



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

**PRISCILA NUNES COSTA TRAVASSOS**

**PREVALÊNCIA DAS ALTERAÇÕES RENAIS NOS PACIENTES COM CÂNCER  
HEMATOLÓGICO EM TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO**

**FORTALEZA - CE**

**2019**

**PRISCILA NUNES COSTA TRAVASSOS**

**PREVALÊNCIA DAS ALTERAÇÕES RENAIIS NOS PACIENTES COM  
CÂNCER HEMATOLÓGICO EM TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Patologia da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Mestre.

Área de concentração: Oncologia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Paula Negreiros Nunes Alves.

**FORTALEZA - CE**

**2019**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária  
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- T712p Travassos, Priscila Nunes Costa.  
Prevalência das alterações renais nos pacientes com câncer hematológico em tratamento antineoplásico / Priscila Nunes Costa Travassos. – 2019.  
107 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Patologia, Fortaleza, 2019.  
Orientação: Profa. Dra. Ana Paula Negreiros Nunes Alves.
1. Linfoma. 2. Mieloma Múltiplo. 3. Leucemia. 4. Quimioterapia. 5. Taxa de Filtração Glomerular. I. Título.

CDD 571.9

---

PRISCILA NUNES COSTA TRAVASSOS

PREVALÊNCIA DAS ALTERAÇÕES RENAIIS NOS PACIENTES COM CÂNCER  
HEMATOLÓGICO EM TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO

Defesa apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito obrigatório à obtenção do título de mestre em Patologia. Área de concentração: Oncologia.

Aprovada em: 28/05/2019.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Ana Paula Negreiros Nunes Alves (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Dr. Fernando Barroso Duarte  
Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC)

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Rita Mônica Borges Sturdart  
Universidade de Fortaleza (Unifor)

---

Dr. Marcus Davis Machado Braga  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus.

Aos meus pais, Henilton e Cleiry.

## AGRADECIMENTOS

À CAPES, pelo fornecimento da bolsa de auxílio.

À minha orientadora, professora Dra. Ana Paula Negreiros Nunes Alves, pela oportunidade concedida, confiança depositada em mim e por sua orientação.

Ao Dr. Fernando Barroso pela disponibilidade e interesse no presente trabalho.

Aos profissionais responsáveis pelo setor de quimioterapia do Hospital Universitário Walter Cantídeo, que me acolheram.

Ao Dr. Marcus Davis Machado Braga por todo suporte e compartilhamento do saber.

Ao Dr. Paulo Goberlânio de Barros da Silva pelo apoio estatístico e os esclarecimentos.

*“Espalhe amor, seja simpático, seja gentil e abrace as pessoas. Já existe muita maldade no mundo. Então se você tem o poder de ser amor, seja.*

*Transborde amor.”*

*Autor desconhecido.*

## RESUMO

O câncer é uma enfermidade considerada um grave problema de saúde pública e dentre as neoplasias hematológicas as mais incidentes são as leucemias, linfomas e o mieloma múltiplo. O tratamento anti-neoplásico, principalmente a quimioterapia, atingem os rins causando toxicidade. Objetivou-se analisar a prevalência das alterações renais nos pacientes com neoplasias oncohematológicas sob tratamento antineoplásico. Trata-se de um estudo coorte retrospectivo, com abordagem descritiva e analítica. A população envolveu pacientes acometidos pelo câncer hematológico que fizeram ou ainda estão realizando tratamento quimioterápico antineoplásico no período de 2012 a 2018. Foram incluídos todos os pacientes acima de 18 anos, que fizeram ou ainda estão realizando tratamento para câncer hematológico nos últimos seis anos. Analisou-se os dados sociodemográficos, aspectos clínicos, avaliação bioquímica do sangue e Taxa de Filtração Glomerular (TFG) por meio da equação do *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI). Os dados foram tabulados e transferidos para o software *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 20.0 para Windows. Foi feito teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson e, para a análise dos exames teste de Mann-Whitney. Em cada nível as variáveis foram analisadas por modelo de regressão logística multinomial, sendo considerado com significância estatísticas resultados com  $p < 0,05$ . A prevalência das alterações renais na população estudada foi de 52,4% considerando os episódios da TFG por meio da equação do CKD-EPI. Verificou-se associação significativa entre a redução da TFG e as variáveis de sexo feminino ( $p = 0,002$ ), diagnóstico de mieloma múltiplo ( $p = 0,008$ ), início do tratamento até 40 dias ( $p = 0,005$ ), protocolo Ciclofosfamida, Oncovin, Prednisona (COP) ( $p = 0,026$ ), tratamentos com idarrubicina ( $p = 0,032$ ) e, de forma independente, os protocolos Vidaza, Dexametasona, Ciclofosfamida (VDC) ( $p < 0,001$ ), zoledronato ( $p < 0,001$ ) e pamidronato ( $p = 0,012$ ). O protocolo *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) ( $p < 0,001$ ) está inversamente associado a redução da TFG. Conclui-se que a prevalência das alterações renais em pacientes com cânceres hematológicos submetidos a tratamento quimioterápico é alta, necessitando acompanhamento periódico da avaliação da função renal nesta população.

**Palavras-chave:** Câncer; Hematologia; Quimioterapia; Taxa de Filtração Glomerular.



## ABSTRACT

Cancer is a disease considered to be a serious public health problem and among the types of neoplasms, the hematologic most frequent ones include leukemias, Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas, and multiple myeloma. The anti-neoplastic, especially chemotherapy, cause toxicity to the kidneys. The aim of this study is to analyze in patients with oncohematologic malignancies, the prevalence of renal disturbance under antineoplastic treatment. This is a retrospective cohort study with a descriptive and analytical approach. Patients above 18 years old affected by hematological cancer who were or are still undergoing antineoplastic chemotherapy, between the period 2012 to 2018, compound the study population. All patient who have or have been undergoing treatment for hematologic cancer in the last six years and above 18 years were included. The sociodemographic data, clinical aspects, biochemical blood evaluation and glomerular filtration rate (GFR) were analyzed using the equation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). The data were tabulated and later transferred to the Statistical Package for Social Sciences software, version 20.0 for Windows. Either Fisher's exact test or Pearson's chi-square were used. Data from the tests were expressed as mean and standard deviation and analyzed by the Mann-Whitney test (non-parametric data). These variables were analyzed by multinomial logistic regression model at each level. Results with  $p < 0.05$  were considered significant. The prevalence of renal changes in the studied population was 52.4% considering the episodes of GFR by means of the CKD-EPI equation. The association between the reduction of the GFR and the female variables ( $p = 0.002$ ), the diagnosis of multiple myeloma ( $p = 0.008$ ), the start of treatment up to 40 days ( $P = 0.005$ ), the Cyclophosphamide, Oncovin, prednisone protocol ( $p = 0.026$ ), treatments with idarubicin ( $p = 0.032$ ), Vidaza, Dexamethasone, cyclophosphamide ( $p < 0.001$ ), zoledronate ( $p < 0.001$ ) and pamidronate ( $p = 0.012$ ) showed significant association between. The Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol ( $p < 0.001$ ) is inversely associated with reduced GFR. It is concluded that the prevalence of renal alterations in patients with hematological cancers submitted to chemotherapy treatment is high, requiring a periodic monitoring of renal function evaluation in this population.

**Keywords:** Cancer; Hematology; Drug Therapy; Glomerular Filtration Rate.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Processo de interação entre os proto-oncogenes e o crescimento celular normal .....	20
Figura 2- Diferença entre célula normal e célula cancerígena apresentando oncogenes. ....	21
Figura 3 - Diagramação do processo de metástase da célula neoplásica.....	22
Figura 4 - Sistema renal e composição do rim. ....	29
Figura 5 - Localização das causas da IRA.....	31
Figura 6 - Mecanismo de reciprocidade entre o câncer e a IRA. ....	36

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Critérios de classificação da IRA de acordo com KDIGO. Fortaleza, CE, 2018. .....	32
Tabela 2 - Estadiamento da DRC. ....	35
Tabela 3 - Perfil sócio-demográfico de pacientes submetidos à quimioterapia sob análise da função renal no Hospital Universitário Walter Cantídio no período de 2012 a 2018. Fortaleza/CE, Brasil. 2018. ....	46
Tabela 4 - Perfil clínico e admissional de pacientes submetidos à quimioterapia sob análise da função renal no Hospital Universitário Walter Cantídio no período de 2012 a 2018. Fortaleza/CE, Brasil. 2018. ....	47
Tabela 5 - Influência do perfil sócio-demográfico na redução de CKD-EPI em pacientes submetidos à quimioterapia sob análise da função renal no Hospital Universitário Walter Cantídio no período de 2012 a 2018. Fortaleza/CE, Brasil. 2018. ....	50
Tabela 6 - Influência do perfil clínico e admissional na redução de CKD-EPI em pacientes submetidos à quimioterapia sob análise da função renal no Hospital Universitário Walter Cantídio no período de 2012 a 2018. Fortaleza/CE, Brasil. 2018. ....	51
Tabela 7 - Influência do perfil terapêutico na redução de CKD-EPI em pacientes submetidos à quimioterapia sob análise da função renal no Hospital Universitário Walter Cantídio no período de 2012 a 2018. Fortaleza/CE, Brasil. 2018. ....	54
Tabela 8 - Influência do perfil hematológico e bioquímico na redução de CKD-EPI em pacientes submetidos à quimioterapia sob análise da função renal no Hospital Universitário Walter Cantídio no período de 2012 a 2018. Fortaleza/CE, Brasil. 2018. ....	57
Tabela 9 - Análise multivariada dos fatores sociodemográficos e clínico admissionais modificadores da prevalência de CKD-EPI em pacientes submetidos à quimioterapia sob análise da função renal no Hospital Universitário Walter Cantídio no período de 2012 a 2018. ....	58
Tabela 10 - Análise multivariada das farmacoterapias modificadoras da prevalência de CKD-EPI em pacientes submetidos à quimioterapia sob análise da função renal no Hospital Universitário Walter Cantídio no período de 2012 a 2018. Fortaleza/CE, Brasil. 2018. ....	59
Tabela 11 - Análise multinível dos fatores independentemente associados ao aumento da prevalência de CKD-EPI em pacientes submetidos à quimioterapia sob análise da função	

renal no Hospital Universitário Walter Cantídio no período de 2012 a 2018. Fortaleza/CE,  
Brasil..... 60

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Perfil clínico e admissional de pacientes submetidos à quimioterapia sob análise da função renal no Hospital Universitário Walter Cantídio no período de 2012 a 2018. Fortaleza/CE, Brasil, 2018.....	50
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATRA	Ácido Transretinóico
CALGB	<i>Cancer and Leukemia Group B</i>
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
COMEPE	Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos
COP	Ciclofosfamida, Oncovin, Prednisona
CHCM	Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média
CHOP	Ciclofosfamida, Hidroxidorrubicina, Oncovin, Prednisona
CTH	Célula Tronco-Hematopoiética
DAC	Doenças do Aparelho Circulatório
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DECH	Doença Aguda do Enxerto Contra Hospedeiro
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
DRC	Doença Renal Crônica
FLAG	Fludarabina, ARA-C, Idarrubicina
GGT	Gama Glutamiltransferase
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
IMC	Índice de Massa Corporal
IRA	Injúria Renal Aguda
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
LDH	Lactato Desidrogenase
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
LH	Linfoma Hodgkin
LLA	Leucemia Linfóide Aguda
LLC	Leucemia Linfóide Crônica
LMA	Leucemia Mielóide Aguda
LMC	Leucemia Mielóide Crônica
LNH	Linfoma não Hodgkin
MM	Mieloma Múltiplo
MO	Medula Óssea
POMP	Procarbazina, Oncovin, Mecloretamina, Prednisona

QT	Quimioterapia
RDT	Radioterapia
RNA	Ácido Ribonucleico
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCTH	Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TGO	Transaminase Glutâmico Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmico Pirúvica
TLS	Síndrome de Lise Tumoral
TRS	Terapia Renal Substitutiva
UFC	Universidade Federal do Ceará
VDC	Vidaza, Dexametasona, Ciclofosfamida

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
2.1 Câncer .....	18
2.2 Fatores de risco para o câncer.....	18
2.3 Fisiopatologia do câncer .....	19
2.4 Neoplasias hematológicas.....	23
2.4.1 Leucemia.....	23
2.4.2 Linfoma.....	24
2.4.3 Mieloma Múltiplo .....	24
2.5 Tratamento do câncer.....	25
2.5.1 Radioterapia .....	25
2.5.2 Quimioterapia .....	26
2.5.3 Hormonioterapia .....	26
2.5.4 Imunoterapia .....	27
2.5.5 Transplante de células-tronco hematopoiéticas .....	27
2.6 Os Rins.....	28
2.6.1 Injúria Renal Aguda (IRA) .....	30
2.6.2 Fatores de risco para IRA .....	30
2.6.3 Sinais e sintomas da IRA .....	31
2.6.4 Diagnóstico da IRA .....	32
2.6.5 Classificação da IRA .....	32
2.6.6 Tratamento da IRA .....	33
2.6.7 Doença Renal Crônica (DRC) .....	34
2.6.8 Fatores de risco para a DRC .....	34
2.6.9 Classificação e sinais e sintomas da DRC .....	34
2.6.10 Diagnóstico da DRC .....	35
2.7 Alteração renal e Câncer.....	36
3 JUSTIFICATIVA .....	41
4 OBJETIVOS.....	42
5 MATERIAL E MÉTODO .....	43
6 RESULTADOS .....	46
7 DISCUSSÃO.....	61
8 CONCLUSÃO.....	72





## 1 INTRODUÇÃO

As Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) são bastante prevalentes em todo mundo. A alteração do perfil demográfico brasileiro acarretou na redução das doenças infectocontagiosas e aumento das enfermidades crônico-degenerativas, hoje o maior dos problemas de enfermidades e mortes da população (FACINA, 2014).

O elevado índice de DCNT produz grande repercussão econômica para a pessoa, família, coletividade e induz onerosos gastos ao Sistema Único de Saúde (SUS). Além das mortes precoces, existe também uma redução da qualidade de vida através de limitações. Essas enfermidades causaram 63% dos óbitos em nível mundial e nos países em desenvolvimento cerca de 80% em 2008. Dentre esses falecimentos, as Doenças do Aparelho Circulatório (DAC), o câncer, o Diabetes Mellitus (DM) e doenças do aparelho respiratório se sobressaem (BRASIL, 2011).

No Brasil, essas doenças também ocasionaram grande impacto, sendo responsáveis por 540 óbitos por 100 mil habitantes. As taxas de mortalidade por DM e câncer se destacam em relação às outras enfermidades, fazendo-se autores de 48% das mortes no ano de 2009 (SCHMIDT et al., 2011; INCA, 2015).

O câncer caracteriza-se pelo crescimento acelerado, desordenado e incontrolado das células gerando exemplares defeituosos, essa modificação do comportamento celular ocorre devido as alterações genéticas que podem ser hereditárias ou adquiridas. As células anormais acarretam consequências ao organismo e possuem como principais característica a capacidade de penetrar em outras estruturas orgânicas através da metástase (INCA, 2012).

Considera-se o câncer um grave problema de saúde pública no Brasil que se manifesta ao longo dos anos, em várias etapas. Quando o potencial de malignidade é detectado antes da modificação celular, principalmente na fase inicial da doença, o tratamento pode ser muito mais eficaz e com altos índices de cura. Diante disso, a importância da prevenção e do controle precoce do câncer, evitando mortes prematuras e desnecessárias (FACINA, 2014).

A taxa de internação hospitalar associada às neoplasias tem se acentuado, crescendo de 229/100 mil em 2000 para 301/100 mil em 2009. O Brasil apresenta alta incidência de câncer de mama similar ao encontrado nos países desenvolvidos, e o câncer

de esôfago e colo de útero também se elevam. Para os anos de 2016 e 2017 estima-se uma incidência cerca de 600.000 mil (SCHMIDT et al., 2011; INCA, 2015).

Dentre os tipos de cânceres hematológicos mais comuns estão as leucemias, linfomas e mieloma múltiplo que essas neoplasias acometem cerca de 22.780 mil pessoas ao ano sendo mais incidentes em homens que nas mulheres. Dentre eles o mais frequente é o linfoma não Hodgkin apresentando 10.240 mil casos, logo seguido pelas leucemias com 10.070 mil casos (BRASIL, 2016).

As opções de plano terapêutico antineoplásico consistem em: Quimioterapia (QT), Radioterapia (RDT), terapia genética, terapia farmacológica e ressecção cirúrgica. Para realizar a escolha da intervenção deve-se levar em consideração alguns fatores como o tipo de tumor, localização, estágio e quadro clínico do paciente. O tratamento geralmente é constituído pela combinação das modalidades sendo, em poucos casos, utilizado apenas uma possibilidade terapêutica (DEVITA JR; VINCENT; ROSENBERG, 2011).

Há também um tratamento específico para as neoplasias hematológicas: o Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH). Essa modalidade promove a reversão do quadro de adoecimento sendo efetivada quando o tratamento convencional é insatisfatório. O TCTH é dividido de acordo com a origem das células-tronco em autólogo, alogênico aparentado ou não aparentado, singênico e haploidêntico (DE LA MORENA; GATTI, 2011).

A QT é uma intervenção sistêmica preferencial para o tratamento de neoplasias hematológicas que emprega o uso de medicações divididas em: hormonioterápicos, bioterápicos, imunoterápicos, alvoterápicos e quimioterápicos. São administrados constantemente ou em períodos estabelecidos por via endovenosa, oral, subcutânea, intramuscular, tópica ou intratecal (ANDRADE; SAWADA; BARICHELLO, 2013; BRASIL, 2016).

A toxicidade das modalidades terapêuticas, principalmente a QT, afetam os rins por serem a via de eliminação preferencial dos quimioterápicos. As drogas nefrotóxicas causam lesões renais que podem ser em decorrência do retardo ou interrupção do tratamento, ou pelo excesso de quimioterápico e sua dificuldade de remoção do organismo (COHEN et al, 2015).

A Injúria Renal Aguda (IRA) é definida pela minimização abrupta e reversível da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) persistindo por horas ou dias e caso o problema de base não seja solucionado, pode evoluir para a Doença Renal Crônica (DRC). A DRC é a perda progressiva e definitiva da TFG por um tempo maior que três meses. Essas enfermidades caracterizam-se pela incapacidade do rim em desempenhar, momentaneamente ou permanentemente, suas funções básicas acarretando aumento da concentração de catabólitos e produtos tóxicos ou desequilíbrio hidroeletrólítico, sendo necessária a instalação de uma Terapia Renal Substitutiva (TRS) (GUYTON, 2011; LI; BURDMANN; MEHTA, 2013; BOIM; SCHOR, 2017).

Em um estudo multinacional constatou-se que 57,3% dos pacientes internados apresentaram IRA e, quando associado a idade acima de 55 anos, hipertensão arterial, medicações nefrotóxicas e sepse, essa taxa elevou-se para 62,9% (HULSE; DAVIES, 2015). Para DRC essa taxa fica em aproximadamente 15% em pessoas até 65 anos e a partir dessa idade, esse número atinge os 60% (HOERGER et al., 2015).

No Brasil, a média é compatível com a apresentada mundialmente na qual há a incidência de 53,2% de enfermos apresentando IRA não dialítica (não possui indicação de TRS) e 12,4% com IRA dialítica além de apresentar uma taxa de mortalidade de 52%. Já a DRC possui uma prevalência de 503 pessoas por milhão (SESSO et al, 2014a; PERES; WANDEUR; MATSUO, 2015).

Associado ao câncer, o acometimento renal evidencia-se com uma incidência de 18% apenas no primeiro ano de diagnóstico revelando acometer mais essa população de enfermos quando comparado à população em geral, que é de aproximadamente 1.000 por ano. Após cinco anos do diagnóstico, essa taxa intensifica-se para 43% em pacientes com tumores sólidos e em metástases ósseas (ARELLANO et al, 2015; COHEN et al, 2015).

Nos linfomas a alteração renal atinge cerca de 33%, na leucemia mieloide, na síndrome mielodisplásica esse número é de 36%, no mieloma múltiplo acontece em cerca de 30 a 40% dos enfermos, sendo que, durante a progressão da doença esse índice aumenta para 50% (LAHOTI et al., 2010; DIMOPOULOS et al., 2010; CHRISTIANSEN et al., 2011; HEHER et al., 2013; ZENG et al., 2014).

Uma vez instalada, a disfuncionalidade renal ocasiona a quebra da homeostasia acarretando o aparecimento de edema, hipertensão arterial sistêmica, acúmulo de cloreto de sódio, hipercalemia, hiponatremia, hipofosfatemia, anemia, alteração na coagulação, supressão do sistema imunológico, acidose metabólica e, em sua decorrência, a hiperventilação pulmonar como mecanismo compensatório, azotemia e encefalopatia urêmica (GUYTON, 2011; GARCIA; HITO; ARIZA, 2013).

Apesar dos avanços terapêuticos, pacientes com cânceres hematológicos são mais vulneráveis às alterações renais, em especial a IRA, quando contraposto a enfermos com outros tipos de neoplasias malignas, além de apresentarem piores prognósticos (LAMEIRE; VAN; VANHOLDER, 2008; CHUVA et al., 2016).

## **2 REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 Câncer**

O câncer é um desarranjo genético em consequência de mutações ocorridas no Ácido Desoxirribonucleico (DNA) que podem ser de fatores intrínsecos ou extrínsecos. Essas transformações modificam a expressão ou a funcionalidade dos genes necessários para o crescimento, sobrevivência e prolongamento da vida (ROBBINS, 2013).

As células cancerígenas se diferenciam das normais em alguns pontos como: capacidade de proliferação acelerada e incontrolável até sem a presença dos estímulos, mecanismos de escape da morte celular, alterações nos cromossomos, ausência da capacidade adesiva da membrana plasmática possibilitando a metástase, falta da habilidade em diferenciar-se e indução da angiogênese que é a capacidade de estimular a produção de novos vasos sanguíneos (BELIZÁRIO, 2002).

### **2.2 Fatores de risco para o câncer**

O câncer é uma enfermidade que depende, além de fatores genéticos, de estímulos externos para o seu surgimento e desenvolvimento. As lesões ambientais, podem ser tanto químicas ou físicas e afetam diretamente o DNA ocasionando mutações e consequentemente elevando as chances do aparecimento do câncer. Esses agentes motivadores são conhecidos como carcinógenos (SCHMITT, 2009; PARHAM, 2011).

Os motivos que contribuem para o desenvolvimento do câncer são divididos em causas internas e externas. As fontes internas ou não modificáveis, como hereditariedade, idade, fatores étnicos, hormônios, estado do sistema imunológico, exercem uma contribuição essencial na geração do tumor, porém são escassos os casos onde somente esses fatores causam o câncer. Os fatores externos ou modificáveis são referentes aos riscos ambientais que estão presentes em cerca de 90% dos casos de câncer e englobam a irradiação, vírus, estilo de vida, exposição a compostos químicos, uso do cigarro e de bebida alcoólica, alimentação inadequada, obesidade, poluição do ambiente, fator socioeconômico e hábito sexual de risco. Existe a possibilidade de eliminar esses fatores e para que isso ocorra é necessária uma alteração comportamental (INCA, 2017).

Os impactos de diversos agentes carcinogênicos são acumulativos sendo responsáveis pela iniciação, promoção, progressão do câncer. O processo de

carcinogênese é estabelecida de acordo com o tipo de agente, interação de vários tipos, frequência e período de tempo. Os fatores cancerígenos podem ser divididos em: agente oncogênico (causa diretamente a lesão desenvolvendo o câncer), oncopromotor (atua na célula já iniciada) e o agente oncoacelerador (intensificam a multiplicação das células defeituosas) (INCA, 2008; SCHMITT, 2009).

### **2.3 Fisiopatologia do câncer**

Durante o percurso da vida, ocorrem milhares de multiplicações celulares com o intuito de preservar a plenitude do organismo incluindo: reposição de células, restauração de tecidos lesados, ativação e manutenção do sistema imunológico. Para todo esse funcionamento, necessita-se de controle dessas ações a fim de manter a homeostase. Se acontece alguma lesão no DNA durante o processo, há meios que impossibilitam sua sobrevivência e divisão (WHO, 2010; PARHAM, 2011).

O DNA é exposto a danos que podem passar pelos mecanismos de reparo. Para a formação do câncer é importante que ocorra acúmulo de mutações gênicas que controlem os mecanismos de divisão celular e adaptação. Quando isso se realiza, existe a multiplicação das células defeituosas que modificam a normalidade do local onde encontra-se situada, causando a doença (SCHMITT, 2009).

O processo de carcinogênese começa com a indução de modificações mutagênicas e não-mutagênicas, transformação epigenética ou alteração espontânea. Essas ocorrências envolvem danos oxidativos, defeitos no funcionamento da polimerase e das recombinases, diminuição e reorganização dos cromossomos, além de escape da vigilância imunológica. O tempo dessa etapa é indefinível podendo requerer muito tempo para o surgimento do tumor e com a possibilidade de ser interrompido durante o processo (INCA, 2008).

O ciclo celular é o somatório de fase que a célula passa para poder se dividir. Classifica-se em dois momentos: interfase e mitose. A interfase é o período no qual o DNA encontra-se em funcionamento, subdividida em G<sub>1</sub>, S e G<sub>2</sub>, gerando o material necessário para a síntese proteica, crescimento celular e duplicação de material genético para a divisão celular (AMABIS; MARTHO, 2015).

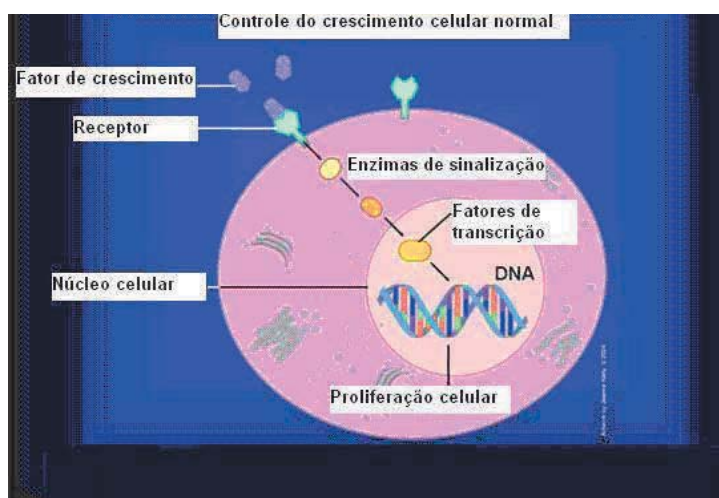
A fase G<sub>1</sub> acontece após o final de um ciclo e início do outro. A célula produz, nessa fase, Ácido Ribonucleico (RNA), proteínas e reajusta o volume celular que foi diminuído à metade durante a mitose. Na fase S tem-se a síntese e multiplicação do DNA

e é nessa etapa que há uma maior susceptibilidade a erros que, se não forem resolvidos, promoverão uma propagação defeituosa do DNA. A fase  $G_2$  precede a mitose e finaliza a síntese de DNA (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013; AMABIS; MARTHO, 2015).

A ocorrência de erros genéticos acontecem, preferencialmente, nos genes responsáveis pelo controle do crescimento, diferenciação e multiplicação da célula sendo conhecidos, principalmente, como: os proto-oncogenes, anti-oncogenes ou genes supressores de tumor (BUTEL, 2000).

Os proto-oncogenes são genes responsáveis pelo estímulo da proliferação e diferenciação normal das células. Eles controlam os fatores de crescimento, receptores, enzimas sinalizadoras e os fatores de transcrição envolvidos no desenvolvimento normal. Os fatores de crescimento se acoplam com seus receptores presentes na membrana celular e acionam as enzimas de sinalização que, por sua vez, ativam os fatores de transcrição do núcleo resultando na estimulação da proliferação celular (PARHAM, 2011; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013) (FIGURA 1).

Figura 1- Processo de interação entre os proto-oncogenes e o crescimento celular normal.



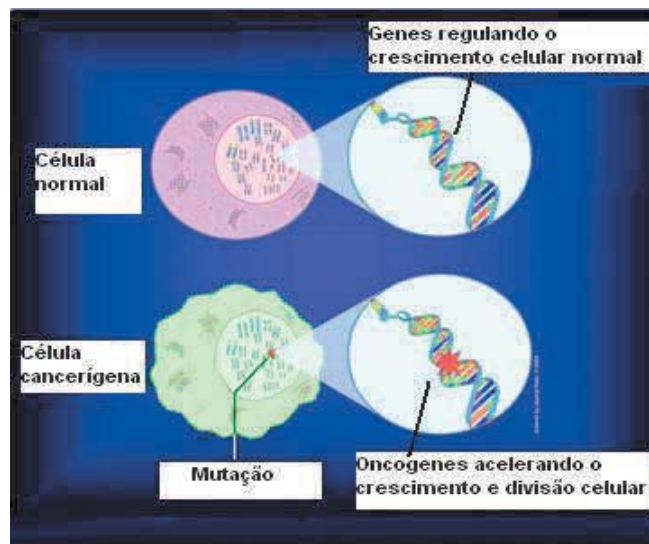
Fonte: SCHMITT, 2009.

Se por algum motivo os proto-oncogenes forem ativados de forma errônea e no momento inapropriado, esses genes passam a apresentar elevado potencial estimulador à neoplasia e são conhecidos como oncogenes. Esse erro é provocado por alterações genéticas (mutação na sequência ou da posição das bases do DNA, amplificação dos



genes ou deleção) na presença do gene promotor ativo (BUTEL, 2000; INCA, 2008) (FIGURA 2).

Figura 2- Diferença entre célula normal e célula cancerígena apresentando oncogenes.

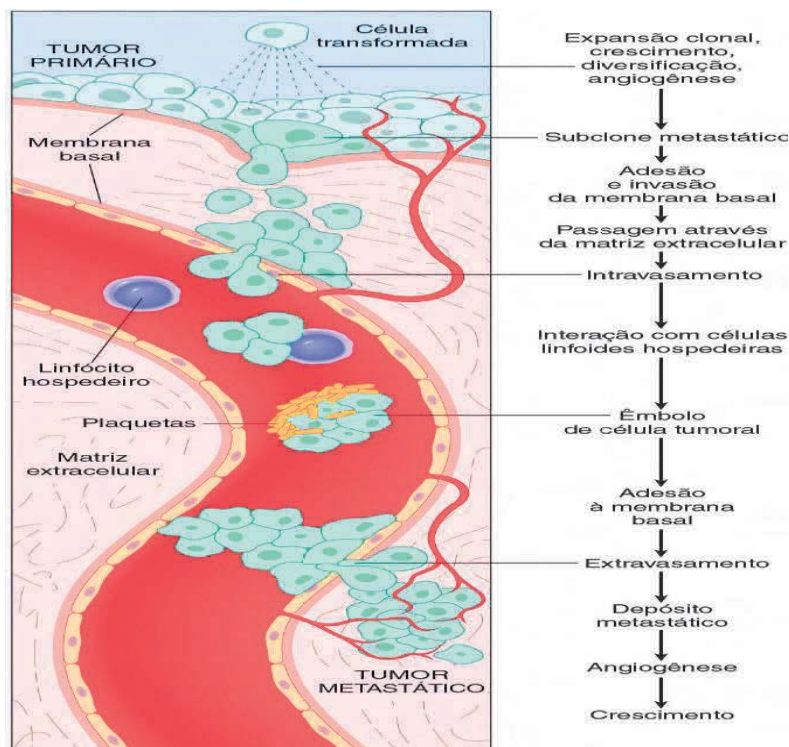


Fonte: SCHMITT, 2009.

Os genes supressores de tumor são genes que impossibilitam a proliferação de células defeituosas por meio da síntese de proteínas. Esses genes participam da via de sinalização dentro da célula e possibilitam o recebimento e processamento de estímulos externos. Quando há a metilação ou a perda desse gene, as células ficam sujeitas a apresentarem características neoplásicas. O gene p53, da classe dos genes supressores de tumor, é importante nos humanos devido a sua capacidade se expressar em resposta a modificação no DNA com o intuito de induzir a apoptose. (LI et al, 2009a; PARHAM, 2011).

Após a célula passar pela etapa de iniciação (exposição multifatorial que gera modificações no DNA) e da promoção a célula progride para a fase de progressão. Consiste no aumento do volume tumoral, desprendimento e migração das células neoplásicas, por meio da circulação linfática ou sanguínea, para invadir outros tecidos (POLLOCK et al., 2006) (FIGURA 3).

Figura 3 - Diagramação do processo de metástase da célula neoplásica.



Fonte: ROBBINS, 2013.

A iniciação é a primeira etapa da carcinogênese onde as células sofrem ações de agentes induzindo as modificações. Ainda não é possível detectar o tumor clinicamente. O processo de mutação do DNA provoca a ativação dos oncogenes e/ou a inativação dos genes supressores de tumor (SCHMITT, 2009).

A promoção ocorre quando a célula iniciada é transformada lenta e gradualmente em maligna. Isso é em decorrência de profunda e frequente exposição ao agente cancerígeno e/ou promotor. Se esse contato for interrompido irá suspender o processo de modificação celular (SCHMITT, 2009).

A fase de progressão é caracterizada pela proliferação descontrolada, capacidade de invadir e realizar metástase. Nesse etapa é que ocorre a instalação do câncer propriamente dito e o surgimento de manifestações clínicas (INCA, 2008; ROBBINS, 2013).

## 2.4 Neoplasias hematológicas

### 2.4.1 Leucemia

A leucemia é uma enfermidade maligna que acomete os glóbulos brancos, podendo ser classificada segundo a forma (aguda ou crônica) e de acordo com a linhagem afetada (mielóide ou linfóide). Caracteriza-se por uma concentração de células jovens defeituosas na Medula Óssea (MO) substituindo as células viáveis (GIBSON, 2013).

A Leucemia Mielóide Aguda (LMA) atinge as células pluripotentes em todos os seus estágios de desenvolvimento fazendo com que elas percam a capacidade de diferenciação sem modificar potencial de proliferação. A LMA ocorre com uma maior frequência na população adulta (ABRALE, 2011).

Os sinais e sintomas mais comuns são: episódios de febre, infecção grave, neutropenia, fraqueza, fadiga, anemia, palidez, mucosas hipocoradas, presença de petéquias, equimose e/ou hematoma, trombocitopenia, hemorragia, dor generalizada e óssea, hepatoesplenomegalia, hiperplasia de gengiva, cefaleia, náuseas e vômitos (ABRALE, 2015).

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) consiste na proliferação maligna de células mielóides maduras e se diferencia dos outros tipos de leucemia por conta da presença de uma anomalia genética, cromossomo Philadelphia. A LMC ocorre em pessoas com idade superior a 50 anos. Os principais sintomas são anemia, fraqueza, cansaço, desconforto abdominal em região esquerda, esplenomegalia, sudorese, anorexia, febre alta, edema abdominal (GIBSON, 2013; ABRALE, 2015).

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é definida pela expansão clonal de células linfóides imaturas, linfoblastos, comprometendo a função medular, infiltração das células nos órgãos linfóides e em outras regiões extramedulares. É mais comum em crianças e adolescentes com grandes chances de cura. Seus sinais e sintomas são: anemia, leucopenia, plaquetopenia, cansaço, sonolência, palidez, equimose, hematoma, petéquias, suscetibilidade a infecções, febre intermitente, artralgia, linfadenomegalia, hepatoesplenomegalia (NARAYNAN; SHAMI, 2012; ABRALE, 2015).

A Leucemia Linfóide Crônica (LLC) é estabelecida como a proliferação defeituosa dos linfócitos B. Ocorre frequentemente em pessoas com idade avançada e não é vista em crianças ou em adultos com faixa etária até os 45 anos. Na LLC, como todo

câncer as células filhas são originadas de um clone maligno, o qual acarretará complicações para o organismo. De início esta enfermidade não apresenta sintomas e quando surge são geralmente fadiga, vertigens, sudorese intensa, febre, linfadenomegalia, esplenomegalia, anorexia, dispnéia (SOUSA, 2013; ABRALE, 2015).

#### **2.4.2 Linfoma**

Os linfomas são neoplasias malignas sólidas que afetam as células que compõe o sistema linfático, especificamente os linfócitos. Essa enfermidade origina-se a partir de uma modificação do DNA dos linfócitos e estimula proliferação descontrolada dessas células culminando em tumores nos nódulos linfáticos podendo disseminar-se para o resto do corpo (SOUSA, 2013).

O aparecimento dessa doença pode ocorrer em qualquer órgão linfoide que compõe o corpo, comprometendo os linfonodos periféricos e/ou profundos, como também a medula óssea. Os linfomas são divididos em Linfoma Hodgkin (LH) e não Hodgkin (LNH) (ABRALE, 2015).

O LH é uma neoplasia que ocorre nos linfonodos e é estabelecida por meio de uma expansão clonal descontrolada, geralmente de linfócitos B, originando células filhas defeituosas. A particularidade do LH é a presença das células de Reed-Sternberg que é uma célula tumoral de grande tamanho. Os linfonodos acometidos são indolores e firmes, porém não apresentam endurecimento. Pode manifestar também dispnéia, prurido, dor localizada, tosse, derrame pulmonar, dor abdominal, esplenomegalia, adenopatia retroperitoneal, febre, fadiga, sudorese noturna, anorexia (INCA, 2008; SOUSA, 2013; ABRALE, 2015).

O LNH é composto por subtipos e possuem maior incidência na população masculina. É caracterizado pela proliferação descontrolado das células do sistema imunológico, linfócitos T ou B, acarretando no surgimento do tumor. Os sintomas iniciais são imperceptíveis dificultando a seu diagnóstico precoce e só começam a se manifestar em estágios mais avançados da doença (SOUSA, 2013; ABRALE, 2015).

#### **2.4.3 Mieloma Múltiplo**

O Mieloma Múltiplo (MM) é conceituado como uma neoplasia que afeta os plasmócitos favorecendo o acúmulo anormal dessas células interrompendo a

funcionalidade medular portanto atingindo a formação e liberação de globulinas na corrente sanguínea (ANGTUACO et al, 2014).

O MM atinge pessoas acima de 60 anos e ocorre por uma mutação dos plasmócitos. Os sinais e sintomas são: cansaço, anorexia, dor nas costas, fraturas espontâneas. Há uma dificuldade em estabelecer o diagnóstico devido os sintomas serem comuns para a faixa etária (ABRALE, 2015).

## **2.5 Tratamento do câncer**

As terapias antineoplásicas são divididas em: cirurgia, quimioterapia, radioterapia, iodoterapia, hormonioterapia, imunoterapia, terapia alvo dirigida, transplante de células-tronco hematopoéticas. A efetividade do tratamento que tenha impacto na redução da mortalidade depende principalmente do diagnóstico precoce e do melhoramento das técnicas abordadas em cada tratamento (INCA, 2008; SANTOS JR., 2011).

A escolha pelo plano terapêutico deve ser tomada por uma equipe médica sempre respeitando a vontade do paciente e analisando o estadiamento e o tipo do câncer, riscos e benefícios de cada opção de tratamento, faixa etária e preferências (ACS, 2015).

### **2.5.1 Radioterapia**

A RDT é uma modalidade que emprega radiações ionizantes de elevada energia gerada por um acelerador linear ou de elementos radioativos. A RDT tem o intuito de causar a perda de clonogenicidade das células neoplásicas sem danificar o tecido saudável. Pode ser aplicada no local ou loco-regional, após a cirurgia para dizimar com as células neoplásicas remanescentes ou para amenizar os sintomas em cânceres avançados. Utilizam-se equipamentos e técnicas variadas para irradiar o local previamente demarcado (INCA, 2008; SILVA, 2013; ACS, 2015; INCA, 2015).

O seu mecanismo de ação faz com que a divisão celular não ocorra por meio de modificação do material genético eliminando a capacidade de proliferação da célula neoplásica. Classifica-se em dois tipos de terapias aplicadas: braquiterapia e teleterapia. A primeira opção é realizada situando a radiação no local ou próximo ao alvo e são utilizadas, frequentemente, em tratamento para neoplasia ginecológica e oral (ACS, 2015).

A teleterapia ou radioterapia externa se dá por meio da administração de radiação oriunda de uma fonte posicionada a uma certa distância do paciente e sem haver necessidade de hospitalização ou intervenção no cotidiano do enfermo. São usados aceleradores lineares ou aparelhos de cobalto (DEVITA JR; VINCENT; ROSENBERG, 2011; MARTA et al, 2012).

### **2.5.2 Quimioterapia**

A QT baseia-se na aplicação de drogas isoladas ou em conjunto com o objetivo de eliminar o crescimento celular (citostático), ou impedir a multiplicação descontrolada (citotóxico), sendo capaz de produzir efeitos tóxicos por razão da falta de seletividade celular (NEWMAN, 2010).

A QT possui algumas finalidades: paliativa (age apenas para melhorar a qualidade de vida do paciente), controle temporário (tem o mesmo intuito da paliativa, porém pode ser realizada em mais de um ciclo), prévia (é utilizada para a diminuição do câncer em estado muito evoluído, difíceis ou não para retirada), adjuvante ou profilática (mais aplicada em períodos pós cirurgia no qual não existe evidência de tumor), curativa (propósito de eliminar a neoplasia) (HOFF et al, 2013).

A dose de aplicação é estabelecida de acordo com a superfície corporal de cada paciente. O cálculo é realizado com os dados de altura e peso sendo expresso em metro quadrado. A partir disso, multiplica-se o resultado com a dose básica do quimioterápico desejado finalizando no quantitativo ideal para o doente. Porém, não é possível aplicar esse cálculo para todos os quimioterápicos devido a existência de algumas drogas em dosagem única (BRASIL, 2016).

A administração de várias doses em intervalos estabelecidos de QT é conhecido como ciclos. Eles podem ser diários, semanal, quinzenal ou em períodos maiores (BRASIL, 2016). Os quimioterápicos são classificados como teratogênicos, carcinogênicos e mutagênicos devido a capacidade de modificação no ciclo celular e na parte genética podendo induzir outras neoplasias (INCA, 2014).

### **2.5.3 Hormonioterapia**

A hormonioterapia é um subtipo da QT que utiliza substâncias similares ou inibitórias de hormônios na terapêutica em tumores dependentes destes. É um tratamento

com característica de ser de longa duração podendo ser administrado diariamente ou em ciclos. São mais indicados para câncer de mama e de próstata (BRASIL, 2016).

Existem duas classes de medicações que compõe a hormonioterapia que são: moduladores seletivos do receptor de estrogênio (tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, entre outros) e os inibidores de aromatase (anastrozol, o letrozol e o exemestano) (LUCARELLI; MARTINS; FORATTINI, 2013).

#### **2.5.4 Imunoterapia**

A imunoterapia impulsiona o funcionamento do sistema imunológico por meio da aplicação de substâncias que alteram a resposta imune. Essas substâncias podem ser vacinas, infusão de linfócitos T ou citocinas. O mecanismo de ação pode ser ativo ou passivo e inclui estimulação da resposta antitumoral por mais células efetoras. Existem também terapias que atingem especificamente um local, sendo necessário o conhecimento acerca da neoplasia presente agindo na inibição da proliferação e metástase tumoral (PARHAM, 2011; ROITT; BROSTOFF; MALE, 2014; SCHOENFELD, 2015; ISHII; TANAKA; MASUYAMA, 2015).

A bioterapia ou imunoterapia utiliza drogas que tem como mecanismo de ação a estimulação do sistema imunológico melhorando a sua efetividade. Podem ser aplicados em melanomas, leucemia mielóide crônica, neoplasia renal, câncer de colo do útero, neoplasia de cabeça e pescoço, entre outros (BRASIL, 2016).

O intuito da imunoterapia é facilitar a ação do sistema imunológico a identificar as células neoplásicas como invasores, incentivar a resposta das células imunológicas e suprimir os sinais de inibição desencadeados pelos tumores que favorece a sua sobrevivência (YOON, 2014).

#### **2.5.5 Transplante de células-tronco hematopoiéticas**

O TCTH consiste em substituir as células-tronco defeituosa da Medula Óssea (MO) por células-tronco saudáveis com o objetivo de retomar a funcionalidade medular e imunológica, ou seja, reinstaurar, por meio das células novas, a qualidade e quantidade da hematopoese e de outros elementos não hematopoéticos (VOLTARELLI; PASQUINI; ORTEGA, 2010; LI; SYKES, 2012).

A fonte de Células-Tronco Hematopoéticas (CTHs) podem ser da MO, de sangue periférico, sangue do cordão umbilical e placentário. Com isso, a categorização do TCTH



é conforme o tipo de doador e pode ser dividida em: singênico (CTHs são de um irmão gêmeo geneticamente idêntico), autólogo ou autogênico (células do próprio enfermo anteriormente coletadas, armazenadas e reinfundidas), alogênico (CTHs origina-se do doador que pode ser aparentado ou não aparentado com HLA (human leukocyte antigen) compatível), haploidêntico (CTHs são de doador aparentado que o haplótipo é 50% compatível) (SOUZA; MARQUES JÚNIOR; BOUZAS, 2010; WINGARD et al., 2011; LI; SYKES, 2012; SUREDA et al., 2015).

O transplante é considerado um tratamento de risco em consequência das complicações que podem se desenvolver e favorecer a morbimortalidade, apesar disso é utilizado em inúmeras enfermidades. Dentre elas, estão os linfomas, leucemias e mielomas (SUREDA et al., 2015).

O TCHT é separado em três etapas: o condicionamento (baseia-se em eliminar a doença de base e provocar uma imunossupressão a fim de facilitar o transplante. Nessa fase é feita uma aplicação de doses elevadas de quimioterápicos em conjunto ou não com radioterapia), a infusão das células: ocorre após o condicionamento e é realizada pela via endovenosa, porém essa etapa é relacionada a fonte de CTHs e da compatibilidade; e a aplasia medular (é um período crítico, com duração de 2 a 3 semanas, no qual há um risco aumentado de infecções, sangramentos e anemia) (CASTRO JR; GREGIANIN; BRUNETTO, 2001; INCA, 2008; SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA, 2012)

## **2.6 Os Rins**

O sistema urinário é composto por dois rins, dois ureteres, bexiga e a uretra estando encarregado pela filtração sanguínea, reabsorção, excreção de catabólitos e formação da urina. Os rins são órgãos relativamente leves, pesando entre 120 a 170 gramas, com localização retroperitoneal, sendo o rim direito posicionado um pouco mais abaixo quando comparado com o esquerdo, devido a presença do fígado (GUYTON, 2011).

Os rins filtram, em média, 180 litros de sangue ao dia, fabricando de 1,2 a 1,8 litros de urina deixando evidente que há controle do volume de líquido corporal e que a maioria dos fluidos é reabsorvido, retornando para a circulação. Outra função é a regulação dos níveis de substâncias essenciais para o organismo como: sódio, cloreto, potássio, bicarbonato, fosfatos, glicose e aminoácidos. Auxiliam também na manutenção

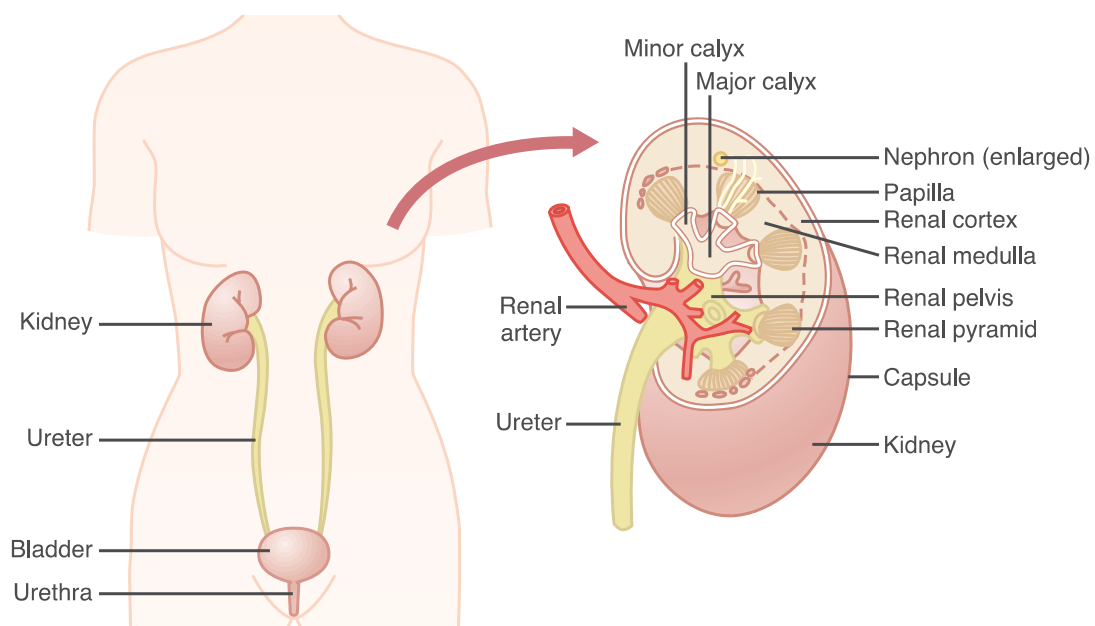


em níveis normais do pH além de excretar escórias e produtos nocivos (amônia, uréia, ácido úrico e creatinina) provindos do metabolismo (ÉVORA; GARCIA, 2008; GUYTON, 2011).

Algumas outras funções dos rins são: mecanismo de controle da pressão arterial pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona, regulação da mineralização óssea por meio do metabolismo de vitamina D e produção de eritropoietina para a formação dos eritrócitos (FIACCADORI; REGOLISTI; MAGGIORI, 2013).

Internamente, os rins são compostos pelo córtex, medula e pelve renal. O córtex se situa na região periférica estando em contato com a artéria e veia renal. A medula fica localizada na parte central do órgão sendo formada pelas pirâmides renais que se separam pelas colunas renais. A ponta da pirâmide é conhecido como papila renal e se conecta com o cálice renal. Esse último, a medida que se aproxima da pelve, se transforma em cálice maior e encaminha a urina produzida para a pelve que se conecta diretamente com o ureter (GUYTON, 2011) (FIGURA 4).

Figura 4 - Sistema renal e composição do rim.



Fonte: GUYTON, 2011.

A unidade funcional do rim que exerce a finalidade do órgão é o néfron. Cerca de um milhão de néfrons compõe o rim e se encontram entre o córtex e a medula renal. O néfron é integrado pelo corpúsculo renal (que inclui cápsula de Bowman e glomérulo) e

os túbulos renais divididos em: túbulo contorcido proximal, alça de Henle, túbulo contorcido distal e ductos coletores. O glomérulo faz o processo de filtração do sangue e esse filtrado é parcialmente reabsorvido ao passar pelo túbulo renal. A reabsorção é efetiva para a água, eletrólitos, aminoácidos e glicose. Nos ductos coletores acontece a concentração ou diluição da urina por meio da produção de hormônios que medeiam uma melhor reabsorção de água e eletrólitos. O resultado desse processo é a formação de urina que é composta por água (95%), ureia, creatinina, ácido úrico, eletrólitos, vitaminas, entre outros compostos (GUYTON, 2011; BRUNNER; SUDDARTH, 2011).

### **2.6.1 Injúria Renal Aguda (IRA)**

A IRA é determinada pela redução súbita da TFG ocasionando a incapacidade dos rins para realizar suas atividades temporariamente. Em consequência disso há diminuição do volume urinário, concentração de ácidos metabólicos e elevação dos níveis de potássio, fosfato, ureia e creatinina, entre outros. Conforme dados epidemiológicos, sua incidência tem sido progressiva (BELLOMO; KELLUM; RONCO, 2012; HSU et al, 2013).

Possui apresentação superficial ou grave, podendo evoluir para cura ou até mesmo perda integral da função renal. Há variação da gravidade e das causas. Em vista disso, efeitos em múltiplos sistemas de classificações envolvendo diagnósticos assim como a terapêutica são identificados (CASE et al., 2013).

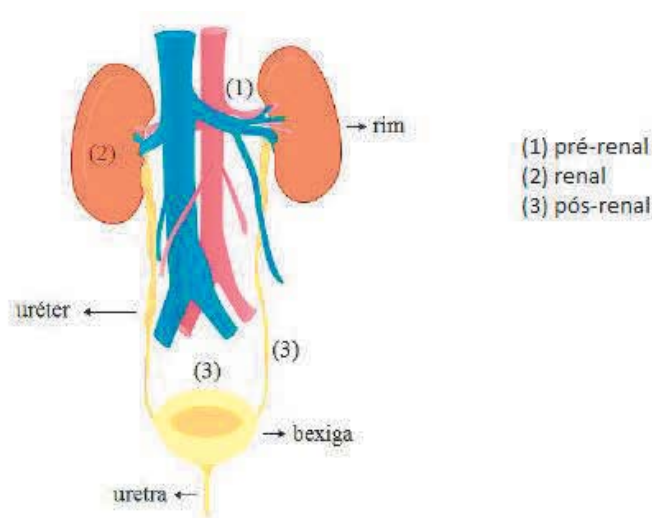
### **2.6.2 Fatores de risco para IRA**

A classificação dos fatores de risco para a IRA é estabelecida de acordo com a exposição e suscetibilidade. As fontes de exposição são a sepse, choque circulatório, queimaduras, traumas, cirurgia cardíaca ou de grande porte, medicamentos nefrotóxicos, uso de contraste, envenenamento por animais peçonhentos e plantas. As condições de suscetibilidade são perda de volume, desidratação, idade avançada, sexo feminino, etnia negra, DRC, doenças crônicas, câncer e anemia (DIRKES, 2011).

A IRA é classificada de acordo com a clínica sendo categorizada como: pré-renal, renal e pós-renal. Na pré-renal tem-se a redução do fluxo sanguíneo que dar suporte aos rins podendo ser ocasionado por hipotensão arterial, sepse, infecções sistêmicas, hipovolemia, queda do volume intravascular, cardiopatia, vasodilatação periférica. As causas renais são todas as enfermidades que afetam diretamente o rim como: problemas

no parênquima e vasos, glomerulonefrite, infecção, infiltrações, necrose tubular aguda, glomerulopatias, nefrite intersticial aguda, agentes nefrotóxicos (antibióticos, citotóxicos, metais pesados, anti-inflamatórios, entre outros). A pós-renal acomete 4% dos enfermo e é originada por fatores que atingem a porção inferior ao rim como: obstrução do trato urinário por cálculos renais, traumas, coágulos, neoplasias e fibrose retroperitoneal (KDIGO, 2012; GARCÍA; ARIZA; HITO, 2013; RICHARDSON; WHATMORE, 2015) (FIGURA 5).

Figura 5 - Localização das causas da IRA.



Fonte: Adaptado de SANTOS, 2016.

### 2.6.3 Sinais e sintomas da IRA

Os sinais e sintomas surgem e progridem de acordo com a funcionalidade do rim. Inicialmente quase não há presença de sintomas e na medida do agravamento da injúria ocorre o aparecimento de torpor mental, letargia, confusão mental, agitação, psicose, hiperreflexia, déficit neurológico focal, prurido (MURUGAM; KELLUM, 2011).

Existe a possibilidade de manifestação da acidose metabólica, associada ou não a uremia, como consequência da ampla liberação de hidrogênio e redução da produção de bicarbonato pelos rins. Quando instalado esse quadro clínico, há um mecanismo de compensação realizado pelos pulmões como a hiperventilação (MURUGAM; KELLUM, 2011).

As modificações hematológicas também são complicações presentes na IRA e aparecem como: anemia (pode haver hemólise, diminuição do tempo de vida dos eritrócitos, hemorragias, redução da produção de eritropoietina), depleção do sistema imunológico favorecendo infecções oportunistas e graves problemas de coagulação (alteração da função das plaquetas) (GARCÍA; HITO; ARIZA, 2013).

#### 2.6.4 Diagnóstico da IRA

A fim de reduzir o risco de complicações e recuperar a função do rim, sua detecção deve ser precoce. Os exames utilizados são as bioquímicas do plasma e da urina. Na bioquímica do sangue nesse caso ocorre: aumento nos níveis de ureia, creatinina e potássio séricos, redução dos níveis de bicarbonato, hemoglobina, hematócrito e diminuição do potencial hidrogeniônica no sangue (FERMI, 2010; NUNES et al, 2010).

Já ao se averiguar a urina pode-se encontrar sedimento urinário com ou sem células, formação de cilindros hialinos, hematúria e/ou piúria, proteinúria e densidade diminuída (FERMI, 2010; NUNES et al, 2010). Também são úteis exames de imagem, como: radiografia de abdome, ultrassonografia, tomografia renal e das vias urinárias e angiressonância para verificar obstrução em vias urinárias e lesão renal, além de biópsia renal (NUNES et al, 2010).

#### 2.6.5 Classificação da IRA

Foi definido com IRA o indivíduo com aumento de 1,5 a 1,9 vezes da creatinina basal ou aumento  $> 0,3$  mg/dl em 48 horas, ou diminuição do débito urinário  $< 0,5$  ml/kg/h por 6 horas. Esse conceito é estratificado em três níveis de gravidade. Essa classificação foi essencial para a prática clínica especialmente relacionada ao tempo de observação, pois compreende tanto a redução do filtrado glomerular, como a elevação da creatinina sérica e redução do volume urinário (TABELA 1) (KDIGO, 2012; LEVI et al, 2013).

Tabela 1 – Critérios de classificação da IRA de acordo com KDIGO. Fortaleza, CE, 2018.

<b>Classificação</b>	<b>Níveis de creatinina sérica</b>	<b>Níveis de débito urinário</b>
1	Aumento de 0,3 mg/dl em 48 horas ou 1,5 a 1,9 vezes do valor basal	Diminuição de 0,5 mL/kg/h por 6 horas
2	Elevação de 2 a 2,9 vezes do valor basal	Redução de 0,5 mL/kg/h por 12 horas

3	Aumento maior que 300% do valor basal ou creatinina 4,0 mg/dl	Diminuição de 0,3 mL/kg/h por 24 horas ou anúria por 12 horas
---	---	---

---

Fonte: KDIGO (2012)

A empresa *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) é uma organização independente que foi criada há quase 15 anos. Sua administração é realizada por um conselho internacional que tem como missão o melhoramento dos cuidados e dos resultados de pacientes com doença renal no mundo por meio da coordenação, colaboração e integração de iniciativas elaboradas e implementadas associado com uma prática clínica segura (EKNOYAN et al, 2004).

Há a realização de conferências, promovidas pelo KDIGO, que analisam as questões vigentes no universo da enfermidade renal assim como estabelecimento de definições, impactos sobre a população renal e, além disso, também criam guidelines que são utensílios usados para fornecer informações e auxiliar a tomada de decisões (KDIGO, 2012).

A definição elaborada por KDIGO se mostrou muito mais eficiente quando comparado a outros critérios antigamente utilizados. Em consequência de uma descrição utilizando valores menores possibilita uma identificação precoce da IRA nos pacientes (RODRIGUES et al., 2013).

### **2.6.6 Tratamento da IRA**

O tratamento pode ser conservador, ou fazer uso das TRS: diálise peritoneal, hemodiálise e transplante renal. Todas com objetivo em comum, de recuperar o equilíbrio hidroeletrólítico, reduzir complicações e ainda permitir que o rim se regenere (BRUNNER E SUDDARTH, 2011, p. 1288).

O tratamento conservador inclui resolver o agente do problema renal, controle hídrico e dieta restrita em proteínas, sódio e potássio, e, controle de eletrólitos. As TRS somente são indicadas, quando não há estabilização do paciente pelo o tratamento conservador e há presença de hipercalemia, hipervolemia, uremia, acidose metabólica grave, desequilíbrio eletrolítico, hemorragia, hipotermia, intoxicação exógena e insuficiência cardíaca congestiva (BERNARDINA et al, 2008; FERMI, 2010; HULSE; DAVIES, 2015).

Dentre as terapias, a hemodiálise é o método mais utilizado. Baseia-se em retirada substâncias nitrogenadas do sangue e remoção do excesso de água, através de uma circulação extracorpórea. (FERMI, 2010; MOURA et al, 2010).

### **2.6.7 Doença Renal Crônica (DRC)**

O período para a progressão da IRA em estágios iniciais ou avançados da DRC pode acontecer em meses. Esse fato possibilita a instalação de medidas terapêuticas a fim de minimizar os sinais e sintomas da enfermidade (KELLUM; RONCO; VICENT, 2011). A IRA possui associação direta com o surgimento da DRC por mecanismos fisiopatológicos relacionados. Considera-se que a lesão mantida durante o percurso da injúria aguda resulta na formação de fibrose dos néfrons diminuindo, assim, o seu funcionamento (SCHIFFL; FISCHER, 2008).

Sugerem-se que esse mecanismo gera, na parte endotelial dos néfrons, a perda vascular e, conseqüentemente, ocorre o aparecimento da hipertrofia glomerular e fibrose dessa unidade funcional. De forma complementar, tem-se o desencadeamento do processo inflamatório. Esses processos são potenciais facilitadores para a progressão da alteração renal acelerando a minimização da TFG e resultando na DRC (VIEHMANN et al, 2018).

Conceitua-se a DRC como a deficiência progressiva e irreversível da funcionalidade renal. O indivíduo portador apresenta alterações na TFG em um período igual ou superior a três meses (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002; ROMÃO JUNIOR, 2004).

### **2.6.8 Fatores de risco para a DRC**

Os principais fatores de risco para desenvolvimento da DRC são as seguintes: Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), DM, doenças nefrológicas hereditárias (rim policístico, por exemplo), Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e nefrites intersticiais crônicas (MARTINEZ-CASTELAO et al, 2014).

### **2.6.9 Classificação e sinais e sintomas da DRC**

Há uma formulação do estadiamento da DRC baseado na TFG. Classifica-se em: estágio 1 (indivíduos com TFG maior que 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), estágio 2 (existe uma leve diminuição da TFG apresentando valores entre 60 e 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), estágio 3a (a TFG situa-se entre 59 e 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e o paciente começa a manifestar sintomas

urêmicos), estágio 3b (redução moderada da TFG situando-se entre 44 e 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), estágio 4 (é considerado uma diminuição severa da TFG estando entre 29 e 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), estágio 5 (denomina-se como a fase terminal da DRC com TFG inferior a 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Nessa fase a TRS é essencial para manutenção da vida) (ROMÃO JUNIOR, 2004; BRASIL, 2014a) (TABELA 2).

Tabela 2 - Estadiamento da DRC.

<b>Estágios da DRC</b>	<b>Taxa de Filtração Glomerular*</b>	<b>Proteinúria</b>
1	≥90	Presente
2	60-89	Presente
3A	45-59	Presente ou ausente
3B	30-44	Presente ou ausente
4	15-29	Presente ou ausente
5	<15	Presente ou ausente

\*ml/min/1,73m<sup>2</sup>

Fonte: KDIGO (2013).

As manifestações clínicas são em decorrência do desequilíbrio gerado pela disfuncionalidade renal. Há uma elevação da pressão arterial, edema generalizado, edema agudo de pulmão e insuficiência cardíaca congestiva devido a retenção de sódio. O aparecimento de arritmias com a possibilidade de morte é consequência do acúmulo de potássio. Náuseas, vômitos e desconforto abdominal estão relacionada a distúrbios do cálcio (NEGRÃO; LICINIO, 2000; BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010; TAAL et al, 2011).

O surgimento de hiporexia e anorexia é desencadeado pelo acúmulo de leptina, derivada dos adipócitos. A respiração de Kussmaul surge para compensar a acidose metabólica. Câimbras, síndrome das pernas inquietas e sensação de queimação são manifestações que ocorrem devido o comprometimento dos nervos periféricos. Sintomas de encefalopatia urêmica (apatia, confusão mental e estado torporoso) são corriqueiras e podem evoluir para convulsões e coma (NEGRÃO; LICINIO, 2000; CAMPOS; DINO, 2015; COUSER, 2016).

### **2.6.10 Diagnóstico da DRC**

A utilização do sumário de urina pode facilitar o diagnóstico, pois permite verificar a presença de hematúria, proteinúria, glicosúria, leucocitúria, cilindúria, entre

outras. Pode-se complementar também com a solicitação de albuminúria, exames de imagem, histórico clínico do paciente (KDIGO, 2009).

A determinação da TFG é considerada o padrão-ouro para a funcionalidade glomerular ou clearance. Viabiliza o diagnóstico rápido, estadiamento, análise da resposta ao tratamento e formação de prognóstico. A estipulação da TFG é feita mediante a dosagem sérica de creatinina e, com isso, surgiram algumas fórmulas que foram aprimoradas para melhorar a sua acurácia. Atualmente a mais recomendada é a equação do *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) no qual apresenta:  $TFG \text{ (ml/min)} = 141 \times \text{mínimo (creatinina sérica/k,1)}^\alpha \times (\text{máximo creatinina sérica/k,1})^{-1.209} \times (0,993)^{\text{idade}} \times 1.018 \text{ (se mulher)} \times 1.159 \text{ (se negro)}$  onde  $k=0,7$  se mulher e  $0,9$  se homem; e  $\alpha= -0.329$  se mulher e  $-0.411$  se homem (KDIGO, 2013).

## 2.7 Alteração renal e Câncer

Problemas renais surgem na presença da neoplasia devido a partilha dos fatores de risco como também o mecanismo de causa bidirecional. O aparecimento das alterações renais, especialmente da IRA, em pacientes oncológicos está vinculado a um mau prognóstico, porém se sua detecção e tratamento forem precoces há recuperação total (LAMEIRE; VAN BIESEN; VANHOLDER, 2008) (FIQURA 6).

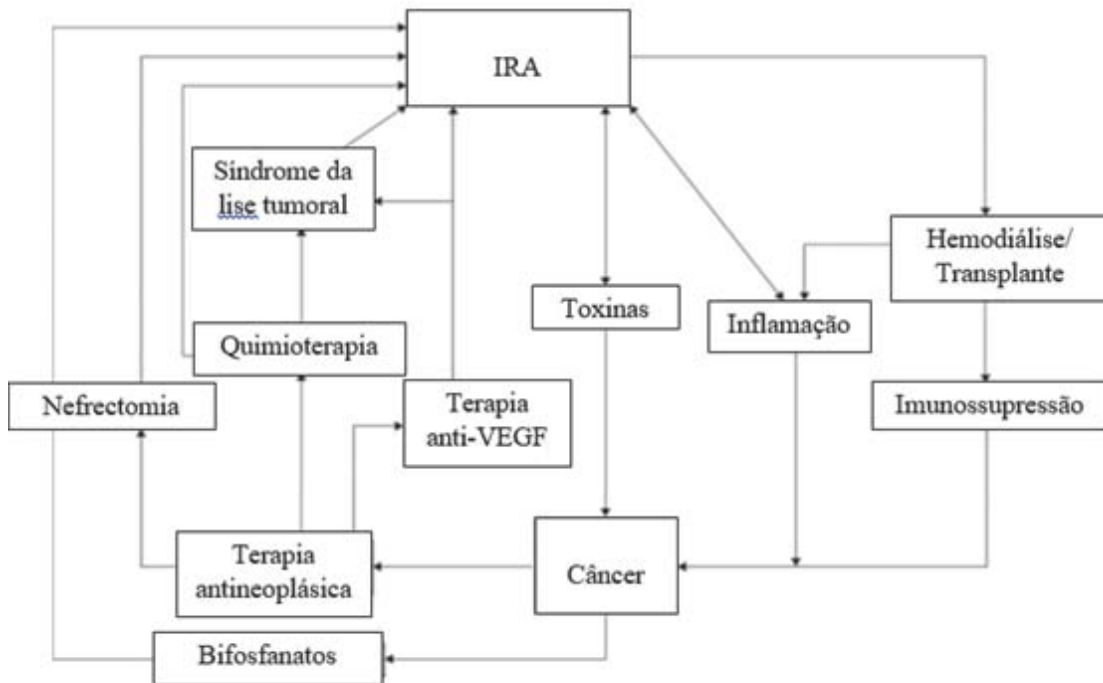
A associação entre essas enfermidades provoca a elevação da morbimortalidade além de ser um empecilho na aplicação de um tratamento eficaz requerendo, em alguns casos, a administração de uma subdose de quimioterapia ou até a contraindicação da mesma (DARMON et al, 2006).

Os quimioterápicos possuem como principal órgão de excreção o rim causando nefrotoxicidade por atividade citotóxica intrínseca inespecífica. Atinge, principalmente, os glomérulos, túbulos renais, interstício ou a vascularização renal (PERAZELLA; MOECKEL, 2010; PERAZELLA, 2012).

É aconselhado a avaliação e acompanhamento da função renal em todos os enfermos com câncer. É imprescindível compreender que esses pacientes possuem um risco adicional em razão dos impactos nefrotóxicos dos tratamentos antineoplásicos. Esse risco se eleva em idosos com câncer sendo recomendada a análise da função renal associada à hidratação, antes da infusão da droga (PERAZELLA; MOECKEL, 2010; PERAZELLA, 2012).



Figura 6 - Mecanismo de reciprocidade entre o câncer e a IRA.



Fonte: Adaptado de SHAHINIAN et al, 2017.

Alguns mecanismos associam as alterações renais e o câncer, dentre eles, a diminuição de aporte sanguíneo devido a sepse, vômitos, diarreia, uso de antibióticos nefrotóxicos, aplicação de contraste, acúmulo de toxinas e da proteína M, esta última, no mieloma múltiplo. A obstrução física do ureter ou da bexiga por tumores é comum em neoplasias de bexiga, útero, próstata e cérvix, podendo constituir causas para a IRA/DRC de origem no trato urinário inferior (BENOIT; HOSTE, 2010; WAGROWSKA-DANILEWICZ; DANILEWICZ, 2011; CAMPBELL; HU; OKUSA, 2014).

As causas das alterações renais (IRA/DRC) podem ser classificadas em dois tipos: agentes específicos do câncer (quimioterapia nefrotóxica, nefropatia de elenco, obstrutiva, hipercalcemia, infiltração renal, síndrome de lise tumoral, microangiopatia trombótica) e agentes não específicos do câncer (depleção de volume sanguíneo,

diuréticos, inibidores da enzima conversora da angiotensina, anti-inflamatórios não esteróides e nefropatia por conta do contraste) (COHEN et al, 2015).

A Síndrome de Lise Tumoral (TLS) também influencia a IRA e, tardiamente, a instalação da DRC através de sua fisiopatologia. O excesso de proliferação e a morte celular induzida pelos tratamentos quimioterápicos resulta na liberação de produtos metabólitos que podem se depositar nos túbulos renais e essa condição pode se acentuar com a diminuição do suprimento sanguíneo. (SECCARECCIA, 2010; WAGROWSKA-DANILEWICZ; DANILEWICZ, 2011).

A hipercalcemia é encontrada em enfermos com neoplasia em estágio avançado ou com um prognóstico ruim. É desencadeada pelo desequilíbrio dos níveis de cálcio podendo se originar de algumas formas: hipercalcemia desencadeada pelos hormônios secretados pela paratireoide, osteólise local decorrente da invasão da neoplasia óssea e hipercalcemia consequente do excesso de vitamina D gerada pelos tumores malignos. Os dois últimos mecanismos provocam a hipercalcúria, porém a hipercalcemia por hormônios gera uma baixa concentração de cálcio na urina (ROSNER; DALKIN, 2012; COHEN et al., 2015).

O aumento dos níveis séricos de cálcio acarreta a oligúria, volume urinário menor do que 3 litros em 24 horas, por meio da inibição da liberação da vasopressina e consequente diminuição da permeabilidade das células de revestimento dos ductos coletores. Esse fato culmina na deposição desse cálcio no órgão, depleção do volume urinário e aumento da concentração de potássio, magnésio e fósforo na urina (COHEN et al, 2015).

Em alguns tipos de leucemia, observa-se, raramente, a IRA ocasionada por lisozima, proteína gerada por monócitos e macrófagos. A multiplicação das células desta linhagem produz altas quantidades da proteína que sofre o processo de reabsorção pelas células tubulares resultando em lesão tubular proximal (PATEL et al., 2009; GANGULI; SAWINSKI; BERNIS, 2015).

Com o estado de hiperleucocitose é achado comum casos de leucemia aguda que provoca hiperviscosidade do plasma. Essa condição gera uma obstrução dos capilares acarretando em uma trombose da veia renal, hipertensão e alteração renal persistente (LUCIANO; BREWSTER, 2014).

A infiltração parenquimatosa renal pode ocorrer em linfomas ou leucemias. Há uma penetração das células neoplásicas no interstício renal resultando na compressão tubular, ruptura dos vasos renais, infiltração direta nos glomérulos e, por fim, a alteração da função renal (IRA/DRC) (LUCIANO; BREWSTER, 2014; LI et al., 2014).

A cisplatina é um agente de alquilação que é muito empregado em tumores sólidos ou hematológicos, porém gera lesões consideráveis nas células do túbulo proximal renal pela redução da irrigação sanguínea ao rim devido a indução da vasoconstrição (COHEN et al, 2015; KOMAKI et al., 2017).

A ifosfamida e ciclofosfamida também são alquilantes e seus danos são a longo prazo. A ifosfamida causa a IRA por meio de lesão celular nos túbulos proximais. Já o mecanismo da ciclofosfamida não é claro, podendo ser originado por ação direta no rim, lesão devido a seus metabólitos ou ativação de um hormônio diurético decorrente dos metabólitos (GILBAR et al, 2012).

Bevacizumab e gencitabina são drogas quimioterápicas que danificam os vasos do rim podendo ocasionar uma microangiopatia trombótica. Esse quadro clínico revela-se através da presença de anemia hemolítica, trombocitopenia, elevação da pressão arterial e a IRA associada a hematúria e proteinúria (PERAZELLA, 2012).

Em especial, a terapia anti-VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) (bevacizumab) tem sido empregada em tumores sólidos e possui um grande impacto no rim por meio de proteinúria e hipertensão arterial sistêmica (HAYMAN et al., 2012).

O metotrexato é outro fármaco utilizado que tem alto potencial em desencadear a IRA devido a precipitação de seu metabólico nos túbulos distais. Essa acumulação e a falta de depuração provoca uma toxicidade adicional (PERAZELLA; MOECKEL, 2010; ARELLANO, 2015).

Os bisfosfonatos são drogas utilizadas para prevenção das metástases ósseas provocadas por diversas neoplasias como a de mama, próstata, pulmão, mieloma múltiplo, dentre outros. Tem intuito, também, de minimizar as fraturas decorrentes de metástases ósseas e no controle da hipercalemia. Esse fármaco causa necrose tubular aguda ou colapso dos glomérulos reduzindo a funcionalidade renal (BRUFISKY et al, 2008; BONOMI et al., 2010). A administração por via endovenosa apresenta uma maior toxicidade quando comparado à apresentação oral. Esse quadro de injúria renal pode ser

potencializado na presença de comorbidades, mieloma múltiplo, quimioterapia associada e uso prévio de bisfosfonato (ARBOLEYA; ALPERI; ALONSO, 2011).

Melfalano é um fármaco antineoplásico que promove alterações no DNA e no RNA por supressão da síntese de proteínas, acarretando a morte de célula neoplásica. Esta terapia é aplicada, principalmente, nos cânceres hematológicos. Observa-se uma disfunção renal após altas doses de melfalano o que também está associado ao aumento da morbimortalidade (LEUNG et al, 2005; RAJKUMAR, 2009).

Os antibióticos são normalmente administrados em conjunto com a quimioterapia devido a maior suscetibilidade dos pacientes a contraírem infecções. O uso ou a combinação de drogas nefrotóxicas como aminoglicosídeos, penicilinas, cefalosporinas e fluoroquinolonas, também, estão relacionados ao desenvolvimento da doença renal (TARLOFF; LASH, 2004).

Finalmente, pacientes submetidos ao TCTH que fazem profilaxia medicamentosa utilizando aciclovir, trimetoprim-sulfametoxazol ou imunossupressão possuem maior risco de desenvolver nefrotoxicidade (SAWINSKI, 2014).

### 3 JUSTIFICATIVA

As alterações renais (IRA e DRC) possuem incidência mundial e nacional equiparadas, ou seja, não constituem problema restrito a diferentes regiões. Após instaladas, pioram o quadro clínico do paciente além de estarem relacionadas com maior mortalidade.

Pacientes com enfermidades neoplásicas malignas possuem fatores de risco que os deixam mais suscetíveis a desenvolver alterações renais, dificultando a continuidade do tratamento antineoplásico por atingir o principal órgão de excreção, o rim. A função renal retorna à normalidade, especificamente nos quadros de IRA, quando é retirado o agente causador. A sua persistência pode fazer o quadro evoluir para a DRC. Ambas as situações dificultam o seguimento terapêutico, prejudicando o processo de extirpação tumoral. Dessa forma, os gastos com esses enfermos elevam-se ainda mais pela necessidade de mudança do plano terapêutico, inclusão, se necessário, da terapia dialítica e assistência nefrológica.

Além disso, o câncer e a doença renal levam à redução da qualidade de vida do paciente, aumentando o tempo hospitalar e comprometendo o convívio familiar.

O conhecimento da prevalência das alterações renais em pacientes oncológicos, com diferentes esquemas quimioterápicos, pode contribuir para a implementação de protocolos de prevenção ou amenização das complicações renais, fundamentando o interesse para o desenvolvimento desta pesquisa.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Geral**

Analisar a prevalência das alterações renais em pacientes com cânceres hematológicos submetidos a tratamento antineoplásico.

### **4.2 Específicos**

Identificar o perfil sociodemográfico e clínico dos pacientes oncológicos;

Verificar a terapia antineoplásica mais utilizada em pacientes com cânceres hematológicos;

Verificar se existe associação entre a modalidade terapêutica com a alteração da renal;

Determinar a incidência da alteração da função renal nos pacientes oncológicos;

Analisar a variação dos parâmetros laboratoriais dos pacientes com câncer na população estudada;

Correlacionar o perfil sociodemográfico e clínico com a alteração da função renal.

## **5 MATERIAL E MÉTODO**

### **5.1 Tipo de estudo**

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, com abordagem descritiva e analítica.

### **5.2 Local e período de estudo**

A pesquisa foi desenvolvida no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará (UFC), no Setor de Hematologia, situado no município de Fortaleza-CE. O corte temporal analisado foi de 2012 a 2018 sendo sua coleta efetivada no período de Junho de 2018 a Novembro de 2018.

O HUWC é um centro terciário e de alta complexidade que presta serviço ambulatorial, diagnóstico e tratamento além de ser considerado referência em Hematologia.

### **5.3 População e amostra**

A população em estudo envolveu os pacientes acometidos pelo câncer hematológico que fizeram ou ainda estão realizando tratamento quimioterápico antineoplásico no período de 2012 a 2018 no serviço de hematologia do HUWC.

Baseado no estudo de RODRIGUES et al. (2014) que observou que a sobrevida de pacientes com mieloma múltiplo de risco a injúria renal é significativamente menor que pacientes de baixo risco ( $16,63 \pm 16,58$  vs.  $8,81 \pm 9,84$ ) estima-se necessário avaliar 63 pacientes a fim de obter uma amostra que represente com 90% de poder e 95% de confiança a hipótese alternativa deste estudo. Tendo em vista a possibilidade de perda de informação nos prontuários, acresceu-se 20% sobre esta amostra totalizando 75 pacientes.

Foram incluídos neste estudo os pacientes que fizeram tratamento para câncer hematológico nos últimos seis anos e acima de 18 anos.

Foram excluídos da pesquisa os prontuários que não tinham as informações necessárias.

### **5.4 Coleta de dados**

Os dados foram coletados por meio da consulta ao prontuário impresso, ficha digital e outros documentos próprios da instituição dos pacientes que se encaixaram nos critérios de inclusão. As informações obtidas foram transcritas para o formulário do estudo elaborado pelo autor (APÊNDICE A).

A coleta de dados ocorreu após a autorização da assinatura do Termo de Fiel Depositário (ANEXO A) e a aprovação do Comitê de Ética.

## 5.5 Variáveis

Foram coletadas as seguintes variáveis: A) dados sociodemográficos: nome, idade, sexo, escolaridade, raça, estado civil, naturalidade; B) aspectos clínicos: presença de comorbidades, peso, altura, Índice de Massa Corporal (IMC), classificação do IMC, acompanhamento odontológico, tipo de neoplasia, remissão, tempo de início do tratamento após diagnóstico, tipo de tratamento anti-neoplásico, tipo de condicionamento, realização anterior de transplante e que tipo de transplante, medicações em uso, local de aplicação do quimioterápico, protocolo, quantidade de ciclos, medicações em uso, recidiva da lesão renal, tempo de tratamento anti-neoplásico; C) avaliação bioquímica do sangue: hemácias, hemoglobina, hematócrito, Volume Corpuscular Médio (VCM), Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM), leucócitos, bastões, seguimentos, eosinófilos, basófilos, linfócitos, monócitos, plaquetas ureia, creatinina, sódio, potássio, cálcio, magnésio, ácido úrico, albumina, Transaminase Glutâmico Oxalacética (TGO), Transaminase Glutâmico Pirúvica (TGP), Gama Glutamyltransferase (GGT), Lactato Desidrogenase (LDH), globina, glicose, fosfatase alcalina, proteínas totais, bilirrubina total, bilirrubina direta, bilirrubina indireta; D) TFG: por meio da equação CKD-EPI.

## 5.6 Análise de dados

Os dados foram tabulados no Microsoft Excel e exportados para o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 20,0 para Windows, no qual as análises foram realizadas adotando uma confiança de 95%.

O valor da creatinina basal adotou-se a primeira medida encontrada no prontuário de cada paciente seguindo as recomendações da KDIGO (2012).

Para estimativa da TFG, utilizou-se a fórmula CKD-EPI devido sua acurácia ser mais efetiva do que quando comparado com as demais existentes (LEVEY et al, 2003; STEVENS et al, 2011). Com isso, determinou-se a variável de desfecho.



Os dados categóricos foram expressos em forma de frequência absoluta considerando como unidade amostral o paciente. Adotou-se como unidade amostral para avaliação dos fatores de risco de DRC o evento clínico de avaliação, os quais foram cruzados utilizando o teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson. Os dados dos exames foram expressos em forma de média e desvio-padrão e analisados pelo teste de Mann-Whitney (dados não paramétricos).

Após identificar as variáveis clínicas significativamente associadas ao aumento do risco de CKD-EPI, estas foram divididas em dois níveis: variáveis clínico-epidemiológicas e variáveis terapêuticas. Em cada nível essas variáveis foram analisadas por modelo de regressão logística multinomial. Após isso, selecionaram-se as variáveis independentemente associadas a CKD-EPI em cada nível para análise multinível utilizando mesmo modelo.

### **5.7 Aspectos Éticos**

O estudo foi submetido à Plataforma Brasil e, conseqüentemente, ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (COMEPE), da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como instituição proponente, e para o comitê do HUCW, instituição coparticipante, obedecendo aos princípios éticos de garantia da autonomia, não maleficência, beneficência e justiça dos participantes envolvidos, conforme os aspectos recomendados na resolução nº 466/2012 (BRASIL, 2012).

A seguinte pesquisa obteve aprovação da instituição proponente no dia 10 de Maio de 2018 por meio do CAAE 87952818.7.0000.5054 e do número de protocolo 2.648.101 (ANEXO H). Logo após também teve o aceite da instituição coparticipante da data 09 de Julho de 2018 com o do CAAE 87952818.7.3001.5045 e o parecer 2.761.832 (ANEXO I).

## 6 RESULTADOS

As características sócio-demográficas revelaram que dos 75 pacientes que foram incluídos no estudo, a maioria (n=47) encontrava-se na faixa etária acima de 50 anos representando 62,7%, 39 eram do sexo feminino (52,0%), 44 de cor parda (95,7%), 29 possuíam companheiro (53,7%) e 46 moravam em Fortaleza ou na região metropolitana (61,3%). Em relação ao grau de escolaridade ressalta-se que 10 (31,3%) pacientes tinham superior incompleto, 7 ensino médio incompleto (21,9%) e 6 ensino fundamental completo (18,8%) (TABELA 3).

Tabela 3 - Perfil sócio-demográfico de pacientes submetidos à quimioterapia sob análise da função renal no Hospital Universitário Walter Cantídio no período de 2012 a 2018. Fortaleza/CE, Brasil. 2018.

Variáveis	N	%
<b>Idade</b>		
Até 50	28	37,3
>50	47	62,7
<b>Sexo</b>		
Feminino	39	52,0
Masculino	36	48,0
<b>Cor</b>		
Branco	1	2,2
Pardo	44	95,7
Negro	1	2,2
<b>Estado civil</b>		
Com companheiro	29	53,7
Sem companheiro	25	46,3
<b>Escolaridade</b>		
Analfabeto	1	3,1
Fundamental incompleto	2	6,3
Fundamental completo	6	18,8
Médio incompleto	7	21,9
Médio completo	1	3,1
Superior incompleto	10	31,3
Superior completo	5	15,6
<b>Naturalidade</b>		
Fortaleza/Zona metropolitana	46	61,3
Interior	29	38,7

Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual.

Unidade amostral = paciente.

Fonte: Setor de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídeo.

Existia uma prevalência da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) como comorbidade, atingindo 29 pacientes (38,7%). A classificação de pré-obesidade segundo o Índice de Massa Corporal (IMC) apresentava-se em 30 enfermos (40,0%) e de obesidade I em 27 pacientes (36%). O não acompanhamento odontológico se fez presente em 62 pacientes (82,7%). O diagnóstico de MM acometeu cerca de 33 (44,0%). No tocante à remissão, quimioterapia como tipo de tratamento e a não realização de transplante representavam, respectivamente, 63 (84,0%), 72 (96,0%) e 66 (88,0%) (TABELA 4).

De acordo com as medicações adicionais, o bactrim se sobressaiu dentre as demais sendo utilizada por 41 doentes (54,7%), seguida do aciclovir, com 33 (44,0%), e os outros fármacos (amitril, atenolol, omeprazol, metformina, sinvastatina, atorvastatina, enalapril, AAS, carvedilol, itraconazol, captopril, talidomida, glibenclamida, propranolol, anlodipino, alopurinol, hidroclorotiazida, glicazida, puran, nifedipina, furosemida, ácido fólico, tazocin, dexametasona, insulina, pregabalina, prednisona), 32 (42,7%) (TABELA 4).

Quase a totalidade da população apresentava função renal inicial normal com 70 pacientes (93,3%) e a não utilização da hemodiálise em 74 (98,7). Sobre o local de aplicação do tratamento, a grande maioria dos pacientes fez a administração no ambulatório, 67 (89,3%). Em relação ao início das medicações, parte dos enfermos começaram depois de 40 dias após o diagnóstico representando 38 (50,7%) (TABELA 4).

Tabela 4 - Perfil clínico e admissional de pacientes submetidos à quimioterapia sob análise da função renal no Hospital Universitário Walter Cantídio no período de 2012 a 2018. Fortaleza/CE, Brasil. 2018.

<b>Variáveis</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Comorbidades</b>		
Hipertensão Arterial Sistêmica	29	38,7
Diabetes Mellitus	12	16,0
Doença Coronariana	1	1,3
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	1	1,3
Outros	12	16,0
<b>Índice de Massa Corporal</b>		
Normal	5	6,7
Pré-obeso	30	40,0

Obesidade I	27	36,0
Obesidade II	10	13,3
Obesidade III	3	4,0
<b>Acompanhamento odontológico</b>		
Não	62	82,7
Sim	13	17,3
<b>Diagnóstico</b>		
Mieloma múltiplo	33	44,0
Leucemia linfoide	10	13,3
Leucemia mieloide	17	22,7
Linfoma	15	20,0
<b>Remissão</b>		
Não	63	84,0
Sim	12	16,0
<b>Tipo tratamento</b>		
QT	72	96,0
QT+RDT	3	4,0
<b>Transplante</b>		
Não	66	88,0
Sim	9	12,0
<b>Medicações em uso</b>		
Aciclovir	33	44,0
Bactrim	41	54,7
Fluconazol	4	5,3
Levofloxacina	3	4,0
Outros	32	42,7
<b>Função renal inicial</b>		
Normal	70	93,3
IRA	1	1,3
DRC	4	5,3
<b>Hemodiálise</b>		
Não	74	98,7
Sim	1	1,3
<b>Local aplicação</b>		
Ambulatório	67	89,3
Hospitalar	8	10,7
<b>Tempo para início do tratamento</b>		
Até 40 dias	37	49,3
> 40 dias	38	50,7

Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual.

Unidade amostral = paciente.

QT: Quimioterapia; RDT: Radioterapia. IRA: Injúria Renal Aguda. DRC: Doença Renal Crônica.

Fonte: Setor de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídeo.

Os 75 pacientes participantes da pesquisa totalizaram 985 episódios de análise (coleta de dados), sendo a média de  $6,6 \pm 6,8$  e uma mediana de 4 eventos por paciente com um mínimo e máximo de 1 a 46 eventos, respectivamente. A maioria dos enfermos realizou de 1 a 2 ciclos de QT, totalizando 302 (30,7%) (TABELA 5).

Quando avaliada a estimativa da TFG por meio da fórmula CKD-EPI, obteve-se um resultado de 450 análises visto que nem todos os pacientes possuíam o valor de creatinina. Destas, 236 (52,4%) encontravam-se com a TFG reduzida. Categorizando a TFG determinada mediante o resultado da fórmula CKD-EPI, obteve-se que 212 (47,1%) episódios foram considerados normais. Essa variável foi utilizada para associação com as demais variáveis sociodemográficas, clínicas e terapêuticas (TABELA 5).

Quadro 1 - Perfil clínico e admissional de pacientes submetidos à quimioterapia sob análise da função renal no Hospital Universitário Walter Cantídio no período de 2012 a 2018. Fortaleza/CE, Brasil. 2018.

Variáveis	n	%
<b>Número total de episódios avaliados</b>	985	100,0
<b>Ciclo de avaliação</b>		
1º ou 2º ciclo	302	30,7
3º ou 4º ciclo	224	22,7
5º ao 10º ciclo	297	30,2
11º ou superior	162	16,4
<b>CKD-EPI (n=450)</b>		
Normal	214	47,6
Reduzida	236	52,4
<b>Classificação da TFG (n=450)</b>		
Normal	212	47,1
Redução discreta	123	27,3
Discreta a moderada	49	10,9
Moderada a severa	39	8,7
Redução severa	21	4,7
Falência renal	6	1,3

Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual.

Unidade amostral = paciente.

CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*): fórmula utilizada para estimativa da TFG.

TFG: taxa de filtração glomerular.

Fonte: Setor de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantideo.

Pacientes com idade acima de 50 anos apresentaram uma maior quantidade de episódios com CKD-EPI reduzido ( $p < 0,001$ ). A diminuição da TFG também esteve significativamente mais associada no sexo feminino ( $p = 0,005$ ), em pacientes de cor branca ( $p < 0,001$ ) sendo que estes episódios foram inversamente associados com a

escolaridade ( $p < 0,001$ ). Pacientes de Fortaleza ou da região metropolitana destacam-se por possuírem mais eventos de CKD-EPI inferior à normalidade ( $p = 0,010$ ) (TABELA 5).

Tabela 5 - Influência do perfil sócio-demográfico na redução de CKD-EPI em pacientes submetidos à quimioterapia sob análise da função renal no Hospital Universitário Walter Cantídio no período de 2012 a 2018. Fortaleza/CE, Brasil. 2018.

Variáveis	CKD-EPI				p-Valor
	Normal		Reduzida		
<b>Idade</b>					
Até 50	153*	71,5%	30	12,7%	<b>&lt;0,001</b>
>50	61	28,5%	206*	87,3%	
<b>Sexo</b>					
Feminino	105	49,1%	147*	62,3%	<b>0,005</b>
Masculino	109*	50,9%	89	37,7%	
<b>Cor</b>					
Branco	0	,0%	15*	7,9%	<b>&lt;0,001</b>
Pardo	155*	100,0%	172	90,5%	
Negro	0	,0%	3	1,6%	
<b>Estado civil</b>					
Com companheiro	77	49,4%	79	46,7%	0,638
Sem companheiro	79	50,6%	90	53,3%	
<b>Escolaridade</b>					
Analfabeto	0	,0%	10*	9,5%	<b>&lt;0,001</b>
Fundamental incompleto	1	,9%	3*	2,9%	
Fundamental completo	21	19,3%	35*	33,3%	
Médio incompleto	10	9,2%	17*	16,2%	
Médio completo	11*	10,1%	1	1,0%	
Superior incompleto	44*	40,4%	26	24,8%	
Superior completo	22*	20,2%	13	12,4%	
<b>Naturalidade</b>					
Fortaleza/Zona metropolitana	113	52,8%	153*	64,8%	<b>0,010</b>
Interior	101*	47,2%	83	35,2%	

Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual.

\* $p < 0,05$ , teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson.

Unidade amostral = evento.

CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*): fórmula utilizada para estimativa da TFG.

Fonte: Setor de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídeo.

Com relação ao perfil clínico e admissional dos enfermos observou-se que HAS ( $p < 0,001$ ), DM ( $p < 0,001$ ), doença coronariana ( $p = 0,002$ ), outras comorbidades ( $p < 0,001$ ) das mais variadas e obesidade grau I ( $p < 0,001$ ) estão diretamente associadas à redução do CKD-EPI.

Apesar do não acompanhamento odontológico não ter apresentado significância estatística ( $p = 0,056$ ) há uma tendência a se associar à diminuição da TFG. Os pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo ( $p < 0,001$ ) revelaram-se com mais eventos de redução da TFG. A remissão ( $p < 0,001$ ) apresentou significância com os episódios com TFG reduzida assim como o tratamento exclusivo com quimioterápicos ( $p < 0,001$ ) e a realização de transplante ( $p < 0,001$ ) (TABELA 6).

O aciclovir ( $p = 0,014$ ), fluconazol ( $p = 0,001$ ) e levofloxacina ( $p = 0,011$ ) foram inversamente associados à diminuição do CKD-EPI enquanto que o uso de bactrim ( $p < 0,001$ ) e outros medicamentos ( $p < 0,001$ ) estiveram relação direta com essa alteração. De acordo com a função renal, pacientes que iniciaram o tratamento possuindo IRA ou DRC ( $p = 0,003$ ) também apresentaram mais episódios da TFG reduzida. Os parâmetros de realização da hemodiálise ( $p = 0,032$ ) e de evolução para a DRC ( $p < 0,001$ ) apresentavam uma quantidade mais elevada da redução do CKD-EPI (TABELA 6).

Os pacientes que realizaram tratamento no ambulatório ( $p < 0,001$ ) estavam diretamente associados à disfunção renal. Ressalta-se, entretanto, que a amostra estudada era constituída, quase em sua totalidade, de pacientes ambulatoriais. Verificou-se, também, um maior número de episódios disfuncionais ( $p = 0,048$ ) nos doentes que iniciaram o tratamento em até 40 dias após o diagnóstico (TABELA 6).

Tabela 6 - Influência do perfil clínico e admissional na redução de CKD-EPI em pacientes submetidos à quimioterapia sob análise da função renal no Hospital Universitário Walter Cantídeo no período de 2012 a 2018. Fortaleza/CE, Brasil. 2018.

	CKD-EPI				p-Valor
	Normal		Reduzida		
<b>Hipertensão Arterial Sistêmica</b>					
Não	181*	84,6%	93	39,4%	<i>&lt;0,001</i>
Sim	33	15,4%	143*	60,6%	

<b>Diabetes Mellitus</b>					
Não	204*	95,3%	174	73,7%	<b>&lt;0,001</b>
Sim	10	4,7%	62*	26,3%	
<b>Doença Coronariana</b>					
Não	214*	100,0%	226	95,8%	<b>0,002</b>
Sim	0	0,0%	10*	4,2%	
<b>Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica</b>					
Não	214	100,0%	232	98,3%	0,056
Sim	0	0,0%	4	1,7%	
<b>Lúpus Eritematoso Sistêmico</b>					
Não	214	100,0%	236	100,0%	1,000
Sim	0	0,0%	0	0,0%	
<b>Outros</b>					
Não	203*	94,9%	161	68,2%	<b>&lt;0,001</b>
Sim	11	5,1%	75*	31,8%	
<b>IMC</b>					
Normal	27*	12,6%	10	4,2%	<b>&lt;0,001</b>
Pré-obeso	90*	42,1%	59	25,0%	
Obesidade I	51	23,8%	127*	53,8%	
Obesidade II	27	12,6%	27	11,4%	
Obesidade III	19	8,9%	13	5,5%	
<b>Acompanhamento odontológico</b>					
Não	172	80,4%	171	72,5%	0,056
Sim	42	19,6%	65	27,5%	
<b>Diagnóstico</b>					
Mieloma múltiplo	33	15,4%	183*	77,5%	<b>&lt;0,001</b>
Leucemia linfoide	58*	27,1%	7	3,0%	
Leucemia mieloide	91*	42,5%	38	16,1%	
Linfoma	32*	15,0%	8	3,4%	
<b>Remissão</b>					
Não	203*	94,9%	193	81,8%	<b>&lt;0,001</b>
Sim	11	5,1%	43*	18,2%	
<b>Tipo tratamento</b>					
QT	200	93,5%	236*	100,0%	<b>&lt;0,001</b>
QT+RDT	14*	6,5%	0	,0%	
<b>Transplante</b>					
Não	205*	95,8%	199	84,3%	<b>&lt;0,001</b>
Sim	9	4,2%	37*	15,7%	
<b>Medicações uso Aciclovir</b>					



Não	94	43,9%	131*	55,5%	<b>0,014</b>
Sim	120*	56,1%	105	44,5%	
<b>Medicações uso Bactrim</b>					
Não	97*	45,3%	59	25,0%	<b>&lt;0,001</b>
Sim	117	54,7%	177*	75,0%	
<b>Medicações uso Fluconazol</b>					
Não	184	86,0%	224*	94,9%	<b>0,001</b>
Sim	30*	14,0%	12	5,1%	
<b>Medicações uso Levofloxacino</b>					
Não	189	88,3%	224*	94,9%	<b>0,011</b>
Sim	25*	11,7%	12	5,1%	
<b>Medicações uso outros</b>					
Não	160*	74,8%	93	39,4%	<b>&lt;0,001</b>
Sim	54	25,2%	143*	60,6%	
<b>Função renal inicial</b>					
Normal	207*	96,7%	208	88,1%	<b>0,003</b>
IRA	2	,9%	5*	2,1%	
DRC	5	2,3%	23*	9,7%	
<b>Hemodiálise</b>					
Não	214*	100,0%	231	97,9%	<b>0,032</b>
Sim	0	,0%	5*	2,1%	
<b>Evolução</b>					
Normal	214*	100,0%	222	94,1%	<b>&lt;0,001</b>
DRC	0	,0%	14*	5,9%	
<b>Local aplicação</b>					
Ambulatório	130	60,7%	212*	89,8%	<b>&lt;0,001</b>
Hospitalar	84*	39,3%	24	10,2%	
<b>Tempo para início tratamento</b>					
Até 40 dias após o diagnóstico	134	62,6%	126*	53,4%	<b>0,048</b>
> 40 dias após o diagnóstico	80*	37,4%	110	46,6%	

Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual.

\* $p < 0,05$ , teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson.

Unidade amostral = evento.

CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*): fórmula utilizada para estimativa da TFG. IMC: Índice de Massa Corporal; QT: Quimioterapia; RDT: Radioterapia. IRA: Injúria Renal Aguda. DRC: Doença Renal Crônica.

Fonte: Setor de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídeo.

Analisando o perfil terapêutico, pôde-se dicotomizar grupos: inversamente associados Ciclofosfamida, Oncovin, Prednisona (COP)  $p=0,004$ , Ácido Transretinóico (ATRA)  $p < 0,001$ , Idarrunicina  $p < 0,001$ , Daunorrubicina  $p < 0,001$ , Filgastrin  $p=0,003$ , *Cancer and Leukemia Group B (CALGB)*  $p < 0,001$ , Citarabina  $p=0,004$ , Procarbazina,

Oncovin, Mecloretamina, Prednisona (POMP)  $p=0,003$ , Imatinib  $p=0,027$ , outros fármacos  $p=0,003$ ) e os diretamente relacionados Vidaza, Dexametasona, Ciclofosfamida (VDC)  $p<0,001$ , Zoledronato  $p<0,001$ , Pamidronato  $p<0,001$ , Talcidex  $p<0,001$  com a redução da TFG (TABELA 7).

Tabela 7 - Influência do perfil terapêutico na redução de CKD-EPI em pacientes submetidos à quimioterapia sob análise da função renal no Hospital Universitário Walter Cantídio no período de 2012 a 2018. Fortaleza/CE, Brasil. 2018.

Variáveis	CKD-EPI				p-Valor
	Normal		Reduzida		
<b>Ciclo</b>					
1° ou 2° ciclo	67	31,3%	91	38,6%	0,129
3° ou 4° ciclo	41	19,2%	52	22,0%	
5° ao 10° ciclo	66	30,8%	64	27,1%	
11° ou superior	40	18,7%	29	12,3%	
<b>Anti CD20</b>					
Não	207	96,7%	234	99,2%	0,067
Sim	7	3,3%	2	,8%	
<b>COP</b>					
Não	204	95,3%	235*	99,6%	<b>0,004</b>
Sim	10*	4,7%	1	,4%	
<b>CHOP</b>					
Não	213	99,5%	232	98,3%	0,215
Sim	1	,5%	4	1,7%	
<b>Anti CD21</b>					
Não	214	100,0%	235	99,6%	0,340
Sim	0	,0%	1	,4%	
<b>Anti CD22</b>					
Não	214	100,0%	236	100,0%	1,000
Sim	0	,0%	0	,0%	
<b>ATRA</b>					
Não	166	77,6%	227*	96,2%	<b>&lt;0,001</b>
Sim	48*	22,4%	9	3,8%	
<b>Idarrunicina</b>					

Não	189	88,3%	234*	99,2%	<i>&lt;0,001</i>
Sim	25*	11,7%	2	,8%	
<b>Daunorrubicina</b>					
Não	204	95,3%	236*	100,0%	<i>0,001</i>
Sim	10*	4,7%	0	,0%	
<b>Mitoxantrona</b>					
Não	214	100,0%	236	100,0%	1,000
Sim	0	0,0%	0	0,0%	
<b>Filgastrin</b>					
Não	206	96,3%	236*	100,0%	<i>0,003</i>
Sim	8*	3,7%	0	,0%	
<b>CalgB</b>					
Não	163	76,2%	231*	97,9%	<i>&lt;0,001</i>
Sim	51*	23,8%	5	2,1%	
<b>Mabthera</b>					
Não	213	99,5%	236	100,0%	0,293
Sim	1	,5%	0	,0%	
<b>Citabarina</b>					
Não	202	94,4%	234*	99,2%	<i>0,004</i>
Sim	12*	5,6%	2	,8%	
<b>Daunoblastina</b>					
Não	213	99,5%	235	99,6%	0,945
Sim	1	,5%	1	,4%	
<b>VDC</b>					
Não	209*	97,7%	160	67,8%	<i>&lt;0,001</i>
Sim	5	2,3%	76*	32,2%	
<b>Zoledronato</b>					
Não	202*	94,4%	162	68,6%	<i>&lt;0,001</i>
Sim	12	5,6%	74*	31,4%	
<b>Pamidronato</b>					
Não	210*	98,1%	211	89,4%	<i>&lt;0,001</i>
Sim	4	1,9%	25*	10,6%	
<b>POMP</b>					
Não	206	96,3%	236*	100,0%	<i>0,003</i>
Sim	8*	3,7%	0	,0%	

<b>Talcidex</b>					
Não	205*	95,8%	202	85,6%	<b>&lt;0,001</b>
Sim	9	4,2%	34*	14,4%	
<b>Nilolumab</b>					
Não	214	100,0%	236	100,0%	1,000
Sim	0	0,0%	0	0,0%	
<b>Imatinib</b>					
Não	203	94,9%	233*	98,7%	<b>0,027</b>
Sim	11*	5,1%	3	1,3%	
<b>FLAG</b>					
Não	201	93,9%	224	94,9%	0,647
Sim	13	6,1%	12	5,1%	
<b>Vidaza</b>					
Não	214	100,0%	236	100,0%	1,000
Sim	0	,0%	0	,0%	
<b>Brentuximab</b>					
Não	211	98,6%	236	100,0%	0,068
Sim	3	1,4%	0	,0%	
<b>Fármacos outros**</b>					
Não	192	89,7%	228*	96,6%	<b>0,003</b>
Sim	22*	10,3%	8	3,4%	

Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual.

\* $p < 0,05$ , teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson.

Unidade amostral = evento.

CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*): fórmula utilizada para estimativa da TFG. COP: Ciclofosfamida, Oncovin, Prednisona. CHOP: Ciclofosfamida, Hidroxidoxorrubicina, Oncovin, Prednisona. CalgB: *Cancer and Leukemia Group B*. POMP: Procarbazina, Oncovin, Mecloretamina, Prednisona. VDC: Velcade, Ciclofosfamida e Dexametasona. ATRA: Ácido trans-retinóico. FLAG: Fludarabina, ARA-C e Idarrubicina.

\*\*Rituximab, GVD, ICE, ABVD, Hidroxuréia, Vesanoide, 6mercaptipurina, metotrexate, MADIT, PVAB, GVM, FC Lite, FCR, Hiperqvad ciclo A.

Fonte: Setor de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídeo.

Pacientes que apresentaram déficit nas hemácias ( $p < 0,001$ ), hemoglobina ( $p = 0,004$ ) e hematócrito ( $p = 0,005$ ) tiveram mais episódios com redução do índice de CKD-EPI. Com o mesmo efeito tem-se: cálcio ( $p = 0,003$ ), albumina ( $p < 0,001$ ), TGP ( $p = 0,001$ ), fosfatase alcalina ( $p < 0,001$ ) e bilirrubina direta ( $p = 0,039$ ). Em contrapartida, aqueles com eosinofilia ( $p = 0,001$ ), basofilia ( $p < 0,001$ ) e plaquetofilia ( $p = 0,011$ )

possuíram uma maior tendência à disfunção renal. A elevação da uréia ( $p<0,001$ ), creatinina ( $p<0,001$ ), potássio ( $p<0,001$ ), magnésio ( $p=0,048$ ), globina ( $p<0,001$ ), glicose ( $p=0,003$ ) e proteínas totais ( $p=0,001$ ) revelarem uma maior tendência em redução da TFG (TABELA 8).

Tabela 8 - Influência do perfil hematológico e bioquímico na redução de CKD-EPI em pacientes submetidos à quimioterapia sob análise da função renal no Hospital Universitário Walter Cantídio no período de 2012 a 2018. Fortaleza/CE, Brasil. 2018.

Variáveis	CKD-EPI		p-Valor
	Normal	Reduzida	
<b>Hematológico</b>			
Hemácia	3,96±1,40*	3,20±0,76	<0,001
Hemoglobina	11,34±8,35*	9,88±2,00	0,004
Hematócrito	32,27±8,72*	29,93±6,11	0,005
VCM	93,68±6,07	93,94±9,68	0,758
CHCM	32,44±2,48	32,72±1,40	0,384
Leucócitos	5343±5942	5018±5163	0,491
Bastões	45,04±227,49	9,89±56,95	0,076
Seguimentos	2556±3012	2397±2697	0,552
Eosinófilos	44,49±89,96	84,34±141,58*	0,001
Basófilos	11,98±27,61	41,06±66,55*	<0,001
Linfócitos	1081±1211	1507±4162	0,329
Monócitos	392,88±668,21	395,46±414,81	0,100
Plaquetas	153977±139367	162508±86755*	0,011
<b>Bioquímico</b>			
Uréia	25,60±11,57	41,96±21,04*	<0,001
Creatinina	0,70±0,15	1,28±0,85*	<0,001
Sódio	138,57±3,03	138,46±9,92	0,155
Potássio	4,10±0,44	4,45±0,59*	<0,001
Cálcio	9,59±0,70*	9,36±0,84	0,003
Magnésio	2,07±0,34	2,18±0,36*	0,048
Ácido úrico	3,55±1,32	4,01±2,71	0,165
Albumina	4,26±0,34*	3,92±0,46	<0,001
TGO	26,94±20,08	23,22±16,05	0,071
TGP	37,71±42,92*	21,46±11,68	0,001
GGT	56,10±81,09	65,01±116,80	0,243
LDH	399,70±148,41	393,11±135,51	0,421
Globina	2,72±0,66	3,65±1,31*	<0,001

Glicose	82,20±18,50	101,24±30,97*	<b>0,003</b>
Fosfatase Alcalina	233,70±114,41	193,15±151,31*	<b>&lt;0,001</b>
Proteínas totais	6,36±1,75	7,22±2,26*	<b>0,001</b>
Bilirrubina total	0,59±0,32	0,71±0,80	0,194
Bilirrubina direta	0,17±0,09	0,15±0,10*	<b>0,039</b>
Bilirrubina indireta	0,42±0,25	0,59±0,79	0,545

Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual.

\*p<0,05, teste de Mann-Whitney. Unidade amostral = evento.

Unidade amostral = evento.

CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*): fórmula utilizada para estimativa da TFG.

Fonte: Setor de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídeo.

Quando realizado a análise multivariada das variáveis que apresentaram relevância significativa dos aspectos sociodemográficos e clínico admissionais, obteve-se que ser do sexo feminino aumenta em 18,75 vezes a chance de episódios com redução no índice CKD-EPI. Além disso, o diagnóstico de MM elevou em 4.111,01 vezes essa prevalência assim como o início de tratamento em até 40 dias após o diagnóstico, aumentando em 103,25 vezes o risco (TABELA 9).

Tabela 5 - Análise multivariada dos fatores sociodemográficos e clínico admissionais modificadores da prevalência de CKD-EPI em pacientes submetidos à quimioterapia sob análise da função renal no Hospital Universitário Walter Cantídeo no período de 2012 a 2018.

Variáveis	p-Valor	OR Ajustada
Idade (>50)	0,972	-
Sexo (Feminino)	<b>0,002</b>	<b>18,75 (2,83-124,01)</b>
Cor (Branco)	1,000	-
Escolaridade (Analfabeto/Fundamental)	0,963	-
Naturalidade (Fortaleza/Zona metropolitana)	0,973	-
HAS (Sim)	0,980	-
Diabetes Mellitus (Sim)	0,988	-
DC (Sim)	0,981	-
Outros (Sim)	1,000	-
IMC (Obeso)	0,084	-
Diagnóstico (Mieloma múltiplo)	<b>0,008</b>	<b>4111,01 (9,06-1.865.992)</b>
Remissão (Sim)	0,997	-
Tipo tratamento (QT)	0,989	-
Transplante (Sim)	0,988	-

Função renal inicial (Normal)	0,932	-
Hemodiálise (Sim)	1,000	-
Evolução (Normal)	1,000	-
Local aplicação (Hospitalar)	0,060	-
Tempo para início tratamento (Até 40 dias após o diagnóstico)	<b>0,005</b>	<b>103,25 (4,16-2.559,69)</b>

\*p<0,05, regressão logística multinomial.

Unidade amostral = evento.

CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*): fórmula utilizada para estimativa da TFG. HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DC: Doença Coronariana; IMC: Índice de Massa Corporal; QT: Quimioterapia.

Fonte: Setor de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídeo.

Ao realizar o mesmo procedimento com as variáveis envolvidas no tratamento, verificou-se que a utilização do COP, Idarrubicina, CalgB e outros estão inversamente associados, reduzindo em 0,09, 0,12, 0,09 e 0,32 vezes, nesta ordem, à prevalência de episódios com diminuição do CKD-EPI, de forma independente dos demais. No entanto, a utilização de VDC, Zoledronato, Pamidronato elevam, respectivamente, 11,77, 4,42, 4,60 as chances de ocorrer o evento de disfunção renal (TABELA 10).

Tabela 10 - Análise multivariada das farmacoterapias modificadoras da prevalência de CKD-EPI em pacientes submetidos à quimioterapia sob análise da função renal no Hospital Universitário Walter Cantídeo no período de 2012 a 2018. Fortaleza/CE, Brasil. 2018.

Variáveis	p-Valor	OR Ajustada
COP	<b>0,026</b>	<b>0,09 (0,01-0,75)</b>
ATRA	0,122	-
Idarrubicina	<b>0,032</b>	<b>0,12 (0,02-0,84)</b>
Daunorrubicina	0,988	-
Filgastrin	0,989	-
CalgB	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,09 (0,03-0,26)</b>
Citabarina	0,765	-
VDC	<b>&lt;0,001</b>	<b>11,77 (4,09-33,85)</b>
Zoledronato	<b>&lt;0,001</b>	<b>4,42 (1,97-9,92)</b>
Pamidronato	<b>0,012</b>	<b>4,60 (1,40-15,12)</b>
POMP	0,989	-
Talcidex	0,052	-
Imatibine	0,136	-
Outros	<b>0,025</b>	<b>0,32 (0,12-0,87)</b>

\*p<0,05, regressão logística multinomial.

Unidade amostral = evento.

CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*): fórmula utilizada para estimativa da TFG. COP: Ciclofosfamida, Oncovin, Prednisona. ATRA: Ácido Transretinóico. CalgB: *Cancer and Leukemia Group B*. VDC: Velcade, Ciclofosfamida, Dexametasona. POMP: Procarbazina, Oncovin, Mecloretamina, Prednisona.

Fonte: Setor de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídeo.

Por fim, fez-se outra análise das variáveis descritas acima, destacando-se que, de forma independente, o sexo feminino e o diagnóstico de MM estão associados a uma maior probabilidade de ocorrer episódios com disfunção renal em 2,26 e 5,75 vezes, respectivamente. Esse fato aconteceu também com o uso de Vidaza, Zoledronato e Pamidronato aumentando as chances em 10,64, 3,20 e 3,86 vezes, respectivamente. Por outro lado, o uso de CalgB está inversamente associado a ocorrência de episódios com baixa da TFG reduzido em 0,23 vezes (TABELA 11).

Tabela 11 - Análise multinível dos fatores independentemente associados ao aumento da prevalência de CKD-EPI em pacientes submetidos à quimioterapia sob análise da função renal no Hospital Universitário Walter Cantídio no período de 2012 a 2018. Fortaleza/CE, Brasil.

	<b>p-Valor</b>	<b>OR Ajustada</b>
Sexo (Feminino)	<b>0,010</b>	<b>2,26 (1,21-4,21)</b>
Diagnóstico (Mieloma múltiplo)	<b>&lt;0,001</b>	<b>5,75 (2,86-11,53)</b>
Tempo para início tratamento (até 40 dias)	0,059	-
COP (Sim)	0,116	-
Idarrunicina (Sim)	0,134	-
CalgB (Sim)	<b>0,005</b>	<b>0,23 (0,08-0,64)</b>
VDC (Sim)	<b>&lt;0,001</b>	<b>10,64 (3,78-29,96)</b>
Zoledronato (Sim)	<b>0,006</b>	<b>3,20 (1,41-7,29)</b>
Pamidronato (Sim)	<b>0,032</b>	<b>3,86 (1,12-13,32)</b>
Fármacos outros (Sim)	0,210	-

\*p<0,05, regressão logística multinomial.

Unidade amostral = evento.

CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*): fórmula utilizada para estimativa da TFG. COP: Ciclofosfamida, Oncovin, Prednisona. CalgB: *Cancer and Leukemia Group B*. VDC: Velcade, Ciclofosfamida, Dexametasona.

Fonte: Setor de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídeo.



## 7 DISCUSSÃO

O acometimento renal nos pacientes da hematologia oncológica advém, principalmente, da nefrotoxicidade acarretada pela excreção dos quimioterápicos. A disfuncionalidade deste órgão vincula-se à suspensão do tratamento antineoplásico, elevação dos custos de acordo com a gravidade da alteração renal, redução da qualidade de vida e, dentre outros, o aumento da mortalidade (LAMEIRE; VAN BIESEN; VANHOLDER, 2008; PERAZELLA; MOECKEL, 2010; PERAZELLA, 2012).

Verificando a deficiência renal em pacientes com neoplasia hematológica que utilizam a terapia quimioterápica, detecta-se que um a cada dez enfermos apresentará a disfunção (SALAHUDEEN et al, 2013). Outros autores encontraram que cerca de 22,2% pacientes tiveram falhas nos rins (CHRISTIANSEN et al, 2011).

A presente pesquisa, avaliada em episódios, constatou que 52,4% dos participantes encontravam-se com a TFG reduzida de acordo com o resultado da fórmula CKD-EPI. Strati et al (2017) mostraram que, em um estudo de coorte prospectivo com pacientes portadores de LLC, aproximadamente 15% dos enfermos desenvolveram algum grau de disfunção renal durante o período em análise. Destaca-se a prevalência preocupante dessa doença.

Quando analisada a classificação da TFG, tem-se uma grande parcela dos pacientes com episódios que variam desde uma discreta redução da funcionalidade à falência total dos rins. A categorização da TFG foi utilizada em outro trabalho no qual se identificou 15,3% dos pacientes em diversos graus de sua redução (DARMON et al, 2015). Apesar dessa variável não haver apresentado relevância estatística na presente pesquisa há a necessidade de evidenciá-la a fim de contribuir para um melhor entendimento sobre os possíveis desfechos, uma vez que o prognóstico está associado diretamente a função renal.

Em relação ao dado de se encontrar maior número de episódios de disfunção renal em pacientes com idade superior a 50 anos, há literatura que corrobora estes achados onde os autores verificaram que 25,5% dos pacientes com faixa etária mais elevada apresentaram mais alterações da função renal (CANET et al, 2013). Esse fato já era esperado visto que fisiologicamente com o avanço da idade há o declínio da função renal.

A significância do sexo feminino com uma maior quantidade de episódios da TFG reduzida pode estar associado ao MM. Esse fato é reafirmado por outros estudos nos quais há o predomínio de mulheres com essa enfermidade (SILVA et al, 2009; SAKAE; SANTOS; BALDESSAL, 2010; FURINI et al, 2018) e pacientes com MM são mais propensos à injúria renal (MAIOLINO; MAGALHÃES, 2007; QUIAN et al. 2017). Rodrigues e Ferreira (2010) discorrem que, nos países em desenvolvimento, esse cenário é visualizado, porém quando trata-se dos países de primeiro mundo há um equilíbrio entre os sexos no diagnóstico de MM.

Outros trabalhos publicados na literatura científica revelam que quando as doenças hematológicas são analisadas em separado, há uma predominância do sexo masculino com LMA (KAVCIC et al, 2013; DE LIMA et al, 2016) assim como o LH (SOUZA et al, 2010; MONTEIRO et al, 2016), LLA (ANDRADE, 2012) e LLC (STRATI et al, 2015; STRATI et al, 2017).

O ajuste da fórmula CKD-EPI de acordo com a raça é sugerida pela associação devido a sua validação ter sido realizada na população norte-americana e a raça negra, dessa região, apresenta níveis de creatinina sérica mais elevados (JONES et al, 1998). Relata-se que os negros norte-americanos possuem uma maior massa muscular assim como esqueleto apendicular, massa óssea e níveis mais elevados de potássio quando comparado com os brancos (GALLAGHER et al, 1997).

Essa hipótese foi verificada em uma pesquisa na qual constatou que, na população brasileira, não há divergência dos níveis de creatinina sérica entre os brancos, pardos e negros. Ressalta ainda que o ajuste da fórmula de acordo com a raça pode desencadear em um viés no resultado do cálculo da TFG podendo superestimar os valores de negros e pardos (BARCELLOS, 2014). Esse fato pode justificar o achado que a raça branca teve influência para a redução da TFG.

Analisando as comorbidades, obteve-se que HAS, DM, DC e outras enfermidades favoreceram a redução da TFG. Picon et al (2012) ressaltaram que cerca de 81% dos pacientes com disfunção renal possuem HAS e destacam a discrepância quando comparado com a população sem problema renal que é de 30%. Esse fato é reafirmado por um estudo no qual a proporção de hipertensos e diabéticos encontrada foi de 75,2 e 46,3%, respectivamente. O mesmo cenário ocorre com o DM e DC sendo em proporções menores (PINHO, SILVA, PIERIN, 2015). Há estimativas de que a DM será a

comorbidade mais relevante para o aparecimento de enfermidades renais no Brasil (BURMEISTER et al, 2012).

A obesidade também mostrou-se importante para a diminuição da TFG. Existem indícios de que a obesidade promove alterações anatômicas e hemodinâmicas em todo sistema renal desencadeando, assim, o seu desequilíbrio (JUNIOR et al, 2017). Além disso, há associação dos índices mais elevados de IMC, com perda da função renal e o aumento da mortalidade (LU et al, 2015).

A influência do diagnóstico de MM com o comprometimento renal possui amplo embasamento literário visto que 20 a 40% dos enfermos com MM apresentam disfunção renal no momento do diagnóstico. Há relatos que o plano quimioterápico tem capacidade de reverter essa disfuncionalidade mesmo em pacientes com baixas taxas de TFG (HUTCHISON et al, 2011).

A interação do MM com a disfunção renal impacta no tempo de sobrevivência dos enfermos acometidos apresentando uma média de dois anos quando a função renal encontra-se normal e, na presença de falha, o tempo é reduzido em 50% (TILLMANN, 2015; RABRENOVIC et al, 2015; ECOTIÈRE et al, 2016).

Grande parte das terapias antineoplásicas são constituídas por drogas nefrotóxicas e por medicações que possuem diversos graus de toxicidade quando a sua excreção não é realizada de forma adequada. Diante disso, torna-se essencial o monitoramento da função renal em neoplasias hematológicas a fim de certificar uma administração segura e acompanhamento das drogas medicamentosas (AAPRO; LAUNAY-VACHER, 2012).

Hum em cada 10 pacientes que fazem tratamento quimioterápico vai desenvolver disfunção renal e, em decorrência disso, passará por hospitalização ou terapia renal substitutiva. Pacientes portadores de MM e leucemia são mais suscetíveis a diminuir a TFG quando iniciado o tratamento sistêmico e durante o seu curso (ELEUTHERAKIS-PAPAIKOVOU et al, 2007; LEUNG; NASR, 2014; KITCHLU et al., 2019).

O comprometimento renal em decorrência da quimioterapia é reafirmado em diversas pesquisas que constata a forte tendência de disfunção renal independente do tipo de neoplasia. Autores evidenciam a alta prevalência de insuficiência renal nos pacientes cancerosos e a provável subestimativa da função renal por meio, somente, da

dosagem de creatinina (LAUNAY-VACHER et al, 2007; JANUS et al, 2010; PONTES et al, 2014).

Acrescenta-se, que há um aumento mundial do número de TCTH para o tratamento do câncer hematológico e a realização de TCTH também possui influência na TFG. Encontra-se bem fundamentada essa afirmação uma vez que 42 a 92% dos enfermos desenvolve a disfunção após o transplante (CLAJUS et al, 2012). Gronroos et al (2007) evidenciaram essa alteração quando compararam a função renal antes e após o procedimento. Ademais, ressaltam que a disfunção permaneceu no decorrer de 10 anos quando foi realizado o acompanhamento dos enfermos. A diminuição da TFG é corriqueira posteriormente ao transplante, implicando, assim, na elevação da mortalidade e incitando o surgimento de efeitos adversos. Necessita-se de maior atenção a esse contexto uma vez que o desfecho é imprevisível.

Outras casualidades advindas do TCTH também exercem influências para a redução da TFG. A incompatibilidade ABO e a manifestação da Doença Aguda do Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) são agentes independentes para alteração renal (MIMA et al, 2019). A incompatibilidade ABO provoca uma reação antígeno-anticorpo na qual ativa o sistema complemento desencadeando uma reação inflamatória sistêmica ocasionando hemólise e liberação de hemoglobina livre (JANATPOUR et al, 2008).

O efeito deletério da hemoglobina livre apresenta algumas vertentes. A primeira é que o composto penetra facilmente no rim no qual possui menor ação antioxidante quando comparado com o sangue (SCHAER et al, 2013). Outra tendência é que a hemoglobina livre se ligue a peróxidos, óxido nítrico, dentre outros, nos quais desencadeiam dano tecidual durante a exposição do composto (REITER et al, 2002; ALAYASH, 2004). Por fim, é a ação da hemoglobina férrica que é produto da autoxidação ou reações da hemoglobina livre com oxidantes. O mesmo é considerado um poderoso agente estimulador da peroxidação lipídica e da inflamação (JENEY; BALLA; BALLA, 2014; BELCHER et al, 2014; DEUEL et al, 2015).

A DECH promove uma inflamação sistêmica no qual os rins ficam expostos a células T do doador, disfunção endotelial, elevação de citocinas (especialmente as interleucinas 2, 6 e fator de necrose tumoral) (KRISHNAPPA et al, 2016; YANG et al, 2017). A permanente exposição em um ambiente inflamatório promove, nos rins, constante lesão acarretando no desenvolvimento da DRC.

Retrovirais, como o aciclovir, incluem a disfunção renal como efeito adverso bem marcante na administração intravenosa. O mecanismo é decorrente da precipitação e cristalização do fármaco nos túbulos renais ocasionando a necrose tubular (MASON; NICKOLS, 2008). Quando analisado a droga por ingestão oral, constata-se que, diferentemente do intravenoso, não há indícios de prejuízo renal em dosagens prescritas na rotina médica (LAM et al, 2013). O presente estudo entra em discordância com o conhecimento preexistente visto que o não uso desse fármaco favoreceu os episódios com TFG reduzida.

O mesmo cenário ocorreu com o fluconazol e levofloxacino. O antifúngico e o antibiótico não possuem relatos científicos certificando que a ausência de suas aplicações interferem na função renal. A fim de verificar a real influência das variáveis na alteração da TFG, fez-se uma análise multivariada. Esse processo aprimora os resultados deixando-os livres de possíveis vieses. Após esse processo constatou-se que a não utilização do aciclovir, fluconazol e levofloxacino não favorecem a episódios de redução da TFG. Uma possível explicação para esse cenário é que a doença de base pode ter mais influência do que o próprio fármaco.

A interação do sulfametoxazol/trimetoprima e disfunção renal apresenta amplo embasamento científico no qual constata que o uso dessa medicação é um fator de risco independente para a deficiência renal (FRASER et al, 2012). Existe mínima manifestação evidente de sintomas em enfermos que possuem a disfunção. Entretanto, esse fato não minimiza a importância do acompanhamento renal visto que há o aumento do risco de mortalidade (CHERTOW et al, 2005; MEHTA et al, 2007). Esses relatos respaldam o achado na presente pesquisa acerca do uso desse fármaco.

As disfunções renais podem ser identificadas no ambiente hospitalar como em outros cenários (CERDA et al, 2007). Pesquisas envolvendo esses outros locais a fim de relatar incidência, fatores de risco e possíveis desfechos são escassos e limitados. Essa deficiência não desvaloriza a relevância do diagnóstico em outros âmbitos. Um estudo ressalta que a ocorrência de alteração renal no ambiente extra hospitalar pode ser elevada apresentando taxas de 100% a mais quando comparado aos que são diagnosticados no recinto hospitalar. O autor salienta que, apesar da taxa elevada, esse valor ainda pode ser subestimado devido ao não acompanhamento dos doentes (WONNACOTT et al, 2014).

Essa precariedade em detectar a disfunção renal é enfatizada, também, em outra pesquisa, na qual descreve que o câncer é um fator de risco independente do local de acompanhamento do enfermo. Pacientes com câncer possuem taxas mais elevadas de disfunção renal do que enfermos que não tem câncer. Destaca ainda que a população seria melhor assistida se houvesse realização de exames bioquímicos de função renal e sumário de urina com mais frequência (CHERTOW et al, 2005; SELBY et al, 2012; SUSANTITAPHONG et al, 2013; SALAHUDEEN et al, 2013).

Portanto, independente do local (ambulatório ou hospital) do seguimento do tratamento dos pacientes com câncer, a assistência ambulatorial precisa ser melhor planejada para que modificações da função renal possam ser diagnosticadas em tempo hábil, minimizando possíveis desfechos negativos.

O início do tratamento em até 40 dias após o seu diagnóstico apresentou relevância em relação a ocorrência de episódios com TFG reduzida, sugerindo prejuízo renal quando a terapêutica é implementada em um tempo inferior a 40 dias depois do diagnóstico. Não há dados na literatura que permita embasamento científico deste achado, sendo necessárias outras pesquisas com amostras maiores para validação desta associação temporal com disfunção renal. Porém, uma hipótese desse achado é a ocorrência da síndrome de lise tumoral. No entanto, um acompanhamento renal mais cauteloso deve ser implementado em qualquer situação.

O protocolo terapêutico COP venoso é composto por ciclofosfamida, oncovin e prednisona. Em média 95% dos enfermos que utilizam esse protocolo relatam algum efeito adverso afetando, principalmente, sistema gastrointestinal, nervoso e reações locais (MARCUS et al, 2005). Em um estudo realizado com animais observou-se que esse esquema quimioterápico afeta a quantidade de hemácias, leucócitos e plaquetas (FARO et al, 2008).

Ao analisar separadamente cada fármaco do protocolo COP, tem-se a ciclofosfamida. Um amplo imunossupressor e antineoplásico que possui inúmeros efeitos tóxicos como hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, cardiotoxicidade, dentre outros (BASU et al, 2015; BHATTACHARJEE et al, 2015). O desequilíbrio renal é acarretado por eventos associados à droga (inflamação, estresse oxidativo, por exemplo) que contribuem para essa disfunção (CAGLAYAN et al, 2018).

O seu efeito tóxico é correlacionado aos metabólitos, acroleína e fosforamida, gerados mediante o seu metabolismo (KING; PERRY, 2001). A acroleína é capaz de se congrega com a glutatona ocasionando a elevação de espécies reativas de oxigênio o que apresenta como consequência estresse oxidativo (MOHAMMAD et al, 2012; MACALLISTER et al, 2013).

Outro fármaco, o oncovin, considerado um alquilóide da vinca derivado da planta *Catharanthus roseus*, é uma droga quimioterápica aplicada em inúmeros tipos de neoplasias (STEARNS, 1975). Sua atuação dá-se por meio da interrupção do crescimento tumoral com microtúbulos na fase mitótica (COCCIA et al, 2012). É amplamente descrito na literatura que o oncovin provoca a neurotoxicidade gerando a neuropatia sensitivo-motora (JAIN et al, 2014; PURSER; JOHNSTON, 2014).

Dentre os sinais e sintomas da neuropatia induzida pelo oncovin tem-se miastenia, arreflexia, dor neuropática, polineuropatia autonômica (hipotensão ortostática e constipação). Os efeitos colaterais são, principalmente, e não raros, encontrados em crianças (VAN DE VELDE et al, 2017). Acerca do contexto, destaca-se que a associação do presente fármaco com certos antifúngicos, como itraconazol, promove o aumento de sua neurotoxicidade (NIWA; IMAGAWA; YAMAZAKI, 2014).

Uma recente pesquisa aponta que a toxicidade desencadeada pelo oncovin é multifatorial sendo influenciado pelas variáveis como faixa etária, raça, genética e método de administração. Realça a importância de conhecer essas variáveis independentes para auxiliar na construção de um plano terapêutico com menores riscos de toxicidade (VAN DE VELDE et al, 2017).

A última droga do esquema é a prednisona, um glicocorticoide, que possui ampla aplicação em diversas áreas da saúde, inclusive na oncologia. Sua utilização se torna benéfica por obter resultados positivos após seu uso (PIZARRO, 2014). A toxicidade da prednisona é relatada após longos períodos de uso e afeta o sistema gastrointestinal, oftalmológico, dermatológico, dentre outros (ALMEIDA; NUNES; ALBUQUERQUE, 2017). Na literatura, há registro de que o sistema renal pode ser prejudicado, em menor proporção, favorecendo o aparecimento de cálculo renal (TORQUATO, 2014). Segundo Akindele et al (2017) a associação da prednisona com o carvedilol promove benefícios renais contra a toxicidade desencadeada pela doxorrubicina.



Após detalhamento do esquema terapêutico (conjunto e individual dos fármacos) sobre a capacidade de prejudicar a função renal, observa-se que algumas drogas do composto favorecem a disfunção renal, como a ciclofosfamida. Porém quando compara-se o achado da presente pesquisa (em que a sua não utilização parece favorecer os episódios de TFG diminuída) sua influência é duvidosa. Fez-se então a análise multivariada na qual constatou que esse achado possui interferência maior da doença de base do que a real toxicidade farmacológica.

Outras drogas, como o ATRA, empregado em alguns tipos específicos de leucemia, induz a diferenciação celular na medula, impossibilitando o desenvolvimento de células leucêmicas e viabilizando a pró-apoptose (SANTOS et al, 2004; JÁCOMO; FIGUEIREDO-PONTES; REGO, 2008). Essa terapêutica eleva a possibilidade de remissão completa e sobrevida sem a enfermidade (TALLMAN; ALTMAN, 2008; WANG, CHEN, 2008).

A lesão renal é tida como um efeito adverso dessa medicação devido sua depuração ser realizada pelo rim (SASTRE et al, 2007). Essa injúria pode agravar-se em algumas situações: lesão renal prévia ou a utilização de vários fármacos concomitantemente (YARALI et al, 2008; YAMANE et al, 2009). Na literatura há o alerta do monitoramento clínico e laboratorial em pacientes que estejam fazendo uso desse fármaco e com associação a outras medicações nefrotóxicas (MORESCO; MARTINELLO; SOUZA, 2011). Apesar dos indícios de disfunção renal com a sua aplicação, os resultados do presente estudo não corroboram esse fundamento uma vez que a sua não utilização favoreceu episódios com TFG reduzida. Porém, depois da análise multivariada, viu-se que há maior interferência da doença de base do que da droga.

As antraciclina, idarrubicina e daunorrubicina, são fármacos antineoplásicos amplamente utilizados em tumores sólidos e hematológicos (ADÃO et al, 2013). Apresentam como principal efeito adverso a cardiotoxicidade o que debilita a função cardíaca e limita o potencial terapêutico (RAJ; FRANCO; LIPSHULTZ, 2014). As principais manifestações são as disfunções e arritmias ventriculares esquerdas (CHEN; FORCE, 2015). Essa constatação fundamenta o fato que essa classe de drogas não possui interferência na funcionalidade renal, como apontado na análise multivariada da presente pesquisa.



O não uso dos fármacos filgrastim e citarabina, apontados na atual pesquisa como potenciais influenciadores de disfunção renal, mostrou através da análise multivariada que a possível interferência renal direta não é fundamentada. Wang et al (1997) e Lacayo et al (2002), por exemplo, apontam que o principal efeito adverso da citarabina é a mucosite oral ou neurotoxicidade (SMITH et al, 1997).

Por outro lado já é reportada na literatura que a utilização em doses elevadas de citarabina podem desencadear disfunção renal decorrente da rabdomiólise. O dano muscular está, possivelmente, associado à liberação de citocromo C mitocondrial no citosol desencadeando uma cascata apoptótica. Essa soltura do citocromo C atinge o músculo debilitando a geração de energia e, conseqüentemente, culminando na rabdomiólise (KIM et al, 1997; TRUICA; FRANKEL, 2002).

Protocolos e fármacos como POMP, imatinib e outras drogas também apresentaram relevância estatística, a partir do seu não uso, para a ocorrência de episódios com TFG reduzida. Porém, com a análise multivariada, constatou-se que a veracidade desse fato não existe influência para disfunção renal.

O protocolo CalgB (*Cancer and Leukemia Group B*) é aplicado em neoplasias hematológicas, principalmente nas leucemias. Dentre as várias vertentes, o esquema CalgB, em questão no presente estudo, é composto por oncovin, dexametasona e doxorrubicina. Após a realização da análise multivariada e de multinível constatou-se que o conjunto terapêutico está inversamente associado à redução da TFG.

O oncovin, relatado anteriormente, é um quimioterápico que tem como principal efeito adverso a neurotoxicidade (JAIN et al, 2014; PURSER; JOHNSTON, 2014). A dexametasona é um potente anti-inflamatório empregado no tratamento de inúmeras enfermidades. Possui como principal mecanismo de ação minimizar o estado inflamatório (atenuar as quimiocinas e citocinas) e aumentar a permeabilidade vascular (LEEuw et al, 2016; RHODES et al, 2017; BARABUTIS et al, 2017). Estudos comprovam que sua atividade diminui a degradação do glicocálix e melhora a perfusão renal reduzindo assim a disfunção renal (ZHANG et al, 2013; YU et al, 2019).

Já a doxorrubicina, componente da família das antraciclina, é um anticancerígeno versátil e eficaz usado em diversos tipos de neoplasias incluindo câncer de ovário, pulmão, mama, linfomas, leucemias, dentre outros. Sua máxima capacidade não é totalmente conhecida devido a toxicidade desencadeada por esse fármaco, como

cardiotoxicidade, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, toxicidade pulmonar, hematológica (MOHAN et al, 2010; CHANG et al, 2011; CARRON; PADILLA; MAURIZI, 2014; ZHANG et al, 2015; BEN et al, 2016).

Especialmente no rim, desencadeia nefropatia e proteinúria decorrente de lesões nos podócitos glomerulares, aumentando dos níveis de triglicerídeos, superóxidos e citrato sintase além de diminuir os níveis de vitamina E e antioxidantes por meio da peroxidação lipídica (CARVALHO et al, 2009). Em uma pesquisa realizada com animais os autores encontraram lesões severas no rim sem haver modificações nos níveis de uréia e creatinina (ALTINKAYNAK et al, 2018). Por outro lado, AKINDELE et al. (2017) mostraram que há elevação desses parâmetros além de realçar a importância dessa modificação (AKINDELE et al, 2017).

Portanto, os dados encontrados nesta pesquisa, onde o protocolo CalgB está inversamente associado à redução da TFG, sugerem que a nefrotoxicidade deste conjunto terapêutico, provavelmente, se dá às custas da doxorubicina. E que o não uso de CalgB aumentaria a TFG do conjunto dos pacientes estudados, os quais estariam utilizando outros protocolos de tratamento.

Os antineoplásicos da classe azacitidina, como o Vidaza presente no protocolo VCD, provocam toxicidade renal devido a indução de estresse, por liberação de espécies reativas de oxigênio, nas células renais do túbulo proximal (NADASI et al, 2009; ARANY et al, 2011). Um agravante a esse cenário é a conjunção de terapias modificadoras epigenética (USHIO-FUKAI; NAKAMURA, 2008). Ressalta-se que esse cenário pode ser ainda mais preocupante em enfermos tabagistas quando comparados a pacientes não fumantes (ARANY et al, 2017). O segundo integrante do esquema é a dexametasona, cuja ação benéfica sobre o sistema renal reduzindo, assim, as possibilidades de disfunção e progressão para instalação da DRC (YU et al, 2019) já foram citadas anteriormente. A ciclofosfamida é o último componente do protocolo VCD sendo conceituado como um fármaco imunossupressor e antineoplásico (SINANOGLU et al, 2012; CUCE et al, 2015). Já foi relatado anteriormente, seu o amplo potencial de nefrotoxicidade.

O presente estudo mostrou direta associação entre disfunção renal e o uso deste protocolo (VCD), o qual, apesar de compreender um fármaco considerado nefroprotetor, possui características mais dominantes da ação das duas drogas danosas aos rins.

Os bisfosfonatos, zoledronato e pamidronato, são empregados a fim de reestabelecer a densidade mineral óssea minimizando a possibilidade de fraturas e tratar hipercalcemia de malignidade (BLACK et al, 2015). São amplamente utilizados em metástases ósseas derivadas de neoplasias sólidas, MM, osteoporose e doença de Paget, (HIRSCHBERG, 2012). No âmbito dos cânceres, os bisfosfonatos dificultam a osteólise maligna, o crescimento neoplásico e a destruição óssea. O zoledronato possui características antitumorais e antiangiogênicas (GREEN, 2004; DI SALVATORE et al, 2011).

Dentre os cânceres hematológicos, o MM promove o desenvolvimento de certas manifestações, como a hipercalcemia (TSAKIRIS et al, 2010). Nessa enfermidade a droga em questão impede a liberação do fator de crescimento da matriz óssea impossibilitando, de forma indireta, o avanço do MM (CORSO; FERRETTI; LAZZARINO, 2005). Outro realce é que o zoledronato tem ação de prolongar a sobrevida de enfermos com MM (CROUCHER et al, 2003; GUENTHER et al, 2010).

Ressalta-se que, os bisfosfonatos nitrogenados não possuem enzimas específicas que os reconheçam e os metabolizem. Isso acarreta no acúmulo de bisfosfonatos no córtex e na medula renal (WEISS et al, 2008). O fármaco, quando não consegue ser absorvido, é excretado na sua forma inalterada pelo rim prejudicando-o, fato modificável de acordo com a dose administrada (TROEHLER; BONJOUR; FLEISCH, 1975). Cerca de 63% dos doentes com MM desenvolveram disfunção renal decorrente do uso dessa droga (EDWARDS et al, 2013). A presente pesquisa é amplamente reforçada pelas literaturas citadas confirmando a ação prejudicial dos bisfosfonatos nos rins. Sua utilização deve ser acompanhada por uma vigilância acerca da função renal rigorosa.

Em suma, de acordo com os protocolos quimioterápicos em estudo e após verificar a sua influência na funcionalidade renal, por meio dos testes estatísticos (análise multivariada e multinível), têm-se que os protocolos VDC, pamidronato e zoledronato promovem redução da TFG em ordem decrescente de dano potencial. O oposto da disfunção ocorre com o protocolo CalgB visto que o mesmo é inversamente associado à diminuição da TFG.

## 8 CONCLUSÃO

A prevalência das alterações renais em pacientes com cânceres hematológicos submetidos a tratamento quimioterápico foi de 52,4% quando analisados os episódios da TFG segundo CKD-EPI.

A variável sexo feminino está relacionada, de forma independente, com a ocorrência desses episódios elevando em mais de 2 vezes a probabilidade do evento acontecer.

O diagnóstico de MM possui influência independente aumentando em 5,75 vezes a chance de episódios com TFG diminuída.

O protocolo farmacológico CalgB está inversamente associado aos eventos de redução da TFG minimizando as chances de disfunção renal em 0,23 vezes, de forma independente.

Os esquemas terapêuticos VDC, zoledronato e pamidronato estão relacionados a maiores chances de episódios de TFG reduzida, de forma independente. O protocolo VDC eleva em mais de 10 vezes as chances de ocorrer redução de TFG em relação ao zoledronato e pamidronato.

## REFERÊNCIAS

- AAPRO, M.; LAUNAY-VACHER, V. Importance of monitoring renal function in patients with cancer. **Cancer Treat Rev.**, v. 38, n. 3, p. 235-40, 2012.
- ABRALE. Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. **Manual para enfrentar o câncer do sangue**. Edição especial, 2015.
- ACS. AMERICAN CANCER SOCIETY. **Breast Cancer Facts & Figures 2015-2016**. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2015.
- ADÃO, R. et al. Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção. **Rev Port Cardiol órgão Of da Soc Port Cardiol.**, v. 32, n. 5, p. 395-409, 2013.
- AKINDELE, A. J. et al. Protective effect of carvedilol alone and coadministered with diltiazem and prednisolone on doxorubicin and 5-fluorouracil-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats. **Pharmacol Res Perspect.**, v. 6, n. 1, p. 1-14, 2018.
- ALAYASH, A. I. Oxygen therapeutics: can we tame haemoglobin? **Nat Rev Drug Discov**, v. 3, n. 2, p. 152-159, 2004.
- ALMEIDA, A. L. B.; NUNES, F. A. A.; ALBUQUERQUE, E. M. B. O emprego de corticoterapia de uso sistêmico no período infante juvenil: revisão de literatura. **Rev. A Barriguda**, v. 7, n. 1, p. 107-0126, 2017.
- ALTINKAYNAK, Y. et al. Protective effects of L-theanine against doxorubicin-induced nephrotoxicity in rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 108, p. 1524-1534, 2018.
- AMABIS, J. M.; MARTHO, G. R. **Biologia das células**. 4ª edição. São Paulo: Moderna, 2015.
- AMIRSHAHROKHI, K.; KHALILI, A. Thalidomide Ameliorates Cisplatin-Induced Nephrotoxicity by Inhibiting Renal Inflammation in an Experimental Model. **Inflammation**, v. 38, v. 2, p. 476-484, 2014.
- ANDRADE, K. N. S. Expressão dos marcadores CD56, CD16 e CD57 na avaliação prognóstica de pacientes com leucemia linfóide aguda no estado do Maranhão. Maranhão. **Dissertação [Mestrado em Saúde Materno-Infantil]** - Universidade Federal do Maranhão; 2012.
- ANDRADE, V.; SAWADA, N. O.; BARICHELLO, E. Qualidade de vida de pacientes com câncer hematológico em tratamento quimioterápico. **Rev. Esc. Enferm. USP**, v. 47, n. 2, p. 355-61, 2013.
- ANGTUACO, E. J. et al. Multiple myeloma: clinical review and diagnostic imaging. **Radiology**, v. 23, n. 1, p.11-23, 2014.
- ARANY, I. et al. Epigenetic modifiers exert renal toxicity through induction of p66shc. **Anticancer Res**, v. 31, p. 3267-3271, 2011.
- ARANY, I. et al. Nicotine Exposure Augments Renal Toxicity of 5-aza-cytidine Through p66shc: Prevention by Resveratrol. **Anticancer Res.**, v. 37, p. 4075-4079, 2017.

ARBOLEYA, L.; ALPERI, M.; ALONSO, S. Adverse effects of bisphosphonates. **Reumatología Clínica**, v. 7, n. 3, p. 189-197, 2011.

ARELLANO, J. et al. Prevalence of renal impairment and use of nephrotoxic agents among patients with bone metastases from solid tumors in the United States. **Cancer Med.**, v. 4, n. 5, p. 713-720, 2015.

BACCARANI, M. et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. **J Clin Oncol**, v. 27, p. 6041-6051, 2009.

BARABUTIS, N. et al. Hydrocortisone and ascorbic acid synergistically prevent and repair lipopolysaccharide-induced pulmonary endothelial barrier dysfunction. **Chest**, v. 152, n. 5, p. 954-962, 2017.

BARCELLOS, R. C. B. **Análise comparativa dos níveis séricos de creatinina entre brancos, pardos e negros de uma população brasileira**. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Medicina, 2014.

BASTOS, M. G.; BREGMAN, R.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. **Rev Assoc Med Bras**, v. 56, n. 2, p. 248-53, 2010.

BASU, A. et al. Prevention of cyclophosphamide-induced hepatotoxicity and genotoxicity: effect of an l-cysteine based oxovanadium (IV) complex on oxidative stress and DNA damage. **Environ Toxicol Pharmacol**, v. 40, p. 747–757, 2015.

BELCHER, J. D. et al. Heme triggers TLR4 signaling leading to endothelial cell activation and vaso-occlusion in murine sickle cell disease. **Blood**, v. 123, n. 3, p. 377–390, 2014.

BELIZÁRIO, J. E. O próximo desafio reverter o câncer. **CIÊNCIA HOJE**, v. 31, n. 184, p. 50-57, 2002.

BELLOMO, R.; KELLUM, J. A.; RONCO, C. Acute Kidney Injury. **The Lancet**, Londres, v. 380, n. 9833, p.756-66, 21 mai. 2012.

BEN, P. et al. LuoL-Theanine attenuates cadmium-induced neurotoxicity through the inhibition of oxidative damage and tau hyperphosphorylation. **Neurotoxicology**, v. 57, p. 95-103, 2016.

BENOIT, D. D.; HOSTE, E. A. Acute kidney injury in critically ill patients with cancer. **Crit Care Clin.**, v.26, n. 1, p. 151-179, 2010.

BERNARDINA, L. D. et al. Evolução clínica de pacientes com insuficiência renal aguda em unidade de terapia intensiva. **Acta Paul Enferm.** v. 21, n. spe, p. 174-178. 2008.

BHATTACHARJEE, A. et al. Nano-Se attenuates cyclophosphamide-induced pulmonary injury through modulation of oxidative stress and DNA damage in Swiss albino mice. **Mol Cell Biochem**, v. 405, p. 243–256, 2015.

BLACK, D. M. et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). **J Bone Miner Res**, v. 30, p. 934-944, 2015.

BLACKSTEIN, M. E. et al. Gastrointestinal stromal tumours: consensus statement on diagnosis and treatment. **Can J Gastroenterol**, v. 20, p. 157-163, 2006.

BOIM, M.; SCHOR, N. Fisiopatologia da lesão renal aguda. In: SCHOR, N.; DURÃO JUNIOR, M. S.; KIRSZTAJN, G. M. **Lesão renal aguda: manual prático**. São Paulo (SP): Livraria Balieiro, 2017.

BONOMI M. et al. Renal toxicity and osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with bisphosphonates: a long-term retrospective analysis. **Med Oncol.**, v. 27, n. 2, p. 224-229, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes Clínicas para o cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC**, Brasília, DF, 2014a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022 / Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2011. 160 p. : il. – (Série B. Textos Básicos de Saúde)

BRASIL. MINISTÉRIO DA Saúde/ SECRETARIA DE ATENÇÃO À Saúde/ DEPARTAMENTO DE REGULAÇÃO, AVALIAÇÃO E CONTROLE/COORDENAÇÃO GERAL DE SISTEMAS DE INFORMAÇÃO. **MANUAL DE BASES TÉCNICAS DA ONCOLOGIA – SIA/SUS - SISTEMA DE INFORMAÇÕES AMBULATORIAIS**. 22 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 141 p.

BRUFISKY, A. et al. Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole. **Oncologist**, v. 13, p. 503-514, 2008.

BRUNNER, B. S.; SUDDARTH, D. S. **Tratado de enfermagem médico-cirúrgica**. 11ª Ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2011.

BURMEISTER, J. E. et al. Prevalence of diabetes mellitus in chronic renal failure patients under haemodialysis in Porto Alegre, Brazil. **J Bras Nefrol**, v. 34, p. 117-21, 2012.

BUTEL, J. S. Viral carcinogenesis: revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease. **Carcinogenesis**, v. 21, n. 3, p. 405-426, 2000.

CAGLAYAN, C. et al. Naringin protects against cyclophosphamide-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity through modulation of oxidative stress, inflammation, apoptosis, autophagy, and DNA damage. **Environ Sci Pollut Res Int.**, v. 25, n. 21, p. 20968-20984, 2018.

CAMPBELL, G. A.; HU, D.; OKUSA, M. D. Acute kidney injury in the cancer patient. **Adv Chronic Kidney Dis.**, v. 21, n. 1, p. 64-71, 2014.



- CAMPOS, R.; DINO, M. D. Crosstalk entre Rim e Órgãos a Distância: alterações funcionais e laboratoriais. **Revista UNIANDRADE**, v. 16, n. 3, p. 153-159, 2015.
- CANET, E. et al. Acute Kidney Injury in Patients with Newly Diagnosed High-Grade Hematological Malignancies: Impact on Remission and Survival. **Plos One**, v. 8, n. 2, p. 1-10, 2013.
- CARRON, P. L.; PADILLA, M.; MAURIZI, B. J. Nephrotic syndrome and acute renal failure during pegylated liposomal doxorubicin treatment. **Hemodial Int.**, v. 18, n. 4, p. 846-7, 2014.
- CARVALHO, C. et al. Doxorubicin: the good, the bad and the ugly effect. **Curr. Med. Chem.**, v. 16, n. 25, p. 3267-3285, 2009.
- CASE, J. et al. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. **Critical Care Research and Practice**. Bethesda-USA, v. 2013, 9 p. jan. 2013.
- CASTRO JR, C. G.; GREGIANIN, L. J.; BRUNETTO, A. L. Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 77, n. 5, p. 345-360, 2001.
- CERDA, J. et al. The contrasting characteristics of acute kidney injury in developed and developing countries. **Nat Clin Pract Nephrol**, v. 4, p. 138-153, 2007.
- CHANG, Y. L. et al. Different roles of p53 in the regulation of DNA damage caused by 1,2-heteroannelated anthraquinones and doxorubicin. **Int J Biochem Cell Biol.**, v. 43, p. 1720-1728, 2011.
- CHEN, M. H.; FORCE, T. **Cardiovascular complications of cancer therapeutic agents**. In: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. (eds). Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; p.1613-23, 2015.
- CHERTOW, G. M. et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. **J Am Soc Nephrol**, v. 16, p. 3365-70, 2005.
- CHRISTIANSEN, C. F., et al. Incidence of acute kidney injury in cancer patients: a Danish population-based cohort study. **Eur J Intern Med**, v. 22, p. 399-406, 2011.
- CHUVA, T. et al. Haematological malignancies and acute kidney injury requiring nephrology consultation: challenging the worst of the worst. **Clinical Kidney Journal**, v. 9, n. 3, p.418-423, 2016.
- CLAJUS, C. et al. Renal comorbidity after solid organ and stem cell transplantation. American Journal of Transplantation. **American Journal of Transplantation**, v. 12, n. 7, p. 1691-1699, 2012.
- COCCIA, P.F. et al. Adolescent and young adult oncology clinical practice guidelines in oncology. **JNCCN J. Nat. Compr. Cancer Net.**, v. 10, p. 1112-1150, 2012.
- COHEN, E. P. et al. Onco-Nephrology: Core Curriculum 2015. **Am J Kidney Dis.**, v. 66, n. 5, p. 869-883, 2015.



CORSO, A.; FERRETTI, E.; LAZZARINO, M. Zoledronic acid exerts its antitumor effect in multiple myeloma interfering with the bone marrow microenvironment. **Hematology**, v. 10, p. 215-224, 2005.

COUSER, W. G. Pathogenesis and treatment of glomerulonephritis-an update. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 38, n. 1, p. 107-122, 2016.

CROUCHER, P. I. et al: Zoledronic acid treatment of 5T2MM-bearing mice inhibits the development of myeloma bone disease: Evidence for decreased osteolysis, tumor burden and angiogenesis, and increased survival. **J Bone Miner Res**, v. 18, p. 482-492, 2003.

CUCE, G. et al. Chemoprotective effect of vitamin E in cyclophosphamide-induced hepatotoxicity in rats. **Chem Biol Interact**, v. 232, p. 7–11, 2015.

DARMON, M. et al. Acute kidney injury in critically ill patients with haematological malignancies: results of a multicentre cohort study from the Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire en OncoHématologie. **Nephrol Dial Transplant.**, v. 30, p. 2006–2013, 2015.

DARMON, M. et al. Clinical review: specific aspects of acute renal failure in cancer patients. **Crit Care**, v. 10, n. 2, p. 211, 2006.

DE GEUS, H. R. et al. The cardiac surgery-associated neutrophil gelatinase-associated lipocalin (CSA-NGAL) score: a potential tool to monitor acute tubular damage. **J Thorac Cardiovasc Surg**, v. 151, p. 1476-81, 2016.

DE LA MORENA, M. T.; GATTI, R. A. A history of bone marrow transplantation. **Hematology/oncology clinics of North America**, v. 25, n. 1, p. 1-15, 2011.

DE LIMA, M. C. et al. Leucemia Mielóide Aguda: análise do perfil epidemiológico e taxa de sobrevivência. **J Pediatr (Rio J)**, v. 92, p. 283-9, 2016.

DEUEL, J. W. et al. Different target specificities of haptoglobin and hemopexin define a sequential protection system against vascular hemoglobin toxicity. **Free Radic Biol Med**, v. 89, p. 931–943, 2015.

DEVITA JR, V. T.; LAWRENCE, T. L.; ROSENBERG, S. A. DeVita, Hellman and Rosenberg's **cancer: principles and practice of oncology**. 9 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

DI SALVATORE, M. et al. Anti-tumour and anti-angiogenic effects of zoledronic acid on human non-small-cell lung cancer cell line. **Cell Prolif.**, v. 44, p. 44:139–146, 2011.

DIMOPOULOS, M. A., et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. **J Clin Oncol**, v. 28, n. 13, p. 4976–4984, 2010.

DIRKES S. Acute kidney injury: not just acute renal failure anymore?. **CriticalCareNurse**, v. 31, n. 1, p. 37-50, 2011.

ECOTIÉRE, L. et al. Prognostic value of kidney biopsy in myeloma cast nephropathy: a retrospective study of 70 patients. **Nephrol Dial Transplant**, v. 31, p. 64-72, 2016.

EDWARDS, B. J. et al. Acute Kidney Injury and Bisphosphonate Use in Cancer: A Report From the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. **J Oncol Pract**, v. 9, n. 2, p. 101-106, 2013.

EKNOYAN G. et al. The burden of kidney disease: Improving global outcomes. **Kidney Int.**, v. 66, n. 4, p.1310–1314, 2004.

ELEUTHERAKIS-PAPAIKOVOU, V. et al. Renal failure in multiple myeloma: Incidence, correlations, and prognostic significance. **Leuk Lymphoma**, v. 48, n. 2, p. 337–341, 2007.

ÉVORA, P. R. B.; GARCIA, L. V. Equilíbrio ácido-base. **Medicina Ribeirão Preto**, v. 41, n. 3, p. 301-311, 2008.

FACINA, T. Estimativa 2014 – Incidência de Câncer no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 60, n. 1, p. 63-64, 2014. ISBN 978-85-7318-237-8 (versão eletrônica).

FARO, A. M. et al. Avaliação hematológica em cães submetidos ao tratamento quimioterápico com sulfato de vincristina, prednisona e ciclofosfamida: estudo experimental. **ARS VETERINARIA**, v.24, n.1, p. 001-008, 2008.

FERMI, M. R.V. **Diálise para Enfermagem: Guia prático**. 2ª Ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2010.

FIACCADORI, E.; REGOLISTI, G.; MAGGIORE, U. Specialized nutritional support interventions in critically ill patients on renal replacement therapy. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care.**, v. 16, n. 2, p. 217-224, 2013.

FRASER, T. N. et al. Acute kidney injury associated with trimethoprim/sulfamethoxazole. **J Antimicrob Chemother**, v. 67, p. 1271–1277, 2012.

FURINI, A. A. da C. et al. Perfil de pacientes com diagnóstico patológico de mieloma múltiplo em hospital de ensino. **Arq. Ciênc. Saúde.**, v. 25, n. 1, p. 61-64, 2018.

GALLAGHER, D. et al. Appendicular skeletal muscle mass: Effects of age, gender, and ethnicity. **J Appl Physiol.**, v. 83, p. 229-39, 1997.

GARCÍA, M. R; ARIZA, L. C.; HITO, P. D. Actualización en técnicas continuas de reemplazo renal. **Enferm Intensiva**, v. 24, n. 3, p. 113-119, 2013.

GILBAR, P. J. et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion induced by a single dose of oral cyclophosphamide. **Ann Pharmacother.**, v. 46, n. 9, e23, 2012.

GILBSON, J. et al. Leukaemias into the 21st century –part 2: the chronic leukaemias. **Internal Medicine Journal**, v. 43, n. 5, p. 484-493, 2013.

GREEN, J. R. Bisphosphonates: Preclinical review. **Oncologist.**, v. 9, n. 4, p. 3–13, 2004.

GRONROOS, M. H. et al. Long-term renal function following bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, v. 39, p. 717–723, 2007.

GUENTHER, A. et al. The bisphosphonate zoledronic acid has antimyeloma activity in vivo by inhibition of protein prenylation. **Int J Cancer**, v. 126, p. 239-246, 2010.

GUYTON, A. C. **Fisiologia Humana**, 12<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 2011.

HAYMAN, S. R. et al. VEGF inhibition, hypertension, and renal toxicity. **Curr Oncol Rep.**, v. 14, n. 4, p. 285-294, 2012.

HEHER, E. C., et al. Kidney disease and multiple myeloma. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 8, p. 2007–2017, 2013.

HENRICH, W. L. Nephrotoxicity of several newer agents. **Kidney Int**, v.67, p. 107-109, 2005.

HIRSCHBERG, R. Renal complications from bisphosphonate treatment. **Current Opinion in Supportive and Palliative Care**, v. 6, n. 3, p. 342–347, 2012.

HOERGER, T. J. et al. The future burden of CKD in the United States: A simulation model for the CDC CKD initiative. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 65, n. 3, p. 403–411, 2015.

HOFF, P.M.G.H. et al. **Tratado de Oncologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2<sup>a</sup> ed, 2 volume, 2013.

HSU R.K, et al. Temporal changes in incidence of dialysis-requiring AKI. **J Am Soc Nephrol**. n.24, p. 37-42. 2013.

HULSE, C.; DAVIES, A. Acute kidney injury: prevention and recognition. **Nurstones**, v. 30, n. 11, p. 12-15, 2015.

HUTCHISON, C. A. et al. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. **J Am Soc Nephrol**, v. 22, p. 1129–1136, 2011.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. INCA. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. 2. ed. Rio de Janeiro: Rev. e Atual, 2012. 134 p : INCA, 2012.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. INCA. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. 3. ed. Rio de Janeiro: Rev. e Atual, 2017, p. 107: INCA, 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. INCA. **Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço**. 3. ed. Rio de Janeiro: Rev. e Atual, 2008, p. 628: INCA, 2008.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. INCA. Coordenação de Prevenção e Vigilância **Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2014.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. INCA. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. INCA. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Linfoma de Hodgkin**. Rio de Janeiro: INCA, 2008.

ISHII, H.; TANAKA, S.; MASUYAMA, K. Therapeutic strategy for cancer immunotherapy in head and neck cancer. **Cellular and Molecular Otolaryngology**, v. 3, n. 1, p. 1-12, 2015.

JÁCOMO, R. H.; FIGUEIREDO-PONTES, L. L.; REGO, E. M. Do paradigma molecular ao impacto no prognóstico: uma visão da leucemia promielocítica aguda. **Rev Assoc Med Bras**, v. 54, p. 82-9, 2008.

JAIN, P. et al. Vincristine-induced neuropathy in childhood all (acute lymphoblastic leukemia) survivors: prevalence and electrophysiological characteristics. **J. Child Neurol.**, v. 29, p. 932–937, 2014.

JANATPOUR, K. A. et al. Clinical outcomes of ABO-incompatible RBC transfusions. **Am J Clin Pathol.**, v. 129, n. 2, p. 276–281, 2008.

JANUS, N. et al. Cancer and renal insufficiency results of the BIRMA study. **Br J Cancer.**, v. 103, n. 12, p. 1815-21, 2010.

JENEY, V.; BALLA, G.; BALLA, J. Red blood cell, hemoglobin and heme in the progression of atherosclerosis. **Front Physiol**, v. 5, p. 379, 2014.

JONES, C. A. et al. Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. **Am J Kidney Dis.**, v. 32, Suppl 6, p. 992-9, 1998.

JUNIOR, G. B. da S. Obesidade e doença renal. **J Bras Nefrol**, v. 39, n. 1, p. 65-69, 2017.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 12ª edição. Guanabara Koogan S.A: Rio de Janeiro, 2013.

KAVCIC, M. et al. Assembly of a cohort of children treated for acute myeloid leucemia at free-standing children's hospitals in the United States using an administrative database. **Pediatr Blood Cancer**, v. 60, p. 508-11, 2013.

KDIGO. **KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)**. Kidney international. Supplement, n. 113, p. S1, 2009.

KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. **KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury**. Kidney Int. Suppl., v. 2, p. 1– 141, 2012.

KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. **KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease**. Kidney Int. Suppl. p. 19– 25. 2013.

KELLUM, J. A.; RONCO, C.; VICENT, J. L. Controversies in Acute Kidney Injury. **Contrib Nephrol. Basel, Karger.**, v. 174, p. 182-90, 2011.

KIM, C. N. et al. Overexpression of Bcl-X(L) inhibits Ara-C-induced mitochondrial loss of cytochrome c and other perturbations that activate the molecular cascade of apoptosis. **Cancer Res**, v. 57, n. 15, p. 3115–3120, 1997.

KING, P. D.; PERRY, M. C. Hepatotoxicity of chemotherapy. **The Oncologist.**, v. 6, n. 2, p. 162–176, 2001.

KITCHLU, A. et al. Acute Kidney Injury in Patients Receiving Systemic Treatment for Cancer: A Population-Based Cohort Study. **JNCI J Natl Cancer Inst**, v. 111, n. 7, 2019.

KOMAKI, K. et al. Lower blood pressure and risk of cisplatin nephrotoxicity: a retrospective cohort study. **BMC Cancer**, v. 144, n. 17, p.1-8, 2017.

KONING, N. J. et al. Reduction of vascular leakage by imatinib is associated with preserved microcirculatory perfusion and reduced renal injury markers in a rat model of cardiopulmonary by-pass. **J Anaesth.**, v. 120, n. 6, p. 1165-1175, 2018.

KRISHNAPPA, V. et al. Acute kidney injury in hematopoietic stem cell transplantation: a review. **International Journal of Nephrology**, v. 2016, 2016.

LACAYO, N. J. et al. Pharmacokinetic interactions of cyclosporine with etoposide and mitoxantrone in children with acute myeloid leukemia. **Leukemia.**, v. 16, n. 5, p. 920-7, 2002.

LAHOTI A., et al. Predictors and outcome of acute kidney injury in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. **Cancer**, v. 116, p. 4063–4068, 2010.

LAM, N. N. et al. Risk of Acute Kidney Injury From Oral Acyclovir: A Population-Based Study. **Am J Kidney Dis.**, v. 61, n. 5, p. 723-729, 2013.

LAMEIRE, N.; VAN, B.W.; VANHOLDER, R. Acute renal problems in the critically ill cancer patient. **Curr Opin Crit Care**, v. 14, p. 635–646, 2008.

LAUNAY-VACHER, V. et al. Prevalence of renal insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management. The renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. **Cancer.**, v. 110, n. 6, p. 1376-84, 2007.

LEEUEW, K. et al. Effect and mechanism of hydrocortisone on organ function in patients with severe burns. **J Crit Care**, v. 36, p. 200-206, 2016.

LEUNG, N. et al. Acute renal insufficiency after high-dose melphalan in patients with primary systemic amyloidosis during stem cell transplantation. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 45, n. 1, p. 102–111, 2005.

LEUNG, N.; NASR, S. H. Myeloma-related kidney disease. **Adv Chronic Kidney Dis.**, v. 21, n. 1, p. 36–47, 2014.

LEVI, T. M. et al. Comparação dos critérios RIFLE, AKIN e KDIGO quanto à capacidade de predição de mortalidade em pacientes graves. **Rev Bras Ter Intensiva**. v. 25, n. 4, p. 290-296. 2013.

LI, H. et al. In vivo study on the effects of microcystin extracts on the expression profiles of proto-oncogenes (c-fos, c-jun and c-myc) in liver, kidney and testis of male Wistar rats injected i.v. with toxins. **Toxicol**, v. 53, n. 1, p. 169-175, 2009a.

LI, P. K. T.; BURDMANN, E. A.; MEHTA, R. L. Injúria Renal Aguda: um alerta global. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, p. 1-5, mar. 2013.

LI, S. J. et al. Renal involvement in non-Hodgkin lymphoma: proven by renal biopsy. **PLoS ONE** 9, v. 9, e95190, p. 1-8, 2014.

LI, W. H.; SYKES, M. Emerging concepts in haematopoietic cell transplantation. **Nature Reviews Immunology**, v. 12, n. 6, p. 403-416, 2012.

LU, J. L. et al. Age and Association of Body Mass Index with Loss of Kidney Function and Mortality. **Lancet Diabetes Endocrinol.**, v. 3, n. 9, p. 704–714, 2015.

LUCARELLI, A. P.; MARTINS, M. M.; FORATTINI, A. Inibidores da aromatase no tratamento de pacientes com câncer de mama. **Arq Médicos Hosp Fac Cienc Med St Casa São Paulo**, v. 58, p. 88–91, 2013.

LUCIANO, R. L.; BREWSTER, U. C. Kidney involvement in leukemia and lymphoma. **Adv. Chronic Kidney Dis.**, v. 21, p. 27–35, 2014.

MACALLISTER, S. L. et al. Acrolein and chloroacetaldehyde: an examination of the cell and cell-free biomarkers of toxicity. **Chemico-Biological Interactions.**, v. 202, n. 1–3, p. 259–266, 2013.

MAIOLINO, A.; MAGALHÃES, R. J. P. Mieloma múltiplo e insuficiência renal. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 1, p. 86-91, 2007.

MARCOLINO, M. S et al. Imatinib treatment duration is related to decreased estimated glomerular filtration rate in chronic myeloid leukemia patients, **Annals of Oncology**, v. 22, e. 9, p. 2073–2079, 2011.

MARCUS, R. et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. **Blood**, v. 105, n. 4, p. 1417-1423, 2005.

MARTA, G. N. et al. Câncer de próstata localizado: teleterapia, braquiterapia ou prostatectomia radical? **Diagn Tratamento**, v. 17, n. 2, p. 90-93, 2012.

MARTINEZ-CASTELAO, A. et al. Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. **Sociedad Espanola Nefrologia**, v.34, n. 2, p. 243-262, 2014.

MASON, W. J.; NICKOLS, H. H. Images in clinical medicine. Crystalluria from acyclovir use. **N Engl J Med.**, v. 358, n. 13, e14, 2008.



- MEHTA, R. L. et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. **Critical Care**, v. 11, n. 2, 2007.
- MILLER, R.P. et al. Mechanisms of cisplatin nephrotoxicity. **Toxins (Basel)**, v. 2, p. 2490–2518, 2010.
- MIMA, A. et al. Incidence of acute kidney disease after receiving hematopoietic stem cell transplantation: a single-center retrospective study. **PeerJ.**, v. 7, e6467, 2019.
- MOHAMMAD, M. K. et al. Acrolein cytotoxicity in hepatocytes involves endoplasmic reticulum stress, mitochondrial dysfunction and oxidative stress. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 265, n. 1, p. 73–82, 2012.
- MOHAN, M. et al. Protective effect of *Solanum torvum* on doxorubicin-induced nephrotoxicity in rats. **Food Chem Toxicol.**, v. 4, p. 436-440, 2010.
- MONTEIRO, T. A. F. et al. Linfoma de Hodgkin: aspectos epidemiológicos e subtipos diagnosticados em um hospital de referência no Estado do Pará, Brasil. **Rev Pan-Amaz Saude**, v. 7, n. 1, p. 27-31, 2016.
- MORESCO, G.; MARTINELLO, F.; SOUZA, L. C. Insuficiência renal aguda em paciente tratada com ATRA e anfotericina B: relato de caso. **J Bras Nefrol**, v. 33, n. 2, p. 276-281, 2011.
- MOURA, S. M. C. et al. O papel do enfermeiro na sessão de hemodiálise: revisão de literatura. **Revista Eletrônica de Enfermagem do Centro de Estudos de Enfermagem e Nutrição**. v. 1, n. 1, p. 1-15. Agosto-dezembro, 2010.
- MURUNGAN, R; KELLUM, J. A. Acute kidney injury: what's the prognosis? **Nat Rev Nephrol**, v. 7, n. 4, p. 209-217, 2011.
- NADASI, E. et al. Epigenetic modifiers exacerbate oxidative stress in renal proximal tubule cells. **Anticancer Res**, v. 29, p. 2295-2299, 2009.
- NARAYANAN, S.; SHAMI, P.J. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 81, n. 1, p. 94-102, 2012.
- NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 39, s.1, p. S1-S266, 2002.
- NAUGHTON, C. A. Drug-induced nephrotoxicity. **Am Fam Physician**, v. 78, p. 743-750, 2008.
- NEGRÃO, A. B.; LICINIO, J. Leptina: o diálogo entre adipócitos e neurônios. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 44, n. 3, p. 205-214, 2000.
- NEWMAN, W. G. N. **Pharmacogenetics: Making Cancer Treatment Safer and More Effective**. Springer, London, 2010, 186p.
- NIWA, T.; IMAGAWA, Y.; YAMAZAKI, H. Drug interactions between nine antifungal agents and drugs metabolized by human cytochrome P450. **Curr Drug Metab.**, v. 15, n. 7, p. 651– 679, 2014.

NUNES, T. F. et al. Insuficiência renal aguda. **Revista Medicina - Ribeirão Preto**, v. 43, n. 03, p. 272-282, 2010.

PARHAM, P. **O sistema imune**. 3. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2011.

PATEL, T. V. et al. A forgotten cause of kidney injury in chronic myelomonocytic leukemia. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 54, p. 159–164, 2009.

PERAZELLA, M. A. Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agentes. **Clin J Am Soc Nephrol.**,v. 7, n. 10, p. 1713-1721, 2012.

PERAZELLA, M. A.; MOECKEL, G. W. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. **Semin Nephrol.**, v. 30, n. 6, p. 570-581, 2010.

PERES, L. A. B.; WANDEUR, V.; MATSUO, T. Preditores de injúria renal aguda e de mortalidade em uma Unidade de Terapia Intensiva. **J Bras Nefrol.**, v. 37, n. 1, p. 38-46, 2015.

PICON, R. V. et al. Trends in prevalence of hypertension in Brazil: a systematic review with meta-analysis. **PLoS One**, v. 7, e48255, 2012.

PINHO, N. A.; SILVA, G. V.; PIERIN, A. M. G. Prevalência e fatores associados à doença renal crônica em pacientes internados em um hospital universitário na cidade de São Paulo, SP, Brasil. **J Bras Nefrol**, v. 37, n. 1, p. 91-97, 2015.

PIZARRO, F. V. H. Historia de Los Corticoides. Departamento de Anestesiología. Clínica Las Condes. **Revista Medicina Clínica**, e. 25, p. 858-860, 2014.

POLLOCK, R. E. et al. (Ed.). **Manual de Oncologia Clínica da UICC-União Internacional Contra o Câncer**. 8ª ed São Paulo. Fundação Oncocentro de São Paulo, 2006, 919p.

PONTES, L. de B. et al. Prevalência de insuficiência renal em pacientes idosos com câncer em um centro de tratamento oncológico. **Einstein**, v. 12, n. 3, 2014.

PORTER, G. A.; PALMER, B. F.; HENRICH, W. L. Clinical relevance, in DeBroe ME, Porter GA (eds): **Clinical Nephrotoxins: Renal Injury From Drugs and Chemicals**. **Dordrecht**, the Netherlands, Kluwer Academic Publishers, pp 3-20, 2003.

PURSER, M. J.; JOHNSTON, D. L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy among paediatric oncology patients. **Can. J. Neurol. Sci.**, v. 41, p. 442–447, 2014.

QUACH, H. et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDS) in multiple myeloma. **Leukemia**, v. 24, p. 22–32, 2010.

QUIAN, Y. et al. Renal impairment and use of nephrotoxic agents in patients with multiple myeloma in the clinical practice setting in the United States. **Cancer Med.**, v. 6, n. 7, p. 1523–1530, 2017.

RABRENOVIC, V. et al. Kidney failure as an unusual initial presentation of biclonal gammopathy IgD multiple myeloma associated with light chain disease. --a case report. **Vojnosanit Pregl**, v. 72, p. 196-199, 2015.



RAJ, S.; FRANCO, V. I.; LIPSHULTZ, S. E. Anthracycline-induced cardiotoxicity: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. **Curr Treat Options Cardiovasc Med.**, v. 16, n. 6, p. 315, 2014.

RAJKUMAR, S. V. Multiple myeloma. **Current problems in cancer**, v. 33, n. 1, p. 7-64, 2009.

RAMESH, G.; REEVES, W. B. Salicylate reduces cisplatin nephrotoxicity by inhibition of tumor necrosis factor-alpha. **Kidney International**, v. 65, p. 490-499, 2004.

REITER, C. D. et al. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. **Nat Med**, v. 8, n. 12, p. 1383-1389, 2002.

RHODES, A. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. **Crit Care Med**, v. 45, n. 3, p. 486-552, 2017.

RICHARDSON, A.; WHATMORE, J. Nursing essential principles: continuous renal replacement therapy. **Nurs Crit Care.**, v. 20, n. 1, p. 8-15, 2015.

ROBBINS S, Kumar V, Abbas. **Patologia - Bases Patológicas das Doenças**. 9º Edição. Elsevier: Rio de Janeiro. 2013.

RODRIGUES, F. B. et al. Incidence and mortality of acute kidney injury after myocardial infarction: a comparison between KDIGO and RIFLE criteria. **Plos one**, v. 8, n. 7, e69998, 2013.

RODRIGUES, J. S. M.; FERREIRA, N. M. L. A. Caracterização do perfil epidemiológico do câncer em uma cidade do interior paulista: conhecer para intervir. **Rev Bras Cancerol.**, v. 56, n. 4, p. 431-41, 2010.

RODRIGUES, L. et al. Severe acute kidney injury and multiple myeloma: Evaluation of kidney and patient prognostic factors. **European Journal of Internal Medicine**, v. 25, p. 652-656, 2014.

ROITT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, D. **Imunologia**. 8ª.edição. São Paulo: Manole, 2014.

ROMÃO JUNIOR, J.E. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 26, n. 3, supl. 1, p. 1-3, 2004.

ROSNER, M. H.; DALKIN, A. C. Onco-nephrology: the pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcemia. **Clin J Am Soc Nephrol.**, v. 7, n.10, p. 1722-1729, 2012.

SAKAE, T. M.; SANTOS, N. A. F; BALDESSAR, M. Z. Sobrevida de pacientes portadores de mieloma múltiplo atendidos em hospital de referência no Sul de Santa Catarina. **Rev Bras Clin Med.**, v. 8, n. 3, p. 216-21, 2010.

SALAHUDEEN, A. K. et al. Incidence rate, clinical correlates, and outcomes of AKI in patients admitted to a comprehensive cancer center. **Clin J Am Soc Nephrol.**, v. 8, n. 3, p. 347-354, 2013.

SANTOS Jr, J. C. M. Post-surgical complications of the colorectal anastomosis. **Rev. bras. Coloproct.**, v. 31, n. 1, p. 98-106, 2011.

SANTOS, F. L. et al. Características hematológicas e perfil de expressão de antígenos mielóides de pacientes com leucemia promielocítica aguda. Análise de fatores prognósticos para o desenvolvimento da síndrome do ácido retinóico. **Rev Assoc Med Bras**, v. 50, p. 286-92, 2004.

SANTOS, J. F. **Construção e aplicação de um imunossupressor para detecção do marcador de insuficiência renal aguda: a cistatina C**. 2016. 93 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-graduação em Ciências e Engenharia de Materiais, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2016.

SASTRE, A. et al. Acute renal failure in the transretinoic acid syndrome. **Nefrología**, v. 27, p. 184-90, 2007.

SAWINSKI, D. The kidney effects of hematopoietic stem cell transplantation. **Adv. Chronic Kidney Dis.**, v. 21, n. 1, p. 96–105, 2014.

SCHAER, D. J. et al. Hemolysis and free hemoglobin revisited: exploring hemoglobin and hemin scavengers as a novel class of therapeutic proteins. **Blood**, v. 121, n. 8, p. 1276–1284, 2013.

SCHIFFL, H.; FISCHER, R. Five-year outcomes of severe acute kidney injury requiring renal replacement therapy. **Nephrol Dial Transplant.**, v. 23, p. 2235–41, 2008.

SCHMIDT, M. I.; et al. Health in 145 Brazil 4. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **The Lancet**, 2011, n. 377.

SCHMITT, A. **Modelagem matemática do crescimento tumoral e sua relação com sistema imunológico**. 2009. 129 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós Graduação Stricto Sensu em Modelagem Matemática, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2009.

SCHOENFELD, J. D. Immunity in Head and Neck Cancer. **Cancer Immunology Research**, v. 3, n. 1, p. 12-17, 2015.

SECCARECCIA, D. Cancer-related hypercalcemia. **Can Fam Physician.**, v. 56, n. 3, p. 244-246, 2010.

SELBY, N. M. et al. Use of electronic results reporting to diagnose and monitor AKI in hospitalized patients. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 7, p. 533–540, 2012.

SESSO, R. C. et al. Report of the Brazilian Chronic Dialysis Census 2012. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 36, n. 1, p. 48–53, 2014a.

SHAHINIAN, V. B. et al. Considering renal risk while managing cancer. **Cancer Management and Research**, v. 9, p. 167–178, 2017.

SILVA, M. L. G. **Princípios da radioterapia**. In: LOPES, A.; CHAMMAS, R.; IYEYASU, H. *Oncologia para a graduação*. 3.ed. São Paulo: LEMAR, p. 244-248, 2013.

SILVA, R. O. P. et al. Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. **Rev Bras Hematol Hemoter.**, v. 31, n. 2, p. 63-8, 2009.

SINANOGLU, O. et al. The protective effects of spirulina in cyclophosphamide induced nephrotoxicity and urotoxicity in rats. **Urology**, v. 80, p. 1392–13, e1, 2012.

SINGHAL, S. et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. **N Engl J Med**, v. 341, p. 1565–1571, 1999.

SMITH, G. et al. High-dose cytarabine dose modification reduces the incidence of neurotoxicity in patients with renal insufficiency. **J. Clin Oncol.**, v. 15, n. 2, p. 8333-9, 1997.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea 2012**. Rio de Janeiro, 2012.

SOUSA, R. M. **Atenção integral ao paciente onco-hematológico hospitalizado: proposta de um protocolo de cuidados de enfermagem**. 2013. 164 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestrado Acadêmico em Ciências do Cuidado em Saúde, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2013.

SOUZA, C. A.; MARQUES JÚNIOR, J. F. C.; BOUZAS, L. F. S. Fontes, mobilização e coleta de células-tronco hematopoéticas para transplante. In: VOLTARELLI, J. C.; PASQUINI, R.; ORTEGA, E. T. T. **Transplante de células-tronco hematopoéticas**. 1ª edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2010.

SOUZA, E. M. et al. Impact of Epstein-Barr virus in the clinical evolution of patients with classical Hodgkin's lymphoma in Brazil. **Hematol. Oncol.**, v. 28, n. 3, p. 137-41, 2010.

STEARNS, W. T. A **Synopsis of the Genus Catharanthus (apocynaceae)**. The Catharanthus Alkaloids: Taylor, W.I., Fransworth, N.R, pp. 9–45, 1975.

STEVENS, L. A., et al. Comparison of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) and Modification of diet in renal disease (MDRD) study equations: Risk factors for and complications of CKD and mortality in the Kidney early evaluation program (KEEP). **Am J Kidney Dis.**, v. 57, n. 3, p. 9-16, 2011.

STRATI, P. et al. Renal complications in chronic lymphocytic leukemia and monoclonal B-cell lymphocytosis: the Mayo Clinic experience. **Haematologica.**, v. 100, n. 9, p. 1180–1188, 2015.

STRATI, P. et al. Renal insufficiency is an independent prognostic factor in patients with chronic lymphocytic leukemia. **Haematologica**, v. 102, n. 1, 2017.

SUREDA, A. et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. **Bone Marrow Transplantation**, v. 50, p.1037-1056, 2015.

SUSANTITAPHONG, P. et al. Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology : World incidence of AKI: A meta-analysis. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 8, p. 1482–1493, 2013.

TAAAL, M. W. et al. Brenner and Rector's the Kidney . **Elsevier Health Sciences**, 2011. ISBN 1455723045.

TALLMAN, M. S.; ALTMAN, J. K. Curative strategies in acute promyelocytic leukemia. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, p. 391-9, 2008.

TARLOFF, J. B.; LASH, L. H. **Toxicology of the Kidney**. 3 edição. Boca Raton, FL: CRC Press; 2004.

TILLMANN, F. P. Daily postdilutional hemodiafiltration with FX800 polysulfone dialyzers for removing kappa light chains in multiple myeloma-induced kidney injury. **Indian J Nephrol**, v. 25, p. 237-341, 2015.

TORQUATO, G. Automedicação: uso de corticoides por longos períodos traz riscos para a saúde. **Revista Online Ler Saúde**, 2014.

TROEHLER, U.; BONJOUR, J. P.; FLEISCH, H. Renal secretion of diphosphonates in rats. **Kidney Int**, v. 8, p. 6–13, 1975.

TRUICA, C. I.; FRANKEL, S. R. Acute rhabdomyolysis as a complication of cytarabine chemotherapy for acute myeloid leukemia: Case report and review of literature. **American Journal of Hematology**, v. 70, p. 320–323, 2002.

TSAKIRIS, D. J. et al. Incidence and outcome of patients starting renal replacement therapy for end-stage renal disease due to multiple myeloma or light-chain deposit disease: An ERA-EDTA Registry study. **Nephrol Dial Transplant**, v. 25, p. 1200-1206, 2010.

USHIO-FUKAI, M.; NAKAMURA, Y. Reactive oxygen species and angiogenesis: NADPH oxidase as target for cancer therapy. **Cancer Lett**, v. 266, p. 37-52, 2008.

VAN DE VELDE, M. E. et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy in children with cancer: A systematic review. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 114, p. 114–130, 2017.

VIEHMANN, S. F. et al. The multifaceted role of the renal mononuclear phagocyte system. **Cellular Immunology**, p. 1-21, 2018.

VOLTARELLI, J. C.; PASQUINI, R.; ORTEGA, E. T. T. **Transplante de células tronco hematopóéticas**. 1ª edição. São Paulo: Atheneu, 2010.

VORA, A et al. Severe tumor lysis syndrome during treatment with STI 571 in a patient with chronic myelogenous leukemia accelerated phase. **Ann Oncol**, v. 13, p. 1833-1834, 2002.

WAGROWSKA-DANILEWICZ, M.; DANILEWICZ, M. Nephrotic syndrome and neoplasia: our experience and review of the literature. **Pol J Pathol.**, v. 62, n. 1, p. 12-18, 2011.

WANCHOO, R. et al. Renal Toxicities of Novel Agents Used for Treatment of Multiple Myeloma. **Clin J Am Soc Nephrol.**, v. 12, n. 1, p. 176–189, 2017.

WANG, W. S. et al. High-dose cytarabine and mitoxantrone as salvage therapy for refractory non-hodgkin's lymphoma. **Jpn J Clin Oncol.**, v. 27, n. 3, p. 154-7, 1997.

WANG, Z. Y.; CHEN, Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. **Blood**, v. 111, p. 2505-15, 2008.

WEISS, H. M. et al. Biodistribution and plasma protein binding of zoledronic acid. **Drug Metab Dispos**, v. 36, p. 2043–2049, 2008.

WINGARD, J. R. et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Journal of clinical oncology**, v. 29, n. 16, p. 2230-2239, 2011.

WONNACOTT, A. et al. Epidemiology and Outcomes in Community-Acquired Versus Hospital-Acquired AKI. **Clin J Am Soc Nephrol.**, v. 9, n. 6, p. 1007–1014, 2014.

World Health Organization. Global Action Against Cancer. 1, 24. 2010.

YAMANE, A. et al. Successful treatment by all-trans retinoic acid in a patient with acute promyelocytic leukemia complicated by liver cirrhosis and polycystic kidney. **Intern Med**, v. 48, p. 1691-4, 2008.

YANG, X. et al. A modified graft-versus-host-induced model for systemic sclerosis, with pulmonary fibrosis in Rag2-deficient mice. **FEBS Open Bio**, v. 7, n. 9, p. 1316–1327, 2017.

YARALI, N. et al. Acute renal failure during ATRA treatment. **Pediatr Hematol Oncol**, v. 25, p. 115-8, 2008.

YILMAZ, M. et al. Estimated Glomerular Filtration Rate Changes in Patients with Chronic Myeloid Leukemia Treated with Tyrosine Kinase Inhibitors. **Cancer**, v. 121, n. 21, p. 3894–3904, 2015.

YOON, S. H. "Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer.". **Tuberculosis and respiratory diseases**, v. 77, n. 3, p. 111-115, 2014.

YU, W. et al. Dexamethasone protects the glycocalyx on the kidney microvascular endothelium during severe acute pancreatitis. **J Zhejiang Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol)**, v. 20, n. 4, p. 355-362, 2019.

ZENG, X., et al. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 9, p. 12–20, 2014.

ZHANG, J. et al. Administration of dexamethasone protects mice against ischemia/reperfusion induced renal injury by suppressing PI3K/AKT signaling. **Int J Clin Exp Pathol**, v. 6, n. 11, p. 2366-2375, 2013.

ZHANG, Z. et al. Anthracyclines potentiate anti-tumor immunity: A new opportunity for chemoimmunotherapy. **Cancer Lett.**, v. 369, n. 2, p. 331-335, 2015.

## APÊNDICE A – FORMULÁRIO SEMIESTRUTURADO

PACIENTE N°: \_\_\_\_\_

### 1. DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS:

Nome: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Sexo:  Masculino  Feminino

Cor:  Branco  Pardo  Amarelo  Negro  Indígena

Estado Civil:  Com companheiro  Sem companheiro

Grau de Escolaridade:  Analfabeto  Fundamental Incompleto  Fundamental Completo  Ensino Médio Incompleto  Ensino Médio Completo  Ensino Superior Incompleto  Ensino Superior Completo

Naturalidade:  Região Metropolitana  Interior  Outro Estado: \_\_\_\_\_

### 2. DADOS CLÍNICOS:

Comorbidades:  HAS  DM  DC  DPOC  LES  Outro Qual?  
\_\_\_\_\_

Neoplasia:  Leucemia  Linfomas Hodgkin  Linfoma não Hodgkin   
Mieloma múltiplo  Outros:-  
\_\_\_\_\_

Tempo de início do tratamento após diagnóstico: \_\_\_\_\_

Tratamento anti-neoplásico:  Quimioterapia  Radioterapia  Químio+radio

Condicionamento:  Eto+Carbo  Mel 140  Mel 200  BEAC  BEAM  
FEAM  BuFlu  BuFlu RIC  Bucy  FluMel  BuFluATG

CyATG      FlucyATG      BuFlucy  
 Outro: \_\_\_\_\_

Já fez transplante anteriormente:  Sim    Não

Se sim, de que: \_\_\_\_\_

Profilaxia:  Fluconazol    Aciclovir    Bactrim    Levofloxacino     
 Outros: \_\_\_\_\_

Imunossupressão:  MTX+CSA  MMF+MTX  Não

Função renal inicial:  Normal    IRA    DRC

Avaliação Renal durante tratamento: Creatinina: \_\_\_\_\_ Ureia: \_\_\_\_\_

Volume urinário: \_\_\_\_\_

Sumário de urina: \_\_\_\_\_

Avaliação Renal no final do tratamento: Creatinina: \_\_\_\_\_ Ureia: \_\_\_\_\_

Volume urinário: \_\_\_\_\_

Sumário de urina: \_\_\_\_\_

Classificação da lesão renal: \_\_\_\_\_

Tipo de tratamento:  Tratamento conservador    TRS   Qual TRS? \_\_\_\_\_

Tempo de

Diálise: \_\_\_\_\_

Local do acesso: \_\_\_\_\_

Ocorrências nas diálises  Náuseas    Dispnéia    Mal-estar    Hipotensão

Hipertensão    Convulsão    Desmaio    Parada Cardíaca    Coagulação de sistema

Acesso sem fluxo    Câimbras    Infecção do acesso    Outro Qual? \_\_\_\_\_

Houve recuperação da função renal?  Sim    Não

Medicações em uso contínuo: \_\_\_\_\_

Recidiva da lesão?  Sim  Não

Quanto tempo de tratamento: \_\_\_\_\_

**4. Exames Complementares:**

---

---

---

**5. Evolução do caso:**

Saída por:  Alta  Óbito  Retorno da função renal  DRC

**ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA/UFC**



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** PREVALÊNCIA E CARACTERIZAÇÃO DE ALTERAÇÕES RENAIS DOS PACIENTES COM CÂNCER HEMATOLÓGICO EM TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO

**Pesquisador:** Priscila Nunes Costa Travassos

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 87992818.7.0000.5054

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.648.101

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de um projeto de dissertação do Programa de Pós-graduação em patologia da UFC que pretende analisar a prevalência das alterações renais em pacientes com câncer hematológico submetidos ao tratamento antineoplásico e verificar se há associação entre alterações renais e o tratamento antineoplásico, independente do quimioterápico.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Geral:** Analisar a prevalência das alterações renais em pacientes com câncer hematológico submetidos ao tratamento antineoplásico.

**Específicos:**

Identificar o perfil sociodemográfico e clínico dos pacientes oncológicos;

Verificar a terapia antineoplásica mais utilizada; Verificar se existe correlação entre a modalidade terapêutica com a função renal;

Determinar a incidência da IRA e de DRC nos pacientes oncológicos;

Verificar os exames laboratoriais (hemoglobina, hematócrito, uréia, creatinina, sódio, potássio, cálcio, fósforo, ácido úrico, ferritina, proteinúria, colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos) e volume urinário dos pacientes com câncer na população estudada. Correlacionar o perfil sociodemográfico e clínico com a IRA ou DRC; Calcular a taxa de sobrevida, mortalidade e letalidade dos pacientes oncológicos estudados.

UFC - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ /



Continuação do Parecer: 3.648.101

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:** mínimos, relacionados à possibilidade de exposição de dados pessoais do paciente. Porém, segundo a pesquisadora medidas serão tomadas com o intuito de resguardar o anonimato e na utilização das informações apenas no âmbito desta pesquisa.

**Benefícios:** trazer contribuições científicas a cerca das alterações renais em pacientes com neoplasias hematológicas além de auxiliar em uma assistência mais apropriada para esses pacientes.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, com abordagem descritiva e analítica, desenvolvida no Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará, no Setor de Hematologia no período de Junho de 2018 a Dezembro de 2018. A população em estudo envolverá os pacientes acometidos pelo câncer hematológico que fizeram ou ainda estão realizando tratamento quimioterápico antineoplásico no período de 2008 a 2016. Serão incluídos neste estudo os pacientes que fizeram tratamento para câncer hematológico nos últimos oito anos, acima de 18 anos, apresentarem um aumento de 1,5 a 1,9 vezes da creatinina basal ou aumento  $> 0,3$  mg/dl, ou diminuição do débito urinário  $< 0,5$  ml/kg/h por 6 horas e pacientes com DRC. O valor da creatinina basal adotado será a primeira medida encontrada no prontuário de cada paciente. Os dados serão coletados por meio da consulta ao prontuário impresso, ficha digital e outros documentos próprios da Instituição dos pacientes que se encaixaram nos critérios de inclusão.

As informações obtidas serão transcritas para o formulário do estudo elaborado pelo autor. Serão coletadas as seguintes variáveis: A) dados sociodemográficos: nome, idade, sexo, escolaridade, raça, estado civil, naturalidade; B) aspectos clínicos: presença de comorbidades, tipo de neoplasia, tempo de início do tratamento após diagnóstico, tipo de tratamento anti-neoplásico, tipo de condicionamento, realização anterior de transplante e que tipo de transplante, profilaxia, imunossupressão, avaliação da função renal (ureia, creatinina, volume urinário, sumário de urina), lesão renal, classificação da lesão renal, tipo de tratamento nefrológico, tempo de diálise, local do acesso, intercorrência na diálise, evolução da função renal, medicações em uso, recidiva da lesão renal, tempo de tratamento anti-neoplásico; C) avaliação bioquímica: hemoglobina, hematócrito, ureia, creatinina, sódio, potássio, cálcio, proteína C reativa, ácido úrico, proteinúria, sumário de urina, colesterol total e seus derivados, triglicérides, glicose, albumina, fósforo; D) na evolução do caso serão analisados o óbito, retorno da função renal, a alta e a DRC.

Os dados coletados serão transferidos para planilha do Microsoft Excel 2016 para posteriormente

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000  
Bairro: Rodolfo Teófilo  
UF: CE Município: FORTALEZA  
Telefone: (085)3366-8344

CEP: 60.430-278

E-mail: [comape@ufc.br](mailto:comape@ufc.br)

Continuação do Parecer: 2.648.101

serem exportados para o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 20.0 para Windows. Os dados quantitativos serão categorizados e juntamente com os demais dados categóricos serão expressos na forma de frequência absoluta e percentual e analisados por meio dos testes exato de Fisher e qui-quadrado de Pearson. Serão traçadas curvas de Kaplan-Meier de sobrevida e tempo livre de doença analisadas por meio do teste de Long-Rank Mantel-Cox. Adicionalmente, será utilizado o modelo de Forward Stepwise no qual as variáveis que mostrarem associação  $p < 0,200$  serão utilizadas para modelo de regressão de Cox.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram apresentados de forma adequada: Carta de encaminhamento ao CEP; Folha de rosto; cronograma; orçamento; Termo de compromisso dos pesquisadores; Solicitação de dispensa do TCLE; Anuência do local onde será realizada a pesquisa; Termo do fiel depositário; currículo da pesquisadora.

**Recomendações:**

Deixar claro a necessidade do item "passagens de ônibus" no orçamento.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem pendências.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PE_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1102006.pdf	18/04/2018 11:40:56		Aceito
Outros	curriculo_orientadora.pdf	18/04/2018 11:39:27	Priscila Nunes Costa Travassos	Aceito
Outros	curriculo_lattes.pdf	18/04/2018 11:39:27	Priscila Nunes Costa Travassos	Aceito
Outros	termo_de_compromisso.pdf	18/04/2018 11:36:50	Priscila Nunes Costa Travassos	Aceito
Outros	termo_de_ciencia.pdf	18/04/2018 11:36:18	Priscila Nunes Costa Travassos	Aceito
Outros	fiel_depositario.pdf	18/04/2018 11:35:52	Priscila Nunes Costa Travassos	Aceito
Outros	carta_ao_comite.pdf	18/04/2018 11:35:11	Priscila Nunes Costa Travassos	Aceito

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comape@ufc.br

UFC - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ /



Continuação do Parecer: 2048-101

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Isencao.pdf	18/04/2018 11:34:20	Priscila Nunes Costa Travassos	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	18/04/2018 11:33:17	Priscila Nunes Costa Travassos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_de_concordancia.pdf	18/04/2018 11:32:15	Priscila Nunes Costa Travassos	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	carta_de_anuencia.pdf	18/04/2018 11:31:52	Priscila Nunes Costa Travassos	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	18/04/2018 11:31:32	Priscila Nunes Costa Travassos	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	18/04/2018 11:31:17	Priscila Nunes Costa Travassos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_final.docx	18/04/2018 11:23:33	Priscila Nunes Costa Travassos	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 10 de Maio de 2018

Assinado por:

FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA  
(Coordenador)

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.400-375

UF: CE Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: conep@ufc.br

## ANEXO B - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA/HUWC

UFC - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO WALTER  
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

Elaborado pela Instituição Coparticipante

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** PREVALÊNCIA E CARACTERIZAÇÃO DE ALTERAÇÕES RENAIS DOS PACIENTES COM CÂNCER HEMATOLÓGICO EM TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO

**Pesquisador:** Priscila Nunes Costa Travassos

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 87952818.7.3001.5045

**Instituição Proponente:** Universidade Federal do Ceará/HOSPITAL UNIVERSITARIO WALTER

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.751.832

**Apresentação do Projeto:**

Este é um estudo transversal, retrospectivo, com abordagem descritiva e analítica. A pesquisa será desenvolvida no Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará, no Setor de Hematologia, situado no município de Fortaleza-CE. O estudo ocorrerá no período de Junho de 2018 a Dezembro de 2018. A população em estudo envolverá os pacientes acometidos pelo câncer hematológico que fizeram ou ainda estão realizando tratamento quimioterápico antineoplásico no período de 2008 a 2016. Baseado no trabalho de BATH et al. (2015) que observou que pacientes que apresentaram alterações renais (35%) passaram por uma menor frequência de ciclos de cisplatina que pacientes que não desenvolveram lesões renais (65%) estima-se necessário avaliar um total de 45 pacientes por grupo de estudo (dialítico e não dialítico) a fim de obter uma amostra que represente com 80% de poder e 95% de confiança a hipótese alternativa deste trabalho. Serão incluídos neste estudo os pacientes que fizeram tratamento para câncer hematológico nos últimos oito anos, acima de 18 anos, apresentarem um aumento de 1,5 a 1,9 vezes da creatinina basal ou aumento  $> 0,3$  mg/dl, ou diminuição do débito urinário  $< 0,5$  ml/kg/h por 6 horas e pacientes com DRC.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Geral:** Analisar a prevalência das alterações renais em pacientes com câncer hematológico submetidos ao tratamento antineoplásico.

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290  
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-370  
UF: CE Município: FORTALEZA  
Telefone: (85)3368-8813 Fax: (85)3281-4061 E-mail: cep@huwc.ufc.br

UFC - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO WALTER  
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.761.602

**Específicos:**

- Identificar o perfil sociodemográfico e clínico dos pacientes oncológicos;
- Verificar a terapia antineoplásica mais utilizada; Verificar se existe correlação entre a modalidade terapêutica com a função renal;
- Determinar a incidência da IRA e de DRC nos pacientes oncológicos;
- Verificar os exames laboratoriais (hemoglobina, hematócrito, uréia, creatinina, sódio, potássio, cálcio, fósforo, ácido úrico, ferritina, proteinúria, colesterol total, HDL, LDL, triglicérides) e volume urinário dos pacientes com câncer na população estudada. -Correlacionar o perfil sociodemográfico e clínico com a IRA ou DRC; Calcular a taxa de sobrevida, mortalidade e letalidade dos pacientes oncológicos estudados.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

A pesquisadora descreve:

**Riscos:** Os riscos são mínimos, relacionados à possibilidade de exposição de dados privativos do paciente. Porém, segundo a pesquisadora medidas serão tomadas com o intuito de resguardar o anonimato e na utilização das informações apenas no âmbito desta pesquisa.

**Benefícios:** trazer contribuições científicas a cerca das alterações renais em pacientes com neoplasias hematológicas além de auxiliar em um assistência mais apropriada para esses pacientes.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um projeto de dissertação de Mestrado do Programa de Pós-graduação em patologia da UFC, sob a orientação da Profa. Dra. Ana Paula Negreiros Nunes Alves, que pretende analisar a prevalência das alterações renais em pacientes com câncer hematológico submetidos ao tratamento antineoplásico e verificar se há associação entre alterações renais e o tratamento antineoplásico, independente do quimioterápico.

O protocolo já foi aprovado na instituição proponente, sendo o HUWC a instituição em que os participantes serão recrutados - coparticipante

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram apresentados de forma adequada: Carta de encaminhamento ao CEP; Folha de rosto;

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290  
 Bairro: Rodolfo Tedflio CEP: 60.430-370  
 UF: CE Município: FORTALEZA  
 Telefone: (85)3366-0813 Fax: (85)3381-4981 E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

UFC - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO WALTER  
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.761.002

cronograma; orçamento; Termo de compromisso dos pesquisadores; Solicitação de dispensa do TCLE; Anuência do local onde será realizada a pesquisa; Termo do fiel depositário; currículo da pesquisadora.

**Recomendações:**

Sem recomendações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O protocolo se encontra adequado do ponto de vista ético.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

A pesquisadora deverá apresentar a este CEP/HUWC, relatório após o término do estudo

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	curriculo_orientadora.pdf	18/04/2018 11:39:27	Priscila Nunes Costa Travassos	Aceito
Outros	curriculo_jattes.pdf	18/04/2018 11:38:27	Priscila Nunes Costa Travassos	Aceito
Outros	termo_de_compromisso.pdf	18/04/2018 11:36:50	Priscila Nunes Costa Travassos	Aceito
Outros	termo_de_ciencia.pdf	18/04/2018 11:36:18	Priscila Nunes Costa Travassos	Aceito
Outros	fiel_depositario.pdf	18/04/2018 11:35:52	Priscila Nunes Costa Travassos	Aceito
Outros	carta_ao_comite.pdf	18/04/2018 11:35:11	Priscila Nunes Costa Travassos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Isencao.pdf	18/04/2018 11:34:20	Priscila Nunes Costa Travassos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investidor	Projeto_final.docx	18/04/2018 11:23:33	Priscila Nunes Costa Travassos	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Aprovação da CONEP:**

Não

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1200  
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-370  
UF: CE Município: PORTALEZA  
Telefone: (051)3366-8613 Fax: (051)3281-4981 E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

UFC - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO WALTER  
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.701.002

FORTALEZA, 09 de Julho de 2018

---

Assinado por:  
**Maria de Fátima de Souza**  
(Coordenador)

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290  
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-370  
UF: CE Município: FORTALEZA  
Telefone: (85)3366-8813 Fax: (85)3381-4861 E-mail: cep@uwc@hucic.ufc.br