

**ESTUDO CLÍNICO DA AVALIAÇÃO DE
NEFROTOXICIDADE COM O USO DA CISPLATINA,
CARBOPLATINA E OXALIPLATINA**

ALEXANDRE RICARDO DA SILVA FERNANDES

**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

2020

FICHA CATALOGRÁFICA
Preparada pelo Ensino Apoio ao aluno da Fundação Antônio Prudente*

F363 Fernandes, Alexandre Ricardo da Silva
 Estudo clínico da avaliação de nefrotoxicidade com o uso da
 Cisplatina, Carboplatina e Oxaliplatina / Alexandre Ricardo da Silva
 Fernandes – São Paulo, 2020.
 31p.
 Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.
 Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.
 Orientador: Benedito Jorge Pereira

 Descritores: 1. Cisplatino/Cisplatin. 2. Nefrons/efeitos dos fármacos/
 Nephrons/drug effects. 3. Toxicidade/efeitos adversos/Toxicity/ adverse
 effects. 4. Carboplatina/Carboplatin. 5. Neoplasias/Neoplasms. 6.
 Oxaliplatina/Oxaliplatin. 7. Antineoplásicos/efeitos adversos/Antineoplastic
 Agents/adverse effects.

Elaborado por Suely Francisco CRB 8/2207

*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08

EPÍGRAFE

Seja você quem for, seja qual for a posição social que você tenha na vida, a mais alta ou a mais baixa, tenha sempre como meta muita força, muita determinação e sempre faça tudo com muito amor e com muita fé em Deus, que um dia você chega lá. De alguma maneira você chega lá.

Ayrton Senna

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos os pacientes que tive a oportunidade e o privilégio de cuidar com carinho amor e dedicação por todos esses anos.

AGRADECIMENTOS

Para realização deste trabalho algumas pessoas têm minha eterna gratidão pelos momentos exaustivos passados junto a mim.

Pelo apoio especial, agradeço ao Prof. Dr. Benedito, por ter aceitado a minha dissertação de mestrado e ter, com sua imensa paciência me apoiado a cada instante, em especial na minha apresentação.

A equipe da pós-graduação e a bibliotecária que sempre me ajudaram e orientaram em cada instante nessa jornada, nunca me esquecerei daquela frase dona Suely: “menino... você sempre está correndo”.

A minha família que sempre me incentivou a estudar e me apoiou em minha formação escolar e acadêmica. A minha avó que por vezes me disse para nunca desistir de um sonho e, hoje, não mais está entre nós, a ela digo eu consegui.

A minha esposa e minha filha que por diversos finais de semana me apoiaram e estiveram ao meu lado em cada instante dessa jornada, aguentaram meu estresse, principalmente nos últimos passos dessa jornada e nunca deixaram de me incentivar e me apoiar a cada passo desse longo caminho.

A todos vocês, meu muito obrigado eterno.

RESUMO

Fernandes ARS. **Estudo clínico da avaliação de nefrotoxicidade com o uso da Cisplatina, Carboplatina e Oxaliplatina.** [Dissertação]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2020.

Introdução: a Cisplatina (CDDP) é empregada como primeira linha de tratamento de alguns tumores, porém seu uso pode ser restrito devido sua conhecida nefrotoxicidade. Enquanto isso, a Carboplatina (CARBO) e Oxaliplatina (OXA) são bem menos nefrotóxicas e são alternativas à CDDP. **Objetivos:** realizar o levantamento sobre a incidência de nefrotoxicidade e fatores clínicos associados na evolução após a quimioterapia (QT) com CDDP, CARBO e OXA. **Métodos:** estudo clínico, de coorte retrospectiva com pacientes submetidos ao tratamento com CDDP, CARBO e OXA, no período de janeiro a dezembro de 2016. A lesão renal aguda (LRA) foi definida na elevação da creatinina sérica (CRs) conforme KDIGO (Doença Renal: Melhorando Resultados Globais) pré e até 3 meses pós-QT. Foram anotados dados como morbidades, tipo de tumor e tratamento. **Resultados:** foram avaliados 212 pacientes com $55,5 \pm 14,0$ anos, sendo 51,4% do sexo masculino, com tumores pélvicos (32,1%), torácicos (30,2%) e abdominais (24,5%). Na amostra houve mais pacientes com ECOG 1 (Grupo de Oncologia Cooperativa Oriental) (45%) e ECOG 2 (38%). Entre as morbidades 30% tinham hipertensão (HA) e 11% diabetes. Do tratamento 18% usaram CDDP, 41% CARBO e 41% OXA. Não houve diferença entre a CRs pré-QT e pós-QT ($0,87 \pm 0,32$ mg/dL VS $0,86 \pm 0,31$ mg/dL) independentemente do tipo de QT. A prevalência de pacientes com eRFG < 60 ml/min após QT foi maior naqueles com HA (50%) e doença cardiovascular (DCV) (12,5%), $P < 0,05$. A incidência de LRA pós-QT foi de 7,0% ($n=13$) e a taxa de mortalidade de 38,2%. A sobrevida foi menor naqueles que tiveram LRA ($p=0,012$). **Conclusões:** houve uma baixa incidência de LRA nos pacientes estudados independentes do tipo de QT, porém esses tiveram menor sobrevida do que aqueles sem LRA. Entre as morbidades a redução do eRFG (Ritmo de Filtração Glomerular Estimado) pós QT foi maior naqueles com HA e DCV.

Descritores: Cisplatino. Nefrons/efeitos dos fármacos. Toxicidade/efeitos adversos. Carboplatina. Neoplasias. Oxaliplatina. Antineoplásicos/efeitos adversos.

ABSTRACT

Fernandes ARS. [Clinical study of the evaluation of nephrotoxicity with the use of Cisplatin, Carboplatin and Oxaliplatin]. [Dissertation]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2020.

Introduction: Cisplatin (CDDP) is used as the first line of treatment for some tumors, but its use may be restricted due to its known nephrotoxicity. Meanwhile, Carboplatin (CARBO) and Oxaliplatin (OXA) are far less nephrotoxic and are alternatives to CDDP. **Objectives:** to carry out a survey on the incidence of nephrotoxicity and associated clinical factors in the evolution after QT (chemotherapy) with CDDP, CARBO and OXA. **Methods:** clinical study, retrospective cohort with patients undergoing treatment with CDDP, CARBO and OXA, from January to December 2016. Acute kidney injury (AKI) was defined in the elevation of serum creatinine (sCR) according to KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) pre and up to 3 months post-QT. Data such as morbidities, type of tumor and treatment were recorded. **Results:** 212 patients aged 55.5 ± 14.0 years were evaluated, 51.4% being male, with pelvic (32.1%), thoracic (30.2%) and abdominal (24.5%) tumor. In this sample, there were more patients with ECOG 1 (*Eastern Cooperative Oncology Group*) (45%) and ECOG 2 (38%). Among the comorbidities, 30% had arterial hypertension (AH) and 11% had diabetes. Of the treatment, 18% used CDDP, 41% CARBO and 41% OXA. There was no difference between sCR pre-QT and post-QT (0.87 ± 0.32 mg/dL VS 0.86 ± 0.31 mg/dL) regardless of the type of QT. The prevalence of patients with eGFR <60 ml/min after QT was higher in those with AH (50%) and cardiovascular disease (CVD) (12.5%), $P < 0.05$. The incidence of post-QT AKI was 7.0% ($n=13$) and the mortality rate was 38.2%. Survival was lower in those who had AKI ($p=0.012$). **Conclusions:** there was a low incidence of AKI in the patients studied regardless of the type of QT, but these had a shorter survival than those without AKI. Among the morbidities, the reduction in eGFR (*Estimated Glomerular Filtration Rate*) after QT was greater in those with AH and CVD.

Keywords: Cisplatin. Nephrons/drug effects. Toxicity/adverse effects. Carboplatin. Neoplasms. Oxaliplatin. Antineoplastic Agents/adverse effects.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Mecanismo fisiopatológico de nefrotoxicidade pela Cisplatina	3
Figura 2	Mecanismo de interação da Carboplatina com o DNA	5
Figura 3	Mecanismo de interação da Oxaliplatina com o DNA	6
Figura 4	Comparação dos valores de creatinina após a quimioterapia entre Cisplatina VS Carboplatina VS Oxaliplatina (n=199); p=0,899).....	16
Figura 5	Creatinina sérica após quimioterapia com Cisplatina VS grupo Carboplatina/Oxaliplatina de pacientes no A.C.Camargo Cancer Center (n=199) p=0,871)	17
Figura 6	Análise da curva de sobrevivência em pacientes com doença renal crônica após quimioterapia no A.C.Camargo Cancer Center (n=187).....	19
Figura 7	Análise da curva de sobrevivência em pacientes com LRA após quimioterapia no A.C.Camargo Cancer Center (n=183).....	21
Figura 8	Evolução clínica após quimioterapia com derivados da platina no A.C.Camargo Cancer Center (n=212).	21
Figura 9	Curva de Sobrevivência dos pacientes após uso da Cisplatina VS Carboplatina VS Oxaliplatina no A.C.Camargo Cancer Center. (n=210). .	22
Figura 10	Curva de Sobrevivência do paciente após uso da Cisplatina vs Carboplatina/Oxaliplatina no A.C.Camargo Cancer Center (n=212).....	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características demográficas e clínicas dos pacientes submetidos a tratamento com derivados da platina no A.C.Camargo Cancer Center (n=212)	14
Tabela 2	Valores dos níveis de creatinina sérica antes e após quimioterapia de pacientes submetidos a tratamento com derivados da platina no A.C.Camargo Cancer Center (n=199)	16
Tabela 3	Avaliação das características clínicas em relação a disfunção renal antes da quimioterapia com derivados da platina em pacientes do A.C.Camargo Cancer Center	17
Tabela 4	Avaliação das características clínicas em relação a disfunção renal após quimioterapia com derivados da platina em pacientes do A.C.Camargo Cancer Center	18
Tabela 5	Presença de disfunção renal após a QT com derivados da platina no A.C.Camargo Cancer Center	20

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AUC	Área sob a Curva
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CARBO	Carboplatina
CDDP	Cisplatina
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DRC	Doença Renal Crônica
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
eRFG	Ritmo de Filtração Glomerular Estimado
HA	Hipertensão Arterial
HD	Hemodiálise
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
LRA	Lesão Renal Aguda
OXA	Oxaliplatina
QT	Quimioterapia
RFG	Ritmo de Filtração Glomerular
RNA	Ácido Ribonucleico
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
VS	<i>Versus</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Mecanismo de ação da Cisplatina.....	2
1.2	Mecanismos fisiopatológicos da Lesão Renal.....	2
1.3	Mecanismo de Ação da Carboplatina e Oxaliplatina	4
1.4	Medidas de nefro-proteção	7
1.5	Protocolos Utilizados no A.C.Camargo Cancer Center	8
1.6	Biomarcadores de Lesão Renal	9
2	OBJETIVOS	10
2.1	Objetivo Geral	10
2.2	Objetivos Específicos	10
3	MÉTODOS.....	11
3.1	Tipo de Estudo.....	11
3.2	Local de estudo	11
3.3	Casuística do Estudo.....	11
3.4	Análise Estatística.....	12
3.5	Considerações Éticas	13
4	RESULTADOS	14
5	DISCUSSÃO	24
6	CONCLUSÃO.....	27
7	REFERÊNCIAS.....	28

ANEXOS

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de ética em Pesquisa-CEP

Anexo 2 Carta de Dispensa de submissão do termo por ser projeto afiliado

APÊNDICE

Apêndice 1 Tabelas de análise complementar

1 INTRODUÇÃO

Estima-se que no ano de 2016 houve 596.070 novos casos de câncer entre homens e mulheres dos quais, 295.200 casos foram homens e 300.870 casos mulheres. Entre estes números, foram incluídos principalmente os cânceres de pele não melanoma no Brasil ¹⁻³.

Dos tratamentos, os procedimentos cirúrgicos estão entre os mais utilizados visando a retirada do tumor, além deles, a radioterapia e a quimioterapia são métodos utilizados no tratamento clínico do câncer e geram resposta favorável em termos de redução e tratamento sistêmico da doença podendo serem aplicados de forma isolada ou concomitante ¹⁻³.

Dentre os quimioterápicos utilizados no tratamento clínico do câncer, a Cisplatina (CDDP) foi um dos primeiros compostos derivados da platina a serem descobertos, sendo sintetizada pela primeira vez em 1845 por Michael Peyrone porém, a possibilidade do seu uso clínico foi analisada por Barnett Rosenberg em 1965, em estudo *in vitro* sobre o efeito de campos elétricos – no crescimento da *Escherichia coli* (inibição da divisão celular). Contudo vale ressaltar que, à aplicação clínica foi liberada pela U. S. Food and Drug Administration (FDA) apenas em 1979, 14 anos após o estudo de Barnett Rosenberg ³⁻⁶.

Desde liberação pela FDA, a CDDP tem sido utilizada como primeira linha de tratamento do câncer em tumores de mama, pulmão, cabeça e pescoço, ovário e testículo sendo fator limitante no seu uso, o desenvolvimento de doenças associadas como a neurotoxicidade, ototoxicidade, emetogenicidade e a nefrotoxicidade e, em outros casos, a resistência celular – baixa efetividade da medicação ³⁻⁵.

Após a descoberta dos efeitos colaterais no uso de CDDP, se inicia a fase de estudo por outros análogos que produzam menos efeitos colaterais, dentre eles, menor nefrotoxicidade, nesta linha, surge no final da década de 80 em Londres, a segunda geração de platinas, a Carboplatina (CARBO), cuja mecanismo de ação é parecido com o da CDDP porém sem o risco de nefrotoxicidade de sua antecessora, tendo seu uso clínico liberado em meados da década de 90 ⁶⁻⁷.

A descoberta da Oxaliplatina (OXA) em 1976 na Universidade de Nagoya, sendo essa considerada a terceira geração de platinas porém, seu uso clínico na Europa só foi liberado na década de 90 e, sendo liberada pelo FDA apenas em 2002, como segunda linha de tratamento para o câncer colorretal. No uso de CARBO/OXA não é esperada nefrotoxicidade dessas drogas, principalmente pela ausência de íons de cloro em sua estrutura química ⁷⁻¹¹.

1.1 MECANISMO DE AÇÃO DA CISPLATINA (CDDP).

A CDDP tem como sua principal via de excreção os rins, podendo ocorrer, em menor quantidade pela via biliar ou intestinal e pode causar nefrotoxicidade em 20% dos pacientes ambulatoriais e/ou internados. Sua concentração sistêmica é baixa se comparado com a sua concentração no interior das células renais, seu transporte ocorre através do Transportador Catiônico Orgânico 2 (OCT 2), por afinidade, afetando o segmento S3 dos túbulos proximais onde ocorre maior concentração da droga a nível intracelular, no Segmento S1 do córtex renal interno e camada medular externa no segmento S3, sendo, nestes dois últimos, convertida em metabólitos tóxicos que levam a danos intracelulares e na membrana celular.

Mas, é importante frisar que a nefrotoxicidade é dose-dependente, ou seja, ensaios mostram que doses baixas de cisplatina podem causar dano renal tardio diferente das doses elevadas ⁴⁻⁶.

Dos pacientes em uso, 20% a 40% apresentaram alteração na filtração glomerular após 7 a 10 dias da primeira dose administrada, quando se observa aumento da creatinina e a diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) associado à hipomagnessemia e hipopotassemia ⁵⁻⁶.

Outro facilitador da passagem da cisplatina do meio extra para o intracelular está relacionado ao fato de se tratar de uma molécula neutra que, ao ser filtrada nos rins, é quase totalmente reabsorvida, potencializando o dano renal ⁵⁻⁶.

Pode-se incluir nos facilitadores do transporte para o interior da célula, o transportador de cobre (CTR 1), cuja inibição diminui a absorção de cisplatina nos túbulos proximais ⁵⁻⁶.

1.2 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DA LESÃO RENAL

A **Figura 1** sintetiza os efeitos da CDDP no interior da célula renal após sua administração. E os locais de atuação para ocorrência da Lesão Renal (LR).

Figura 1 - Mecanismo fisiopatológico de nefrotoxicidade pela Cisplatina.

- **Lesão do DNA:** gerando respostas celulares que sinalizam o dano no DNA como a p53, gene responsável por ativar genes pró-apoptóticos e suprimir genes antiapoptóticos, disfunção mitocondrial, ativação da via Caspase 9, ativação da Caspase 3 e apoptose/necrose ⁵⁻⁶;
- **Alterações do transporte celular:** interfere no transporte de sódio (Na)/ Potássio (K)/ ATPase, incluindo co-transportadores de Cloro e canais permeáveis de água como as aquaporinas 1, 2 e 3 ⁵⁻⁶;
- **Perda da polaridade celular/citoesqueleto:** proporciona mudanças estruturais com aumento na excreção de íons de hidrogênio, magnésio, potássio, cálcio levando a diminuição da reabsorção nos túbulos proximal e distal ⁵⁻⁶;
- **Disfunção mitocondrial:** ocorre o acúmulo de cisplatina nas mitocôndrias (cisplatina carga positiva após entrar na célula – mitocôndria no interior da célula com carga negativa), principalmente no túbulo proximal – maior número de mitocôndrias, levando ao prejuízo bioenergético ⁵⁻⁶;

- **Inibição da oxidação de ácidos graxos:** em rins de rato e em cultura de células, por meio da redução na expressão do receptor-alfa de ativação da proliferação do peroxisome (PPAR- α) mediada por genes envolvidos na utilização de ácidos graxos celulares ⁵⁻⁶;
- **Estresse oxidativo:** Ativação das Espécies Reativas de Oxigênio (ROS) – à ativação da via da ROS aumentam o estresse oxidativo por estímulo das células danificadas que levam a produção de ânions superóxidos, peróxido de hidrogênio e radicais livres hidroxila, com isso se diminui o sistema de defesa celular como superóxido dismutase, a catalase e a glutathionaperoxidase. Vale ressaltar que na presença do óxido nítrico a ROS é amplificada, aumentando ainda mais a lesão das células renais e acelerando o processo de morte celular ⁵⁻⁶;
- **Resposta inflamatória:** o TNF- α pode desencadear a morte celular tubular e dano tecidual, além da ativação das vias de interleucinas 1, 4 e 6 ⁵⁻⁶;
- **Ativação das Vias Apoptóticas:** o citocromo C é importante na ativação das vias das caspases 3 e 7 resulta em sinais morfológicos característicos de apoptose, incluindo a formação de lesões na parede celular ⁵⁻⁶;
- **Ativação da p53:** é um sinal de reconhecimento de apoptose nos túbulos renais ⁵⁻⁶.
Esses fatores avaliados juntos demonstram que o estresse oxidativo é uma das chaves para a lesão renal ocasionada pelo uso da cisplatina em pacientes em uso de quimioterapia ⁵⁻⁶.

1.3 MECANISMO DE AÇÃO DA CARBOPLATINA E OXALIPLATINA

Após a descoberta da CDDP e a identificação dos seus efeitos colaterais, outras drogas foram sintetizadas com o intuito de se diminuir e/ou eliminar os efeitos indesejados relacionados, entre outros, a nefrotoxicidade. Dentre esses análogos podemos citar a Carboplatina (CARBO) e a Oxaliplatina (OXA), que são derivados de segunda e terceira geração da CDDP ⁷⁻¹¹.

A CARBO possui o mesmo efeito na atividade proliferativa que a CDDP, porém, com os mecanismos de detoxificação celular (GSH) mais lentos, favorecendo a retirada de radicais livres, diminuindo o estresse oxidativo que se acredita ser um dos motivos da nefrotoxicidade ocasionada pela CDDP ¹⁰⁻¹¹.

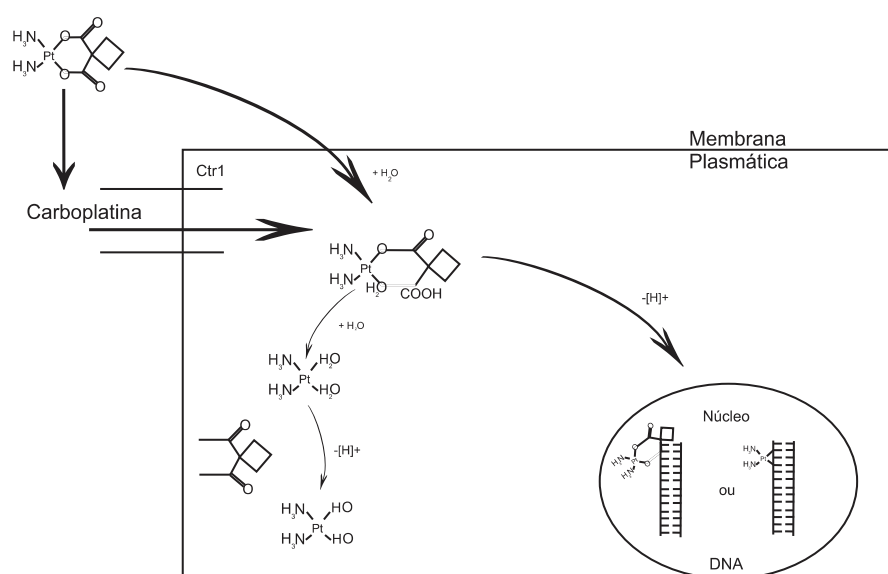
Na corrente sanguínea a CARBO atravessa a membrana celular e, dentro da célula sofre hidrólise, tornando-se carregada positivamente. Permitindo que a CARBO interaja com

os nucleófilos celular incluindo DNA, RNA e proteínas gerando a formação de aductos de platina¹⁰⁻¹¹.

Diferentemente da sua precursora a CARBO é menos potente. Isso se dá, provavelmente, pela baixa reatividade das moléculas pobres em cloreto. A ligação entre DNA/CARBO produz lesões no DNA levando ao efeito mais citotóxico; a inibição do processo de replicação celular, leva à apoptose e morte celular¹⁰⁻¹¹.

O reparo celular pode ocorrer de forma simples, com a ligação em uma única fita de DNA, já uma ligação inter-cadeias necessita de mecanismos complexos para o reparo do DNA ocorrido pela platina. O sistema de reparo do DNA (*mismatch repair* – MMR) é o responsável pelo reparo nos mecanismos de replicação, ele sinaliza a presença de um aducto produzido pela platina no DNA, com isso se inicia o processo de apoptose, com a perda desse sinal, ocorre a resistência a medicação¹⁰⁻¹¹.

Essas interações complexas acabam gerando uma resistência celular que, acaba por levar ao por ser utilizados, pela célula, como um mecanismo de proteção levando a resistência ao tratamento com a medicação¹⁰⁻¹¹.



Fonte: Modelo de interação da Carboplatina com o DNA baseado em Sousa et al.¹²

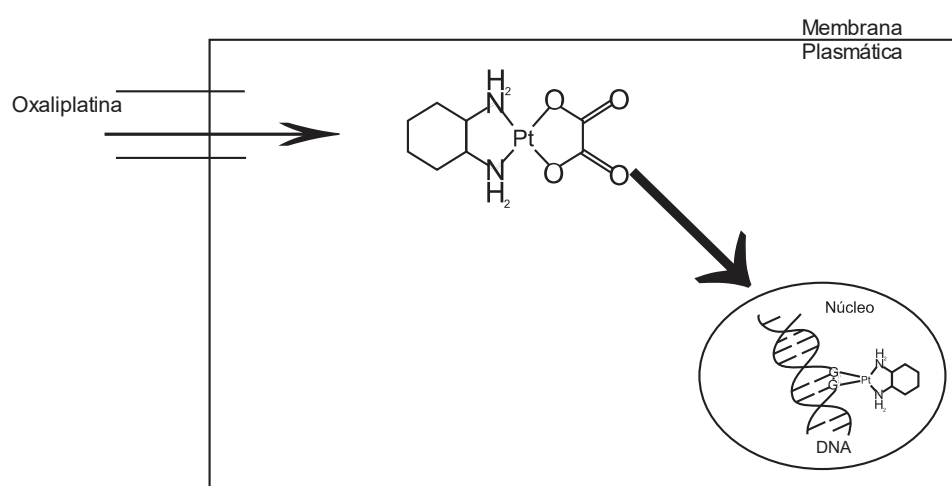
Figura 2 - Mecanismo de interação da Carboplatina com o DNA.

- **Carboplatina:** na corrente sanguínea entra na célula por difusão passiva e/ou pelo transportador Ctr1¹⁰⁻¹¹;
- **Interior Celular:** sofre hidrólise e modificando sua co-formação e facilitando a sua interação com o DNA, RNA e proteínas¹⁰⁻¹¹;
- **Citoplasma:** pode ocorrer o armazenamento de parte da CARBO, favorecendo sua menor nefrotoxicidade¹⁰⁻¹¹;
- **Núcleo:** no núcleo podem ocorrer 2 tipos de ligação, mono ou di-aductos que irão gerar danos ao DNA, ativando o MMR e facilitando a apoptose celular¹⁰⁻¹¹.

A Oxaliplatina (OXA) não é afetada pelas linhagens celulares resistentes a CDDP e CARBO, tornando-a mais eficiente em relação ao tratamento de determinados tipos de tumores⁷⁻⁹.

Ela desenvolve o mesmo tipo de lesão no DNA – em menor quantidade e maior eficácia na inibição da síntese do DNA – inibindo a replicação do DNA e induzindo a apoptose, isso ocorre tanto em células normais quanto em células mutantes, sua maior eficiência se dá em tumores colorretais e por possuir baixo fator cumulativo, leva a ausência de nefrotoxicidade, não vista na CDDP⁷⁻⁹.

Utilizada em combinação com outras medicações, tem seu efeito potencializado gerando melhores resultados clínicos e benefícios ao paciente⁷⁻⁹.



Fonte: Modelo de interação da Oxaliplatina com o DNA baseado em Brito.¹³

Figura 3 - Mecanismo de interação da Oxaliplatina com o DNA.

- **Oxaliplatina:** na circulação, entra na célula através do transportador Ctr1¹³⁻¹⁴;
- **Citoplasma:** não sofre alterações na sua co-formação¹³⁻¹⁴;
- **Núcleo:** no núcleo, liga-se ao DNA, ocasionando danos ao mesmo¹³⁻¹⁴.

Esses análogos da CDDP são menos nefrotóxicos e sua incidência de danos renais são ausentes. Os principais efeitos colaterais no uso de OXA estão relacionados a neuropatia sensorial de forma transitória e sua hematotoxicidade é mínima. A CARBO pode causar depressão da medula óssea, náuseas e vômitos, disestesia faringolaríngea, espasmos na mandíbula e câimbras musculares; neuropatia periférica, ototoxicidade e, pode ocorrer resistência do organismo ao uso da quimioterapia¹²⁻¹⁴.

Com base nestes dados, a substituição da CDDP pela CARBO ou OXA, no tratamento, quando possível, se faz necessário para evitar-se o risco de nefrotoxicidade e visando o melhor benefício ao paciente com menores riscos ao paciente. O que não está claro é se após um ciclo de uso da CDDP prévio, a mudança para a CARBO ou OXA, afastam definitivamente o risco de nefrotoxicidade ou se ainda mantem esse risco, sendo por essa razão necessários estudos que comparem o uso dessas drogas após um ciclo de CDDP e se a nefrotoxicidade ainda permanece ou se é seguro mesmo com ciclos anteriores¹²⁻¹⁴.

1.4 MEDIDAS DE NEFRO-PROTEÇÃO

Estudos em modelos experimentais sugeriram opções de profilaxia da nefrotoxicidade da CDDP, citados abaixo conforme os mecanismos de lesão descritos acima¹²⁻¹⁴.

- **Transporte e acúmulo da CDDP:** redução da concentração e toxicidade da platina no OCT2 em células renais de ratos. Droga: Imatinibe¹⁸⁻²⁶.
- **Transporte e acúmulo da CDDP:** competição e inibição do transportador OCT2 in vivo e em ratos. Droga: Cimetidina¹⁸⁻²⁶.
- **Transporte e acúmulo:** Hidratação/diurese, aumento da eliminação de CDDP em humanos. Droga: Solução Salina, Solução Salina e Manitol, Solução Salina e Furosemida¹⁸⁻²⁶.
- **Estresse Oxidativo:** eliminação da ROS, diminuição do estresse oxidativo evitando apoptose em modelo animal. Droga: Vitamina C, Vitamina E, Vitamina A, Carvedilol¹⁸⁻²⁶.
- **Estresse Oxidativo:** bloqueio intrínseco e extrínseco das vias de apoptose induzidas pela CDDP células de tumor humano. Droga: N-Acetilcisteína¹⁸⁻²⁶.

- **Hemodinâmica Anormal:** inibição do sistema renina-angiotensina, prostaglandinas e endotelina-1 em ratos; bloqueio de angiotensina II em ratos. Droga: Captopril; Losartan ¹⁸⁻²⁶.

Além dessas formas, podemos citar a glicose. Em modelo animal, ratos diabéticos apresentam proteção contra compostos nefrotóxicos porém, seu mecanismo não está esclarecido. O modelo experimental apresentou melhora da função renal por alteração da biodistribuição da CDDP. Entretanto, o mesmo modelo também apresentou menor remissão do tumor e menor sobrevida dos roedores ¹².

1.5 PROTOCOLOS UTILIZADOS NO A.C.CAMARGO CANCER CENTER

Atualmente é utilizado no HACCCC os seguintes protocolos e ordem de infusão de quimioterápicos como definido no pela *American Society of Clinical Oncology* ¹⁶:

- CARBO (Semanal): Antiemético, Carboplatina AUC em 1 hora ¹⁶;
- CDDP (30mg/m² de Superfície Corporal Semanal): Antiemético, Hidratação pré-Cisplatina em 1 hora, Hidratação pós ¹⁶.
- CDDP (40mg/m² de Superfície Corporal Semanal): Antiemético, Hidratação pré-Cisplatina em 1 hora, Hidratação pós ¹⁶.
- CDDP (100mg/m² de Superfície Corporal + Hidratação D2): Antiemético, Hidratação pré-Cisplatina em 2 Horas, Hidratação pós, Antiemético + Hidratação no D2 (paciente recebe a quimioterapia com hidratação e no segundo dia vem ao serviço apenas para a hidratação)¹⁶;
- OXA (FOLFOX => Oxaliplatina + Folinato de Cálcio + Fluorouracil): Antiemético, Oxaliplatina em 2 Horas, Folinato de Cálcio em 2 Horas concomitante a Oxaliplatina, Fluorouracil em 15 minutos (bolus), Fluorouracil (46 Horas) ¹⁶;

Sendo a hidratação realizada com solução fisiológica 0,9% em 1000 ml (pré) e 500 ml (pós), esse protocolo visa aumentar o RFG, diminuindo o acúmulo de CDDP nas células renais, diminuindo o risco de nefrotoxicidade ¹⁶.

Todos os quimioterápicos são dependentes do cálculo de superfície corporal, estado de saúde e tipo histológico de tumor, após a análise dessas variáveis, é definido o tipo de tratamento, período de tratamento e o quimioterápico mais eficiente para o tratamento ¹⁶.

Além destas variáveis descritas utilizadas para a análise do tratamento, o uso da escala *The Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) faz parte do planejamento do tratamento.

Esta ferramenta por finalidade avaliar o *Status Performance* o bem estar dos pacientes bem como, sua capacidade de realizar as suas atividades diárias – paciente ativo, ela é analisada concomitantemente para a definição do tratamento cirurgico, quimioterapico e/ou radioterápico^{18, 19, 20}.

Sua classificação é dividida em:

- Grau 0 - pacientes totalmente ativos, sem restrição^{18, 19, 20};
- Grau 1 - pacientes restritos em atividade fisicamente extenuante, mas ambulatoriais e capazes de realizar trabalhos de natureza leve ou sedentária^{18, 19, 20};
- Grau 2 - pacientes ambulatoriais e capazes de todo o autocuidado, mas incapazes de realizar quaisquer atividades de trabalho^{18, 19, 20};
- Grau 3 - pacientes capazes apenas de autocuidado limitado, confinados à cama ou cadeira^{18, 19, 20};
- Grau 4 - pacientes completamente incapacitados, totalmente confinados à cama ou cadeira^{18, 19, 20}.

Vale ressaltar que essa escala não pode prever a sobrevida do paciente mas, os estudos demonstram que pacientes com valores elevados de ECOG, apresentam menor *performance* para o tratamento e, conseqüentemente menor taxa de sobrevida^{18, 19, 20}.

1.6 BIOMARCADORES DE LESÃO RENAL

Entre os métodos que podem auxiliar na avaliação da função renal em uso de cisplatina em tratamento prolongado, podemos citar:

- **Creatinina sérica:** marcador sorológico padrão, porém, seus níveis séricos são variáveis e devem ser avaliados com cautela. Diversas variáveis devem ser levadas em consideração como idade, sexo, massa muscular, hidratação entre outros. Sua alteração somente ocorre após perda de pelo menos 50% da TFG¹⁷;
- **Uréia:** não possui produção constante e é variável de acordo com a ingestão de dieta rica em proteínas, além de outros fatores como lesão tecidual (hemorragia), trauma ou terapia com glicocorticoides¹⁷;
- **Excreção fracionada de sódio:** é um teste preciso para diferenciar a origem da Insuficiência Renal Aguda (pré-renal da intra-renal), porém, o uso de diuréticos ou no caso da doença renal crônica já instalada, pode afetar os resultados tornando-os confusos¹⁷.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar o levantamento sobre a incidência de nefrotoxicidade nos pacientes em uso de quimioterapia ambulatorial com CDDP, CARBO e OXA.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a função renal nos pacientes que fizeram uso de CDDP, CARBO e OXA com base em exames laboratoriais;
- Analisar a presença dos fatores clínicos envolvidos na ocorrência de disfunção renal nos pacientes em uso de quimioterapia com a CDDP comparados com a CARBO e OXA.

3 MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo clínico, retrospectivo para identificar o perfil dos pacientes submetidos ao tratamento com CDDP, CARBO e OXA no A.C.Camargo Cancer Center, e avaliar as alterações dos níveis de creatinina em antes do início da quimioterapia (QT) e após o uso desses quimioterápicos no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2016.

3.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no setor de quimioterapia com a avaliação de documentos do prontuário eletrônico dos pacientes submetidos ao uso de quimioterapia com CDDP, CARBO e OXA no A.C.Camargo Cancer Center. Após a análise do Comitê de Ética Médica, foi solicitada a dispensa do TCLE por se tratar de um trabalho retrospectivo.

3.3 CASUÍSTICA DO ESTUDO

A casuística foi composta de 212 pacientes adultos, maiores que 18 anos, que fizeram QT com CDDP, CARBO e OXA no A.C.Camargo Cancer Center no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2016.

- **Critérios de Inclusão:** foram incluídos todos os pacientes adultos submetidos a QT com CDDP, CARBO e OXA e com RFG estimado > 60 ml/min no início do tratamento.
- **Critérios de exclusão:** pacientes com menos de 18 anos de idade, que desenvolveram LRA atribuídas a outras causas durante o tratamento com CDDP, CARBO e OXA.
- **Coleta de dados:** Foram coletados dados demográficos como: idade, sexo; morbidades associadas; dados da doença oncológica, como data de diagnóstico confirmado, estadiamento do tumor, classificação do *performance status* avaliado pelo Escala de Zubrod – ECOG, uso de quimioterápicos prévios, complicação clínicas prévias (infecções, uso de outras drogas concomitantes), descrição dos antecedentes cirúrgicos e anotação das complicações cirúrgicas.

- **Coleta de dados laboratoriais:** foram coletados dados de função renal (creatinina) antes do início da QT (CR basal) com CDDP, CARBO e OXA no início da QT (CR inicial), até 3 meses após término do tratamento (CR pós QT). Para cada período desse foi estimado o cálculo do ritmo de filtração glomerular (eRFG) utilizando a fórmula estabelecida pelo o *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI). A equação do CKD-EPI foi desenvolvida em um esforço para criar uma fórmula mais precisa para estimar a taxa de filtrado glomerular (TGF) da creatinina sérica e outros parâmetros clínicos prontamente disponíveis, especialmente quando a TFG real for $> 60 \text{ mL / min por } 1,73\text{m}^2$.

Foram analisados desfechos como mortalidade e presença de nefrotoxicidade utilizando a creatinina basal e seguindo os critérios do KDIGO 2012, isto é aumento maior 0,3 mg/dL em relação a CR basal.

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. Os desfechos foram descritos em frequência relativa e traçados Intervalos de Confiança 95% segundo o método de Clopper-Pearson.

O método de Kaplan-Meier foi empregado para estimar a sobrevivência da população e o teste de log-rank utilizado para verificação de diferenças segundo grupos.

Para a verificação de possíveis fatores associados à ocorrência dos desfechos, foram traçadas análises univariadas assumindo como variável dependente a ocorrência do desfecho. O teste Qui-quadrado de Pearson ou o teste Exato de Fisher (quando indicado) foram utilizados para identificar variáveis associadas ao desfecho.

A distribuição dos valores dos marcadores de função renal segundo grupos foi estudada utilizando o teste de Mann-Whitney. A prevalência de desfechos em dois momentos distintos do acompanhamento dos pacientes foi comparada segundo o teste de Mc Nemar.

Foram considerados como estatisticamente significativos os resultados com probabilidade de Erro tipo I inferior a 5%.

3.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Os dados foram coletados após a aprovação do Comitê de Ética do A.C.Camargo Cancer Center segundo a Resolução do Ministério da Saúde nº 466/12. E registrada na plataforma brasil sob o nº CAAE: 77267617.6.0000.5432.

4 RESULTADOS

Foram avaliados 212 pacientes tratados com CCDP, CARBO e OXA no período de janeiro a dezembro de 2016, com idade de $55,5 \pm 14,0$ anos, sendo 49% do sexo feminino e 51 % do sexo masculino. Na Tabela 1, são apresentadas as características demográficas e clínicas dos pacientes estudados, bem como a distribuição dos quimioterápicos utilizados no tratamento e o sítio de localização da doença.

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos pacientes submetidos a tratamento com derivados da platina no A.C.Camargo Cancer Center (n=212).

	N	%
Idade (anos)	55	
Sexo	N	%
Masculino	109	51
Feminino	103	49
Tipo de Seguro Saúde		
Privado	151	71
SUS	48	23
Particular	4	1,9
Morbidades associadas	84	39,6
HA	64	30
DM	24	11
Dislipidemia	20	9,4
Hipotireoidismo	10	4,7
DCV	8	3,8
Tabagismo	79	37
Etilismo	38	18
Sítio primário		
Pelve	68	32
Tórax	64	30
Abdome	52	25
Cabeça e Pescoço	23	11
Hematológico	2	0,9
Não Definido	3	1,4

Cont/ Tabela 1

	N	%
Escala de Performance		
ECOG 0	80	45
ECOG 1	68	38
ECOG 2	17	9,6
ECOG 3	11	6,2
ECOG 4	2	1,1
Quimioterápicos		
Cisplatina	38	18
Carboplatina	87	41
Oxaliplatina	87	41
Cirurgia	102	48
Radioterapia	94	44

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group;SUS: serviço único de saúde; HA: hipertensão arterial; DM: diabetes; DCV: doença cardiovascular.

Nem todos os pacientes selecionados tiveram dosagens de creatinina sérica (CRs) pré-quimioterapia (pré-QT) e após o tratamento, porém verificou-se que a média das CRs, entre aqueles que dosaram, não diferiram pré-QT ($0,87 \pm 0,32$ mg/dL) dos valores pós-QT ($0,86 \pm 0,31$ mg/dL). Quando comparado o valor da CRs entre os grupos de tratamento, também não se observou diferenças estatísticas pré- e pós-QT, conforme demonstrado na Tabela 2. Os valores dos níveis de CRs antes e após quimioterapia com derivados da platina (n=199), distribuídos conforme o quimioterápico, são também descritos na **Tabela 2**.

Tabela 2 - Valores dos níveis de creatinina sérica antes e após quimioterapia com pacientes submetidos a tratamento com derivados da platina no A.C.Camargo Cancer Center (n=199).

Quimioterápicos	CRs (mg/dL)	Mediana CRs (mg/dL)	P
Pré-QT (mg/dL)			
Todos (n=197)	0,87±0,32	0,80 (0,47-3,05)	0,530
Cisplatina (n=33)	0,83±0,16	0,83 (0,83-1,20)	
Carboplatina (n=83)	0,86±0,35	0,86 (0,77-2,43)	
Oxaliplatina (n=83)	0,90±0,33	0,90 (0,85-3,05)	
Pós-QT			
Todos (n=189)	0,86±0,31	0,77 (0,40-2,46)	0,899
Cisplatina (n=31)	0,85±0,23	0,90 (0,91-1,28)	
Carboplatina (n=78)	0,85±0,31	0,74 (0,74-2,26)	
Oxaliplatina (n=80)	0,87±0,33	0,80 (0,80-2,46)	

CRs: creatinina sérica; QT: quimioterápico; DP: desvio padrão; Pós QT: Pós-Quimioterapia.

Em relação ao eRFG observou-se pré-QT eRFG (ml/min) = $86,7 \pm 21,0$ ml/min, com mediana de 88,0ml/min (18,6-130,4 ml/min) e após a QT eRFG de $87,16 \pm 21,9$ ml/min, com mediana de 90,7 ml/min (24,2-135,6 ml/min).

Esses valores de CRs dentre os grupos são também demonstrados em separado nos **Figura 4** e comparados entre CCDP e CARBO/OXA no **Figura 5**.

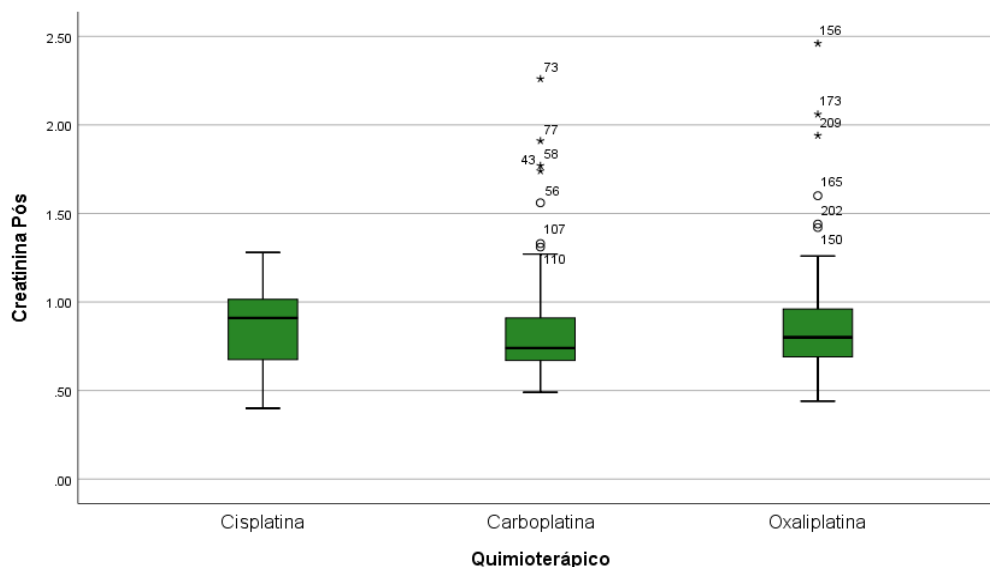


Figura 4 - Comparação dos valores de creatinina após a quimioterapia entre Cisplatina VS Carboplatina VS Oxaliplatina (n=199); p=0,899)

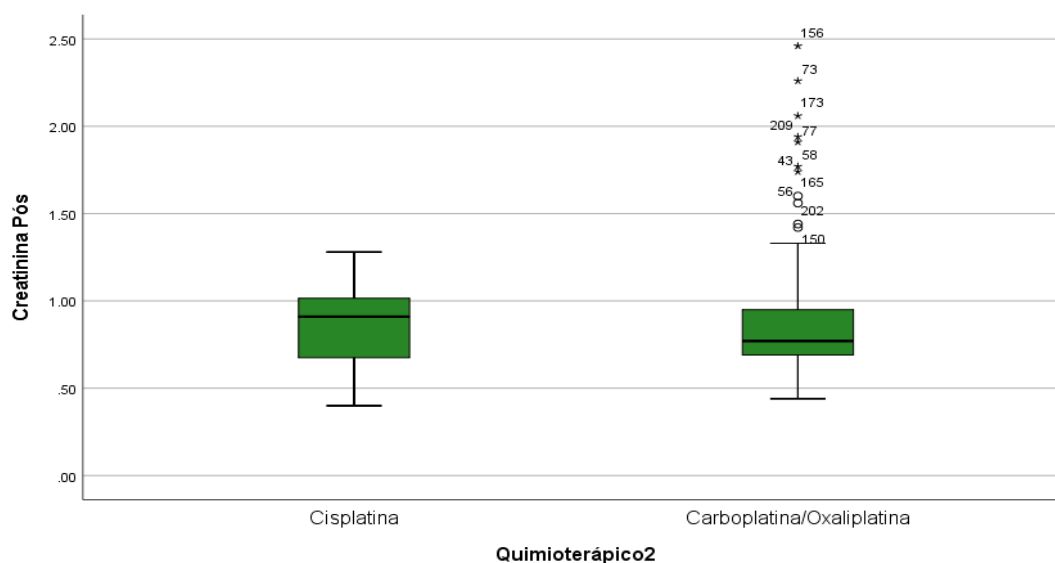


Figura 5 - Creatinina sérica após quimioterapia com Cisplatina VS grupo Carboplatina/Oxaliplatina de pacientes no A.C.Camargo Cancer Center (n=199) p=0,871)

As características clínicas em relação a presença de disfunção renal baseada num eRFG < 60 ml/min, antes e após a quimioterapia são descritas nas **Tabelas 3 e 4**).

Tabela 3 - Avaliação das características clínicas em relação a disfunção renal **antes** da quimioterapia com derivados da platina em pacientes do A.C.Camargo Cancer Center (n=196).

Características	Todos	eRFG < 60 ml/min	eRFG > 60 ml/min	p
	N (%)	N (%)	N (%)	
Tipo de tumor				
Sólido	194 (99)	25 (100)	169 (98,8)	1,000
Hematológico	2 (1,0)	0 (0)	2 (1,2)	
Quimioterápico				
Cisplatina	33 (16,8)	2 (8)	31 (18)	0,269
Carboplatina	81 (41,1)	9 (36)	2 (41,9)	
Oxaliplatina	83 (42,1)	14 (56)	69 (41,1)	
Morbidades	79 (40,9)	15 (60)	64 (38,1)	0,063
HA	59 (29,9)	10 (40)	49 (28,5)	0,347
DM	23 (11,7)	5 (20)	18 (10,5)	0,292
DCV	8 (4,1)	3 (12)	5 (2,9)	0,107
Hipotireoidismo	10 (5,1)	2 (8)	8 (4,7)	0,822
Dislipidemia	19 (9,6)	6 (24)	13 (7,6)	0,025
DRC não dialítica	7 (3,6)	6 (24)	1 (0,6)	<0,001
Obesidade	6 (3,0)	2 (8,0)	4 (2,3)	0,358

eRFG: ritmo de filtração glomerular estimado; HA: hipertensão arterial; DM: diabetes mellitus; DCV: doença cardiovascular.

Tabela 4 - Avaliação das características clínicas em relação a disfunção renal **após** quimioterapia com derivados da platina em pacientes do A.C.Camargo Cancer Center (n=188)

Características	Todos N (%)	eRFG <60 ml/min N (%)	eRFG > 60 ml/min N (%)	p
Tipo de tumor				
Sólido	186 (98,9)	24 (100)	162 (98,8)	1,000
Hematológico	2 (1,1)	0 (0)	2 (1,2)	
Quimioterápicos				
Cisplatina	31 (16,4)	3 (12,5)	28 (17)	0,878
Carboplatina	78 (41,3)	11 (45,8)	67 (40,6)	
Oxaliplatina	80 (42,3)	10 (41,7)	70 (42,4)	
Morbidades				
HA	78 (42,2)	15 (62,5)	63 (39,1)	0,052
DM	58 (30,7)	12 (50)	46 (27,9)	0,050*
DCV	21 (11,1)	5 (20,8)	16 (9,7)	0,203
Hipotireoidismo	6 (3,2)	3 (12,5)	3 (1,8)	0,030*
Dislipidemia	9 (4,8)	0 (0)	9 (5,5)	0,510
DRC não Dialítica	19 (10,1)	2 (8,3)	17 (10,3)	1,000
Obesidade	7 (3,7)	6 (25)	1 (0,6)	<0,001
	6 (3,2)	1 (4,2)	5 (3,0)	1,000

HA: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; DCV: doença cardiovascular. *p<0,05

Na **Tabela 4** demonstramos que a presença das morbidades como HA e DCV, foram significativamente mais prevalentes naqueles com eRFG < 60 ml/min após a quimioterapia. A análise da sobrevida desses pacientes de acordo com o eRFG é comparada no **Figura 6**.

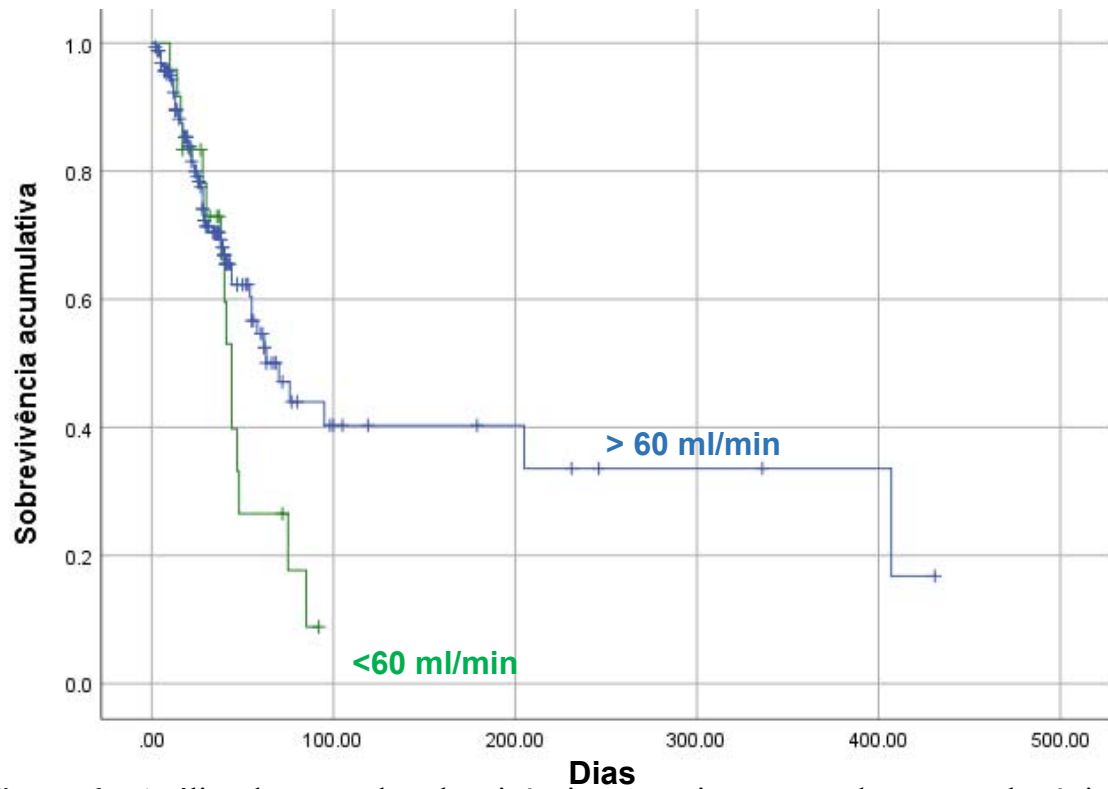


Figura 6 - Análise da curva de sobrevivência em pacientes com doença renal crônica após quimioterapia no A.C.Camargo Cancer Center (n=187). Log Rank=0,083

Entre os pacientes com dados válidos foram identificados 13 pacientes (7,02%) que apresentaram LRA, segundo critérios do KDIGO, após a quimioterapia. A avaliação das características desses pacientes e evolução clínica são analisados na Tabela 5 e **Figura 7** respectivamente.

Tabela 5 - Presença de disfunção renal após a QT com derivados da platina no A.C.Camargo Cancer Center (n=185).

	Todos	Sem LRA	Com LRA	
	N (%)	N (%)	N (%)	P
Quimioterápicos				
Cisplatina	28 (15,1)	27 (15,7)	1 (7,7)	0,738
Carboplatina	77 (41,6)	71 (41,3)	6 (46,2)	
Oxaliplatina	80 (43,2)	74 (43,)	6 (46,2)	
Cis VS Carbo/Oxa	28 (15,1)	27 (15,7)	1 (7,7)	0,707
Tipo de tumor				
Sólido	182 (98,9)	169(98,8)	13 (100)	1,000
Hematológico	2 (1,1)	2(1,2)	0 (0,0)	
Morbidades	75 (41,4)	69 (40,8)	6 (50,0)	0,749
HAS	55 (29,7)	49 (28,5)	6 (46,2)	0,303
DM	21 (11,4)	19 (11)	2 (15,4)	0,982
DCV	6 (3,2)	6 (3,5)	0 (0,0)	1,000
Hipotireoidismo	9 (4,9)	9 (5,2)	0 (0,0)	0,859
Dislipidemia	18 (9,7)	18 (10,5)	0 (0,0)	0,458
DRC não dialítica	7 (3,8)	7 (4,1)	0 (0,0)	<0,001
Obesidade	6 (3,2)	6 (3,5)	0 (0,0)	1,000

LRA: Lesão Renal Aguda; Cis: Cisplatina; Carbo: Carboplatina; Oxa: Oxaliplatina; HA: hipertensão arterial; DM: diabetes; DCV: doença cardiovascular.

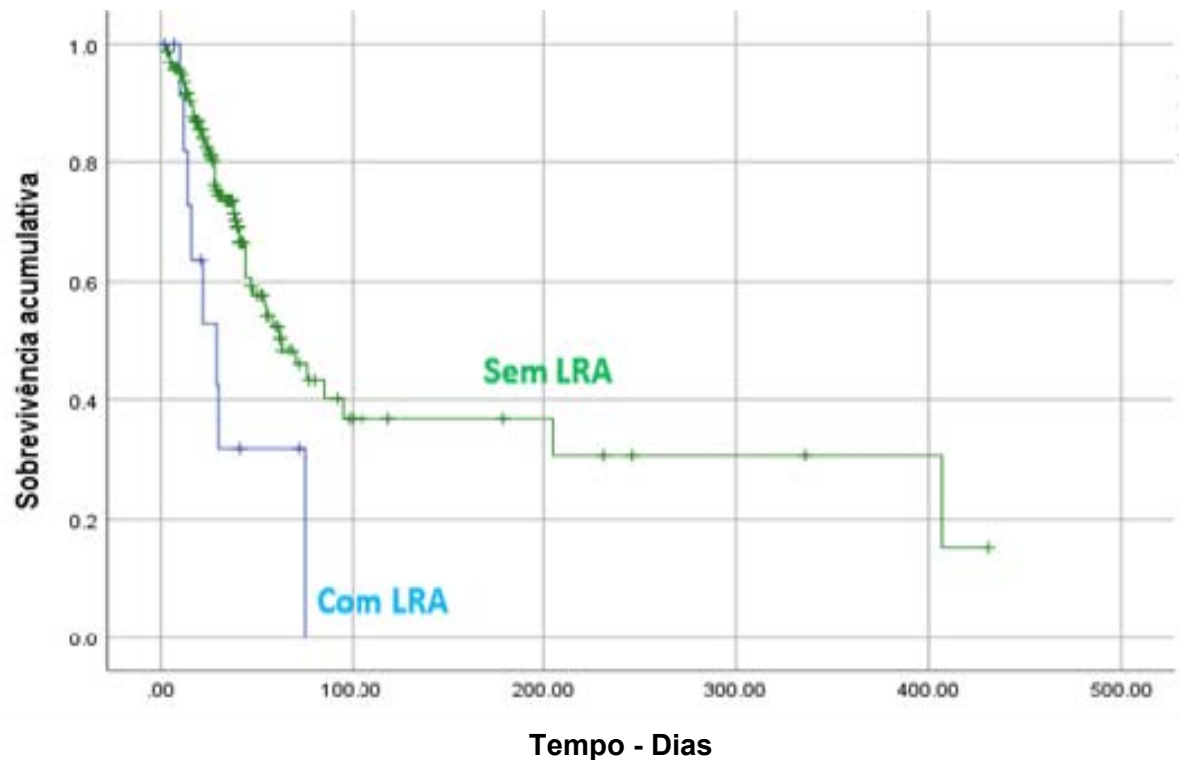


Figura 7 - Análise da curva de sobrevivência em pacientes com LRA após quimioterapia no A.C.Camargo Cancer Center (n=183). Log Rank=0,012

De maneira geral a sobrevida dos pacientes tratados com derivados da platina é demonstrada na Figura 4 com taxa de mortalidade de 38%.

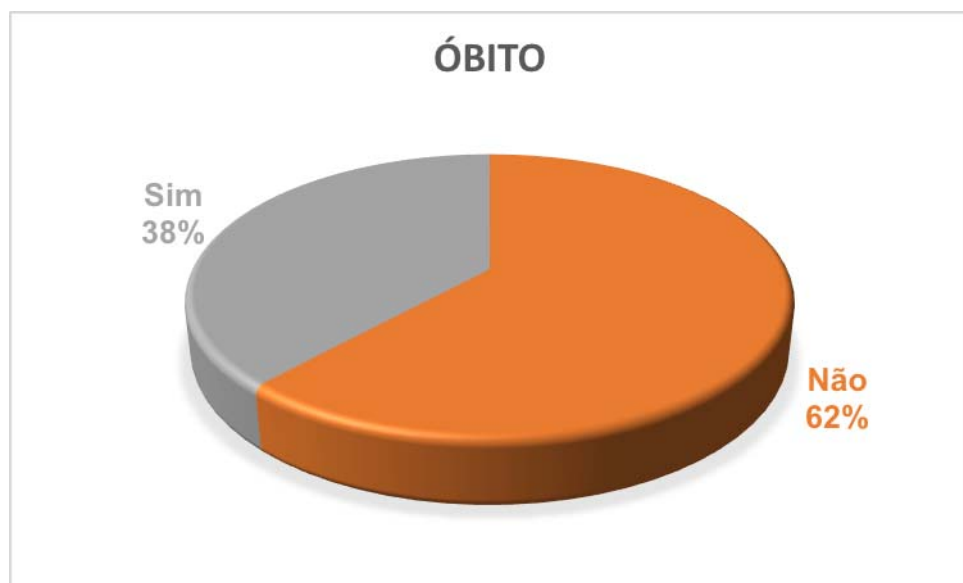


Figura 8 - Evolução clínica após quimioterapia com derivados da platina no A.C.Camargo Cancer Center (n=212).

No que se refere a sobrevida de acordo com o tipo de QT utilizada, não houve diferença em relação aos grupos como apresentamos no **Figura 9**, ou mesmo quando agrupados os dados de CARBO/OXA VS o grupo que utilizou CDDP, como demonstrado no **Figura 10**.

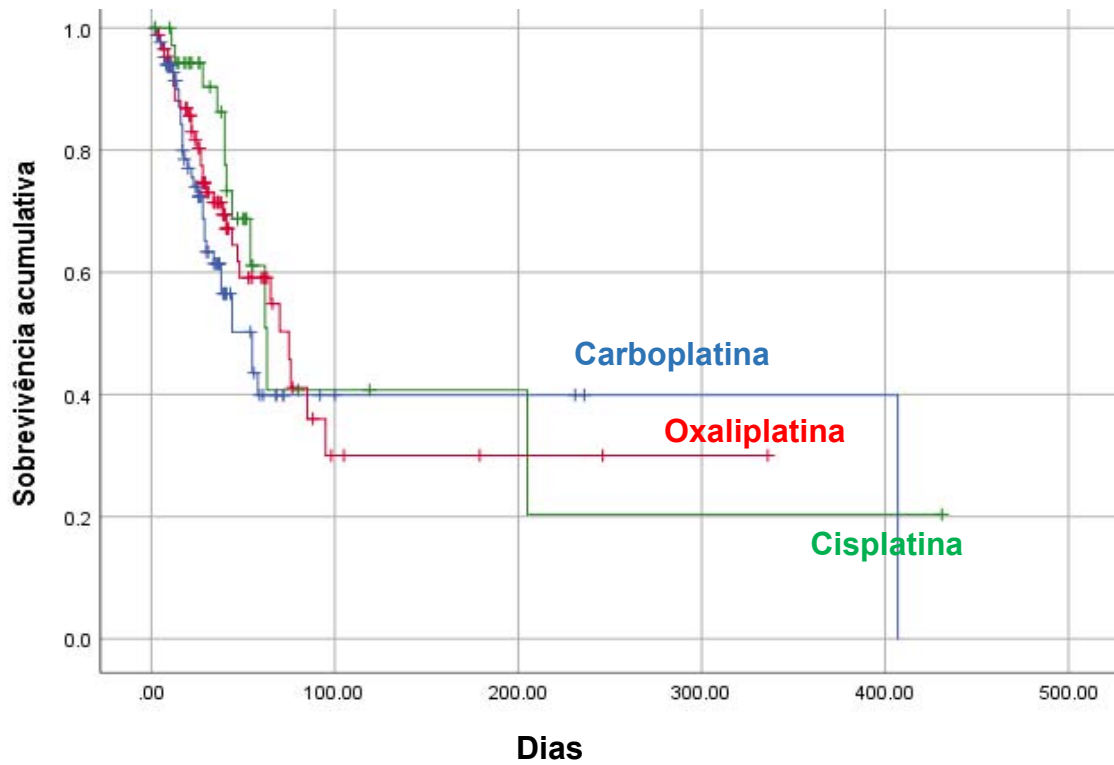


Figura 9 - Curva de sobrevivência dos pacientes após uso da Cisplatina VS Carboplatina VS Oxaliplatina no A.C.Camargo Cancer Center (n=210). Log Rank 0,246

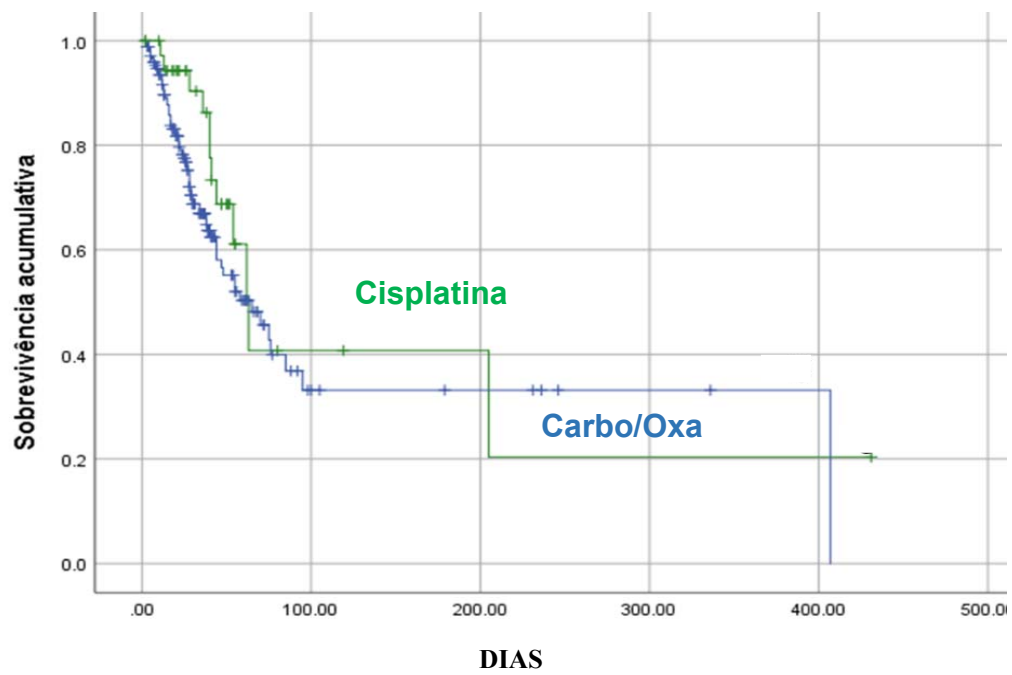


Figura 10 - Curva de Sobrevivência do paciente após uso da Cisplatina vs Carboplatina/Oxaliplatina no A.C.Camargo Cancer Center (n=210). Log Rank=0,208

5 DISCUSSÃO

Entre as características demográficas avaliadas nos pacientes desse estudo observamos um discreto predomínio do sexo masculino em relação ao sexo feminino. Essa informação não difere daquela disponibilizada pelo Instituto Nacional de Câncer-INCA com relação a estimativa de novos casos de câncer no Brasil, onde há maior predomínio do sexo masculino sobre o feminino ¹. Um dado importante a ser ressaltado, semelhante aqueles divulgados pelo é com relação a localização do tumor, com maiores incidências nas regiões do tórax, abdome e pelve como observado nos dados coletados neste estudo ¹.

Entre as morbidades associadas observamos maior incidência da hipertensão com 30% dos casos, diabetes com 11% e as DVC com 8%, compatível com o que já foi demonstrado por outros autores com relação à essas doenças de base muito frequentes na população em geral e com fatores de risco semelhantes aos fatores de risco do câncer, como obesidade, tabagismo, etilismo e sedentarismo e semelhante a dados apresentados por Faria ¹² em seu estudo.

Em relação a escala de ECOG dos nossos pacientes, observamos um predomínio de casos com ECOG 0 e 1, isto é, casos com maior *performance* de condições clínicas e início precoce do tratamento, o que favorece um melhor prognóstico do que o início tardio também observado nos estudos, assim como, fica evidente que pacientes com valores de ECOG elevados mostram menor sobrevida dos pacientes submetidos ao tratamento no câncer ¹⁹⁻²⁰.

Quando avaliamos o uso de derivados da platina no tratamento de pacientes com câncer, é importante checar os valores da creatinina sérica dos pacientes pré-infusão e pós infusão dos quimioterápicos, cujos resultados não foram significativos, como observado nos dados da **Tabela 2** e **Figura 5**. Há um maior número de casos de pacientes usando drogas menos nefrotóxicas como a Carboplatina ou mesmo a Oxaliplatina que até então não foi associada a nefrotoxicidade. Estes números podem refletir o cuidado na escolha do quimioterápico em pacientes que possam ter alguma disfunção renal prévia ou mesmo estratégias efetivas de nefroproteção utilizadas pela equipe de oncologia quando necessário o uso de CDDP, como também referido em outros estudos visando o melhor desempenho do medicamento com melhor resultado para o paciente ^{11,13-15,22}.

Analisando o eRFG < 60 ml/min dos pacientes antes do uso de quimioterápicos, observamos uma alteração significativa apenas em portadores de dislipidemia, apesar de

outros trabalhos não correlacionarem essa morbidade a alterações da função renal. Contudo, ao avaliarmos a disfunção renal após o uso do quimioterápico, a presença da dislipidemia passa a não ser significativa, não demonstrando relação com disfunção renal, diferente do observado com morbidades como HA e DCV, cujas alterações são significativas. Nesse mesmo sentido, outros autores também descreveram essas morbidades correlacionadas com pior evolução da disfunção renal após o uso da cisplatina ^{11,21,23-24}.

A correlação da presença de disfunção renal com menor sobrevida não foi significativa nos pacientes desse estudo, onde análise da curva de sobrevida observada no **Figura 7**, pacientes com eRFG menor que 60 ml/min tem apenas uma tendência não significativa com menor sobrevida do que aqueles com eRFG maior que 60 ml/min. Talvez com uma amostra maior, poderíamos ter um resultado significativo, inclusive para adequação do tratamento, como também referido por outros autores ^{3, 21,23}.

Também não verificamos a associação de LRA entre os quimioterápicos derivados da platina (**Tabela 5**), o que pode estar relacionado com as técnicas empregadas para infusão, descritas no protocolo institucional do A.C.Camargo Cancer Center ou mesmo pelo predomínio de pacientes tratados com CARBO e OXA, que como já referido em outros estudos, são drogas menos ou não nefrotóxicas ^{16,22}. No entanto, ao analisarmos a curva de sobrevida daqueles que apresentaram LRA após o uso de quimioterápicos (**Figura 8**), encontramos a menor sobrevida dos pacientes que durante o tratamento tiveram LRA, o que é compatível com o que já foi demonstrado por outros autores que correlacionaram a maior mortalidade de pacientes que tiveram um episódio de LRA durante o tratamento, e que esse risco persiste mesmo após a recuperação da função renal ^{11,21,26}.

A análise da curva de sobrevida de acordo com o quimioterápico utilizado (**Figura 9**), mostra que não houve diferença entre o tipo de quimioterápico, mesmo quando comparamos a CDDP com o grupo de pacientes utilizando CARBO/OXA (**Figura 10**). Esse dado foi pouco descrito por outros autores e se considerarmos que apesar de alguns pacientes desse estudo terem apresentados LRA e essa intercorrência ser relacionada a maior mortalidade, a distribuição desse evento entre o tipo de quimioterápico utilizado não foi significativa ^{11,21,23}.

Na literatura o uso da CDDP é mais relacionado a presença de intercorrências pela sua reconhecida toxicidade e efeitos colaterais, e o uso dos novos derivados da platina menos relacionados a eventos adversos. A contribuição desse estudo foi especialmente o de demonstrar que independentemente do tipo de quimioterápico, a presença de outras morbidades ou mesmo da LRA pode ser responsável pelo pior desempenho e sobrevida do paciente e o cuidado multidisciplinar durante o uso de quimioterápicos derivados da platina é

o caminho para oferecer um melhor tratamento a esses pacientes ou seja, não identificamos relação direta, no estudo, entre o uso de CDDP e a presença de LRA independente da dose utilizada^{3,10,16,19-21}.

As principais limitações desse trabalho estão no fato de se tratar de um estudo retrospectivo, onde a inevitável perda de dados se torna presente em decorrência da falta de controle relacionada a descrição dos exames antes e após o uso dos quimioterápicos. Como também não foram coletados dados sobre exames laboratoriais relacionados aos eletrólitos devido a indisponibilidade desses resultados e não foram realizadas as análises multivariadas pois havia poucos dados significativos nas análises univariadas, com isso são necessários mais estudos prospectivos e com números maiores de participantes para analisar melhor esses aspectos. No entanto vale ressaltar, que existem poucos estudos comparativos entre as platinas estudadas e a LRA decorrente do tratamento, demonstrando claramente o impacto da LRA no prognóstico de sobrevida do paciente em tratamento para o câncer.

6 CONCLUSÃO

Nesse estudo podemos verificar que houve uma baixa incidência de nefrotoxicidade, independente do esquema de tratamento proposto e mesmo quando comparado a CDDP com esquemas reconhecidamente menos nefrotóxicos com CARBO e OXA. Entre as morbidades associadas a redução do eRFG foram mais significativas após a quimioterapia nos pacientes com hipertensão e DCV, demonstrando que a atenção a essas morbidades associadas é necessária para melhor avaliação e acompanhamento do paciente, especialmente após o tratamento. A sobrevida dos pacientes em relação ao tipo de quimioterápico utilizado não foi diferente, mesmo quando agrupado o uso de CARBO e OXA VS o uso da CDDP. Apesar da baixa incidência de LRA nesses pacientes, a sua presença foi um fator para menor sobrevida observada nessa casuística independentemente do tipo de quimioterápico utilizado.

7 REFERÊNCIAS

- 1 Ministério da Saúde. Instituto Brasileiro de Combate ao Câncer. Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2017.
- 2 DeVita VT Jr, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res.* 2008;68(21):8643-53.
- 3 Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin nephrotoxicity: a review. *Am J Med Sci.* 2007;334(2):115-24.
- 4 Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA. Bulário online. Disponível em: <http://bit.ly/2P3KJ1G>. [2020 mai 10].
- 5 Peres LAB, Cunha Júnior AD. Nefrotoxicidade aguda da cisplatina: mecanismos moleculares. *J Bras Nefrol.* 2013;35:332-40.
- 6 Neves AO, Vargas MD. Complexos de Platina (II) na terapia do câncer. *Rev Virtual Química.* 2011;3:196-209.
- 7 Bordin DL. Ativação de Autofagia frente ao tratamento com Oxaliplatina em células de câncer colorretal. [Dissertação]. Rio Grande do Sul: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2013. Disponível em: <https://bit.ly/2CyQ39T>. [2019 out 17]
- 8 Sousa GF. Identificação de alvos moleculares associados à resistência e a sensibilidade aos antitumorais carboplatina e análogos de rebecamicina utilizando *saccharomyces cerevisiae* como modelo molecular. [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, 2013. Disponível em: <https://bit.ly/3h11BEj>. [2019 nov 13]
- 9 Esteves LF. Investigação teórica do mecanismo de ação de compostos binucleares de platina (II). [Dissertação]. Juiz de Fora: Universidade Federal de Juiz de Fora, 2012.

- 10 Almeida SMV, Alcantara FF, Brito CGX, Souza GCA, Lafayette EA, Silva VBR, et al. Compostos Coordenados Híbridos de Platina no Tratamento do Câncer. *Rev Ciências Farmacêuticas Básica Aplicada* 2013;35(3):337-45.
- 11 Oh GS, Kim HJ, Shen A, Lee SB, Khadka D, Pandit A, et al. Cisplatin-induced kidney dysfunction and perspectives on improving treatment Strategies. *Electrolyte Blood Press.* 2014;12(2):55-65.
- 12 Faria MCS. Avaliação da interferência do diabetes na biodistribuição e na atividade antitumoral da cisplatina em camundongos. [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 2011. Disponível em: <https://bit.ly/38ToDHC>. [2020 abr 14]
- 13 Sousa GF, Wlodarczyk SR, Monteiro G. Carboplatin: molecular mechanisms of action associated with chemoresistence. *Braz J Pharm Sci.* 2014;50(4):693-701.
- 14 Brito FR. Neurotoxicidade relacionada ao uso de oxaliplatina. [monografia]. Ribeirão Preto: Programa de Aprimoramento Profissional/CHR/SSE-SP FUNDAP, 2014. Disponível em: <https://bit.ly/3j1OqlL>. [2020 mar 15]
- 15 Oliveira BM. O mecanismo de ação de agentes quimioterápicos em neoplasias do cólon e reto. *Rev Trabalhos Acadêmicos da FAM: TCC [periódico on-line]* 2015; 1(1). Disponível em: <https://bit.ly/3gX5Hup>. [2020 jan 12]
- 16 Neuss MN, Gilmore TR, Belderson KM, Billett AL, Conti-Kalchik T, et al. 2016 Updated American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society Chemotherapy Administration Safety Standards, Including Standards for Pediatric Oncology. *Oncol Nurs Forum.* 2017;44(1):31-43.
- 17 Peres LAB, Cunha Júnior AD, Schäfer Júnior A, Silva AL, Gaspar AD, Scarpari DF, et al. Biomarcadores da injúria renal aguda. *J Bras Nefrol.* 2013;35(3):229-36.

- 18 Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, Paulk ME, LeBlanc TW, Schneider BJ, et al. Chemotherapy use, performance status, and quality of life at the end of life. *JAMA Oncol.* 2015;1(6):778-84.
- 19 Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern cooperative oncology group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649-55.
- 20 Martinez-Salamanca JI, Shariat SF, Rodriguez JC, Chromecki TF, Ficarra V, Fritsche HM, et al. Prognostic role of ECOG performance status in patients with urotelial carcinoma of the upper urinary tract: an international study. *BJU Int.* 2012;109(8):1155-61.
- 21 dos Santos NA, Carvalho Rodrigues MA, Martins NM, dos Santos AC. Cisplatin-induced nephrotoxicity and targets of nephroprotection: an update. *Arch Toxicol.* 2012;86(8):1233-50.
- 22 Page R, Taskimoto C. Principles of chemotherapy. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD, editors. *Cancer management: a multidisciplinary approach*. 8th ed. New York: PPR; 2007. p.21-37.
- 23 Carvalho Rodrigues MA, Silva Faria MC, Santos NA, Gobe GC, dos Santos AC. Carvedilol efficiently protects kidneys without affecting the antitumor efficacy of cisplatin in mice. *Chem Biol Interac.* 2013;2006 (1):90-8.
- 24 Rodrigues MA, Rodrigues JL, Martins NM, Barbosa F, Curti C, Santos NA, Santos AC. Carvedilol protects against cisplatin-induced oxidative stress, redox state unbalance and apoptosis in rat kidney mitochondria. *Chem Biol Interact.* 2010;189(1-2):45-51.
- 25 Ajith TA, Usha S, Nivitha V. Ascorbic acid and alpha-tocopherol protect anticancer drug cisplatin induced nephrotoxicity in mice: a comparative study. *Clin Chim Acta.* 2007;375(1-2):82-6.

- 26 Yoshida T, Niho S, Toda M, Goto K, Yoh K, Umemura S, et al. Protective effect of magnesium preloading on cisplatin-induced nephrotoxicity: a retrospective study. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44(4):346-53.
- 27 Bodnar L, Weislo G, Gasowska-Bodnar A, Synowiec A, Szarlej-Weislo K, Szczylik C. Renal protection with magnesium subcarbonate and magnesium sulphate in patients with epithelial ovarian cancer after cisplatin and paclitaxel chemotherapy: a randomised phase II study. *Eur J Cancer*. 2008; 44 (17):2608-14.
- 28 Ajith TA, Abhishek G, Roshny D, Sudheesh NP. Co-supplementation of single and multi doses of vitamins C and E ameliorates cisplatin-induced acute renal failure in Mice. *Exp Toxicol Pathol*. 2008; 61(6):565-71.
- 29 Rios AO, Antunes LMG, Bianchi MLP. Proteção de carotenóides contra radicais livres gerados no tratamento de câncer com cisplatina. *Rev Alim Nutri*. 2009;20(2):343-47.

Anexo 1 - Carta de aprovação do Comitê de ética em Pesquisa-CEP



A.C. Camargo Cancer Center

Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

**COMITÊ DE ÉTICA
EM PESQUISA - CEP**

São Paulo, 17 de julho de 2019.

Ao

Dr. Benedito Jorge Pereira.

Aluno: Alexandre Ricardo da Silva Fernandes (Mestrado)

Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 2443/17B

“Estudo clínico da avaliação de nefrotoxicidade com o uso da Cisplatina, Carboplatina e Oxaliplatina.”

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de **16/07/2019**, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de **21/05/2019**, **tomaram conhecimento e aprovaram** o seguinte documento:

- Solicitação de dispensa da submissão da documentação obrigatória e análise ética do projeto acima mencionado por se tratar de um projeto afiliado ao temático "Nefrotoxicidade da cisplatina: Incidência e Prevenção com Fármacos de uso Contínuo.", registrado neste CEP sob nº. 2443/17. O projeto afiliado em referência será Mestrado do aluno Alexandre Ricardo da Silva Fernandes, sob orientação do Dr. Benedito Jorge Pereira.

Atenciosamente,

Dra. Sandra Cairé Serrano

1ª. Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

1/1

Anexo 2 - Carta de dispensa de submissão do termo por ser projeto afiliado



A.C. Camargo Cancer Center

Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

**COMITÊ DE ÉTICA
EM PESQUISA - CEP**

São Paulo, 17 de julho de 2019.

Ao

Dr. Benedito Jorge Pereira.

Aluno: Alexandre Ricardo da Silva Fernandes (Mestrado)

Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 2443/17B

“Estudo clínico da avaliação de nefrotoxicidade com o uso da Cisplatina, Carboplatina e Oxaliplatina.”

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de 16/07/2019, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 21/05/2019, tomaram conhecimento e aprovaram o seguinte documento:

- Solicitação de dispensa da submissão da documentação obrigatória e análise ética do projeto acima mencionado por se tratar de um projeto afiliado ao temático "Nefrotoxicidade da cisplatina: Incidência e Prevenção com Fármacos de uso Contínuo.", registrado neste CEP sob nº. 2443/17. O projeto afiliado em referência será Mestrado do aluno Alexandre Ricardo da Silva Fernandes, sob orientação do Dr. Benedito Jorge Pereira.

Atenciosamente,

Dra. Sandra Caires Serrano

1ª. Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

1/1

Apêndice 1 - Tabelas de análise complementar

Tabela de Pacientes que apresentaram LRA após quimioterapia com derivados da platina e tempo de tratamento no A.C.Camargo Cancer Center (n=185).

	Todos	Com LRA	CRs (Média) (mg/dl)	Óbito N (%)	Período de tratamento (Dias)
	N (%)	N (%)			
Quimioterápicos					
Cisplatina	28 (15)	1 (7,7)	0,87	1 (3,6)	1183
Carboplatina	77 (42)	6 (46,2)	0,87	7 (9,0)	693
Oxaliplatina	80 (43)	6 (46,2)	0,87	2 (2,5)	1017

LRA: lesão renal aguda; CRs:Creatininas

Tabela de Distribuição das morbidades de pacientes que realizaram quimioterapia com derivados da platina e de acordo com o tipo de tratamento no A.C.Camargo Cancer Center (n=185).

Morbidades Associadas	Cisplatina N (%)	Carboplatina N (%)	Oxaliplatina N (%)
Todos	28 (15)	77 (42)	80 (43)
	N (%)	N (%)	N (%)
HA	5 (55)	25 (83,3)	25 (78)
DM	1 (11)	8 (27)	11 (34,3)
Dislipidemia	1 (11)	8 (27)	8 (25)
Hipotireoidismo	1 (11)	2 (6,6)	5 (14,2)
DCV	0 (0)	4 (13,3)	2 (6,2)
Obesidade	1 (11)	0 (0)	0 (0)
DRC não dialítica	0 (0)	4 (13,3)	4 (12,5)
Rim único	0 (0)	0 (0)	1 (3,1)

HA: hipertensão arterial; DM: diabetes; DCV: doença cardiovascular; DRC: doença renal crônica

Tabela das Características demográficas e clínicas dos pacientes submetidos a tratamento com derivados da platina no A.C.Camargo Cancer Center (n=185).

	N
Idade (anos)	55
Sexo	N
Masculino	96
Feminino	89