Ana Cristina Martins Dal Santo

**Avaliação de fatores de risco para injúria renal
aguda (IRA) em pacientes oncológicos na UTI**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Pós-graduação: Nefrologia

Orientador: Prof. Dr. Luis Yu

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Dal Santo, Ana Cristina Martins

Avaliação de fatores de risco para injúria renal aguda (IRA) em pacientes oncológicos na UTI / Ana Cristina Martins Dal Santo. -- São Paulo, 2013.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Nefrologia.

Orientador: Luis Yu.

Descritores: 1.Lesão renal aguda 2.Neoplasias/diagnóstico 3.Unidade de terapia intensiva 4.Fatores de risco 5.Cuidados paliativos 6.Prevalência 7.Lesão renal aguda/mortalidade 8.Neoplasias/mortalidade 9.Serviço hospitalar de oncologia

USP/FM/DBD-454/13

A minha família, em especial a minha mãe, que sempre me apoiou e ajudou a tornar meus sonhos realidade. Ao Gustavo pelo companheirismo, paciência e amor.

Agradecimentos

Ao Dr. Luis Yu, pela oportunidade, aprendizado e confiança.

Ao Dr. Isaac de Castro, pela paciência, tolerância e amizade, além da ajuda na análise estatística.

Ao Dr. Henrique Palomba e Dra. Verônica Torres, pela atenção e sugestões que enriqueceram esse estudo.

Ao Dr. Emmanuel de Almeida Burdmann, pelas idéias e sugestões.

Ao Dr. João Egídio Romão Júnior, Dr. Hugo Abensur, Dra. Maria Regina e Dra. Irene Noronha e Dr. Giovannio responsáveis pela minha formação como nefrologista.

Ao Dr. Junqueira, que além de amigo, me ensinou a arte de amar a medicina.

A minha mãe Cristina, que me ensinou e incentivou desde sempre, a quem amo incondicionalmente.

Ao meu pai Sergio, pelo carinho e afeto.

Ao meu pai Gil, que me ensinou que amor independe de laços sanguíneos.

Ao meu amor, Gustavo pela cumplicidade e apoio absolutos. Sem você, eu não teria finalizado essa tarefa.

A minha tia Luciana, pela cumplicidade em todos esses anos.

A Marina, minha amiga e irmã, por ter me incentivado e superado a minha ausência em várias situações.

Às amigas da residência de nefrologia, Andréia, Bianca, Flávia e Carla, pelos momentos compartilhados.

Aos meus avôs, Elena, Virgínia, Walmor e Antônio (*In memoriam*) pelo amor desde o início.

Aos meus novos amigos de Itajaí, por me acolherem tão carinhosamente.

“O que vale na vida não é o ponto de partida e sim a caminhada. Caminhando e semeando, no fim terás o que colher.”

Cora Coralina

Apoio financeiro da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior).

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *Listo of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de Abreviaturas	xii
Lista de Tabelas.....	xv
Lista de Figuras	xvii
Resumo	xviii
Abstract.....	xix
1. Introdução	1
1.1. Definição IRA.....	2
1.2. Critérios para definição da IRA	2
1.3. IRA em pacientes críticos	4
1.4. Prevalência de câncer	5
1.5. Câncer e cuidados intensivos	6
1.6. Câncer e IRA	7
1.7. Escores.....	10
2. Objetivos	12
3. Métodos.....	14
3.1. Coleta de dados.....	16
3.2. Critérios de inclusão e exclusão.....	17
3.2.1. Critérios de inclusão	17
3.2.2. Critérios de exclusão	17
3.3. Critérios Diagnósticos	18
3.3.1. IRA	18
3.3.2. Creatinina basal	19
3.3.3. Indicação de diálise	19
3.4. Cessação de esforços/ Cuidados paliativos	19
3.5. Variáveis demográficas e clínicas coletadas na admissão à UTI	20
3.6. Variáveis laboratoriais e sinais vitais.....	22
3.6.1. Variáveis Clínicas e Laboratoriais coletadas na admissão na UTI ...	22
3.6.2. Variáveis Clínicas e Laboratoriais coletadas 24h após a admissão na UTI	23
3.6.3. Variáveis clínicas e laboratoriais coletadas 48h após a admissão na UTI	24

3.7.	Índices Prognósticos.....	25
3.7.1.	Índice de Severidade Individual - Necrose Tubular Aguda (ATN-ISI)	25
3.7.2.	Índice de Zubrod	26
3.7.3.	Índice Apache II (<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>)	26
3.7.4.	Índice SAPS III (<i>New Simplified Acute Physiology Score</i>)	28
3.7.5.	Índice SHARF II (<i>Stuivenberg Hospital Acute Renal Failure</i>)	30
3.8.	Análise Estatística	32
3.9.	Considerações Éticas	34
4.	Resultados	36
4.1.	Características Demográficas da População	36
4.1.1.	Idade, sexo e etnia	36
4.1.2.	Comorbidades prévias	37
4.1.3.	Procedência, tipo e característica da internação.....	38
4.1.4.	Antecedentes oncológicos	39
4.2.	Injúria renal aguda	40
4.2.1	Características demográficas.....	40
4.2.2.	Características clínicas e laboratoriais	44
4.2.3.	Regressão Logística e índices	46
4.3.	Óbito.....	50
4.3.1.	Características demográficas.....	50
4.3.2.	Características clínicas e laboratoriais:.....	54
4.3.3.	Óbito e IRA	56
4.3.4.	Fatores de risco e índices	57
4.4.	Cuidados Paliativos	60
4.4.1.	Características demográficas:.....	61
4.4.2.	Características clínicas e laboratoriais:	64
4.4.3.	Cuidados paliativos e IRA:	66
4.4.4.	Fatores de risco e índices	66
5.	Discussão.....	71
6.	Conclusões	83

7. Anexos.....	85
Anexo 1: Ficha de capacitação e acompanhamento clínico	86
Anexo 2: Termo de consentimento livre e esclarecido ICESP	88
Anexo 3: Termo de consentimento livre e esclarecido Hospital ACCamargo ...	91
Anexo 4: Tabelas com desfecho IRA	93
Anexo 5: Tabelas com desfecho óbito	96
Anexo 6: Tabelas com desfecho cuidados paliativos	100
8. Referências	103

Lista de Abreviaturas

ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
aAO2	diferença alvéolo-arterial de oxigênio
AKI	Acute Kidney Injury
AKIN	Acute Kidney Injury Network
AINH	anti-inflamatório não hormonal
Alb	albumina sérica
APACHE	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
ATN-ISI	Índice de Severidade Individual - Necrose Tubular Aguda
AUC	área sob a curva
Bpm	batimentos por minuto
Bic	bicarbonato
BT	bilirrubina total
CC	centro cirúrgico
CICr	clearance de creatinina
Cr	creatinina
CP	cuidados paliativos
CV	cardiovascular
DLP	dislipidemia
DM	diabete melito
DVA	droga vasoativa
ECG	Escala de Coma de Glasgow
EP	erro padrão
EUA	Estados Unidos da América
FC	frequência cardíaca
FR	frequência respiratória
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HD	hemodiálise
HIV	vírus da imunodeficiência humana
Ht	hematócrito

ICC	insuficiência cardíaca congestiva
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IFN	Interferon
ipm	inspirações por minuto
IRA	insuficiência renal aguda
IRC	insuficiência renal crônica
ISI	<i>Individual Severity Index</i> ou escore Liaño
K	potássio
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
Leuco	leucócitos
Máx	máxima
Min	mínima
Na	sódio
NTA	necrose tubular aguda
OR	<i>odds ratio</i> – razão de chances
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAD	pressão arterial diastólica
PAM	pressão arterial média
PAS	pressão arterial sistólica
Plaq	plaquetas
PS	pronto-socorro
QT	quimioterapia
RIFLE	<i>Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage Kidney Disease</i>
RFG	ritmo de filtração glomerular
RNC	rebaixamento do nível de consciência
ROC	<i>Receiver Operating Characteristics</i>
RT	Radioterapia
SAPS	<i>Simplified Acute Physiology Score</i>
SARA	síndrome da angústia respiratória do adulto
SHARF	<i>Stuivenberg Hospital Acute Renal Failure</i>
SIDA	síndrome da imunodeficiência adquirida
SNC	sistema nervoso central

SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
TFG	taxa de filtração glomerular
Temp	temperatura
Tempo de vent	Tempo de ventilação
TP	tempo de protrombina
Ur	ureia
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
Vol	volume

Lista de Tabelas

Tabela 1	Características demográficas da população
Tabela 2	Características da internação
Tabela 3	Características referentes aos tratamentos oncológicos
Tabela 4	Análise dos dados demográficos relacionados com IRA
Tabela 5	Avaliação das comorbidades relacionadas à IRA
Tabela 6	Avaliação do tipo de câncer e tratamento oncológico como fator relacionado à IRA
Tabela 7	Características da internação relacionadas à IRA
Tabela 8	Avaliação dos sinais vitais da admissão e IRA
Tabela 9	Avaliação dos exames laboratoriais da admissão e IRA
Tabela 10	Modelo logístico dos fatores de risco para IRA na admissão
Tabela 11	Modelo logístico dos fatores de risco para IRA 24h da admissão
Tabela 12	Regressão logística dos fatores de risco para IRA 48h da admissão
Tabela 13	Discriminação dos escores para o desenvolvimento de IRA
Tabela 14	Análise das características demográficas relacionadas para óbito na UTI
Tabela 15	Avaliação das comorbidades como fator de risco para óbito
Tabela 16	Relação entre o câncer e o seu tratamento com o desfecho óbito
Tabela 17	Dados da internação com influencia para óbito
Tabela 18	Avaliação dos sinais vitais da admissão como fator de risco para óbito
Tabela 19	Avaliação dos exames laboratoriais da admissão como fator de risco para óbito na UTI
Tabela 20	Avaliação da função renal como fator de risco para óbito na UTI

Tabela 21	Modelo logístico dos fatores de risco para óbito na admissão
Tabela 22	Modelo logístico dos fatores de risco para óbito 24h da admissão
Tabela 23	Regressão logística dos fatores de risco para óbito após 48h da internação
Tabela 24	Discriminação dos escores para o desenvolvimento de óbito
Tabela 25	Comorbidades e a relação com o desfecho cuidados paliativos
Tabela 26	Características oncológicas e cuidados paliativos
Tabela 27	Avaliação das características da internação como fator de risco para CP
Tabela 28	Sinais vitais influenciando o desfecho cuidados paliativos
Tabela 29	Avaliação dos exames laboratoriais da admissão como fator de risco para CP
Tabela 30	Avaliação das variáveis relacionadas à IRA e CP
Tabela 31	Modelo logístico dos fatores de risco na admissão para CP
Tabela 32	Fatores de risco para CP, após 24h de internação na UTI
Tabela 33	Análise Multivariada dos fatores de risco para CP, após 48h da admissão
Tabela 34	Discriminação dos escores para o desenvolvimento de cuidados paliativos

Lista de Figuras

Figura 1	Algoritmo
Figura 2	Discriminação dos escores para o desenvolvimento de IRA
Figura 3	Discriminação dos índices para óbito
Figura 4	Discriminação dos escores para cuidados paliativos

Resumo

Dal Santo ACM. *Avaliação de fatores de risco para injúria renal aguda (IRA) em pacientes oncológicos na UTI* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013. 115p.

Introdução: Pacientes portadores de câncer estão sobrevivendo mais devido aos avanços no diagnóstico precoce e tratamento dos tumores. A diminuição da mortalidade relacionada ao câncer e o envelhecimento da população acarretaram um número crescente de pacientes oncológicos internados em UTI. **Objetivos:** Identificar a prevalência e os fatores de risco para IRA nos pacientes oncológicos críticos. **Métodos:** Foram avaliados, prospectivamente, 371 pacientes oncológicos internados nas UTIs do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo e do Hospital AC Camargo, entre novembro de 2011 a março de 2013. Os pacientes foram avaliados na admissão, 24h e 48h da internação na UTI. Foram coletados os parâmetros demográficos, clínicos e laboratoriais os quais foram analisados para os desfechos IRA, conforme o critério AKIN ($Cr > 0,3$ mg/dl ou aumento de 50% sobre a Cr basal em 48h) e óbito na UTI. Os dados foram submetidos à análise bivariada e multivariada. **Resultados:** A incidência de IRA nos pacientes oncológicos foi de 45,1%, sendo que apenas 5,2% necessitaram de tratamento dialítico. Os pacientes com IRA apresentaram mais frequentemente admissão cirúrgica (49% IRA vs 34% sem IRA; $p=0,022$). Na admissão à UTI, os fatores associados ao desenvolvimento de IRA (IRA vs sem IRA) foram: ventilação mecânica (26,6% vs 16,0%; $p=0,031$), frequência cardíaca (88 bpm vs 82 bpm; $p=0,029$), balanço hídrico (575 ml vs 275 ml; $p=0,0002$), lactato (19 mg/dL vs 17 mg/dL; $p=0,046$) e fósforo (3,9 mg/dL vs 3,4 mg/dL; $p<0,0001$). A taxa de óbito hospitalar foi de 37,3% sendo que 25,3% ocorreu na UTI. A mortalidade foi mais prevalente em pacientes com câncer hematológico (8,6% sobreviventes vs 19,5% óbitos; $p=0,008$), procedentes do pronto atendimento (23,5% sobreviventes vs 34,1% óbitos; $p=0,002$), admissão clínica (50,4% sobreviventes vs 84,1% óbitos; $p<0,0001$) e internação não planejada (59,9% vs 86,6% óbitos; $p<0,0001$). Outros fatores relacionados ao óbito foram: sinais de congestão, uso de drogas vasoativas, choque séptico e infecção respiratória ($p<0,0001$). Os dias de internação prévios à admissão na UTI também se relacionaram ao óbito (6 dias óbitos vs 2 dias sobreviventes; $p<0,0001$). Os exames laboratoriais que se relacionaram ao óbito foram (sobreviventes vs óbitos): hipoalbuminemia (2,7 g/dL vs 2,4 g/dL; $p=0,003$), aumento do INR (1,3 vs 1,5; $p<0,0001$), aumento do lactato (17 mg/dL vs 20,5 mg/dL; $p=0,037$), PCR (41,8 mg/dL vs 148,4 mg/dL; $p<0,0001$) e TP (69% vs 59,5%; $p=0,001$). **Conclusão:** A IRA é frequente em pacientes oncológicos admitidos na UTI e apresenta alta mortalidade. As ocorrências de IRA e óbito encontram-se mais relacionados com a gravidade das disfunções orgânicas no momento da admissão à UTI, do que às características da neoplasia de base.

Descritores: 1.Injúria renal aguda 2.Unidade de terapia intensiva 3.Câncer 4.Cuidados Paliativos

Abstract

Dal Santo ACM. *Evaluation of risk factors for acute kidney injury (AKI) in cancer patients in the ICU* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2013. 115p.

Introduction: Cancer patients are currently presenting longer survival due to advances in diagnosis and treatment. Mortality reduction related to cancer and aging of population had led to an increased admission of cancer patients in the ICU. **Objectives:** Evaluation of the prevalence and risk factors for AKI in critically ill cancer patients. **Methods:** It was prospectively evaluated 371 cancer patients admitted to the ICU in Instituto do Câncer do Estado de São Paulo and Hospital AC Camargo, from November 2011 until March 2013. Patients were evaluated at admission, 24h and 48h in the ICU. Demographic, clinical and laboratory parameters were collected which were correlated with the outcome AKI (AKIN I – Cr > 0.3 mg/dL or 50% increase over baseline in 48h) and mortality in the ICU. Statistical analysis was performed using bivariate and multivariate analysis. **Results:** The incidence of AKI in cancer patients was 45.1% but only 5.2% were dialysed. AKI patients were more frequently admitted due to surgical admission (AKI 53% vs. 49% non-AKI, $p=0.022$). At ICU admission, factors associated with AKI development (AKI vs. non-AKI) were: mechanical ventilation (26.6% vs. 16%, $p=0.031$), heart beats (88 bpm vs. 82 bpm, $p=0.029$), fluid balance (575 ml vs. 275 ml, $p=0.0002$), lactate (19 mg/dL vs. 17 mg/dL, $p=0.046$) and phosphorus (3.9 mg/dL vs. 3.4 mg/dL, $p<0.0001$). Hospital mortality rate was 37.3% whereas ICU mortality was 25.3%. Mortality was more prevalent in patients with hematological cancer (8.6% survivors vs. 19.5% non-survivors, $p=0.008$), patients from emergency room (23.5% survivors vs. 34.1% non-survivors, $p=0.002$), patients with clinical admission (50.4% survivors vs. 84.1% non-survivors, $p<0.0001$) and non-elective admission (59.9% vs. 86.6% non-survivors, $p<0.0001$). Other factors related to mortality were: volume overload, vasoactive drugs use, septic shock and pulmonary infection ($p<0.0001$). Hospitalization period before ICU admission also correlated with mortality (6 days survivors vs. 2 days non-survivors, $p=0.0001$). The laboratory parameters that correlated to mortality were (survivors vs. non-survivors): hypoalbuminemia (2.7 g/dL vs. 2.4 g/dL, $p=0.003$), increased INR (1.3 vs. 1.5, $p<0.0001$), increased lactate (17 mg/dL vs. 20.5 mg/dL, $p=0.037$), PCR (41.8 mg/dL vs 148.4 mg/dL, $p<0.0001$) e PT (69% vs. 59.5%, $p=0.001$). **Conclusions:** AKI is a frequent complication in cancer patients admitted to ICU, presenting high mortality rate. AKI and mortality outcomes are more related to the severity of organs dysfunction at ICU admission than the patient's cancer disease.

Descriptors: 1.Acute Kidney Injury 2.Intensive Care Unit 3.Cancer 4.Palliative Care

1. Introdução

1. Introdução

1.1. Definição IRA

Injúria renal aguda (IRA) é uma síndrome clínica definida como um declínio da função renal levando à retenção de ureia e de outros resíduos metabólicos (azotemia), além da desregulação do volume extracelular e do balanço eletrolítico, manifestados por aumento da creatinina sérica ou redução do volume urinário^{1;2;3;4;5;6}. A perda da função renal é mais facilmente detectada pela medida da creatinina sérica, que é usada para estimar a taxa de filtração glomerular (TFG)⁷. Porém, a creatinina não é o marcador ideal para definir a lesão renal aguda, pois, em estágios iniciais pode não apresentar alterações. Além disto, variações na produção (dieta vegetariana, uso de suplementos de creatina, amputação, desnutrição), na secreção, na excreção extrarrenal e também na medição (métodos laboratoriais diferentes e uso prévio de medicações) podem interferir em sua concentração sérica^{7;8}.

1.2. Critérios para definição da IRA

A falta de consenso na definição de IRA dificultou, por muito tempo, a realização de investigações clínicas^{1;9}. Em 2002, foi criado por intensivistas

e nefrologistas, um grupo intitulado “Acute Dialysis Quality Initiative” (ADQI) para desenvolver consensos e diretrizes para o tratamento e prevenção da injúria renal aguda¹⁰. Reconhecendo a necessidade de uma definição uniforme para IRA, o grupo ADQI propôs o critério RIFLE¹⁰ (*Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage Kidney Disease*), entretanto, em alguns pacientes, as alterações nas concentrações de creatinina séricas não se correlacionam com a redução percentual da TFG, principalmente nos níveis *Risk* e *Failure*¹¹.

Em 2007, foi proposta a classificação AKIN pelo grupo denominado “Acute Kidney Injury Network”⁹, que propôs também a substituição do termo insuficiência por injúria^{12;13}. A injúria renal aguda enfatiza que o acometimento renal tenha começado muito antes da perda da função renal medida com testes laboratoriais rotineiros. O termo também sugere uma forma de prognóstico, pois o aumento da mortalidade está associado a pequenas elevações na creatinina sérica¹⁴.

Mais recentemente, o grupo KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*)¹⁵ propôs uma nova definição, incluindo o aumento da creatinina sérica (0,3 mg/dL) em um período de 48 horas, semelhante à definição proposta pelo AKIN. Além disso, considera-se também um aumento de 50% da creatinina sérica em até sete dias, como sugerido pelo critério RIFLE. Os critérios propostos pelo grupo KDIGO utilizam alterações da creatinina sérica e da produção de urina, e não considera alterações na TFG para o estadiamento, com exceção de crianças com idade inferior a 18 anos¹⁵.

Esses critérios têm a sua utilidade em estudos epidemiológicos. A aplicabilidade clínica tem sido questionada por grupos de trabalho do KDOQI, European Renal Best Practice (ERBP) e da Sociedade Canadense de Nefrologia, e provavelmente serão substituídos por novos biomarcadores de lesão tubular^{16; 17}.

1.3. IRA em pacientes críticos

A Injúria renal aguda é comum e sua incidência, de acordo com relatórios mais recentes, é estimada em 0,25% na população em geral, 18% em pacientes hospitalizados e de 30 a 60% em pacientes criticamente doentes^{18;19}. A incidência de IRA é semelhante ao do infarto agudo do miocárdio²⁰.

Piccinn e cols. mostraram que a IRA é acompanhada de altas taxas de mortalidade (28,8% IRA vs 8,1% não-IRA) e maior tempo de permanência (7 dias IRA vs 3 dias não-IRA) em 10 unidades de terapia intensiva²¹. Quase dois terços dos casos foram diagnosticados dentro de 24 horas de internação na UTI. Cerca de 12% dos pacientes com IRA foram tratados com terapia renal substitutiva²¹.

Nas Unidades de Terapia Intensiva, a injúria renal aguda, segundo o critério AKIN, causa um aumento da mortalidade, variando de 36% a 67%²².

Estima-se que 5% a 6% dos pacientes internados em UTI necessitem de terapia renal substitutiva^{23; 24; 25; 26; 27}.

1.4. Prevalência de câncer

O câncer é um problema de saúde pública, tanto em países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento. Segundo a Organização mundial de Saúde (OMS), foram atribuídas ao câncer aproximadamente 7,6 milhões de mortes em 2008²⁸. A OMS estima 27 milhões de casos incidentes de câncer, para o ano 2030, 17 milhões de mortes por câncer e 75 milhões de pessoas vivas com câncer²⁸. No Brasil, as estimativas para o ano de 2013, são de aproximadamente 518.510 casos novos, reforçando a magnitude do problema no país²⁹. Nos EUA, estima-se que meio milhão de pessoas morram de câncer a cada ano; sendo a segunda causa mais frequente de morte²⁸.

Há menos de 10 anos, pacientes oncológicos eram considerados candidatos pouco elegíveis à internação em UTI, pois eram considerados com alto risco de morte³⁰. A diminuição da mortalidade relacionada ao câncer, o envelhecimento da população e notáveis avanços no diagnóstico precoce e tratamento agressivo de pacientes com tumores têm implicado em melhorias significativas nas taxas de sobrevida global^{31;32;33}. Como resultado, tem surgido um número crescente de pacientes oncológicos internados em

UTI, tanto devido a complicações do câncer, quanto relacionado ao tratamento ou aos efeitos colaterais associados^{30; 34}.

1.5. Câncer e cuidados intensivos

Como consequência do aumento da sobrevida dos pacientes oncológicos, estes estão apresentando complicações e necessitando de internação em unidades de terapia intensiva mais frequentemente^{34;35}. Devido à imunossupressão associada à neoplasia ou induzida pelo tratamento quimioterápico, as complicações infecciosas tornaram-se a principal causa de admissão em UTI nesses pacientes³⁶.

Taccone e cols. demonstraram que as admissões de pacientes oncológicos ocupam até 15% dos leitos das UTIs em geral; e as principais causas de admissão foram sepsis e falência respiratória³⁷. Neste estudo, a mortalidade dos pacientes com tumores sólidos não foi diferente dos pacientes não-oncológicos³⁷. Outros estudos demonstraram que pacientes com câncer sólido tiveram índice de internação semelhante à de pacientes sem câncer e com mortalidade de 27%, enquanto pacientes com câncer hematológico apresentaram um resultado desfavorável com taxa de mortalidade hospitalar de 58%³⁸. Os principais fatores de risco para mortalidade em UTI nesse grupo de pacientes estão mais relacionados com

as alterações fisiológicas observadas durante a admissão do que com as características das neoplasias propriamente ditas^{39; 40}.

Lecuyer e cols. publicaram em 2007, um estudo que analisava 188 pacientes oncológicos admitidos na UTI com necessidade de ventilação mecânica, demonstrando que o período de permanência desses doentes superior a três dias estava relacionado com o aumento da mortalidade⁴¹.

1.6. Câncer e IRA

A IRA, quando associada a pacientes com câncer, causa aumento importante da morbidade e mortalidade. Além disso, pode impedir o tratamento ideal, exigindo a diminuição da dose de quimioterapia ou até contraindicar o tratamento potencialmente curativo. As causas de IRA em pacientes oncológicos são semelhantes para o desenvolvimento desta patologia em pacientes não-oncológicos. No entanto, pode também se desenvolver devido a consequências resultantes do tratamento do câncer, tais como, agentes quimioterápicos nefrotóxicos, mecanismos metabólicos ou imunológicos, e ainda a doença propriamente dita, como IRA pós-renal por obstrução, compressão ou infiltração⁴². O risco de IRA nos pacientes com câncer hematológico é ainda maior, sendo que 22,5% dos pacientes tem necessidade de diálise; e mortalidade entre 72% a 85%, como demonstraram Benoit e cols⁴³.

A inter-relação entre a doença renal e câncer é complexa e recíproca. O câncer pode afetar funções glomerulares e tubulares⁴³. O desenvolvimento de IRA está associado à mau prognóstico, mas o reconhecimento precoce e o início do tratamento estão associados a melhores resultados nesta população⁴⁴.

Pacientes em tratamento oncológico desenvolvem depleção de volume relacionado a náuseas, vômitos ou diarreia, como a toxicidade da quimioterapia levando frequentemente à IRA pré-renal⁴⁵. Entre os fatores que causam IRA, pode-se citar a síndrome de lise tumoral, que consiste na destruição das células malignas decorrentes do tratamento quimioterápico, liberando íons intracelulares, proteínas e metabólitos para o espaço extracelular⁴⁶. Pode decorrer da formação de cristais de ácido úrico ou fosfato de cálcio e obstrução dos túbulos renais secundários à hiperuricemia ou hipercalcemia, complicação que ocorre em 20% a 30% dos pacientes, e provoca vasoconstrição renal^{42;47;48}. A hipercalcemia associada à malignidade pode ocorrer por três mecanismos: hipercalcemia humoral devido a fatores secretados (como hormônios relacionados à paratireóide); osteólise local, devido à invasão de tumor ósseo e hipercalcemia por absorção, devido ao excesso de vitamina D produzida por tumores malignos⁴⁸. A nefropatia do mieloma múltiplo ocorre em 20 – 30% dos pacientes por uma combinação de lesão tubular e obstrução tubular devido à deposição das proteínas de Bence-Jones⁴⁹. Complicações extrarrenais por compressão das artérias renais pode levar a hipoperfusão, isquemia e hipertensão. A obstrução, localizada nos rins ou próximas, devido a metástases ou ao próprio câncer, pode causar IRA^{42; 50}.

Pacientes portadores de câncer hematológico podem desenvolver infiltração linfomatosa no rim, presentes em 34% dos pacientes com Linfoma não-Hodgkin⁵¹.

Agentes quimioterápicos podem afetar diretamente o glomérulo, túbulos renais, interstício ou a microvasculatura renal, com manifestações clínicas que variam desde uma elevação assintomática da creatinina sérica até insuficiência renal aguda, sendo necessário em alguns casos, tratamento dialítico^{52; 53}.

Os agentes quimioterapêuticos como bevacizumab e gencitabina, podem prejudicar a vasculatura renal e causar microangiopatia trombótica. Apresenta-se clinicamente como anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, hipertensão e IRA com hematúria e proteinúria⁵³. A terapia com IFN está associada à lesão podócitária⁵⁴. A cisplatina, agente anticancerígeno mais extensivamente estudado, está relacionada à nefrotoxicidade por mecanismos diferentes de lesão renal, incluindo o comprometimento vascular, glomerular e tubular⁵⁵.

A ifosfamida é um agente alquilante, cujo principal efeito adverso é a lesão renal tubular proximal ou a síndrome de Fanconi e diabetes insípido nefrogênico^{56;57;58}. A lesão renal induzida por cetuximab pode causar hipomagnesemia, resultante do comprometimento dos túbulos distais⁵⁹. A nefrotoxicidade relacionada ao uso do pemetrexed (agente anti-folato) pode ocorrer por diferentes mecanismos como necrose tubular aguda, nefrite intersticial aguda, diabetes insipidus nefrogênico e acidose tubular renal, levando a danos renais irreversíveis⁶⁰. Enquanto o metotrexato e seu

metabolito principal, o metotrexato 7-OH, são filtrados pelos glomérulos e precipitam nos túbulos distais⁵⁸.

As doenças glomerulares mais frequentes relacionadas ao câncer são: glomerulonefrite membranosa (GMN), doença de lesões mínimas e amiloidose⁴⁵.

1.7. Escores

Modelos prognósticos, como *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II ou III, ou *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS) II, foram desenvolvidos para quantificar a gravidade da doença e a probabilidade de sobrevida hospitalar da população geral em unidade de terapia intensiva (UTI)⁶¹. Em 2000, Sculier e cols. elaboraram sistemas de escores para pacientes com câncer internados por complicação aguda em unidade de terapia intensiva na Europa, analisando a gravidade e mortalidade⁶². Vários sistemas de pontuação, incluindo APACHE II³⁷ e SAPS⁶³, foram verificados como preditores de mortalidade e severidade da doença. Porém, eles foram construídos em populações heterogêneas de pacientes com diagnósticos distintos como sepsis, politrauma, pós-operatório e não se adaptaram bem a populações específicas de pacientes, como os portadores de câncer.

Em estudo realizado no HCFMUSP, Costa Silva e cols. observaram a performance de escores nos pacientes que desenvolveram IRA na UTI⁶⁴. Há escores gerais (APACHE, SOFA, SAPS) que predizem o risco de óbito em população heterogênea de pacientes críticos e outros que avaliam o risco de óbito em pacientes que desenvolvem IRA (Liaño, SHARF)⁶⁴. O trabalho de Soares e cols. demonstrou que o SAPS III foi o escore de melhor desempenho para prever mortalidade em pacientes com câncer admitidos em UTIs^{40; 65}.

Em um trabalho realizado na Grécia, em 2011, foram avaliados 126 pacientes em unidade de terapia intensiva, nos quais os escores prognósticos SAPS II, APACHE II e SOFA foram calculados. A mortalidade observada foi de 46,8%. Os três modelos gerais mostraram boa discriminação. A análise multivariada comprovou que SOFA e SAPS II apresentaram melhor calibração e discriminação⁶⁶.

Atualmente não há muitos estudos avaliando pacientes oncológicos com IRA em Unidade de Terapia Intensiva e tampouco, existe um escore específico para estes pacientes. Em decorrência do aumento deste tipo de paciente nas UTIs, devido ao diagnóstico precoce, à melhora do arsenal terapêutico e à maior sobrevida, torna-se necessário compreender melhor os fatores de risco para o desenvolvimento de IRA e de mortalidade, a fim de instituir um diagnóstico e tratamento precoces, bem como, melhorar a qualidade de vida e a sobrevida destes pacientes.

2. Objetivos

2. Objetivos

- Avaliar os fatores de risco (fatores prognósticos) para o desenvolvimento de IRA nos pacientes oncológicos na Unidade de Terapia Intensiva.
- Avaliar os fatores de risco para mortalidade ou cessação de esforços em pacientes oncológicos na UTI.
- Validação de escores prognósticos em pacientes oncológicos portadores de IRA.
 - a) Escores gerais (2): APACHE II e SAPS III.
 - b) Escores específicos para pacientes com IRA (2): SHARF e ATN-ISS (ou Liaño).

3. Métodos

3. Métodos

Foi realizado um estudo observacional, prospectivo e multicêntrico, com busca ativa dos casos de IRA em pacientes com câncer nas unidades de terapia intensiva, em dois centros de referência no tratamento oncológico: Instituto do Câncer do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e do Hospital AC Camargo. Estas UTIs apresentam um total de 75 leitos (31 leitos no Hospital AC Camargo e 44 leitos no ICESP). Os pacientes admitidos entre novembro de 2011 e março 2013, foram avaliados e selecionados. Estes foram submetidos à coleta de variáveis clínicas, laboratoriais e aplicação de escores prognósticos específicos (SHARF, Zubrod) no momento da admissão à UTI, 24 horas após a internação (APACHE II, SAPS III, Lião) e 48 horas após a admissão (Lião e SHARF). Além da avaliação do desfecho IRA (segundo critério AKIN), foram também avaliados óbito na UTI e cessação de esforços. O algoritmo demonstra as etapas do estudo (Figura 1):

Figura 1: Algoritmo

3.1. Coleta de dados

As seguintes variáveis foram coletadas: idade, sexo, raça, data da admissão hospitalar, data da admissão na UTI, motivo da admissão, procedência, comorbidades, tipo de câncer, tratamento oncológico prévio, função renal basal, sinais vitais, dados laboratoriais, medicações, procedimentos clínicos ou cirúrgicos e medidas de suporte, como uso de drogas vasoativas, ventilação mecânica e monitorização hemodinâmica.

Uma ficha de acompanhamento clínico foi especificamente elaborada para este estudo (Anexo I) e um banco de dados foi construído.

As variáveis coletadas foram utilizadas para aplicação dos escores, respeitando-se os critérios de falência de órgãos e as definições existentes em cada índice. Para aplicação dos escores específicos, foram respeitados os critérios de inclusão e exclusão de IRA propostos por cada autor. Os dados necessários para análise foram coletados 6h, 24h e 48 horas da admissão do paciente até a alta da UTI ou óbito.

3.2. Critérios de inclusão e exclusão

3.2.1. Critérios de inclusão

Pacientes oncológicos, acima de 18 anos de idade, de ambos os sexos, admitidos na Unidade de Terapia Intensiva do Instituto do Câncer e do Hospital AC Camargo, durante o período da coleta.

3.2.2. Critérios de exclusão

- Pacientes com tempo de internação na UTI inferior às 24h
- Pacientes com IRA pré-existente (na admissão à UTI)

- Pacientes admitidos na UTI com Injúria Renal Aguda de etiologia pós-renal, definida como a presença de hidronefrose em exames de imagem
- Pacientes com insuficiência renal crônica em programa de hemodiálise
- Creatinina sérica > 3 mg/dL na admissão
- Pacientes com história prévia de transplante renal

3.3. Critérios Diagnósticos

3.3.1. IRA

Critério AKIN (*Acute Kidney Injury Network*)

- Estágio 1: Aumento de 0,3 mg/dL ou 150-200% do valor basal da creatinina sérica (1,5 a 2 vezes) ou diurese menor que 0,5 ml/kg/h por 6 horas.
- Estágio 2: Aumento maior que 200-300% do valor basal da creatinina sérica (maior que 2-3 vezes) ou diurese menor que 0,5 ml/kg/h por mais de 12 horas.
- Estágio 3: Aumento maior que 300% do valor basal da creatinina sérica ou creatinina sérica maior ou igual a 4,0 mg/dL com aumento agudo de pelo menos 0,5 mg/dl ou diurese menor que 0,3 ml/Kg/h por 24 horas ou anúria por 12 horas.

3.3.2. Creatinina basal

Definida como a primeira dosagem de creatinina sérica na internação hospitalar.

3.3.3. Indicação de diálise

Diálise (necessidade de terapia de substituição renal).

A indicação do início da terapêutica dialítica foi de responsabilidade do médico nefrologista responsável pelo caso, não tendo o pesquisador qualquer influência sobre a indicação.

3.4. Cessação de esforços/ Cuidados paliativos

Definido como ausência de melhora clínica apesar do tratamento intensivo ou doença oncológica fora de possibilidade terapêutica⁴⁰.

3.5. Variáveis demográficas e clínicas coletadas na admissão à UTI

- Idade (anos)
- Sexo: Feminino ou Masculino
- Peso (kg)
- Altura (cm)
- Raça: branca, negra/mulata/parda, amarela
- Hospital de origem: ICESP ou hospital ACCamargo
- Tipo de tumor: sólido ou hematológico
- Presença de metástase à distância
- Radioterapia nas últimas quatro semanas
- Exposição a quimioterápicos nas últimas quatro semanas – Os pacientes foram divididos em grupos: 1) Agentes citotóxicos; 2) Agentes alquilantes; 3) Anti-metabólicos; 4) Antibióticos antitumorais; 5) Inibidores mitóticos; 6) Inibidores da topoisomerase; 7) Imunomoduladores; 8) Anticorpos monoclonais; 9) Bifosfonados; 10) Citoprotetores
- Performance Clínica – Os pacientes foram classificados de acordo com a escala de ZUBROD
- Origem, os pacientes foram divididos em três grupos: 1) Pronto-socorro; 2) Enfermaria e centro cirúrgico; 3) Outra UTI

- Motivo da internação na UTI
 - Realização de cirurgias recentes
 - Tipo de cirurgia (eletiva ou urgência)
 - Sinais de congestão
 - Choque não-séptico
 - Choque séptico
 - Choque anafilático
 - Infecção (cirúrgica, respiratória ou hospitalar)
- Realização de exames com contrastes iodados (como tomografia computadorizada, arteriografias, venografias, angiografias)
- Antecedentes morbidos crônicos
 - Insuficiência cardíaca congestiva (ICC): classe funcional IV da New York Association ou fração de ejeção inferior a 55%, documentada por ecocardiograma
 - Arritmias prévias
 - Escala de Coma de Glasgow
 - Distúrbios convulsivos
 - Déficits neurológicos
 - HIV/Síndrome da Imunodeficiência adquirida (SIDA): história clínica anterior ou diagnóstico durante a internação
 - Hepatopatia: biópsia hepática com cirrose, hipertensão portal (com ou sem hemorragia digestiva alta) ou encefalopatia hepática
 - Transplante: hepático, cardíaco ou de medula óssea, realizado anteriormente ou durante a internação
 - Falência hepática prévia

3.6. Variáveis laboratoriais e sinais vitais

3.6.1. Variáveis Clínicas e Laboratoriais coletadas na admissão na UTI

- Pressão arterial sistólica máxima e mínima
- Pressão arterial diastólica máxima e mínima
- Frequência cardíaca máxima e mínima
- Temperatura máxima e mínima
- Diurese
- Balanço Hídrico
- Hemoglobina
- Leucócitos totais
- Plaquetas
- Sódio
- Potássio
- Ureia
- Creatinina
- Gasometria arterial
- Gasometria venosa
- Lactato
- Bilirrubinas totais
- Proteína C reativa
- Fósforo

- Cálcio total
- Magnésio
- Tempo de protrombina
- INR
- Albumina

3.6.2. Variáveis Clínicas e Laboratoriais coletadas 24h após a admissão na UTI

- Pressão arterial sistólica máxima e mínima
- Pressão arterial diastólica máxima e mínima
- Frequência cardíaca máxima e mínima
- Temperatura máxima e mínima
- Diurese (mL/24h)
- Balanço Hídrico (mL/24h)
- Hemoglobina
- Leucócitos totais
- Plaquetas
- Sódio
- Potássio
- Ureia
- Creatinina

- Gasometria arterial
- Bilirrubinas totais
- Tempo de protrombina
- Albumina

3.6.3. Variáveis clínicas e laboratoriais coletadas 48h após a admissão na UTI

- Pressão arterial sistólica máxima e mínima
- Pressão arterial diastólica máxima e mínima
- Frequência cardíaca máxima e mínima
- Temperatura máxima e mínima
- Diurese (mL)
- Balanço Hídrico (mL)
- Hemoglobina
- Leucócitos totais
- Plaquetas
- Sódio
- Potássio
- Ureia
- Creatinina
- Gasometria arterial
- Tempo de protrombina

3.7. Índices Prognósticos

Os escores ATN-ISS, Zubrod, APACHE II, SAPS III e SHARF foram calculados de acordo com seus critérios e definições originais.

3.7.1. Índice de Severidade Individual - Necrose Tubular Aguda (ATN-ISI)

Índice descrito por Liaño⁶⁷ e aplicado 24h e 48h da admissão na UTI para cálculo do risco de mortalidade. É calculado da seguinte forma:

ATN-ISI = 0,032 (idade em décadas) – 0,086 (sexo) - 0,109 (NTA nefrotóxica) + 0,109 (oligúria) + 0,116 (hipotensão) + 0,122 (icterícia) + 0,150 (coma) – 0,154 (consciência normal) + 0,182 (ventilação mecânica) + 0,210

Sexo masculino	1
Oligúria- diurese < 400 ml/24 horas	1
Icterícia – bilirrubinas > 2,0 mg/dL	1
Consciência normal	1
NTA nefrotóxica	1
Hipotensão – PAS < 100 mmHg	1
Coma	1
Ventilação mecânica	1
Ausência de quaisquer destas características	0

3.7.2. Índice de Zubrod

Os pacientes são classificados em quatro estágios:

- 1) Realizam atividades normais do dia, sem nenhum tipo de restrição;
- 2) Apresentam algum tipo de restrição para a realização das atividades, porém permanecem restritos ao leito por período inferior a 50% do dia;
- 3) Apresentam algum tipo de restrição para a realização das atividades, porém permanecem restritos ao leito por período superior a 50% do dia;
- 4) Pacientes moribundos.

3.7.3. Índice Apache II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*)

Foi aplicado 24h após a admissão dos pacientes à UTI para cálculo do risco de mortalidade. É calculado com as seguintes variáveis:

A. Variáveis fisiológicas (soma dos pontos das variáveis):

	+4	+4
Temperatura (°C)	<29,9	> 41
PAM (mmHg)	<49	>160
Frequência respiratória (ipm)	<5	>50
Frequência cardíaca (bpm)	<39	>180
Oxigenação - FiO2 > 0,5 anotar Aa DO2	>500	
- FiO2 < 0,5 anotar PAO2		<55
pH arterial	>7,7	<7,25
Na sérico (mmol/L)	> 180	<110
K sérico (mmol/L)	>7	<2,5
Cr sérica (mg/dL) pontuação dobrada para IRA	>3,5	<0,6
Hematócrito (%)	>60	<20
Leucócitos totais / mm³ (x 10³)	>40	<1
Escore de Glasgow		

B. Idade (anos):

< 44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
>74	6

C. Pontos para doença crônica:

Se o paciente tiver história de insuficiência sistêmica ou orgânica grave ou imunossupressão, atribuir os seguintes pontos:

- Paciente clínico ou pós-operatório de emergência – 5 pontos
- Pós-operatório eletivo – 2 pontos

O APACHE II é a soma de A+ B +C

Para predizer o risco de mortalidade:

$$\text{Logit} = -3,517 + (\text{APACHE II}) \times 0,146$$

3.7.4. Índice SAPS III (*New Simplified Acute Physiology Score*)

Foi aplicado 24h após a admissão dos pacientes à UTI para cálculo do risco de mortalidade. É calculado com as seguintes variáveis (divididas em três grupos):

Grupo 1:

Idade (anos)	0	18
Comorbidades	0	11
Dias internados prévios	0	7
Procedência	0	8
DVA	0	3

Grupo 2:

Admissão planejada	0	3
Motivo da internação	0	10
Infecção na admissão da UTI	0	5

Grupo 3:

Pressão arterial sistólica (mmHg)	0	11
Frequência cardíaca (bpm)	0	7
Creatinina (mg/dL)	0	8
Bilirrubina (mg/dL)	0	5
Oxigenação	0	11
Escala de coma de Glasgow	0	15
Plaquetas (mm³)	0	13
Leucócitos (mm³)	0	2
Temperatura (°C)	0	7
pH	0	3

3.7.5. Índice SHARF II (*Stuivenberg Hospital Acute Renal Failure*)

Foi aplicado na admissão e 48h após a admissão, conforme a fórmula:

T0: (3 x idade em décadas) + (2,6 x alb0) + (1,3 x PTT0) + (16,8 x vent 0) + (3,9 x ICC 0) + (2,8 bilirrubina sérica T0) + (27 x sepsis T0) + (21 x hipotensão T0) -17

T48: (3,9 x idade em décadas) (3,3 x alb0) + (1,7 x PTT0) + (23,7 x vent 48) + (8,8 x ICC 48) + (2,5 bilirrubina sérica T48) + (24 x sepsis T48) + (17 x hipotensão T0) -28

- Ventilação: suporte ventilatório na admissão e 48 horas:

Sim	1
Não	0

-ICC: insuficiência cardíaca na admissão e 48 horas:

Sim	1
Não	0

- alb: albumina em g/L

> 45	1
41-45	2
36-40	3
31-35	4
26-30	5
21-25	6
<20	7

- PTT (%): tempo de protrombina na admissão

>80	1
66-80	2
56-65	3
46-55	4
36-45	5
26-35	6
16-25	7
<15	8

- Bilirrubina sérica mg/dL

- Sepsis

Sim	1
Não	0

- Hipotensão

Sim	1
Não	0

3.8. Análise Estatística

Os dados contínuos, semicontínuos e semicategóricos foram inicialmente comparados com a Curva Normal pelo teste de Distância K-S e de Shapiro e classificados quanto à normalidade pela aderência a Curva de Gauss.

Os dados paramétricos são representados por média e desvio padrão da amostra e comparados através do teste T de Student com ou sem a correção de Welch, dependendo da performance do Teste de Levene. Quanto a comparação das Variâncias, para mais de duas amostras foi avaliado pelo teste de Análise de Variância para medidas não repetidas com pós-teste de Student-Newman e Keuls, sendo considerado a performance do Teste de Bartlett's quanto a comparação das Variâncias e Análise de Resíduo do Tratamento.

Os dados não paramétricos foram representados por mediana e quartis inferior e superior e comparados entre si através do teste de Mann-Whitney para duas amostras, e quando comparado mais de duas amostras, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Müller-Dunn.

Os dados contínuos, semicontínuos e semicategóricos foram categorizados, obedecendo-se dois critérios:

- Nota de corte estabelecida por três ou mais referências bibliográficas (indexadas pelo sistema ISI, com impacto maior que um) concordantes.

- Através da curva ROC, estabelecendo quando havia assimetria significativa para os dados, a soma da especificidade e sensibilidade, para obter o ponto de corte para a categorização dos dados (não se utilizou o produto para não superestimar a acurácia)

Para a regressão proporcional de Cox, foi utilizada como variáveis candidatas àquelas que apresentaram significância menor ou igual a 20% na curva de sobrevida, pelo teste de Log-Rank, sendo que na análise propriamente dita, as variáveis de menor influência foram retiradas uma a uma, até o modelo apresentar coesão (“*Step by Step*”) ($p \leq 0,05$).

Os dados categóricos foram representados por frequência absoluta (n) e relativa (%) e foram analisados pelo teste de Qui-quadrado de Pearson.

Para a Regressão Logística foi utilizada como variável candidata àquelas que apresentaram significância menor ou igual a 20% no teste de Razão de Verossimilhança, sendo que na análise propriamente dita, as variáveis de menor influência foram retiradas uma a uma, até o modelo apresentar coesão ($p \leq 0,05$).

Para as Regressões foram observados os valores de Beta, bem como os intervalos de confiança.

Para avaliação da Discriminação dos Escores Prognósticos foi utilizada a área sob a curva ROC e a calibração pelo Teste de Hosmer-Lemeshow para validação dos Escores.

Foi considerado para todo o estudo, risco alfa menor ou igual a 5% de cometer erro tipo I ou de 1ª espécie e risco Beta menor ou igual a 20% de cometer erro tipo II ou de 2ª espécie.

3.9. Considerações Éticas

Este estudo foi aprovado pelas Comissões de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP, do ICESP e do Hospital AC Camargo e foi necessário termo de consentimento para obtenção dos dados ao longo do estudo (Anexos 2 e 3).

4. Resultados

4. Resultados

No período de 01/11/2011 a 01/03/2013, foram avaliados 371 pacientes oncológicos admitidos nas UTIs selecionadas, sendo que 47 pacientes foram excluídos por preencherem algum dos critérios de exclusão (10 pacientes com internação inferior a 24h, 2 pacientes com IRA prévia, 16 pacientes com IRA pós renal, 15 pacientes com IRC, 3 pacientes não eram oncológicos e 1 paciente com transplante renal prévio). Os 324 pacientes restantes foram selecionados para o estudo. Em relação à instituição, 77,1% dos pacientes eram do ICESP e 22,9% do Hospital AC Camargo.

4.1. Características Demográficas da População

4.1.1. Idade, sexo e etnia

A idade média dos pacientes foi de 62,2 anos, variando de 19 a 92 anos.

A distribuição por sexo foi de 172 homens (53,1%) e 152 mulheres (46,9%). A distribuição por raça foi: brancos 75% (243/324); negros 19,8% (64/324) e amarelos 5,2% (17/324). Não houve diferença de mortalidade entre sexo ou raça.

4.1.2. Comorbidades prévias

Entre as enfermidades estudadas, houve uma grande prevalência daquelas relacionadas ao sistema cardiovascular, principalmente: HAS (40,7%), DLP (9,6%) e ICC (7,1%). Ainda foram estudadas outras comorbidades, como DM (19,4%), pneumopatias (11%), tireoidopatias (7,7%) e hepatopatias (3,1%), conforme demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1: Características demográficas da população

Características demográficas		Mediana	Percentil 25%	Percentil 75%	n	%
Idade		62,2	51,4	69,8		
Peso		63,9	54	77,1		
Raça	Branco				243	75,0
	Negro				64	19,8
	Amarelo				17	5,2
Sexo	Feminino				152	46,9
	Masculino				172	53,1
HAS					132	40,7
DM					63	19,4
DLP					31	9,6
ICC					23	7,1
AVC prévio					12	3,7
Tireoidopatia					25	7,7
Pneumopatias					36	11,1
Hepatopatias					10	3,1

Dados expressos em mediana (50) e percentil 25 e 75 ou em frequência absoluta (n) e porcentagem (%).

4.1.3. Procedência, tipo e característica da internação

Os pacientes foram procedentes do centro cirúrgico ou enfermaria (71,6%) e apenas 26,2% eram do pronto-socorro. As internações clínicas somaram 59% e 67% não foram planejadas. As cirurgias de urgência totalizaram 10,8%.

No momento da admissão, 93,8% dos pacientes estavam em uso de antibioticoterapia, 50,9% em uso de drogas vasoativas, 35,8% em ventilação mecânica e 37,7% apresentavam choque séptico. Entre as causas infecciosas, o acometimento pulmonar foi responsável por 29,3% das internações e a infecção cirúrgica por 6,5% (Tabela 2).

Tabela 2: Características da internação

Característica da internação		n	%
Procedência	Pronto-socorro	85	26,2
	Enfermaria e centro cirúrgico	232	71,6
	Outra UTI	7	2,2
Admissão	Clínica	191	59,0
	Cirúrgica	133	41,0
Cirurgia	Eletiva	106	32,7
	Urgência	35	10,8
Internação planejada		108	33,3
Sinais congestão (Raio X)		116	35,8
Ventilação Mecânica		91	28,1
Uso de drogas vasoativas		165	50,9
Choque séptico		122	37,7
Infecção cirúrgica		21	6,5
Infecção respiratória		95	29,3
Infecção hospitalar		74	22,8

Dados expressos em frequência absoluta (n) e porcentagem (%).

4.1.4. Antecedentes oncológicos

Em relação ao câncer, a presença de tumor sólido foi de 88,6% dos casos e 11,4% eram hematológicos; 49,4% dos pacientes estavam em quimioterapia, 23,5% em tratamento radioterápico e 39,2% em uso de corticoide (Tabela 3).

Tabela 3: Características referentes aos tratamentos oncológicos

Antecedentes oncológicos	n	%
Câncer hematológico	37	11,4
Quimioterapia	160	49,4
Radioterapia	76	23,5
Corticoterapia	127	39,2
Imunossupressão	24	7,4

Dados expressos em frequência absoluta (n) e porcentagem (%).

4.2. Injúria renal aguda

A incidência de IRA foi de 45,1% (n=143), dos quais 126 pacientes evoluíram sem necessidade de diálise e apenas 17 pacientes (5,2%) necessitaram de suporte dialítico durante a permanência na UTI. A definição de IRA utilizada foi o critério AKIN (baseada na diurese e creatinina).

A análise dos fatores de risco para Injúria renal aguda (IRA) foi dividida em compartimentos:

- I. Características demográficas
- II. Características clínicas e laboratoriais
- III. Fatores de risco e índices

4.2.1 Características demográficas

Na comparação dos dados demográficos, os pacientes com IRA apresentavam um índice de massa corporal maior; assim como aumento de peso. Não houve diferença com relação ao sexo, etnia e idade na incidência de IRA, conforme demonstra a Tabela 4.

Tabela 4: Análise dos dados demográficos relacionados com IRA

Características demográficas		Sem IRA					Com IRA					p
		Percentil					Percentil					
		n	%	50	25	75	n	%	50	25	75	
Sexo	Feminino	86	47,5				66	46,1				0,577
	Masculino	92	50,8				80	55,9				
Cor da Pele	Branca	138	76,2				105	73,4				0,215
	Amarelo	6	3,3				11	7,7				
	Negro/ Mulato	34	18,7				30	20,9				
Idade (anos)				60,9	50,8	69,3			62,7	51,8	70,5	0,535
IMC				22,7	20,1	26,9			26,1	22,3	29,2	<0,0001
Peso (Kg)				62	53	72			67,4	57,6	80	0,003
Dados expressos em mediana (50) e percentil 25 e 75 ou em frequência absoluta (n) e porcentagem (%).												

Dentre as comorbidades prévias dos pacientes, apenas o AVC está relacionada ao aumento na incidência de IRA (Tabela 5).

Tabela 5: Avaliação das comorbidades relacionadas à IRA

Comorbidades	Sem IRA		Com IRA		p
	n	%	n	%	
AIDS	0	0	2	1,40	0,117
HAS	65	35,9	67	46,8	0,088
DM	32	17,7	31	21,7	0,461
AVC	3	1,7	9	6,3	0,034
DLP	14	7,7	17	11,9	0,250
ICC	12	6,6	11	7,7	0,782
Tireoidopatias	12	6,6	13	9,0	0,468
Pneumopatias	19	10,5	17	11,9	0,782
Hepatopatias	6	3,3	4	2,8	0,744

Dados expressos em frequência absoluta (n) e percentagem (%).

Em relação à doença oncológica, somente o uso prévio de anticorpos monoclonais foi significativo para o desenvolvimento de IRA, conforme Tabela 6.

Tabela 6: Avaliação do tipo de câncer e tratamento oncológico como fator relacionado à IRA

Características oncológicas	Sem IRA		Com IRA		p
	n	%	n	%	
Câncer hematológico	20	11,1	17	11,9	0,909
Corticoterapia	74	40,9	53	37,1	0,333
Imunossupressão	12	6,6	12	8,4	0,613
Radioterapia	45	24,9	31	21,7	0,392
Hormonioterapia	7	3,9	7	4,9	0,704
Quimioterapia	94	51,9	66	46,2	0,173
Agente citotóxico	4	2,2	2	1,4	0,560
Agentes alquilantes	55	30,4	39	27,3	0,409
Anti-metabólicos	32	17,7	28	19,6	0,782
Antibióticos antitumorais	18	9,9	12	8,4	0,559
Inibidores mitóticos	36	19,9	19	13,3	0,085
Inibidores da Topoisomerase	15	8,3	11	7,7	0,769
Imunomoduladores	1	0,5	0	0	0,364
Anticorpos monoclonais	12	6,6	3	2,1	0,046
Bisfosfonados	10	5,5	5	3,5	0,350
Citoprotetores	0	0	3	2,1	0,055

Dados expressos em frequência absoluta (n) e porcentagem (%).

Durante a internação, algumas características foram importantes para o desfecho IRA, como a admissão cirúrgica e o uso de ventilação mecânica, como demonstrada na Tabela 7.

Tabela 7: Características da internação relacionadas à IRA.

Características da internação		Sem IRA		Com IRA		p
		n	%	n	%	
Procedência	Pronto-socorro	53	29,3	32	22,4	0,163
	Enfermaria e CC	120	66,3	112	78,3	
	Outra UTI	5	2,8	2	1,4	
Admissão UTI	Clínica	115	63,5	76	53,1	0,022
	Cirúrgica	63	34,8	70	48,9	
Tipo de Cirurgia	Eletiva	56	30,9	50	35,0	0,057
	Urgência	12	6,6	23	16,0	
Sinais congestão		69	38,1	47	32,9	0,220
Antibiótico		170	93,9	134	93,7	0,166
Uso de DVA Prévio		92	50,8	82	57,3	0,421
Choque não Séptico		26	14,4	24	16,8	0,650
Choque Séptico		62	34,2	58	40,6	0,364
Choque anafilático		2	1,1	2	1,4	0,842
Infecção Cirúrgica		9	4,9	14	9,9	0,114
Infecção Respiratória		53	29,3	42	29,4	0,843
Infecção Hospitalar		46	25,4	34	23,8	0,596
Ventilação Mecânica		29	16,0	38	26,6	0,031

Dados expressos em frequência absoluta (n) e porcentagem (%).

4.2.2. Características clínicas e laboratoriais

Os sinais vitais colhidos na admissão demonstraram que a frequência cardíaca mais alta, o balanço hídrico positivo e a saída de volume (perdas e diurese) influenciaram o aparecimento da IRA, conforme a Tabela 8. Os sinais vitais das 24h e 48h de internação também foram de grande importância para o desfecho IRA, encontrando-se no Anexo 4.

Tabela 8: Avaliação dos sinais vitais da admissão e IRA

Sinais vitais admissão	Sem IRA			Com IRA			<i>p</i>
	Percentil			Percentil			
	50	25	75	50	25	75	
Balanço (mL)	285	-212,5	1095,5	575,5	148,5	1087,8	0,002
Entrada de Vol (mL)	1203	600	2138	1037,5	560	1745	0,171
FC (bpm)	82	67	97,3	88	70,8	104,3	0,029
FiO2 (%)	21	21	40	21	21	50	0,073
FR (ipm)	21	18	26	20	18	26	0,637
Glasgow	15	11	15	14	10	15	0,100
Saída de Vol (mL)	810	500	1351,3	350	115	810	<0,0001
PAD min (mmHg)	57	49,8	68	57,5	47	66,3	0,863
PAS min (mmHg)	98	85	111,3	94,5	82,8	110,3	0,310
Temperatura (°C)	36,6	36,1	37	36,5	36,1	36,9	0,249

Dados expressos em mediana (50) e percentil 25 e 75.

Igualmente aos sinais vitais, os exames laboratoriais da admissão, também foram divididos em períodos, pois foram colhidos no momento da admissão, 24h e 48h (Anexo 4).

A elevação do potássio sérico, do fósforo e do lactato, na admissão, estão relacionados com o surgimento da IRA. O pH arterial também apresentou diferença significativa, conforme a Tabela 9.

Tabela 9: Avaliação dos exames laboratoriais da admissão e IRA.

Sinais vitais admissão	Sem IRA			Com IRA			p
	Percentil			Percentil			
	50	25	75	50	25	75	
Albumina (g/dL)	2,6	2,3	3,0	2,6	2,1	3,1	0,619
Bil Total (mg/dL)	0,5	0,3	0,8	0,6	0,4	1,2	0,065
Ca i (mg/dL)	4,3	1,3	4,7	4,4	4,0	4,7	0,289
Hematócrito (%)	29,2	25,0	33,3	29,7	25,0	35,6	0,313
INR	1,3	1,2	1,5	1,4	1,2	1,7	0,071
K (mEq/L)	3,7	3,3	4,2	3,9	3,5	4,2	0,035
Lactato (mg/dL)	17,0	11,0	24,0	19,0	12,7	30,0	0,046
Leuc. (mil/mm³)	10,0	5,3	14,6	10,2	5,7	16,3	0,933
Mg (mg/dL)	1,7	1,5	1,9	1,6	1,4	2,0	0,064
Na (mEq/L)	137,0	132,0	140,0	136,0	133,0	140,0	0,858
P (mg/dL)	3,4	2,7	4,4	3,9	3,2	5,0	< 0,0001
PCR (mg/L)	82,0	16,4	199,7	67,0	12,9	175,5	0,427
pH Arterial	7,40	7,33	7,44	7,36	7,29	7,41	0,001
Plaquetas (mil/mm³)	191,5	120,0	309,5	208,0	124,5	287,0	0,875
TP (%)	69,0	55,0	78,0	65,0	50,5	77,0	0,125

Dados expressos em mediana (50) e percentil 25 e 75.

4.2.3. Regressão Logística e índices

Foi construído um modelo logístico para cada momento avaliado. No modelo final da análise multivariada por regressão logística, foram incluídas as seguintes variáveis associadas ao desenvolvimento de IRA nos pacientes oncológicos na admissão UTI: o tipo de admissão (cirúrgica), comorbidades prévias como AVC e hipertensão, balanço hídrico positivo, frequência cardíaca, uso prévio de ifosfamida e TP (Tabela 10).

Tabela 10: Modelo logístico dos fatores de risco para IRA na admissão

AKIN - Admissão	<i>p</i>	OR	Intervalo de confiança	
			95% Inferior	95% Superior
Admissão cirúrgica UTI	0,001	2,413	1,414	4,117
AVC	0,025	5,058	1,227	20,854
Balanço positivo (mL)	0,051	1,000	1,000	1,000
Frequência cardíaca (bpm)	0,004	1,019	1,006	1,032
HAS	0,036	1,712	1,037	2,827
Ifosfamida	0,066	8,582	0,866	85,020
TP (%)	0,032	0,983	0,968	0,999

Na análise de 24h da admissão, o balanço hídrico positivo e a frequência cardíaca continuaram presentes, enquanto a presença de icterícia (critério clínico) e o potássio sérico foram significantes, conforme a Tabela 11.

Tabela 11: Modelo logístico dos fatores de risco para IRA 24h da admissão

AKIN - 24h	<i>p</i>	OR	Intervalo de confiança	
			95% Inferior	95% Superior
Balanço Hídrico positivo	0,000	1,000	1,000	1,001
Frequência cardíaca (bpm)	0,008	1,017	1,004	1,029
Icterícia (critério clínico)	0,008	6,599	1,647	26,437
K (mEq/L)	0,001	2,146	1,360	3,384

Após 48h da admissão, o potássio sérico e o TP ainda continuaram presentes como fatores de risco para o modelo logístico, também surge o uso de antibióticos, conforme a Tabela 12.

Tabela 12: Regressão logística dos fatores de risco para IRA 48h da admissão

AKIN - 48h	<i>p</i>	OR	Intervalo de confiança	
			95% Inferior	95% Superior
Uso de Antibiótico	0,023	2,71	1,15	6,40
K (mEq/L)	0,003	1,03	1,01	1,06
TP (%)	0,002	1,02	1,01	1,04

A Figura 2 mostra a pontuação média e a área sob a curva ROC de todos os escores no desfecho IRA. O escore com melhor desempenho para IRA foi o Apache II.

Figura 2. Discriminação dos escores para o desenvolvimento de IRA

Na Tabela 13, verifica-se que apenas o escore Apache II foi significativo para o desfecho IRA.

Tabela 13: Discriminação dos escores para o desenvolvimento de IRA

IRA - AKIN	AUC	EP	<i>p</i>	IC 95%
SAPS III	0,489	0,033	0,740	0,425 - 0,553
Apache II	0,585	0,032	0,009	0,522 - 0,648
Liano 24h	0,493	0,033	0,832	0,429 - 0,557
Liano 48h	0,473	0,033	0,418	0,409 - 0,538
Zubrod	0,458	0,033	0,197	0,394 - 0,522
SHARF admissão	0,481	0,033	0,565	0,417 - 0,546
SHARF 48h	0,472	0,033	0,387	0,408 - 0,536

4.3. Óbito

A incidência de óbito hospitalar foi de 37,3% (n= 121) dos quais 25,3% (n=82) foram na UTI.

Assim como a IRA, a análise dos fatores de risco para óbito na UTI foi dividida em compartimentos:

- I. Características demográficas
- II. Características clínicas e laboratoriais
- III. Óbito e IRA
- IV. Fatores de risco e índices

4.3.1. Características demográficas

Nenhuma das características demográficas foi significativa em relação ao desfecho óbito, como demonstra a Tabela 14.

Tabela 14: Análise das características demográficas relacionadas para óbito na UTI

Características demográficas da população	Sobreviventes			Não sobreviventes			p
	Percentil			Percentil			
	50	25	75	50	25	75	
Altura (cm)	163,0	156,0	170,0	163,5	157,0	170,0	0,843
Idade (anos)	61,4	50,6	69,8	62,9	54,8	70,0	0,380
IMC	24,0	20,9	28,8	24,2	20,2	27,9	0,280
Peso (kg)	64,0	54,9	78,0	62,9	52,0	73,3	0,277

Dados expressos em frequência absoluta (n) e porcentagem (%).

Em relação às comorbidades, estas também não se relacionaram ao óbito, conforme demonstrado na Tabela 15.

Tabela 15: Avaliação das comorbidades como fator de risco para óbito

Comorbidades	Sobreviventes		Não sobreviventes		<i>p</i>
	n	%	n	%	
AIDS prévia	1	0,4	1	1,2	0,420
HAS	104	43,0	28	34,1	0,160
DM	48	19,8	15	18,3	0,760
AVC	10	4,1	2	2,4	0,483
DLP	24	9,9	7	8,5	0,713
ICC	16	6,6	7	8,5	0,557
Tireoidopatia	17	7,0	8	9,8	0,423
Pneumopatia	26	10,7	10	12,2	0,718
Hepatopatia	7	2,9	3	3,7	0,729

Dados expressos em frequência absoluta (n) e porcentagem (%).

Em relação ao tipo de câncer e o tratamento, a presença de câncer hematológico e o uso de corticóide foram significantes para óbito (Tabela 16).

Tabela 16: Relação entre câncer e o seu tratamento com o desfecho

Características oncológicas	Sobreviventes		Não sobreviventes		p
	n	%	n	%	
Câncer hematológico	21	8,7	16	19,5	0,008
Corticoterapia	81	33,5	46	56,1	<0,0001
Imunossupressão	15	6,2	9	11,0	0,153
Hormonioterapia	8	3,3	6	7,3	0,123
Radioterapia	59	24,4	17	20,7	0,500
QT	117	48,3	43	52,4	0,522
Agente citotóxico	3	1,2	3	3,7	0,160
Agentes alquilantes	69	28,5	25	30,5	0,733
Anti-metabólicos	47	19,4	13	15,8	0,472
Antibióticos antitumorais	25	10,3	5	6,1	0,253
Inibidores mitóticos	38	15,7	17	20,7	0,294
Inibidores da Topoisomerase	20	8,3	6	7,3	0,785
Imunomoduladores	1	0,4	0	0	0,560
Anticorpos monoclonais	9	3,7	6	7,3	0,180
Bisfosfonados	10	4,1	5	6,1	0,464
Citoprotetores	2	0,83	1	1,22	0,748

Dados expressos em frequência absoluta (n) e porcentagem (%).

Muitas características da internação foram significativas para a evolução para óbito. A procedência, o tipo de admissão (clínico) e a internação não planejada foram significantes. Além destes, sinais de

congestão, o uso de drogas vasoativas (DVA), choque séptico e infecção respiratória também se relacionaram com o desfecho, conforme pode ser visto na Tabela 17.

Tabela 17: Dados da internação como fatores de risco para óbito

Características da internação		Sobreviventes		Não sobreviventes		p
		n	%	n	%	
Procedência	Pronto-socorro	57	23,5	28	34,15	0,002
	Enfermaria e CC	183	75,6	49	59,76	
	Outra UTI	2	0,8	5	6,1	
Admissão clínica		122	50,4	69	84,1	<0,0001
Internação não planejada		175	59,9	71	86,6	<0,0001
Sinais congestão		70	28,9	46	56,1	<0,0001
Antibiótico		224	92,6	80	97,6	0,104
Uso de DVA Prévio		106	43,8	59	71,9	<0,0001
Choque não séptico		42	17,4	9	11	0,170
Choque séptico		69	28,5	53	64,6	<0,0001
Choque anafilático		3	1,2	1	1,2	0,989
Infecção cirúrgica		18	7,4	3	3,7	0,230
Infecção respiratória		58	24	37	45,1	<0,0001
Infecção hospitalar		47	19,4	27	32,9	0,012
Ventilação mecânica		65	26,9	26	31,7	0,410

Dados expressos em frequência absoluta (n) e porcentagem (%).

4.3.2. Características clínicas e laboratoriais:

Na admissão, os seguintes fatores foram determinantes para óbito: dias de internação prévia, frequência cardíaca, FiO_2 , frequência respiratória e escala de Glasgow (Tabela 18).

Os sinais vitais de 24h encontram-se no Anexo 5.

Tabela 18: Avaliação dos sinais vitais da admissão como fatores de risco para óbito

Sinais vitais da admissão	Sobreviventes			Não sobreviventes			<i>p</i>
	Percentil			Percentil			
	50	25	75	50	25	75	
Dias da Internação	2	1	8	6	2	14	<0,0001
Diurese (mL)	500	250	1000	400	200	777	0,056
Entrada de Vol (mL)	1120	570	1838	1007	560	2099	0,891
FC (bpm)	80,0	67,0	96,0	91,5	81,5	109,0	<0,0001
FiO2 (%)	21	21	40	25	21	60	0,005
FR (ipm)	20	18	24	22	19	28	0,001
Glasgow	15	11	15	14	10	15	0,017
PAD (mmHg)	57,0	49,0	68,0	57,5	47,8	64,0	0,620
PAS (mmHg)	98,0	84,8	112,0	95,5	81,0	106,0	0,106
Temperatura (°C)	36,5	36,1	37,0	36,6	36,1	37,0	0,426

Dados expressos em mediana (50) e percentil 25 e 75.

Os exames laboratoriais também se revelaram importante para o desfecho óbito, destacando-se: albumina sérica, INR, lactato, PCR, magnésio e TP (Tabela 19).

Assim como os sinais vitais, os exames laboratoriais de 24h e 48h estão no anexo 5.

Tabela 19: Avaliação dos exames laboratoriais da admissão como fator de risco para óbito na UTI

Exames admissão	Sobreviventes			Não sobreviventes			p
	Percentil			Percentil			
	50	25	75	50	25	75	
Albumina (g/dL)	2,7	2,3	3,0	2,4	1,9	2,8	0,003
Bil. Total (mg/dL)	0,5	0,3	0,9	0,6	0,4	1,4	0,176
Ca i (mg/dL)	4,3	1,3	4,7	4,5	4,2	4,6	0,246
Hematócrito (%)	30,0	25,5	34,4	28,7	23,8	32,3	0,058
INR	1,3	1,2	1,5	1,5	1,2	1,8	0,001
K Sérico (mEq/L)	3,8	3,3	4,2	3,8	3,4	4,3	0,628
Lactato (mg/dL)	17,0	12,0	24,5	20,5	12,3	34,4	0,037
Leuco. (mil/mm³)	10,4	5,3	15,8	9,6	4,7	14,9	0,379
Mg (mg/dL)	1,7	1,4	1,9	1,8	1,5	2,0	0,006
Na Sérico (mEq/L)	136,0	132,0	140,0	137,0	133,0	141,5	0,323
P (mg/dL)	3,7	2,9	4,5	3,6	3,1	4,8	0,351
PCR (mg/L)	41,8	12,3	149,2	148,4	56,4	235,0	<0,0001
pH Arterial	7,4	7,3	7,4	7,4	7,3	7,4	0,757
Plaquetas (mil/mm³)	205,0	122,0	299,0	181,0	108,0	292,5	0,286
TP (%)	69,0	56,0	79,0	59,5	46,0	74,3	0,001

Dados expressos em mediana (50) e percentil 25 e 75.

4.3.3. Óbito e IRA

A evolução dos pacientes que apresentaram IRA não foi favorável, como se pode observar na Tabela 20. Todas as variáveis relacionadas a volume, como o balanço hídrico positivo nas primeiras 6 horas da admissão e a diurese no mesmo período não foram significantes para óbito, porém o aumento das variáveis laboratoriais, como a ureia e a creatinina séricas da admissão, foram significantes. A terapia de substituição renal (TRS) foi significativa somente após 48h da internação.

Tabela 20: Avaliação da função renal como fator de risco para óbito na UTI

Óbito e IRA	Sobreviventes					Não sobreviventes					p
	n	%	Percentil			n	%	Percentil			
			50	25	75			50	25	75	
Balanço (mL) 6h			421	-28	1053			435	-21	1186	0,094
Diurese (mL) 6h			500	250	1000			400	200	770	0,099
Cr Sérica (mg/dL)			0,8	0,6	1,2			1,1	0,7	1,9	<0,0001
Ureia sérica (mg/dL)			36,5	25	57			64	43	97	<0,0001
TSR após 48 horas	5	29,4				12	70,6				<0,0001

Dados expressos em mediana (50) e percentil 25 e 75. ou frequência absoluta (n) e porcentagem (%).

4.3.4. Fatores de risco e índices

Como para o desfecho IRA, também foi construído um modelo logístico para cada momento avaliado. No modelo final da regressão logística, foram incluídas as seguintes variáveis associadas ao óbito nos pacientes oncológicos na UTI: o tipo de admissão (clínica), frequência cardíaca, frequência respiratória, ureia sérica e TP (Tabela 21).

Tabela 21: Modelo logístico dos fatores de risco para óbito na admissão

Óbito admissão	<i>p</i>	OR	Intervalo de confiança	
			95% inferior	95% superior
Admissão clínica	0,049	2,233	1,035	3,268
Frequência cardíaca (bpm)	0,047	1,018	1,000	1,037
Frequência respiratória (ipm)	0,001	1,097	1,040	1,157
TP (%)	0,002	1,039	1,063	1,015
Ureia sérica (mg/dL)	0,010	1,011	1,003	1,019

Após 24h da admissão, a frequência cardíaca, a frequência respiratória e ureia sérica continuaram presentes, enquanto o rebaixamento do nível de consciência (critério clínico) também foi incluído no modelo logístico (Tabela 22).

Tabela 22: Modelo logístico dos fatores de risco para óbito 24h da admissão

Óbito 24 horas	<i>p</i>	OR	Intervalo de confiança	
			95% inferior	95% superior
FC (bpm)	0,001	1,029	1,012	1,045
FR (ipm)	0,000	1,093	1,044	1,143
RNC (critério clínico)	0,000	4,906	2,438	9,869
Ureia sérica 24h (mg/dL)	0,000	1,018	1,009	1,026

Após 48h da admissão, o rebaixamento do nível de consciência (critério clínico) e o TP ainda continuam presentes como fatores de risco para o modelo logístico, surgindo também o choque séptico, como demonstrado na Tabela 23.

Tabela 23: Regressão logística dos fatores de risco para óbito após 48h da internação

Óbito 48 hs	<i>p</i>	OR	Intervalo de confiança	
			95% Inferior	95% Superior
Choque Séptico	<0,0001	9,951	3,882	25,504
RNC	0,001	4,885	1,914	12,470
TP 48h (%)	0,042	1,022	1,001	1,060

A Figura 3 mostra a pontuação média e a área sob a curva ROC de todos os escores para o desfecho óbito. Nenhum dos índices testados para mortalidade nestes pacientes foi significativo (Tabela 24).

Figura 3. Discriminação dos escores para o desenvolvimento de óbito

Tabela 24: Discriminação dos escores para o desenvolvimento de óbito

Óbito	AUC	EP	<i>p</i>	IC 95%
SAPS III	0,475	0,034	0,459	0,409 - 0,541
Apache II	0,542	0,033	0,201	0,477 - 0,607
Liaño 24h	0,468	0,033	0,330	0,403 - 0,533
Liaño 48h	0,474	0,033	0,429	0,409 - 0,539
Zubrod	0,486	0,033	0,671	0,421 - 0,551
SHARF admissão	0,46	0,033	0,230	0,395 - 0,526
SHARF 48h	0,485	0,034	0,658	0,420 - 0,551

4.4. Cuidados Paliativos

A indicação de cuidados paliativos foi de 21,9% (n= 71). A definição de terminalidade não foi universal entre os médicos responsáveis, porém os pacientes determinados como paliativos receberam cuidados clínicos exclusivos, tais como: sedação, hidratação e analgesia.

A análise dos fatores de risco para cuidados paliativos foi dividida em compartimentos:

- I. Características demográficas
- II. Características clínicas e laboratoriais
- III. Terminalidade e IRA
- IV. Fatores de risco e índices

4.4.1. Características demográficas:

A Tabela 25 demonstra que nenhuma característica demográfica influenciou a determinação para cuidados paliativos.

Tabela 25: Comorbidades e a relação com o desfecho cuidados paliativos

Comorbidades	Cuidados intensivos		Cuidados paliativos		<i>p</i>
	n	%	n	%	
AIDS prévia	2	0,8	0	0	0,419
HAS	81	32,0	32	45,1	0,225
DM	39	15,4	16	22,5	0,377
AVC	8	3,2	2	2,8	0,737
DLP	20	7,9	5	7,0	0,586
ICC	13	5,1	6	8,4	0,457
Tireoidopatia	13	5,1	8	11,3	0,132
Pneumopatia	23	9,1	8	11,3	0,856
Hepatopatia	6	2,4	4	5,6	0,245

Dados expressos em frequência absoluta (n) e porcentagem (%).

Entre as características oncológicas, o uso de corticoide foi significativo para a determinação de terminalidade, assim como a radioterapia também influenciou as medidas de suporte exclusivas (Tabela 26).

Tabela 26: Características oncológicas e cuidados paliativos

Características oncológicas	Cuidados intensivos		Cuidados Paliativos		p
	n	%	n	%	
Câncer hematológico	29	11,5	7	9,9	0,453
Corticoterapia	82	32,4	39	54,9	0,009
Imunossupressão	19	7,5	3	4,2	0,218
Radioterapia	44	17,4	24	33,8	0,018
QT	109	43,1	38	53,5	0,583
Agente citotóxico	2	0,8	2	2,8	0,232
Agentes alquilantes	70	27,7	19	26,8	0,409
Anti-metabólicos	38	15,0	18	25,3	0,138
Antibióticos antitumorais	24	9,5	4	5,6	0,187
Inibidores mitóticos	41	16,2	12	16,9	0,730
Inibidores da Topoisomerase	20	7,9	4	5,6	0,352
Imunomoduladores	0	0	1	1,4	0,079
Anticorpos monoclonais	9	3,5	5	7,0	0,316
Bisfosfonados	10	3,9	2	2,8	0,520
Citoprotetores	3	1,2	0	0	0,322

Dados expressos em frequência absoluta (n) e porcentagem (%).

As características da internação que foram significativas para o desfecho terminalidade foram: admissão clínica, rebaixamento do nível de consciência e déficit neurológico (fatores relacionados com a cognição), falência hepática e o tempo de internação prévia, conforme pode ser visto na Tabela 27.

Tabela 27: Avaliação das características da internação como fatores de risco para cuidados paliativos

Características da internação		Cuidados intensivos		Cuidados paliativos		p
		n	%	n	%	
Procedência	Pronto-socorro	55	21,7	23	32,4	0,453
	Enfermaria e CC	159	62,8	46	64,8	
	Outra UTI	5	2,0	2	2,8	
Admissão UTI	Clínica	122	48,2	57	80,3	<0,0001
	Cirúrgica	97	38,3	14	19,7	
Tipo de Cirurgia	Eletiva	76	30,0	10	14,1	0,315
	Urgência	26	10,3	6	8,4	
Internação Previa		166	65,6	56	78,9	0,595
Contraste		24	9,5	6	8,4	0,546
Antibiótico		207	81,8	68	95,8	0,678
Antirretroviral		8	3,2	1	1,4	0,343
Uso de DVA Prévio		128	50,6	37	52,1	0,349
Choque não Séptico		40	15,8	8	11,3	0,168
Abdome agudo		40	15,8	13	18,3	0,993
RNC		55	21,7	32	45,1	0,001
Choque Séptico		85	33,6	30	42,2	0,607
Choque anafilático		3	1,2	1	1,4	0,981
Falência hepática		2	0,8	6	8,4	0,001
Déficit Neurológico		9	3,5	11	15,5	0,001
Massa Intracraniana		6	2,4	5	7,0	0,099
Infecção Cirúrgica		18	7,1	4	5,6	0,475
Infecção Respiratória		62	24,5	28	39,4	0,078
Infecção Hospitalar		54	21,3	24	33,8	0,131
Icterícia		13	5,1	7	9,8	0,257
Ventilação Mecânica		46	18,2	18	25,3	0,443

Dados expressos em frequência absoluta (n) e porcentagem (%).

4.4.2. Características clínicas e laboratoriais:

Os sinais vitais colhidos na admissão da UTI não influenciaram a determinação de cuidados paliativos, conforme a Tabela 28.

Tabela 28: Sinais Vitais relacionados ao desfecho cuidados paliativos

Sinais Vitais - Admissão	Cuidados intensivos			Cuidados paliativos			<i>p</i>
	Percentil			Percentil			
	50	25	75	50	25	75	
FC (bpm)	108	91	123	114	96	125	0,538
FiO2 (%)	21	21	40	21	21	50	0,770
FR (ipm)	21	18	25	20	18	26	0,774
Glasgow	14	10	15	14	11	15	0,667
PAD (mmHg)	57	47	65	58	49	68	0,338
PAS (mmHg)	96	82	111	98	83	111	0,968
Temp (°C)	36,6	36,2	37	36,5	36,1	36,9	0,098

Dados expressos em mediana (50) e percentil 25 e 75.

Na Tabela 29, nota-se que somente a diminuição do hematócrito está relacionada às medidas de suporte exclusivas.

Tabela 29: Avaliação dos exames laboratoriais da admissão como fatores de risco para cuidados paliativos

Exames admissão	Cuidados intensivos			Cuidados paliativos			<i>p</i>
	Percentil			Percentil			
	50	25	75	50	25	75	
Albumina (g/dL)	2,6	2,2	3	2,4	2,03	2,88	0,067
Bil. Total (mg/dL)	0,54	0,35	0,99	0,44	0,32	0,84	0,264
Ca i (mg/dL)	4,4	3,69	4,61	4,4	3,85	4,7	0,612
Hematócrito (%)	30	25,5	34,4	27,1	22,9	31,5	0,006
INR	1,34	1,17	1,54	1,35	1,21	1,74	0,216
K Sérico (mEq/L)	3,8	3,3	4,2	3,7	3,38	4,33	0,929
Lactato (mg/dL)	16,5	12	26	17,5	11,8	27,5	0,776
Leuco (mil/mm3)	10	4,72	14,02	10,7	6,03	19,05	0,091
Mg (mg/dL)	1,7	1,42	1,94	1,76	1,53	1,96	0,220
Na Sérico (mEq/L)	137	133	140	136,5	132	140	0,274
P (mg/dL)	3,7	2,95	4,6	3,7	3,1	5	0,271
PCR (mg/L)	77,2	15,6	180,1	105,6	21,1	207	0,141
pH Arterial	7,38	7,3	7,43	7,37	7,32	7,42	0,840
Pla q (mil/mm3)	191	117	298	208	119	291	0,601
TP (%)	66	55	78	64	50	75	0,356

Dados expressos em mediana (50) e percentil 25 e 75

Sinais vitais de 24h da internação e exames laboratoriais de 24h e 48h estão no Anexo 6.

4.4.3. Cuidados paliativos e IRA:

Entre as variáveis relacionadas a injúria renal aguda e cuidados paliativos, apenas o aumento da ureia sérica foi significativa (Tabela 30).

Tabela 30: Avaliação das variáveis relacionadas à IRA e cuidados paliativos

CP e IRA	Cuidados intensivos				Cuidados paliativos				p	
	Percentil			n	%	Percentil				
	50	25	75			50	25	75		
Balanco (mL) 6h	450	-48	1060			356	-130	1210	0,629	
Diurese (mL) 6h	550	300	1000			400	190	950	0,105	
Cr Sérica (mg/dL)	0,81	0,62	1,25			0,91	0,55	1,51	0,908	
U sérica (mg/dL)	42	27	65			52	32	84	0,015	
TSR				13	5,1			4	5,6	0,987

Dados expressos em mediana (50) e percentil 25 e 75 ou em frequência absoluta (n) e porcentagem (%).

4.4.4. Fatores de risco e índices

Foi construído um modelo logístico para admissão, 24h e 48h da internação na UTI. No modelo final da análise multivariada por regressão logística, foram incluídas as seguintes variáveis associadas à terminalidade nos pacientes oncológicos na admissão UTI: tipo de admissão (clínica), comorbidades como falência hepática, tratamento radioterápico e as

variáveis laboratoriais da admissão (hematócrito e leucócitos), como demonstrado na Tabela 31.

Tabela 31: Modelo logístico dos fatores de risco na admissão para cuidados paliativos

CP- admissão	<i>p</i>	OR	Intervalo de confiança	
			95% Inferior	95% Superior
Admissão clínica	0,024	2,28	1,11	4,68
Falência hepática	0,006	14,40	2,16	95,88
Ht admissão (%)	0,022	1,06	1,01	1,11
Leucócitos (mil/mm ³)	0,002	1,06	1,02	1,09
Radioterapia	0,025	2,15	1,10	4,22

Após 24h da internação, os fatores de risco relacionados aos cuidados paliativos estão ligados à diminuição do sensório, como o déficit neurológico e o rebaixamento do nível de consciência. A temperatura axilar máxima e o aumento da ureia sérica, também contribuíram para a terminalidade (Tabela 32).

Tabela 32: Fatores de risco para cuidados paliativos após 24h de internação na UTI

Cuidados Paliativos 24h	<i>p</i>	OR	Intervalo de confiança	
			95% Inferior	95% Superior
Déficit neurológico	<0,0001	7,553	2,502	22,801
RNC	0,006	2,639	1,326	5,255
T máx (°C)	0,002	2,347	1,360	4,051
Ureia sérica (mg/dL)	0,024	1,009	1,001	1,016

Na análise por regressão logística, a decisão por cuidados paliativos é influenciada, após 48h da admissão, pelo déficit neurológico e o aumento de leucócitos, conforme demonstra a Tabela 33.

Tabela 33: Análise multivariada dos fatores de risco para cuidados paliativos após 48h da admissão

Cuidados Paliativos 48h	p	OR	Intervalo de confiança	
			95% Inferior	95% Superior
Déficit Neurológico	0,001	8,493	2,456	29,369
Leucócitos (mil/mm ³)	0,023	1,036	1,005	1,069

Os escores prognósticos também não apresentaram boa eficácia para os pacientes terminais. A Figura 4 mostra a pontuação média e a área sob a curva ROC de todos os escores para o desfecho CP.

Figura 4. Discriminação dos escores para cuidados paliativos

Na Tabela 34, observa-se que nenhum dos escores foi significativo para o desfecho cuidados paliativos.

Tabela 34: Discriminação dos escores para o desenvolvimento de cuidados paliativos

Cuidados paliativos	AUC	EP	<i>p</i>	IC 95%
SAPS III	0,468	0,035	0,390	0,399 - 0,537
Apache II	0,483	0,037	0,650	0,411 - 0,555
Liaño 24h	0,490	0,037	0,800	0,419 - 0,562
Liaño 48h	0,540	0,037	0,283	0,468 - 0,612
Zubrod	0,507	0,038	0,849	0,433 - 0,581
SHARF admissão	0,437	0,035	0,091	0,369 - 0,504
SHARF 48h	0,469	0,036	0,409	0,398 - 0,540

5. Discussão

5. Discussão

A incidência de IRA neste estudo foi de 45,1%, similar aos dados dos artigos publicados recentemente, nos quais o comprometimento renal ocorreu em 30 a 60% dos pacientes críticos¹⁹. Em uma análise realizada por Piccinni e cols.²¹ em 10 unidades de terapia intensiva, a necessidade de terapia renal substitutiva ocorreu em 10% dos pacientes críticos, diferente do observado nos pacientes oncológicos deste estudo, no qual apenas 5,2% receberam este tratamento. Esta disparidade pode estar relacionada às diferentes populações estudadas.

Os pacientes com câncer apresentam maior incidência de IRA em consequência da diminuição da reserva funcional, resultando em maior vulnerabilidade às variações hemodinâmicas e à agressão por agentes nefrotóxicos, principalmente em decorrência dos tratamentos quimioterápicos⁴². Neste estudo, o uso de drogas nefrotóxicas não se associou ao desenvolvimento de IRA, exceto a utilização de anticorpos monoclonais que foi protetora para IRA (12% sem IRA vs 3% com IRA; $p = 0,046$). Este fato pode estar associado aos cuidados relativos às reações de hipersensibilidade causadas por esta classe de fármacos⁶⁸. Estas reações são imediatas ao uso e, por isto, há um preparo pré-tratamento com anti-histamínicos e diluição em grande quantidade de volume, diminuindo a concentração sérica da medicação e velocidade de infusão, minimizando os efeitos colaterais, o que eventualmente poderia resultar em renoproteção. Estudos recentes publicados por grupo de nefrologistas italianos⁶⁹

demonstram que alguns anticorpos monoclonais estão sendo usados em outras patologias renais, como a glomerulonefrite mediada auto-imune e rejeição de transplantes, porém seus benefícios ainda estão sendo determinados.

A necessidade de diálise nos pacientes oncológicos, em estudos mais antigos^{39; 43; 70; 71}, variou entre 9% a 32%, bem superior à encontrada em nosso estudo (5,2%). É possível que esta redução tenha ocorrido devido à melhora do tratamento intensivo nesta década ou a decisão mais precoce por cuidados paliativos, evitando-se a instituição de terapêutica dialítica.

Nos últimos anos, observou-se um aumento na taxa da admissão de pacientes oncológicos nas UTIs^{30; 34}. A mortalidade intra-hospitalar dos nossos pacientes foi 37,2%, um pouco maior comparado ao trabalho de Soares e cols.⁴⁰, no qual a taxa de mortalidade hospitalar foi de 30%. Em 1998, Groeger e cols. reportaram uma mortalidade em torno de 42% em quatro centros de referência em tratamento oncológico nos Estados Unidos⁷². Os avanços na oncologia e em cuidados intensivos podem ter se traduzido nesta diminuição da mortalidade observada em estudos mais recentes. A frequência de óbito na UTI, no presente estudo, foi de 25,3%.

Dos 324 pacientes do estudo, 11,4% apresentavam câncer hematológico, número inferior ao relatado em estudo semelhante realizado em UTIs europeias³⁷. Na amostra em análise, pacientes com doenças hematológicas malignas apresentaram maior mortalidade, conforme relatado em estudo de Taccone e cols.³⁷.

A ocorrência de IRA nos pacientes oncológicos está relacionada à morbidade e mortalidade, como demonstrado por Darmon e cols.⁴². Em nosso estudo, verificou-se que a creatinina sérica elevada no momento da admissão, acompanhada do aumento de ureia sérica, corroborou a associação entre IRA e óbito nos pacientes críticos. A necessidade de terapia renal após 48h de internação, também está relacionada à maior mortalidade, como no trabalho de Ricci e cols.¹⁸.

Apesar de relacionada à mortalidade, a creatinina sérica não influenciou a decisão por cuidados paliativos exclusivos desses pacientes. Apenas o aumento da ureia sérica foi decisivo na determinação de medidas de suporte, provavelmente por representar o intenso catabolismo destes doentes críticos.

Na amostra analisada, observou-se elevada prevalência das comorbidades relacionadas ao sistema cardiovascular, principalmente hipertensão (40,7%) e diabetes (19,4%). Dados semelhantes foram relatados anteriormente em pacientes críticos em nossa instituição⁶⁴. Os pacientes com história prévia de acidente vascular cerebral apresentaram maior incidência de IRA (1,7% vs 6,3% com IRA; $p = 0,034$), demonstrando a relação entre disfunção cardiovascular, alterações microangiopáticas e limitação da recuperação renal.

A população do estudo apresentou relação entre o maior índice de massa corpórea e IRA (IMC 22,7 sem IRA vs 26,1 com IRA; $p < 0,0001$). A obesidade é cada vez mais encontrada nas unidades de terapia intensiva

(UTI) e está associada com o aumento do desenvolvimento de IRA, mas a relação entre o aumento do IMC e IRA ainda é incerta⁷³.

A admissão cirúrgica foi determinante para IRA. Pacientes no pós-operatório têm maior risco para desenvolver necrose tubular aguda, porque a depleção do volume intravascular no pré-operatório, as alterações dinâmicas causadas pela anestesia e as perdas de fluido intra-operatória podem levar a uma redução no fluxo sanguíneo renal, na taxa de filtração glomerular (até 45% da TFG normal), no volume urinário e na excreção de sódio. Este tipo de acometimento ocorre principalmente em pacientes que sofreram insultos adicionais, como a exposição à nefrotoxinas⁷⁴. A injúria renal ocorre principalmente nos pacientes submetidos a cirurgias de aneurismas de aorta abdominal, cirurgias cardíacas e cirurgias para correção de icterícia obstrutiva⁷⁴. Entretanto, pacientes oncológicos são submetidos a constantes agressões renais, seja pelo uso de drogas nefrotóxicas, exposição a contrastes iodados ou liberação de mediadores inflamatórios pelo próprio câncer, tornando-se mais vulneráveis ao desenvolvimento de nefropatias.

A ventilação mecânica está associada com o desenvolvimento de IRA. Em um estudo prospectivo de coorte com 29.269 pacientes em estado crítico, a ventilação com pressão positiva foi um fator de risco independente para o acometimento renal²⁵. No nosso estudo, a ventilação mecânica também se associou ao desenvolvimento de IRA. O mecanismo de lesão renal durante a ventilação com pressão positiva é desconhecido, mas é provavelmente multifatorial, incluindo, lesão renal através da liberação de

mediadores inflamatórios (por ex., interleucina-6), do comprometimento do fluxo sanguíneo renal devido à diminuição do débito cardíaco ou aumento do tônus simpático ou ativação de vias humorais⁷⁵. Vieira e cols. publicaram um artigo correlacionando a estreita relação entre disfunção renal e ventilação mecânica em pacientes oncológicos críticos, demonstrando que a lesão renal dificulta a retirada da VM⁷⁶.

A sepse é uma das complicações mais frequentes nas Unidades de Terapia Intensiva⁷⁷. É caracterizada por sinais de inflamação, como vasodilatação, aumento de leucócitos e aumento da permeabilidade vascular. Está relacionada à alta mortalidade, com estimativas de 12% a 50%, dependendo do quadro clínico do paciente^{77; 78}. As características ligadas a sepse neste estudo, também influenciaram o desfecho óbito, tais como: internação clínica não planejada, sinais de congestão ao RX, o uso de DVA, infecção respiratória e infecção hospitalar e aumento da frequência cardíaca. Estas são condições associadas à mortalidade em todos os pacientes, independente da presença ou não de malignidade³⁷. O tempo maior de internação prévia também acarretou em mortalidade. Alguns indicadores de sepse também foram importantes para o desenvolvimento de IRA, como o aumento da frequência cardíaca e a presença de acidose metabólica.

O uso de corticoterapia se relacionou à mortalidade e também a decisão sobre terminalidade. Este fator pode estar relacionado à gravidade dos pacientes que usam este medicamento e/ou a presença de sepse. Nenhuma terapêutica específica para câncer, quimioterapia ou radioterapia,

apresentou relação com óbito, favorecendo a conclusão de que esses pacientes têm desfecho desfavorável pelas condições clínicas de admissão, independente da história oncológica. Entretanto, a radioterapia prévia a admissão (até 30 dias) foi significativa para o tratamento de suporte. Muitas vezes, a radioterapia é usada apenas com o intuito paliativo, como demonstrado no trabalho de Chow e cols⁷⁹.

Entre os exames laboratoriais, destacamos o aumento do lactato que se relacionou aos desfechos IRA e óbito. Este fator já foi considerado como um marcador isolado de prognóstico em pacientes críticos⁸⁰. Uchino e cols. descreveram o papel do lactato como preditor de mortalidade em pacientes críticos com IRA, com acurácia semelhante à de alguns índices prognósticos⁸¹. A proteína C reativa, prova inflamatória muito sensível porém pouco específica, também está relacionada ao óbito⁸².

Entre os exames laboratoriais que foram relevantes para a mortalidade, a hipoalbuminemia merece destaque. Devido à associação com ingestão proteica, acreditou-se que os níveis séricos de albumina fossem um reflexo do estado nutricional e durante muitos anos, a hipoalbuminemia foi sinônimo de desnutrição⁸³. É considerado um fator preditor de mortalidade em pacientes com outras doenças graves, como a insuficiência renal crônica em tratamento hemodialítico⁸⁴. No entanto, o nível sérico é determinado por uma série de fatores como a pressão oncótica, oscilações hormonais (cortisol, TSH) e desvios do intravascular para o extravascular em resposta a agressões agudas (sepse, trauma)⁸⁵. Atualmente, considera-se a Alb como um dos marcadores inflamatórios, constituindo-se num marcador de sepse⁸⁶.

Além da albumina, outros marcadores hepáticos foram relacionados à mortalidade: o INR e o TAP. Estes refletem a via extrínseca da coagulação. O INR (Razão Normalizada Internacional) foi desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde para promover a normatização do TAP no monitoramento da anticoagulação com antagonistas da vitamina K⁸⁷. Pacientes com câncer apresentam um estado de hipercoagulabilidade e tem risco maior para eventos tromboembólicos⁸⁸. Porém, em nosso estudo, verificou-se o prolongamento do TP (INR), compatível com distúrbio apresentado por pacientes críticos^{89; 90}. Demonstrou-se, mais uma vez, que as complicações apresentadas são decorrentes do estado atual do paciente e não relacionada com a doença oncológica. A insuficiência hepática também foi um fator determinante para indicação de cuidados paliativos.

O aumento do magnésio sérico, mesmo que dentro dos limites esperados, foi associado à mortalidade. O equilíbrio do magnésio é mantido pela regulação da reabsorção renal, portanto, a hipermagnesemia resultou de falha da excreção ou do aumento da ingestão. Em um estudo realizado no Reino Unido, demonstrou-se que o achado de magnésio elevado em UTIs foi de 23%⁹¹, geralmente associado a estados hipercatabólicos, porém mais estudos são necessários para determinação da causa deste achado laboratorial.

O balanço hídrico positivo apresentou relação com a IRA, geralmente decorrente da diminuição do volume urinário, ocasionado pelo próprio acometimento renal, ou da sobrecarga hídrica, prática comum nas unidades de terapia intensiva. Recentemente, grandes mudanças ocorreram nas

condutas de pacientes críticos e novas evidências comprovaram que o acúmulo de líquidos afeta desfavoravelmente a evolução destes doentes⁹². A sobrecarga de volume prejudica a excreção de sódio e água, interrompendo a homeostase, levando a distúrbios ácido-básicos, distúrbios eletrolíticos (hiponatremia, hipercalcemia), retenção de solutos urêmicos e diminuição da excreção de toxinas^{93; 94}. Concomitantemente, os pacientes na UTI estão em maior risco de desequilíbrio hídrico, muitas vezes ocasionados por inflamação sistêmica generalizada, que reduz a pressão oncótica e provoca o acúmulo de líquidos nos capilares. Portanto, os doentes críticos estão predispostos a desenvolver edema, ascite e derrame pleural⁹⁵. Este acúmulo de fluidos pode contribuir para complicações cardiopulmonares adicionais como, por exemplo, insuficiência cardíaca congestiva, edema pulmonar, aumento da restrição pulmonar e complacência pulmonar reduzida⁹².

Nenhum sinal vital influenciou a decisão para terminalidade. Este é um fato interessante, pois as alterações clínicas da admissão não influenciaram a decisão para indicação de cuidados paliativos.

A análise do modelo logístico para IRA demonstrou que na admissão, os fatores de risco significantes foram: o uso da Ifosfamida, um quimioterápico da classe dos agentes alquilantes, reconhecidamente nefrotóxico^{56; 57}; a presença de doenças cardiovasculares, como AVC e HAS, demonstrando que estes doentes tem predisposição ao acometimento renal, devido as alterações microvasculares; pacientes cirúrgicos; aumento da frequência cardíaca (alteração hemodinâmica) e o balanço hídrico positivo. O tempo de

protrombina foi associado ao comprometimento hepático, demonstrando a relação sistêmica importante para o desfecho IRA.

Na análise após 24 horas da internação, permaneceram como fatores de risco para IRA, as condições hemodinâmicas do paciente, como a frequência cardíaca mais alta e o balanço hídrico positivo. Alterações laboratoriais como o aumento do potássio sérico e o parâmetro clínico icterícia também estavam relacionados ao acometimento renal.

Na regressão logística após 48h de internação, permaneceram apenas alterações laboratoriais, como o aumento do K e a diminuição do tempo de protrombina, e surge a antibioticoterapia, representando a sepse como fator de risco da IRA. Deve-se ressaltar que apenas no momento da admissão, houve um fator de risco para IRA associada à doença oncológica (quimioterápico).

Os fatores de risco para óbito também estão relacionados às características clínicas dos pacientes. A história oncológica não influenciou a mortalidade. Na admissão clínica, todas as características foram relacionadas ao quadro séptico e hipercatabolismo. Após 24 horas da admissão, os parâmetros clínicos e sinais de catabolismo continuaram presentes, surgindo a alteração do nível de consciência, como fator de risco, podendo eventualmente estar relacionada ao aumento da ureia ou à sepse. Após 48h da internação, a alteração cognitiva dos pacientes e a uremia continuam presentes, e a insuficiência hepática representada pela alteração do tempo de protrombina aparece como fator para óbito, correlacionando-se a falência de dois ou mais sistemas à mortalidade.

Em relação aos cuidados paliativos, os fatores de risco relacionados na admissão, demonstram que a falência hepática foi o fator que mais contribuiu para a terminalidade. Além deste fator, a admissão clínica, diminuição do hematócrito e aumento dos leucócitos também foram significantes. A radioterapia prévia, única variável associada ao tratamento oncológico, também foi considerado como fator de risco. Após 24 horas da admissão, os fatores de risco para CP foram semelhantes aos encontrados para o desfecho óbito. O déficit neurológico prévio, o rebaixamento do nível de consciência e a ureia sérica foram significantes. Entretanto, um outro fator foi incluído neste modelo, o aumento da temperatura, que eventualmente poderia estar relacionado ao quadro de infecção ou sepse. Após 48h da admissão, apenas o déficit neurológico e o aumento dos leucócitos foram incluídos no modelo logístico.

O objetivo principal do sistema de pontuação na UTI (escores) é prever o prognóstico, porém secundariamente pode assegurar aos doentes uma melhor intervenção e qualidade do atendimento, principalmente em pacientes com sepse ou síndrome do desconforto respiratório agudo.

A importância da criação de um escore prognóstico preditivo de IRA em pacientes oncológicos para a identificação daqueles de alto risco, merece atenção em função da falência das medidas clínicas em reverter e/ou atenuar o impacto da IRA nessa situação.

Dentre os escores, apenas o APACHE II foi preditivo para IRA ($p=0,009$). Os escores específicos para IRA na população geral, como o

escore de Liaño e o SHARF, não apresentaram uma boa performance nos pacientes oncológicos.

Apesar de Soares e cols. demonstrarem que o SAPS III calibrou bem em pacientes oncológicos^{40;65}, este escore não apresentou um bom desempenho em nossa amostra. Nenhum dos índices testados apresentou uma boa performance para os desfechos óbito e cuidados paliativos.

Desta forma, persiste a necessidade de criar e/ou validar escores específicos para o desenvolvimento de IRA nos pacientes oncológicos, assim como, estabelecer escores prognósticos para mortalidade e terminalidade nestes pacientes.

6. Conclusões

6. Conclusões

- A IRA é uma complicação frequente e grave em pacientes oncológicos.
- A ocorrência da IRA encontra-se mais relacionada com a gravidade das disfunções orgânicas no momento da admissão à UTI, do que com as características da neoplasia de base.
- É necessária a elaboração e validação de escores prognósticos gerais e específicos para IRA em pacientes oncológicos.

7. Anexos

7. Anexos

Anexo 1: Ficha de capacitação e acompanhamento clínico

etiqueta

Data da Coleta: _____ Data da internação UTI _____

Cor: B () N () A ()

Peso: _____ Altura: _____

Procedência: Centro cirúrgico () PS () Enfermaria () Outro serviço ()

Internação planejada () Dias de internação prévia _____

Admissão Clínica () Cirúrgica () eletiva _____ urgência _____ Se cirurgia qual _____

CA sólido () hematológico () metástase () Local: _____

Tratamento QT () RT () Hormonioterapia () Corticoterapia ()

Imunossupressão () Qual: _____

Antecedentes pessoais: _____

RX tórax: Congesto () SIM () NÃO

Qual dia da internação _____

Sinais vitais

	T	FR	FC	PVC	PAS	PAD	FIO2	Glasgow	Entrada Volume	Saída Volume	Diurese
6H											
24H											
48H											
APOS 48H	X	X	X	X	X	X	X				

Adventos relacionados a aumento de comorbidade

Contraste () dia: _____	Déficit neurológico ()
Drogas em uso	Pancreatite necro hemorrágica ()
Drogas em uso:	HIV + ()
Drogas em uso:	Massa intracraniana ()
Distúrbio convulsivo ()	Infecção cirúrgica ()
Sepse Grave ()	Infecção hospitalar ()
Choque séptico ()	Infecção respiratória ()
Não séptico ()	Ventilação mecânica (), dia ____
Anafilático ()	Icterícia ()
Abdome agudo ()	Arritmia ()
RNC ()	ICC ()
Falência Hepática ()	

Evolução:

ALTA () Data:

OBITO () Data:

DIALISE () Data:

Creatinina ambulatorial:

	K	NA	HT	LEUCO	PLAQ	PH	P02	PCO2	Sat	Cr	U	TTPA	Bilirrubina total	Albumina
6H														
24H														
48H														
APÓS 48H	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X

Anexo 2: Termo de consentimento livre e esclarecido ICESP

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº :
 SEXO : .M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:.....
 BAIRRO:..... CIDADE.....
 CEP:..... TELEFONE:DDD(.....).....
2. RESPONSÁVEL LEGAL
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO.:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:.....
 BAIRRO:..... CIDADE.....
 CEP:..... TELEFONE:DDD(.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Avaliação de fatores de risco para injúria renal aguda (IRA) em pacientes oncológicos na UTI
2. PESQUISADOR : .ANA CRISTINA MARTINS DAL SANTO
 CARGO/FUNÇÃO:MÉDICA INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 122100
 UNIDADE DO HCFMUSP: NEFROLOGIA
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
 RISCO MÍNIMO ☒ X RISCO MÉDIO ☐
 RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 MESES

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1 – O objetivo deste estudo é

- Estabelecer os fatores de risco (fatores prognósticos) para o desenvolvimento de IRA nos pacientes oncológicos que estão na Unidade de terapia Intensiva.
- Estabelecer os fatores de risco para mortalidade, ou cessação de esforços nos pacientes oncológicos em UTI.
- Validação de escores prognósticos em pacientes oncológicos portadores de IRA.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros;

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados – coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço; exames radiológicos;

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3;

5 – Não há benefício direto para o participante, pois trata-se de um estudo para estabelecer os fatores de risco, fatores prognósticos. Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício e analisar fatores prognósticos dos paciente oncológicos que desenvolvem IRA

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar;

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dra ANA CRISTINA MARTINS DAL SANTO, que pode ser encontrado no endereço Avenida Dr Arnaldo 455, 3º andar, sala 3304, CEP 01246903, Telefone(s) 30617343. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappelq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Insuficiência renal aguda em pacientes oncológicos: prognóstico, mortalidade e fatores predisponentes”.

.”

Eu discuti com o Dra. ANA CRISTINA MARTINS DAL SANTO sobre a minha decisão em

participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura da testemunha

Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

Anexo 3: Termo de consentimento livre e esclarecido

Hospital ACCamargo

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE):

Dados de identificação:

Título do projeto: **Avaliação de fatores de risco para injúria renal aguda (IRA) em pacientes oncológicos na UTI**

Pesquisador responsável: Dr. Luis Yu, Ana Cristina Martins Dal Santo

O objetivo do TCLE é esclarecer e proteger o sujeito da pesquisa, assim como, o pesquisador, por este meio manifesta seu respeito à ética no desenvolvimento do trabalho. O TCLE deve ser elaborado pelo pesquisador responsável, em duas vias, sendo uma cópia para o sujeito da pesquisa e outra para o pesquisador. Deve ser redigido de maneira simples, em linguagem clara e acessível ao participante da pesquisa ou seu responsável legal, geralmente pessoas leigas e muitas vezes analfabetas.

Em conformidade com o estabelecido pela Resolução CNS nº 196/96 e Resolução CNS nº 251/97 do Ministério da Saúde, é obrigatória a presença do TCLE para condução de pesquisa prospectiva envolvendo seres humanos. Abaixo, encontra-se uma lista de itens que obrigatoriamente devem constar em seu consentimento:

- a) a justificativa, os objetivos e os procedimentos que serão utilizados na pesquisa;
- b) os desconfortos e riscos possíveis e os benefícios esperados;
- c) os métodos alternativos existentes;
- d) a forma de acompanhamento e assistência, assim como seus responsáveis;
- e) a garantia de esclarecimentos, antes e durante o curso da pesquisa, sobre a metodologia, informando a possibilidade de inclusão em grupo controle ou placebo;
- f) a liberdade do sujeito se recusar a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado;
- g) a garantia do sigilo que assegure a privacidade dos sujeitos quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa;
- h) as formas de ressarcimento das despesas decorrentes da participação na pesquisa; e
- i) as formas de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa;

j) No caso de utilização de amostras biológicas processadas e armazenadas pelo banco, favor acrescentar a seguinte frase ao TCLE: “As amostras coletadas serão processadas e armazenadas pelo Banco de macromoléculas do Biobanco do Hospital A C Camargo, e o excedente não utilizado por este projeto de pesquisa poderá ser utilizado em outros projetos no futuro, após a aprovação dos mesmos pelo Comitê de Ética em Pesquisa desta Instituição”.

k) Esclarecimentos sobre a quem contatar (incluindo o nº do telefone) para questões sobre os direitos dos participantes na pesquisa e/ou danos relacionados à pesquisa. Incluir obrigatoriamente o parágrafo: “Se o pesquisador responsável não fornecer as informações/esclarecimentos suficientes, por favor entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP pelo telefone (11) 2189-5000, ramais 2069 ou 5020. de segunda-feira à quinta-feira das 7 horas às 18 horas e sexta-feira das 7 horas às 16 horas.”

l) As páginas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido devem ser numeradas e deve constar a data e a versão do mesmo (no rodapé);

m) O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deve ser obtido de cada participante (ou de seu representante legal), anteriormente ao seu envolvimento na pesquisa, utilizando o formulário de consentimento aprovado pelo CEP (carimbado e rubricado), assegurando que os direitos dos participantes estão totalmente protegidos;

n) O TCLE deve ser assinado e datado pelo pesquisador responsável ou por pessoa delegada pelo mesmo e pelo sujeito de pesquisa, em 2 vias, onde 1 via será entregue ao sujeito de pesquisa e a outra via será arquivada pelo pesquisador. Este será o responsável por apresentar as vias arquivadas do TCLE quando por solicitação do CEP.

Casos especiais de consentimento:

- 1. Pacientes menores de 16 anos – deverá ser dado por um dos pais ou, na inexistência destes, pelo parente mais próximo ou responsável legal;**
- 2. Paciente maior de 16 e menor de 18 anos – com a assistência de um dos pais ou responsável;**
- 3. Paciente e/ou responsável analfabeto – o presente documento deverá ser lido em voz alta para o paciente e seu responsável na presença de duas testemunhas isentas (e, sem relação com o estudo que será conduzido), que firmarão também o documento;**
- 4. Paciente deficiente mental incapaz de manifestação de vontade – suprimento necessário da manifestação de vontade por seu representante legal.**

Anexo 4: Tabelas com desfecho IRA

IRA - AKIN - 24h da admissão							
Exames laboratoriais 24h	Sem IRA			Com IRA			p
	50	25	75	50	25	75	
Albumina (g/dL)	2,7	2,3	2,9	2,5	2,1	2,9	0,555
Bil Total (mg/dL)	0,5	0,3	0,7	0,7	0,3	1,2	0,030
Ht (%)	28,9	24,7	32,5	29,1	25,4	33,7	0,445
K sérico (mEq/L)	3,7	3,3	4,0	3,9	3,6	4,4	<0,0001
Leuc (mil/mm3)	10,9	6,1	14,7	11,8	7,2	19,0	0,154
Na Sérico (mEq/L)	137,0	133,8	140,0	137,0	133,0	141,0	0,979
pH Arterial	7,39	7,34	7,42	7,36	7,30	7,40	<0,0001
Plaquetas (mil/mm3)	192,5	122,0	302,5	193,0	120,5	286,5	0,822
TP (%)	65,0	54,0	75,0	60,0	48,5	71,5	0,029

Dados expressos em mediana (50) e percentil 25 e 75.

IRA - AKIN - 48h da admissão							
Exames laboratoriais 48h	Sem IRA			Com IRA			p
	50	25	75	50	25	75	
Albumina (g/dL)	2,4	1,9	2,8	2,4	2,0	2,8	0,864
Bil Total (mg/dL)	0,5	0,3	0,8	0,4	0,3	0,9	0,675
Ht (%)	28,0	24,9	31,0	27,2	23,8	30,3	0,136
INR	1,3	1,2	1,5	1,4	1,2	1,7	0,071
K sérico (mEq/L)	34,0	31,0	37,3	35,5	32,0	42,0	0,004
Leucócitos (mil/mm3)	10,8	6,6	16,1	11,3	6,8	17,2	0,404
Na Sérico (mEq/L)	138,0	134,0	142,0	138,0	135,0	142,0	0,755
pH Arterial	7,40	7,36	7,44	7,35	7,32	7,40	<0,0001
Plaquetas (mil/mm3)	183,5	118,8	281,0	175,0	98,0	279,0	0,285
TP (%)	65,0	51,0	75,0	59,0	47,0	67,0	0,003

Dados expressos em mediana (50) e percentil 25 e 75.

IRA – AKIN 24h da admissão

Sinais vitais 24h	Sem IRA		Com IRA				<i>p</i>
	50	25	50	25	50	25	
Balanço hídrico (mL)	153	-762,5	1042,5	906	69	1897,5	<0,0001
Entrada de Vol (mL)	2400	1748,8	3142,5	2400	1635	3400,5	0,989
FC máx (bpm)	106,5	95	122	111	95,8	129	0,139
FC min. (bpm)	80	66,8	91	82	70	96,3	0,132
FiO2 (%)	21	21	21	21	21	36,3	0,133
FR máx (bpm)	23	19,8	28	22	19	27	0,480
FR min (bpm)	14	10,8	16	12	10	15,3	0,169
Saída de Vol (mL)	2110	1603,8	3100	1300	800	2160	<0,0001
PAD máx (mmHg)	78	71	87	79	69,8	89	0,892
PAD min (mmHg)	56	48,8	64	54	48	63	0,102
PAS máx (mmHg)	130	120	144	132,5	121	148	0,363
PAS min (mmHg)	99	90	110	95	85,8	106	0,022
T máx (°C)	36,7	36,5	37,2	36,8	36,5	37,2	0,677
T min (°C)	36	35,4	36,2	36	35,6	36,1	0,995

Dados expressos em mediana (50) e percentil 25 e 75.

AKIN-TOTAL						
Quimioterapicos		Sem IRA		Com IRA		p
		n	%	n	%	
Agente citotóxico	capecitabina xeloda	4	66,7	2	33,3	0,560
Agentes alquilantes	Temodal temozolamida	2	100	0	0	0,199
	Platinas	39	55,7	31	44,3	0,883
	Ifosfamidas	1	20	4	80	0,114
	Ciclofosfamida	14	73,7	5	26,3	0,091
	Nitrosureias	0	0	0	0	
	Melfalan	4	57,1	3	42,9	0,906
	dacarbazina	0	0	0	0	
anti-metabólicos	fludarabina	1	50	1	50	0,888
	Leucovorin	10	62,5	6	37,5	0,533
	Citarabina	4	50	4	50	0,776
	Gencitabina	8	57,1	6	42,9	0,865
	5 FU	15	46,9	17	53,1	0,334
	metotrexato	3	75	1	25	0,417
Antibióticos antitumorais		18	60	12	40	0,559
Inibidores mitóticos	Erlotinibe	1	50	1	50	0,888
	Vincristina vimblastina vindesina	13	65	7	35	0,350
	Paclitaxel docetaxel	22	66,7	11	33,3	0,153
Inibidores da Topoisomerase	Irinotecano	7	63,6	4	36,4	0,555
	Etoposídeo	8	50	8	50	0,684
Imunomoduladores		1	100	0	0	0,364
Anticorpos monoclonais		12	80	3	20	0,046
Bisfosfonados		10	66,7	5	33,3	0,350
Citoprotetores		0	0	3	100	0,055

Dados expressos em frequência absoluta (n) e porcentagem (%).

Anexo 5: Tabelas com desfecho óbito

Óbito UTI							
Exames 24h de internação	Sobreviventes			Não sobreviventes			p
	Percentil			Percentil			
	50	25	75	50	25	75	
Albumina (g/dL)	2,6	2,3	2,9	2,3	1,9	2,7	0,134
Bil Total (mg/dL)	0,5	0,3	0,8	0,6	0,4	1,4	0,122
Cr sérica (mg/dL)	0,8	0,6	1,3	1,2	0,8	2,0	<0,0001
Ht (%)	29,2	25,8	33,6	26,5	24,0	31,5	0,010
K Sérico (mEq/L)	3,8	3,4	4,2	3,7	3,3	4,2	0,208
Leuco. (mil/mm3)	11,6	7,5	16,7	9,0	4,5	15,4	0,098
Na Sérico (mEq/L)	136,0	133,0	139,0	139,0	134,0	143,8	0,005
pH Arterial	7,4	7,3	7,4	7,4	7,3	7,4	0,460
Plaquetas(mil/mm3)	199,0	133,8	299,8	169,0	98,0	249,0	0,037
TP (%)	67,0	54,8	75,0	54,0	45,8	67,3	<0,0001
U sérica (mg/dL)	35,0	22,0	50,0	58,0	44,3	97,5	<0,0001
Dados expressos em mediana (50) e percentil 25 e 75.							

Dados expressos em mediana (50) e percentil 25 e 75.

Óbito UTI							
Exames 48h de internação	Sobreviventes			Não sobreviventes			p
	Percentil			Percentil			
	50	25	75	50	25	75	
Albumina (g/dL)	2,6	2,2	3,0	2,2	1,9	2,4	0,041
Bil Total (mg/dL)	0,4	0,3	0,7	0,6	0,4	1,1	0,015
Cr sérica (mg/dL)	0,8	0,6	1,2	1,2	0,8	2,0	<0,0001
Ht (%)	27,4	24,8	30,8	27,6	23,6	30,9	0,507
K Sérico (mEq/L)	35,0	32,0	39,0	34,0	27,8	39,0	0,368
Leuco. (mil/mm3)	10,9	6,7	16,1	11,4	6,1	19,1	0,487
Na Sérico (mEq/L)	137,0	134,0	140,0	141,0	136,0	146,0	<0,0001
pH Arterial	7,4	7,4	7,4	7,4	7,3	7,4	0,528
Plaquetas(mil/mm3)	185,0	114,5	277,0	161,0	76,0	320,0	0,218
TP (%)	64,0	53,0	73,0	51,5	41,0	66,0	<0,0001
Ureia sérica (mg/dL)	40,0	25,0	61,0	66,0	50,3	106,3	<0,0001
Dados expressos em mediana (50) e percentil 25 e 75.							

Óbito UTI						
Quimioterapia		Sobreviventes		Não sobreviventes		p
		n	%	n	%	
Agente citotóxico	capecitabina /xeloda	3	50,0	3	50,0	0,160
Agentes alquilantes	Temodal - temozolamida	2	100	0	0,0	0,409
	Platinas	55	78,6	15	21,4	0,399
	Ifofosfamidias	4	80,0	1	20,0	0,783
	Ciclofosfamida	11	57,9	8	42,1	0,083
	Nitrosureias	0	0	0	0	
	Melfalan	5	71,4	2	28,6	0,841
	anti-metabólicos					
	dacarbazina	0	0	0	0,0	
	fludarabina	0	0	2	100,0	0,015
	Leucovorin	12	75,0	4	25,0	0,977
anti-metabólicos	Citarabina	6	75,0	2	25,0	0,984
	Gencitabina	13	92,9	1	7,1	0,110
	5 FU	25	78,1	7	21,9	0,638
	metotrexato	2	50,0	2	50,0	0,253
Antibióticos antitumorais		25	83,3	5	16,7	0,253
Inibidores mitóticos	Erlotinibe	2	100	0	0,0	0,409
	Vincristina vimblastina vindesina	12	60,0	8	40,0	0,119
	Paclitaxel e docetaxel	24	72,7	9	27,3	0,784
Inibidores da Topoisomerase	Irinotecano	9	81,8	2	18,2	0,580
	Etoposídeo	12	75,0	4	25,0	0,977
Imunomoduladores		1	100,0	0	0,0	0,560
Anticorpos monoclonais		9	60,0	6	40,0	0,180
Bisfosfonados		10	66,7	5	33,3	0,464
Citoprotetores		2	66,7	1	33,3	0,748

Dados expressos em frequência absoluta (n) e porcentagem (%).

Anexo 6: Tabelas com desfecho cuidados paliativos

Cuidados Paliativos							
Exames 24h	Cuidados intensivos			Cuidados paliativos			p
	Percentil			Percentil			
	50	25	75	50	25	75	
Albumina (g/dL)	2,45	2,1	2,9	2,6	1,85	2,775	0,802
Bil Total (mg/dL)	0,55	0,33	0,86	0,465	0,3	0,935	0,556
Cr sérica (mg/dL)	0,89	0,65	1,41	0,96	0,6	1,51	0,652
Ht (%)	28,9	25,7	33,45	27,6	24	31,4	0,061
K Sérico (mEq/L)	3,7	3,4	4,1	3,8	3,3	4,3	0,494
Leuco. (mil/mm3)	11,2	5,56	15,99	10,97	7,61	18,97	0,355
Na Sérico (mEq/L)	137	134	141	136	132	141	0,325
pH Arterial	7,38	7,33	7,41	7,39	7,34	7,43	0,307
Plaquetas(mil/mm3)	178	121	290	208	115	290	0,386
TP (%)	62	52,5	73	61	46,75	72,5	0,386
U sérica (mg/dL)	38	24	56,25	49	27,25	82	0,021
Dados expressos em mediana (50) e percentil 25 e 75.							

Dados expressos em mediana (50) e percentil 25 e 75.

Dados expressos em mediana (50) e percentil 25 e 75.

Cuidados Paliativos						
Características oncológicas		Não		Sim		p
		n	%	n	%	
Agente citotóxico	capecitabina /xeloda)	2	33,3	2	33,3	0,232
	Temodal - temozolamida	2	100,0	0	0	0,419
	Platinas	51	72,9	15	21,4	0,706
Agentes alquilantes	Ifofosfamidas	5	100,0	0	0	0,199
	Ciclofosfamida	14	73,7	4	21,1	0,818
	Nitrosureias	0	0	0	0	
	Melfalan	4	57,1	2	28,6	0,610
	dacarbazina	0	0	0	0	
Anti-metabólicos	fludarabina	1	50,0	1	50,0	0,400
	Leucovorin	10	62,5	3	18,8	0,904
	Citarabina	7	87,5	1	12,5	0,424
	Gencitabina	7	50,0	7	50,0	0,023
	5 FU	19	59,4	9	28,1	0,321
	metotrexato	3	75,0	1	25,0	0,981
Antibióticos antitumorais		24	80,0	4	13,3	0,187
Inibidores mitóticos	Erlotinibe	1	50,0	1	50,0	0,400
	Vincristina vimblastina vindesina	17	85,0	2	10,0	0,143
	Paclitaxel e docetaxel	23	69,7	9	27,3	0,611
Inibidores da Topoisomerase	Irinotecano	8	72,7	2	18,2	0,737
	Etoposídeo	13	81,3	2	12,5	0,302
Imunomoduladores		0	0	1	100,0	0,079
Anticorpos monoclonais		9	60,0	5	33,3	0,316
Bisfosfonados		10	66,7	2	13,3	0,520
Citoprotetores		3	100,0	0	0,0	0,322

Dados expressos em frequência absoluta (n) e porcentagem (%).

8. Referências

8. Referências

- ¹ SRISAWAT N, HOSTE, E, KELLUM, JA. Modern classification of acute kidney injury. **FOCUS ON CRITICAL CARE NEPHROLOGY BLOOD PURIF**. 2010; 29 (3):300-7. Epub 2010 Feb 3.
- ² KHALIL, P.; MURTY, P.; PALEVSKY, P. M. The patient with acute kidney injury. **Prim Care**, v. 35, n. 2, p. 239-64, vi, Jun 2008. ISSN 0095-4543. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18486715> >.
- ³ PRAUGHT, M. L.; SHLIPAK, M. G. Are small changes in serum creatinine an important risk factor? **Curr Opin Nephrol Hypertens**, v. 14, n. 3, p. 265-70, May 2005. ISSN 1062-4821. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821421> >.
- ⁴ LASSNIGG, A. et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. **J Am Soc Nephrol**, v. 15, n. 6, p. 1597-605, Jun 2004. ISSN 1046-6673. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15153571> >.
- ⁵ LAMEIRE, N.; VAN BIESEN, W.; VANHOLDER, R. Acute renal failure. **Lancet**, v. 365, n. 9457, p. 417-30, 2005 Jan 29-Feb 4 2005. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15680458> >.
- ⁶ CHERTOW, G. M. et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. **J Am Soc Nephrol**, v. 16, n. 11, p. 3365-70, Nov 2005. ISSN 1046-6673. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16177006> >.
- ⁷ STEVENS, L. A. et al. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. **N Engl J Med**, v. 354, n. 23, p. 2473-83, Jun 2006. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16760447> >.
- ⁸ SHEMESH, O. et al. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. **Kidney Int**, v. 28, n. 5, p. 830-8, Nov 1985. ISSN 0085-2538. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2418254> >.
- ⁹ MEHTA, R. L. et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. **Crit Care**, v. 11, n. 2, p. R31, 2007. ISSN 1466-609X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17331245> >.

-
- ¹⁰ BELLOMO, R. et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. **Crit Care**, v. 8, n. 4, p. R204-12, Aug 2004. ISSN 1466-609X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15312219> >.
- ¹¹ PICKERING, J. W.; ENDRE, Z. H. GFR shot by RIFLE: errors in staging acute kidney injury. **Lancet**, v. 373, n. 9672, p. 1318-9, Apr 2009. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19376434> >.
- ¹² LEVIN, A. et al. Improving outcomes from acute kidney injury: report of an initiative. **Am J Kidney Dis**, v. 50, n. 1, p. 1-4, Jul 2007. ISSN 1523-6838. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17591518> >.
- ¹³ MOLITORIS, B. A. et al. Improving outcomes from acute kidney injury. **J Am Soc Nephrol**, v. 18, n. 7, p. 1992-4, Jul 2007. ISSN 1046-6673. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17596636> >.
- ¹⁴ BELLOMO, R.; KELLUM, J. A.; RONCO, C. Acute kidney injury. **Lancet**, v. 380, n. 9843, p. 756-66, Aug 2012. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22617274> >.
- ¹⁵ KHWAJA, A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. **Nephron Clin Pract**, v. 120, n. 4, p. 179-184, Aug 2012. ISSN 1660-2110. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22890468> >.
- ¹⁶ PALEVSKY, P. M. et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. **Am J Kidney Dis**, v. 61, n. 5, p. 649-72, May 2013. ISSN 1523-6838. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23499048> >.
- ¹⁷ JAMES, M. et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. **Am J Kidney Dis**, v. 61, n. 5, p. 673-85, May 2013. ISSN 1523-6838. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23518195> >.
- ¹⁸ RICCI, Z.; RONCO, C. New insights in acute kidney failure in the critically ill. **Swiss Med Wkly**, v. 142, p. w13662, 2012. ISSN 1424-3997. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22923149> >.
- ¹⁹ SINGBARTL, K.; KELLUM, J. A. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. **Kidney Int**, v. 81, n. 9, p. 819-25, May 2012. ISSN 1523-1755. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21975865> >.

- ²⁰ KELLUM, J. A.; BELLOMO, R.; RONCO, C. Kidney attack. **JAMA**, v. 307, n. 21, p. 2265-6, Jun 2012. ISSN 1538-3598. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22572776> >.
- ²¹ PICCINNI, P. et al. Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT). **Minerva Anestesiol**, v. 77, n. 11, p. 1072-83, Nov 2011. ISSN 1827-1596. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21597441> >.
- ²² DENNEN, P.; DOUGLAS, I. S.; ANDERSON, R. Acute kidney injury in the intensive care unit: an update and primer for the intensivist. **Crit Care Med**, v. 38, n. 1, p. 261-75, Jan 2010. ISSN 1530-0293. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19829099> >.
- ²³ HOSTE, E. A.; KELLUM, J. A. RIFLE criteria provide robust assessment of kidney dysfunction and correlate with hospital mortality. **Crit Care Med**, v. 34, n. 7, p. 2016-7, Jul 2006. ISSN 0090-3493. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16801870> >.
- ²⁴ MEHTA, R. L. et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. **Kidney Int**, v. 66, n. 4, p. 1613-21, Oct 2004. ISSN 0085-2538. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15458458> >.
- ²⁵ UCHINO, S. et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. **JAMA**, v. 294, n. 7, p. 813-8, Aug 2005. ISSN 1538-3598. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16106006> >.
- ²⁶ UCHINO, S. et al. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. **Crit Care Med**, v. 34, n. 7, p. 1913-7, Jul 2006. ISSN 0090-3493. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16715038> >.
- ²⁷ OSTERMANN, M.; CHANG, R. W. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. **Crit Care Med**, v. 35, n. 8, p. 1837-43; quiz 1852, Aug 2007. ISSN 0090-3493. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17581483> >.
- ²⁸ THOMAS, A. World Health Statistics 2012. **GLOBOCAN 2008 (IARC). Section of Cancer Information**, 2012. Disponível em: < <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900> >. Acesso em: 29/11/2013.
- ²⁹ CÂNCER., I. N. D. **Estimativa 2012- estimativa de câncer no Brasil**. INCA. Rio de Janeiro: INCA 2011.

- ³⁰ DE JONGE, E.; BOS, M. M. Patients with cancer on the ICU: the times they are changing. **Crit Care**, v. 13, n. 2, p. 122, 2009. ISSN 1466-609X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19291271> >.
- ³¹ STAUDINGER, T. et al. Outcome and prognostic factors in critically ill cancer patients admitted to the intensive care unit. **Crit Care Med**, v. 28, n. 5, p. 1322-8, May 2000. ISSN 0090-3493. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10834673> >.
- ³² BRENNER, H. Long-term survival rates of cancer patients achieved by the end of the 20th century: a period analysis. **Lancet**, v. 360, n. 9340, p. 1131-5, Oct 2002. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12387961> >.
- ³³ LAM, A. Q.; HUMPHREYS, B. D. Onco-nephrology: AKI in the cancer patient. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 7, n. 10, p. 1692-700, Oct 2012. ISSN 1555-905X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22879433> >.
- ³⁴ AZOULAY, E.; AFESSA, B. The intensive care support of patients with malignancy: do everything that can be done. **Intensive Care Med**, v. 32, n. 1, p. 3-5, Jan 2006. ISSN 0342-4642. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16308682> >.
- ³⁵ PEIGNE, V. et al. Continued survival gains in recent years among critically ill myeloma patients. **Intensive Care Med**, v. 35, n. 3, p. 512-8, Mar 2009. ISSN 1432-1238. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18853139> >.
- ³⁶ PÈNE, F. et al. Temporal changes in management and outcome of septic shock in patients with malignancies in the intensive care unit. **Crit Care Med**, v. 36, n. 3, p. 690-6, Mar 2008. ISSN 1530-0293. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18431262> >.
- ³⁷ TACCONE, F. S. et al. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. **Crit Care**, v. 13, n. 1, p. R15, 2009. ISSN 1466-609X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19200368> >.
- ³⁸ BODEY, G. P. Unusual presentations of infection in neutropenic patients. **Int J Antimicrob Agents**, v. 16, n. 2, p. 93-5, Oct 2000. ISSN 0924-8579. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11053786> >.
- ³⁹ AZOULAY, E. et al. Predictors of short-term mortality in critically ill patients with solid malignancies. **Intensive Care Med**, v. 26, n. 12, p. 1817-23, Dec 2000. ISSN 0342-4642. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11271090> >.

- 40 SOARES, M. et al. Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: a prospective multicenter study. **Crit Care Med**, v. 38, n. 1, p. 9-15, Jan 2010. ISSN 1530-0293. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19829101> >.
- 41 LECUYER, L. et al. The ICU trial: a new admission policy for cancer patients requiring mechanical ventilation. **Crit Care Med**, v. 35, n. 3, p. 808-14, Mar 2007. ISSN 0090-3493. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17235261> >.
- 42 DARMON, M. et al. Clinical review: specific aspects of acute renal failure in cancer patients. **Crit Care**, v. 10, n. 2, p. 211, 2006. ISSN 1466-609X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16677413> >.
- 43 BENOIT, D. D. et al. Outcome in critically ill medical patients treated with renal replacement therapy for acute renal failure: comparison between patients with and those without haematological malignancies. **Nephrol Dial Transplant**, v. 20, n. 3, p. 552-8, Mar 2005. ISSN 0931-0509. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15671075> >.
- 44 LAMEIRE, N.; VAN BIESEN, W.; VANHOLDER, R. Electrolyte disturbances and acute kidney injury in patients with cancer. **Semin Nephrol**, v. 30, n. 6, p. 534-47, Nov 2010. ISSN 1558-4488. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21146119> >.
- 45 DENKER, B.; ROBLES-OSORIO, M. L.; SABATH, E. Recent advances in diagnosis and treatment of acute kidney injury in patients with cancer. **Eur J Intern Med**, v. 22, n. 4, p. 348-54, Aug 2011. ISSN 1879-0828. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21767751> >.
- 46 JASEK, A. M.; DAY, H. J. Acute spontaneous tumor lysis syndrome. **Am J Hematol**, v. 47, n. 2, p. 129-31, Oct 1994. ISSN 0361-8609. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8092128> >.
- 47 STEWART, A. F. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. **N Engl J Med**, v. 352, n. 4, p. 373-9, Jan 2005. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15673803> >.
- 48 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. 1722-9, Oct 2012. ISSN 1555-905X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22879438> >.
- 49 WINEARLS, C. G. Acute myeloma kidney. **Kidney Int**, v. 48, n. 4, p. 1347-61, Oct 1995. ISSN 0085-2538. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8569099> >.

- 50 KAPOOR, M.; CHAN, G. Z. Malignancy and renal disease. **Crit Care Clin**, v. 17, n. 3, p. 571-98, viii, Jul 2001. ISSN 0749-0704. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11525049> >.
- 51 COHEN, L. J. et al. The spectrum of kidney involvement in lymphoma: a case report and review of the literature. **Am J Kidney Dis**, v. 56, n. 6, p. 1191-6, Dec 2010. ISSN 1523-6838. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20843590> >.
- 52 SCHUCHTER, L. M. et al. 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. **J Clin Oncol**, v. 20, n. 12, p. 2895-903, Jun 2002. ISSN 0732-183X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12065567> >.
- 53 PERAZELLA, M. A. Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 7, n. 10, p. 1713-21, Oct 2012. ISSN 1555-905X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22879440> >.
- 54 MARKOWITZ, G. S. et al. Treatment with IFN- α , β , or γ is associated with collapsing focal segmental glomerulosclerosis. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 5, n. 4, p. 607-15, Apr 2010. ISSN 1555-905X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20203164> >.
- 55 PABLA, N.; DONG, Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. **Kidney Int**, v. 73, n. 9, p. 994-1007, May 2008. ISSN 1523-1755. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18272962> >.
- 56 ZAMLAUSKI-TUCKER, M. J.; MORRIS, M. E.; SPRINGATE, J. E. Ifosfamide metabolite chloroacetaldehyde causes Fanconi syndrome in the perfused rat kidney. **Toxicol Appl Pharmacol**, v. 129, n. 1, p. 170-5, Nov 1994. ISSN 0041-008X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7974492> >.
- 57 CIARIMBOLI, G. et al. New clues for nephrotoxicity induced by ifosfamide: preferential renal uptake via the human organic cation transporter 2. **Mol Pharm**, v. 8, n. 1, p. 270-9, Feb 2011. ISSN 1543-8392. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21077648> >.
- 58 PERAZELLA, M. A.; MOECKEL, G. W. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. **Semin Nephrol**, v. 30, n. 6, p. 570-81, Nov 2010. ISSN 1558-4488. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21146122> >.

- 59 SCHRAG, D. et al. Cetuximab therapy and symptomatic hypomagnesemia. **J Natl Cancer Inst**, v. 97, n. 16, p. 1221-4, Aug 2005. ISSN 1460-2105. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16106027> >.
- 60 GLEZERMAN, I. G. et al. Kidney tubular toxicity of maintenance pemetrexed therapy. **Am J Kidney Dis**, v. 58, n. 5, p. 817-20, Nov 2011. ISSN 1523-6838. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21849225> >.
- 61 DEN BOER, S.; DE KEIZER, N. F.; DE JONGE, E. Performance of prognostic models in critically ill cancer patients - a review. **Crit Care**, v. 9, n. 4, p. R458-63, Aug 2005. ISSN 1466-609X. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16137361> >.
- 62 SCULIER, J. P. et al. Scoring systems in cancer patients admitted for an acute complication in a medical intensive care unit. **Crit Care Med**, v. 28, n. 8, p. 2786-92, Aug 2000. ISSN 0090-3493. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10966251> >.
- 63 DARMON, M.; AZOULAY, E. Critical care management of cancer patients: cause for optimism and need for objectivity. **Curr Opin Oncol**, v. 21, n. 4, p. 318-26, Jul 2009. ISSN 1531-703X. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19436200> >.
- 64 COSTA E SILVA, V. T. et al. Sequential evaluation of prognostic models in the early diagnosis of acute kidney injury in the intensive care unit. **Kidney Int**, v. 75, n. 9, p. 982-6, May 2009. ISSN 1523-1755. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19212423> >.
- 65 SOARES, M. et al. Prognosis of critically ill patients with cancer and acute renal dysfunction. **J Clin Oncol**, v. 24, n. 24, p. 4003-10, Aug 2006. ISSN 1527-7755. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921054> >.
- 66 KOPTERIDES, P. et al. General prognostic scores in outcome prediction for cancer patients admitted to the intensive care unit. **Am J Crit Care**, v. 20, n. 1, p. 56-66, Jan 2011. ISSN 1937-710X. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21196571> >.
- 67 LIAÑO, F. et al. Prognosis of acute tubular necrosis: an extended prospectively contrasted study. **Nephron**, v. 63, n. 1, p. 21-31, 1993. ISSN 0028-2766. Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8446248> >.

- ⁶⁸ LENZ, H. J. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. **Oncologist**, v. 12, n. 5, p. 601-9, May 2007. ISSN 1083-7159. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17522249> >.
- ⁶⁹ MAGISTRONI, R. [Monoclonal antibodies in nephrology: a delicate balance between curative potential, evidence of effectiveness, and toxicity]. **G Ital Nefrol**, v. 29, n. 3, p. 283-91; discussion 292, 2012 May-Jun 2012. ISSN 0393-5590. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22718451> >.
- ⁷⁰ LANORE, J. J. et al. Hemodialysis for acute renal failure in patients with hematologic malignancies. **Crit Care Med**, v. 19, n. 3, p. 346-51, Mar 1991. ISSN 0090-3493. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1999095> >.
- ⁷¹ AZOULAY, E. et al. Changing use of intensive care for hematological patients: the example of multiple myeloma. **Intensive Care Med**, v. 25, n. 12, p. 1395-401, Dec 1999. ISSN 0342-4642. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10660847> >.
- ⁷² GROEGER, J. S. et al. Multicenter outcome study of cancer patients admitted to the intensive care unit: a probability of mortality model. **J Clin Oncol**, v. 16, n. 2, p. 761-70, Feb 1998. ISSN 0732-183X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469368> >.
- ⁷³ SOTO, G. J. et al. Body mass index and acute kidney injury in the acute respiratory distress syndrome. **Crit Care Med**, v. 40, n. 9, p. 2601-8, Sep 2012. ISSN 1530-0293. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22732288> >.
- ⁷⁴ ESSON, M. L.; SCHRIER, R. W. Diagnosis and treatment of acute tubular necrosis. **Ann Intern Med**, v. 137, n. 9, p. 744-52, Nov 2002. ISSN 1539-3704. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12416948> >.
- ⁷⁵ KUIPER, J. W. et al. Mechanical ventilation and acute renal failure. **Crit Care Med**, v. 33, n. 6, p. 1408-15, Jun 2005. ISSN 0090-3493. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15942363> >.
- ⁷⁶ VIEIRA, J. M. et al. Effect of acute kidney injury on weaning from mechanical ventilation in critically ill patients. **Crit Care Med**, v. 35, n. 1, p. 184-91, Jan 2007. ISSN 0090-3493. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17080002> >.

- 77 MILLER, R. R. et al. Multicenter implementation of a severe sepsis and septic shock treatment bundle. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 188, n. 1, p. 77-82, Jul 2013. ISSN 1535-4970. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23631750> >.
- 78 CANNON, C. M. et al. The GENESIS Project (GENeralized Early Sepsis Intervention Strategies): A Multicenter Quality Improvement Collaborative. **J Intensive Care Med**, v. 28, n. 6, p. 355-68, 2013 Nov-Dec 2013. ISSN 1525-1489. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22902347> >.
- 79 CHOW, E. et al. Predictive model for survival in patients with advanced cancer. **J Clin Oncol**, v. 26, n. 36, p. 5863-9, Dec 2008. ISSN 1527-7755. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19018082> >.
- 80 SMITH, I. et al. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. **Intensive Care Med**, v. 27, n. 1, p. 74-83, Jan 2001. ISSN 0342-4642. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11280677> >.
- 81 UCHINO, S. et al. External validation of severity scoring systems for acute renal failure using a multinational database. **Crit Care Med**, v. 33, n. 9, p. 1961-7, Sep 2005. ISSN 0090-3493. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16148466> >.
- 82 KUSHNER, I.; RZEWNICKI, D.; SAMOLS, D. What does minor elevation of C-reactive protein signify? **Am J Med**, v. 119, n. 2, p. 166.e17-28, Feb 2006. ISSN 1555-7162. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16443421> >.
- 83 KAYSEN, G. A.; STEVENSON, F. T.; DEPNER, T. A. Determinants of albumin concentration in hemodialysis patients. **Am J Kidney Dis**, v. 29, n. 5, p. 658-68, May 1997. ISSN 0272-6386. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9159298> >.
- 84 MEIJERS, B. K. et al. A review of albumin binding in CKD. **Am J Kidney Dis**, v. 51, n. 5, p. 839-50, May 2008. ISSN 1523-6838. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436096> >.
- 85 KAYSEN, G. A. et al. Mechanisms of hypoalbuminemia in hemodialysis patients. **Kidney Int**, v. 48, n. 2, p. 510-6, Aug 1995. ISSN 0085-2538. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7564120> >.
- 86 SANKAR, V.; WEBSTER, N. R. Clinical application of sepsis biomarkers. **J Anesth**, v. 27, n. 2, p. 269-83, Apr 2013. ISSN 1438-8359. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23108494> >.

- ⁸⁷ HIRSH, J. Optimal intensity and monitoring warfarin. **Am J Cardiol**, v. 75, n. 6, p. 39B-42B, Feb 1995. ISSN 0002-9149. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7863972> >.
- ⁸⁸ GOLDENBERG, N.; KAHN, S. R.; SOLYMOSS, S. Markers of coagulation and angiogenesis in cancer-associated venous thromboembolism. **J Clin Oncol**, v. 21, n. 22, p. 4194-9, Nov 2003. ISSN 0732-183X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14615447> >.
- ⁸⁹ FOURRIER, F. Severe sepsis, coagulation, and fibrinolysis: dead end or one way? **Crit Care Med**, v. 40, n. 9, p. 2704-8, Sep 2012. ISSN 1530-0293. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22732284> >.
- ⁹⁰ VAN DER POLL, T.; VAN ZOELLEN, M. A.; WIERSINGA, W. J. Regulation of pro-and anti-inflammatory host responses. **Contrib Microbiol**, v. 17, p. 125-36, 2011. ISSN 1662-291X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21659750> >.
- ⁹¹ CROOK, M. A study of hypermagnesaemia in a hospital population. **Clin Chem Lab Med**, v. 37, n. 4, p. 449-51, Apr 1999. ISSN 1434-6621. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10369117> >.
- ⁹² BAGSHAW, S. M.; BELLOMO, R.; KELLUM, J. A. Oliguria, volume overload, and loop diuretics. **Crit Care Med**, v. 36, n. 4 Suppl, p. S172-8, Apr 2008. ISSN 1530-0293. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18382190> >.
- ⁹³ VANHOLDER, R. et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. **Kidney Int**, v. 63, n. 5, p. 1934-43, May 2003. ISSN 0085-2538. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12675874> >.
- ⁹⁴ VANHOLDER, R.; GLORIEUX, G.; LAMEIRE, N. New insights in uremic toxicity. **Contrib Nephrol**, v. 149, p. 315-24, 2005. ISSN 0302-5144. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15876855> >.
- ⁹⁵ HOSTE, E. A.; KELLUM, J. A. Acute renal failure in the critically ill: impact on morbidity and mortality. **Contrib Nephrol**, v. 144, p. 1-11, 2004. ISSN 0302-5144. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15264393> >.