DER MOLEN et al. 2018).

Dependendo do tipo de estudo e da definição dada à IRA, a incidência relatada de NIC pode ainda variar entre 1% a 20% e, recentemente estes dados vêm sendo questionados porque parte dos poucos estudos encontrados não incluíram um grupo controle de pacientes que não foram expostos ao material de contraste (MC DONALD et al. 2017).

MC DONALD et al. (2017) compararam, em estudo retrospectivo, realizado com 6.877 pacientes internados em terapia intensiva, nos Estados Unidos, a incidência de IRA e mortalidade entre os pacientes submetidos e os não submetidos a infusão de contraste para realização de tomografia computadorizada.

O grupo foi subdividido em “alto risco” (TFG igual ou inferior a 40 ml/min/1,73 m²) e “baixo risco” (TFG superior a 40 ml/min/1,73 m²). Do total de pacientes (4351 contraste, 2526 não contraste), a maioria que recebeu contraste fazia parte do grupo de baixo risco (77%) (MC DONALD et al. 2017).

O resultado apontou que as variáveis estudadas (IRA no período de 24h à 72h após o exame de TC, diálise emergente e mortalidade 30 dias após a realização do exame) não foram significativamente maiores entre o grupo contraste *versus* não contraste, para os pacientes de baixo risco e, portanto, não houve associação entre o risco de NIC em pacientes sem lesão renal e também não foi considerado risco de diálise ou mortalidade a curto prazo (MC DONALD et al. 2017).

Além disso, estudos sugerem que a insuficiência renal possa ser erroneamente atribuída ao uso de contraste iodado. Procedimentos realizados através do uso de cateteres podem estar associados a instabilidade hemodinâmica por embolização de trombos nas artérias renais. Desta forma, estes eventos podem ocasionar uma IRA pós-intervenção e serem, frequentemente, correlacionados com a NIC (VAN DER MOLEN et al. 2018).

1.1 FUNÇÃO RENAL

1.1.1 Creatinina Sérica

A função renal é tipicamente avaliada por um marcador sérico chamado creatinina (Cr_s). A creatinina é um composto endógeno produzido principalmente pelo catabolismo muscular e liberado no sangue. A concentração de creatinina no soro é medida em $\mu\text{mol/l}$ ou mg/dL (para creatinina, $\mu\text{mol/l} = \text{mg/dL} \times 88,4$) e determinada pela taxa que está sendo secretada. Esse conceito tem sido utilizado como medida para avaliação da função renal há mais de 40 anos (SHEMESH et al. 1985; PERRONE et al. 1992; SWAN 1997; LEVEY et al. 2003; National Kidney Foundation 2012).

O valor da concentração de Crs é utilizada para o diagnóstico, monitoramento e estadiamento da doença renal e, constitui um importante biomarcador, utilizado em escala mundial. Porém, limitações são apontadas pois o marcador tem excreção extra renal, secreção tubular, e sua taxa de produção é afetada pela massa corpórea, massa muscular, dieta, drogas, idade e sexo. Estudos apontam que a Crs deve, então, ser interpretada com cuidado na prática clínica e associada com outros parâmetros, inclusive clínicos (SHEMESH et al. 1985; PERRONE et al. 1992; SWAN 1997; LEVEY et al. 2003; National Kidney Foundation 2012).

A eficácia da Crs como marcador fidedigno do déficit de função renal tem sido muito questionada. Shemesh et al. (1985) já demonstraram em seu estudo que os níveis de Cr permaneceram normais em uma gama de pacientes com TFG altamente prejudicada, questionando a viabilidade do diagnóstico da lesão renal utilizando a avaliação da Crs. Este achado questionou o valor diagnóstico e preditivo da Crs, indicando que a concentração de Crs só se elevaria se mais de 50% da TFG tivesse sido perdida (SWAN 1997).

Entre os pacientes com a função renal normal, os limites de Crs são de 0,6 a 1,5mg/dL (70 a 115 $\mu\text{mol/l}$). Valores de Crs entre 1,5 e 2,0 mg/dL (133 a 177 $\mu\text{mol/l}$) ou superiores indicam alterações na função renal (LEVEY et al. 2003; National Kidney Foundation 2012).

1.1.2 Cistatina C

A Cistatina C (Cist) é uma proteína pertencente à família das proteínas inibidoras de cisteínas proteinases, também denominadas de superfamília das cistatinas. A Cist é constituída estruturalmente por cerca de 120 aminoácidos, tendo

assim baixo peso molecular (~13 kDa). É uma proteína básica, não glicosada, que tem em sua cadeia duas pontes de enxofre. A Cist apresenta carga positiva no pH fisiológico e ponto isoelétrico de 9,3 (WHITE et al. 2011; ADIYANTI e LOHO 2012).

Considera-se o uso da Cist como um marcador relativamente antigo para a função renal, porém apenas recentemente o seu uso está sendo avaliado sistematicamente em rotinas laboratoriais. As atribuições mais relevantes da Cist, como marcador bioquímico confiável na avaliação da TFG, consiste em seu pequeno tamanho e alto ponto isoelétrico, que possibilitam que esta proteína seja filtrada com facilidade através da membrana glomerular, sendo reabsorvida no túbulo proximal em uma proporção significativa e então, catabolizada quase que totalmente neste sítio (TAKEUCHI et al. 2011; HAN et al. 2012).

Não há descrições de vias não renais capazes de eliminar a Cist e fatores como processos inflamatórios e infecciosos não alteram os níveis desta proteína, que dependem essencialmente da TFG. O aumento dos níveis de Cist durante a evolução de doenças malignas e na ausência de alterações da função renal foi observado, sugerindo que o aumento da síntese desta proteína também seja induzido por estes processos patológicos (HAN et al. 2012).

Entretanto, não se observou alteração nos níveis séricos de Cist em pacientes com doenças proliferativas de origem hematológica, quando os níveis desta proteína foram comparados com os marcadores beta-2-microglobulina e a razão beta-2-microglobulina/ Cist. Os níveis séricos de Cist não são afetados pela massa muscular e alteram-se muito pouco com a idade, sendo um ponto vantajoso em relação a mensuração de valores de Crs (DHARNIDHARKA et al. 2002; PEI et al. 2012).

Por ser absorvida e catabolizada quase completamente, a Cist está presente em baixas concentrações na urina. No soro é encontrada em indivíduos saudáveis em uma concentração média de 0,9 mg/L, sendo que no Líquido Encéfalo Raquidiano (LRC) apresenta valores maiores, tanto em adultos como em crianças menores de um ano de idade, devido à presença de células especializadas, que produzem grandes quantidades desta proteína, no sistema nervoso central (DHARNIDHARKA et al. 2002; ADIYANTI e LOHO 2012).

Em adultos, o valor de referência médio é de 0,9 mg/L, podendo variar entre 0,6 a 1,0 mg/L. Para diagnóstico da NIC considera-se um aumento de 10% neste valor, como sugerido por estudos recentes (BRIGUORI et al. 2010; FORTALESA MELO et al. 2015). Para a determinação da Cist utilizam-se métodos imunológicos precisos, baseados em nefelometria ou turbidimetria, hoje totalmente automatizados.

1.1.3 Clearance Estimado

A função renal é definida pela TFG, que é a medida da depuração do volume de sangue/plasma filtrado livremente pelos glomérulos, por minuto, e que não sofre reabsorção e secreção tubular. A estimativa da TFG é feita através de equações que se ajustam de acordo com a idade, gênero, massa corpórea e etnia, conforme a classificação de doença renal crônica (DRC) descrita por um grupo de trabalho da *National Kidney Foundation* (NKF) (BRITO et al. 2016).

A medida da TFG é considerada como a mais sensível e específica para avaliação de alterações na função renal. Expressa em mL/min/1,73m², é utilizada para a classificação da Doença Renal Crônica, que se divide em estágios: (1) ≥ 90 ; (2) entre 60 a 89; (3) 30 a 59; (4) 15 a 29; (5) < 15 mL/min/1,73 m² ou diálise (Quadro 1)

(BRITO et al. 2016).

Quadro 1 - Diretrizes práticas para doença renal crônica: avaliação, classificação e estratificação.

Estágio	Descrição	GFR (ml/min/1.73m ²)
1	Dano renal com TFG normal ou aumentada	≥ 90
2	Diminuição leve na TFG	60-89
3	Diminuição moderada na TFG	30-59
4	Diminuição severa na TFG	15-29
5	Falência renal	< 15 ou diálise

A Crs e o clearance de creatinina são métodos de avaliação da função renal, entretanto são metodologias específicas que têm sensibilidade muito baixa em virtude de sua concentração ser influenciada por fatores não são relacionados à filtração glomerular propriamente dita. No caso de pacientes com massa muscular reduzida, ingestão aumentada de proteínas, em indivíduos subnutridos ou usuários de drogas que interferem na secreção tubular da creatinina, temos que considerar variações na técnica de dosagem utilizada pelo laboratório. O nível de Crs não se eleva significativamente até que a TFG sofra uma redução menor que 50% dos valores normais (SHEMESH et al. 1985; SWAN 1997; LEVEY et al. 2007).

Embora o marcador ideal para a medição da TFG seja a depuração de marcadores exógenos, como o uso da inulina, sua utilização é inviável em estudos experimentais, com a mesma acurácia como ¹²⁵I-iotalomato, o ^{99m}Tecnécio (Tc) DTPA e o ⁵¹Cromo (Cr) EDTA. Estes últimos utilizam material radioativo e possuem custo elevado, não podendo ser utilizados em rotinas diagnósticas com objetivo de rastreamento de dano renal (ROBERT et al. 2012; CHUNG et al. 2013; XIE et al.

2013).

A depuração da creatinina endógena é limitada pelos erros que podem acontecer durante o processo de coleta, mas ainda assim é muito utilizada na prática clínica. Por todas essas dificuldades, diversas fórmulas ou equações foram desenvolvidas para estimar a TFG, tendo como base os valores de Cr e outras variáveis, sendo a mais utilizada em adultos a de Cockcroft-Gault (COCKCROFT e GAULT 1976).

Outra fórmula desenvolvida mais recentemente, a partir dos resultados do estudo *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)*, estima a TFG como a mais fidedigna em pacientes com insuficiência renal crônica. Após a observação de outros estudos, essa fórmula foi simplificada, onde se excluíram as variáveis albumina e ureia sérica (equação com quatro variáveis) (LEVEY et al. 1999, 2006). A eficácia destas fórmulas, comparada ao ¹²⁵I-otalamato (padrão ouro), foi considerada alta (LEVEY et al. 1999).

Embora as equações de Cockcroft-Gault e a do estudo MDRD já tenham sido validadas, elas devem ser usadas com precaução em certos subgrupos de pacientes, como crianças, idosos, desnutridos, gestantes, pacientes com doença hepática, receptores de transplante renal e ainda os oncológicos. Estudos direcionados a esses tipos de pacientes são escassos e necessários, particularmente para comparação dos diversos métodos que avaliam a TFG nestes casos (HALLAN et al. 2004; LEVEY et al. 2006).

A TFG também foi estimada pela fórmula de Larsson, que utiliza a dosagem da concentração de Cist em substituição a da Crs, a fim de correlacionar os valores das equações de Cockcroft-Gault e MDRD. O propósito da introdução das equações

neste estudo ocorreu pelo fato de as estimativas que utilizam a avaliação da creatinina sofrerem das mesmas variações que o próprio marcador possui. Portanto, correlacioná-las com a equação utilizando Cist poderia então fornecer informações mais valiosas (COLL et al. 2000; HALLAN et al. 2004; LARSSON et al. 2004; FELICIO et al. 2009; LIU et al. 2013).

1.2 FISIOPATOLOGIA DA NIC

Quando ocorre a injeção do MCI, ele é rapidamente distribuído no sistema intravascular e difundido por meio dos fluidos extracelulares, ou seja, o MCI tem uma biodisponibilidade muito curta. Em média, o tempo necessário para que o MCI seja distribuído uniformemente sobre os tecidos é de dois a 30 min. O MCI não é metabolizado no corpo humano e é eliminado rapidamente por via renal, por meio de filtração glomerular. Vias alternativas de eliminação, como a biliar e via fecal são lentas. O organismo leva cerca de uma a duas horas para eliminar cerca de 50% do volume de MCI injetado no corpo. Em pacientes com função renal normal, aproximadamente 100% do MCI é excretado nas primeiras 24 horas pós administração. Em pacientes com a alteração da função renal a eliminação pode ocorrer em período superior às 40 horas. A ligação com as proteínas do plasma ocorre aproximadamente entre 1% a 3% da dose de MCI (GEENEN et al. 2013).

Caso necessário, a hemodiálise e a diálise peritoneal têm sido descritas como eficientes para a remoção do MCI (MORCOS e THOMSEN 2003; GEENEN et al. 2013).

A NIC causa alterações hemodinâmicas, como a vasoconstrição na medula renal, causando hipóxia e liberação de vasodilatadores, como a Prostaglandina E₂, Dopamina, a Adenosina e o Óxido Nítrico, que causam vasodilatação na medula renal, e liberação de vasoconstritores, como a Vasopressina, Angiotensina 2 e a Endotelina. Assim, ocorre um desequilíbrio entre os mediadores de vasoconstrição e vasodilatação. O mecanismo de hipóxia medular é uma combinação entre o declínio do fluxo sanguíneo na microcirculação regional e o aumento da demanda de oxigênio pelas células tubulares e ocorre pelo aumento da reabsorção do sódio. A injeção de MCI induz ao aumento transitório do fluxo de plasma renal, da filtração glomerular e do fluxo urinário (BREZIS e ROSEN 1995; PALLONE et al. 2003; KATZBERG 2005; HEYMAN et al. 2005, 2008; SENDESKI et al. 2009).

Consequentemente, há uma elevação da formação de espécies reativas de oxigênio, os radicais livres, como o Ânion Superóxido (O²⁻) e o radical Hidroxila (HO²), levando a um estresse oxidativo e um desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes, favorecendo os oxidantes. O mecanismo do aumento da formação das espécies reativas de oxigênio são complexos e ainda pouco compreendidos (HEYMAN et al. 1999 e HEYMAN et al. 2010).

Em síntese o MCI eleva os níveis intracelulares de radicais livres causando efeitos citotóxicos nas células glomerulares que, consequentemente, às induzem a uma apoptose (HALLER e HIZOH 2004). Demais efeitos do MCI sobre as células tubulares têm sido descritos, incluindo a redistribuição de proteínas da membrana, redução de Ca²⁺ extracelular, a fragmentação do DNA, interrupção de junções intercelulares, a redução da proliferação celular, a apoptose e a alteração da função

mitocondrial (BERG 2000; HALLER e HIZOH 2004; PERSSON e TEPEL 2006; GEENEN et al. 2013).

1.3 FATORES DE RISCO PARA A NIC

Segundo os *Guidelines* da *European Society Urology Radiology* (ESUR) e do *American College of Radiology* (ACR), recomenda-se a dosagem de creatinina pré administração de MIC para pacientes de riscos, conforme citados a seguir:

- **ESUR**
- Idade >70 anos;
- História de doença renal, câncer renal, proteinúria, diabetes mellitus, hipertensão arterial e gota;
- Injeção de MCI intra-arterial;
- Uso de drogas nefrotóxicas: Ciclosporina, Cisplatina, Aminoglicosídeos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINES).

ACR

- Idade > 60 anos
- História de doença renal, câncer, cirurgia ou transplante de renal, rim único, diálise, história de hipertensão exigindo uso de tratamento medicamentoso, diabetes mellitus e uso de metformina.

1.4 NIC EM PACIENTES NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA ONCOLÓGICA (UTIO)

A UTIO constitui um local estratégico de extrema importância no meio hospitalar, sendo parte indispensável no plano de atenção aos pacientes com câncer, que tem seu estado geral agravado por complicações relativas à doença, por cirurgias de grande porte, geralmente para ressecção tumoral e por tratamentos sistêmicos tóxicos, utilizando drogas anticâncer, radioterapia e transplantes de órgãos, tecidos ou de medula (SAFDAR e ARMSTRONG 2001).

Historicamente, havia um receio quanto a internação de pacientes oncológicos em UTI, mesmo para pacientes sem limitações terapêuticas. No entanto, um estudo prospectivo verificou que 20% dos pacientes não internados em UTI, por serem considerados não elegíveis (estáveis), evoluíram a óbito no hospital, e dos pacientes não internados em UTI, por serem considerados graves demais para se beneficiarem deste recurso, 26% apresentaram sobrevida em 30 dias e 17% em 180 dias (FISHER et al. 2016).

Uma revisão sistemática, incluindo 48 artigos, evidenciou que a mortalidade entre os pacientes com tumores sólidos admitidos em UTI varia entre 4,8% a 85%, enquanto a mortalidade hospitalar foi varia entre 4,6% a 76,8%. Os estudos apresentaram diferentes tipos de população, tumor primário, UTI (ITU especializada ou UTI geral) e duração de seguimento do estudo e, portanto, resultados bastante discrepantes (FISHER et al. 2016).

Desta forma, FISHER et al. (2016) realizaram um estudo retrospectivo com 300 pacientes, atendidos entre 2008 e 2012, na UTI de um hospital escola da

Inglaterra, com objetivo de determinar os resultados da admissão de pacientes com tumores sólidos em 180 dias.

Este estudo verificou que 69% dos pacientes sobreviveram durante o período de internação em UTI e a sobrevida em 180 dias foi de 48%, sendo que a presença de metástase e valores alto do índice *Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II* (APACHE II) foram fatores de risco independentes para a redução de sobrevivência (FISHER et al. 2016).

O resultado de sobrevivência foi maior em pacientes sem relato de insuficiência de órgãos durante a admissão na UTI, o que pode ser consequência do reconhecimento precoce e tratamento de complicações antes do início da disfunção de múltiplos órgãos (FISHER et al. 2016).

Geralmente, os pacientes que mais se beneficiam da internação em UTI são os admitidos para cuidados pós-operatórios, para administração de quimioterápicos ou agentes imunomoduladores e para controle da lise tumoral. Desta forma, o câncer, por si só, não deve ser motivo para recusa de internação em UTI (FISHER et al.2016).

Atualmente, estudos indicam que os resultados para pacientes com câncer admitidos em UTI vêm aumentando significativamente. Portanto, este recurso é considerado apropriado e sua a incidência varia entre 13,5% e 21,5%. Os resultados para admissão destes pacientes em UTI estão relacionados com o tipo de internação e, o planejamento cirúrgico ou admissão não planejada cursam com melhor e pior prognóstico, respectivamente (MONIQUE et al. 2015).

Desta forma, o desafio agora é identificar os pacientes que se beneficiarão com este recurso, evitando o prolongamento do sofrimento através do uso de tratamentos fúteis e expectativas irreais no final de vida (FISHER et al. 2016).

A avaliação da gravidade de um paciente em uma UTI é quantificada e qualificada por escores de risco, mundialmente aceitos e utilizados para a avaliação da gravidade da doença através de sistemas de pontuação que foram desenvolvidos levando em conta a prestação de cuidados, de maneira a fornecer de forma mais efetiva uma previsão de resultados ou desfechos dos tratamentos e prognóstico de grupos de pacientes críticos internados nessas unidades. Um desses escores é o *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) (VINCENT et al. 1998, 2000). Esse escore foi criado no intuito de registrar as possíveis variações do processo de disfunção ou falência orgânica ao longo do tempo. De forma mais direta, ele quantifica, diariamente, em que grau se encontra esta disfunção, em cada órgão (MINNE et al. 2008; NAMENDYS-SILVA et al. 2009; VANDIJCK et al. 2008; DOERR et al. 2011).

Outro escore é o *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS) criado para simplificar o escore APACHE. O SAPS é um escore que calcula a probabilidade ou o risco de mortalidade de um paciente levando em consideração variáveis como: idade, temperatura, marcadores bioquímicos, estado geral do paciente durante a admissão, presença da Síndrome da Imunodeficiência Humana (SIDA), câncer metastático ou doença hematológica maligna, utilizando os piores valores nas últimas 24 horas. O SAPS utiliza porcentagens de risco de mortalidade, que variam entre 0% e 80%, sendo assim, quanto maior o valor do SAPS maior o risco de mortalidade. O escore

não é aplicado para pacientes menores de 18 anos de idade, pacientes queimados ou submetidos a cirurgias cardíacas (LE et al. 1993, 2014, 1984; MORENO et al. 2005).

Soares et al. (2010) realizaram um estudo de coorte multicêntrico, prospectivo, envolvendo 28 UTIs no Brasil, com 5.385 pacientes admitidos, onde 1.157 (21.5%), eram pacientes oncológicos. O objetivo do estudo foi avaliar as características e os desfechos do paciente oncológico admitidos em UTI.

A idade dos pacientes variou entre 15,4 e 61,7 anos, 351 (49%) pacientes eram do sexo feminino e 667 (93%) eram portadores de tumores sólidos, dos quais podemos destacar: tumores gastrointestinais, pulmonares, urogenitais, de cabeça e pescoço, pancreáticos, hepáticos e biliares, da mama, ginecológicos e do sistema nervoso central. Entre os tipos de tumores, 473 (66%) eram tumores com acometimento loco regionais, 194 (27%) tinham metástases a distância e apenas 50 (7%) eram tumores hematológicos, como os Linfomas não Hodgkin, Leucemias agudas e Mieloma Múltiplo (SOARES et al. 2010).

Do total de pacientes inclusos no estudo, 484 (68%) receberam tratamento cirúrgico, 290 (40%) haviam sido tratados com uso de drogas anticâncer, 158 (22%) foram submetidos à radioterapia, 11 (2%) fizeram transplante de medula óssea e 512 (71%) apresentavam comorbidades (entre as mais frequentes: Diabetes Mellitus, Hipertensão Arterial, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e Doença Coronariana Crônica) (SOARES et al. 2010).

O resultado do estudo apontou que 25 (4%) pacientes haviam sido dialisados, 190 (27%) utilizaram ventilação mecânica, 72 (10%) foram considerados fora de possibilidades para investimento avançado e a taxa de mortalidade em todo o grupo foi de 21% (15 pacientes) (SOARES et al. 2010).

Considerando que a maioria dos pacientes em UTIO estão debilitados e os fatores de risco de mortalidade são uma constante, quando falamos em administração de MCI nesses pacientes, a segurança desses procedimentos é questionada.

Rashid et al. (2009) avaliaram a incidência de NIC em pacientes da UTIO. Dos 509 pacientes estudados, que realizaram tomografia computadorizada (TC), 139 (27,3%) receberam injeção intravenosa de MCI e 16 (11,5%) desenvolveram NIC (11,5%). A incidência de mortalidade nos pacientes acometidos pela NIC foi de 13%. Mais de 70% desses pacientes tinham dois ou mais fatores de risco, sendo o a idade o mais significativamente associado ao desenvolvimento de NIC (RASHID et al. 2019).

Cicin et al. (2014) pesquisaram 90 pacientes com câncer, adultos e hospitalizados, submetidos a TC com contraste, com o objetivo de determinar a frequência e possíveis fatores de riscos relacionados a NIC.

A incidência de NIC foi de 20% (18 pacientes), sendo desenvolvida em 25,5% dos pacientes que receberam quimioterapia *versus* 11% dos pacientes que não receberam ($p=0,1$). A incidência foi maior em pacientes que foram submetidos a TC nos 45 dias seguintes à última quimioterapia ($p=0,005$) e este foi considerado um fator independente de risco ($p=0,017$), aumentando em 4,5 vezes a probabilidade de desenvolvimento da doença (CICIN et al. 2014).

HONG et al. (2016) desenvolveram um estudo para mensurar a incidência e fatores preditores da NIC em 820 pacientes com câncer, com a função renal preservada, submetidos a TC com contraste (entre o período de 2014 e 2015) e a incidência de NIC foi de 8%. Destes pacientes, 5 (0,6%) evoluíram a óbito durante a permanência hospitalar, porém apenas 1 (0,1%) teve a morte correlacionada à

falência renal. A hipertensão, cirrose hepática, desidratação e carcinomatose peritoneal, pós realização do exame, foram considerados fatores predisponentes (HONG et al. 2016).

Devido ao paciente oncológico internado em unidade de terapia intensiva, invariavelmente apresentar múltiplas comorbidades, ter estado geral comprometido pelo caráter consumptivo da doença, ser submetido a tratamentos agressivos, alguns deles com potencial de impacto na função renal, e necessitarem de múltiplos exames com a administração de MCI, consideramos importante analisar a incidência de NIC nesses pacientes, tratados no hospital do A. C. Camargo Cancer Center, com o intuito de aprimorar os protocolos específicos para indicação e otimização do uso de MCI nesta população.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- 1 Avaliar a incidência de nefropatia induzida por contraste (NIC) em pacientes da internados na UTIO e submetidos à tomografia computadorizada com a administração venosa de meios de contraste iodado não iônico de baixa osmolaridade.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1 Avaliar as variações da concentração de Creatinina e Cistatina C séricas antes e após a administração de MCI em pacientes internados na UTIO e a ocorrência de NIC nesta população.
- 2 Avaliar as variações da TFG clearance estimada dos pacientes antes e após a administração dos MCI nesta população
- 3 Correlacionar aspectos demográficos, clínicos e oncológicos específicos à ocorrência de NIC nesta população.

3 MATERIAIS E METODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo coorte, prospectivo, analítico e unicêntrico desenvolvido nos Departamento de Terapia Intensiva e Imagem do A.C.Camargo Cancer Center.

3.2 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do A.C.Camargo Cancer Center/Fundação Antônio Prudente (Anexo 1).

Todos os participantes do estudo concordaram em participar e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) – Apêndice 1.

Os exames foram realizados de acordo com a rotina do departamento de imagem, obedecendo aos critérios dos protocolos de segurança de administração de meios de contraste do departamento (Apêndice 3), sem custos ou riscos adicionais relacionados ao uso do MCI para a realização deste estudo. Não foi realizado exame de TC ou administração de MCI somente para os fins dessa pesquisa.

3.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram selecionados pacientes de qualquer idade e sexo, internados nas Unidades de Terapia Intensiva do A.C.Camargo Cancer Center, com diagnóstico de doença oncológica e que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão do estudo.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Internação na UTIO do A. C. Camargo Cancer Center;
- Diagnóstico de Câncer;
- Indicação médica para realização de exame de TC com o uso de meios de contraste intravascular;
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) fornecido pelo paciente ou responsável legal.

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes submetido à nefrectomia bilateral radical;
- Pacientes que realizaram, na mesma semana, mais de uma TC ou outro exame com administração MCI ou Gadolínio, no caso da ressonância magnética (RM);
- Pacientes que não atendessem aos critérios para injeção do MCI, conforme protocolo do serviço.

3.6 METODOLOGIA

Os pacientes recrutados para o estudo tiveram a função renal avaliada pela dosagem de Cr e Cist, tanto no período pré-contraste, quanto no pós-contraste (72 horas após). Os testes laboratoriais foram realizados no laboratório clínico e os exames de TC foram realizados no departamento de imagem do A.C.Camargo Cancer Center, mediante solicitação do médico intensivista.

Os exames foram realizados de acordo com a rotina do departamento de imagem obedecendo aos critérios de segurança do departamento. O protocolo de nefroproteção seguido pela instituição é estabelecido em recomendações do *Guideline* específico do ACR, também institucionalizado e praticado nas UTIO do A. C. Camargo Cancer Center.

A solicitação de TC foi analisada pelos radiologistas e discutida com o médico solicitante, quando este fosse da UTIO. Desta forma, o MCI foi indicado sempre que estritamente necessário, com avaliação de riscos e benefícios e com tomada de decisão mútua entre as equipes.

Todos os pacientes que necessitaram de injeção de MCI estavam em cuidado intensivo e receberam o preparo renal, conforme protocolo. Os pacientes eram informados e esclarecidos sobre o estudo, caso tivesse condições de responder por si, ou seus responsáveis legais eram consultados. Para aqueles que concordavam em participar, era solicitada formalização através da assinatura do TCLE.

A coleta de material para a dosagem dos marcadores séricos pré contraste era realizada na própria UTIO, pela equipe de enfermagem, durante os exames de rotina

dos pacientes, que são realizados diariamente. O Paciente era então encaminhado ao Departamento de Imagem para realização do exame de TC com contraste.

A seguir, uma nova análise do material biológico pós contraste, também coletado na rotina diária do paciente, era solicitada para a dosagem sérica dos marcadores do estudo em 72 horas. Os pesquisadores sempre controlavam o horário da coleta anterior a TC, com finalidade de programar o horário da coleta posterior, respeitando o período de 72 horas.

Então, era verificado os resultados das dosagens séricas de Crs e Cist, antes e após a administração do MCI, as taxas individuais de suas variações, as taxas de NIC e as correlações entre essas dosagens com as variações demográficas e clínicas.

A coleta das variáveis foi realizada no intuito de caracterizar a população estudada, tanto do ponto de vista demográfico e clínico, como suas correlações com os testes laboratoriais realizados no presente estudo. Para isso, a análise exploratória dos dados (cálculo de estatísticas descritivas e construção de gráficos) foram realizadas, conforme itens a seguir:

- **Variáveis demográficas:**

- Idade;
- Sexo.

- **Variáveis clínicas:**

- Peso;
- Altura;
- IMC;

- Tabagismo e Etilismo;
 - Comorbidades: Diabetes, Cirurgia renal;
 - Diagnóstico oncológico;
 - Estagio clínico, presença ou ausência de metástases;
 - Vigência ou cessação de tratamentos, como a quimioterapia ou radioterapia.
-
- **Variáveis do exame de TC:**
 - Volume de MCI.
-
- **Variáveis laboratoriais da função renal:**
 - Concentrações séricas de Creatinina e Cistatina antes e após a administração de MCI;
 - Variações das concentrações séricas de Cistatina C antes e após a administração de MCI e Taxas de NIC;
 - Cálculos da TFG por MDRD, Crockoft-Gault e Larson antes e após a administração de MCI;

Os dados obtidos foram armazenados em um banco de dados para análise estatística através do programa SAS 9.4 e Minitab 16.

3.7 MEIO DE CONTRASTE

Para a realização da TC, a quantidade de meio iodado injetada no paciente variava de acordo com o seu peso, sendo 1ml/kg, não ultrapassando 125 ml de contraste e não sendo inferior a 90 ml, conforme o protocolo do serviço de contraste iodado de baixa osmolaridade organicamente ligado e não iônico, da marca Optray[®] COVIDIEN (Tyco/Mallincrodt), com uma concentração de 320mg/ml. Este contraste apresenta osmolaridade de 702 mOsm/kg.

3.8 ANÁLISE DA FUNÇÃO RENAL

Os testes foram realizados por laboratório de referência, dentro da instituição sede do estudo. A metodologia empregada pelo laboratório para a dosagem da creatinina sérica foi o Cinético de Jaffé, em equipamento automatizado e a metodologia utilizada para dosagem sérica da Cistatina C foi a nefelometria.

A ocorrência de NIC foi definida pela elevação da creatinina sérica em 0,5 mg/dL basal e/ou um aumento em 25% do marcador, após a administração de MIC. Para análise do clearance foram utilizadas as fórmulas de MDRD, Crockoft-Gault e Larson e a alteração da função renal foi considerada conforme a classificação internacional de doença renal crônica (DRC), recentemente padronizada pela NKF.

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise descritiva das variáveis foi apresentada por meio de frequências absoluta e relativa para as variáveis qualitativas ou por meio das principais medidas resumo para as variáveis quantitativas, como média, desvio padrão, mediana, valor mínimo e valor máximo.

4.1 ESTATÍSTICA DESCRITIVA

- Variação absoluta e percentual das Concentrações séricas de Creatinina e Cistatina C antes e depois do exame de TC;
- Proporção de pacientes com ocorrência de NIC;
- Correlação entre a ocorrência de NIC e as variáveis demográficas e clínicas.

4.2 ESTATÍSTICA INTERFERENCIAL

Foi utilizado o teste t de Student (ou não paramétrico de Wilcoxon) para comparação de variáveis quantitativas entre dois grupos. Para avaliar associação entre duas variáveis contínuas, foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson (r) ou de Spearman (ρ), conforme indicação.

Foram realizadas correlações entre as variáveis contínuas e os resultados dos exames de função renal, com o seguinte critério: o coeficiente de correlação (ρ) pode variar de - 1 (indicando forte correlação negativa entre as duas variáveis) a 1

(indicando forte correlação positiva entre as duas variáveis). Quando o ρ está próximo de 0 conclui-se que não existe correlação linear entre as duas variáveis.

Foram considerados estatisticamente significantes os resultados que tiverem probabilidade de erro tipo I menor ou igual a 5% ($p \leq 0,05$).

5 RESULTADOS

5.1 VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS

Foram admitidos 320 pacientes na UTI do A. C. Camargo Cancer Center, entre o período de janeiro de 2016 a fevereiro de 2017, dos quais 186 (58,1%) receberam meio de contraste iodado e 79 (24,6%) preencheram aos critérios de inclusão do presente estudo. Cento e sete pacientes não foram incluídos no estudo por não haver consentimento pelos pacientes ou responsável.

A idade dos pacientes inclusos variou entre 18,9 e 89,5 anos (média: 59,7 ($\pm 15,4$); mediana: 64,2 anos). Entre os 79 pacientes, 48 (60,7%) eram do sexo masculino e 31 (39,2%) do sexo feminino. O IMC (Índice de Massa Corpórea) mínimo foi de 13,9 e o máximo de 42,8, sendo a média de 25,5, o desvio padrão de 6,8 e a mediana de 25,0.

A maioria dos pacientes relatou nunca ter ingerido bebidas alcoólicas (67 [84,8%]), sendo que 6 (7,6%) relataram ex etilismo e 6 (7,6%) relataram etilismo ativo; 54 (68,3%) relataram nunca terem fumado, 20 (25,3%) relataram ex tabagismo e 5 (6,3%) relataram tabagismo ativo.

Dentre as comorbidade, foi relatado histórico de Diabetes Mellitus entre 16 (20,3%) pacientes, todos em tratamento e sob controle, e histórico de rim único em 1(1,3%) paciente.

O estágio clínico do diagnóstico oncológico foi verificado e a frequência foi de: 1 (1,2%) estágio 0, 1(1,2%) estágio I, 1(1,2%) estágio II, 14 (17,7%) estágio III, e 28 (35,5%) estágio IV; 34 [43,1%] pacientes não tinham estágio conhecido.

A ocorrência de doença metastática foi verificada em 37 (46,8%) pacientes. Entre os tratamentos anticâncer verificamos: 55 (69,6%) pacientes em tratamento quimioterápico (23 [41,8%] em vigência deste tratamento durante a participação no estudo), 28 (35,4%) submetidos à radioterapia (4 [14,2%] estavam em vigência de tratamento radioterápico durante a pesquisa), 59 (74,6%) foram submetidos a cirurgia, 19 (24,1 %) não haviam sido submetidos a nenhum tratamento cirúrgico e 1 (1,3%) não possuía informações sobre realização de tratamentos anticâncer.

A Tabela 1 sumariza as características demográficas e clínicas da população do estudo, conforme descritas anteriormente.

Tabela 1 - Distribuição em frequência e porcentagem das variáveis demográficas e clínicas.

Variável	Categoria	N (%)
Sexo	Feminino	31 (39,3%)
	Masculino	48 (60,7%)
Rim Único	Não	78 (98,7%)
	Sim	1 (1,3%)
Etilismo	Não etilista	67 (84,8%)
	Ex etilista	6 (7,6%)
	Ativo	6 (7,6%)
Tabagismo	Não Tabagita	54 (68,3%)
	Ex tabagista	20 (25,3%)
	Tabagista atual	5 (6,4%)
DM	Não	63 (79,7%)
	Sim	16 (20,3%)
Quimioterapia	Não	23 (29,1%)
	Sim	55 (69,6%)
	Deconhecido	1 (1,3%)
QT Vigência	Não	41 (51,9%)
	Sim	21 (26,6%)
	Deconhecido	17 (21,5%)
Cirurgia	Não	19 (24,1%)
	Sim	59 (74,6%)
	Deconhecido	1 (1,3%)
Radioterapia	Não	51 (64,6%)
	Sim	28 (35,4%)
RT Vigência	Não	75 (94,9%)
	Sim	4 (5,1%)
Estágio Clínico	0	1 (1,2%)
	I	1 (1,2%)
	II	1 (1,2%)
	III	14 (17,7%)
	IV	28 (35,5%)
	Desconhecido	34 (43,1%)

O sítio anatômico da doença oncológica mais frequentemente encontrado foi: cólon-reto (15%), útero e ovário (14%) e pâncreas (12%). A Figura 1 representa os demais tipos e sua frequência.

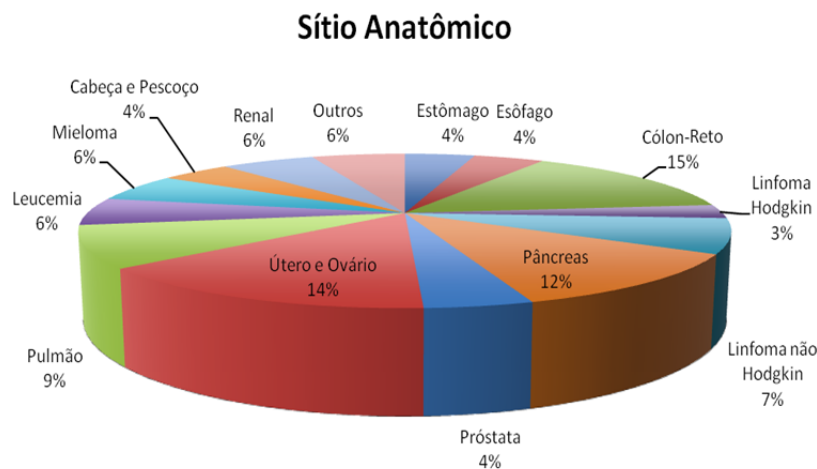


Figura 1 - Distribuição dos tumores por sítio anatômico

5.2 VARIÁVEIS DO EXAME DE TC E UTILIZAÇÃO DO MEIO DE CONTRASTE IODADO

As tomografias computadorizadas obedeceram ao fluxo e o protocolo vigente do serviço, contudo foi otimizado o volume de MCI com doses que atendiam a necessidade do exame e não exporiam o paciente a riscos adicionais. O volume de MCI contemplou um valor mínimo de 50 ml e um máximo de 110 ml, uma média de 80,6 ml, desvio padrão de 15,5 ml e mediana de 80 ml.

5.3 DOSAGENS SÉRICAS DE CREATININA E CISTATINA C

O tempo de coleta da amostra pós contraste variou entre 22 horas e 144 horas após a administração do MCI, com tempo médio de 76,2 ($\pm 28,4$) horas (mediana: 74,6 horas).

As dosagens da Crs pré administração do MCI variaram entre um mínimo de 0,4 mg/dL e máximo de 7,2 mg/dL, com a média de 1.0 ($\pm 0,8$) mg/dL e mediana de 0,7 mg/dL. Reafirmamos que todos os exames foram realizados considerando o custo-benefício, todos receberam o preparo renal antes da administração do MCI e não foi constatado evolução com quadro de NIC em monitoramento posterior.

As dosagens da Crs pós administração do MCI variaram entre um mínimo 0.2 mg/dL e o máximo de 3.1 mg/dL com a média de 0.94 ($\pm 0,5$) mg/dL e mediana de 0,7mg/dL. Não houve diferença significativa entre as médias das dosagens séricas de Creatinina antes e após a administração do MCI ($p=0,3348$).

As dosagens de Cist no pré contraste foram em média 1,2 ($\pm 1,0$) e mediana de 0,9 mg/dL, sendo o mínimo de 0,4 mg/dL e máximo 8,1 mg/dL. Durante o pós contraste a média foi de 1,2 ($\pm 0,9$) mg/dL e mediana de 0,9 mg/L, sendo o mínimo de 0,5 mg/L e o máximo de 5,6 mg/L. Não houve diferença significativa entre os grupos pré e pós contraste ($p=0,209$). Em ambas as análises, foram considerados apenas os pacientes que tinham resultado do exame tanto no pré quanto no pós contraste, conforme descrito em Tabela 2.

Tabela 2 - Estatística descritiva dos testes pré e pós contraste e resultado da comparação entre os tempos (teste de Wilcoxon).

Variável	Pré Contraste					Pós Contraste					p
	Média	D.P.	Mín	Med	Máx	Média	D.P.	Mín	Med	Máx	
Cr (79)	1	0,8	0,4	0,7	7,2	0,9	0,5	0,2	0,7	3,1	0,3348
Cist (75)	1,2	1	0,4	0,9	8,1	1,2	0,9	0,5	0,9	5,6	0,209

Legenda: DP = Desvio Padrão; Mín = Mínimo; Méd = Mediana; Máx = Máximo.

5.4 VARIAÇÃO DAS DOSAGENS SÉRICAS DE CREATININA E CISTATINA C, ANTES E APÓS A ADMINISTRAÇÃO DE MCI, E TAXAS DE NIC

Na Tabela 3 apresentamos a porcentagem de pacientes que apresentaram dosagens séricas de Creatinina e Cistatina C acima dos valores de referência. Para a dosagem de Crs, 23 (29,1%) pacientes apresentaram variação antes da administração de MCI e 27 (34,2%) apresentaram variação após a administração do MCI. Para a dosagem Cistatina C sérica, 34 (45,3%) pacientes cursaram com variação antes da administração de MCI e 33 (44,0%) pacientes cursaram com alteração após a administração do MCI.

Tabela 3 - Variação das alterações observadas entre o pré e o pós nos dois marcadores.

Variável	Referência	Pré		Pós	
		N	%	N	%
Cr	$0,6 \leq x \leq 1,5$ mg/dL	23	29,1	27	34,2
Cist	$0,5 \leq x \leq 1,0$ mg/L	34	45,3	33	44

As alterações na dosagem da creatinina sérica após a administração do MCI, quando comparadas à dosagem pré administração de MCI, variaram desde a redução de 5,5 mg/dL até ao aumento de 1,8 mg/dL, com uma redução média de 0,06 ($\pm 0,7$). Houve ampla flutuação nas concentrações séricas de creatinina, com aumento máximo que não excedeu 1,8mg/dL.

Conforme discutido anteriormente, os critérios para classificação da NIC podem variar de acordo com cada autor e, desta forma, quando consideramos o critério de aumento de 0.5mg/dl na creatinina pós contraste, apenas 1 (1,3%) paciente (IC95% = [0,03%-6,9%]) pôde ser classificado como NIC. Quando utilizamos o critério de aumento em 25% da Crs, observamos 7 (8,9%) pacientes (IC95% = [3,6%-17,4%]) foram classificados como NIC.

A Cist teve variação média de 0,04 ($\pm 0,4$) (mediana 0,1 mg/L), com redução de até 2,5 mg/L e aumento máximo de até 2,4 mg/L. Quando consideramos o critério de aumento do valor da Cist superior a 1,0 mg/L, observamos 3 (4%) (IC95% = [0,8%-11,2%]) casos de ocorrência de NIC. Quando o critério de aumento de 10% sobre a dosagem da Cist, observamos a ocorrência de 17 (22,7%) (IC95% = [13,8%-33,8%]), casos de NIC. Destacamos, portanto, que nenhum dos pacientes deste estudo apresentou quadro clínico de NIC ou evolução negativa para IRA após a administração do MCI.

A Tabela 4 apresenta as alterações na dosagem da creatinina sérica após a administração do MCI em relação a dosagem pré MCI.

Tabela 4 – Variações nas dosagens séricas de Creatinina e Cistatina C antes e após a administração de MCI.

Variável	N	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
Cr	79	-0,06	0,7	5,5	-0,02	1,8
Cist	75	0,04	0,4	2,5	0,01	2,4

Legenda: D.P. = desvio padrão.

5.5 TAXAS DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR ANTES E APÓS A ADMINISTRAÇÃO DO MCI

A Tabela 5 apresenta a diferença dos valores estimados da TFG antes e após a administração do MCI. Segundo as estimativas da equação MDRD, não houve diferença significativa entre os valores estimados pré e pós contraste ($p=0,2891$) e o mesmo foi observado utilizando as fórmulas de Cockcroft-Gault ($p=0,2248$) e de Larson ($p=0,0930$). Foram considerados para análise apenas os pacientes que tinham resultado do exame tanto no pré quanto no pós contraste.

Tabela 5 – Valores estimados da TFG antes e após a administração do MCI (teste de Wilcoxon).

Variável	n	Pré Contraste					Pós Contraste					Valor p
		Média	D.P.	Mín	Med	Máx	Média	D.P.	Mín	Med	Máx	
MDRD	78	96,8	38,3	8,1	97,9	202,3	101,9	43,8	16,6	101,8	306,9	0,2891
Cockcroft-Gault	77	96,6	45,1	11,4	95,8	242,5	100,5	46,6	20,1	93,7	225,4	0,2248
Larson	75	84,8	42,2	5,4	78,2	205,8	81,7	40,0	8,7	78,2	185,2	0,0930

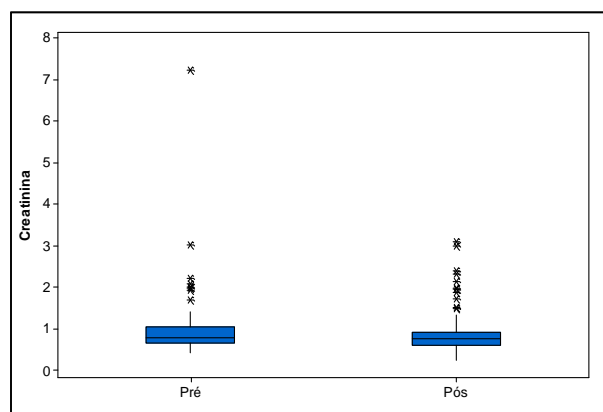
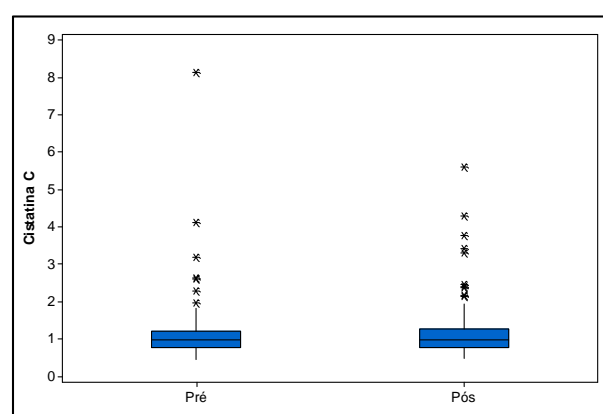
Legenda: D.P. = desvio padrão; Mín = Mínimo; Méd = Mediana; Máx = Máximo

A Tabela 6 apresenta as diferenças observadas entre os valores das estimativas de TFG antes e após a administração do MCI.

Tabela 6 – Variação da estimativa da TFG pré e pós-contraste

Variável	N	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
MDRD	78	5,0	36,6	-78,3	2,8	225,5
Cockroft-Gault	77	3,9	30,1	-72,4	2,7	154,1
Larson	75	-3,0	16,3	-71,4	-0,6	36,5

As Figuras 2 e 3 representam as variações dos níveis de Crs e Cist no período pré e pós contraste.

**Figura 2** – Comparação entre os valores de Creatinina pré e pós contraste.**Figura 3** – Comparação entre os valores de Cistatina C pré e pós contraste.

As Figuras 4, 5 e 6 mostram os boxplots comparativos entre pré e pós contraste de cada estimativa de TFG, conforme cálculo por MDRD, Cockcroft-Gault e Larson.

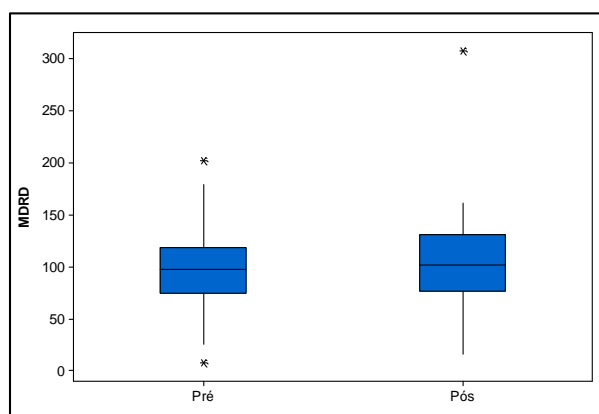


Figura 4 - Comparação entre os valores de clearance estimado pré e pós contraste: MDRD.

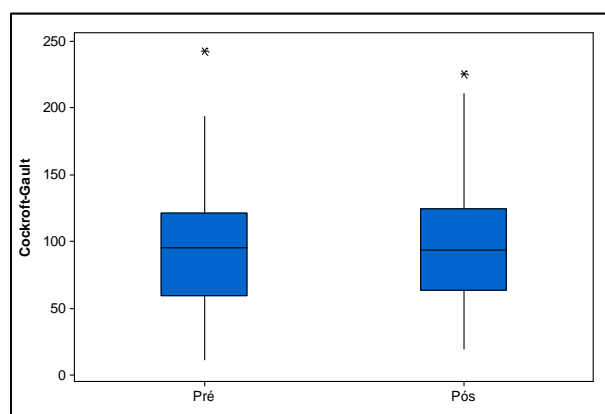


Figura 5 - Comparação entre os valores de clearance estimado pré e pós contraste: Cockcroft-Gault.

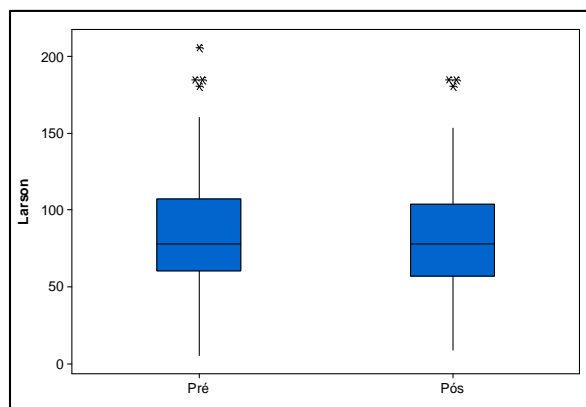


Figura 6 – Comparação entre os valores de clearance estimado pré e pós contraste: Larson.

A Tabela 7 mostra a distribuição dos pacientes pelo cálculo da TFG, segundo a classificação de DRC realizada com a fórmula de MDRD, antes e após a administração do MCI. Sendo assim, a frequência de DRC entre os pacientes, antes da administração do meio de contraste, foi: 44 (55,7%) estágio 1, 22 (27,9%) estágio 2, 10 (12,6%) estágio 3, 1 (1,2%) estágio 4 e 1(1,2%) estágio 5. A frequência após a administração do MCI foi: 48 (60,7%) estágio 1, 18 (22,7%) estágio 2, 8 (10,1%) estágio 3, 4 (5,1%) estágio 4 e nenhum paciente no estágio 5.

Tabela 7 - Frequência e porcentagem de pacientes em cada um dos estágios da TFG segundo MDRD no pré e pós contraste.

Estágio	Descrição	GFR (ml/min/1.73m ²)	Pré		Pós	
			N	%	N	%
1	Dano renal com GFR normal ou aumentada	≥ 90	44	57,7	48	60,7
2	Diminuição leve na GFR	60-89	22	27,9	18	22,7
3	Diminuição moderada na GFR	30-59	10	12,6	8	10,1
4	Diminuição severa na GFR	15-29	1	1,2	4	5,1
5	Falência renal	< 15 ou diálise	1	1,2	0	0,0

A Tabela 8 mostra a distribuição dos pacientes segundo a classificação de DRC pelo cálculo da fórmula de Cockcroft-Gault, antes e após a administração do MCI. Neste caso, a frequência de pacientes com DRC no período pré contraste foi: 44 (55,6%) estágio 1, 14 (17,7%) estágio 2, 16 (20,2%) estágio 3, 2 (2,5%) estágio 4 e 1 (1,2%) estágio 5. No período pós administração do MCI, a frequência foi: 45 (57%) estágio 1, 15 (19%) estágio 2, 13 (16,4%) estágio 3, 4 (5,1%) estágio 4 e nenhum paciente no estágio 5. Foi observado que, utilizando os cálculos de Cockcroft-Gault e MDRD, houve aumento da população de pacientes em estágio 4 após a administração de MCI.

Tabela 8 - Frequência e porcentagem de pacientes em cada um dos estágios da TFG segundo Cockcroft & Gault no pré e pós contraste.

Estágio	Descrição	GFR (ml/min/1.73m ²)	Pré		Pós	
			n	%	N	%
1	Dano renal com GFR normal ou aumentada	≥ 90	44	55,6	45	57
2	Diminuição leve na GFR	60-89	14	17,7	15	19
3	Diminuição moderada na GFR	30-59	16	20,2	13	16,4
4	Diminuição severa na GFR	15-29	2	2,5	4	5,1
5	Falência renal	< 15 ou diálise	1	1,2	0	0

A TFG também foi também estimada usando a fórmula de Larson e, neste caso, observamos a seguinte frequência no período pré contraste: 31 (39,2%) estágio 1, 29 (36,7%) estágio 2, 13 (16,4%) estágio 3, 4 (5%) estágio 4 e 2 (2,5%) estágio 5. Após a administração do MCI a frequência foi: 31 (39,2%) estágio 1, 23 (29,1%) estágio 2, 11 (13,9%) estágio 3, 7 (8,8%) estágio 4 e 3 (3,7%) estágio 5 (Tabela 9).

Estes valores, quando calculados pela fórmula de Larson, também se demonstraram superiores entre os pacientes classificados como DRC estágio 4.

Tabela 9 - Frequência e porcentagem de pacientes em cada um dos estágios da TFG segundo Larson no pré e pós contraste.

Estágio	Descrição	GFR (ml/min/1.73m ²)	Pré		Pós	
			N	%	N	%
1	Dano renal com GFR normal ou aumentada	≥ 90	31	39,2	31	39,2
2	Diminuição leve na GFR	60-89	29	36,7	23	29,1
3	Diminuição moderada na GFR	30-59	13	16,4	11	13,9
4	Diminuição severa na GFR	15-29	4	5	7	8,8
5	Falência renal	< 15 ou diálise	2	2,5	3	3,7

5.6 CORRELAÇÃO DA VARIAÇÃO DOS MARCADORES DE FUNÇÃO RENAL E VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS, MOMENTO DA DOSAGEM E O VOLUME ADMINISTRADO DO MCI

5.6.1 Idade, IMC e Volume de Contraste Iodado

Foram calculados os coeficientes de correlação de Spearman da Crs com as variáveis idade, IMC, tempo de coleta e volume injetado, para verificar se estas variáveis poderiam ter correlação com o valor dos exames de função renal.

Não houve correlação entre a dosagem, nos dois períodos, de Crs e a massa corpórea, o IMC e o volume de MCI. O tempo de coleta não influenciou nos resultados para este marcador e, portanto, coletar com mais ou menos tempo após o exame não modifica os resultados.

A idade mostrou-se positivamente correlacionada com os valores de creatinina sérica, ou seja, quanto maior a idade, maior o valor do marcador. (Figura 7).

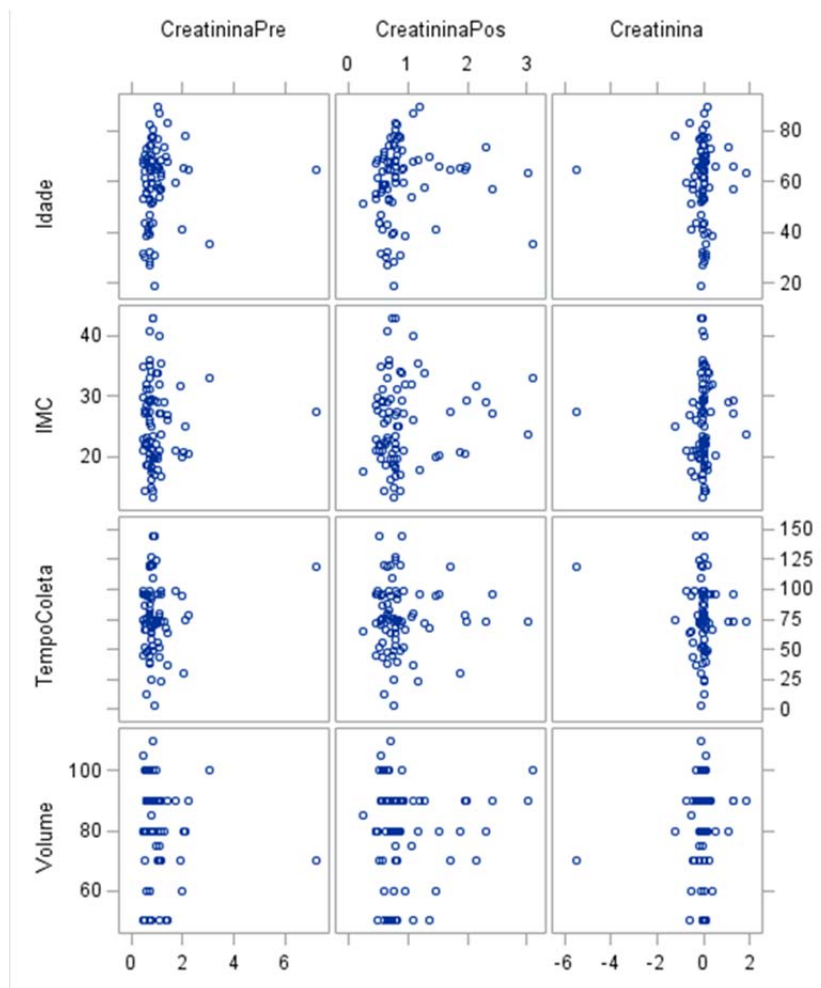


Figura 7 - Correlação entre a Crs e a idade, IMC, tempo de coleta e volume MCI injetado.

O coeficiente de correlação de Spearman foi calculado para correlacionar a Cist com a idade, IMC, tempo de coleta e volume injetado. Observamos que a Cist teve forte correlação com o fator idade, nos dois tempos. Não houve correlação entre o IMC, o volume de MCI e o tempo de coleta, nos dois momentos (Figura 8)

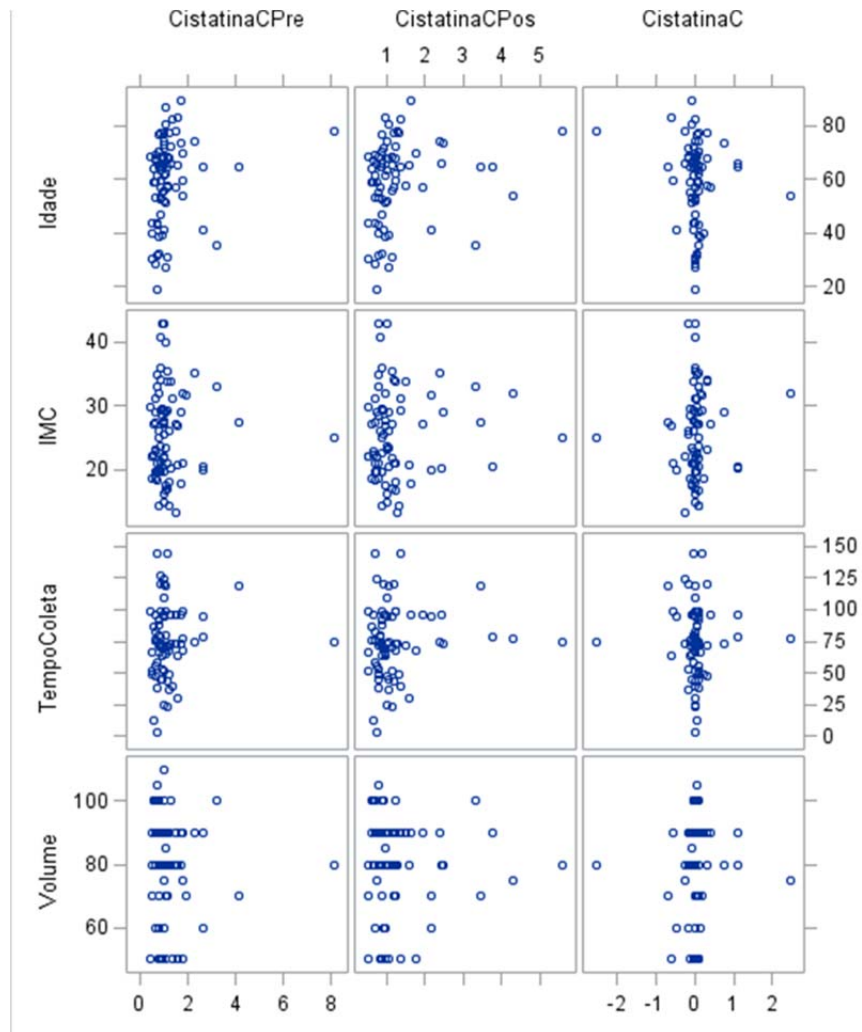


Figura 8 - Correlação entre Cistatina C com idade, IMC, tempo de coleta e volume de MCI injetado.

O coeficiente de correlação de Spearman foi calculado para correlação entre a estimativa da TFG, por MDRD, e a idade, IMC, tempo de coleta e volume injetado. Nessa estimativa observamos correlações negativa entre a idade, ou seja, quanto maior a idade, menor foi o valor estimado da TFG. As outras variáveis não demonstraram qualquer correlação (Figura 9).

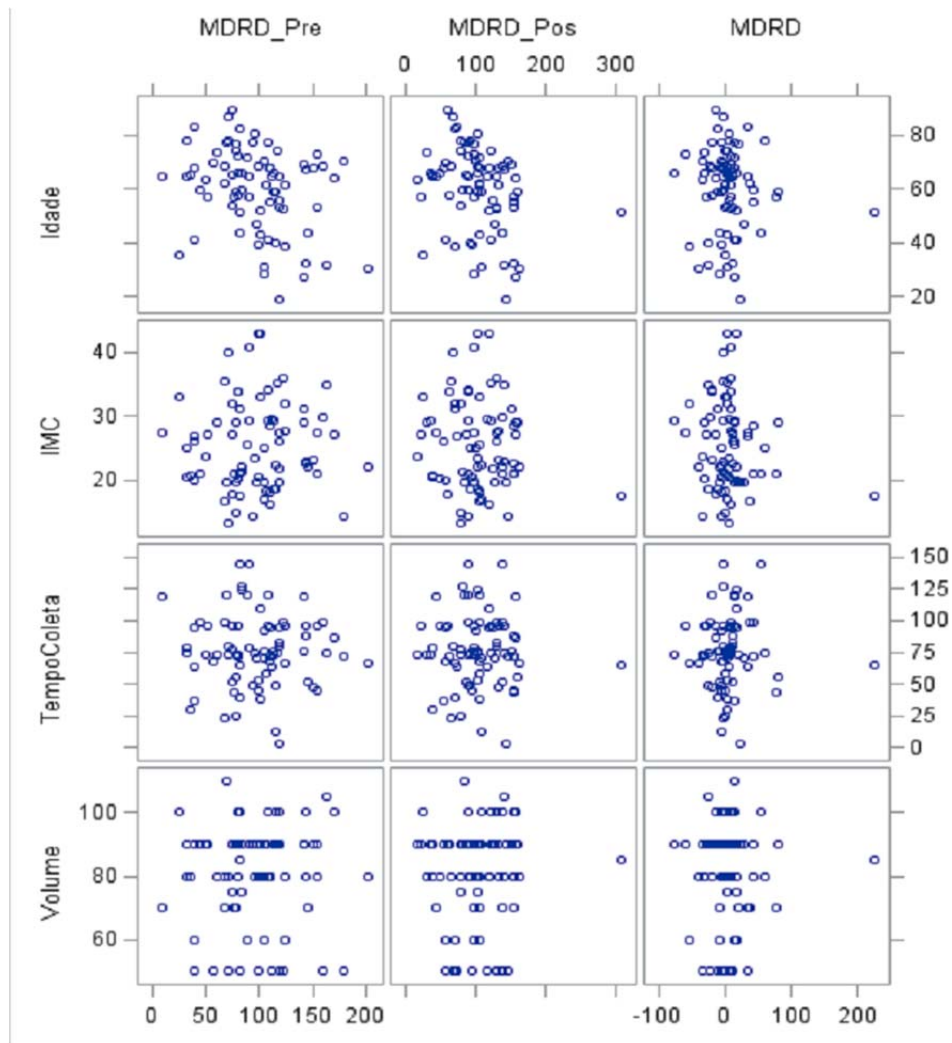


Figura 9 - Correlação entre a estimativa da TFG por MDRD com idade, IMC, tempo de coleta e volume de MCI injetado.

O coeficiente de correlação de Spearman foi calculado para correlação entre a estimativa por Cockcroft - Gault e a idade, IMC, tempo de coleta e volume injetado. Para esta estimativa também observamos uma correlação negativa com a idade, mostrando que quanto maior a idade, menor seria a TFG. Não houve correlação entre as outras variáveis (Figura 10).

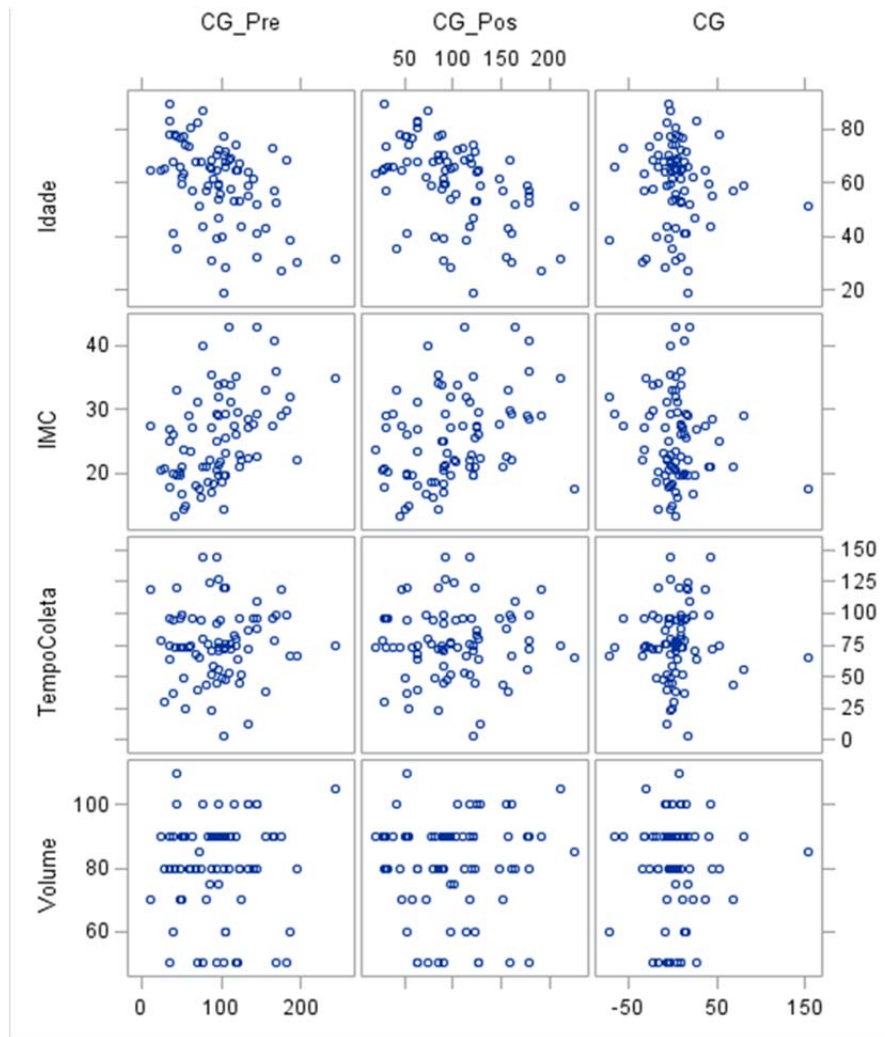


Figura 10 - Correlação entre a TGF estimativa por Cockcroft - Gault com idade, IMC, tempo de coleta e volume MCI injetado.

O coeficiente de correlação de Spearman foi calculado para correlacionar a estimativa de Larson com a idade, IMC, tempo de coleta e volume injetado. Da mesma forma, houve correlação negativa com a variável idade. O IMC, neste caso, mostrou ter correlação positiva, sendo proporcional à TFG. As demais variáveis não apresentaram correlação (Figura 11).

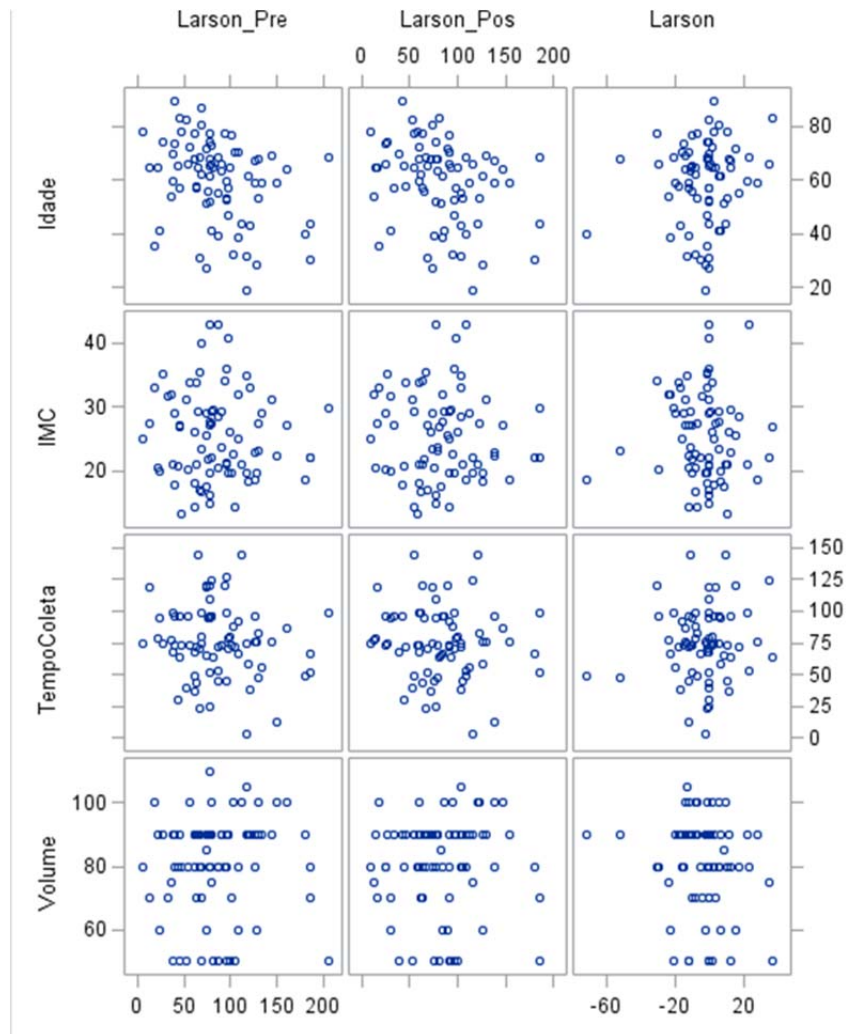


Figura 11 - Correlação entre a estimativa da TFG por Larson com idade, IMC, tempo de coleta e volume de MCI injetado.

5.6.2 Correlação das Variações dos Marcadores de Função Renal e a Presença de Diabetes

A Tabela 10 e figuras a seguir apresentam a diferença encontrada entre o pré e pós contraste dos testes, estratificada pelo grupo de diabetes. Não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos.

Tabela 10 - Estatísticas descritivas da diferença entre pós e pré contraste e resultado (p-valor) da comparação entre os grupos.

Variáveis	Ausência de Diabetes						Presença de Diabetes						P
	N	Média	D.P.	Mín	Med	Máx	N	Média	D.P.	Mín	Med	Máx	
Crs	63	-0,08	0,8	-5,5	-0,03	1,8	15	0,03	0,3	-0,7	0,01	1,0	0,4097
Cist	60	0,04	0,5	-2,5	0,01	2,4	15	0,02	0,2	-0,5	0,01	0,7	0,8111
MDRD	62	6,6	39,9	-78,3	4,4	225,5	15	-2,2	18,6	-34,4	-1,9	43,9	0,2828
CG	62	5,0	32,7	-72,4	3,2	154,0	14	-1,06	16,3	-27,6	-1,1	40,9	0,3053
Larson	60	-3,6	16,9	-71,4	-0,3	36,5	15	-1,06	13,9	-20,5	-0,6	23,4	0,9102

Legenda: D.P. = desvio padrão; Mín = Mínimo; Méd = Mediana; Máx = Máximo

As Figuras de 12, 13, 14 e 15 mostram os boxplots comparativos entre pré e pós contraste de cada um dos marcadores de função renal, em pacientes diabéticos.

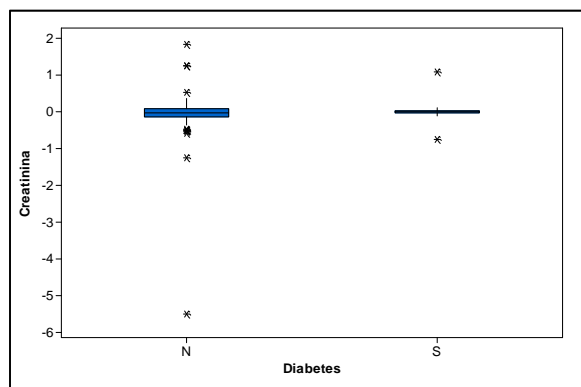


Figura 12 - Diferença entre pós e pré contraste de Creatinina por grupo (diabéticos).

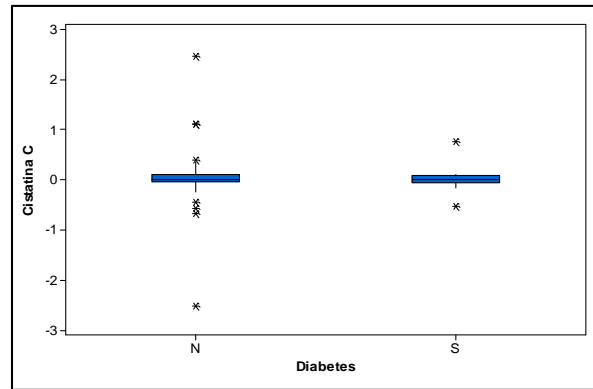


Figura 13 - Diferença entre pós e pré contraste de Cistatina C (diabéticos).

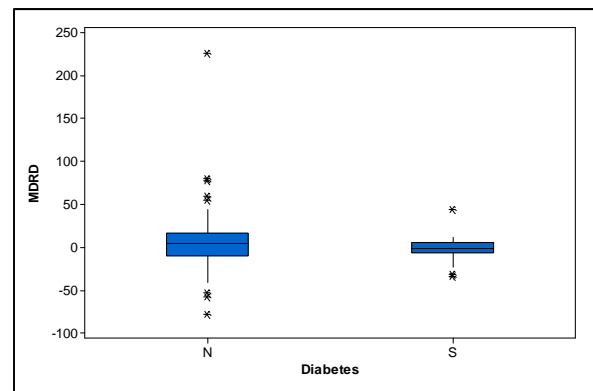


Figura 14 - Diferença entre pós e pré contraste de MDRD por grupo (diabéticos).

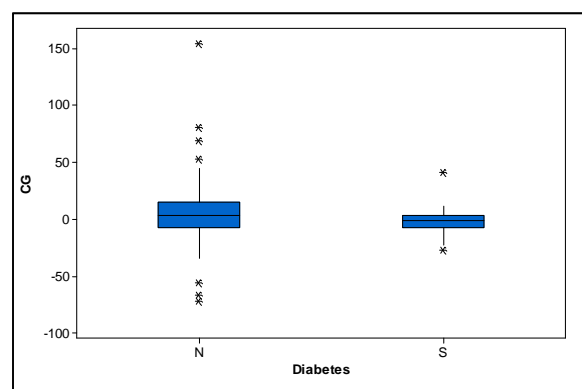


Figura 15 - Diferença entre pós e pré contraste de Cockcroft-Gault por grupo (diabéticos).

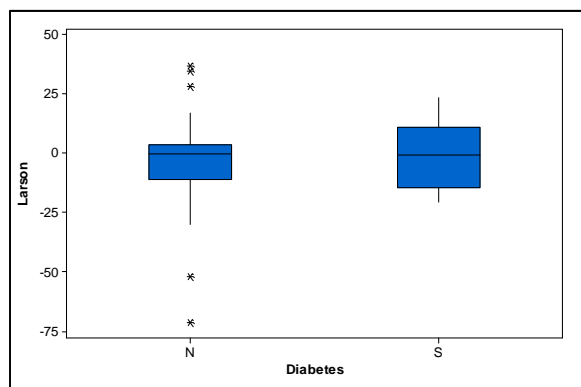


Figura 16 - Diferença entre pós e pré contraste de Larson por grupo (diabéticos).

5.6.3 Correlação da variação dos marcadores de função renal e a exposição a quimioterapia

A Tabela 11 e Figuras de 17, 18, 19, 20 a 21 a seguir apresentam a diferença entre pós e pré contraste dos testes estratificados pelo grupo de pacientes que foram submetidos a tratamento sistêmico, com quimioterápicos, e os que não foram tratados com quimioterapia. Não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos quando comparada a variação dos resultados dos marcadores de função renal antes e após a administração do MCI.

Tabela 11 - Estatísticas descritivas da diferença entre pós e pré contraste e resultado (p-valor) da comparação entre os grupos submetidos ou não à quimioterapia

Variáveis	Sem Tratamento Quimioterápico						Tratamento Quimioterápico						p
	N	Média	D.P.	Mín	Med	Máx	n	Média	D.P.	Mín	Med	Máx	
Crs	23	-0,3	1,1	-5,5	-0,04	0,1	55	0,06	0,4	-0,5	0,0	1,8	0,152
Cist	21	-0,1	0,6	-2,5	0,0	1,1	53	0,09	0,4	-0,5	0,01	2,4	0,814
MDRD	23	7,0	20,3	-34,4	4,7	59,9	54	4,0	42,1	-78,3	0,0	225,5	0,352
CG	23	7,3	17,1	-17,4	3,0	52,8	53	2,2	34,6	-72,4	0,0	154,0	0,293
Larson	21	-2,4	10,9	-30,0	0,0	21,9	53	-3,5	18,2	-71,4	-0,7	36,5	0,727

Legenda: D.P. = desvio padrão; Mín = Mínimo; Méd = Mediana; Máx = Máximo

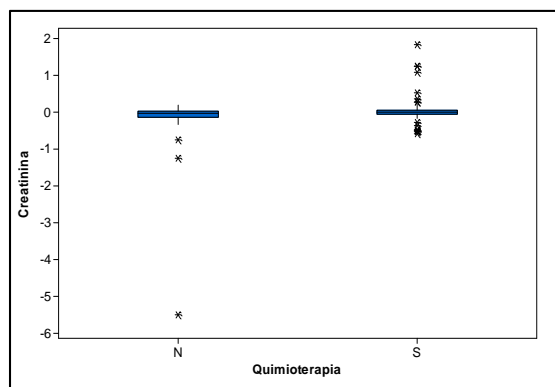


Figura 17 - Diferença entre pós e pré contraste de Creatinina por grupo (tratamento sistêmico).

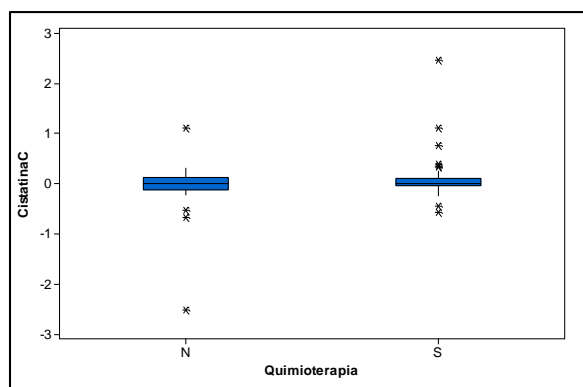


Figura 18 - Diferença entre pós e pré contraste de Cistatina C (tratamento sistêmico).

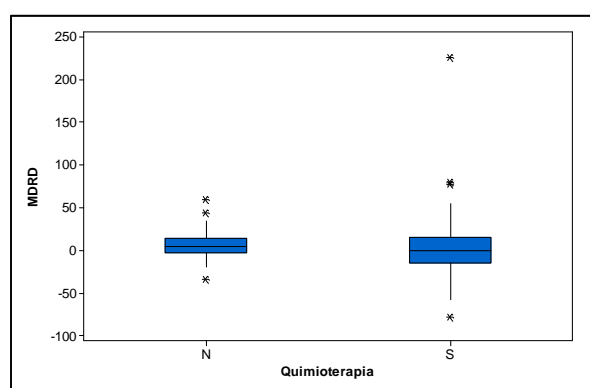


Figura 19 - Diferença entre pós e pré contraste de MDRD por grupo (tratamento sistêmico).

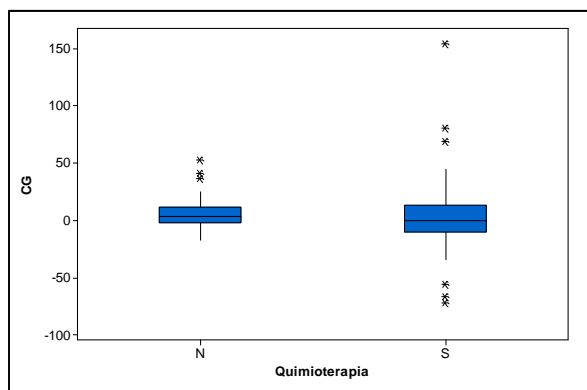


Figura 20 - Diferença entre pós e pré contraste de Cockcroft-Gault (tratamento sistêmico).

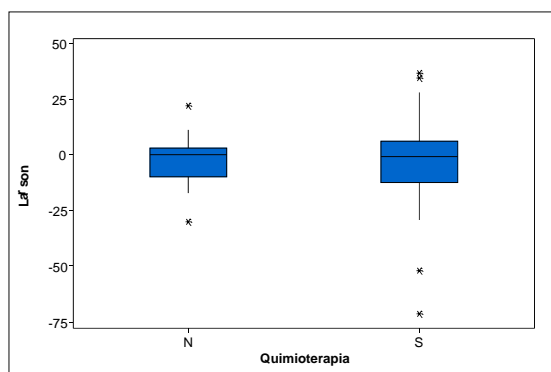


Figura 21 - Diferença entre pós e pré contraste de Larson por grupo (tratamento sistêmico).

5.6.4 Correlação das Variações dos Marcadores de Função Renal e o Estádio Clínico Oncológico

A Tabela 12 e Figuras 22, 23, 24, 25 e 26 a seguir apresentam a diferença entre pós e pré contraste dos testes estratificados pelo grupo estágio clínico. Não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos quando comparados em relação à variação dos resultados dos exames do pré para os pós contraste.

Tabela 12 - Estatísticas descritivas da diferença entre pós e pré contraste e resultado (p-valor) da comparação entre os grupos

Variáveis	I+II+III						IV						P
	N	Média	D.P.	Mín	Med	Máx	N	Média	D.P.	Mín	Med	Máx	
Creatinina mg/dL	16	-0,01	0,4	-1,2	0,03	1,2	28	0,04	0,4	-0,5	-0,01	1,2	0,1525
Cistatina C	16	-0,10	0,6	-2,5	0,01	0,3	27	0,08	0,3	-0,5	0,04	1,1	0,8147
MDRD	16	8,9	64,3	-78,3	-5,3	225,5	27	3,5	30,5	-53,5	1,7	80,2	0,3527
Cockroft-Gault	16	6,6	46,2	-66,7	-3,5	154,0	27	2,1	29,3	-72,4	2,3	80,9	0,2930
Larson	16	-10,3	22,7	-71,4	-0,7	12,7	27	-5,2	13,9	-29,1	-7,7	36,5	0,7275

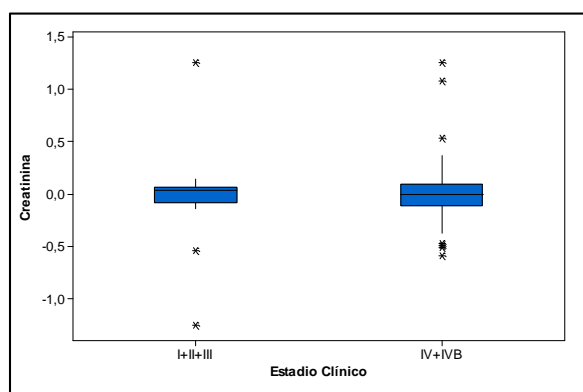


Figura 22 - Diferença entre pós e pré contraste de Creatinina por grupo (estágio clínico).

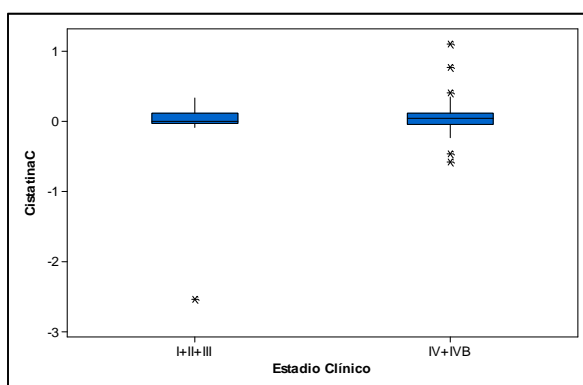


Figura 23 - Diferença entre pós e pré contraste de Cistatina C (estágio clínico).

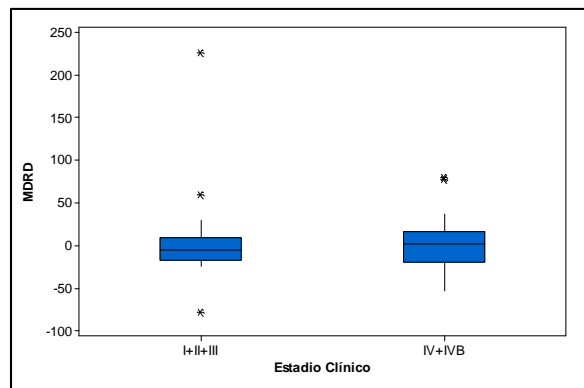


Figura 24 - Diferença entre pós e pré contraste de MDRD por grupo (estágio clínico).

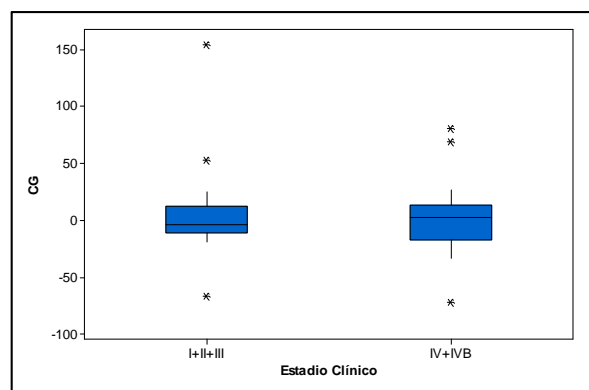


Figura 25 - Diferença entre pós e pré contraste de Cockcroft-Gault por grupo (estágio clínico).

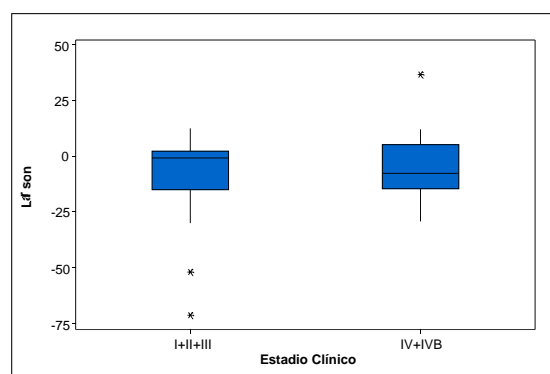


Figura 26 - Diferença entre pós e pré contraste de Larson por grupo (estágio clínico).

6 DISCUSSÃO

A NIC é a terceira mais prevalente causa de IRA em pacientes hospitalizados. Estudos apontam maior risco associado a infusão arterial de meio de contraste iodado entre os pacientes com Diabetes Mellitus, DRC, sexo feminino, insuficiência renal e uso de drogas nefrotóxicas (SELISTRE et al. 2015; BHATT et al. 2016, KHATAMI et al. 2016).

A prevalência de NIC reportada nos diversos estudos pode variar entre 0% a 50%. Porém esta variação depende não somente da condição do paciente, mas também da definição utilizada da doença (KHATAMI et al. 2016).

Em nosso estudo foram avaliados os níveis de Crs e Cist no período pré e pós injeção de contraste em grupos de pacientes diabéticos e em tratamento com quimioterapia. Contudo, não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos em relação à variação dos resultados dos exames pré para o pós administração do meio de contraste.

GRUBERG et al. (2001) realizaram um estudo randomizado envolvendo 119 pacientes com o nível de Crs estabilizada e também não encontraram diferenças significativas entre os grupos em idade, sexo, DM, etnia ou volume de contraste. Embora o valor de Crs basal tenha sido ligeiramente maior, não foi estatisticamente significativa.

Entretanto, a incidência de NIC em pacientes com Diabetes Mellitus é de aproximadamente 5,7% a 29,4%. Devido ser uma doença que cursa com insuficiência de órgãos e sistemas, especialmente de rim e pequenos vasos, quando

associada a infusão de contraste a incidência de mortalidade pode aumentar significativamente (YE et al. 2017).

YE et al. (2017) realizaram um estudo com 400 pacientes hospitalizados, em um hospital brasileiro, no período de janeiro de 2007 a março de 2008, submetidos a injeção de contraste e avaliados através da mensuração de Crs. Como resultado encontraram uma associação estatisticamente significativa entre a injeção de contraste e DM (O.R.: 3.5 [95% CI: 1.92- 6.36], $p < 0.01$).

Entre a população com diagnóstico oncológico, o risco de desenvolvimento da NIC é superior em relação à população geral, por conta da exigência de mais exames e a resposta ao tratamento quimioterápico (FAROLFI et al. 2014a).

Porém, não se sabe exatamente se existe uma correlação entre a administração de quimioterapia no desenvolvimento da NIC. FAROLFI et al. (2014b) realizaram estudo retrospectivo, entre janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2012, com acompanhamento de 1.878 pacientes, submetidos à injeção de contraste para realização de TC, sendo subdivididos em grupos baseados na base da droga antineoplásica de escolha (platina, taxano, platina e taxano e outros) e acompanhados até os primeiros 30 dias de infusão de quimioterapia.

Como resultado, verificaram que 40 (1,01%) pacientes apresentaram reações adversas relacionadas ao uso de contraste, concluindo que, conforme também observado em nosso estudo, não houve correlação estatisticamente significativa entre o tempo da realização da TC e o risco de desenvolvimento de NIC entre esses pacientes (FAROLFI et al. 2014b).

O nosso estudo correlacionou a variação de níveis séricos de Creatinina e Cist e apontou uma correlação significativamente positiva, porém fraca, entre a variável idade, tanto no pré quanto nos pós contraste.

Normalmente, pacientes críticos, de idade avançada, representam um grupo com maior comprometimento do estado físico inicial, podendo comumente apresentar disfunção renal. Dados da *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES II) estimam que aproximadamente 35% dos pacientes, com idade superior a 70 anos, apresentam DRC moderada (estágio 3) (PALLI et al. 2014).

PALLI et al. (2014) realizaram estudo observacional prospectivo, realizado entre o período de 2011 e 2012, com 26 pacientes internados em UTI, na Grécia, com objetivo de investigar o risco de desenvolver NIC após injeção de contraste entre pacientes com idade superior a 65 anos, comparando com os de idade inferior a 65 anos.

Como resultado, verificaram que 5 (38,4%) entre 13 pacientes do grupo de idade superior a 65 anos desenvolveram NIC, enquanto nenhum paciente do outro grupo apresentou ($p=0,015$), concluindo que esta é uma variável predisponente ao risco de desenvolver a doença, sustentando os resultados do nosso estudo (PALLI et al. 2014).

Conforme discutido anteriormente, as medidas rotineiramente utilizadas para avaliar função renal, tais como níveis de nitrogênio ureico no sangue e Crs, apenas aumentam significativamente após ocorrer uma lesão renal substancial (SANTOS et al. 2011).

Sendo assim, a avaliação desse marcador é controversa e muito criticada por trabalhos, tanto da nefrologia quanto da radiologia, sendo considerada inespecífica e

pouco sensível por sofrer influência de muitos fatores que nem sempre estão ligados à TFG, como a hipertrofia ou atrofia muscular, fatores dietéticos (abundância de proteínas), deficiência nutricional, alguns tratamento com drogas potencialmente nefrotóxicas e, ainda, a variação do tipo de procedimento técnico laboratorial para essa análise.

A Fundação Internacional do Rim (NKF 2012) é categórica, não indicando uso isolado desse marcador para avaliar a função renal além de considerar uma arbitrariedade os consensos que utilizam a creatinina como marcador na definição da NIC. Sendo assim, para a uma aplicação segura do meio de contraste, outros parâmetros devem ser avaliados, bem como a história do paciente, para assim fornecer um perfil preciso da função renal do paciente.

CECCHI et al. (2017) realizaram um estudo prospectivo, entre fevereiro e agosto de 2010, na Itália, com 43 pacientes hospitalizados, submetidos a procedimentos invasivos coronários percutâneos (PICP) com necessidade de injeção de contraste. O objetivo do estudo foi testar a associação entre as alterações dos valores de Cist sérica com a infusão de contraste. Entre os pacientes, 7 (16%) desenvolveram NIC.

O estudo observou que os pacientes que desenvolveram NIC apresentaram um aumento significativo na concentração de Crs, diminuição da taxa de filtração glomerular e aumento do valor sérico de Cist, tanto antes como após a realização do exame. Desta forma, não houve diferença significativa entre a variação dos níveis séricos de Cist antes e após os PICP e, portanto, valores mais elevados de Cist podem estar associados à ocorrência de NIC (CECCHI et al. 2017).

Sendo assim, a mensuração da Cist sérica deve ser utilizada como marcador de ocorrência de NIC mais precocemente que a avaliação dos níveis de Crs e TFG. Isto porque este marcador não é afetado por condições ou interferência de substâncias, como no caso da creatinina e, em ambiente hospitalares, permite o diagnóstico mais precocemente da DRC (CECCHI et al. 2017).

A ausência de demais estudos usando esse marcador nos impede de ter uma discussão mais íntima. Quando correlacionamos, em nosso estudo, com o grupo específico, onde tivemos casos de aumento da Crs, também observamos que não houve aumento e nem variações nos valores de Cistatina C.

Esse marcador pode dar mais confiança nos resultados, sobretudo em populações diabéticas, pacientes com rim único, presença de metástases e em tratamentos com drogas anticâncer.

Por essa razão, para avaliação da ocorrência de NIC, nosso estudo considerou os valores séricos de Cist, nos pacientes submetidos a aplicação de meio de contraste. Em adultos, a média é 0,9 mg/L, com uma amplitude de variação de 0,6 a 1,0 mg/L, valores estes que foram considerados neste estudo.

Para a determinação da Cistatina C utilizam-se métodos imunológicos precisos, baseados em nefelometria ou turbidimetria, hoje totalmente automatizados. Os testes do nosso estudo foram realizados por laboratório de referência, na instituição-sede do projeto, sendo a metodologia utilizada a nefelometria (KYHSE-ANDERSEN et al. 1994; DHARNIDHARKA et al. 2002; MCDUGAL 2005; WHITE et al. 2011).

Como resultado, a Cistatina C teve variação média de 0,04 ($\pm 0,4$) (mediana 0,1 mg/L), e considerando o critério de aumento do valor da Cist superior a 1,0

mg/L, registraram-se 3 casos (IC95% = [0,8%-11,2%]) contra 17 casos (IC95% = [13,8%-33,8%]), considerando o critério de aumento de 10% sobre a dosagem da Cist.

Porém, a NIC tem sido descrita por diversos autores como a elevação dos valores de Crs absolutos a níveis iguais ou superiores a 0,5 mg/dL ou ainda a um aumento de 25% no valor da creatinina basal, em um período de 48 horas após a injeção do meio de contraste iodado. Este conceito é ainda o mais aceito pelas organizações e colegiados mundiais a respeito da definição da NIC.

Portanto, em nossa amostra, ao considerarmos o critério de variação do valor da Crs igual ou superior a 0,5 ml/dL, observamos apenas um único caso isolado que corresponderia a NIC e, quando consideramos aumento de 25% no valor da creatinina, encontramos 22 casos de NIC.

Analisando esses dados, observamos que nenhum dos pacientes evoluiu com clínica para NIC. Ainda, entre esses 22 pacientes, os valores de elevação não ultrapassaram os valores da normalidade adotados para o estudo.

BRUCE et al. (2009) avaliaram pacientes com DRC preexistente, mais precisamente no estágio 3, e encontrou uma incidência NIC de 10,8% entre o grupo que recebeu MCI e de 8% entre o grupo que não recebeu a injeção de contraste, mostrando alguma flutuação entre nos valores Crs.

MC DONALD et al. (2013) compararam, em estudo de metanálise, um grupo de pacientes que receberam a injeção de MCI com um grupo de pacientes que não receberam a injeção de contraste (grupo controle) e encontraram uma incidência e NIC de 6.4% e 6.5%, respectivamente.

As dosagens de Crs e Cist mostraram-se muito semelhantes quando correlacionadas à ocorrência de NIC e dano renal. Concordamos então que outras técnicas mais refinadas não colocam o paciente em risco tornam assim, mais segura a injeção do meio de contraste, desmistificando o cuidado excessivo para pacientes oncológicos.

6.1 CLEARANCE ESTIMADO: MDRD, COCKROFT-GAULT, CISTATINA C E LARSSON

Neste estudo, estimamos a TFG para melhor avaliação da variação da função renal. Observamos que ao utilizarmos as fórmulas de MRDR e Cockroft-Gault não foi identificado reduções nos valores da TGF no pós-contraste em relação ao pré-contraste. Sendo assim, também não houve diferença estatisticamente significativa, tanto na população geral do estudo como nos subgrupos de pacientes diabéticos ou submetidos à quimioterapia.

Ao realizarmos a estimativa utilizando o cálculo da fórmula de Larsson para a Cistatina C, observamos uma redução na TFG que também não apresentou diferença estatisticamente significativa. Concluímos, portanto, que o MCI não influenciou negativamente a TFG.

A incidência de solicitação de exames de imagem tem apresentado um constante aumento, tanto para fim diagnóstico quanto terapêutico. Desta forma, a utilização de meios de contraste de baixa osmolaridade tem se popularizado nos últimos anos e vêm sendo associados a uma menor taxa de ocorrência de NIC.

Ainda assim, vários são os fatores considerados como de risco para a indução de nefropatia causada pela utilização de meios de contraste iodado e necessitam de cautela na utilização de contrastes intravenosos nessa população, como presença de neoplasia maligna ou DM.

Contudo, com o envelhecimento da população e modernização nos métodos de diagnóstico e tratamento, a taxa de sobrevida e cura entre esses pacientes tem sido cada vez maior, fazendo com que sejam submetidos a mais exames, tanto para estadiamento clínico como para terapêutica, sendo mais frequentemente realizado os exames radiológicos contrastados, como a TC.

Nesse estudo refinamos a avaliação da função renal através de outros parâmetros laboratoriais relacionados a um grupo de pacientes oncológicos, que não apresentavam outros fatores de risco para o desenvolvimento de nefropatia, para estimar a ocorrência e a magnitude do dano renal nesta população. Entretanto, não observamos índices elevados de NIC nesta população.

A utilização de um marcador considerado mais fiel, como a Cistatina C e a estimativa de TGF, sem precedente neste perfil de população, nos indicou que existem possibilidades de marcadores mais sensíveis e específicos.

O MCI mostrou-se seguro para pacientes da UTIO, desde que sejam respeitados os volumes de infusão meio de contraste, nas doses mínimas necessárias, com o perfil de função renal corretamente traçado.

Sendo assim, os resultados obtidos nesse estudo permitem uma maior confiança na utilização de MCI de baixa osmolaridade, desde que respeitados os demais critérios de segurança, como criteriosa identificação de outros fatores de risco, escolha de dose e recomendação de preparo.

7 CONCLUSÃO

- 1 Considerando os critérios internacionais de avaliação de NIC, que prevê um aumento nas concentrações de Crs em 25% e/ou 0.5 mg/dL as incidências nos pacientes da UTIO internados no A. C. Camargo Cancer Center foram 8,9% e 1,9%, respectivamente.
- 2 Observamos baixas taxas de NIC pelos critérios sugeridos para diagnóstico de NIC utilizando as variações de Crs e Cist, levando em conta as seguintes variações para Creatinina com média de $-0,06 (\pm 0,7)$, mínimo $-5,5$, mediana $-0,02$ e máximo de $1,8$ e, para Cist, com média de $0,04 (\pm 0,4)$, mínimo $-2,5$, mediana $0,01$ e máximo de $2,4$. Não houve diferença significativa entre o número de casos em nosso estudo.
- 3 Considerando as variações na TFG por MDRD encontramos uma média de $5,07 (\pm 36,6)$; mínimo de $-78,3$, mediana de $2,86$ e máximo de $225,5$. Para Cockcroft-Gault encontramos uma média de $3,9 (\pm 30,1)$, mínimo $-72,4$, mediana de $2,73$ e máximo de $154,1$. Para Larson tivemos uma média de $-3,09 (\pm 16,3)$, mínimo $-71,4$, mediana de $-0,6$ e máximo de $36,5$. Não observamos diminuição na estimativa da TFG, em especial nas fórmulas que foram calculadas com base na Crs. Também não observamos redução significativa da TFG nas estimativas que utilizaram Cistatina C.
- 4 Não observamos correlação entre as variáveis demográficas e clínicas com as dosagens e variações de Crs e Cist e estimativas de TFG.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[ACR] American College of Radiology. **ACR Manual on Contrast Media Version 8** 2012. Available from: <https://apdr.org/uploadedFiles/A_Contrast_Manual.pdf> [2018 mar 12]

Adiyanti SS, Loho T. Acute Kidney Injury (AKI) biomarker. **Acta Med Indones** 2012; 44:246-55.

Berg KJ. Nephrotoxicity related to contrast media. **Scand J Urol Nephrol** 2000; 34:317-22.

Bhatt S, Rajpal N, Rathi V, Avasthi R. Contrast induced nephropathy with intravenous iodinated contrast media in routine diagnostic imaging: an initial experience in a Tertiary Care Hospital. **Radiol Res Pract** 2016; 2016:8792984.

Bos MM, Verburg IW, Dumaij I, Stouthard J, Nortier JW, Richel D, van der Zwan EP, de Keizer NF, de Jonge E. Intensive care admission of cancer patients: a comparative analysis. **Cancer Med** 2015 Jul;4:966-76.

Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla--its implications for disease. **N Engl J Med** 1995; 332:647-55.

Briguori C, Visconti G, Rivera NV, et al. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. **Circulation** 2010; 121:2117-22.

Brito TNS, Oliveira ARA, Silva AKC. Glomerular filtration rate estimated in adults: characteristics and limitations of equations used. **Rev Bras Análises Clínicas** 2016; 48:7-12.

Bruce RJ, Djamali A, Shinki K, Michel SJ, Fine JP, Pozniak MA. Background

fluctuation of kidney function versus contrast-induced nephrotoxicity. **AJR Am J Roentgenol** 2009; 192:711-8.

Case J, Khan S, Khalid R, Khan A. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. **Crit Care Res Pract** 2013; 2013:479730.

Cecchi E, Avveduto G, D'Alfonso MG, et al. Cystatin C, but not urinary or serum NGAL, may be associated with contrast induced nephropathy after percutaneous coronary invasive procedures: A single center experience on a limited number of patients. **Acta Med Acad** 2017; 46:34-43.

Chung BH, Yu JH, Cho HJ, et al. Comparison of estimating equations for the prediction of glomerular filtration rate in kidney donors before and after kidney donation. **PLoS One** 2013; 8:e60720.

Cicin I, Erdogan B, Gulsen E, et al. Incidence of contrast-induced nephropathy in hospitalised patients with cancer. **Eur Radiol** 2014; 24:184-90.

Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. **Nephron** 1976; 16:31-41.

Coll E, Botey A, Alvarez L, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. **Am J Kidney Dis** 2000; 36:29-34.

Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. **Am J Kidney Dis** 2002; 40:221-6.

Doerr F, Badreldin AM, Heldwein MB, et al. A comparative study of four intensive care outcome prediction models in cardiac surgery patients. **J Cardiothorac Surg** 2011; 6:21.

Farolfi A, Della Luna C, et al. Taxanes as a risk factor for acute adverse reactions to iodinated contrast media in cancer patients. **Oncologist** 2014a;19:823-8.

Farolfi A, Carretta E, Luna CD, et al. Does the time between CT scan and chemotherapy increase the risk of acute adverse reactions to iodinated contrast media in cancer patients? **BMC Cancer** 2014b; 14:792.

Felicio ML, Andrade RR DE, Marcondes Y, et al. Cistatina C e taxa de filtração glomerular em cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. **Rev Bras Cir Cardiovasc** 2009; 24:305-11.

Fisher R, Dangoisse C, Crichton S, et al. Short-term and medium-term survival of critically ill patients with solid tumours admitted to the intensive care unit: a retrospective analysis. **BMJ Open** 2016; 6:e011363.

Fortalesa Melo JI, Chojniak R, Costa Silva DH, et al. Use of Cystatin C and Serum Creatinine for the Diagnosis of Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Contrast-Enhanced Computed Tomography at an Oncology Centre. **PLoS One** 2015; 10:e0122877.

Geenen RWF, Kingma HJ, Van der Molen AJ. Contrast-induced nephropathy: pharmacology, pathophysiology and prevention. **Insights Imaging** 2013; 811-20.

Gruberg L, Mehran R, Dangas G, et al. Acute renal failure requiring dialysis after percutaneous coronary interventions. **Catheter Cardiovasc Interv** 2001; 52:409-16.

Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. **Am J Kidney Dis** 2004; 44:84-93.

Haller C, Hizoh I. The cytotoxicity of iodinated radiocontrast agents on renal cells in vitro. **Invest Radiol** 2004; 39:149-54.

Han HH, Choi KH, Yang SC, Han WK. Clinical Assessment of Follow-Up Cystatin C-Based eGFR in Live Kidney Donors. **Korean J Urol** 2012; 53:721-5.

Heyman SN, Reichman J, Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: a role for medullary hypoxia. **Invest Radiol** 1999; 34:685-91.

Heyman SN, Rosen S, Khamaisi M, Idée J-M, Rosenberger C. Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy. **Invest Radiol** 2010; 45:188-95.

Heyman SN, Rosen S, Rosenberger C. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. **Clin J Am Soc Nephrol** 2008; 3:288-96.

Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S. Regional alterations in renal haemodynamics and oxygenation: a role in contrast medium-induced nephropathy. **Nephrol Dial Transplant** 2005; 20 Suppl 1:i6-11.

Hong SI, Ahn S, Lee YS, et al. Contrast-induced nephropathy in patients with active cancer undergoing contrast-enhanced computed tomography. **Support Care Cancer** 2016; 24:1011-7.

Khatami MR, Nikravan N, Salari-Far M, Davoudi S, Pahlavan-Sabbagh MR. A comparison of definitions of contrast-induced nephropathy in patients with normal serum creatinine. **Saudi J Kidney Dis Transpl** 2016; 27:94-100.

Katzberg RW. Radiology Contrast Medium - induced Nephrotoxicity: which pathway? **Radiology** 2005; 235:752-5.

Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. **Clin Chem** 1994; 40:1921-6.

Larsson A, Malm J, Grubb A, Hansson LO. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. **Scand J Clin Lab Invest** 2004; 64:25-30.

Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. **Ann Intern Med** 1999; 130:461-70.

Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. **Ann Intern Med** 2003; 139:137-47.

Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. **Ann Intern Med** 2006; 145:247-54.

Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. **Clin Chem** 2007; 53:766-72.

Liu X, Ma H, Huang H, et al. Is the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration creatinine-cystatin C equation useful for glomerular filtration rate estimation in the elderly? **Clin Interv Aging** 2013; 8:1387-91.

McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. **J Am Coll Cardiol** 2008; 51:1419-28.

Morcos SK, Thomsen HS. European Society of Urogenital Radiology guidelines on administering contrast media. **Abdom Imaging** 2003; 28:187-90.

Moreno RP, Metnitz PGH, Almeida E, et al. SAPS 3--From evaluation of the patient

to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. **Intensive Care Med** 2005; 31:1345-55.

Namendys-Silva S A, Texcocano-Becerra J, Herrera-Gómez A. Application of the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score to patients with cancer admitted to the intensive care unit. **Am J Hosp Palliat Care** 2009; 26:341-6.

Ng CS, Kalva SP, Gunnarsson C, Ryan MP, Baker ER, Mehta RL. Risk of renal events following intravenous iodinated contrast material administration among inpatients admitted with cancer a retrospective hospital claims analysis. **Cancer Imaging** 2018 Aug 24;18:30.

Palli E, Makris D, Papanikolaou J, Garoufalos G, Zakynthinos E. Contrast-induced nephropathy in aged critically ill patients. **Oxid Med Cell Longev** 2014; 2014; 75:64-9.

Pallone TL, Turner MR, Edwards A, Jamison RL. Countercurrent exchange in the renal medulla. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol** 2003; 284:R1153-75.

Pei X, Liu Q, He J, et al. Are cystatin C-based equations superior to creatinine-based equations for estimating GFR in Chinese elderly population? **Int Urol Nephrol** 2012; 44:1-2.

Perrone RD, Madias NE, Levey A S. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. **Clin Chem** 1992; 38:1933-53.

Persson PB, Tepel M. Contrast medium-induced nephropathy: the pathophysiology. **Kidney Int Suppl** 2006; S8-10.

Rashid AH, Brieva JL, Stokes B. Incidence of contrast-induced nephropathy in intensive care patients undergoing computerised tomography and prevalence of risk factors. **Anaesth Intensive Care** 2009; 37:968-75.

Robert AM, Brown JR, Sidhu MS, et al. The evaluation of creatinine clearance, estimated glomerular filtration rate and serum creatinine in predicting contrast-induced acute kidney injury among patients undergoing percutaneous coronary intervention. **Cardiovasc Revasc Med** 2012; 13:3-10.

Safdar A, Armstrong D. Infectious morbidity in critically ill patients with cancer. **Crit Care Clin** 2001; 17:531-70.

Santos RO, Malvar B, Silva R, et al. Contrast-induced nephropathy. **Acta Med Port** 2011; 24:809-20.

Selistre Lda S, Souza VC, Dubourg L, Wagner MB, Hoefel Filho JR, Saitovitch D. Contrast-induced nephropathy after computed tomography. **J Bras Nefrol** 2015 Jan-Mar;37:27-31.

Sendeski M, Patzak A, Pallone TL, Cao C, Persson AE, Persson PB. Iodixanol, constriction of medullary descending vasa recta, and risk for contrast medium-induced nephropathy. **Radiology** 2009; 251:697-704.

Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. **Kidney Int** 1985; 28:830-8.

Soares M, Caruso P, Silva E, et al. Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: a prospective multicenter study. **Crit Care Med** 2010; 38:9-15.

Spencer K. Analytical reviews in clinical biochemistry: the estimation of creatinine. **Ann Clin Biochem** 1986; 23:1-25.

Stacul F, Van der Molen AJ, Reimer P, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. **Eur Radiol** 2011; 21:2527-41.

Swan SK. The search continues--an ideal marker of GFR. **Clin Chem** 1997; 43:913-4.

Van der Molen AJ, Reimer P, et al. Post-contrast acute kidney injury - Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors : Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. **Eur Radiol** 2018; 28:2845-55.

Vandijck DM, Benoit DD, Depuydt PO, et al. Impact of recent intravenous chemotherapy on outcome in severe sepsis and septic shock patients with hematological malignancies. **Intensive Care Med** 2008; 34:847-55.

Vincent JL, De Mendonça A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on “sepsis-related problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. **Crit Care Med** 1998; 26:1793-800.

Vincent JL, Ferreira F, Moreno R. Scoring systems for assessing organ dysfunction and survival. **Crit Care Clin** 2000; 16:353-66.

White CA, Rule AD, Collier CP, et al. The impact of interlaboratory differences in cystatin C assay measurement on glomerular filtration rate estimation. **Clin J Am Soc Nephrol** 2011; 6:2150-6.

Xie P, Huang J-M, Liu X-M, Wu W-J, Pan L-P, Lin H-Y. (99m)Tc-DTPA renal dynamic imaging method may be unsuitable to be used as the reference method in investigating the validity of CDK-EPI equation for determining glomerular filtration rate. **PLoS One** 2013; 8:e62328.

Ye Z, Lu H, Su Q, Xian X, Li L. Effect of trimetazidine on preventing contrast-induced nephropathy in diabetic patients with renal insufficiency. **Oncotarget** 2017; 8:102521-30.

Anexo 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP



**A.C. Camargo
Cancer Center**

**Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP**

São Paulo, 08 de Maio de 2014.

**Ao
Dr. Rubens Chojniak**


Aluno: João Italo Fortalesa de Melo (Doutorado)

**Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1886/14
“Nefropatia induzida por contraste (NIC), em pacientes da unidade de terapia intensiva oncológica, submetidos à tomografia computadorizada”.**

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente - Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 29/04/2014, consideraram **pendente** a realização do estudo em referência. Há a necessidade de esclarecimento das solicitações feitas conforme parecer consubstanciado em anexo.

Salientamos ainda que, se não houver reapresentação ao CEP do referido projeto no prazo máximo de 30 dias o mesmo será considerado retirado.

Atenciosamente,


**Dr. Antônio Hugo José Fróes Marques Campos
2º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa**

1/1

Apêndice 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido TCLE - Versão 2.0

Nefropatia Induzida por Contraste (NIC), em pacientes da unidade de terapia intensiva oncológica, submetidos à tomografia computadorizada.

Você está sendo convidado a participar de um estudo realizado no AC Camargo Cancer Center.

Estas informações estão sendo fornecidas para sua colaboração voluntária nesta pesquisa para ajudar a decidir sobre sua participação.

1. O objetivo principal desta pesquisa é avaliar a incidência Nefropatia Induzida por Contraste (NIC), que é uma doença nos rins que pode vir a acontecer pela injeção de contraste na veia para o exame de tomografia computadorizada, podendo acometer ou agravar o funcionamento dos rins. Esse acometimento pode fazer com que os rins não funcionem direito. A segurança do contraste utilizado na instituição é inquestionável, contudo decidimos fazer um estudo que incluísse participantes de uma gravidade mais elevada, como aqueles que estão em tratamento intensivo. O contraste utilizado é de ótima qualidade, será o mesmo que sempre foi utilizado neste serviço. Esse contraste é indispensável para que o exame fique bom. O voluntário terá o funcionamento dos seus rins acompanhados através dos exames que podem indicar de forma antecipada uma doença nos rins, que pode ser provocado pela injeção do contraste. Assim, poderemos observar e acompanhar desde o momento da injeção até após a eliminação do contraste e, caso aconteça algum problema nos funcionamentos dos rins, por causa do contraste, poderemos tomar providências para preservar o funcionamento deles. Este método quer prevenir a ocorrência de doença nos rins por causa do contraste, se conseguirmos prever, poderá ser uma grande ajuda a todos aqueles participantes que já estão muito doentes pelo intensivo tratamento e precisam realizar a tomografia computadorizada com injeção de contraste, evitando assim que a doença nos rins ocorra ou passe despercebida.

2. Caso você aceite em participar, nós o entrevistaremos para que não haja dúvidas sobre a realização do estudo e exames.

3. Esse estudo não envolve procedimentos adicionais, custos ou riscos na sua participação da pesquisa.

4. Você decidindo participar deste estudo e, tendo alguma dúvida a esclarecer, poderá entrar em contato com os responsáveis Dr. Rubens Chojniak ou Doutorando João Italo Fortalesa de Melo no telefone (11)2189-1050. Se o pesquisador responsável não fornecer as informações/esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente - Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP pelo telefone (11)2189-5000 e ramais 2069 ou 5020, de segunda-feira à quinta-feira das 7 horas às 18 horas e sexta-feira das 7 horas às 16 horas.

5. A não participação ou desistência da pesquisa não causará interferência nos seus procedimentos e tratamentos a serem realizados. A participação neste estudo é totalmente voluntária e sua autorização pode ser retirada a qualquer momento, sem qualquer prejuízo.

6. As informações que forem coletadas neste estudo serão compartilhadas somente entre médicos e pesquisadores. O paciente não será identificado em qualquer relatório gerado. Será mantido confidencial a sua identidade e outros registros pessoais.

7. Você tem o direito de ser informado e atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa, quando em estudos abertos, ou resultados que sejam de esclarecimento dos pesquisadores.

8. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Os exames serão feitos durante a estadia dos participantes na Unidade de Terapia Intensiva, dentro da rotina de coleta dos materiais biológicos, e encaminhado pela equipe ao laboratório. Não haverá necessidade de agendamento porque tudo será organizado pelos pesquisadores de forma ágil, a fim de evitar qualquer inconveniência aos participantes.

9. Este termo de consentimento possui duas vias, das quais, após o acordo na participação da pesquisa e devidamente assinadas por ambas as partes, uma ficará com o pesquisador responsável pela pesquisa, e a outra será fornecida ao participante como seu comprovante.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim e tive a oportunidade de fazer perguntas sobre a pesquisa, que foram respondidas, descrevendo o estudo “Nefropatia Induzida por Contraste (NIC), em pacientes da unidade de terapia intensiva oncológica, submetidos à tomografia computadorizada.” Eu discuti com um dos pesquisadores sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos que serão realizados, a garantia de confidencialidade e esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo com possibilidade de retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou ter danos em meu atendimento neste serviço.

Data SP, ___/___/_____

Assinatura do paciente/representante legal

Assinatura do pesquisador

principal



Apêndice 2 - Ficha de Coleta de dados

Nº ficha:
[]

Nome: _____

RGH: []

Peso: _____ Idade: _____ Altura: _____

Data admissão na Pesquisa:[/ /]

Horário da coleta pré contraste:.....

Data da coleta pós contraste:[/ /]

Horário da coleta pós contraste:.....

Tempo médio de coleta pós contraste em horas:

Volume de meio de contraste injetado:

Marca:

Dados demográficos

1. Data nascimento:[/ /]

2. Idade ao diagnóstico (anos):

3. Raça: ... [1] branca [2] negra [3] parda [4] amarela [99] ignorado

Dados clínicos

4. Diagnóstico:

5. Data do diagnóstico: [/ /]

6. Tipo histológico:.....

Qual?

7. Rim único: [0] não [1] sim [99] ignorado

8. Protocolo de Nefroproteção [0] não [1] sim [99] ignorado..

a. Protocolo A C Camargo Cancer Center [1]

b. Outro[2].....

9. Diabetes Mellitus: [0]Não [1] Sim [1] Tipo I [2] Tipo II

10. Drogas nefrotóxicas: [0]Não [1] Sim [99] ignorado.

a. Qual?.....

Dados do tratamento

11. Tipo de tratamento:

a. Cirurgia: [0] não [1] sim [99] ignorado

b. *Data da Cirurgia*..... [/ /]

12. Quimioterapia..... [0] não [1] sim [99]

ignorado

a. Data do Início:/...../.....

b. Data do Término:...../...../.....

c. Em andamento..... [0] não [1] sim [99] ignorado

d. *Qual esquema?*.....

13. RT [0] não [1] sim [99] ignorado

a. Data do Início:/...../.....

b. Data do Término:...../...../.....

c. Em andamento..... [0] não [1] sim [99] ignorado

d. *Qual região ?*.....

Dados de Estadiamento

14. TNM: [1] T..... [2] N..... [3] M.....

Dados Laboratoriais

15. Creatinina: [0] Pré Contraste: [1] Pós Contraste:.....

16. Cistatina C: [0] Pré Contraste: [1] Pós Contraste:.....

17. MDRD: [0] Pré Contraste: [1] Pós Contraste:.....

18. Cockroft-Gault [0] Pré Contraste: [1] Pós Contraste:.....

19. Larson Cistat [0] Pré Contraste..... [1] Pós Contraste:.....

Apêndice 3 - Manual de Meios de Contraste - Iodado e Gadolínio

1. Reações Adversas Agudas (1ª hora)

LEVE	Náuseas, vômitos Urticária leve Prurido
MODERADA	Vômitos incoercíveis Urticária grave Broncoespasmo Edema laríngeo / facial Reação vaso-vagal
GRAVE	Choque hipotensivo Parada respiratória Parada cardíaca Convulsão

Fatores de Risco:

- Antecedente de reação alérgica moderada ou grave ao meio de contraste
- Asma (crise moderada a grave, pp. < 3 meses)
- Alergias com necessidade de tratamento
- Uso de contraste iodado iônico de alta osmolaridade

2. Reações Adversas Tardias (1 hora a 1 semana)

Tipo	Eritema, <i>rash</i> , prurido, edema. Leve a moderada e autolimitada
Fatores de risco	Antecedente de reação tardia

PRÉ-MEDICAÇÃO

ELETIVO:

- Prednisona 50 mg (2 ½ comp) VO 13h, 7h e 1 h antes do exame OU
- Prednisolona (1ml=3mg) 30 mg VO 12h e 2h antes (cça: 1-2 mg/kg/dia)
OU
- Metilprednisolona (Solu-Medrol, fr. 40 mg/1mL) 1,0 ml da diluição IM ou IV 12h e 2h antes

Obs: Acrescentar anti-histamínico se história de urticária, angioedema e alergia respiratória. Loratadina 10 mg VO 1h antes.

URGÊNCIA:

- Metilprednisolona (Solu-Medrol) 40 mg ou Hidrocortisona (Solu-Cortef) 200 mg IV 4-6 h antes do exame
- Difenidramina (Benadryl) 50 mg IV 1h antes

Conduta	Medicação sintomática (anti-histamínico, corticoide tópico e emolientes)
Profilaxia	Usualmente não recomendada

3. Condições Especiais

Tireotoxicose	Fatores de Risco:	- Doença de Graves não tratada - Bócio multinodular funcionante, pp idosos
	Recomendações:	- Contraste iodado está contraindicado em pacientes com hipertireoidismo manifesto - Profilaxia recomendada em pacientes de alto risco, orientada por endocrinologista
Feocromocitoma e Paragangliomas	Recomendações:	- Indicação formal para contraste iodado não-iônico - Injeção intravenosa: não é necessário realizar profilaxia
Gravidez	Recomendações:	- Uso permitido se a informação diagnóstica é essencial. - Cont. iodado > testar função tireoideana do neonato na 1ª s. - Gadolínio > usar Gd de risco baixo ou intermediário, na menor dose possível.

4. Nefropatia Induzida por Contraste

Conceito	Decréscimo da função renal nos primeiros 3 dias após injeção, sem outra etiologia.
Critério	Aumento na creatinina sérica > 25% ou > 0,5 ml/dl
Fatores de Risco	- Insuficiência renal crônica (pp, creatinina sérica > 2.0 mg/dl) TFG < 45 ml/min, uso intravenoso do MC iodado TFG < 60 ml/min, uso intra-arterial do MC iodado - Insuficiência renal aguda - Nefropatia diabética - Desidratação / Hipotensão - ICC grau 3 e 4 - Infarto miocárdico recente (< 24 hrs) - Anemia - Idade > 70 anos - Uso de drogas nefrotóxicas (ciclosporina, cisplatina, aminoglicosídeos, AINEs) - Uso de contraste de alta osmolaridade / em altas doses / em curtos intervalos
Avaliação da função renal	Cálculo de Cl. Creatinina utilizando de creatinina sérica dos últimos 90 dias (pacientes externos) ou 7 dias (pacientes internados ou com fator de risco recente). Checar função renal APENAS se o paciente apresentar algum dos fatores de risco: Antecedente de rim único, disfunção renal, cirurgia renal 2 ou + fatores: Idade > 70 anos, DM, HAS, gota, proteinúria, uso recente de drogas nefrotóxicas.
Conduta em pacientes de risco	Considerar método diagnóstico alternativo Discutir suspensão de drogas nefrotóxicas Usar contraste hipo ou isomolar, na menor dose possível Protocolo de Nefroproteção Avaliar creatinina sérica após 48-72 hrs

5. Diálise:

Contraste Iodado	- Não há necessidade de correlacionar a sessão de diálise com a injeção do MC, nem de realizar sessão extra de diálise.
Gadolíneo	- Recomenda-se correlacionar a sessão de diálise com a injeção do MC (até 24 horas) - Sessão extra de diálise o mais precoce possível após injeção do MC, se necessário

PROTOCOLO DE NEFROPROTEÇÃO (TFG < 45 ml/min, uso IV do MC iodado)

- o SF 0,9% 100 ml/h (ou 1,0-1,5 ml/kg/h) 6-12h antes e 4-12h depois do exame OU
- o 150 ml de Bicarbonato de sódio 8,4% + 850 ml de SG 5%.
Pré: 3 ml/kg/h da solução por 1 h (máximo 330 ml/h).
Pós: 1 ml/kg/h da solução por 6 h (máximo 110 ml/h).

Obs: A hidratação após o exame pode ser realizada com ingestão de líquidos por via oral em pacientes ambulatoriais.

* Exames de urgência: Iniciar expansão volêmica EV o mais precoce possível, manter 4-12h depois.

6. Metformina

Contraste Iodado

Categoria I	Função renal normal (TFG > 30) Conduta: não é necessário suspender
Categoria II	Disfunção renal aguda; Insuf. Renal crônica grave (TFG < 30) Conduta: suspender por 48 hrs a partir do exame

Gadolíneo

Não é necessário suspender.

6. Fibrose Nefrogênica Sistêmica (FNS)

Condição associada ao uso do gadolíneo.

Alto Risco	- Insuficiência Renal Crônica estágio 4 e 5 (TFG < 30 ml/min) - Pacientes em diálise - Insuficiência Renal Aguda
Baixo Risco	Insuficiência Renal Crônica estágio 3 (TFG 30-59 ml/min)
Sem risco	TFG estável, > 60 ml/min

7. Contraste Iodado em uso no serviço

Optiray®	Dose: 1-2 ml/kg, conforme protocolo do exame
	Cálculo do Cl. Creatinina se: Uso intra-arterial; Uso intravenoso em pacientes de risco (vide tabela NIC) Gravidez: - Uso permitido se a informação diagnóstica é essencial. - Orientar teste de função tireoideana do neonato na 1ª semana de vida. Lactantes: Não é necessário interromper aleitamento materno.

<p><u>Náuseas e Vômitos</u></p> <p>Transitório: Medidas de suporte Grave: Antiemético</p>	<p><u>Edema Laringeo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - O2 por máscara 6-10 L/min - Adrenalina 1:1000, 0,5 ml IM (adulto), repetir SN 6-12 anos: 0,3 ml / < 6 anos: 0,15 ml
<p><u>Urticária</u></p> <p>Leve, transitória: Medidas de suporte e observação Moderada: Difenidramina (Benadryl) 50 mg IV lento ou IM (adulto) // cça: 1 mg/kg IM Grave: Difenidramina (Benadryl) 50 mg IV lento ou IM (adulto) // cça: 1 mg/kg IM Adrenalina 1:1000, 0,1-0,3 ml IM (ad) / 6-12 anos: 50% da dose / < 6 anos: 25% da dose</p>	
<p><u>Broncoespasmo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - O2 por máscara 6-10 L/min - Atrovent spray (20 mcg) - 2 puffs, até 4 vezes com intervalo de 30/30 min (> 6 anos) OU Inalação: Atrovent (> 12 anos – 40 gts / 6-12a – 20 gts / < 6a – 8 a 20 gts) Berotec (> 12a – 5 a 8 gts / 6-12a – 2 a 6 gts) – pode repetir SN - Adrenalina - PA normal: 1:1000, 0,1-0,3 ml IM , repetir SN - Hipotensão: 1:1.000, 0,5 ml IM (ad) / 6-12 anos: 0,3 ml / < 6 anos: 0,15 ml 	
<p><u>Hipotensão isolada</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Elevação dos MMII - O2 por máscara 6-10 L/min - SF 0,9% ou Ringer IV rápido - Adrenalina 1:1.000, 0,5 ml IM (ad), repetir SN // 6-12 anos: 0,3 ml / < 6 anos: 0,15 	
<p><u>Reação Vaso-Vagal (Hipotensão + Bradicardia)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Elevação dos MMII - O2 por máscara 6-10 L/min - SF 0,9% ou Ringer IV rápido - Atropina 0,6 – 1,0 mg IV (ad), repetir SN após 3-5 min até total de 3 mg < 12 anos: 0,02 mg/kg IV (máx. 0,6 mg/dose), repetir SN até total de 2 mg 	
<p><u>Reação Anafilactóide</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Elevação dos MMII - O2 por máscara 6-10 L/min // Aspiração de vias aéreas SN - Adrenalina 1:1.000, 0,5 ml IM (adulto), repetir SN // 6-12 anos: 0,3 ml / < 6 anos: 0,15 ml - SF 0,9% ou Ringer IV rápido - Difenidramina 50 mg IV lento (adulto) // cça: 1 mg/kg IV lento 	
<p><u>Extravasamento</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Elevação do membro - Aplicação de bolsa de gelo - Observação no setor por 2-4 hrs - Avaliação do cirurgião se sinais de gravidade presentes 	
<p><u>Convulsões:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Posicionar a cabeça do paciente lateralmente • O2 por máscara 6-10 L/min • Diazepam 1 amp + 8 ml ABD/SG5% - 5 a 10 ml EV lento // ças: 0,2 a 0,5 ml/kg/dose 	