

**AVALIAÇÃO DAS HEMODIÁLISES ESTENDIDAS  
COM CITRATO TRISSÓDICO 4% EM PACIENTES  
ONCOLÓGICOS**

**EDWIGES ITA DE MIRANDA MOURA**

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio  
Prudente para obtenção do título de Mestre  
em Ciências**

**Área de Concentração: Oncologia**

**Orientador: Dr Benedito Jorge Pereira**

**São Paulo**

**2018**

## FICHA CATALOGRÁFICA

Moura, Edwiges Ita de Miranda

**Avaliação das hemodiálises estendidas com citrato trissódico 4% em pacientes oncológicos** / Edwiges Ita de Miranda Moura – São Paulo, 2018.

39p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

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

Orientador: Benedito Jorge Pereira

Descritores: 1. Citratos/Citrates Acid. 2. Anticoagulantes/  
Anticoagulants. 3. Diálise/Dialysis 4. Lesão Renal Aguda/Acute Kidney  
Injury 5. Neoplasias/Neoplasms 6. Cuidados Críticos/Critical Care.

## DEDICATÓRIA

A Deus, pela força, saúde, coragem e determinação nos meus projetos de vida. Por me ensinar, a cada dia, que tudo quanto é feito por puro amor, por menor ou desprezível que seja aos olhos dos homens, é inteiramente frutífero, pois Deus olha mais o quanto de amor alguém põe no que faz do que na quantidade que realiza.

A minha amada mãe Joselita da Silva Leite, alicerce e investidora diante de lutas e conquistas. Devo-lhe mais uma vitória!

Ao meu irmão William Leite Coelho, pela compreensão e aceitação de minha ausência nos momentos importantes do nosso núcleo familiar.

Ao meu amado esposo Felipe Scipião Moura, exemplo de dedicação aos estudos e fonte de inspiração; obrigada pelos planos construídos e vividos juntos, incentivo, e por acreditar no meu potencial.

À vida, por mostrar a importância do aperfeiçoamento profissional e por ter implantado a inquietação no meu dia-a-dia permitindo, assim, planejar novas conquistas profissionais.

## **AGRADECIMENTOS**

Tenho a plena convicção de que as pessoas são o que há de mais importante na vida. Com ela, nós aprendemos e nos inspiramos e com elas partilhamos do que somos e nos tornamos. Dessa maneira, gostaria de expressar profunda gratidão a todos os que, direta ou indiretamente, estiveram presentes nesse caminho e sempre me apoiaram.

Ao meu orientador Dr. Benedito Jorge Pereira, pelo compromisso, paciência e dedicação dispensada a mim nestes dois anos de Mestrado e pelo exemplo de conduta. Minha eterna gratidão pelo acolhimento, orientação e incentivo à pesquisa científica.

À Fundação Antônio Prudente, do A.C.Camargo Cancer Center que, por meio do Programa de Mestrado, permitiu a construção de um grande aprendizado e contribuiu com sua estrutura e equipe de doutores e mestres para minha formação profissional, o meu muito obrigado.

Ao professor de metodologia Dr. José Vassalo, e à bibliotecária Suely pela disponibilidade, opiniões e pelos ensinamentos sobre pesquisa nas bases de dados e redação científica.

À Dr<sup>a</sup>. Germana e ao Enfermeiro Joubert, membros do grupo de estudo de nefrologia do A.C.Camargo Cancer Center, pelas discussões científicas construtivas e ao Serviço de Nefrologia do Instituto de Assistência Médica do Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE) por ter me permitido, por cerca de 6 meses, aprender sobre as melhores práticas no atendimento ao paciente com problemas renais.

E por fim, aos pacientes que incentivaram indiretamente a melhorar a minha assistência através da busca do conhecimento diário em benefício do próximo, mostrando além de um cuidado técnico-científico, o agradecimento sincero.

## RESUMO

Moura EIM. **Avaliação das hemodiálises estendidas com Citrato trissódico 4% em pacientes oncológicos**. São Paulo; 2018. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

**Introdução:** pacientes oncológicos internados na unidade crítica possuem risco aumentado para lesão renal aguda (LRA) e maior mortalidade. A *Sustained Low Efficiency Dialysis (SLED)* agrega a estabilidade cardiovascular das terapias contínuas e facilidade operacional das hemodiálises convencionais. Nesse contexto, o uso do citrato tem se tornado uma alternativa para anticoagulação regional por favorecer a manutenção da patência do filtro e menores taxas de sangramento que esses pacientes podem apresentar. **Objetivo:** analisar a eficácia e a segurança do uso de citrato *versus* heparina, na hemodiálise estendida, em pacientes com doença oncológica e LRA. **Métodos:** estudo de coorte retrospectiva, que avaliou pacientes com doença oncológica e LRA dialítica, na UTI, no período de janeiro de 2014 a junho de 2017, submetidos à SLED com anticoagulação regional, com citrato ou heparina. Analisaram-se informações de natureza demográficas e clínicas, características das sessões de SLED, segundo tipo de anticoagulação regional utilizada (parâmetros pré-diálise de INR, Ca iônico, plaquetas e prescrição de diálise) e análise dos desfechos da terapia dialítica, como tempo de sessão insuficiente, hipotensão, fluxo do cateter ruim, inversão de linhas, coagulação e sistema. Os resultados foram descritos em média, desvio padrão e porcentagens, sendo considerada a significância estatística quando  $p < 0,05$ . **Resultados:** estudo de 423 sessões de SLED, em 124 pacientes; 41 pacientes usaram heparina e 83 citrato. Houve maior frequência de sessões realizadas com Citrato (26,6% vs 40,9%,  $P < 0,001$ ) quando a concentração sérica de plaquetas estava inferior a  $50.000 \text{ mm}^3$  ou inferior a  $100.000 \text{ mm}^3$  e quando os valores de cálcio iônico eram inferiores

a 1,16 mmol/L(33,2% vs 18,5%,  $P < 0,001$ ). A presença de intercorrências na diálise foi de 27,0% (IC 95% 22,8 - 31,5) das sessões, com chances mais altas nas sessões com heparina Odds Ratio = 2,88 (IC 98% 1,8 – 4,5). Destaca-se que a frequência de coagulação do sistema (12,3%; IC 95% 7,6 - 18,3), a necessidade de inversão de linhas (9,8%; IC 95% 5,7 – 15,4) e o tempo de sessão insuficiente em 23,9% (IC 95% 17,6 - 31,2) foram mais frequentes no grupo Heparina. **Conclusão:** *SLED* utilizando anticoagulação com citrato regional foi segura e eficaz para os pacientes com doença oncológica e LRA na UTI.

## SUMMARY

Moura EIM. **[Evaluation of extended hemodialysis with 4% trisodium citrate in cancer patients]**. São Paulo; 2018. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

**Background:** cancer patients admitted to critical care units are at increased risk for acute kidney injury (AKI) and increased mortality. *Sustained Low Efficiency Dialysis (SLED)* adds the cardiovascular stability of continuous therapies to the operational facility of conventional hemodialysis. In this context, the use of citrate has become an alternative for regional anticoagulation because it favors the maintenance of filter patency and it reduces the bleeding rates. **Objective:** to analyze the efficacy and safety of citrate versus heparin use in extended hemodialysis in cancer patients with AKI. **Methods:** this is a retrospective cohort study, which evaluated cancer patients with dialytic AKI from January 2014 to June 2017, submitted to SLED with regional anticoagulation with citrate or heparin. We evaluated demographic and clinical data, the SLED sessions characteristics according to the type of regional anticoagulation (pre-dialysis International Normalized Ratio – INR, ionic calcium, platelets and dialysis prescription). Also, we analyzed dialysis outcomes, such as insufficient session time, hypotension, poor catheter flow, line inversion and coagulation of dialysis system. The results were described in mean, standard deviation and percentages. Statistical significance was considered when  $p < 0.05$ . **Results:** we identified 423 SLED sessions which occurred in 124 patients (41 in the heparin group and 83 in citrate group). We observed a greater frequency of session with citrate (26.6% vs 40.9%,  $P < 0.001$ ) when the serum platelet concentration was below 50.000/mm<sup>3</sup> or less than 100.000/mm<sup>3</sup>; and when the ionic calcium values were less than 1.16mmol/L (33.2% vs 18.5%,  $P < 0.001$ ). The dialysis intercurrents occurred in 27% (CI 95% 22.8 – 31.5) of the sessions, with the highest odds in heparin sessions Odds Ratio = 2.88 (CI 98% 1.8 – 4.5).

Additionally, the coagulation of dialysis system (12.3%; CI 95% 7.6 – 18.3), the need of lines reversal (9.8%; CI 95% 5.7 – 15.4) and the insufficient session time 23.9% (CI 95% 17.6 – 31.2) were more frequent in the heparin group. **Conclusions:** the use of citrate as regional anticoagulant for SLED was safe and effective for cancer patients with AKI in the intensive care unit.



## LISTA DE FIGURA E TABELAS

<b>Figura 1</b>	Fluxograma de seleção e composição da amostra final estudada .....	16
<b>Figura 2</b>	Frequências dos desfechos pesquisados, segundo o tipo de anticoagulação regional utilizada .....	21
<b>Tabela 1</b>	Características demográficas e clínicas de pacientes portadores de doença oncológica submetidos a hemodiálise estendida na UTI .....	17
<b>Tabela 2</b>	Características dos acessos e das sessões de hemodiálise estendida segundo o tipo de anticoagulação regional utilizada em pacientes portadores de doença oncológica na UTI.....	19

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

<b>CAAE</b>	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
<b>CRRT</b>	Terapias de Reposição Renal Contínua
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>DRC</b>	Doença Renal Crônica
<b>HAS</b>	Hipertensão Arterial Sistêmica
<b>HD</b>	Hemodiálise
<b>HNF</b>	Heparina Não Fracionada
<b>IHD</b>	Hemodiálise Intermitente Convencional
<b>INR</b>	Razão Normalizada Internacional
<b>KDIGO</b>	Kidney Disease Improving Global Outcomes
<b>LRA</b>	Lesão Renal Aguda
<b>SLED</b>	Sustained Low Efficiency Dialysis
<b>TRS</b>	Terapia de Substituição Renal
<b>TTPa</b>	Tempo Parcial de Tromboplastina Ativado
<b>UF</b>	Ultra filtração
<b>UTI</b>	Unidade de Terapia Intensiva

# ÍNDICE

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
1.1	Aspectos Gerais da Lesão Renal Aguda .....	1
1.2	Terapia Dialítica - <i>Sustained Low Efficiency Dialysis (SLED)</i> .....	2
1.3	Métodos de anticoagulação regional .....	4
1.4	Anticoagulação com heparina .....	4
1.5	TRS com infusões de soro fisiológico.....	5
1.6	Anticoagulação com Citrato.....	5
1.7	LRA e Diálise em pacientes portadores de doença oncológica.....	7
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>9</b>
2.1	Objetivo Geral.....	9
2.2	Objetivos Específicos .....	9
<b>3</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>10</b>
3.1	Casuística do Estudo.....	10
3.2	Protocolo baseado em SLED com Citrato .....	10
3.3	Coleta de Dados.....	12
3.4	Análise Estatística .....	13
3.5	Considerações Éticas.....	14
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>15</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>22</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>29</b>
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>30</b>

## **ANEXO**

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

## **APÊNDICES**

**Apêndice 1** Prescrição padrão da Hemodiálise estendida (SLED)  
com citrato trissódico a 4% do A.C.Camargo Cancer  
Center

**Apêndice 2** Prescrição padrão da Hemodiálise estendida (SLED)  
com heparina A.C.Camargo Cancer Center

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 ASPECTOS GERAIS DA LESÃO RENAL AGUDA

A Lesão Renal Aguda (LRA) é uma síndrome complexa, de etiologia variável, caracterizada por uma queda abrupta do ritmo de filtração glomerular, acompanhada de retenção de produtos nitrogenados e distúrbios hidroeletrólíticos<sup>36</sup>. De acordo com o *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)*, define-se LRA como o aumento do nível sérico de Creatinina superior a 0,3mg/dl em 48 horas, o aumento relativo de 50% em relação ao valor basal ou um volume urinário < 0,5 ml/kg/h por 6 horas<sup>24</sup>.

Estudos que avaliaram a incidência da LRA diagnosticada em ambiente hospitalar, em países desenvolvidos, evidenciaram que a LRA ocorre em 3,2 a 9,6% das internações, com mortalidade hospitalar total em torno de 20 até 50% dos pacientes, quando incluídos os internados em ambiente de terapia intensiva<sup>15,27</sup>. Essas taxas elevadas de morbimortalidade tornam a LRA a complicação mais importante e frequente, em unidade crítica, e é favorecida pela associação dos fatores de risco, evolução clínica e as múltiplas intervenções do paciente na unidade de terapia intensiva (UTI)<sup>10</sup>.

O desenvolvimento da LRA relaciona-se diretamente com a presença de condições que determinam hipoperfusão e isquemia renal<sup>50</sup>. Condições clínicas presentes na internação em UTI como infecções, sepse, hemorragias, cirurgias e necessidade de diálise destacam-se como

condicionantes de severidade contra o paciente e de uma maior gravidade da LRA<sup>51</sup>.

Diante disso, fatores diversos podem contribuir para a ocorrência e/ou progressão da LRA, particularmente a não identificação de fatores de riscos, diagnóstico tardio da doença ou desconhecimento de fatores associados a mortalidade. Em função do impacto das complicações associadas e das condições clínicas do paciente, em terapia intensiva, 5 a 6% dos pacientes críticos necessitaram de Terapia de Substituição Renal (TRS), com uma taxa de mortalidade hospitalar em torno de 60%<sup>59</sup>.

## **1.2 TERAPIA DIALÍTICA-SUSTAINED LOW EFFICIENCY DIALYSIS (SLED)**

É bem estabelecido que, para tratamento de LRA, as TRS atuam substituindo algumas funções renais vitais ao corrigir o equilíbrio de fluidos e remoção de toxinas<sup>68</sup>.

Atualmente, existem várias modalidades de reposição renal, mas o paciente crítico impõe o adicional desafio da instabilidade hemodinâmica grave, o que limita as TRS. Nesse sentido, as terapias de reposição renal contínua (*CRRT*) sobressaem-se por permitir maior possibilidade de condução da diálise através de uma remoção lenta e contínua de solutos e água, conferindo, por isso, melhor tolerabilidade hemodinâmica, excelente controle de azotemia e potencialmente menor isquemia renal<sup>25</sup>.

Em contraponto, existem outros aspectos que tornam a *CRRT* menos viável, em alguns Centros de Tratamento, ou mesmo em larga escala, que são os custos elevados, complexidade e necessidade de treinamento<sup>68</sup>.

A fim de resolver as dificuldades relacionadas ao uso da terapia contínua, criou-se uma modalidade que pudesse unir as vantagens do método intermitente e contínuo, também chamada de hemodiálise estendida ou do termo em inglês, a sigla SLED. É uma terapia híbrida cuja operacionalização baseia-se em um procedimento de hemodiálise de maior duração, cerca de 6 a 18 horas, com diminuição da taxa de ultrafiltração/hora, com fluxos de sangue (100-200 ml/min) e dialisato (100-300 ml/min) reduzidos, porém sem diminuição na depuração de solutos<sup>33</sup>.

Além disso, estudos evidenciam como fatores de promoção a utilização da SLED em vários centros: a tolerância hemodinâmica similar ao *CRRT*, dose de diálise ofertada é equivalente ou superior às terapias contínuas e intermitentes, manutenção do clearance de ureia mais efetivo das hemodíalises convencionais, facilidade operacional, não requer soluções de reposição pré-embaladas, utiliza o mesmo equipamento da IHD, melhor conveniência pelo limitado tempo da terapia e custos reduzidos<sup>40,54</sup>.

Nesse contexto, relacionar a melhor TRS como um componente importante no manejo da LRA para o paciente crítico tem sido um desafio; entretanto, o que se observa é que a diálise sustentada de baixa eficiência, vem ganhando popularidade, sendo cada vez mais preferida sobre a *CRRT* nas UTIs, devido à redução da exposição à anticoagulação e ao menor tempo de inatividade em relação ao *CRRT*<sup>54</sup>.

### 1.3 MÉTODOS DE ANTICOAGULAÇÃO REGIONAL

Um componente importante do sucesso da TRS, seja intermitente ou contínua, é atenção para a efetividade e segurança da anticoagulação utilizada. Esta representa um dos itens fundamentais no manejo das TRS, interferindo diretamente na eficiência e durabilidade da terapia dialítica. Vários métodos de anticoagulação encontram-se disponíveis para uso na hemodiálise, tais como heparina, anticoagulação com citrato e o simples *priming* com infusões contínuas ou intermitentes do soro fisiológico 0,9%<sup>16</sup>.

### 1.4 ANTICOAGULAÇÃO COM HEPARINA

A heparina não fracionada (HNF) é o anticoagulante do circuito extracorpóreo mais antigo e com o qual se tem maior experiência clínica<sup>47</sup>. O efeito anticoagulante da heparina depende da ligação a antitrombina III, viabilizando afinidade pela trombina (fator IIa) e, em menor grau, pelo fator X ativado (fator Xa)<sup>13</sup>. São vantagens de sua utilização: o baixo custo, meia vida curta, alta eficiência, fácil reversão com protamina e facilidade de monitorização do nível de anticoagulação com o tempo parcial de tromboplastina ativado (TTPa)<sup>57</sup>.

Entretanto, evidências atuais questionam a segurança da heparina em paciente criticamente enfermo e sua inferioridade em relação ao citrato na anticoagulação da terapia dialítica. Tal fato associa-se ao risco aumentado de hemorragia e trombocitopenia, ao desenvolvimento de resistência à sua



ação em pacientes críticos, e à estimulação de efeitos pró-inflamatórios por fagocitose<sup>43,57</sup>.

## **1.5 TRS COM INFUSÕES DE SORO FISIOLÓGICO**

As diálises realizadas com infusão de solução salina são prescritas frente a situações de sangramento de alto risco. Por não atuarem na cascata de coagulação, o preenchimento de soro fisiológico pré-capilar (*priming*) compromete a eficiência da terapia dialítica por diluição excessiva do compartimento sanguíneo interno do filtro, reduzindo o gradiente osmótico para remoção da escória nitrogenada e de eletrólitos, podendo até favorecer ocorrência de acidose metabólica hiperclorêmica pela administração de grandes volumes de cloreto de sódio<sup>41-42</sup>.

Desse modo, o sucesso das sessões de diálise variam de 50 a 75%. Adicionalmente, existem estudos que citam que sessões que duram mais que 240 minutos, sem anticoagulação regional, raramente são finalizadas, não alcançando uma dose de diálise adequada e um balanço hídrico negativo em pacientes que não conseguem tolerar uma alta taxa de ultrafiltração, entretanto isso varia conforme experiência do serviço<sup>18,70</sup>.

## **1.6 ANTICOAGULAÇÃO COM CITRATO**

Atualmente, tem crescido o interesse pela anticoagulação regional com o citrato, diante da possibilidade de ser utilizada em situações nas quais o risco de sangramento pode comprometer a evolução clínica do paciente,

como nas coagulopatias ou nos pós-operatórios. O citrato atua quelando o cálcio ionizado do sangue para formar o complexo citrato-cálcio, inativando a ação do cofator mais importante da cascata de coagulação<sup>44</sup>. Assim, tem se tornado uma alternativa efetiva como modalidade de anticoagulação regional por favorecer a manutenção da patência do filtro, a menores taxas de sangramento e até a possibilidade de redução da mortalidade no paciente crítico<sup>22</sup>.

Apesar disso, essa técnica de anticoagulação não é isenta de riscos e pode estar relacionada com complicações metabólicas, tais como alcalose metabólica e hipernatremia, risco de intoxicação por citrato, principalmente quando utilizada em métodos contínuos de pacientes com hepatopatias, além de dificuldades relacionadas ao gerenciamento da dose no sistema extracorpóreo<sup>28,46</sup>.

Nesse contexto, o citrato como anticoagulante regional já é reconhecido e recomendado, em vários estudos, como estratégia de anticoagulação mais adequada para *CRRT*, sendo aplicado em diferentes contextos clínicos com segurança, como em pacientes com disfunção hepática grave<sup>2,24,56</sup>. Assim, considerando os aspectos favoráveis dessa anticoagulação e a frequente utilização da diálise estendida, no paciente crítico com LRA, já existem estudos que verificam a aplicabilidade e segurança do citrato como anticoagulante regional para a terapia de reposição renal intermitente prolongada.

A operacionalização da diálise estendida com a anticoagulação regional com citrato tem sido bem aceita e é utilizada com frequência em um grande Centro de Tratamento de pacientes oncológicos de São Paulo; não

só por reconhecer a LRA favorecida pelo progresso do tratamento do câncer<sup>9</sup>, mas também por saber que os pacientes possuem complicações oriundas do tratamento com anticoagulantes relacionado ao risco aumentado para desenvolver tromboembolismo venoso.

## **1.7 LRA E DIÁLISE EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA ONCOLÓGICA**

A LRA é uma complicação comum em pacientes com doença oncológica e associada com o aumento da mortalidade<sup>64</sup>. Ela pode ocorrer como consequência da doença de base ou relacionada a complicações do tratamento, como a síndrome de lise tumoral, a nefropatia induzida por drogas<sup>31</sup>, ou secundária à realização de procedimento cirúrgicos<sup>14</sup>. Além disso, uma das principais etiologias de LRA, em pacientes portadores de doença oncológica, é sepse a qual induz hipoperfusão renal secundária à vasodilatação sistêmica e vasoconstrição renal<sup>60</sup>.

Mais recentemente, tem sido mostrado que a presença de uma neoplasia, por si só, não pode impedir um paciente criticamente enfermo de receber terapia de substituição renal ou outras medidas de suporte avançado à vida<sup>3,12</sup>. Nesse sentido, com o aumento da complexidade dos protocolos de tratamento de pacientes com doença oncológica, de novas drogas antineoplásicas e ênfase crescente em LRA de pacientes com doença oncológica, a área de atuação em onco-nefrologia vem surgindo como campo importante da nefrologia<sup>62</sup>. Ela constitui uma intersecção entre a nefrologia e a oncologia, em que os nefrologistas são chamados para se

familiarizarem com a epidemiologia, etiologia e o tratamento da LRA em pacientes com doença oncológica.

Apesar disso, os dados de TRS em pacientes portadores de doença oncológica com LRA, em unidade de terapia intensiva, são escassos. Segundo estudo retrospectivo realizado por Berghmnas<sup>5</sup> que incluiu uma amostra de 32 pacientes com doença oncológica com LRA, a realização de hemodiafiltração venovenosa contínua foi efetiva e segura no tratamento desses pacientes, incluindo indivíduos com tumores sólidos e neoplasias hematológicas. No entanto, essa terapia não é isenta de risco e se relaciona a complicações. Nesse sentido, Silva<sup>58</sup> ao avaliar 148 pacientes com doença oncológica submetidos a diálise intermitente, mostrou que a hipotensão ocorreu em 25% das sessões de hemodiálise, a trombose do cateter em 23,8% e o mau funcionamento do cateter em 29,2% dos procedimentos. Adicionalmente, Alves et al.<sup>1</sup> mostrou que algumas intercorrências ocorreram em quase um terço da diálises avaliadas (n=48), sendo mais frequentes as de fluxo de acesso ruim em 18,8%, coagulação 16,3%, e hipotensão 10,2%.

Destaca-se que pacientes com câncer têm risco aumentado para desenvolver tromboembolismo venoso, bem como complicações oriundas do tratamento com anticoagulantes<sup>7</sup> e que os dados disponíveis na literatura sobre o uso do citrato, no contexto da hemodiálise estendida, em pacientes portadores de doença oncológica, ainda são muito escassos<sup>49</sup>. Dessa forma, esse estudo tem o objetivo de analisar a eficácia e segurança do uso do citrato na hemodiálise estendida em pacientes críticos oncológicos com LRA e comparar os resultados com o uso de heparina como anticoagulação regional.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Analisar a eficácia e segurança do uso de citrato versus heparina, na hemodiálise estendida (*SLED*), em pacientes críticos portadores de doença oncológica com Lesão Renal Aguda ou com LRA na Doença Renal Crônica (DRC) prévia.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Descrever quantas *SLED* tiveram tempo de sessão insuficiente.

Avaliar a segurança do uso do citrato utilizado na *SLED* pelos pacientes críticos portadores de doença oncológica em evitar complicações como hipocalcemia grave.

### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 CASUÍSTICA DO ESTUDO**

Estudo de coorte retrospectivo, baseado na revisão de prontuário eletrônico de pacientes portadores de doença oncológica com diagnóstico de LRA ou LRA na DRC prévia, internados na Unidade de Tratamento Intensivo do A.C.Camargo Cancer Center de São Paulo, e que foram submetidos à hemodiálise estendida com anticoagulação regional com citrato e heparina.

Considerando que a utilização do citrato, na *SLED*, começou a ser adotada na Instituição a partir de 2013, fundamentada pelos resultados descritos no estudo Fiaccadori et al.<sup>16</sup>, este estudo considerou elegíveis todos os pacientes críticos portadores de doença oncológica submetidos a *SLED* com citrato regional ou heparina regional como terapia indicada para controle da LRA ou LRA, na DRC prévia, tratados de janeiro de 2014 a junho de 2017. Foram excluídos os pacientes que realizaram métodos contínuos ou convencionais durante o período de avaliação das *SLEDs*.

#### **3.2 PROTOCOLO BASEADO EM SLED COM CITRATO**

*SLED* foi realizada usando o 4008S V10 máquina da Fresenius Medical Care e filtros capilares de polissulfona (F8HPS, 1,8 m<sup>2</sup>, Kuf 18 ml /

mmHg por hora; Fresenius Italia, Palazzo Pignano, Itália), com um fluxo sanguíneo de 200 ml / min, fluxo do dialisato de 300 ml/min, como solução ácida de CPHD ACIDO 1:34 K 2,0 mEq/L + CA 2,5 mEq/L + GLICOSE e volume de dialisato de 5000ml. A taxa de fluxo do citrato trissódico a 4% fixada em 250 ml/min cuja infusão é pré-capilar e a reposição do cálcio EV era realizada conforme a prescrição do protocolo já validado de acordo com os níveis de cálcio (Apêndice 1). Em todas as diálises, realizou-se o primeiro *priming* da máquina com 5000 UI de heparina diluída em 1000ml de soro fisiológico 0,9% sendo depois desprezado e realizado um segundo *priming* com SF 0,9% sem heparina.

A monitorização do tratamento envolve seriar o  $Ca^{++}$ ; assim, foram anotados dados das amostras coletadas antes do início da *SLED*, na 1ª hora e a partir daí a cada 6 horas, sendo uma amostra pré-capilar (vinda do paciente) e outra pós-capilar sob a influência do citrato.

Todas as informações sobre as diálises realizadas foram checadas a partir das anotações, passadas pelo enfermeiro, como tempo de diálise, intercorrências com o método, como a coagulação do sistema e interrupção por instabilidade (hipotensão ou coagulação) e as alterações na reposição do cálcio EV.

Às *SLEDs*, utilizando a anticoagulação sistêmica com heparina naqueles pacientes sem contraindicação para o seu uso, foram administradas 100 UI por Kg endovenosa no sistema de hemodiálise (pré-capilar) (Apêndice 2).

### 3.3 COLETA DE DADOS

Para compor a amostra, foram registradas informações das sessões de *SLED* realizadas em pacientes portadores de doença oncológica que utilizaram citrato como anticoagulante regional, entre janeiro de 2014 e junho de 2017, totalizando **423 sessões**. O grupo controle foi constituído por quarenta e um pacientes que foram submetidos à *SLED* com utilização de heparina como anticoagulante regional.

Foram avaliadas características demográficas (gênero e faixa etária); morbidades prévias, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), doença renal crônica (DRC); características clínicas, como o tipo de doença oncológica (tumor sólido ou doença hematológica), número de sessões a que os pacientes foram submetidos; características das sessões de *SLED* segundo o tipo de anticoagulação regional utilizada, tais como prescrição de diálise, o local de inserção do cateter de hemodiálise (HD), o tipo de cateter, o número de paciente com insuficiência hepática submetidos à *SLED* e análise dos exames laboratoriais pré-diálise (Razão Normalizada Internacional(INR)/ plaquetas e Cálcio iônico).

A segurança da sessão de diálise com citrato foi avaliada considerando a ocorrência de hipotensão arterial, hipocalcemia sintomática e/ou detectada nas dosagens do cálcio iônico durante as sessões de *SLED* ou qualquer outra intercorrência durante a sessão que necessitasse interrompê-la ou solicitar a intervenção médica, como taquiarritmias,



coagulação maciça do sistema que impedisse a continuidade da sessão de diálise ou baixo fluxo do acesso vascular.

A eficácia do método dialítico estendido foi medida a partir da proporção de tratamentos não interrompidos e a análise do cumprimento do tempo de diálise previamente estabelecido.

### **3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

As características da população estudada foram descritas em frequências absolutas e relativas, além de medidas de tendência central e dispersão quando variáveis contínuas. Para verificar diferenças na frequência de características entre os dois grupos de anticoagulantes utilizados, foram empregados os testes Qui-quadrado de *Pearson* ou Exato de *Fischer*. O teste de *Mann-Whitney* foi utilizado para comparar variáveis contínuas entre os dois grupos.

A frequência de desfechos, segundo os grupos de anticoagulação regional, foi comparada através do teste de Qui-quadrado de *Person* e traçados Intervalos de Confiança 95% segundo o método de *Clopper-Pearson*. As análises foram realizadas com auxílio do pacote estatístico IBM SPSS versão 20.0. Foram considerados como estatisticamente significativos os resultados com probabilidade de Erro tipo I inferior a 5%.

### **3.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

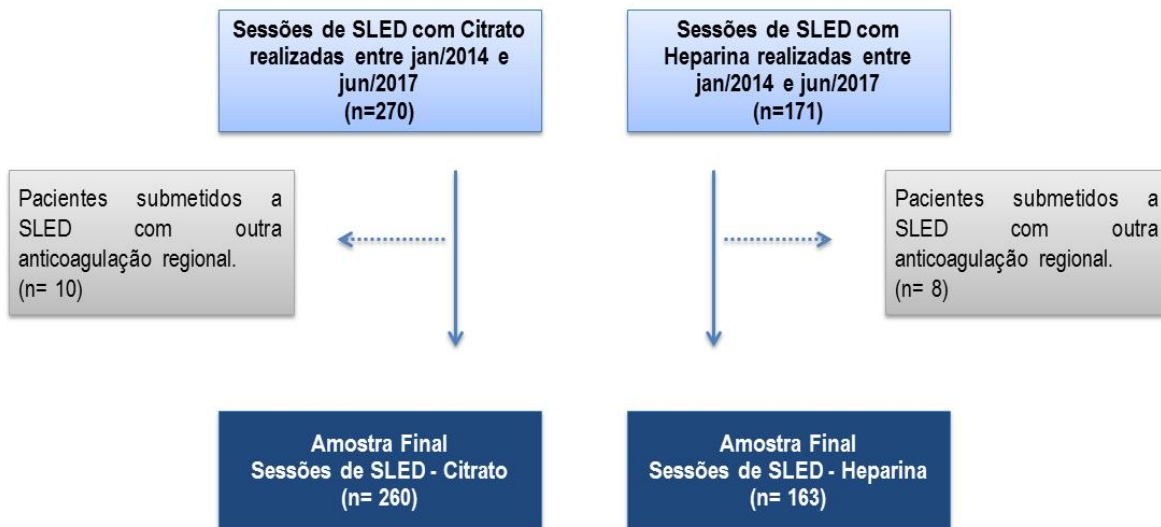
Este estudo foi submetido à Comissão de Ética em Pesquisa-CEP do A.C.Camargo Cancer Center, sendo aprovada em 09 de agosto de 2016. Foi também registrada na Plataforma Brasil sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE): 45291315.4.0000.5432. Esta pesquisa não possui conflito de interesses nem vai de encontro a princípios éticos que provoquem malefícios ou que possam comprometer o bem-estar físico, social ou mental dos seus participantes. Não se fez necessária a aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido como preconizado pela Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde por se tratar de estudo retrospectivo baseado em informações de prontuários.

## 4 RESULTADOS

Para compor a amostra estudada, foram registradas em um banco de dados informações de todas as sessões de SLED realizadas em pacientes oncológicos, que utilizaram Citrato como anticoagulante regional, entre janeiro de 2014 e junho e 2017, totalizando 270 sessões de SLED com Citrato realizadas em nossa instituição neste período. Dez destas sessões (3,7%) foram realizadas em pacientes submetidos a sessões de SLED com outro anticoagulante regional em algum momento de sua evolução clínica, sendo desconsideradas da composição final da amostra.

A fim de realizar um grupo controle, foram registradas as informações de todas as sessões de SLED realizadas em pacientes oncológicos, que utilizaram Heparina como anticoagulante regional, entre janeiro de 2014 e junho de 2017, em nossa instituição. Oito destas sessões (4,7%) foram realizadas em pacientes submetidos a sessões de SLED com outro anticoagulante regional em algum momento de sua evolução clínica, sendo desconsideradas na composição final da amostra.

A amostra final foi composta por 260 sessões de SLED realizadas com Citrato e 163 sessões de SLED que utilizaram Heparina como anticoagulante regional, conforme ilustrado pela **Figura 1**.



**Figura 1** - Fluxograma de seleção e composição da amostra final estudada.

A amostra foi composta por 124 pacientes, com predomínio de mulheres (51,2%) entre os pacientes submetidos ao procedimento com Heparina e predomínio de homens (59,0%) entre os pacientes submetidos à terapia com o uso de Citrato (59,0%). A idade média dos pacientes que utilizaram Heparina ( $62,8 \pm 14,1$  anos) foi igual àquela observada entre os pacientes do grupo Citrato ( $60,0 \pm 14,9$  anos) e mais da metade (63,4% no grupo heparina e 56,6% no grupo citrato) dos pacientes de ambos os grupos eram idosos ( $\geq 60$  anos). A morbidade associada mais prevalente foi a hipertensão arterial sistêmica, seguida do diabetes mellitus e doença renal crônica em ambos os grupos estudados. A **Tabela 1** apresenta características clínicas e demográficas dos pacientes submetidos às sessões de *SLED* que compuseram a amostra final.

Com relação ao tipo de doença oncológica, a maior parte dos pacientes apresentava doença em órgãos sólidos, correspondendo a 82,9%

no grupo heparina e 62,7% no grupo citrato. Foram diagnosticados com doença oncológica hematológica **17,1%** dos pacientes submetidos ao tratamento com Heparina e 37,3% com Citrato.

A passagem do acesso para a terapia foi realizada pelo Nefrologista em 78,0% dos casos de pacientes submetidos ao procedimento com Heparina e 74,7% dos pacientes do grupo Citrato.

O número mediano de sessões realizadas esteve em duas sessões por pacientes, variando entre 1 e 22 sessões no grupo Heparina e variando entre 1 e 29 sessões no grupo Citrato.

**Tabela 1** - Características demográficas e clínicas de pacientes portadores de doença oncológica submetidos a hemodiálise estendida na UTI.

		Anticoagulante regional utilizado		P
		<i>Heparina</i> n=41	<i>Citrato</i> n=83	
<b>Gênero</b>	Masculino	20 (48,8%)	49 (59,0%)	0,280
	Feminino	21 (51,2%)	34 (41,0%)	
<b>Faixa etária</b>	Média $\pm$ dp	62,8 $\pm$ 14,1	60,0 $\pm$ 14,9	0,331
	< 60 anos	15 (36,6%)	36 (43,4%)	0,470
	$\geq$ 60 anos	26 (63,4%)	47 (56,6%)	
<b>Comorbidades</b>	HAS*	22 (53,7%)	41 (50,0%)	0,702
	DM	15 (36,6%)	17 (20,2%)	0,054
	DRC	7 (17,1%)	13 (15,7%)	0,841
<b>Tipo de doença Oncológica</b>	Doença hematológica	7 (17,1%)	31 (37,3%)	<b>0,021*</b>
	Doença em órgãos sólidos	34 (82,9%)	52 (62,7%)	
<b>Passagem de acesso (profissional)</b>	Nefrologista	32 (78,0%)	62 (74,7%)	0,682
	Vascular	9 (22,0%)	21 (25,3%)	
<b>Número de sessões</b>				
	Mediana (mín - máx)	2 (1 - 22)	2 (1 - 29)	0,917

\*P<0,05

A **Tabela 2** apresenta as características das sessões da *SLED* segundo o tipo de anticoagulação regional utilizada. De maneira geral, a prescrição da diálise (ultra filtração (UF) e tempo de diálise) não diferiu, significativamente, entre os grupos de anticoagulação. Os acessos venosos mais frequentes foram a Veia Jugular direita e esquerda, respectivamente. O uso de cateteres temporários para o acesso venoso foi observado em 84,7% das sessões que utilizaram heparina e 84,6% das sessões que utilizaram Citrato ( $P=0,976$ ). Sobre os exames laboratoriais realizados antes das sessões de *SLED*, foi possível observar que praticamente todas as sessões de ambos os grupos foram realizadas com valores de INR inferiores a dois. Notadamente, houve maior frequência de sessões realizadas com Citrato quando a concentração sérica de plaquetas estava inferior a  $50.000 \text{ mm}^3$  ou inferior a  $100.000 \text{ mm}^3$  ( $P<0,001$ ).

Destaca-se que houve maior frequência de sessões de diálise com Cálcio ionizado sérico  $< 1,16 \text{ mmol/L}$  no grupo do citrato comparado com heparina. Não obstante, quando os valores de Cálcio ionizado estavam superiores a  $1,32 \text{ mmol/L}$ , foi observada maior frequência de *SLEDs* realizadas com Heparina (33,1%) em contraste com a frequência de sessões realizadas com Citrato, nesta condição (27,2%). Todas as sessões realizadas em pacientes com sinais de insuficiência hepática foram realizadas utilizando o Citrato como anticoagulante regional ( $P<0,001$ ).

**Tabela 2** - Características dos acessos e das sessões de hemodiálise estendida segundo o tipo de anticoagulação regional utilizada em pacientes portadores de doença oncológica na UTI.

	<i>Anticoagulante regional utilizado</i>		<i>P</i>
	<i>Heparina n=163</i>	<i>Citrato n=260</i>	
<b>Prescrição da diálise</b>			
UF (ml/hora) <sup>*</sup>	2.000 (0 - 3.600)	2.000 (0 – 4.000)	0,327
Tempo de diálise (minutos)	360 (360 - 480)	360 (300 - 600)	0,648
<b>Acesso Venoso</b>			
VJD	61 (37,4%)	111 (42,7%)	
VJE	48 (29,4%)	56 (21,5%)	
VSCD	22 (13,5%)	21 (8,1%)	
VFD	13 (8,0%)	36 (13,8%)	----
VFE	7 (4,3%)	19 (7,3%)	
VSCE	12 (7,4%)	15 (5,8%)	
FAVD	0 (0,0%)	2 (0,8%)	
<b>Cateter temporário<sup>+</sup></b>			
Não	25 (15,3%)	40 (15,4%)	0,976
Sim	138 (84,7%)	219 (84,6%)	
<b>Exames Laboratoriais (pré-diálise) INR<sup>**</sup></b>			
< 2,0	81 (98,8%)	145 (96,0%)	---
entre 2,0 e 2,5	1 (1,2%)	1 (1,3%)	
> 2,5	0 (---)	2 (2,6%)	
<b>Plaquetas<sup>*</sup></b>			
< 50.000 mm <sup>3</sup>	3 (1,9%)	69 (26,6%)	<b>&lt;0,001</b>
< 100.000 mm <sup>3</sup>	5 (3,1%)	106 (40,9%)	<b>&lt;0,001</b>
> 450.000 mm <sup>3</sup>	41 (25,6%)	11 (4,2%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Cálcio ionizado<sup>***</sup></b>			
< 1,16 mmol/L	23 (18,5%)	72 (33,2%)	0,004
entre 1,16 e 1,32 mmol/L	60 (48,4%)	86 (39,6%)	
> 1,32 mmol/L	41 (33,1%)	59 (27,2%)	
<b>Insuficiência hepática<sup>+</sup></b>			
Não	163 (100,0%)	222 (85,7%)	<b>&lt; 0,001</b>
Sim	0 (---)	37 (14,3%)	

<sup>+</sup> Valores ausentes até n=1 (0,2%)

<sup>\*</sup> Valores ausentes até n=5 (1,2%)

<sup>\*\*</sup>Valores ausentes até n=190 (44,9%). Valores percentuais segundo a amostra válida

<sup>\*\*\*</sup>Valores ausentes n=82 (19,4%). Valores percentuais segundo a amostra válida

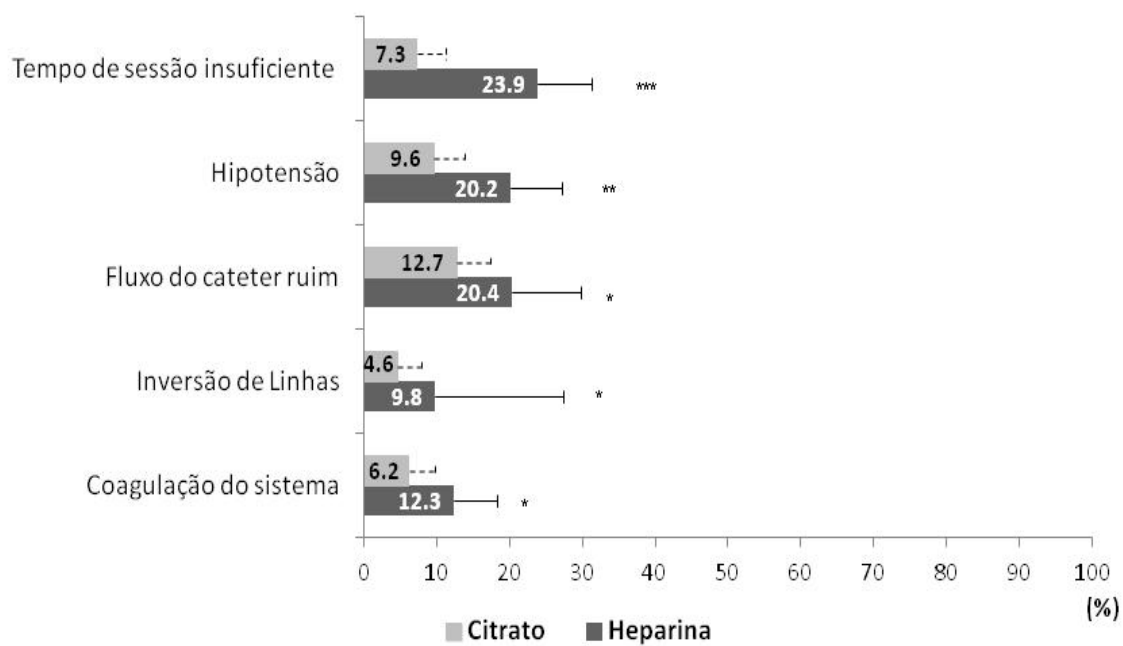
De maneira geral, a frequência de intercorrências na diálise foi de 27,0% (IC 95% 22,8 - 31,5) das sessões. As chances de intercorrências na diálise foram mais altas nas sessões realizadas com Heparina quando comparada às sessões realizadas com Citrato, Odds Ratio = 2,88 (IC 95% 1,8 – 4,5).

A Figura 1 apresenta a frequência dos desfechos pesquisados, segundo o tipo de anticoagulação regional utilizada. De maneira geral, as sessões de *SLEDs* realizadas com Heparina apresentaram piores resultados em todos os desfechos pesquisados. A frequência de sessões que apresentaram **fluxo do cateter ruim** foi significativamente maior nas sessões realizadas com Heparina, quando comparada às sessões realizadas com Citrato (P=0,036). A ocorrência de Hipotensão foi de 20,2% (IC 95% 14,3 – 27,2) entre as sessões realizadas com Heparina e 9,6% (IC 95% 6,3 – 13,8) entre as sessões realizadas com Citrato (P=0,002).

A frequência de **coagulação do sistema** foi observada em 12,3% (IC 95% 7,6 – 18,3) das sessões com Heparina e 6,2% (IC 95% 3,5 – 9,8) das sessões que utilizaram o Citrato como anticoagulante regional (P=0,028).

A necessidade de inversão de linhas aconteceu para apenas 4,6% (IC 95% 2,4 - 7,9) das sessões do grupo Citrato em contraste com a incidência de 9,8% (IC 95% 5,7 – 15,4) entre as sessões que utilizaram Heparina (P=0,036). O desfecho de **Tempo de sessão insuficiente** foi significativamente maior entre as sessões do grupo Heparina 23,9% (IC 95% 17,6 – 31,2) quando comparada à ocorrência desse desfecho nas sessões que usaram Citrato como anticoagulante 7,3% (IC 95% 4,5 – 11,2; P<0,001).





*\*P<0,05*

*\*\*P<0,01*

*\*\*\*P<0,001*

**Figura 2** – Gráfico da frequências dos desfechos pesquisados, segundo o tipo de anticoagulação regional utilizada.

## 5 DISCUSSÃO

O manejo da doença oncológica e a complexidade do seu tratamento tem exigido com frequência a colaboração de especialistas como nefrologistas e intensivistas na gestão das complicações do paciente com câncer<sup>45</sup>. Isso gera um impacto positivo aos pacientes com câncer, já que estes podem apresentar complicações multiorgânicas, inclusive com necessidade de suporte de terapia intensiva e TRS, levando a uma compreensão mais profunda da evolução biológica do câncer e sua terapia.

O câncer pode afetar o rim por diversos mecanismos, tais como infiltração maligna, síndrome de lise tumoral, obstrução do trato, sepse, radioterapia ou uso de drogas nefrotóxicas<sup>20</sup>. Destaca-se, ainda, que frequentemente esses pacientes são portadores de comorbidades que aumentam o risco de LRA como, por exemplo, a HAS, o DM e a DRC<sup>23</sup>, condição clínica encontrada nos pacientes deste estudo.

Dentre os cânceres existentes, é descrita uma incidência alta de LRA em paciente com câncer renal (44%), câncer de fígado (33%), mieloma múltiplo (31,8%) e câncer metastático<sup>11</sup>. Tais estatísticas não foram igualmente observadas neste estudo, no qual, dos pacientes com doença hematológica, foram mais frequentes a leucemia mieloide aguda e, em segundo, o mieloma múltiplo. Dos tumores de órgão sólido prevaleceu adenocarcinoma de reto. Frente a isso, o paciente com câncer que possui LRA se beneficia da hemodiálise como tratamento de suporte, pois é sabido

que a incidência de LRA pode chegar até 50%, considerando a evolução da doença oncológica, além da frequência de pacientes com mieloma múltiplo e LRA, que apresentam indicação de suporte dialítico variando entre 2% a 13%<sup>32</sup>.

A utilização dos métodos dialíticos nesses pacientes com câncer requer cuidados especiais. Destaca-se que pacientes com câncer têm risco aumentado para desenvolver tromboembolismo venoso, bem como complicações oriundas do tratamento com anticoagulantes<sup>7</sup>. Também não é infrequente a presença de trombocitopenia, cuja incidência e grau dependem do tipo de malignidade, estágio e abordagem do tratamento<sup>29</sup>. Desse modo, uma questão importante a ser discutida é sobre a utilização de anticoagulação que garanta a eficácia e durabilidade da diálise nessa população. Nesse sentido, postula-se que a maior proporção de pacientes com doença hematológica, no grupo citrato, seja justificada pela escolha do nefrologista, ao considerar menor chance de sangramento com sua utilização.

Esse é o primeiro protocolo brasileiro baseado na anticoagulação regional com citrato para *SLED* usando citrato trissódico 4%, aplicado ao paciente crítico com doença oncológica vigente.

O Citrato tem algumas características que o tornam o anticoagulante ideal para hemodiálise. Além de proporcionar anticoagulação imediata, completa e restrita ao circuito de diálise, exerce outros efeitos importantes tais como a redução da resposta inflamatória induzida pela diálise, da taxa

de transfusões sanguíneas e aumento da durabilidade do circuito como descrito por alguns autores<sup>8,48</sup>.

Estudos prévios têm demonstrado a plausibilidade do uso do citrato como anticoagulante regional em diálises contínuas<sup>28</sup>, no entanto a literatura é escassa em relação às formas de diálises intermitentes e estendidas<sup>16-17,35,39,53,61-67</sup>. De fato, vários estudos evidenciam a superioridade da anticoagulação com citrato sobre a heparina em diálises contínuas por prolongar a vida útil do circuito de diálise<sup>37,52</sup> e redução da incidência de eventos hemorrágicos e necessidades transfusionais<sup>6,37-38</sup>. Tais vantagens foram confirmadas em 2 revisões sistemáticas recentes que avaliaram cerca de 786 pacientes, em 12 ensaios clínicos randomizados, comparando anticoagulação regional com citrato com anticoagulação com heparina<sup>66,69</sup>.

Adicionalmente, Fiaccadori<sup>16</sup> analisou 807 sessões de SLED com protocolo de anticoagulação regional com solução citrato dextrose fórmula A (ACD – A (3% citrato, 0,8% ácido cítrico, 2,2% citrato trissódico, 112,9 mmol / L de ânion citrato total em 2,5% dextrose, Fresenius Itália) e mostrou que esse método é viável e seguro ao evidenciar inexistência de acúmulo de citrato, mesmo nos pacientes com insuficiência hepática; baixa incidência de hipocalcemia (28 sessões-3,4%), de interrupção das sessões por coagulação (19 sessões – 2,4%), e hemorragia grave (5,2% ou 0,4 episódios / 100 pacientes-dia de acompanhamento).

No presente estudo, as características da amostra estudada foram semelhantes entre os grupos citrato e heparina e diferiram apenas pela maior proporção de indivíduos com doença hematológica (37,3%) entre os

pacientes que utilizaram o citrato como anticoagulante regional. De fato, tem sido demonstrado que o uso do citrato se relaciona à menor taxa de sangramento quando comparado à heparina no contexto de diálise contínua<sup>30</sup>. Supomos que o principal motivo que justificou a maior indicação dessa forma da anticoagulação regional em pacientes com doença hematológica, ao verificar que a prevalência de plaquetopenia foi maior nesse grupo, foi a possibilidade de redução da taxa de sangramentos.

Aliás, o uso da heparina possui como maior desvantagem as complicações hemorrágicas por favorecer a trombocitopenia induzida por heparina e anticoagulação sistêmica<sup>57</sup>. Em contrapartida, o uso do citrato como anticoagulante regional não é isento de complicações e se relaciona a maior risco de distúrbios metabólicos (alcalose ou acidose metabólica), principalmente a hipocalcemia, além da maior complexidade dos protocolos de administração envolvidos<sup>21</sup>. No presente estudo, observou-se maior proporção de indivíduos com hipocalcemia no grupo que utilizou citrato; das 260 sessões de citrato realizadas, apenas 3 necessitaram repor o cálcio durante a diálise. Esse achado contrasta como o que ocorre nas sessões de hemodiálise contínua que necessitam de reposição contínua de cálcio EV devido à grande difusibilidade do complexo citrato-cálcio no filtro e ausência de cálcio na composição das bolsas de diálise (reposição e dialisante)<sup>66</sup>. Na modalidade intermitente estendida (*SLED*), a necessidade foi muito menor de reposição de cálcio EV, pois solução ácida utilizada na diálise intermitente do estudo possui cálcio 2,5 mEq/L em sua composição.

Destaca-se que os pacientes que apresentavam insuficiência hepática estavam no grupo citrato e não tinham mais intercorrências do que aqueles que não tinham essa complicação referida. Apesar de o uso do citrato em pacientes com insuficiência hepática ter sido contraindicado por alguns autores, pela redução de seu metabolismo e risco de intoxicação, recentemente sua utilidade tem sido questionada nesse contexto inclusive nas modalidades contínuas. Wonnacott<sup>65</sup>, por exemplo, ao usar novo método para o cálculo do metabolismo hepático do citrato e diretriz de redução dessa substância, mostrou que a anticoagulação regional com citrato é segura em pacientes com insuficiência hepática e transplante hepático. Pode-se, ainda, acrescentar o fato de que a duração das *SLEDs* é menor que os métodos contínuos e com conseqüente menor exposição ao risco de intoxicação pelo citrato nessa modalidade dialítica.

Ao analisar as frequências de complicações relacionadas à diálise, observou-se maior proporção de pacientes com coagulação do sistema naqueles que utilizaram heparina (12,3%), de forma semelhante à experiência de Berbece<sup>4</sup>, Kumar<sup>26</sup> e menor do que encontrado por Marshalls<sup>34</sup>, que avaliaram populações com patologias não oncológicas; em comparação ao grupo citrato, cuja taxa ainda foi maior do que a encontrada por Zhang<sup>67</sup>. Sugere-se que isso pode ter contribuído para a maior necessidade de inversão de linhas e maior número de sessões de diálise com tempo insuficiente no grupo heparina.

Sobre a segurança e eficiência do uso de citrato na *SLED*, foi publicado um estudo recente retrospectivo com um total de 282 pacientes

criticamente enfermos submetidos a este método com citrato, e/ou com heparina. Observaram-se resultados semelhantes a este estudo no qual a incidência de coagulação do circuito extracorpóreo foi significativamente menor no grupo do citrato (5%) quando comparado com o grupo heparina (10%). Os grupos tiveram baixa taxa de complicações metabólicas e hipotensão que levaram à interrupção da *SLED* e não foram diferentes no grupo de citrato e heparina<sup>63</sup>. Com base nesses resultados, pode-se dizer que, assim como no neste estudo, a anticoagulação regional com citrato foi até superior à heparina no requisito de coagulação do circuito.

A frequência de fluxo ruim do cateter e hipotensão foram menores no grupo citrato, demonstrando bom perfil de segurança dessa forma de anticoagulação. Acredita-se que o fluxo do cateter ruim, no grupo *SLED* com heparina, seja favorecido pela farmacocinética da HNF, pois em paciente criticamente enfermo é pouco previsível por apresentarem nível baixo de antitrombina III, o que diminui o efeito da droga e o estabelecimento de uma anticoagulação adequada<sup>19</sup>. Isso favorece a ocorrência de trombose, inversão de linhas de diálise e, por conseguinte, a recirculação do sangue através de um cateter, que resulta em hemoconcentração, redução da depuração de soluto, coagulação prematura do filtro, redução da vida útil do cateter e, conseqüentemente, da dose administrada de diálise<sup>55</sup>.

Limitações deste estudo incluem o fato de ser observacional e retrospectivo; o curto tempo de *follow-up* e a inclusão dos pacientes ao método de anticoagulação regional não ter sido randomizada. Por essas razões e ainda pelo número pequeno de pacientes da amostra, não foi

possível avaliar desfechos clínicos importantes, como taxas de recuperação da função renal ou mortalidade. No entanto, os dados permitiram comparar os parâmetros de interesse das duas formas de anticoagulação, uma clássica e estabelecida (Heparina) e que pode ter complicações na evolução de pacientes com doença oncológica e outra regional (Citrato) cuja eficácia e segurança ainda precisam ser mais bem validadas em estudos prospectivos.

Poucos estudos publicados mencionam resultados de pacientes com câncer com LRA que necessitaram de TRS. Os resultados são difíceis de comparar por várias razões, como os tipos e indicações de TRS que variam amplamente de um estudo para outro, ou mesmo as características clínicas dessas casuísticas que não são completamente comparáveis, porém este estudo tem a intenção de contribuir com o entendimento de algumas particularidades de pacientes que necessitam de terapia dialítica utilizando um método de anticoagulação regional com citrato.



## 6 CONCLUSÕES

- O uso do citrato como anticoagulante regional para hemodiálise, em pacientes portadores de doença oncológica criticamente enfermos, relacionou-se com a menor frequência de interrupção da diálise e inversão de linhas em comparação ao uso de heparina.
- Apesar da maior prevalência de plaquetopenia, insuficiência hepática e hipocalcemia no grupo de pacientes submetidos à hemodiálise com citrato, foi observado perfil de segurança como anticoagulante regional nesses pacientes, especialmente no que se refere ao risco de sangramento, hipocalcemia com necessidade de reposição de cálcio endovenoso e hipotensão.
- Pacientes com insuficiência hepática submetidos a SLED com citrato não desenvolveram complicações como hipocalcemia e intoxicação pelo citrato, o que pode também ser uma alternativa de anticoagulação a ser empregado nesses pacientes.
- O uso de anticoagulação regional com citrato pode representar uma alternativa plausível a ser empregada nos pacientes portadores de doença oncológica que não podem realizar anticoagulação com heparina.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Alves JA, Brito G, Baptista AL, Andrade LAS, Imanishe MH, Pereira BJ. Hemodiálises estendidas com citrato trissódico 4% nos pacientes oncológicos. **J Bras Nefrol** 2016; 38(3 suppl 1):PO:51550.
- 2 Balogun RA, Turgut F, Caldwell S, Abdel-Rahman EM. Regional citrate anticoagulation in sustained anticoagulation in critically ill patients with liver and kidney failure. **J Nephrol** 2012; 25:113-9.
- 3 Benoit DD, Hoste EA, Depuydt PO, et al. Outcome in critically ill medical patients treated with renal replacement therapy for acute renal failure: Comparison between patients with and those without haematological malignancies. **Nephrol Dial Transplant** 2005; 20:552-8.
- 4 Berbece AN, Richardson RMA. Sustained low-efficiency dialysis in the ICU: Cost, anticoagulation, and solute removal. **Kidney Int** 2006; 70:963-8.
- 5 Berghmans T, Meert AP, Markiewicz E, Sculier JP. Continuous venovenous haemofiltration in cancer patients with renal failure: a single-centre experience. **Support Care Cancer** 2004; 12:306-11.
- 6 Betjes MG, van Oosterom D, van Agteren M, van de Wetering J. Regional citrate versus heparin anticoagulation during venovenous hemofiltration in patients at low risk for bleeding: similar hemofilter survival but significantly less bleeding. **J Nephrol** 2007; 20:602-8.
- 7 Brose KMJ, Lee AYY. Cancer-associated thrombosis: prevention and treatment. **Curr Oncol** 2008; 15(Suppl 1): S58-S67.

- 8 Buturovic-Ponikvar J. Is regional citrate anticoagulation the future of hemodialysis? **Ther Apher Dial** 2016; 20:234-9.
- 9 Canda AE, Sokmen S, Terzi C, et al. Complications and toxicities after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. **Ann Surg Oncol** 2013; 20:1082-7.
- 10 Cerqueira DP, Tavares JR, Machado RC. Fatores preditivos de insuficiência renal e algoritmos de controle e tratamento. **Rev Latino-Am Enferm** 2014; 22:211-7.
- 11 Christiansen CF, Johansen MB, Langeberg WJ, Fryzek JP, Sorensen HT. Incidence of acute kidney injury in cancer patients. A Danish population – based cohort study. **Eur J Intern Med** 2011; 22:399-406.
- 12 Darmon M, Thiery G, Ciroldi M, Porcher R, Schlemmer B, Azoulay E. Should dialysis be offered to cancer patients with acute kidney injury? **Intensive Care Med** 2007; 33:765-72.
- 13 Davenport A. Extracorporeal anticoagulation for intermittent and continuous form of renal replacement therapy in the intensive care unit. In: Murray P, Brady H, Hall J, editors. **Intensive care in nephrology**. Boca Raton: Taylor & Francis Group; 2006; p.165-80.
- 14 De Tommasi C, Cusimano MD. Rhabdomyolysis after neurosurgery: a review and a framework for prevention. **Neurosurg Rev** 2013; 36:195-202; discussion 203.
- 15 Fang Y, Ding X, Zhong Y, Zou J, Teng J, Tang Y, et al. Acute kidney injury in a Chinese hospitalized population. **Blood Purif** 2010; 30:120-6.

- 16 Fiaccadori E, Regolisti G, Cademartiri C, et al. Efficacy and Safety of a citrate-based protocol for sustained low-efficiency dialysis in aki using standard dialysis equipment. **Clin J Am Soc Nephrol** 2013; 1670-8.
- 17 Finkel KM, Foringer JR. Safety of regional citrate anticoagulation for continuous sustained low efficiency dialysis (C-SLED) in critically ill patients. **Ren Fail** 2005; 27:541-5.
- 18 Frascà GM, Sagripanti S, D'Arezzo M, et al. Post-dilution hemodiafiltration with a heparin-grafted polyacrylonitrile membrane. **Ther Apher Dial** 2015; 19:154-61.
- 19 Garces EO, Victorino JA, Veronese FV. Anticoagulação em terapias contínuas de substituição renal. **Rev Assoc Med Bras** 2007; 53:451-5.
- 20 Givens ML, Wethern J. Renal complication in oncologic patients. **Emerg Med Clin North Am** 2009; 27:283-91.
- 21 Gutierrez-Bernays D, Ostwald M, Anstey C, Campbell V. Transition from heparin to citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy: safety, efficiency, and cost. **Ther Apher Dial** 2016; 20:53-9.
- 22 Hetzel GR, Schmitz M, Wissing H, et al. Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: a prospective randomized multicentre trial. **Nephrol Dial Transplant** 2011; 26:232-9.
- 23 Hsu CY, Ordonez JD, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, GoAS. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. **Kidney Int** 2008; 74:101-7.

- 24 [KDIGO] Kidney Disease Improving Global Outcomes. Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. **Kidney Inter** 2012; 2 Suppl:1-138.
- 25 Kovacs B, Sullivan KJ, Hiremath S, Patel RV. Effect of sustained low efficient dialysis versus continuous renal replacement therapy on renal recovery after acute kidney injury in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. **Nephrology (Carlton)** 2017; 22:343-53.
- 26 Kumar VA, Craig M, Depner TA, Yeun JY. Extended daily dialysis: a new approach to renal replacement failure in the intensive care unit. **Am J Kidney Dis** 2000; 36:294-300.
- 27 Lafrance JP, Miller DR, Acute Kidney Injury associates with increased long-term mortality. **J Am Soc Nephrol** 2010; 21:345-52.
- 28 Lahmer T, Messer M, Rasch S, et al. Sustained low-efficiency dialysis with regional citrate anticoagulation in medical intensive care unit patients with liver failure: a prospective study. **J Crit Care** 2015; 30:1096-100.
- 29 Liebman HA. Thromboeytopenia in cancer patients. **Thromb Res** 2014; Suppl 2:S63-9.
- 30 Liu C, Mao Z, Kang H, Hu J, Zhou F. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. **Crit Care** 2016; 20:144.
- 31 Maccariello E. Contrast induced nephropathy. **J Bras Nefrol** 2016; 38:388-9.

- 32 Maiolino A, Magalhaes RJP. Mieloma Múltiplo e insuficiência renal. **Rev Bras Hematol Hemoter** 2007; 29:86-91.
- 33 Marshall MR, Golper TA. Low-efficiency acute renal replacement therapy: role in acute kidney injury. **Semin Dial** 2011; 24:142-8.
- 34 Marshall MR, Golper TA, Shaver MJ, Alam MG, Chatoth DK. Sustained low-efficiency dialysis for critically ill patients requiring renal replacement therapy. **Kidney Int** 2001; 60:777-85.
- 35 Marshall MR, Ma TM, Eggleton K, Ferencz A. Regional citrate anticoagulation during simulated treatments of sustained low efficiency diafiltration. **Nephrology (Carlton)** 2003; 8:302-10.
- 36 Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? **J Am Soc Nephrol** 2003; 14:2178-87.
- 37 Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, Canivet JL, Dubois B, Damas P. Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. **Intensive Care Med** 2004; 30:260-5.
- 38 Morabito S, Pistolesi V, Tritapepe L, et al. Regional citrate anticoagulation in cardiac surgery patients at high risk of bleeding: a continuous veno-venous hemofiltration protocol with a low concentration citrate solution. **Crit Care** 2012; 16:R111.

- 39 Morath C, Miftari N, Dikow R, et al. Sodium citrate anticoagulation during sustained low efficiency dialysis (SLED) in patients with acute renal failure and severely impaired liver function. **Nephrol Dial Transplant** 2008; 23:421-2.
- 40 Nash DM, Przech S, Wald R, O'Reilly D. Systematic review and meta-analysis of renal replacement therapy modalities for acute kidney injury in the intensive care unit. **J Crit Care** 2017; 41:138-44.
- 41 Oudemans-van Straaten HM. Anticoagulation in CRRT: systemic or regional. In: Vincent JL, editor. **Yearbook of intensive care and emergency medicine**. Berlin: Springer-Verlag; 2006. p.690-6.
- 42 Oudemans-van Straaten HM, Wester JPJ, De Pont ACJM, Schetz MR. Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy: can the choice be evidence based? **Intensive Care Med** 2006; 32:188-202.
- 43 Oudemans-van Straaten HM, Kellum JA, Bellomo R. Clinical review: Anticoagulation for continuous renal replacement therapy-heparin or citrate? **Crit Care** 2011; 15:202-11.
- 44 Oudemans-van Straaten HM, Ostermann M. Bench-to-bedside review: citrate for continuous renal replacement therapy, from science to practice. **Crit Care** 2012; 16:249.
- 45 Perazella MA, Rosner MH. **Chapter 2: Why to we need an onco-nephrology curriculum?** 2016. Available from: <URL:<https://www.asn-online.org/education/distancelearning/curricula/onco/Chapter2.pdf>> [2018 jun 12].

- 46 Ramos A. Anticoagulação com citrato nas técnicas de substituição renal contínuas. **Rev Port Med Int** 2009; 16:39-44.
- 47 Ricci Z, Ronco C, D'Amico G, et al. Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patients: an international survey. **Nephrol Dial Transplant** 2006; 21:690-6.
- 48 Ronco C, Ricci Z, Backer D, et al. Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversy and consensus. **Crit Care** 2015; 19:146.
- 49 Salahudeen AK, Kumar V, Madan N, et al. Sustained low efficiency dialysis in the continuous mode (C-SLED): dialysis efficacy, clinical outcomes, and survival predictors in critically ill cancer patients. **Clin J Am Soc Nephrol** 2009; 4:1338-46.
- 50 Sampaio MC, Máximo CAG, Montenegro CM, et al. Comparação de critérios diagnósticos de insuficiência renal aguda em cirurgia cardíaca. **Arq Bras Cardiol** 2013; 101:18-25.
- 51 Santos ES, Marinho CMS. Principais causas de insuficiência renal aguda em unidade de terapia intensiva: intervenções em enfermagem. **Rev Enf Ref** 2013; III:181-9.
- 52 Schilder L, Nurmohamed S, Bosch FH, et al. Citrate anticoagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury: a multi-center randomized clinical trial. **Crit Care** 2014; 18:472.
- 53 Schneider M, Liefeldt L, Slowinski T, Peters H, Neumayer HH, Morgera S. Citrate anticoagulation protocol for low extended hemodialysis with the genius dialysis system in acute renal failure. **Int J Artif Organs** 2008; 31:43-8.

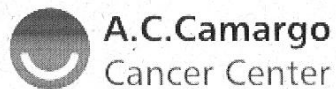


- 54 Schwenger V, Weigand MA, Hoffmann O, et al. Sustained low efficiency dialysis using a single-pass batch system in acute kidney injury: a randomized interventional trial: the Renal Replacement Therapy Study in Intensive Care Unit Patients. **Crit Care** 2012; 16:R140.
- 55 Shingarev R, Wille K, Tolwani A. Management of complications in renal replacement therapy. **Semin Dial** 2011; 24:164-8.
- 56 Slowinski T, Morgera S, Joannidis M, et al. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis in the presence of liver failure: the Liver Citrate Anticoagulation Threshold (L-CAT) observational study. **Crit Care** 2015; 19:349.
- 57 Thong CL, Kam PCA. Heparin-induced thrombocytopenia. **Curr Anaesth Crit Care** 2005; 16:143-50.
- 58 Torres da Costa E Silva V, Costalonga EC, Oliveira AP, et al. Evaluation of intermittent Hemodialysis in critically ill cancer patients with acute kidney injury using single-pass batch equipment. **PLoS One** 2016; 11:e0149706.
- 59 Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. **JAMA** 2005; 294:813-8.
- 60 Valette X, Du Cheyron D. A critical appraisal of the accuracy of the RIFLE and AKIN classifications in defining “acute kidney insufficiency” in critically ill patients. **J Crit Care** 2013; 28:116-25.

- 61 Wang T, Zhang L, Chen Z, Fu P. Evaluation of the application of regional citrate anticoagulation in sustained low efficiency hemodialysis. **Zhonghua Nei Ke Za Zhi** 2014; 53:953-6.
- 62 Wang T, Zhang Y, Li Q, Jia S, Shi C, Niu K. Acute kidney injury in cancer patients and impedance cardiography-assisted renal replacement therapy: experience from the onconeurology unit of a Chinese tertiary hospital. **Exp Ther Med** 2017; 14:5671-7.
- 63 Wen M, Kuchle C, Steubl D, et al. A novel citrate-based protocol versus heparin anticoagulation for sustained low-efficiency dialysis in the ICU: safety, efficacy, and cost. **BMC Nephrol** 2018; 19:79.
- 64 Wilson FP, Berns JS. Onco-nephrology: tumor lysis syndrome. **Clin J Am Soc Nephrol** 2012; 7:1730-9.
- 65 Wonnacott R, Josephs B, Jamieson J. CRRT regional anticoagulation using citrate in the liver failure and liver transplant population. **Crit Care Nurs Q** 2016; 39:241-51.
- 66 Wu MY, Hsu YH, Bai CH, Lin YF, Wu CH, Tam KW. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Am J Kidney Dis** 2012; 59:810-8.
- 67 Zhang L, Wang TL, Zhao YL, et al. The safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in sustained low efficiency dialysis. **Zhonghua Nei Ke Za Zhi** 2013; 52:459-63.

- 68 Zhang L, Yang J, Eastwood GM, Zhu G, Tanaka A, Bellomo R. Extended daily dialysis versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury: a meta-analysis. **Am J Kidney Dis** 2015; 66:322-30.
- 69 Zhang Z, Hongying N. Efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. **Intensive Care Med** 2012; 38:20-8.
- 70 Zimbudzi E. Intermittent saline flushes or continuous saline infusion: what works better when heparin-free dialysis is recommended? **Int J Nephrol Renovasc Dis** 2013; 6:65-9.

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



Comitê de Ética em  
Pesquisa - CEP

São Paulo, 17 de Agosto de 2016.

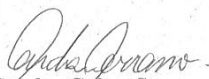
Ao  
**Dr. Benedito Jorge Pereira.**  
Aluna: Edwiges Ita Leite de Miranda

**Ref.: Projeto de Pesquisa n°. 2056/15**  
**“Avaliação das hemodiálises estendidas com Citrato trissódico 4% em pacientes oncológicos”.**

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de **09/08/2016**, **tomaram conhecimento e aprovaram** o seguinte documento:

- Solicitação de mudança de nível de departamental para mestrado da aluna Edwiges Ita Leite de Miranda.
- Relatório de acompanhamento datado de 07 de julho de 2016.

Atenciosamente,



**Dra. Sandra Caíres Serrano**  
2ª Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

**Apêndice 1** - Prescrição padrão da Hemodiálise estendida (SLED) com citrato trissódico a 4% do A.C.Camargo Cancer Center

- (1) Fluxo de sangue 200ml/min
- (2) Fluxo de dialisato 300ml/min
- (3) Duração da hemodiálise: 6 a 10 horas.

UF: Avaliação individualizada

- (4) Volume de 5000ml de dialisato com solução ácida de CPHD ACIDO 1:34 com cálcio 2,5 mEq/L+2,0 mEq/L de Kcl + GLICOSE .
- (5) Solução básica com *Bibag*® PO 950G – 1 unidade.
- (6) Solução de Citrato trissódico a 4%, bolsa com 1800ml; Em bomba de infusão, fluxo de 250ml/hora endovenoso no sistema de hemodiálise (pré capilar).
- (7) Dialisador Capilar HEMOFLOW HPS (F8) 1,8m<sup>2</sup>, Kuf 18mL/mmHg/hora; Fresenius Italia – 1 unidade.
- (8) Protocolo de coleta do Cálcio:
  - a. Coletar cálcio no início (ao iniciar a *SLED* do paciente), após 1 hora coletar do paciente e pós-capilar, e do paciente no final (ao desligar a *SLED*).
- (9) Cloreto de Cálcio (1,4 MEQ CA/ML)10% 20mL + SORO FISIOLÓGICO 0,9% 100mL: iniciar 10ml/h\*, em acesso central (nunca no circuito), se o Cálcio pré capilar (do paciente) estiver menor que 0,9mmol/L (limite inferior do normal) ou se o Cálcio pós capilar estiver menor que 0,6mmol/L.
- (10) Se os controles coletados 1h após o início persistirem baixos (Ca paciente < 0,9 ou Ca pós-capilar < 0,6), aumentar a infusão para 20ml/h ou inicia-la em 10ml/hora\*.
- (11) Se o Cálcio do paciente permanecer < 0,9mmol/L, ao desligar a *SLED*, manter infusão da solução de Cloreto de Cálcio por 1 hora e reavaliar (solicitar novos controles laboratoriais de cálcio).

- (12) Após a montagem do set na máquina, realizar 1 *priming* com soro fisiológico 0,9% 1000ml, contendo heparina sódica (liquemine) 5.000 unidades.
- (13) Segundo *priming* com soro fisiológico 0,9% 1000ml.

**Apêndice 2** - Prescrição padrão da Hemodiálise estendida (SLED) com heparina A.C.Camargo Cancer Center

- (1) Fluxo de sangue 200ml/min
- (2) Fluxo de dialisato 300ml/min.  
UF: Avaliação individualizada
- (3) Duração da hemodiálise: 6 a 10 horas
- (4) Dialisato com solução ácida de CPHD 1:34 NA + 138 K + 2,0 CA + 3,5 (k maior) – 5 MILILITRO
- (5) Solução básica com *Bibag*® PO 950G – 1 unidade.
- (6) Heparina 100 UI por Kg endovenosa no sistema de hemodiálise (pré-capilar).
- (7) Dialisador Capilar HEMOFLOW HPS (F8) 1,8m<sup>2</sup>, Kuf 18mL/mmHg/hora; Fresenius Italia – 1 unidade.
- (8) Após a montagem do set na máquina, realizar 1 *priming* com soro fisiológico 0,9% 1000ml, contendo heparina sódica (liquemine) 5.000 unidades.