



**A.C. Camargo Cancer Center**

Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

Mestrado em Ciências da Fundação Antônio Prudente

Área de Oncologia

**CLÍNICOS E LABORATORIAIS DA INJÚRIA RENAL AGUDA DOS  
INIBIDORES DE CHECKPOINTS IMUNE EM NEOPLASIAS SÓLIDAS**

**Apresentação de Tese**

Aluna Doutorado: Germana Alves de Brito

Orientador: Benedito Jorge Pereira

Coorientador: Antônio Paulo Nassar Junior

**São Paulo**

**2022**

**Brito, Germana Alves de .**

**Preditores clínicos e laboratoriais da injúria renal aguda dos inibidores de checkpoints imune em neoplasias sólidas. / Germana Alves de Brito. São Paulo, 2022.**

**43f**

**Tese de Doutorado - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.**

**Orientador: Benedito Jorge Pereira.**

**1. Injúria renal aguda, 2. Inibidores do checkpoint imune, 3. Quimioterapia**

**CDU 616**

**Nome:** Germana Alves de Brito

**Título:** Preditores clínicos e laboratoriais da injúria renal aguda dos inibidores de checkpoints imune em neoplasias sólidas

**Aprovado em:**

**Banca examinadora**

Orientador: Benedito Jorge Pereira.

Instituição: Fundação Antônio Prudente.

Coorientador: Antônio Paulo Nassar Júnior.

Instituição: Fundação Antônio Prudente.

Membro titular da banca: Aline Lourenço Baptista.

Instituição: Fundação Antônio Prudente.

Membro titular da banca: Elerson Costalonga.

Instituição: Fundação Antônio Prudente.

Membro titular da banca: Helano Carioca Freitas.

Instituição: Fundação Antônio Prudente.

Membro titular da banca: Vladimir Claudio Cordeiro de Lima.

Instituição: Fundação Antônio Prudente.

Membro suplente da banca: Alexandre de Melo Kawassaki.

Instituição: Fundação Antônio Prudente.

*A simplicidade é o último grau de sofisticação.*

*Leonardo Da Vinci.*

*Dedico este trabalho aos meus Pais (Rogério e Elza),  
Irmãos (Julianne e Roger) e Sobrinhos (Caio, Gabriel e Laura).*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, por me permitir estar aqui hoje escrevendo meus agradecimentos, me concedendo saúde e resiliência.

Quando decidi fazer meu doutorado tive um grande incentivador, e começo meus agradecimentos a ele, meu Orientador Dr. Benedito Jorge Pereira. Conversamos a respeito em 2012 na minha chegada ao Cancer Center, mas colocamos este projeto em prática apenas ao fim de 2018. Muito obrigada por me incentivar nesta jornada.

Meu segundo agradecimento vai para meu Coorientador Dr. Antonio Paulo Nassar Júnior por todo aprendizado e apoio durante minha pós-graduação. Quando tudo parecia não dar certo, ele chegava e resolvia. Muito obrigado.

Agradeço imensamente a instituição AC Camargo Cancer por me proporcionar as melhores condições para construir este banco de dados e tornar real a minha pesquisa.

Agradeço a todos os pacientes que escolheram este Cancer Center para realizarem seu tratamento, o que foi de grande riqueza para concretização do meu projeto de pesquisa.

Agradeço ao serviço de estatística da minha instituição, especial a Barbara Beltrame que tornou possível o desfecho de nossas análises com toda disponibilidade e expertise.

Agradeço o apoio do Enfermeiro Joubert, pela amizade, parceria durante estes 10 anos de convivência. Sempre com palavras oportunas quando tudo parecia confuso.

Agradeço aos meus pais e irmãos pela admiração e torcida em todos os meus projetos. Sempre grandes impulsionadores.

Agradeço a Camila por sempre me trazer a razão no meio de tantos devaneios, companheirismo e admiração.

Agradeço aos meus colegas de trabalho Aline, Luis e especial a Marina que me convidou há 10 anos para fazer parte desta respeitada instituição.

Agradeço por fim, aos meus amigos Alexandre, Carina e Marina Veras.

## RESUMO

Brito GA. **Preditores clínicos e laboratoriais da injúria renal aguda dos inibidores do checkpoint imune em neoplasias sólidas.** [tese]. São Paulo: Curso de Pós-Graduação em Ciências da Fundação Antônio Prudente. Área de Oncologia, 2022.

**INTRODUÇÃO:** Injúria renal aguda é uma complicação importante e comum nos pacientes com câncer, sendo associada a altas taxas de morbidade e mortalidade. Novas classes de quimioterápicos, como os inibidores do *checkpoint* imune, estão associados a toxicidades imunomediadas, podendo causar nefrites, colites, tireoidites, dermatites e pneumonites.

**OBJETIVOS:** Avaliar a incidência da injúria renal aguda nos pacientes com neoplasias sólidas em uso de inibidores do *checkpoint* imune, e identificar fatores clínicos, laboratoriais e epidemiológicos associados à injúria **MÉTODOS:** estudo clínico, observacional, do tipo coorte retrospectiva, em pacientes com neoplasias sólidas usando inibidores do *checkpoint* imune (nivolumabe, pembrolizumabe, ipilimumabe, durvalumabe, atezolizumabe e avelumabe), realizado no setor de quimioterapia do AC Camargo Cancer Center. Foram incluídos pacientes com eTFG > 60 ml/min e neoplasias sólidas. Injúria renal aguda foi definida pelo *Kidney Disease Improve Global Outcomes*: pacientes com alterações na creatinina a partir da linha de base (aumento da creatinina sérica de > 0,3mg/dL em 48h ou >1,5 vezes em 7 dias). Foram coletados dados demográficos tais como: sexo, idade, comorbidades (diabetes, hipertensão, doença pulmonar, hepatopatias, doenças cardiovasculares), tipo de neoplasia, presença de metástase, esquemas quimioterápicos prévios, cirurgias, tipo de inibidores do *checkpoint* imune; dados laboratoriais (creatinina, sódio, função tireoidiana (TSH), proteína C reativa, linfócitos, eosinófilos e amostras de urina (urina tipo 1), em momento anterior à exposição ao medicamento, no ciclo da reação adversa e no último ciclo. Um modelo de regressão de Fine e Gray foi realizado para avaliar o risco de injúria, tendo morte como evento competitivo. **RESULTADOS:** Um total de 614 foram incluídos, com idade média de 58,4 ± 13,5 anos, sendo 59% do sexo masculino, com eTFG basal 101,4ml/min ± 33,2 ml/min, creatinina basal 0.8mg/dL (±0,18). A injúria renal aguda ocorreu em 36,5% dos pacientes, sendo as etiologias mais frequentes: multifatorial (11,9%), provável

imunomediada (9,6%) e infecção (6,8%). Ao fim do seguimento de 12 meses, os pacientes apresentaram creatinina final de  $0,9 \pm 0,47$  mg/dL. Em relação ao status final, 36,9% evoluíram para morte. Na regressão multivariada, o risco de injúria renal aguda geral foi maior naqueles com uso de antibióticos (sHR=2,46; IC 95%, 1,42 – 4,26,  $p < 0,01$ ), história de injúria prévia (sHR =2,2; IC 95%, 1,5-3,24,  $p < 0,01$ ) e estratégia Anti-PD1/PD L1 com quimioterapia (sHR=1,54; 1,07 – 2,21 IC,  $p < 0,02$ ). Já para lesão imunomediada, foi maior naqueles do sexo masculino (sHR= 2,44; IC 95%, 1,34 – 4,44,  $p < 0,01$ ). A avaliação pelo nefrologista ocorreu em 14,7% dos casos. A mortalidade foi maior naqueles com injúria renal aguda geral (RR=2,04, IC 95%, 1,57 – 2,65,  $p < 0,01$ ), mesmo após ajustado para outras características clínicas. **CONCLUSÃO:** Neste estudo, os pacientes que receberam os inibidores do checkpoint imune frequentemente desenvolveram injúria renal aguda devido a várias etiologias, sendo a principal etiologia multifatorial. O sexo masculino foi um preditor de risco de lesão renal associada a inibidor do checkpoint imune.

**PALAVRAS-CHAVE:** 1. Inibidores do Checkpoint. 2. Nefrotoxicidade. 3. Injúria renal aguda. 4. Câncer. 5. Doença renal crônica.



## ABSTRACT

Brito GA. **Clinical and laboratory predictors of acute kidney injury from immune checkpoint inhibitors in solid neoplasms.** [Thesis]. São Paulo: Graduate Course in Science at the Antônio Prudente Foundation. Oncology Area, 2022.

**INTRODUCTION:** Acute kidney injury is a very important and usual complication in patients with cancer. It has been associated to high morbidity and mortality. New chemotherapeutic drugs such as immune checkpoint inhibitors are related to immuno-mediated toxicity and may cause nephritis, colitis, endocrinopathies, skin toxicity and pneumonitis. **OBJECTIVES:** To evaluate acute kidney injury incidence in patients with solid tumors who are taking immune checkpoint inhibitors and to correlate this data to serum, urinary biomarker and clinical and epidemiological factors of acute kidney injury. **METHODS:** Retrospective observational cohort designed to identify acute kidney injury's biomarkers in those with solid tumors who are taking immune checkpoint inhibitors (nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, durvalumab, atezolizumab and avelumab), at Chemotherapy department of AC Camargo Cancer Center. Patients with eGFR > 60 ml/min and solid neoplasms were included. Acute kidney injury was defined by Kidney Disease Improving Global Outcomes: criteria for changes in creatinine from baseline (increase in serum creatinine of > 0,3mg/dL in 48h or >1,5 times in 7 days). There were used demographic data such as gender, age, morbidities (diabetes mellitus, hypertension, lung, liver, and cardiovascular diseases, tumor characteristics, previous chemotherapeutic schemes, previous surgeries, immune checkpoint inhibitors taken and its dose. Laboratorial data collected were such as renal function (creatinine), electrolytes (sodium), thyroid function (TSH), urine samples (urinalysis), before drug exposure, in adverse events cycle and in last cycle. Statistical analysis was made on SPSS software, 25.0 version, and the results include average, mean, standard deviation and percentages for descriptive data. We assume statistically significant results when p value < 0.05. To assess the risk of injury competing with death, we conducted cumulative incidence curves and used the Fine and Gray model. **RESULTS:** We included 614 patients in the analysis. Average age was  $58,4 \pm 13,5$  years, with 59% male, and had baseline eGFR  $101,4 \pm$

33,2 ml / min, mean baseline creatinine  $0.8 \pm 0,18$ mg / dL. Acute kidney injury occurred in 36,5% of patients, and the most frequent etiologies: multifactorial (11,9%), possible associated with immunotherapy (9,6%) and sepsis (6,8%). At the end of the 12-month follow-up or death, patients had a mean end creatinine of  $0,9 \pm 0,47$ mg / dL, 59,7% were alive and 36,9% progressed to death from cancer. In multivariable Fine and Gray model, the risk of overall acute kidney injury was higher in those with antibiotics use (sHR =2,46; 1,42 – 4,26 CI,  $p < 0,02$ ), previous injury history (sHR =2,2; 1,5-3,24 CI,  $p < 0,01$ ), anti-PD1/PD L1 combined with chemotherapy (sHR =1,54; 1,07 – 2,21 95% CI,  $p < 0,02$ ). Immune checkpoint inhibitor–acute kidney injury risk was higher in males (sHR =2,44; 1,34 – 4,44, 95% CI,  $p < 0,01$ ). The evaluation by the nephrologist occurred in 14,7% of cases. Mortality was higher in those with acute kidney injury (RR =2,04, 1,57 – 2,65 95% CI,  $p < 0,01$ ), even after adjusting other clinical features. **CONCLUSIONS:** In this study, patients receiving checkpoint inhibitors frequently developed acute kidney injury due various etiologies, with the main etiology being multifactorial. Male was a predictor of immune checkpoint inhibitor – associated acute kidney injury.

**KEYWORDS:** 1. Checkpoint inhibitors. 2. Nephrotoxicity. 3. Acute Kidney Injury. 4. Cancer. 5. Chronic Kidney Disease.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Classificação das Injúrias renais de acordo com o tempo em: Injúria renal aguda (lesões com < 7 dias), Doença renal aguda (7-90 dias) e Doença renal crônica (> que 90 dias de TFG < 60ml/min e ou alterações urinárias. ....	4
<b>Figura 2</b> - Mecanismo da Injúria Renal Aguda associada aos Inibidores do checkpoint imune. a  Um mecanismo que o ICI pode causar IRA é através da perda da tolerância através de auto-antígenos. b Ou através da re-ativação de células T efetoras droga-específica, drogas que estão associadas ao desenvolvimento da nefrite tubulointerstitial (IBP, AINEs, antibióticos). c Produção de auto-anticorpos contra auto-antígenos presentes na célula tubular epitelial (CTE). ....	7
<b>Figura 3</b> - Fluxo de pacientes incluídos na análise de Injúria renal aguda com neoplasia sólida em uso de inibidores do checkpoint imune. ....	15
<b>Figura 4</b> - Distribuição das neoplasias da amostra estudada submetidas a tratamento com ICI isolado, combinado com imunoterapia ou quimioterapia.....	18
<b>Figura 5</b> - Distribuição dos pacientes e etiologias da Injúria Renal Aguda nos pacientes com neoplasia sólida e uso de inibidores do checkpoint imune no AC Camargo Cancer Center....	19
<b>Figura 6</b> - Etiologias da Injúria Renal Aguda de acordo com tempo de lesão: transitória, sustentada e DRA de pacientes em uso de ICI no AC Camargo Cancer Center. ....	22
<b>Figura 7</b> - Fluxograma da evolução da IRA. ....	24
<b>Figura 8</b> - Classificação KDIGO e dados laboratoriais de pacientes em uso de ICI no AC Camargo Cancer Center.....	27
<b>Figura 9</b> - Classificação da Injúria Renal Aguda pelo KDIGO e tempo da lesão renal (transitória, sustentada, DRA) de pacientes em uso de ICI no AC Camargo Cancer Center. ....	28
<b>Figura 10</b> - Curva de incidência cumulativa para morte e Injúria Renal Aguda geral de pacientes em uso de ICI no AC Camargo Cancer Center.....	29

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Definição e classificação da IRA associada a inibidores do checkpoint imune, em: IRA definitiva, provável e possível.....	5
<b>Tabela 2</b> - Distribuição da presença de injúria renal aguda com as características clínicas e demográficas dos pacientes em uso inibidores de checkpoints imunes no AC Camargo Cancer Center. ....	17
<b>Tabela 3</b> - Características laboratoriais da população do estudo com e sem Injúria renal aguda sob uso dos inibidores do checkpoint imune. ....	18
<b>Tabela 4</b> - Características clínicas dos pacientes com neoplasias sólidas e uso de inibidores do checkpoint imune com IRA transitória, sustentada e DRA. ....	20
<b>Tabela 5</b> - Características laboratoriais dos pacientes com IRA transitória, sustentada e DRA. ....	21
<b>Tabela 6</b> - Características clínicas e laboratoriais das lesões imunomediadas nos pacientes com neoplasia sólida usando inibidores do checkpoint imune. ....	23
<b>Tabela 7</b> - Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com recuperação renal total, parcial e ausência de recuperação. ....	25
<b>Tabela 8</b> - Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com recorrência da IRA.....	26
<b>Tabela 9</b> - Uso de medicações e quimioterapia nefrotóxicas prévias e associação com IRA. .	28
<b>Tabela 10</b> - Análise multivariada pela regressão de Fine e Gray da IRA geral. ....	30
<b>Tabela 11</b> - Análise multivariada pela regressão de Fine e Gray da IRA imunomediada. ....	30

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AINE</b>	Anti-inflamatório não esteroidal
<b>BRA</b>	Bloqueador do receptor da angiotensina
<b>CAAE</b>	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
<b>DCV</b>	Doença Cardiovascular
<b>DHL</b>	Desidrogenase láctica
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>DRA</b>	Doença renal aguda
<b>DRC</b>	Doença Renal Crônica
<b>EAir</b>	Evento adverso imunomediado
<b>HA</b>	Hipertensão Arterial
<b>IBP</b>	Inibidor de bomba de prótons
<b>ICI</b>	Inibidor do checkpoint imune
<b>IECA</b>	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
<b>Inib VEGF</b>	Inibidores Vascular endothelial growth factor
<b>IRA</b>	Injúria Renal Aguda
<b>KDIGO</b>	Kidney Disease Improving Global Outcomes
<b>NTIA</b>	Nefrite túbulo - intersticial aguda
<b>PCR</b>	Proteína C reativa
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>sCr</b>	Creatinina sérica
<b>TFG</b>	Taxa de filtração glomerular
<b>TSH</b>	Hormônio estimulador da tireoide
<b>TSR</b>	Terapia de substituição renal
<b>UTI</b>	Unidade de terapia intensiva
<b>VHS</b>	Velocidade de hemossedimentação
<b>VS</b>	Versus

## LISTA DE SIGLAS

**ECOG** Eastern Cooperative Oncology Group

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	9
2.1 Objetivo principal .....	9
2.2 Objetivos secundários .....	9
<b>3 MÉTODOS</b> .....	10
3.1 Tipo de estudo .....	10
3.2 Local do estudo e descrição casuística .....	10
3.3 Critérios de inclusão .....	10
3.4 Critérios de exclusão.....	10
3.5 Definição da IRA.....	11
3.6 Etiologias da IRA .....	11
3.7 Coleta de dados .....	12
3.8 Drogas em uso .....	13
3.9 Análise estatística .....	13
3.10 Análise do comitê de Ética .....	14
<b>4 RESULTADOS</b> .....	15
4.1 Análise da população geral.....	15
4.2 Análise dos grupos.....	18
4.3 Análise de subgrupos.....	24
4.4 Análise multivariada .....	28
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	31
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	36
<b>7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	37

## **ANEXOS**

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

**Anexo 2** – Documento comprobatório da situação do artigo científico

## **APÊNDICE**

**Apêndice 1** – Ficha de coleta de dados

**Apêndice 2** – *Missing Data*



## 1 INTRODUÇÃO

A onconeurologia é uma subespecialidade da nefrologia que reconhece as importantes intersecções da doença renal com o câncer. Esta conexão pode acontecer de muitas formas e inclui a injúria renal aguda, a doença renal crônica, a nefrotoxicidade das drogas, distúrbios hidroeletrólíticos, glomerulopatias para-neoplásicas, várias manifestações renais do mieloma múltiplo, câncer renal, e inúmeras desordens com o transplante de medula óssea. De forma ampla a missão do onconeurologista é ajudar a identificar, tratar e se possível prevenir os danos renais <sup>1</sup>.

A Injúria renal aguda (IRA) é definida pelo *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) como qualquer uma das seguintes alterações: (1) aumento da creatinina sérica (sCr) em 0,3mg/dL ( $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$ ) dentro de 48h, (2) ou aumento de sCr para 1,5 vezes a linha do nível basal, que se sabe ou presume-se que tenha ocorrido nos 7 dias anteriores; (3) ou volume de urina  $< 0,5\text{ml/Kg/h}$  em 6h, sendo classificada em KDIGO 1 (elevação da sCr 1,5-1,9 vezes o basal dentro de 7 dias) ou  $\geq 0,3\text{mg/dL}$  em 48h; KDIGO 2 (elevação da sCr em 2 – 3 vezes o valor basal), e KDIGO 3 (elevação da sCr 3 vezes o valor basal ou sCr  $> 4\text{mg/dL}$  ou início de terapia dialítica) <sup>2-4</sup>.

A IRA como definido pelo KDIGO é comum nos pacientes com câncer <sup>5-9</sup> ocorrendo em 9% dos pacientes no início da sua terapia sistêmica <sup>10</sup>. As malignidades associadas com maior risco de IRA nos pacientes criticamente doentes são: mieloma múltiplo (26%), câncer de bexiga (19%) e leucemia (15%) <sup>1,5</sup>. No período de 5 anos, 27% dos pacientes desenvolvem IRA de qualquer grau e 7,6% IRA severa com necessidade de terapia de substituição renal (TSR) <sup>11</sup>. Populações de alto risco de lesão são aquelas criticamente doentes com câncer admitidas na Unidade de terapia intensiva (UTI), assim como aquelas submetidas a transplante de medula óssea <sup>10,12,13</sup>.

O espectro da IRA é amplo e pode estar associado ao próprio câncer, a fatores específicos do próprio paciente e do seu tratamento. Os fatores de risco não câncer são a idade avançada, doença renal crônica (DRC), diabetes (DM) e a administração concomitante de diuréticos, bloqueador da angiotensina – renina (BRA), inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), antibióticos, inibidor de bomba de prótons (IBP), anti-inflamatórios

não esteroidais (AINEs) e contraste iodado<sup>10,14</sup>. A lesão renal pode ter consequências graves, incluindo maior custo, maior tempo de hospitalização, menores taxas de remissão do câncer e alta mortalidade. Com isso é crítico seu reconhecimento precoce e prevenção<sup>15</sup>.

As drogas anticâncer são uma importante causa de IRA e de outros eventos adversos<sup>16-18</sup>. A Lesão renal associada com a terapia quimioterápica convencional é causada primariamente por toxicidade tubular aguda, nefrite tubulointersticial aguda (NTIA) e várias injúrias glomerulares. Em adição a estes conhecidos agentes, a terapia alvo e a imunoterapia tem aumentado a ocorrência de IRA induzida por drogas em pacientes com câncer<sup>19,20</sup>.

Drogas que modulam o sistema imune têm sido usadas na terapia do câncer por varias décadas, estas incluem o interferon e interleucina – 2, e mais atualmente os inibidores do checkpoint imune (ICI)<sup>1</sup>.

Os ICI são anticorpos monoclonais contra vários checkpoints imunes (receptores e ligantes), aumentam a resposta imune antitumoral por bloqueio dos caminhos inibitórios dos linfócitos T<sup>21</sup>. Estas drogas têm se tornado um importante tratamento para pacientes em inúmeros tipos de malignidades, incluindo: melanoma, câncer de pulmão não pequenas células, câncer do trato urinário e linfoma de Hodgkin<sup>22-26</sup>. Para manter a homeostase imune, os linfócitos T expressam receptores tais como *the cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 - CTLA 4*, *programmed cell death protein 1 - PD-1* e seus ligantes (*PDL1/L2*), estes agem para equilibrar a ativação imune contra o desenvolvimento de autoimunidade. Os tumores capitalizam estes checkpoints imunes, por super-expressão de ligantes destes receptores, um efeito que diminui a infiltração dos linfócitos T no microambiente tumoral e inibe a resposta das células T antitumor. Para combater isto, os anticorpos monoclonais bloqueiam este ligante do PD-1 e receptor CTLA4 restaurando a imunidade antitumor<sup>1,21</sup>. Em resumo, por meio da inibição destes receptores e ligantes, os ICI removem os freios do sistema imune, permitindo as células T tornarem-se ativadas e exercer atividade antitumoral<sup>27-29</sup>.

Atualmente os principais ICI aprovados pelo FDA (*Food and Drug Administration*) são: ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe, durvalumabe, avelumabe, atezolizumabe, tremelimumabe e cemiplimabe<sup>10,11,12,13</sup>. E os principais no Brasil são os seguintes: ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe, durvalumabe, atezolizumabe e cemiplimabe<sup>30-</sup>

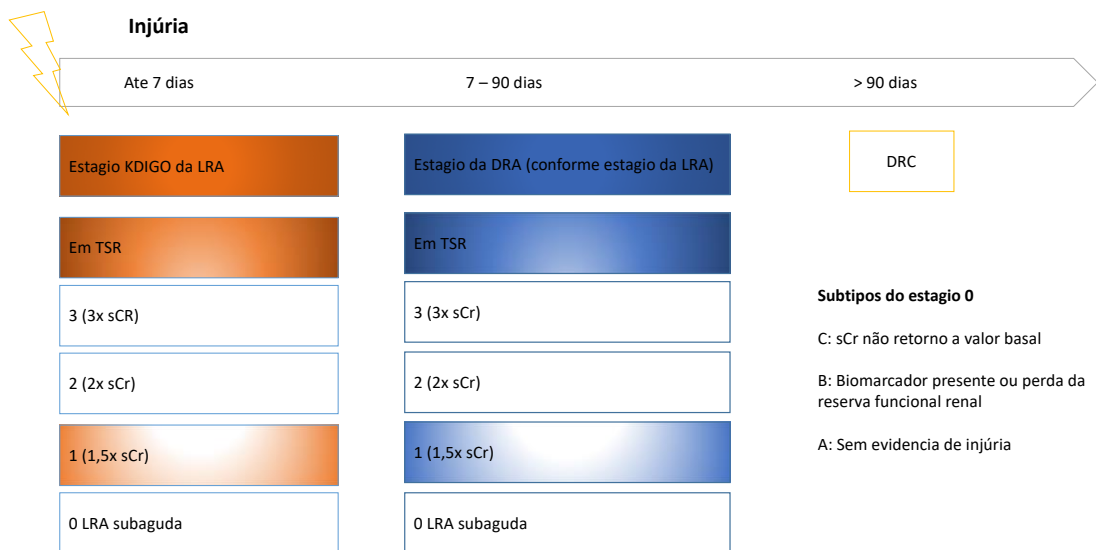
Os ICI são classificados em: bloqueadores do receptor do CTLA 4 (ipilimumabe, tremelimumabe), anti-PD1 (nivolumabe, pembrolizumabe, cemiplimabe), e os anti-PDL1 (atezolizumabe, avelumabe, durvalumabe)<sup>34</sup>.

Os ICI tem sido associado a aumento da sobrevida geral e livre de progressão em pacientes com melanoma, câncer de pulmão não pequenas células<sup>35,36</sup>, urotelial<sup>37,38</sup>, câncer renal<sup>26,39</sup> e muitas outras malignidades<sup>40,41</sup>, tornando-se primeira linha de tratamento em muitos tipos de neoplasias. Apesar de seus benefícios na sobrevida dos pacientes, os ICI podem causar um espectro de fenômenos autoimunes conhecidos como eventos adversos imuno-relacionados (EAir)<sup>27</sup>. Estes efeitos adversos em geral ocorrem em mais de 50% dos pacientes (56 a 76%) a depender do tipo de ICI utilizado. Toxicidades mais graves (grau III e IV) desenvolvem-se em até 13% (0,5 a 13%) e parece ser mais comum quando do uso da terapia imune combinada<sup>42</sup>. Os mais comuns efeitos envolvem a pele, trato gastrointestinal e sistema endócrino<sup>41</sup>. Estas toxicidades podem surgir dentro de semanas a meses, podendo ocorrer mesmo após descontinuação da imunoterapia<sup>21,43</sup>.

Os ICI podem induzir inúmeros sintomas renais com severidade variável, desde distúrbios hidroeletrólíticos, proteinúria, e IRA com necessidade de TSR<sup>21,20,44</sup>. A incidência da IRA diretamente atribuída ao ICI é de 2-5%, sendo de 2 % para o ipilimumabe, 1,9% para o nivolumabe, 1,4% para o pembrolizumabe, e 4,9% para combinação ipilimumabe com nivolumabe<sup>21,34</sup>, mas supõem-se que esta incidência deverá aumentar para 9,9 – 29% num futuro próximo em virtude da harmonização das definições da IRA e maior conhecimento das mesmas<sup>45</sup>. Já a IRA grave, definida pelo aumento da sCr > 4mg/dL ou necessidade de TSR ocorre em 0,6% dos pacientes<sup>20,46,47</sup>.

A definição e estágio da IRA é realizada pelo KDIGO, já anteriormente descrito<sup>2-4</sup>. Além disso, o *National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI – CTCAE)*, classifica a IRA pelo valor da sCr em 5 diferentes graus: : Grau 1 - elevação da Cr em 1.5x o valor basal, Grau 2 – elevação até 3x em relação ao basal, Grau 3 – elevação maior que 3x o valor basal, ou Cr > 3mg/dl, Grau 4 - Cr > 6 ou necessidade de hemodiálise, Grau 5 morte<sup>48,49</sup>. No entanto, é necessário entender a falha no uso do valor da creatinina nesta população de pacientes que tem menor massa muscular, com isso estas definições podem ser inadequadas para detectar elevações da sCr, isto pode explicar a dificuldade em precisar a real incidência e diagnóstico da IRA nos pacientes tratados por ICI<sup>21,48</sup>. Outro fator confundidor neste diagnóstico é o longo tempo de latência entre o início do tratamento e o

surgimento da lesão renal, ao contrário da NTIA por outras drogas e outros EAir extrarrenais, o tempo médio de surgimento da IRA associada aos ICI é longo, média de 14 semanas, o que muitas vezes leva o avaliador a associar a etiologia da lesão a outras causas<sup>50</sup>. Como exemplos, a dermatite imunomediada ocorre em 4 semanas após início do ICI e a colite em 6 semanas<sup>50</sup>. Pelas limitações das definições expostas, e com intuito de resolver estas lacunas, o termo Doença Renal Aguda (DRA), foi primeiro proposto como parte do diagnóstico da IRA (em acordo com o KDIGO de 2012) para melhor identificar todas as injúrias renais ou dano funcional menor que 90 dias. Com isso classificaríamos estas injúrias, de acordo com o tempo: IRA (lesões com < 7 dias), DRA (7-90 dias) e DRC (> 90 dias de TFG < 60ml/min e ou alterações urinárias)<sup>4</sup>. A importância de revisitar as definições da IRA é de fundamental importância visto que reflete claramente no prognóstico dos pacientes.



**Fonte:** Adaptada de Bethany C. Birkelo, Neesh Pannu, Edward D. Siew (2022).

**Figura 1** - Classificação das Injúrias renais de acordo com o tempo em: Injúria renal aguda (lesões com < 7 dias), Doença renal aguda (7-90 dias) e Doença renal crônica (> que 90 dias de TFG < 60ml/min e ou alterações urinárias).

Gupta S et al.<sup>27</sup> propõem uma definição e classificação para IRA associada aos ICI que pode tentar harmonizar as definições usadas em estudos futuros. (Tabela 1) Incluindo a IRA

associada aos ICI como possível, provável e definitiva, este sistema reconhece vários graus de diagnóstico de incerteza na ausência da biópsia.

**Tabela 1** - Definição e classificação da IRA associada a inibidores do checkpoint imune, em: IRA definitiva, provável e possível.

Classificação	Definição
IRA-ICI definitiva	Biopsia renal confirmando diagnóstico compatível, e associado a fatores de risco <sup>a</sup>
IRA-ICI provável	<p>Ambos os seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aumento sustentado na sCr <math>\geq</math> 50% em 2 medidas consecutivas ou necessidade de TSR, depois de revisado os fatores de risco<sup>a</sup>.</li> <li>- ausência de outra etiologia plausível.</li> </ul> <p>E pelo menos um dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-piúria estéril</li> <li>-concomitante ou recente EAir</li> <li>-eosinofilia (<math>\geq</math> 500 células por <math>\mu</math>l)</li> </ul>
IRA-ICI possível	<p>Ambos dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-aumento da sCr <math>\geq</math> 50% ou necessidade de TSR</li> <li>- ausência de outra etiologia</li> </ul>

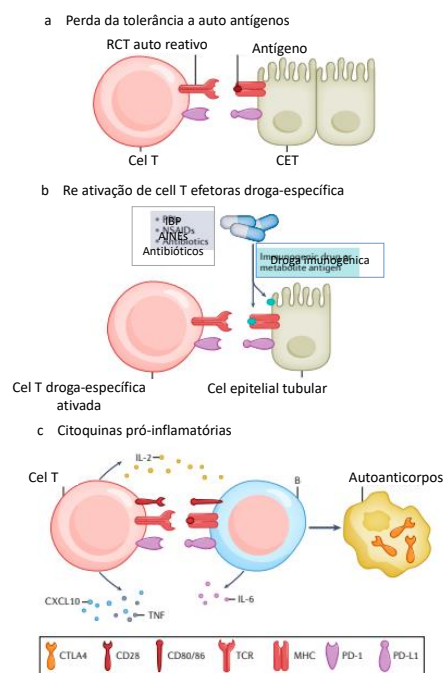
**Fonte:** Adaptada de Shruti Gupta, Frank B. Cortazar, Leonardo V. Riella, David E. Leaf (2020).

**Notas:** <sup>a</sup>Fatores de riscos incluem: uso prévio ou concomitante do IBP, eventos extrarrenais imunomediados prévios ou concomitantes

A lesão predominante encontrada nos pacientes que são biopsiados é NTIA<sup>10,20,50-53</sup>. Em estudo multicêntrico com 138 pacientes, a NTIA foi a lesão dominante em 93% dos 60 pacientes biopsiados, no entanto a lesão glomerular também tem sido reportada (glomerulonefrite pauci-imune, vasculite renal, podocitopatias, glomerulonefrite por C3, nefropatia por IgA, glomerulonefrite lúpus-like, glomerulonefrite membranoproliferativa, e microangiopatia trombótica), tendo sido também nestes casos a NTIA concomitante em 42%

das biópsias <sup>54</sup>. Os IBP podem predispor a NTIA através da perda de tolerância da ativação das drogas específicas da célula T, e devem ser descontinuadas em qualquer paciente com IRA associada à imunoterapia. A história prévia ou concomitante de outros EAir, tais como *rash*, tireoidite, colites, devem aumentar suspeição da IRA <sup>10,27,55</sup>. Não há características clínicas específicas que distingam a IRA de outras causas *versus* associada à imunoterapia. A IRA ocorre em geral numa média de 14 semanas após início do ICI, no entanto a lesão pode ocorrer mesmo após a suspensão da imunoterapia em até dois anos.

Embora os mecanismos envolvidos na IRA induzida pelos ICI não sejam ainda entendidos, algumas hipóteses têm sido propostas. Primeiro, o bloqueio do CTLA4 e PD-1 podem levar ao desenvolvimento de autoanticorpos contra autoantígenos presentes nas células epiteliais tubulares, mesangiais, ou podócitos <sup>48,56</sup>. Segundo uma hipótese alternativa é a expressão nas células tubulares renais do PD-L1, o qual protege as células da autoimunidade mediada pelas células T <sup>48,57,58</sup>. Terceiro, outra explicação para IRA induzida pelos ICI é a reativação de células T específicas de drogas através da perda da tolerância periférica <sup>59</sup>. Finalmente, os ICI promovem a migração e ativação de células T efetoras no tecido renal e a infiltração de outras células imunes que juntas levam a liberação de citocinas pró-inflamatórias <sup>42,60</sup>. (Figura 2)



Fonte: Adaptada de Sprangers B, Leaf DE, Porta C, Soler MJ, Perazella MA.

**Figura 2** - Mecanismo da Injúria Renal Aguda associada aos Inibidores do checkpoint imune. a| Um mecanismo que o ICI pode causar IRA é através da perda da tolerância através de auto-antígenos. b| Ou através da re-ativação de células T efetoras droga-específica, drogas que estão associadas ao desenvolvimento da nefrite tubulointersticial (IBP, AINEs, antibióticos). c| Produção de auto-anticorpos contra auto-antígenos presentes na célula tubular epitelial (CTE).

O primeiro passo no diagnóstico da IRA associada ao ICI é a precisa e detalhada história clínica, uso de medicações prévias e correntes, busca de todos os possíveis fatores de risco associados (doença cardiovascular, hipertensão, diabetes, doença renal crônica), uso de contraste, outras doenças (autoimunes), desidratação e infecção. Cortazar et al.<sup>54</sup>, em trabalho multicêntrico, descreve como fatores de risco independentes para IRA associada ao ICI o uso concomitante de IBP, terapia imune combinada (anti-CTLA4 com anti-PD1/PD L1) e baixa taxa de filtração glomerular (TFG). O exame físico minucioso é fundamental para a pesquisa diagnóstica, avaliar grau de hidratação, lesões cutâneas. Exames complementares como dosagem de eletrólitos, urina tipo 1, proteinúria de 24h e exame de imagem<sup>34,55,61</sup>. Sendo o diagnóstico definitivo feito através da biópsia renal. No entanto este procedimento deverá ser feito em situações específicas, tais como: recuperação parcial após pausa na imunoterapia e uso de corticoide, proteinúria nefrótica ou oligúria, e hematúria com dismorfismo<sup>62,63</sup>.

Uma vez estabelecido o diagnóstico da IRA associada ao ICI, a estratégia de tratamento deve ser rápida e eficiente, de acordo com o grau da lesão. Nas lesões grau 1, poderá ser feita monitorização mais frequente da sCr ou até mesmo suspender temporariamente o ICI, sem necessidade de corticoide<sup>64</sup>. A partir do grau 2 a imunoterapia deverá ser suspensa temporariamente, e início do corticoide na dose de 0,8 – 1mg/Kg/dia, com dose máxima de 60-80mg/dia por um período de 8-12 semanas. Este tratamento tem sido sugerido especialmente pelo fato dos ICI permanecerem circulando por cerca de 57 dias no organismo, além do mais, a maior dose de corticoides tem sido associado com melhor prognóstico<sup>34,65-67</sup>. As lesões grau 4 deverão ter a imunoterapia suspensa definitivamente, e naqueles que não respondem a corticoterapia outros agentes imunossupressores deverão ser considerados.

Em uma grande revisão de literatura, incluindo vários estudos clínicos com 2884 pacientes tratados com ICI combinados com platina, inibidores tirosina quinase e bevacizumabe, foi observado que o risco de IRA parece ser maior quando da associação com

quimioterapia. Sendo a hipertensão mais prevalente quando da combinação do ICI com inibidores da tirosina quinase, e a proteinúria foi mais frequente quando da associação bevacizumabe e imunoterapia<sup>68</sup>.

Os fatores de risco para a IRA associada aos ICI vêm sendo estudados em inúmeros trabalhos com intuito de prevenir ou predizer o risco de desenvolvimento da IRA, principalmente lesões graves. Gupta et al.<sup>55</sup> encontrou a redução da taxa de filtração glomerular (TFG), uso prévio ou concomitante de IBP e EAir extrarrenais associados a maior risco de qualquer IRA, porém quando limitado a lesão grave (estágio 2 ou 3), apenas exposição a IBP e reação extrarrenal permaneciam associados com IRA. Seethapathy et al.<sup>51</sup> também encontrou o uso de IBP um fator de risco forte para IRA sustentada (HR, 2,85; 95% IC, 1,34 – 6,08; P <0,007). E Cortazar et al.<sup>54</sup>, em trabalho multicêntrico, onde foram incluídos lesão estágio 2 e 3, observou que o uso de IBP e imunoterapia combinada (anti-CTLA 4 com anti-PD 1 ou anti-PD L1) aumentam o risco de IRA associada a ICI.

A despeito da sua baixa incidência, a complicação renal pode interferir na estratégia oncológica. Por isso, é de grande importância um estudo que tente encontrar marcadores clínicos e laboratoriais no diagnóstico dos efeitos adversos dos ICI, buscando prevenir eventos graves, e com isso, reduzir a mortalidade associada a efeitos adversos dos quimioterápicos e da sua interrupção. Neste estudo, será avaliada a incidência da injúria renal aguda e fatores preditores de lesão renal nos pacientes com neoplasias sólidas em uso do nivolumabe, pembrolizumabe, ipilimumabe, durvalumabe e/ou atezolizumabe, sendo a sua avaliação feita ciclo a ciclo, assim como o impacto da avaliação do nefrologista no seguimento do paciente sob imunoterapia.



## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo principal**

Avaliar a incidência da IRA nos pacientes com neoplasias sólidas em uso dos ICI (nivolumabe, pembrolizumabe, ipilimumabe, durvalumabe e atezolizumabe).

### **2.2 Objetivos secundários**

- Avaliar a associação de fatores clínicos, epidemiológicos e laboratoriais com IRA em pacientes que utilizaram ICI.
- Avaliar os resultados clínicos dos pacientes com lesão renal que foram avaliados e ou seguidos pelo nefrologista.
- Avaliar fatores de risco associados à recuperação da função renal e risco de recorrência.

## **3 MÉTODOS**

### **3.1 Tipo de estudo**

Trata-se de estudo clínico, tipo coorte retrospectiva, em pacientes com neoplasias sólidas em uso dos ICI (nivolumabe, pembrolizumabe, ipilimumabe, durvalumabe, atezolizumabe e avelumabe) no AC Camargo Cancer Center.

### **3.2 Local do estudo e descrição casuística**

O estudo foi realizado com a avaliação de documentos do prontuário eletrônico dos pacientes submetidos a tratamento com ICI no AC Camargo Cancer Center, os dados foram obtidos a partir do sistema H2Tc. (Apêndice 1)

### **3.3 Critérios de inclusão**

Todos os pacientes adultos maiores de 18 anos em imunoterapia com ICI e taxa de filtração glomerular estimado (eTFG), segundo a fórmula do *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Group* (CKD-EPI)<sup>69</sup> maior que 60ml/min no início do tratamento, após primeiro ciclo de imunoterapia, e com ao menos uma medida da creatinina em 12 meses.

### **3.4 Critérios de exclusão**

Pacientes com IRA (segundo definição do KDIGO) <sup>2</sup>, pacientes que não realizaram imunoterapia no hospital, com neoplasia hematológica, transplantados renais e aqueles sem exames.

### 3.5 Definição da IRA

Nesse estudo foi feito conforme o critério do *KDIGO* que consiste no aumento da sCr em  $\geq 0,3\text{mg/dl}$  ( $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ ) dentro de 48 horas ou aumento de sCr para  $\geq 1,5$  vezes do valor de creatinina basal, que se sabe ou presume-se que tenha ocorrido nos 7 dias anteriores, sendo classificada em KDIGO 1 (elevação da sCr 1,5-1,9 vezes o basal dentro de 7 dias) ou  $\geq 0,3\text{mg/dL}$  em 48h; KDIGO 2 (elevação da sCr em 2 – 3 vezes o valor basal), e KDIGO 3 (elevação da sCr 3 vezes o valor basal ou sCr  $> 4\text{mg/dL}$  ou início de terapia dialítica) <sup>2-4</sup>. A creatinina basal foi definida como a menor creatinina 3 meses prévios o início da imunoterapia. Para o cálculo da taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) foi utilizado o *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) <sup>69</sup>. A equação do CKD-EPI foi desenvolvida em um esforço para criar uma fórmula mais precisa para estimar a taxa de filtração glomerular da creatinina sérica e outros parâmetros clínicos prontamente disponíveis, especialmente quando a TFG real for  $> 60 \text{ mL / min por } 1,73\text{m}^2$  ( $\text{TFG} = 142 \times \text{min} (\text{sCr}/\text{kappa},1)^{\text{alpha}} \times \text{max} (\text{sCr}/\text{kappa},1)^{-1,2} \times 0,9938^{\text{idade}} \times \text{fatorSexo}$ . Sendo os fatores sexo os seguintes:

- Para mulheres os seguintes valores são utilizados: FatorSexo = 1,012; alpha= -0,241; kappa=0,7.
- Para homens os seguintes valores são utilizados: FatorSexo= 1; alpha=-0,302; kappa=0,9 <sup>69</sup>.

Definições de IRA:

- IRA transitória: lesão renal que se resolveu em até 3 dias;
- IRA sustentada: lesão renal que persistia com elevação da creatinina por 4 a 7 dias e;
- Doença renal aguda (DRA): lesão renal que persistiu de 7 a 90 dias <sup>4</sup>.

### 3.6 Etiologias da IRA

- Possível injúria renal imunomediada: injúria renal associada a qualquer outro EAir concomitante, lesão renal depois de excluída outras causas (hemodinâmica, uso de contraste, obstrutiva, infecção), tenha usado corticoide, e checada pela opinião de um segundo nefrologista com base nos dados coletados do prontuário eletrônico (10% dos pacientes com IRA foram encaminhados para o segundo nefrologista sem os dados do banco original, houve concordância em 90% da amostra).
- Hemodinâmica: injúria renal associada à ausência de ingestão alimentar, presença de vômitos, diarreia, queda da pressão arterial, sangramentos.
- Relacionada à infecção: injúria renal associada a infecções concomitantes ao episódio da injuria renal.
- Pós-renal: injúria renal associada à obstrução de vias urinárias, relacionada ou não a neoplasia, que tenham dado entrada no hospital com sangramento urinário, ou realizado exame de imagem com evidência de dilatação das vias urinárias, ou que tenham sido avaliadas por urologista e sido submetidas a procedimentos de derivação urinária.
- Nefrotóxica ou medicamentosa: injúria renal que tenha ocorrido concomitante ao uso de antibióticos, anti-inflamatórios, outros quimioterápicos e contraste iodado.
- Multifatorial: injúria renal que tenha mais de um possível fator associado causando a elevação da creatinina.

Definição de recuperação da função renal:

- Total, quando o paciente retorna ao seu valor basal de creatinina;
- Parcial quando melhora a função renal, porém não ao seu valor basal e;
- Sem recuperação (ausência de recuperação), quando a creatinina não apresenta nenhuma redução em relação ao valor basal após a IRA ou dependência de TSR.

Definição da recorrência da lesão renal: novo episódio de injúria renal aguda após recuperação total ou parcial de episódio anterior.

### **3.7 Coleta de dados**

Os dados foram coletados do prontuário eletrônico dos pacientes que fizeram uso de ICI do período de janeiro de 2015 a dezembro 2019 com o número de aprovação pelo

comitê de ética do AC Camargo Cancer Center (nº2604/18B), onde foram coletados os seguintes dados: idade, sexo, diabetes, hipertensão, doença pulmonar, hepatopatias, doença arterial coronariana, tipo de neoplasia com data do diagnóstico, presença de metástase, classificação do *performance status* avaliado pela Escala de Zubrod – ECOG <sup>70</sup>, esquemas quimioterápicos prévios, cirurgias realizadas, tipo de ICI. Os pacientes estudados usaram os ICI isoladamente, em terapia combinada com outra imunoterapia ou outros quimioterápicos (carboplatina, cisplatina, paclitaxel, pemetrexede, 5FU, etoposídeo, vinorelbina, lenvatinibe), uso de medicamentos com potencial nefrotóxico (IBP, AINE), uso de medicações como inibidores da ECA e BRA, cirurgias, infecções e dados laboratoriais (creatinina, sódio, hormônio estimulador da tireoide (TSH), velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR), desidrogenase láctica (DHL), eosinófilos, linfócitos, proteinúria, hematúria, e leucocitúria), no momento antes da exposição a droga e a cada ciclo da imunoterapia até 1 ano da primeira dose do ICI. Naqueles que desenvolveram IRA foi avaliado se o paciente foi acompanhado por um nefrologista e se estava sob limitação de suporte à vida.

### **3.8 Drogas em uso**

Foram consideradas drogas de uso contínuo, aquelas que estivessem em uso há pelo menos três meses antes do início da quimioterapia com os ICI, e drogas de uso intermitente, aquelas prescritas para problemas clínicos pontuais. As drogas utilizadas pelos pacientes e analisadas foram: inibidores de bomba de prótons, anti-inflamatórios não esteroidais, antibióticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores de receptores da angiotensina (BRA) e contraste iodado.

### **3.9 Análise estatística**

Inicialmente, foi realizada uma análise descritiva das variáveis, em que são apresentadas as distribuições de frequência absoluta (n) e relativa (%) para as variáveis

qualitativas, e as principais medidas, como a média, desvio padrão, mediana, valores mínimo e máximo, para as variáveis quantitativas.

Para avaliar a associação entre variáveis qualitativas, foi utilizado o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando apropriado. Para comparar variáveis qualitativas em relação à distribuição de variáveis quantitativas, o teste *t-Student* para grupos independentes ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney foi utilizado.

Modelo de regressão multinomial foi utilizada para avaliar fatores associados à chance de recuperação renal total e parcial, incluindo as variáveis idade, sexo, sCr basal, comorbidades (diabetes e hipertensão), estratégia de tratamento (imunoterapia isolada e associada a QT), tipo de neoplasia (renal, e não renal), uso de corticoide, classificação KDIGO, medicações (uso de IBP), história de IRA prévia e outros EAir. Modelo de regressão logística foi utilizado para avaliar risco de recorrência incluindo as variáveis idade, sexo, sCr basal, comorbidades (diabetes e hipertensão), estratégia de tratamento (imunoterapia isolada e associada a QT), tipo de neoplasia (renal, e não renal), uso de corticoide, classificação KDIGO, medicações (uso de IBP), história de IRA prévia, e outros EAir.

Nós avaliamos a associação entre IRA e risco de morte utilizando a análise de risco competitivo (modelo de Fine e Gray), considerando morte como competidor na incidência da IRA no período de seguimento de 12 meses. Foram utilizados para avaliar possíveis fatores de risco associados à IRA geral e IRA imunomediada as variáveis idade, sexo, sCr basal, comorbidades (diabetes e hipertensão), estratégia de tratamento (imunoterapia isolada e associada a QT), tipo de neoplasia (renal, pulmonar, pele melanoma, pele não melanoma, neoplasia do TGU, TGI, neoplasia cabeça-pescoço e outras) e medicações (inibidores da ECA, BRA, IBP, AINE, pemetrexede, bevacizumabe, inib VEGF, derivados da platina) com potencial efeito nefrotóxico, em que foram avaliados os valores da subdistribuição Hazard Ratios (sHR) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Em adição, variáveis basais com p-valor < 0,2 foram incluídas.

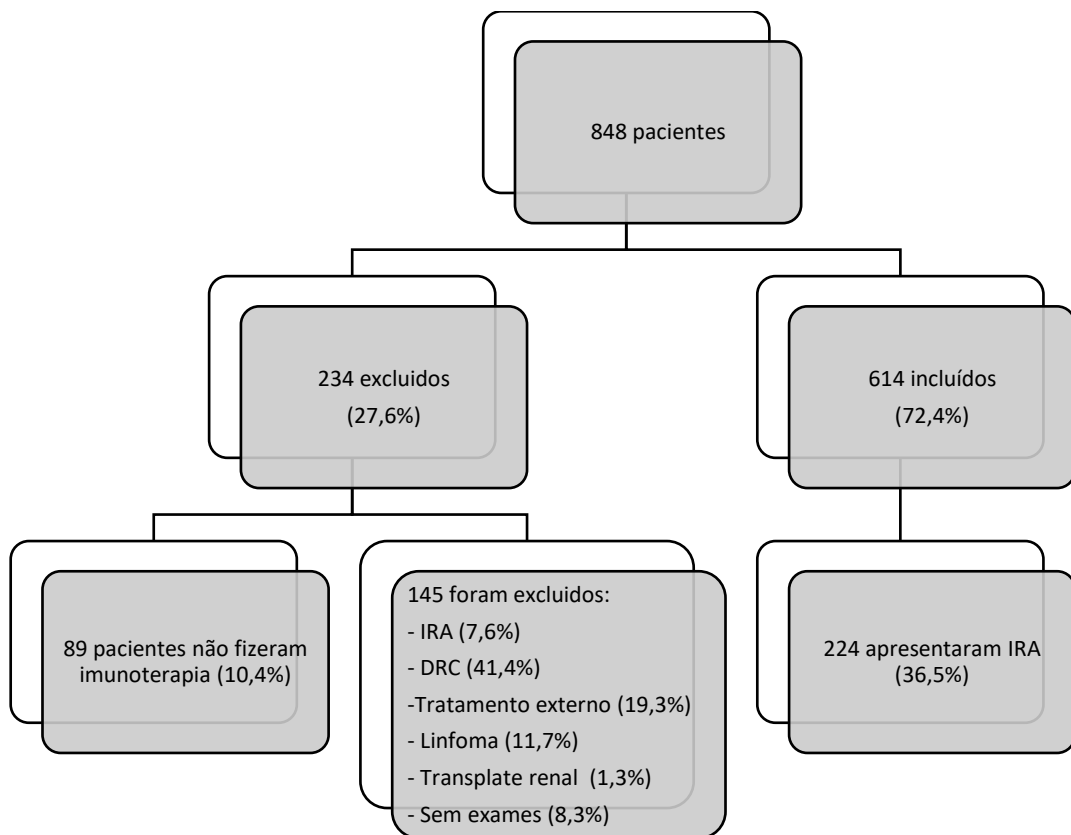
O nível de significância adotado foi de 5%. As análises estatísticas foram realizadas por meio do software IBM SPSS versão 25 e o software livre R versão 4.1.3.

### **3.10 Análise do comitê de Ética**

Os dados foram coletados apenas após a aprovação do Comitê de Ética do AC Camargo Câncer Center segundo a Resolução do ministério da Saúde nº2604/18B e CAAE: 97411518.5.0000.5432. (Anexo 1)

## 4 RESULTADOS

Foram avaliados pacientes submetidos à imunoterapia isolada e combinada com outro imunoterápico e ou quimioterapia de janeiro 2015 a dezembro 2019, tendo sido analisados 614 casos. (Figura 3)



Fonte: Autoria própria.

**Figura 3** - Fluxo de pacientes incluídos na análise de Injúria renal aguda com neoplasia sólida em uso de inibidores do checkpoint imune.

### 4.1 Análise da população geral

As características clínicas e demográficas da casuística estudada foram apresentadas na Tabela 2 e laboratorial na Tabela 3.



A idade média da população em estudo foi  $58,4 \pm 13,5$  anos com 59% do sexo masculino, com média da sCr pré-tratamento de  $0,8 \pm 0,18$ mg/dL e da eTFG =  $101,4 \pm 33,2$ ml/min.

As principais comorbidades apresentadas foram: hipertensão (n=281; 45,8%) e diabetes (n=120; 19,5%), e em relação aos tipos de neoplasias destacaram-se: pulmão (n=208; 33,9%), melanoma (n=181; 29,5%), e renal (n=69; 11,2%) conforme demonstrado na Figura 4. O ECOG dos pacientes foram principalmente 0 (42,8%) e 1 (43,1%).

Dentre os pacientes estudados, 361 (58,8%) apresentavam metástase ao diagnóstico, 393 (64%) haviam recebido quimioterapia prévia, e 67 (10,9%) já tinham apresentado um episódio de IRA prévio.

Em relação ao uso de inibidor de bomba de prótons foi mais frequente no grupo não IRA (n=101; 60,5%). Quanto ao tipo de estratégia de tratamento, a maioria recebeu a classe de anti-PD1 (n=417; 67,9%), seguido anti-PD1 ou anti-PDL1 associado à quimioterapia (n=80; 13%), anti-CTLA4 combinado com anti-PD 1 (n=55; 9%), anti-CTLA4 (n=36; 5,9%) e anti-PDL1 (n=26; 4,2%).

A IRA ocorreu em 224 (36,5%) dos pacientes, sendo as etiologias mais frequentes no primeiro episódio de lesão: multifatorial (n=73; 11,9%), provável imunomediada (n=59; 9,6%) e infecção (n=42; 6,8%). A classificação mais frequente da IRA foi KDIGO 1 (n=162; 72,3%), 5 (2,2%) necessitaram de terapia dialítica e 69 (30,8%) estavam sob limitação de suporte à vida. Um total de 63 pacientes (10,3%) apresentaram reação adversa no primeiro ciclo da imunoterapia, dos quais 43 (7%) foram renais e 20 (3,3%) não renais. As neoplasias do TGU (n=17; 7,6%) e TGI (n=30; 13,4%) tiveram maior frequência de IRA quando comparados aqueles sem IRA nesta população.

Um total de 33 (14,7%) pacientes foram avaliados pela nefrologia, com idade média de  $57,6 (\pm 13,9)$  anos, maior proporção de neoplasia renal (n=8; 24,2%), seguido por neoplasia do TGI (n=6; 18,2%) e pulmão (n=6; 18,2%). A lesão KDIGO 3 foi a mais frequente (n=7; 51,5%), e do total visto pela nefrologia, 11 (33,3%) apresentaram recorrência da IRA. Houve 18 (54,5%) pacientes analisados com ausência de recuperação da função renal e maior média de sCr basal  $0,95 \pm 0,17$  mg/dL. Além disso, 16 (48,5%) pacientes estavam sob limitação de suporte à vida.

A recuperação da função renal total ocorreu em 93 (41,6%) dos pacientes, parcial em 74 (33%) e ausência de recuperação em 57 (25,4%). A frequência de recorrência da IRA foi

de 26,3%, e o EAir não renal ocorreu em 30 pacientes (13,4%) no primeiro episódio da IRA, sendo a tireoidite (n=17; 7,6%) a mais frequente, seguido de hepatite 4 (1,8%) e dermatite 3 (1,3%).

Ao final do seguimento, os pacientes apresentaram média de sCr de  $1,04 \pm 0,78$  mg/dL. E em relação ao status final, 59,7% estavam vivos, 36,9% de mortalidade e 3,4% de perda de seguimento.

**Tabela 2** - Distribuição da presença de injúria renal aguda com as características clínicas e demográficas dos pacientes em uso inibidores de checkpoints imunes no AC Camargo Cancer Center.

	Todos os pacientes N=614	IRA N=224	Sem IRA N= 391
Idade (anos)	58,4 ( $\pm 13,5$ )	59,6 ( $\pm 13,9$ )	57,7 ( $\pm 13,2$ )
Sexo (masculino)	362 (59%)	142 (63,4%)	220 (56,5%)
Diabetes (sim)	120 (19,5%)	48 (21,4%)	72 (18,7%)
Hipertensão (Sim)	281 (45,8%)	120 (53,6%)	161 (41,4%)
Topografia da neoplasia			
- Pulmão	208 (33,9%)	77 (34,4%)	131 (33,6%)
- Pele melanoma	181 (29,5%)	48 (21,4%)	133 (34,1%)
- Rim	69 (11,2%)	28 (12,5%)	41 (10,5%)
-Cabeça-pescoço	50 (8,1%)	14 (6,3%)	36 (9,2%)
- TGI	50 (8,1%)	30 (13,4%)	20 (5,1%)
- TGU	28 (4,6%)	17 (7,6%)	11 (2,8%)
-Pele não melanoma	14 (2,3%)	4 (1,8%)	10 (2,6%)
- Outros	14 (2,3%)	6 (2,7%)	8 (2,1%)
Estratégias de tratamento			
- Anti-PD1	417 (67,9%)	148 (66,1%)	269(69,1%)
- Anti-CTLA4	36 (6,4%)	11 (4,9%)	25 (6,4%)
- Anti-PD1 + anti-CTLA4	55 (9,0%)	17 (7,6%)	38 (9,7%)
- Anti-PDL1	26 (4,2%)	9 (4%)	17 (4,3%)
- Anti-PD1/anti-PDL1 com quimioterapia <sup>a</sup>	80 (13%)	39 (17,4%)	41 (10,5%)
História de IRA prévia (sim)	67 (11%)	42 (18,8%)	25 (6,4%)
Uso de IBP (Sim)	167 (27,2%)	66 (39,5%)	101(60,5%)

**Fonte:** Autoria própria.

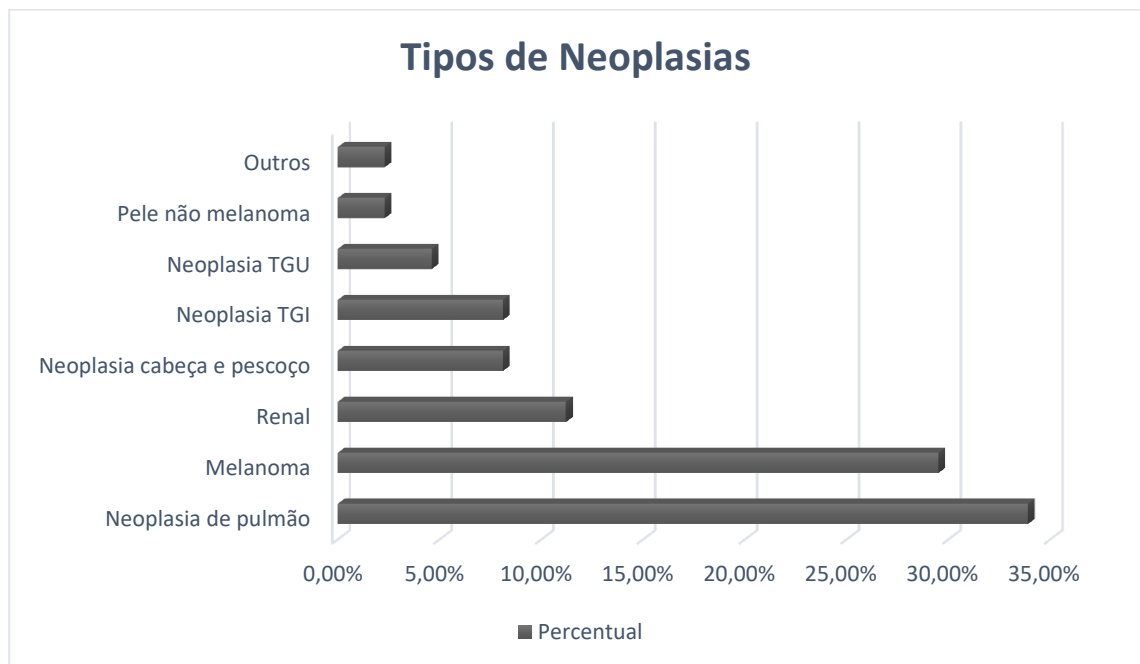
**Notas:** IRA: injúria renal aguda; TGU: trato geniturinário; TGI: trato gastrointestinal; IBP: Inibidor de bomba de prótons; <sup>a</sup>Quimioterápicos eram a carboplatina, cisplatina, paclitaxel, pemetrexede, 5FU, etoposide, vinorelbine, lenvatinibe.

**Tabela 3** - Características laboratoriais da população do estudo com e sem Injúria renal aguda sob uso dos inibidores do checkpoint imune.

	Sem IRA N=391	IRA N=224	p
sCr basal (mg/dL)	(391) 0,83 ±0,18	(224) 0,87 ±0,17	<b>0,01</b>
Proteína na Urina 1	18 (11,8%)	29 (26,9%)	<b>0,01</b>
Hemácias Urina 1	18 (11,8%)	26 (24,1%)	<b>0,01</b>
Leucócitos Urina 1	21 (13,8%)	25 (23,1%)	0,07
Linfócitos cel/ $\mu$ l	(240) 1341±735	(147) 1230±1000	0,63
Eosinófilos cel/ $\mu$ l	(188) 130±339	(133) 120±285	0,88
TSH ( $\mu$ UI/ml)	(329) 2,07±7,9	(170) 2,5±10,5	0,05
PCR (mg/L)	(127) 0,9±6,2	(87) 2,7±54,1	0,13
VHS (mm/H)	(112) 33±36	(61) 48±39	<b>0,04</b>
Sódio (mEq/L)	(379) 140±7,8	(216) 140±3,9	0,44

**Fonte:** Autoria própria.

**Notas:** IRA: injúria renal aguda; sCr: creatinina sérica basal; TSH: hormônio estimulador da tireoide; PCR: proteína C reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação.

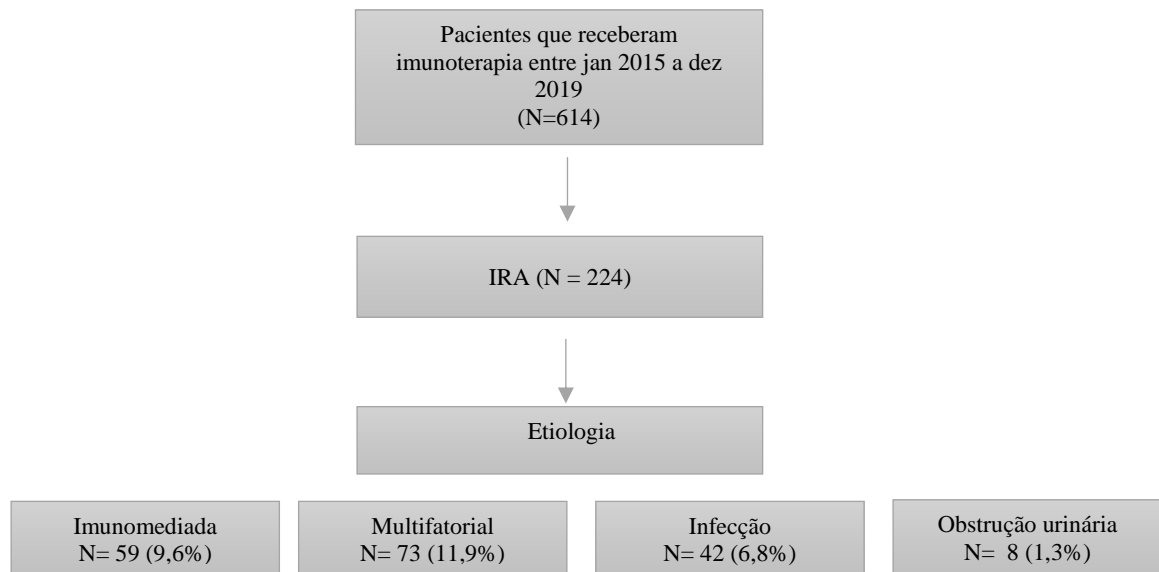


**Fonte:** Autoria própria.

**Figura 4** - Distribuição das neoplasias da amostra estudada submetidas a tratamento com ICI isolado, combinado com imunoterapia ou quimioterapia.

## 4.2 Análise dos grupos

Um total de 224 pacientes (36,5%) experimentaram um evento de IRA no período de 12 meses. Sendo a ocorrência da IRA durante imunoterapia mais frequente (71,4%). O tempo médio em semanas para a primeira lesão renal foi de 15,2 semanas, e após suspensão da imunoterapia contando da data do último ciclo, foi de 13 semanas. A Figura 5 mostra as principais etiologias dos pacientes com diagnóstico de IRA.



**Fonte:** Autoria própria.

**Figura 5** - Distribuição dos pacientes e etiologias da Injúria Renal Aguda nos pacientes com neoplasia sólida e uso de inibidores do checkpoint imune no AC Camargo Cancer Center.

Os pacientes foram analisados de acordo com a presença ou não de IRA durante o período de seguimento de 12 meses após início da imunoterapia ou até morte, assim como dividimos as lesões por tempo em dias: transitória, sustentada e doença renal aguda, como visto na Tabela 4.

Na Tabela 4 e 5, podemos observar características clínicas e laboratoriais dos pacientes de acordo com o tipo de lesão renal:

- Transitória: as lesões transitórias ocorreram em 17,8% dos pacientes, sendo mais frequente naqueles com neoplasias de pulmão (45%) e trato gastrointestinal (17,5%). A presença de metástase ao diagnóstico foi numericamente mais frequente (77,5%), assim como maior proporção de pacientes estavam sob limitação de suporte à vida (65%), quando comparados aos pacientes com lesões sustentadas e DRA.

- Sustentada: as lesões sustentadas ocorreram também em 17,8%, sendo os pacientes com média de idade menor 55±14 anos, sendo que 80% tinham feito QT prévia. Os pacientes com IRA sustentada tinham maior proporção de história prévia de IRA (25%) e maior proporção de pacientes tinham usado anti-PD1 (82,5%), comparado àqueles com DRA e lesões transitórias.
- Doença renal aguda: foi a lesão mais frequente nesta população de estudo (64,4%), tendo maior número de pacientes que haviam sido submetidos à cirurgia (60,4%), e maior percentual de pacientes que haviam sido avaliados por nefrologistas (16,7%). A DRA tinha menor proporção de pacientes sob limitação de suporte à vida (18,1%).

Quanto aos resultados laboratoriais, os pacientes com DRA apresentaram maior proteína na urina (>0,3gr/dL) (n=7; 46,7%) VS aqueles com IRA transitória (n=1; 14,23%). Não houve diferença na presença de hemácias na urina 1 nos pacientes com DRA, lesão transitória ou sustentada. A contagem de linfócitos séricos < 900 cel/ $\mu$ l foi mais frequente nos pacientes com IRA transitória (n=22; 66,7%), ocorrendo naqueles com IRA sustentada (n=12; 37,5%) e DRA (n=35; 34,7%) de forma semelhante. A contagem de eosinófilos < 50 cel/ $\mu$ l foi mais frequente nos pacientes com IRA transitória (n=20; 60,6%). A elevação do PCR (> 5mg/dL) foi mais frequentemente presente naqueles com IRA transitória (n=28; 82,4%) e sustentada (n=33; 91,7%).

**Tabela 4** - Características clínicas dos pacientes com neoplasias sólidas e uso de inibidores do checkpoint imune com IRA transitória, sustentada e DRA.

Características	IRA transitória	IRA Sustentada	DRA	P
Nº de pacientes	40	40	144	
Sexo masculino (%)	21 (52,5%)	24 (60%)	97 (67,4%)	0,19
Idade (anos)	64,5±13,5	55,5±14	62±13,9	0,07
Hipertensão (sim)	22 (55%)	18 (45%)	80 (55,6%)	0,51
Diabetes (sim)	7 (17,5%)	9 (22,5%)	32 (22,2%)	0,84
Topografia da neoplasia				0,12
- Pulmão	18 (45%)	9 (22,5%)	50 (34,7%)	
- Pele melanoma	7 (17,5%)	5 (12,5%)	36 (25%)	
- Rim	1 (2,5%)	6 (15%)	21 (14,6%)	
- Cabeça-pescoço	1 (2,5%)	5 (12,5%)	8 (5,6%)	
- TGI	7 (17,5%)	8 (20%)	15 (10,4%)	
- TGU	4 (10%)	5 (12,5%)	8 (5,6%)	

**Con/Tabela 4** - Características clínicas dos pacientes com neoplasias sólidas e uso de inibidores do checkpoint imune com IRA transitória, sustentada e DRA.

Características	IRA transitória	IRA Sustentada	DRA	P
- Pele não melanoma	1 (2,5%)	0,0%	3 (2,1%)	
- Outros	1 (2,5%)	2 (5,0%)	3 (2,1%)	
Quimioterapia prévia (sim)	25 (62,5%)	32 (80%)	90 (62,5%)	0,11
Estratégias de tratamento				<b>0,04</b>
- Anti-PD1	24 (60%)	33 (82,5%)	91 (63,2%)	
- Anti-CTLA4	2 (5%)	0,0%	9 (6,3%)	
- Anti-PD1 + anti-CTLA4	2 (5%)	2 (5%)	13 (9%)	
- Anti-PDL1	5 (12,5%)	1 (2,5%)	3 (2,1%)	
-Anti-PD1/anti-PDL1 com quimioterapia <sup>a</sup>	7 (17,5%)	4 (10%)	28 (19,4%)	
Metástase ao diagnóstico (sim)	31 (77,5%)	24 (60%)	86 (59,7%)	0,11
História de IRA prévia (sim)	2 (5%)	10 (25%)	30 (20,8%)	<b>0,04</b>
Cirurgia (sim)	15 (37,5%)	19 (47,5%)	87 (60,4%)	<b>0,02</b>
ECOG				<b>0,02</b>
- 0	1 (7,1%)	6 (33,3%)	34 (39,1%)	
- 1	6 (42,9%)	8 (44,4%)	38 (43,7%)	
- 2	2 (14,3%)	4 (22,2%)	9 (10,3%)	
- 3	4 (28,6%)	0,0%	4 (4,6%)	
- 4	1 (7,1%)	0,0%	2 (2,3%)	
Uso de IBPs (sim)	14 (35%)	10 (25%)	42 (29,2%)	0,61
Avaliado Nefrologista (sim)	4 (10%)	5 (12,5%)	24 (16,7%)	0,52
Limitação de suporte à vida (sim)	26 (65%)	17 (42,5%)	26 (18,1%)	<b>0,01</b>

**Fonte:** Autoria própria.

**Notas:** IRA: injúria renal aguda; TGU: trato geniturinário; TGI: trato gastrointestinal; IBP: inibidor de bomba de prótons; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; <sup>a</sup>Quimioterápicos eram a carboplatina, cisplatina, paclitaxel, pemetrexede, 5FU, etoposide, vinorelbine, Lenvatinibe.

**Tabela 5** - Características laboratoriais dos pacientes com IRA transitória, sustentada e DRA.

	IRA transitória	IRA sustentada	DRA	p
sCr (mg/dL)	(40) 0,8±0,17	(40) 0,9±0,18	(144) 0,9±0,17	<b>0,03</b>
Presença de proteína na urina (>0,3gr/dL)	1(14,3%)	0,0%	7 (46,7%)	<b>0,01</b>
Sódio (<135mEq/L)	12 (30,8%)	14 (36,8%)	23 (16,9%)	<b>0,01</b>
PCR (mg/dL)				
- < 1	0,0%	1 (2,8%)	22 (31,9%)	<b>0,01</b>
- 1-5	6 (17,6%)	2 (5,6%)	9 (13%)	
- >5	28 (82,4%)	33 (91,7%)	38 (55,1%)	

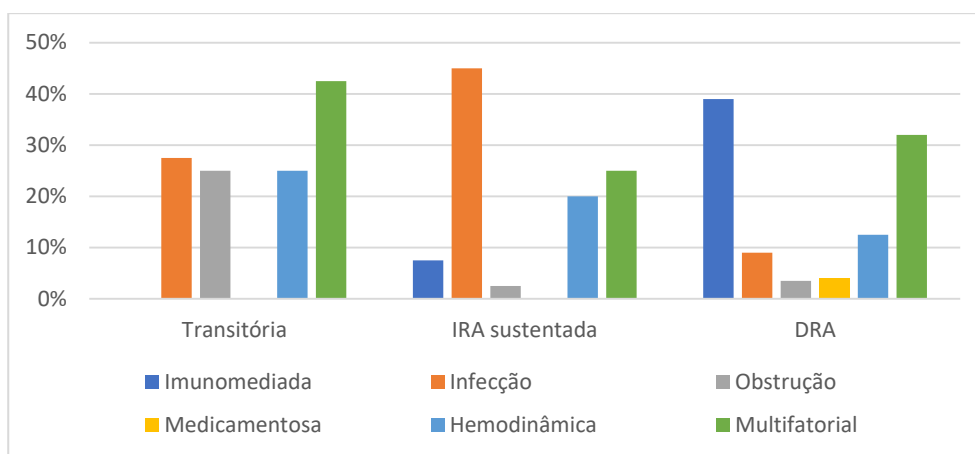
**Com/ Tabela 5** - Características laboratoriais dos pacientes com IRA transitória, sustentada e DRA.

		IRA transitória	IRA sustentada	DRA	p
Linfócitos séricos (<900 cel/ $\mu$ l)		22 (66,7%)	12 (37,5%)	35 (34,7%)	<b>0,01</b>
Eosinófilos séricos (<50 cel/ $\mu$ l)		20 (60,6%)	13 (41,9%)	33 (35,5%)	<b>0,03</b>
TSH (<0,45)		1 (20%)	0,0%	2 (2,3%)	0,19

**Fonte:** Autoria própria.

**Notas:** IRA: injúria renal aguda; sCr: creatinina sérica basal; TSH: hormônio estimulador da tireoide; PCR: proteína C reativa.

Quanto à etiologia da IRA nas lesões sustentadas, houve maior frequência de lesão secundária a infecção (45%), seguido de multifatorial (25%) e hemodinâmica (20%), e quanto da IRA transitória a principal etiologia foi multifatorial (42,5%) e infecção (27,5%), sendo esta distribuição estatisticamente significativa ( $p < 0,01$ ). A principal etiologia da Doença Renal Aguda foi imunomediada (38,9%). (Figura 6)



**Fonte:** Autoria própria.

**Figura 6** - Etiologias da Injúria Renal Aguda de acordo com tempo de lesão: transitória, sustentada e DRA de pacientes em uso de ICI no AC Camargo Cancer Center.

A IRA imunomediada ocorreu em 9,6% dos pacientes, sendo 94,9% como DRA e 5,1% como lesão sustentada. (Figura 6) O uso de corticóide na IRA possivelmente imunomediada foi de 12%. A recorrência da lesão renal foi de 26,7% e a recuperação renal total ocorreu em 32% dos pacientes, houve maior percentual de não recuperação nas lesões não imunomediadas (32,9%) quando comparadas às imunomediadas (10,7%) ( $p < 0,01$ ). Houve

maior proporção de pacientes com neoplasia de pulmão (32%) e pele melanoma (32%) nas lesões imunomediadas. Em relação ao sexo, 78,7% foram do sexo masculino e 56% tinham mais de 60 anos ( $p < 0,01$ ).

Quanto a gravidade da lesão renal, 93% das lesões imunomediadas foram KDIGO 1, e não houve nenhuma lesão KDIGO 3 ( $p < 0,01$ ). História de IRA prévia foi maior naqueles com lesão imunomediada ( $p < 0,01$ ). E apenas 5,3% dos pacientes com lesão imunomediada estava sob limitação de suporte à vida ( $p < 0,01$ ), não houve diferença quanto ser avaliado pelo nefrologista. (Tabela 6)

**Tabela 6** - Características clínicas e laboratoriais das lesões imunomediadas nos pacientes com neoplasia sólida usando inibidores do checkpoint imune.

	IRA imunomediada (N 75)	IRA não imunomediada (N 149)	p
Idade (anos)	63 ± 12,1	59 ± 13,7	0,06
Sexo masculino (%)	59 (78,7%)	303 (56,2%)	<b>0,01</b>
sCr basal (mg/dL)	0,9 ± 0,16	0,8 ± 0,18	<b>0,01</b>
Uso de corticoide (sim)	9 (12%)	7 (4,7%)	<b>0,04</b>
Recorrência da IRA (sim)	20 (26,7%)	39 (26,2%)	0,93
Ausência de recuperação renal	8 (10,7%)	49 (32,9%)	<b>0,01</b>
Estratégias de tratamento			0,14
- Anti-PD1	45 (60%)	372 (69%)	
- Anti-CTLA4	5 (6,7%)	31 (5,8%)	
- Anti-PD1 + anti-CTLA4	11 (14,7%)	44 (8,2%)	
- Anti-PDL1	1 (1,3%)	25 (4,6%)	
- Anti-PD1/anti-PDL1 com quimioterapia <sup>a</sup>	13 (17,3%)	67 (12,4%)	
KDIGO			<b>0,01</b>
- 1	70 (93,3%)	92 (61,7%)	
- 2	5 (6,7%)	27 (18,1%)	
- 3	0,0%	30 (20,1%)	
História de IRA prévia (sim)	15 (20%)	52 (9,6%)	<b>0,01</b>
Limitação de suporte à vida (sim)	4 (5,3%)	65 (43,6%)	<b>0,01</b>
Avaliado Nefrologista (sim)	10 (13,3%)	23 (15,4%)	0,67

Fonte: Autoria própria.

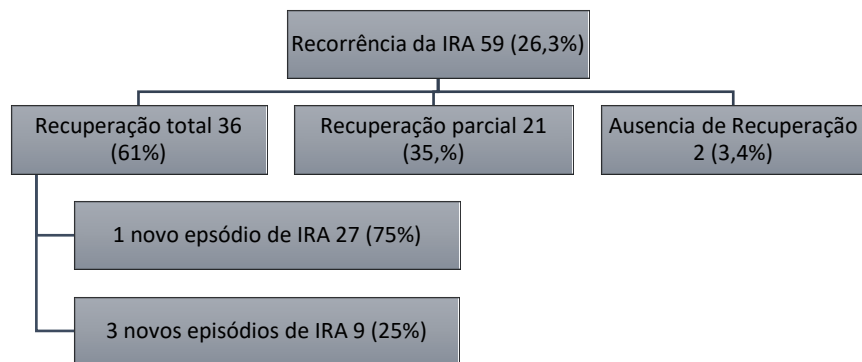


**Notas:** IRA: injúria renal aguda; TGU: trato genitourinário; TGI: trato gastrointestinal; sCr: creatinina sérica basal; <sup>a</sup>Quimioterápicos eram a carboplatina, cisplatina, paclitaxel, pemetrexede, 5FU, etoposide, vinorelbine, Lenvatinibe.

### 4.3 Análise de subgrupos

Foi realizada análise de subgrupos recuperação renal, recorrência e classificação *KDIGO* com dados laboratoriais. (Tabelas 7 e 8) Os pacientes que recuperam a função renal parcialmente foram mais do sexo masculino (74,3%), mas aqueles que não recuperam a função renal foram mais avaliados pelos nefrologistas (31,6%;  $p < 0,01$ ). Já os pacientes que recorrem a IRA apresentam sCr basal maior 0,8mg/dL ( $p < 0,03$ ).

A recorrência da IRA ocorreu em 59 (26,3%) pacientes e a recuperação da função renal total naqueles pacientes que recorrem foi de 36 (61%), parcial de 21 (35,6%) e sem recuperação de 2 (3,4%) ( $p < 0,01$ ). Dos pacientes que apresentaram recuperação da função renal total, 27 (75%) voltaram a apresentar um novo episódio de IRA e 9 (25%) apresentaram três novos episódios. (Figura 7)



**Fonte:** Autoria própria.

**Figura 7** - Fluxograma da evolução da IRA.

Em relação à etiologia da IRA nos pacientes que recorrem, a etiologia multifatorial (37,3%), seguida por possível imunomediada (25,4%) foram as mais frequentes. Naqueles que recuperam a função renal de forma total, a principal etiologia foi também multifatorial

(36,6%), seguida por hemodinâmica (25,8%). E quando não há recuperação da função renal a principal etiologia foi lesão associada à infecção (43,9%).

**Tabela 7** - Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com recuperação renal total, parcial e ausência de recuperação.

	Recuperação total (N= 93)	Recuperação parcial (N=74)	Ausência de recuperação (N=57)	P
Idade (anos)	61±13,8	61±13,9	62±14,3	0,99
Sexo (masculino)	54 (58,1%)	55 (74,3%)	33 (57,9%)	0,06
Diabetes (Sim)	22 (23,7%)	16 (21,6%)	10 (17,5%)	0,67
Hipertensão (sim)	52 (55,9%)	33 (44,6%)	35 (61,4%)	0,13
sCr basal (mg/dL)	0,9±0,15	0,9±0,18	0,8±0,19	0,08
Proteína Urina 1	13 (27,1%)	6 (20%)	10 (33,3%)	0,50
História de IRA prévia	15 (16,1%)	16 (21,6%)	11 (19,3%)	0,66
Tipo de malignidade				0,20
- Pulmão	32 (34,4%)	30 (40,5%)	15 (26,3%)	
- Pele melanoma	23 (24,7%)	16 (21,6%)	9 (15,8%)	
- Rim	10 (10,8%)	10 (13,5%)	8 (14%)	
- Cabeça-pescoço	7 (7,5%)	4 (5,4%)	3 (5,3%)	
- TGI	9 (9,7%)	8 (10,8%)	13 (22,8%)	
- TGU	9 (9,7%)	2 (2,7%)	6 (10,5%)	
-Pele não melanoma	2 (2,2%)	0	2 (3,5%)	
- Outros	1 (1,1%)	4 (5,4%)	1 (1,8%)	
Estratégias de tratamento				0,20
- Anti-PD1	57 (61,3%)	47 (63,5%)	44 (77,2%)	
- Anti-CTLA4	4 (4,3%)	5 (6,8%)	2 (3,5%)	
- Anti-PD 1 + anti-CTLA4	8 (8,6%)	6 (8,1%)	3 (5,3%)	
- Anti-PDL1	8 (8,6%)	1 (1,4%)	0	
- Anti-PD1/anti-PDL1 + quimioterapia <sup>a</sup>	16 (17,2%)	15 (20,3%)	8 (14%)	
Quimioterapia prévia (sim)	56 (60,2%)	51 (68,9%)	40 (70,2%)	0,35
Presença metástase (sim)	61(65,6%)	39 (52,7%)	41 (71,9%)	0,06
Uso de IBP (sim)	31 (47%)	17 (25,8%)	18 (27,3%)	0,31
Avaliado pelo nefrologista (sim)	6 (6,5%)	9 (12,2%)	18 (31,6%)	<b>0,01</b>

**Fonte:** Autoria própria.

**Notas:** IRA: injúria renal aguda; TGU: trato geniturinário; TGI: trato gastrointestinal; sCr: creatinina sérica basal; IBP: Inibidor de bomba de prótons; <sup>a</sup> Quimioterápicos eram a carboplatina, cisplatina, paclitaxel, pemetrexede, 5FU, etoposide, vinorelbine, lenvatinibe.

**Tabela 8** - Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com recorrência da IRA.

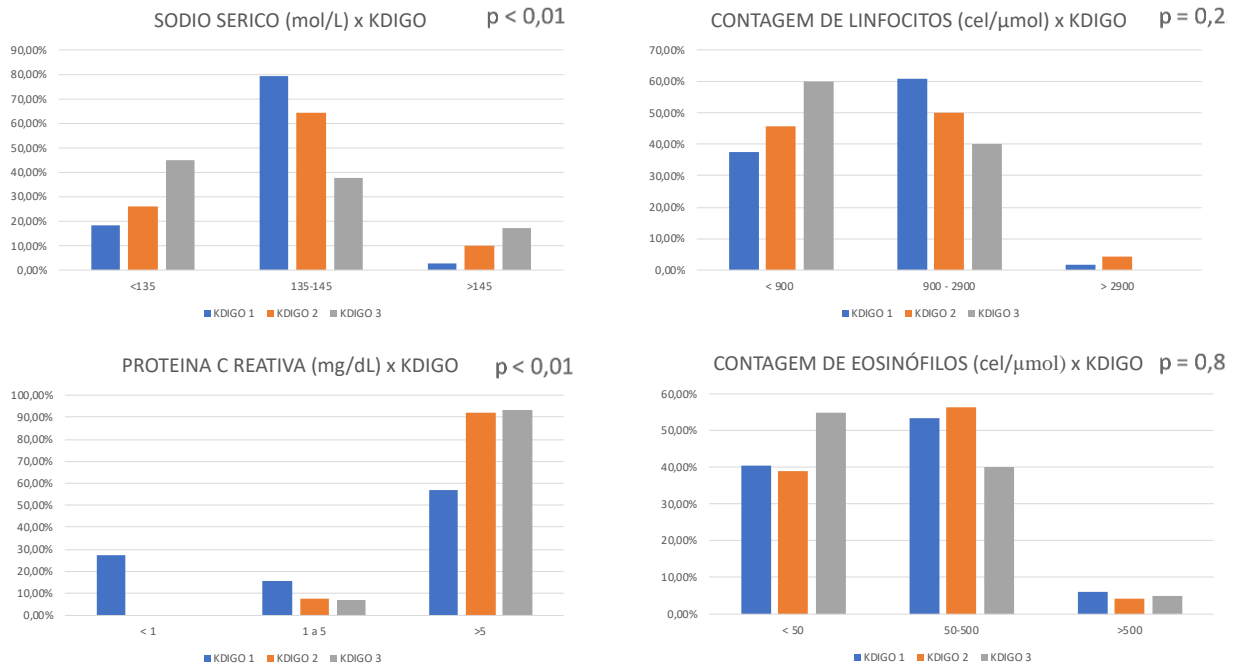
	Sem recorrência (N=165)	Com recorrência (N=59)	p
Idade (anos)	59,7 (±13,9)	59,2 (±14)	0,73
Sexo (masculino), n (%)	106(64,2%)	36 (61%)	0,65
Diabetes (sim)	41 (24,8%)	7 (11,9%)	<b>0,03</b>
Hipertensão (sim)	93 (56,4%)	27 (45,8%)	0,16
História prévia de IRA (sim)	29 (17,6%)	13 (22%)	0,45
Proteína na urina 1	22 (27,5%)	7 (25%)	0,79
sCr basal (mg/dL)	0,8±0,18	0,9±0,16	<b>0,03</b>
Quimioterapia prévia	110 (66,7%)	37 (62,7%)	0,58
Presença Metástase	108 (65,5%)	33 (55,9%)	0,19
Tipo de malignidade			0,92
- Pulmão	57 (34,5%)	20 (33,9%)	
-Pele melanoma	35 (21,2%)	13 (22%)	
- Rim	20 (12,1%)	8 (13,6%)	
-Cabeça-pescoço	9 (5,5%)	5 (8,5%)	
- TGI	22 (13,3%)	8 (13,6%)	
- TGU	13 (7,9%)	4 (6,8%)	
-Pele não melanoma	4 (2,4%)	0	
- Outros	5 (3,0%)	1 (1,7%)	
Estratégias de tratamento			0,25
- Anti-PD1	110 (66,7%)	38 (64,4%)	
- Anti-CTLA4	11 (6,7%)	0	
- Anti-PD1 + anti-CTLA4	11 (6,7%)	6 (10,2%)	
- Anti-PDL1	6 (3,6%)	3 (5,1%)	
- Anti-PD1 ou anti-PDL1 com quimioterapia <sup>a</sup>	27 (16,4%)	12 (20,3%)	
Uso de IBPs (Sim)	39 (24,7%)	20 (30,3%)	0,38
Avaliado pelo nefrologista (sim)	22 (13,3%)	11 (18,6%)	0,32
Limitação de suporte à vida (sim)	61 (37%)	8 (13,6%)	<b>0,01</b>

**Fonte:** Autoria própria.

**Notas:** IRA: injúria renal aguda; TGU: trato geniturinário; TGI: trato gastrointestinal; sCr: creatinina sérica basal; IBP: inibidor de bomba de prótons; <sup>a</sup> Quimioterápicos eram a carboplatina, cisplatina, paclitaxel, pemetrexede, 5FU, etoposide, vinorelbine, lenvatinibe.

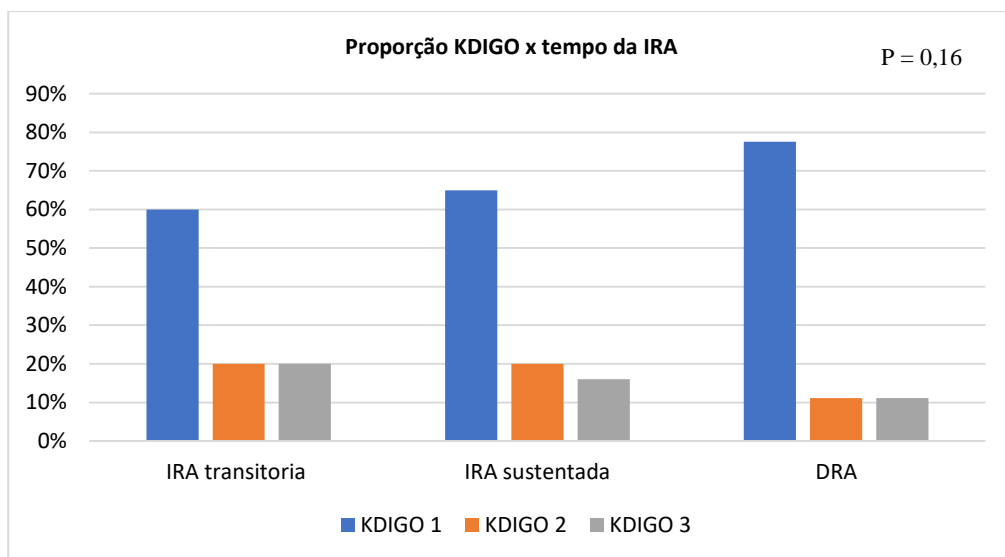
Em relação à classificação *KDIGO* e dados laboratoriais (sódio, eosinófilos séricos, linfócitos e PCR), podemos observar que houve maior proporção de lesão grau 3 *KDIGO*

naqueles com PCR > 5 e sódio < 135 mEq/L. Houve maior proporção de pacientes com linfócitos < 900 cel/ $\mu$ mol e eosinófilos < 50 cel/ $\mu$ mol na IRA grau 3. (Figura 8) A Figura 9 mostra a distribuição da IRA transitória, sustentada e doença renal aguda de acordo com *KDIGO*.



Fonte: Autoria própria.

**Figura 8** - Classificação KDIGO e dados laboratoriais de pacientes em uso de ICI no AC Camargo Cancer Center.



Fonte: Autoria própria.

**Figura 9** - Classificação da Injúria Renal Aguda pelo KDIGO e tempo da lesão renal (transitória, sustentada, DRA) de pacientes em uso de ICI no AC Camargo Cancer Center.

Por fim, fizemos análise de risco de IRA quanto uso de medicações possivelmente nefrotóxicas, não sendo observado relação no risco de IRA com uso de medicamentos como os inibidores de bomba de prótons (IBP) ( $p = 0,38$ ), mas houve maior risco de IRA quando do uso de antibióticos, maior proporção de pacientes sem IRA faziam uso de BRA. Foi feita a análise também do risco de IRA de acordo com o tipo de quimioterapia prévia (derivados da platina, pemetrexede, inibidores do VEGF e gencitabina). (Tabela 9)

**Tabela 9** - Uso de medicações e quimioterapia nefrotóxicas prévias e associação com IRA.

	IRA N = 224 (36,4%)	Sem IRA N = 390 (63,6%)	p
IBPs	66(39,5)	101(60,5%)	0,33
Inib ECA	16(35,6%)	29(64,4%)	0,89
BRA	66(43,7%)	85(56,3%)	<b>0,03</b>
Antibióticos	20(62,5%)	12(37,5%)	<b>0,02</b>
AINEs	4(33,3%)	8(66,7%)	0,81
Pemetrexede	26(11,6%)	57(14,6%)	0,29
Gencitabina	14(6,3%)	29(7,4%)	0,57
Inib VEGF	33(14,7%)	47(12,1%)	0,34
Platina	104(46,4%)	165(42,3%)	0,32

**Fonte:** Autoria própria.

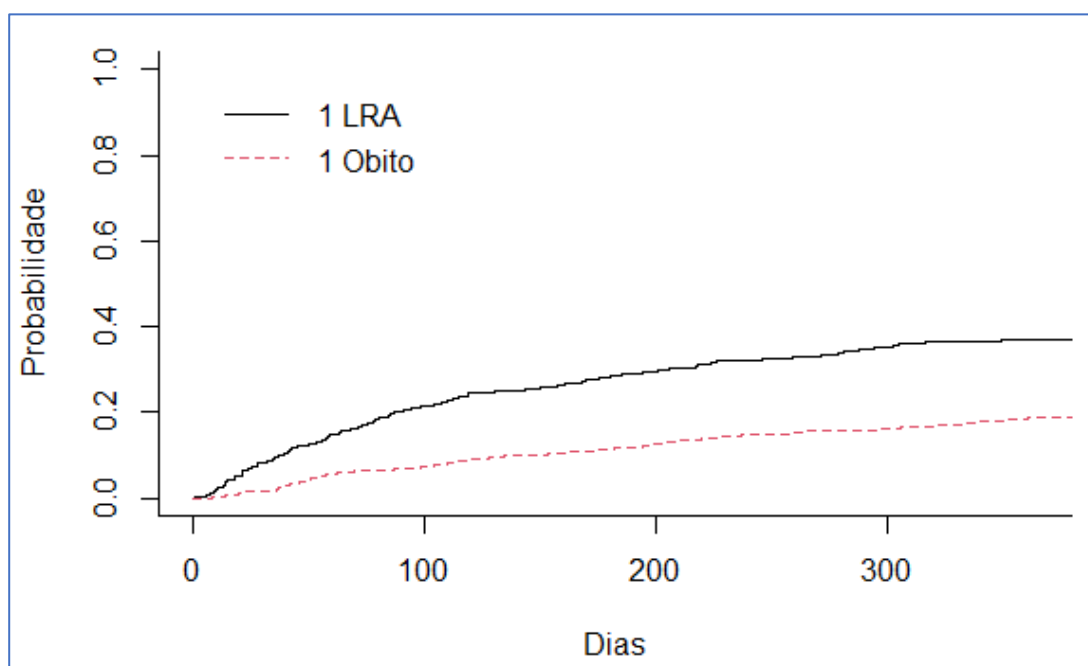
**Notas:** IRA: injúria renal aguda; IBP: inibidor de bomba de prótons; ECA: enzima de conversão da angiotensina; AINES: anti-inflamatórios não esteroidais; VEGF: *Vascular endothelial growth factor*; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina.

#### 4.4 Análise multivariada

As variáveis com maior associação com risco de IRA descritas na literatura foram testadas pela regressão multivariada de Fine e Gray. (Tabela 10) As razões de chance associadas à IRA foram: uso da imunoterapia associada à quimioterapia (sHR=1,54, IC 95%, 1,07 – 2,21,  $p < 0,02$ ), episódio de IRA prévia (sHR=2,20, IC 95%, 1,50-3,24,  $p < 0,01$ ) e uso de antibiótico (sHR=2,46, IC 95%, 1,42 – 4,26,  $p < 0,01$ ). Em relação ao tipo de neoplasia, ter

melanoma mostrou associação negativa. Além disso, foi realizada análise de chance de lesão nos pacientes com IRA imunomediada, sendo o sexo masculino fator de risco independente para lesão renal (sHR 2,44; IC 95%, 1,34 – 4,44,  $p < 0,01$ ) (Tabela 11). Em relação à análise dos subgrupos recuperação da função renal total, parcial e ausência de recuperação, foi realizado a regressão logística multinomial onde encontramos como fatores associados a chance de recuperação total e parcial após primeiro episódio de IRA, os pacientes com IRA grau 1 do KDIGO. Já para recorrência, utilizamos a regressão logística, sendo observado aqueles com sCr  $>0,8\text{m/dL}$  (OR=1,9, 95% IC 1,06-3,68,  $p < 0,03$ ) e que usaram corticoide (OR=2,64, 95% IC 0,91-7,63,  $p =0,07$ ), maior Odds de recorrência. Dos 224 pacientes com IRA, 102 (45,5%) morreram no período de seguimento. A Figura 10 mostra a incidência cumulativa de morte e IRA na nossa coorte.

Em virtude do pequeno número de pacientes com exames laboratoriais, não foi possível realizar a análise multivariada com os dados laboratoriais.



Fonte: Autoria própria.

**Figura 10** - Curva de incidência cumulativa para morte e Injúria Renal Aguda geral de pacientes em uso de ICI no AC Camargo Cancer Center.

**Tabela 10** - Análise multivariada pela regressão de Fine e Gray da IRA geral.

Características	sHR	95% IC	P
Sexo (masculino)	1,11	0,83 – 1,48	0,47
sCr basal (>0,8mg/dL)	1,16	0,86 – 1,56	0,31
Idade (> 60 anos)	1,00	0,75 – 1,33	0,97
Hipertensão (sim)	1,32	0,92 – 1,89	0,12
Melanoma	0,69	0,49 – 0,96	0,02
História de IRA prévia	2,20	1,50 – 3,24	<b>0,01</b>
Anti-PD1 ou Anti-PDL1 associado a QT <sup>a</sup>	1,54	1,07 – 2,21	<b>0,02</b>
Uso BRA	1,13	0,78 – 1,64	0,51
Uso de antibióticos	2,46	1,42 – 4,26	<b>0,01</b>
Uso de IBP	1,07	0,79 – 1,45	0,65

**Fonte:** Autoria própria.

**Notas:** IRA: injúria renal aguda; sCr: creatinina sérica basal; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; IBP: inibidor da bomba de prótons; QT: quimioterapia; <sup>a</sup> Quimioterápicos eram a carboplatina, cisplatina, paclitaxel, pemetrexede, 5FU, etoposide, vinorelbine, Lenvatinibe.

**Tabela 11** - Análise multivariada pela regressão de Fine e Gray da IRA imunomediada.

Características	sHR	IC 95%	P
Sexo (masculino)	2,44	1,34 – 4,44	<b>0,01</b>
Idade (>60 anos)	1,41	0,84 – 2,35	0,19
sCr basal >0,8 (mg/dL)	0,92	0,54 – 1,57	0,78
Neoplasia renal	1,69	0,86 – 3,32	0,13
QT derivada de platina prévia	0,75	0,46 – 1,23	0,26
Hipertensão (sim)	1,15	0,62 – 2,12	0,65
História de IRA prévia	1,76	0,93 – 3,31	0,08
Uso BRA	1,18	0,63 – 2,19	0,59
Uso de antibióticos	0,29	0,03 – 2,29	0,25
Uso de IBP	0,65	0,36 – 1,18	0,17

**Fonte:** Autoria própria.

**Notas:** IRA: injúria renal aguda; sCr: creatinina sérica basal; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; IBP: inibidor da bomba de prótons; QT: quimioterapia.

A mortalidade no grupo de pacientes estudados foi de 36,5%, sendo pior naqueles com IRA (RR 2,04, IC 95% 1,57 – 2,65, p <0,01). Foi observada também naqueles que não recuperam função renal, com neoplasia do trato gastrointestinal e que usaram anti-PDL1, pior sobrevida. Não houve diferença de mortalidade em relação sexo, recorrência da IRA e idade. A curva de sobrevida daqueles que foram avaliados pela nefrologia persistiu pior

(RR=3,29, IC 95%, 1,68-6,47,  $p < 0,01$ ), mesmo após exclusão dos que estavam sob limitação de suporte à vida (48,5%).



## 5 DISCUSSÃO

Este estudo de coorte retrospectivo avaliou IRA em pacientes recebendo inibidores do checkpoint imune para tratamento de neoplasia sólida. Foram avaliados 614 pacientes recebendo diferentes estratégias de tratamento com inibidores do checkpoint imune (imunoterapia isolada, combinada com outro imunoterápico ou quimioterapia) e várias malignidades, sendo encontrada uma frequência alta de IRA e DRA (36,5% e 23,4% respectivamente) dentro de um período de 12 meses do início do tratamento. A IRA ocorreu mais frequentemente durante a imunoterapia (71,4%), sendo a IRA imunomediada em 9,6%, o que ocorreu numa média de 15,2 semanas. A incidência da nossa coorte diferiu de trabalhos como Seethapathy et al.<sup>51</sup> (3%) e Cortazar et al.<sup>54</sup> (2,2%), mas foi semelhante a Meraz-Muñoz et al.<sup>71</sup> (9,7%). A possível explicação talvez seja devida a termos utilizado a definição do *KDIGO*, e de termos chamados as lesões sem causa plausível como imunomediada. Além disso, há também em estudos prévios a subestimação do diagnóstico, em virtude do momento mais tardio que a IRA usualmente ocorre (média de 15 semanas após início do tratamento), sendo muitas vezes sua etiologia atribuída a outras causas, principalmente os casos leves<sup>72</sup>. O que tem sido descrito na maioria dos trabalhos é uma incidência de 2-5%<sup>27</sup>, porém com maior número de pacientes tratados, ampla indicação e melhor padronização da definição da IRA associado aos ICI, este número tende aumentar.

Este trabalho avaliou pacientes com função renal prévia normal, não tendo sido observado associação com maior risco de IRA de qualquer causa ou da IRA de causa imunomediada, quando avaliado uso de quimioterapia prévia nefrotóxica ou com o uso de IBP. Cortazar et al.<sup>54</sup>, encontrou em trabalho realizado com pacientes com IRA estágio 2 e 3, fatores de risco independentes para IRA imunomediada, o uso prévio ou concomitante de IBP, reduzida TFG (<30ml/min) e terapia combinada (anti-CLTA4 com anti-PD1/PD L1). Seethapathy et al.<sup>51</sup> também encontraram como fator de risco independente para IRA o uso de IBP (2,85, IC 95%, 1,34 – 6,08,  $p < 0,007$ ). Diferente destes achados, Meraz-Muñoz et al.<sup>71</sup> encontraram como fator de risco de IRA o diagnóstico prévio de HAS e a presença de EAir extrarrenal. No nosso trabalho o uso de IBP foi numericamente mais frequente nos pacientes com IRA transitória (35%,  $p=0,61$ ), mas sem significância estatística. Apesar de não

termos encontrado um risco de IRA com uso de IBP, quando analisamos outras medicações como antibióticos, BRA, inibidores da ECA e AINEs, encontramos risco maior de IRA, se o paciente utilizou antibióticos (sHR 2,46; IC 95% 1,42 – 4,26,  $p < 0,01$ ). Em compensação, nenhuma medicação de uso prévio foi preditor de IRA imunomediada.

Este trabalho, como os demais, tem confirmado que não há sintomas ou achados urinários que possam facilitar o diagnóstico não invasivo da IRA associada aos ICI <sup>27,51,54</sup>. Quando subdividimos a IRA em transitória, sustentada e DRA, nenhum paciente com IRA sustentada apresentou proteinúria. Sendo este achado laboratorial mais frequente nos pacientes com DRA (46,7%) do que nas lesões transitórias (14,3%). É importante a pesquisa de alterações urinárias, visto que há inúmeros estudos de pacientes biopsiados com lesões não NTIA. Apesar da lesão predominante encontrada nos pacientes que são biopsiados ser a NTIA <sup>61,64-67</sup>, lesões glomerulares mesmo que raras podem acontecer. As lesões encontradas mais frequentemente são: as vasculites renais, como glomerulonefrite pauci-imune, seguida pelas podocitopatias <sup>72</sup>. A importância do diagnóstico definitivo da doença renal é de extrema importância, no entanto este só é possível através da biópsia renal.

Em nosso estudo, não houve nenhum paciente biopsiado. A maioria das diretrizes não recomendam a biópsia renal como primeira ferramenta no diagnóstico, e sim para casos de IRA grau 2 ou maior, não recuperação da função renal a despeito da pausa da imunoterapia e uso de corticoide, ou naqueles com proteinúrias  $> 1\text{gr/dL}$  e em uso de terapia combinada com imuno <sup>34,37,38,73</sup>. Em uma série de casos recente <sup>74</sup>, foi mostrado que 5 de 10 pacientes submetidos a biópsia renal, o achado na biópsia renal foi de necrose tubular aguda (NTA). A importância do diagnóstico da exata etiologia da lesão renal, como a do artigo em discussão, é que não tendo componente inflamatório, pode-se evitar a exposição a corticoides. Além do mais, a biópsia renal nos traz informações do prognóstico da função renal dos pacientes, principalmente naqueles que serão reexpostos a imunoterapia. Por isso se faz importante padronizar as indicações do exame de biópsia renal principalmente naqueles com: não melhora renal após tratamento ou pausa da imunoterapia, recuperação parcial da função renal a despeito do tratamento com corticóide, pacientes jovens sem contra indicação ao procedimento (visando diagnóstico de nefrite intersticial subaguda ou outras patologias renais).

Das características basais, tais como sexo, idade, tipo de neoplasia, comorbidades, história prévia de IRA e estratégia de tratamento, os únicos fatores associados a risco de IRA

geral, foram: terapia combinada (quimioterapia com anti-PD1/anti-PDL1), uso de antibióticos e história de IRA prévia.

O único fator preditor para IRA imunomediada foi o sexo masculino. O que difere dos principais estudos até então publicados e que não encontraram associação de risco quanto ao sexo<sup>50,54,68</sup>. Isso pode ter sido devido ao maior percentual de pacientes com neoplasia de pulmão. Também em metanálise avaliando o sexo como preditor de IRA em pacientes hospitalizados foi observado o sexo feminino como fator protetor de IRA (OR 1,23, IC 95% 1,11-1,36,  $p < 0,0001$ ), e a lesão renal, neste estudo, mais frequente no sexo masculino<sup>75</sup>. A idade média dos pacientes com lesão imunomediada foi  $63 \pm 12,1$  anos, o que difere do grupo populacional estudado por Cortazar et al.<sup>54</sup>, no qual a idade mediada foi de 67 anos (58-74) no grupo com IRA associada ao ICI, mas se assemelhou ao estudo de Koks et al.<sup>22</sup> que tinha no seu grupo com IRA uma idade mediana de 64 (53-73) anos.

Quanto ao risco de recorrência e chance de recuperação renal, a ausência de recuperação foi maior nos pacientes com IRA não imunomediada, e o risco de recorrência da lesão foi semelhante. A maior chance de recuperação total ocorreu nos pacientes com IRA grau 1 (OR= 39,8, IC 95% 9,7-163,  $p > 0,01$ ), enquanto em estudo do Cortazar et al.<sup>54</sup>, uso de corticoide foi associado a maior Odds para recuperação completa. No nosso estudo, os pacientes com sCr basal  $> 0,8\text{mg/dL}$  e que usaram corticoide tinham maior Odds para recorrência da IRA, já Gupta et al.<sup>55</sup> avaliando risco de recorrência após reexposição ao tratamento não encontrou diferença naqueles que haviam utilizado corticoide *versus* não utilizaram. O risco de recorrência da nossa população foi de 26,7%, percentualmente semelhante ao estudo do Cortazar et al.<sup>54</sup>, no entanto neste estudo eles avaliaram recorrência após reexposição a imunoterapia.

A avaliação pelo nefrologista ocorreu em percentual semelhante nas lesões renais imunomediadas *versus* não imunomediadas. Os pacientes com DRA foram avaliados com maior frequência pelo nefrologista (16,7%). O porcentual de pacientes analisados pelo nefrologista no nosso estudo foi inferior ao encontrado no trabalho de Seethapathy et al.<sup>51</sup>, que tinha 26% dos pacientes analisados pelo especialista, porém neste estudo, diferente do nosso, havia 17% de pacientes com DRC. Além disso, os pacientes avaliados pelo especialista no nosso estudo foram mais graves, cerca de 50% estavam sob limitação de suporte à vida, 51,5% apresentavam lesão grau 3 e 54,5% não recuperaram a função renal. As principais sociedades, *The American Society of Clinical Oncology* (ASCO) e *National Comprehensive*

*Cancer Network* (NCCN) recomendam encaminhamento ao especialista pacientes com IRA grau 1 persistente ou grau 2, possivelmente existam fatores ainda não claros que justifiquem a baixa taxa de pacientes avaliados pelo nefrologista de forma geral pelos serviços de Oncologia.

A mortalidade dos pacientes no estudo foi de 36,5%, isso pode ser explicado pela heterogeneidade da casuística, inúmeros tipos de neoplasias e várias estratégias de tratamento, semelhante ao trabalho de Gupta et al.<sup>55</sup> que apresentou mortalidade 39,2% em 30 semanas de seguimento, sendo maior naqueles com IRA estágio 3. Esta mortalidade foi menor daquela encontrada em trabalhos prévios, no mesmo período do tempo de seguimento, e que apresentaram 55% de mortalidade<sup>51</sup>. Meraz-Muñoz et al.<sup>71</sup> apresentaram mortalidade elevada (72%) provavelmente pela inclusão de pacientes com câncer em estágio avançado, e neste estudo não houve diferença de mortalidade entre aqueles com e sem IRA. O risco de morte na IRA de qualquer causa foi 2 vezes maior comparado aos que não tiveram lesão renal (RR 2,04, IC 95%, 1,57 – 2,65, p 0,01), assim como foi maior naqueles que não recuperam a função renal e usaram anti-PDL1. Koks et al.<sup>22</sup> também observaram aumento da mortalidade naqueles que não recuperam a função renal, sendo neste estudo independentemente associado com maior mortalidade.

Apesar de ser a maior caústica da América Latina de eventos adversos renais em pacientes sob imunoterapia, nosso trabalho tem algumas limitações, trata-se de trabalho retrospectivo, em um único centro médico especializado em câncer. Outra limitação deste estudo diz respeito às lesões classificadas como DRA ou lesão sustentada avaliada ambulatorialmente, na qual não tiveram exames realizados diariamente e com isso a habilidade e acurácia, nesta classificação, ficaram prejudicadas pela ausência de exames mais frequentes. Outra limitação foi o pequeno número de pacientes com exames de urina visto que até 2018 não fazia parte dos exames basais dos pacientes que iriam iniciar imunoterapia neste serviço. Também não foi investigado neste estudo EAir extrarrenais pré IRA, o que justifica a baixa frequência de outros eventos nesta população, não podendo ser analisado como possível fator preditivo de lesão renal. Outra falha foi que nesta população não termos nenhum paciente biopsiado, isto ocorreu possivelmente pelo fato da maioria das lesões provavelmente imunomediadas terem sido classificadas como grau 1 e menor encaminhamento para o especialista nefrologista. Mesmo os casos encaminhados ao nefrologista chegavam já com suspensão do ICI ou utilizando corticoides, e com isso, já

apresentavam melhora renal. Além disso, muitos dos pacientes avaliados foram em grande parte do período de 2015-2018, no qual este entendimento das lesões renais não era ainda muito compreendido e havia uma baixa frequência dessas complicações nos estudos até então publicados.

## 6 CONCLUSÃO

A IRA foi frequente neste estudo, porém na maioria grau 1, sendo a principal etiologia multifatorial. Os pacientes que desenvolvem possível lesão imunomediada foram mais do sexo masculino, sendo neste estudo um fator de risco independente de lesão. Já quando foi analisada IRA por outras causas, fatores como história prévia de IRA, uso de antibióticos e terapia combinada (quimioterapia com anti-PD1 ou anti-PDL1), teve também risco maior de lesão de forma independente. Por fim, os pacientes que foram avaliados pelo nefrologista foram mais graves e não recuperaram a função renal, isto pode indicar que o nefrologista possivelmente é chamado tardiamente ou para pacientes sob limitação de suporte à vida. Talvez a avaliação mais precoce com novos biomarcadores de lesão renal poderia trazer melhores desfechos, o que pode ser respondido com futuros estudos prospectivos com o objetivo de avaliar esta e novas hipóteses.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Rosner MH, Jhaveri KD, McMahon BA, Perazella MA. Onconephrology: The intersections between the kidney and cancer. *CA Cancer J Clin*. 2021 Jan;71(1):47-77.
- 2 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012 Mar;2(1):1-138.
- 3 Kellum JA, Lameire N; KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care*. 2013 Feb 4;17(1):204.
- 4 Birkelo BC, Pannu N, Siew ED. Overview of diagnostic criteria and epidemiology of acute kidney injury and acute kidney disease in the critically ill patient. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022 May;17(5):717-735.
- 5 Christiansen CF, Johansen MB, Langeberg WJ, Fryzek JP, Sørensen HT. Incidence of acute kidney injury in cancer patients: a Danish population-based cohort study. *Eur J Intern Med*. 2011 Aug;22(4):399-406.
- 6 Kitchlu A, McArthur E, Amir E, Booth CM, Sutradhar R, Majeed H, et al. Acute kidney injury in patients receiving systemic treatment for cancer: A population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2019 Jul 1;111(7):727-736.
- 7 Kemlin D, Biard L, Kerhuel L, Zafrani L, Venot M, Teixeira L, et al. Acute kidney injury in critically ill patients with solid tumours. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Nov 1;33(11):1997-2005.
- 8 Benoit DD, Hoste EA. Acute kidney injury in critically ill patients with cancer. *Crit Care Clin*. 2010 Jan;26(1):151-179.
- 9 Lahoti A, Kantarjian H, Salahudeen AK, Ravandi F, Cortes JE, Faderl S, et al. Predictors and outcome of acute kidney injury in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2010 Sep 1;116(17):4063-4068.
- 10 Gupta S, Gudsoorkar P, Jhaveri KD. Acute kidney injury in critically ill patients with cancer. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022 Mar 25;17(9):1385-1398.
- 11 Kang E, Park M, Park PG, Park N, Jung Y, Kang U, et al. Acute kidney injury predicts all-cause mortality in patients with cancer. *Cancer Med*. 2019 Jun;8(6):2740-2750.

- 12 Soares M, Salluh JI, Carvalho MS, Darmon M, Rocco JR, Spector N. Prognosis of critically ill patients with cancer and acute renal dysfunction. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):4003-4010.
- 13 Parikh CR, McSweeney PA, Korular D, Ecder T, Merouani A, Taylor J, et al. Renal dysfunction in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Kidney Int*. 2002 Aug;62(2):566-573.
- 14 Cosmai L, Porta C, Privitera C, Gesualdo L, Procopio G, Gori S, et al. Acute kidney injury from contrast-enhanced CT procedures in patients with cancer: White paper to highlight its clinical relevance and discuss applicable preventive strategies. *ESMO Open*. 2020 Mar;5(2):e000618.
- 15 Canet E, Zafrani L, Lambert J, Thieblemont C, Galicier L, Schnell D, et al. Acute kidney injury in patients with newly diagnosed high-grade hematological malignancies: Impact on remission and survival. *PLoS One*. 2013;8(2):e55870.
- 16 Porta C, Cosmai L, Gallieni M, Pedrazzoli P, Malberti F. Renal effects of targeted anticancer therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2015 Jun;11(6):354-370.
- 17 Perazella MA, Moeckel GW. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: Clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. *Semin Nephrol*. 2010 Nov;30(6):570-581. Erratum in: *Semin Nephrol*. 2011 May;31(3):317.
- 18 Perazella MA. Onco-nephrology: Renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Oct;7(10):1713-1721.
- 19 Izzedine H, El-Fekih RK, Perazella MA. The renal effects of ALK inhibitors. *Invest New Drugs*. 2016 Oct;34(5):643-649.
- 20 Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, Ralto KM, Hoenig MP, Brahmer JR, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int*. 2016 Sep;90(3):638-647.
- 21 Perazella MA, Shirali AC. Immune checkpoint inhibitor nephrotoxicity: What do we know and what should we do?. *Kidney Int*. 2020 Jan;97(1):62-74.
- 22 Koks MS, Ocak G, Suelmann BBM, Hulsbergen-Veelken CAR, Haitjema S, Vianen ME, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated acute kidney injury and mortality: An observational study. *PLoS One*. 2021 Jun 8;16(6):e0252978.



- 23 Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19;363(8):711-723. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010 Sep 23;363(13):1290.
- 24 Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jul 2;373(1):23-34. Erratum in: *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2185.
- 25 Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):123-135.
- 26 Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5;373(19):1803-1813.
- 27 Gupta S, Cortazar FB, Riella LV, Leaf DE. Immune checkpoint inhibitor nephrotoxicity: Update 2020. *Kidney360*. 2020 Jan 14;1(2):130-140.
- 28 Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996 Mar 22;271(5256):1734-1736.
- 29 Boussiotis VA. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway. *N Engl J Med*. 2016 Nov 3;375(18):1767-1778.
- 30 Yoest JM. Clinical features, predictive correlates, and pathophysiology of immune-related adverse events in immune checkpoint inhibitor treatments in cancer: A short review. *Immunotargets Ther*. 2017 Oct 10;6:73-82.
- 31 Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, Lynch WP, Bluestone JA, Sharpe AH. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity*. 1995 Nov;3(5):541-547.
- 32 Weber J. Immune checkpoint proteins: a new therapeutic paradigm for cancer-preclinical background: CTLA-4 and PD-1 blockade. *Semin Oncol*. 2010 Oct;37(5):430-439.
- 33 Keir ME, Liang SC, Guleria I, Latchman YE, Qipo A, Albacker LA, et al. Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T cell tolerance. *J Exp Med*. 2006 Apr 17;203(4):883-895.
- 34 Belliere J, Mazieres J, Meyer N, Chebane L, Despas F. Renal complications related to checkpoint inhibitors: Diagnostic and therapeutic strategies. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Jun 30;11(7):1187.

- 35 Callahan MK, Kluger H, Postow MA, Segal NH, Lesokhin A, Atkins MB, et al. Nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced melanoma: Updated survival, response, and safety data in a phase I dose-escalation study. *J Clin Oncol*. 2018 Feb 1;36(4):391-398.
- 36 Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1824-1835.
- 37 Massari F, Di Nunno V, Cubelli M, Santoni M, Fiorentino M, Montironi R, et al. Immune checkpoint inhibitors for metastatic bladder cancer. *Cancer Treat Rev*. 2018 Mar;64:11-20.
- 38 Donin NM, Lenis AT, Holden S, Drakaki A, Pantuck A, Belldegrun A, et al. Immunotherapy for the treatment of urothelial carcinoma. *J Urol*. 2017 Jan;197(1):14-22.
- 39 Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel TM, Harrison MR, et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol*. 2015 May 1;33(13):1430-1437.
- 40 El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): An open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. 2017 Jun 24;389(10088):2492-2502.
- 41 Hauschild A, Schadendorf D. Checkpoint inhibitors: A new standard of care for advanced Merkel cell carcinoma?. *Lancet Oncol*. 2016 Oct;17(10):1337-1339.
- 42 Sprangers B, Leaf DE, Porta C, Soler MJ, Perazella MA. Diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor-associated acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2022 Dec;18(12):794-805.
- 43 Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):158-168.
- 44 Ryuzaki M, Tokuyama H, Uchiyama K, Nakaya H, Hasegawa K, Miyashita K, et al. Acute interstitial nephritis with karyomegalic epithelial cells after nivolumab treatment-two case reports. *Clin Med Insights Case Rep*. 2019 Jun 13;12:1-7.
- 45 Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, Barta VS, Deray G, Devoe C, et al; Cancer and Kidney International Network Workgroup on Immune Checkpoint Inhibitors. Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors: A narrative review. *Am J Nephrol*. 2017;45(2):160-169.

- 46 Ong M, Ibrahim AM, Bourassa-Blanchette S, Canil C, Fairhead T, Knoll G. Antitumor activity of nivolumab on hemodialysis after renal allograft rejection. *J Immunother Cancer*. 2016 Oct 18;4:64.
- 47 Abdel-Wahab N, Safa H, Abudayyeh A, Johnson DH, Trinh VA, Zobniw CM, et al. Checkpoint inhibitor therapy for cancer in solid organ transplantation recipients: An institutional experience and a systematic review of the literature. *J Immunother Cancer*. 2019 Apr 16;7(1):106.
- 48 Franzin R, Netti GS, Spadaccino F, Porta C, Gesualdo L, Stallone G, et al. The use of immune checkpoint inhibitors in oncology and the occurrence of AKI: Where do we stand?. *Front Immunol*. 2020 Oct 8;11:574271.
- 49 Ishitsuka R, Miyazaki J, Ichioka D, Inoue T, Kageyama S, Sugimoto M, et al. Impact of acute kidney injury defined by CTCAE v4.0 during first course of cisplatin-based chemotherapy on treatment outcomes in advanced urothelial cancer patients. *Clin Exp Nephrol*. 2017 Aug;21(4):732-740.
- 50 Weber JS, Dummer R, de Pril V, Lebbé C, Hodi FS; MDX010-20 Investigators. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: Detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer*. 2013 May 1;119(9):1675-1682.
- 51 Seethapathy H, Zhao S, Chute DF, Zubiri L, Oppong Y, Strohhahn I, et al. The incidence, causes, and risk factors of acute kidney injury in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Dec 6;14(12):1692-1700.
- 52 Stein C, Burtey S, Mancini J, Pelletier M, Sallée M, Brunet P, et al. Acute kidney injury in patients treated with anti-programmed death receptor-1 for advanced melanoma: A real-life study in a single-centre cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Aug 27;36(9):1664-1674.
- 53 Shirali AC, Perazella MA, Gettinger S. Association of acute interstitial nephritis with programmed cell death 1 inhibitor therapy in lung cancer patients. *Am J Kidney Dis*. 2016 Aug;68(2):287-291.
- 54 Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, Abudayyeh A, Mamlouk O, Motwani SS, et al. Clinical features and outcomes of immune checkpoint inhibitor-associated AKI: A multicenter study. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Feb;31(2):435-446.

- 55 Gupta S, Short SAP, Sise ME, Prosek JM, Madhavan SM, Soler MJ, et al; ICPI-AKI Consortium Investigators. Acute kidney injury in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2021 Oct;9(10):e003467.
- 56 Izzedine H, Gueutin V, Gharbi C, Mateus C, Robert C, Routier E, et al. Kidney injuries related to ipilimumab. *Invest New Drugs*. 2014 Aug;32(4):769-773.
- 57 Ding H, Wu X, Gao W. PD-L1 is expressed by human renal tubular epithelial cells and suppresses T cell cytokine synthesis. *Clin Immunol*. 2005 May;115(2):184-191.
- 58 Schoop R, Wahl P, Le Hir M, Heemann U, Wang M, Wüthrich RP. Suppressed T-cell activation by IFN-gamma-induced expression of PD-L1 on renal tubular epithelial cells. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Nov;19(11):2713-2720.
- 59 Koda R, Watanabe H, Tsuchida M, Iino N, Suzuki K, Hasegawa G, et al. Immune checkpoint inhibitor (nivolumab)-associated kidney injury and the importance of recognizing concomitant medications known to cause acute tubulointerstitial nephritis: A case report. *BMC Nephrol*. 2018 Feb 27;19(1):48.
- 60 Murakami N, Motwani S, Riella LV. Renal complications of immune checkpoint blockade. *Curr Probl Cancer*. 2017 Mar-Apr;41(2):100-110.
- 61 Zalba S, Contreras-Sandoval AM, Martisova E, Debets R, Smerdou C, Garrido MJ. Quantification of pharmacokinetic profiles of PD-1/PD-L1 antibodies by validated ELISAs. *Pharmaceutics*. 2020 Jun 26;12(6):595.
- 62 Rashidi A, Shah C, Sekulic M. The role of kidney biopsy in immune checkpoint inhibitor-associated AKI. *Kidney360*. 2022 Jan 13;3(3):530-533.
- 63 Gutgarts V, Glezerman IG. Kidney biopsy should be performed to document the cause of immune checkpoint inhibitor-associated acute kidney injury: CON. *Kidney360*. 2020 Feb 11;1(3):162-165.
- 64 Hong MH. Nephrotoxicity of cancer therapeutic drugs: Focusing on novel agents. *Kidney Res Clin Pract*. 2021 Sep;40(3):344-354.
- 65 Manohar S, Ghamrawi R, Chengappa M, Goksu BNB, Kottschade L, Finnes H, et al. Acute interstitial nephritis and checkpoint inhibitor therapy: Single center experience of management and drug rechallenge. *Kidney360*. 2020 Jan 7;1(1):16-24.
- 66 Herrmann SM, Perazella MA. Immune checkpoint inhibitors and immune-related adverse renal events. *Kidney Int Rep*. 2020 Apr 29;5(8):1139-1148.

- 67 Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: Safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 1;28(19):3167-3175.
- 68 El Rassy E, Bakouny Z, Yared F, Chelala DN, El Karak F, Ghosn M. The nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitor-based combinations. *Eur J Cancer*. 2018 Nov;103:274-278.
- 69 Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. New creatinine and cystatin C-based equations to estimate GFR without race. *N Engl J Med*. 2021 Nov 4;385(19):1737-1749.
- 70 Sok M, Zavrl M, Greif B, Srpčič M. Objective assessment of WHO/ECOG performance status. *Support Care Cancer*. 2019 Oct;27(10):3793-3798.
- 71 Meraz-Muñoz A, Amir E, Ng P, Avila-Casado C, Ragobar C, Chan C, et al. Acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitor therapy: Incidence, risk factors and outcomes. *J Immunother Cancer*. 2020 Jun;8(1):e000467.
- 72 Izzedine H, Mathian A, Champiat S, Picard C, Mateus C, Routier E, et al. Renal toxicities associated with pembrolizumab. *Clin Kidney J*. 2019 Feb;12(1):81-88.
- 73 Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Andrews S, Armand P, Bhatia S, et al. NCCN Guidelines Insights: Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020 Mar;18(3):230-241.
- 74 Kitchlu A, Jhaveri KD, Wadhvani S, Deshpande P, Harel Z, Kishibe T, et al. A systematic review of immune checkpoint inhibitor-associated glomerular disease. *Kidney Int Rep*. 2020 Oct 16;6(1):66-77.
- 75 Neugarten J, Golestaneh L. Female sex reduces the risk of hospital-associated acute kidney injury: A meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2018 Nov 8;19(1):314.

## ANEXOS

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



São Paulo, 07 de junho de 2019.

Ao  
**Dr. Benedito Jorge Pereira.**  
Aluna: **Germana Alves de Brito (Doutorado)**

**Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 2604/18B**  
**"PREDITORES CLINICOS E LABORATORIAIS DE LESAO RENAL AGUDA DOS**  
**INIBIDORES DE CHECKPOINTS IMUNES EM NEOPLASIAS SÓLIDAS."**

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de **04/06/2019, 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 "BIOMARCADORES DE LESÃO RENAL AGUDA DOS INIBIDORES DE CHECKPOINTS IMUNES EM NEOPLASIAS SÓLIDAS.", registrado neste CEP sob nº. 2604/18. O projeto afiliado em referência será Doutorado da aluna Germana Alves de Brito, sob orientação do Dr. Benedito Jorge Pereira.

Atenciosamente,



**Dra. Sandra Caires Serrano**  
**1ª. Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa**

1/1

**Anexo 2** – Documento comprobatório da situação do artigo científico

# Submission Confirmation

---

 Print

Thank you for your submission

---

**Submitted to**

Clinical Journal of the American Society of Nephrology

**Manuscript ID**

CJASN-1100-09-22

**Title**

Single and Combination Immunotherapy with Chemotherapy and the Risk of AKI in Patients with solid cancer

**Authors**

Brito, Germana  
Junior, Antonio  
Bettim, Barbara  
Silva, Milton  
Pereira, Benedito

**Date Submitted**

17-Sep-2022

---

---

[Author Dashboard](#)

## APÊNDICE

### Apêndice 1 – Ficha de coleta de dados

Projeto de Pesquisa: PREDITORES CLINICOS E LABORATORIAS DE LESAO RENAL AGUDA DOS INIBIDORES DE CHECKPOINTS IMUNES EM NEOPLASIAS SÓLIDAS

Linha de Pesquisa: Aspectos do diagnóstico e do tratamento dos pacientes com câncer

#### IDENTIFICAÇÃO:

Nome= RGH=

Idade= Sexo=

Diagnóstico oncológico= Data=

Estadiamento=

Morbidades=

*(diabetes, hipertensão, doença pulmonar obstrutiva (DPOC), hepatopatias, doença arterial coronariana)*

ECOG= Quimioterápicos prévios=

Complicações clínicas e cirúrgicas= Antecedentes cirúrgicos=

Drogas de uso contínuo e intermitente=

Dados laboratoriais:

Exames	basal	C1	C2	C3	C4	C5	C6-12
VHS							
TSH							
sCr							
Sódio							
Linfócitos							
Eosinófilos							
DHL							
PCR							
Urina 1							



## **Apêndice 2 – Missing Data**

### Dados laboratoriais (ficha principal)

Sódio= 19

PCR= 400

DHL= 237

TSH= 115

VHS= 441

Urina 1= 354

Linfócitos= 227

Eosinófilos= 293

### Dados laboratoriais (Injúria renal aguda)

Sódio= 11

PCR= 85

DHL = 147

TSH= 120

VHS= 189

Hemáceas na Urina 1=191

Proteína na Urina 1= 198

Leucócitos na Urina 1= 200

Linfócitos= 58

Eosinófilos= 67

Proteína na urina= 220