

Márcio Soares<sup>1</sup>, Suzana Margarete Ajeje Lobo<sup>2</sup>, André Peretti Torelly<sup>3</sup>, Patricia Veiga de Carvalho Mello<sup>4</sup>, Ulisses Silva<sup>5</sup>, José Mário Meira Teles<sup>6</sup>, Eliézer Silva<sup>7</sup>, Pedro Caruso<sup>8</sup>, Gilberto Friedman<sup>3,9</sup>, Paulo César Pereira de Souza<sup>10,11</sup>, Álvaro Réa-Neto<sup>12</sup>, Arthur Oswaldo Vianna<sup>13</sup>, José Raimundo Azevedo<sup>14</sup>, Érico Vale<sup>15</sup>, Leila Rezegue<sup>16</sup>, Michele Godoy<sup>17</sup>, Marcelo Oliveira Maia<sup>18</sup>, Jorge Ibrain Figueira Salluh<sup>1</sup>, em nome da Rede Brasileira de Pesquisa em Terapia Intensiva - BRICNet.

1. Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Câncer-I, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
2. Divisão de Medicina Intensiva – Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e Hospital de Base, São José do Rio Preto (SP), Brasil.
3. Unidade de Terapia Intensiva da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS), Brasil.
4. Unidade de Terapia Intensiva da Universidade Estadual do Piauí, Teresina (PI), Brasil.
5. Unidade de Terapia Intensiva do Hospital do Câncer de Barretos - Fundação Pio XII, Barretos (SP), Brasil.
6. Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Português, Salvador (BA), Brasil.
7. Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (SP), Brasil.
8. Unidade de Terapia Intensiva do Hospital A. C. Camargo, São Paulo (SP), Brasil.
9. Unidade de Terapia Intensiva da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS), Brasil.
10. Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas Niterói, Niterói (RJ), Brasil.
11. Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas Mario Lioni, Duque de Caxias (RJ), Brasil.
12. Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR), Brasil.
13. Unidade de Terapia Intensiva da Clínica São Vicente, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
14. Unidade de Terapia Intensiva do Hospital São Domingos, São Luis (MA), Brasil.
15. Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Unimed Natal, Natal (RN), Brasil.
16. Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Porto Dias, Belém (PA), Brasil.
17. Unidade de Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco, Pernambuco (PE), Brasil.
18. Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Santa Luzia, Brasília (DF), Brasil.

Este estudo foi coordenado pelo Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil, em nome da Rede Brasileira de Pesquisa em Terapia Intensiva – BRICNet.

**Conflitos de interesse:** nenhum a declarar.

Submetido em 27 de Junho de 2010

Aceito em 12 de Agosto de 2010

**Autor para correspondência:**

Márcio Soares

Instituto Nacional de Câncer - Centro de Tratamento

Intensivo - 10º Andar

Pça. Cruz Vermelha, 23

CEP: 20230-130 - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Fone: 21 2506-6120 - Fax: 21 2294-8620

E-mail: marciosoesms@yahoo.com.br

## Desfecho de pacientes com câncer internados em unidades de terapia intensiva brasileiras com lesão renal aguda

*Outcomes of cancer patients admitted to Brazilian intensive care units with severe acute kidney injury*

### RESUMO

**Objetivos:** Pacientes com câncer criticamente enfermos têm maior risco de lesão renal aguda, mas estudos envolvendo estes pacientes são escassos, e todos em centros únicos e realizados em unidades de terapia intensiva especializadas. O objetivo deste estudo foi avaliar as características e desfechos em uma coorte prospectiva de pacientes de câncer internados em diversas unidades de terapia intensiva com lesão renal aguda.

**Métodos:** Estudo prospectivo multicêntrico de coorte realizado em unidades de terapia intensiva de 28 hospitais brasileiros em um período de dois meses. Foram utilizadas regressões logísticas univariada e multivariada para identificar os fatores associados a mortalidade hospitalar.

**Resultados:** Dentre todas as 717 internações a unidades de terapia intensiva, 87 (12%) tiveram lesão renal aguda e 36% deles receberam terapia de substituição renal. A lesão renal se desenvolveu mais frequentemente em pacientes com neoplasias hematológicas do que em pacientes com

tumores sólidos (26% x 11%; p=0,003). Isquemia/choque (76%) e sepse (67%) foram os principais fatores associados à lesão renal, e esta foi multifatorial em 79% dos pacientes. A letalidade hospitalar foi de 71%. Os escores de gravidade gerais e específicos para pacientes com lesão renal, foram imprecisos para prever o prognóstico nestes pacientes. Na análise multivariada, a duração da internação hospitalar antes da unidade de terapia intensiva, disfunções orgânicas agudas, necessidade de ventilação mecânica e um desempenho status comprometido associaram-se à maior letalidade. Mais ainda, características relacionadas ao câncer não se associaram com os desfechos.

**Conclusões:** O presente estudo demonstra que internação na unidade de terapia intensiva e suporte avançado à vida devem ser considerados em pacientes selecionados de câncer criticamente enfermos com lesão renal.

**Descritores:** Insuficiência renal aguda; Diálise; Neoplasias; Mortalidade; Estado terminal; Estudo multicêntrico

### INTRODUÇÃO

Pacientes criticamente enfermos com câncer têm maior risco de lesão renal aguda (LRA).<sup>(1,2)</sup> Além disto, a LRA é uma questão complexa, pois é geralmente multifatorial e ocorre no contexto de falência de múltiplos órgãos, e se associa com elevadas taxas de letalidade.<sup>(3-10)</sup> Como estudos da década de 90 relataram taxas de letalidade de até 93%<sup>(11)</sup>, os oncologistas, intensivistas e nefrologistas tem sido relutantes em iniciar terapia de substituição renal (TSR) para estes pacientes. Não obstante, em estudos mais recentes investigadores de diferentes centros relataram melhores taxas de sobrevida,<sup>(6,8-10)</sup> e que o diagnóstico da doença maligna por si só não mais se associava a um maior risco de morrer.<sup>(7,8)</sup> Além do mais, foi também

demonstrado que a recuperação da função renal ocorre em mais de 80% dos pacientes que recebem alta vivos da unidade de terapia intensiva (UTI).<sup>(9)</sup> Contudo, são ainda escassos estudos avaliando adequadamente este subgrupo de pacientes criticamente enfermos com câncer, e os existentes foram realizados em centros únicos com UTIs especializadas, com potenciais implicações para a generalização dos resultados para unidades não especializadas.<sup>(5-11)</sup> Além disto, não há informações sobre o desempenho dos escores prognósticos nestes pacientes. Portanto, estudamos prospectivamente uma coorte de pacientes criticamente enfermos com câncer e LRA internados a 28 UTIs do Brasil com três objetivos principais: 1) avaliar suas características de desfechos; 2) identificar os fatores associados à letalidade hospitalar; e 3) avaliar o desempenho de dois sistemas gerais e um sistema específico renal de avaliação prognóstica.

## MÉTODOS

### Delineamento e ambiente

Os pacientes foram selecionados a partir de um estudo prospectivo de coorte sobre o prognóstico de pacientes com câncer internados em 28 UTIs brasileiras, realizado entre 1º de agosto e 30 de setembro de 2007.<sup>(12)</sup> O estudo foi coordenado pelo Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil, em nome da Rede Brasileira de Pesquisa em Terapia Intensiva – BRICNet. As UTIs participantes da BRICNet estão localizadas em uma variedade de tipos de hospitais (centros acadêmicos, hospitais privados, hospitais urbanos não acadêmicos, etc) de diferentes regiões geográficas do Brasil. A lista completa de investigadores e centros é apresentada no final deste artigo. O presente estudo foi estritamente observacional, e todas as decisões clínicas (inclusive a internação do paciente à UTI e o início da TSR) foram por critérios dos médicos que atenderam esses pacientes. O estudo foi aprovado por todos os Comitês de Ética locais, e pela Comissão Brasileira de Ética em Pesquisa (CONEP), tendo sido dispensado o uso de um termo de consentimento livre e esclarecido.

### Seleção dos participantes

Durante o período do estudo, foram avaliados todos os pacientes com idade  $\geq 18$  anos com LRA ou com lesão renal crônica agudizada (LRAC) nas primeiras 24 horas após internação nas UTIs participantes. Neste estudo, foram incluídos apenas pacientes classificados como *Falência* segundo a classificação RIFLE (aumento de três vezes na creatinina sérica (SCr); SCr  $\geq 4$  mg/dl com aumento agudo  $> 0,5$  mg/dl; débito urinário  $< 0,3$  ml/kg/hora em 24 horas; anúria observada em 12 horas) ou necessidade de TSR.<sup>(13,14)</sup> Não foram avaliados pacientes em remissão completa de câncer por mais do que cinco anos, as

reinternações, e os pacientes com estada na UTI  $< 24$  horas. Também não foram considerados pacientes com insuficiência renal crônica terminal ( $n=7$ ). Os pacientes com lesão renal crônica tinham sabidamente taxa de filtração glomerular  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> por pelo menos três meses.<sup>(15)</sup> Definiu-se oligúria como débito urinário  $< 400$  ml/dia.

### Coleta de dados e definições

Os dados foram coletados utilizando uma ficha clínica específica e padronizada. Todos os documentos do estudo, inclusive o glossário com todas as definições e procedimentos para coleta dos dados, foram disponibilizados *online* durante todo o estudo. O centro coordenador estava disponível para contato em caso de qualquer dúvida ou problema durante a fase de coleta de dados.

Foram coletados prospectivamente os dados demográficos, variáveis clínicas e laboratoriais durante a internação à UTI, inclusive a localização no hospital antes da internação à UTI, principal diagnóstico para internação à UTI, comorbidades,<sup>(16)</sup> performance status (PS) [escala do *Eastern Cooperative Oncology Group*],<sup>(17)</sup> fatores contribuintes para a LRA e dados relacionados ao tratamento do câncer. Foram calculadas as seguintes pontuações: terceira versão da *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS 3),<sup>(18)</sup> e o *Mortality Probability Model* (MPM<sub>0</sub>-III),<sup>(19)</sup> e o escore de Mehta.<sup>(20)</sup> Foi também estimada a letalidade prevista com a equação adaptada para as Américas Central e do Sul (CSA) do escore SAPS 3.<sup>(18)</sup> As disfunções de órgãos foram avaliadas utilizando o escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA).<sup>(21)</sup> Os pacientes foram classificados com base na razão para a internação na UTI em clínica, cirúrgica programada e cirúrgica emergencial. As comorbidades foram avaliadas utilizando o sistema *Adult Comorbidity Evaluation-27* (ACE-27), que classifica uma ampla variedade de doenças e condições comórbidas segundo a gravidade da descompensação do órgão e seu impacto no prognóstico.<sup>(16)</sup> Definiu-se neutropenia como contagem de neutrófilos abaixo de 500/mm<sup>3</sup>. Sepses foi diagnosticada segundo as definições atuais.<sup>(22)</sup> Os dados sobre os procedimentos de TSR não foram colhidos. As decisões de iniciar, mudar o método, e cessar TSR foram tomadas pelo nefrologista e/ou intensivista responsável(is) pelo paciente de forma individual, segundo as políticas de cada UTI. A letalidade hospitalar foi o principal desfecho.

### Gestão dos dados, apresentação e análise estatística

A inserção dos dados no sistema foi centralizada e realizada por um único gestor de dados utilizando base de dados Microsoft Access (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). A consistência dos dados foi avaliada por um único autor (M.S.) por meio de um procedimento de re-verificação

em uma amostra ao acaso de 10% dos pacientes. Os dados foram detalhadamente examinados por três investigadores quanto a informações faltantes, valores implausíveis e fora da faixa, erros lógicos e detalhes insuficientes. Em caso de não conformidade, os investigadores locais eram contatados para providenciar a informação necessária.

Foi usada estatística descritiva padrão para descrever a população do estudo. As variáveis contínuas foram relatadas como média  $\pm$  desvio padrão ou mediana (faixa interquartis 25%-75%, IQR). Foi utilizada regressão univariada e multivariada para identificar fatores associados com a letalidade hospitalar.<sup>(23)</sup> A linearidade entre as variáveis contínuas e variáveis dependentes foi avaliada utilizando o *locally weighted scatterplot smoothing* (LOWESS).<sup>(23)</sup> Em caso de não linearidade, a variável era adequadamente transformada. Para variáveis categóricas com múltiplos níveis, o nível de referência foi atribuído a um com a menor probabilidade da variável dependente. Variáveis que proporcionaram valores de  $p < 0,2$  na análise univariada e as consideradas clinicamente relevantes foram inseridas em uma análise multivariada para estimar a associação independente de cada covariável com a variável dependente. Os resultados foram resumidos como *odds-ratios* (OR) e respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%. Foram testadas as possíveis interações. A área sob a curva *receiver-operating characteristic* (AROC) foi utilizada para avaliar a discriminação do modelo; uma AROC de 1,0 denota perfeição, enquanto um valor próximo a 0,50 indica falta aparente de precisão.<sup>(24)</sup> As AROC foram comparadas utilizando estatística não paramétrica.<sup>(25)</sup> Foi usado o teste de Hosmer-Lemeshow *C goodness-of-fit* para avaliar a concordância entre os resultados observados e previstos entre todos os estratos de probabilidades do desfecho de interesse (calibração).<sup>(23)</sup> Com este teste, valores de  $p > 0,05$  indicam uma boa exatidão do modelo. Valores bicaudais de  $p < 0,05$  foram considerados como estatisticamente significantes.

## RESULTADOS

### Características da população do estudo

Dos 717 pacientes internados às UTIs durante o período do estudo, 87 (12%) preencheram os critérios de elegibilidade e constituíram a população do estudo. A frequência de LRA foi mais alta em pacientes com neoplasias hematológicas [26% (15/50)] do que naqueles com tumores sólidos [11% (74/667)] ( $p=0,003$ ). Os tipos de neoplasias mais frequentes foram do trato gastrointestinal superior ( $n=19$ , 22%), urogenitais ( $n=13$ , 15%), trato gastrointestinal inferior ( $n=11$ , 13%), linfomas ( $n=7$ , 8%), e leucemias ( $n=5$ , 6%). Apenas quatro (5%) pacientes foram submetidos a transplante de medula óssea (TMO) (autólogo=2, alogênico=2). As principais caracte-

terísticas dos pacientes e achados laboratoriais relacionados com LRA são apresentados, respectivamente, nas tabelas 1 e 2. Além de LRA, as principais razões para internação à UTI foram: sepse grave/choque séptico ( $n=58$ , 67%), insuficiência respiratória aguda (excluindo os pacientes sépticos) ( $n=11$ , 13%), complicações pós-operatórias ( $n=9$ , 10%), e outras ( $n=9$ , 10%). Foram identificadas condições comórbidas em 69 (79%) pacientes, e as mais frequentes foram: hipertensão arterial [ $n=38$  (44%)], diabetes mellitus [ $n=11$  (13%)], doença pulmonar crônica [ $n=8$  (9%)] e doença arterial coronária [ $n=7$  (8%)]. Dezesete (20%) pacientes tinham lesão renal crônica e 26 (30%) pacientes tinham oligúria (Tabela 3). Os principais fatores de contribuição para LRA foram isquemia/choque (76%) e sepse (67%); 69 (79%) pacientes tiveram mais de uma razão para o desenvolvimento de disfunção renal (Tabela 3).

Dezoito (21%) pacientes necessitaram de TSR durante o primeiro dia na UTI. Dentre os 69 pacientes restantes, 13 (19%) receberam TSR após uma mediana de 3 (2-6) dias na UTI. Em geral, os pacientes que receberam TSR tinham maior gravidade das disfunções orgânicas (pontuação SOFA:  $15,2 \pm 3,7$  x  $11,5 \pm 3,3$  pontos;  $p < 0,001$ ) e receberam ventilação mecânica com maior frequência (71% x 41%;  $p=0,014$ ) do que os pacientes que não necessitaram TSR. Não houve diferenças significantes com relação à idade ( $p=0,959$ ), pontuações SAPS 3 ( $p=0,681$ ), condições comórbidas ( $p=0,999$ ), PS ( $p=0,760$ ), uso de vasopressores ( $p=0,126$ ), tipo ( $p=0,241$ ) e situação do câncer ( $p=0,391$ ).

### Análise dos desfechos

A letalidade na UTI foi de 61% (53/87) e a letalidade hospitalar de 71% (62/87). Apesar da falta de significância estatística, a letalidade hospitalar foi mais elevada nos pacientes que receberam TSR mais tarde durante a estada na UTI (92%) quando comparados aos pacientes que receberam TSR durante o primeiro dia na UTI (78%) e os que não receberam TSR (64%) ( $p=0,105$ ). A priorização de cuidados paliativos na UTI foi decidida (suspender ou não iniciar tratamentos invasivos ou de substituição artificial de das funções orgânicas) em 18 pacientes (23%), e a frequência foi o dobro nos pacientes sem TSR do que em pacientes com TSR (29% X 14%,  $P=0,167$ ). Os sobreviventes tiveram duração mais curta de estada no hospital antes da internação à UTI, maior gravidade da doença aguda e as disfunções de órgãos, e receberam mais frequentemente ventilação mecânica do que os não sobreviventes. O débito urinário também foi mais elevado nos sobreviventes (1110 (710-2455) ml x 850 (215-1536) ml,  $p=0,038$ ). As comparações entre os grupos são apresentadas nas tabelas 1 e 2.

O tempo de estada no hospital antes da UTI, a pontuação

SOFA, o PS, necessidade de ventilação mecânica, obstrução do trato urinário por tumor, necessidade de diálise e níveis de lactato foram selecionados para entrar em uma análise multivariada com a finalidade de identificar os fatores preditivos para letalidade hospitalar. O modelo final é apresentado na tabela 4, e teve tanto boa calibração quanto discriminação. Gênero, insuficiência renal crônica, oligúria e tipo de doença maligna (hematológica ou tumor sólido) foram todos força-

dos individualmente no modelo final, e em geral os coeficientes das demais covariáveis não mudaram.

#### Pontuações de gravidade da doença

A pontuação média SAPS 3 foi de  $69,5 \pm 16,7$  pontos, e como previsto, foi maior nos que faleceram do que nos sobreviventes ( $72,6 \pm 17,0$  x  $61,8 \pm 13,6$  pontos,  $p=0,006$ ). As capacidades discriminativas das pontuações de SAPS 3, MPM<sub>0</sub>-

**Tabela 1 – Características dos pacientes e comparações entre sobreviventes e não sobreviventes.<sup>a</sup>**

Variáveis	Todos os pacientes (N=87)	Sobreviventes (N=25; 29%)	Não sobreviventes (N=62; 71%)	Odds-ratio (IC 95%)	Valor de p <sup>b</sup>
Idade (anos)	62,1 ± 15,9	64,1 ± 16,5	61,4 ± 15,8	0,99 (0,96-1,02)	0,501
Gênero masculino	54 (62%)	18 (72%)	36 (58%)	0,54 (0,20-1,48)	0,225
Permanência no hospital antes da internação na UTI (dias)	2 (0-8)	1 (0-4)	3 (0-16)	1,55 (1,08-2,21)	0,016
Internação clínica	64 (74%)	19 (76%)	45 (73%)	0,84 (0,29-2,45)	0,953
Tipo de câncer					
Tumor sólido	74 (85%)	23 (92%)	52 (82%)	1,00	0,332
Doença hematológica	13 (15%)	2 (8%)	11 (18%)	2,48 (0,51-12,10)	
Situação do câncer					
Controlado/remissão	9 (10%)	4 (16%)	5 (8%)	1,00	0,557
Ativo – diagnóstico recente	45 (33%)	12 (48%)	33 (53%)	2,20 (0,50-9,58)	
Ativo – recaída/progressão	33 (38%)	9 (36%)	24 (39%)	2,13 (0,46-9,71)	
Neutropenia	11 (13%)	4 (16%)	7 (11%)	0,69 (0,18-2,52)	
Performance status					
0 – 1	36 (41%)	15 (60%)	21 (34%)	1,00	0,046
2 – 4	51 (59%)	10 (40%)	41 (66%)	2,93 (1,12-7,63)	
Escore de comorbidades (ACE-27)					
Nenhuma/leve	38 (44%)	9 (36%)	29 (47%)	1,00	0,498
Moderada/grave	19 (56%)	16 (64%)	33 (53%)	0,64 (0,25-1,66)	
Insuficiência renal aguda sobre crônica	17 (20%)	6 (24%)	11 (18%)	0,68 (0,22-2,11)	0,713
Escore SOFA (pontos)	12,8 ± 3,8	10,9 ± 2,9	13,6 ± 3,9	1,27 (1,07-1,49)	<0,001
Escore SOFA (exceto pontos renais)	10,5 ± 3,6	8,5 ± 2,7	11,3 ± 3,7	1,33 (1,11-1,59)	<0,001
Escore SAPS 3 (pontos)	69,5 ± 16,7	61,8 ± 13,6	72,6 ± 17,0	1,04 (1,01-1,08)	0,006
Ventilação mecânica	45 (52%)	5 (20%)	40 (65%)	7,27 (2,40-22,07)	<0,001
Vasopressores	48 (55%)	14 (44%)	37 (60%)	1,88 (0,74-4,82)	0,275
Sepses	58 (67%)	17 (68%)	41 (66%)	0,92 (0,34-2,48)	0,999
Obstrução tumoral do trato urinário	12 (14%)	6 (24%)	6 (10%)	0,34 (0,10-1,18)	0,159
Oligúria	26 (30%)	5 (20%)	21 (34%)	2,05 (0,67-6,23)	0,301
Início de diálise					
Não	56 (64%)	20 (80%)	36 (58%)	1,00	0,147
No 1º dia na UTI	18 (21%)	4 (16%)	14 (23%)	1,94 (0,56-6,71)	
Durante a estada na UTI	13 (15%)	1 (4%)	12 (19%)	6,67 (0,81-55,1)	
Estada na UTI (dias)	6 (3-13)	3 (4-10)	7 (3-17)	NA	0,351
Estada no hospital (dias)	18 (8-33)	18 (12-31)	17 (5-13)	NA	0,353

<sup>a</sup> Resultados expressos como média ± DP, mediana (IQR), n(%).

<sup>b</sup> Comparação entre sobreviventes e não sobreviventes.

IC – intervalo de confiança; UTI – unidade de terapia intensiva; SAPS-Simplified *Acute Physiology Score*; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; ACE-27 - *Adult Comorbidity Evaluation*; NA – não se aplica.

**Tabela 2 – Dados laboratoriais na internação relacionados à função renal e comparações entre sobreviventes e não sobreviventes no hospital<sup>a</sup>**

Variáveis	Todos pacientes (N=87)	Sobreviventes (N=25; 29%)	Não sobreviventes (N=62; 71%)	Valor de p <sup>b</sup>
Creatinina (mg/dl)	2,2 (1,5-3,3)	2,3 (1,9-3,4)	2,1 (1,4-2,9)	0,048
Uréia (mg/dl)	62 (28-95)	60 (18-98)	64 (25-91)	0,840
Concentração de HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/L)	17,3 (14,1-20,7)	16,4 (14,6-14,6-18,6)	18,3 (14,0-22,0)	0,317
Lactato (mmol/L)	2,2 (1,2-4,3)	1,6 (0,9-3,4)	2,5 (1,3-4,6)	0,067
Sódio (mEq/L)	136 (133-141)	135 (131-139)	138 (133-144)	0,047
Potássio(mEq/L)	4,5 (3,7-5,4)	4,9 (4,1-5,7)	4,2 (3,6-5,3)	0,178

<sup>a</sup> Resultados expressos como mediana (IQR).

<sup>b</sup> Comparação entre sobreviventes e não sobreviventes.

**Tabela 3 – Principais fatores associados com lesão renal aguda (n=87)<sup>a</sup>**

	N (%)
Isquemia/choque	66 (76)
Sepse	58 (67)
Cirurgia de grande porte antes da internação na UTI	27 (31)
Obstrução do trato urinário (relacionada ao câncer)	12 (14)
Contraste radiográfico/nefrotóxicas	7 (8)
Síndrome de lise tumoral aguda	2 (2)
Mieloma múltiplo	1 (1)
Desconhecido/outro	4 (5)

<sup>a</sup>Um paciente poderia ter mais de uma condição associada.  
UTI - unidade de terapia intensiva.

III e Mehta foram uniformemente ruins para todos os modelos, e a AROC variou de 0,60 a 0,68. MPM<sub>0</sub>-III e SAPS 3 tenderam a subestimar a letalidade, enquanto a pontuação de Mehta tendeu a subestimá-la. Os desempenhos dos modelos são apresentados na Tabela 5. A AROC do modelo final [0,84, IC 95% = 0,75-0,92] foi significativamente maior do que as dos escores SAPS 3 (p=0,013), MPM<sub>0</sub>-III (p=0,001) e Mehta (p=0,009).

## DISCUSSÃO

Dependendo da população estudada, até metade dos pacientes com câncer tiveram LRA e/ou necessitaram de TSR durante a permanência na UTI.<sup>(5-11)</sup> Neste estudo, 12% dos

**Tabela 4 – Análise multivariada dos fatores associados com a letalidade hospitalar (n=87)<sup>a</sup>**

Variáveis	Coefficiente	Odds-ratios (IC 95%)	Valor de p
Dias no hospital antes da internação à UTI (Ln)	0,439	1,55 (1,03-2,34)	0,036
PS 2-4	1,175	3,23 (1,03-10,17)	0,044
Ventilação mecânica	1,470	4,35 (1,18-15,97)	0,027
Escore SOFA (pontos)	0,192	1,21 (0,98-1,49)	0,073
Constante	-3,004		

<sup>a</sup>AROC - 0,84 (IC 95% = 0,75-0,92); goodness-of-fit test ( $\chi^2=4,218$ , p=0,754)

IC - intervalo de confiança; UTI - unidade de terapia intensiva; AROC - *area under receiver operating characteristic curve*; CD - condição de desempenho.

**Tabela 5 – Áreas sob a curva de características operacionais, valores do teste do goodness-of-fit de Hosmer-Lemeshow C, e taxas de letalidade padronizadas para os diferentes modelos de prognóstico (n=87)<sup>a</sup>**

Modelo de prognóstico	AROC (95% CI)	Teste <i>Goodness-of-fit</i> C		Letalidade prevista (Média±DP)	TLP (IC 95%)
		$\chi^2$	Valor de p		
MPM <sub>0</sub> -III	0,60 (0,67 – 0,75)	17,889	0,022	20,6 ± 18,0	3,44 (2,23 – 5,31)
SAPS 3	0,68 (0,57 – 0,80)	4,238	0,752	52,4 ± 26,6	1,35 (1,06 – 1,71)
SAPS 3 (CSA)	0,68 (0,57 – 0,80)	5,069	0,651	62,8 ± 27,7	1,14 (0,93 – 1,42)
Pontuação de Mehta	0,66 (0,54 – 0,78)	7,297	0,505	80,8 ± 21,2	0,87 (0,74 – 1,03)

<sup>a</sup> A letalidade hospitalar foi de 71%.

AROC - *area under receiver operating characteristic curve*; IC - intervalo de confiança, DP = desvio padrão; TLM - taxa de letalidade padronizada; MPM - *Mortality Probability Model*; SAPS - *Simplified Acute Physiology Score*; CSA - equação adaptada para países das Américas Central e do Sul.

pacientes foram internados à UTI com LRA, e, em conformidade com Taccone et al.,<sup>(26)</sup> a frequência foi mais elevada em pacientes com neoplasias hematológicas do que em pacientes com tumores sólidos (26% x 11%,  $p=0,003$ ). Como também previamente demonstrado, estiveram presentes causas múltiplas para LRA em 79% dos pacientes. Entretanto, foram identificadas causas de LRA relacionadas ao câncer em menos de 20% deles. Até onde sabemos, este é um dos poucos estudos sobre pacientes de UTI com câncer e LRA selecionados a partir de uma base de dados multicêntrica. Mais ainda, diferentemente de relatos prévios, os pacientes estudados foram incluídos em UTIs não especializadas. Embora a letalidade observada pareça mais alta do que para pacientes sem câncer,<sup>(1,27)</sup> as taxas de sobrevivência foram bastante aceitáveis e similares às encontradas em relatos mais recentes de UTIs especializadas.<sup>(6-10)</sup> Os principais preditores de desfecho foram um performance status comprometido e a necessidade de ventilação mecânica. Mais ainda, nossos resultados confirmam as evidências de que as características relacionadas com a neoplasia de base não devem orientar o processo de tomada de decisão para admitir um paciente à UTI ou iniciar a TSR.

Um outro achado importante de nosso estudo se relaciona com o momento da LRA. O tempo de estada no hospital antes da internação à UTI foi um preditor independente de morte. Além disto, a taxa de letalidade foi de 91% entre os pacientes que necessitaram de TSR além do primeiro dia de UTI. Enquanto estes achados podem identificar um subgrupo de pacientes nos quais a LRA se desenvolveu por causa da ineficácia dos tratamentos instituídos, por outro lado podem também sugerir potenciais benefícios da instituição precoce de suporte aos órgãos, inclusive TSR. No estudo de Soares et al., os desfechos dos pacientes que necessitaram de TSR após o primeiro dia de UTI foram consideravelmente piores, e nenhum paciente que necessitou dessa terapia após o quarto dia sobreviveu.<sup>(9)</sup> Darmon et al. também demonstraram que a deterioração da função renal após internação à UTI associou-se independentemente com a letalidade em pacientes com câncer.<sup>(8)</sup> No entanto, como não foram colhidas neste estudo informações sobre decisão de cessar TSR, certamente é necessário cautela na interpretação destes dados. Além disto, as decisões para cuidados paliativos ocorreram com o dobro de frequência em pacientes não dialisados, de forma que não se podem afastar potenciais vieses de seleção. Entretanto, a proporção de pacientes com LRA que receberam TSR em nosso estudo é similar ao relatado na literatura.<sup>(5,9,10)</sup>

Nas análises multivariadas, além da duração da permanência no hospital antes da internação à UTI, a necessidade de ventilação mecânica, a gravidade das disfunções de órgãos

associadas, e um comprometimento do performance status também se associaram com menor probabilidade de sobrevivência. Todas estas variáveis são preditores importantes e bem conhecidos de desfecho, não apenas em pacientes criticamente enfermos com câncer,<sup>(8,9,12)</sup> como também na população geral de pacientes de UTI com LRA.<sup>(27,28)</sup>

Este estudo tem também o mérito de ter realizado pela primeira vez validações externas dos escores de prognóstico mais recentes em pacientes com câncer e LRA, e tanto SAPS 3 quanto MPM<sub>0</sub>-III foram imprecisos para prever os desfechos, subestimando a letalidade. É sabido que escores de prognóstico gerais subestimam a letalidade quando são utilizadas com LRA na internação à UTI.<sup>(29)</sup> Por outro lado, o uso de um escore específico para pacientes com LRA também resultou em discriminação ruim, por superestimar a mortalidade. A análise da calibração deve, entretanto, ser interpretada com prudência, em razão de o tamanho relativamente pequeno da amostra ter imposto limitações a uma avaliação mais adequada deste parâmetro. Embora a análise da discriminação pareça ser menos afetada pelo tamanho das amostras do que a calibração,<sup>(30)</sup> validações externas de modelos de prognóstico para pacientes criticamente enfermos exigem tamanhos substanciais de amostras.<sup>(31)</sup> Não obstante, devem ser levadas em consideração diversas limitações em nosso estudo. Primeiramente, não obstante o delineamento multicêntrico e prospectivo, foi avaliado um número relativamente pequeno de pacientes, de forma que a falta de poder estatístico pode ter sido responsável pela falta de associação entre algumas variáveis e mortalidade. Contudo, como o conhecimento sobre pacientes em UTI e com câncer vem rapidamente aumentando, foi planejada *a priori* uma duração de dois meses para evitar potenciais vieses relacionados com alterações nos padrões de tratamento. Além disto, pelo fato de que foram também avaliados pacientes de UTIs não especializadas, acreditamos que nossos resultados possam ser mais representativos da prática em hospitais gerais, e portanto mais adequados para generalização. Em segundo lugar, este estudo teve poder insuficiente para avaliar pacientes com doenças malignas hematológicas e os pacientes submetidos a TMO. Embora este não pareça ser o caso para pacientes sem TMO com doenças malignas hematológicas e pacientes submetidos a TMO autólogo,<sup>(7)</sup> consideramos que pacientes de TMO alogênico deveriam ser avaliados à parte por terem peculiaridades que os diferenciam em termos de prognóstico e mortalidade, que nestes pacientes continuam sendo bem mais altos, particularmente quando se faz necessária TSR.<sup>(5,7)</sup> Finalmente, não foram coletadas sistematicamente informações sobre as indicações de TSR e as modalidades empregadas, sendo que este tópico deverá merecer melhor avaliação em futuros estudos multicêntricos.

## CONCLUSÕES

Este estudo multicêntrico confirmou que a LRA em pacientes criticamente enfermos com câncer é freqüente, em geral multifatorial e ainda associada a elevada letalidade. Por outro lado, o presente estudo também sugere que internação na UTI e TSR devem ser consideradas para pacientes selecionados. A letalidade destes pacientes depende mais da gravidade da doença aguda e do performance status, do que de características relacionadas ao câncer.

**Centros e investigadores participantes:** Bahia: Hospital Português (José Mário Meira Teles). Distrito Federal: Hospital Santa Luzia (Marcelo de Oliveira Maia). Espírito Santo: Vitória Apart Hospital (Cláudio Piras). Maranhão: Hospital São Domingos - São Luís (José Raimundo Araújo de Azevedo, Widlani Sousa Silva) Minas Gerais: Hospital Mater Dei - Belo Horizonte (Frederico Bruzzi Carvalho). Pará: Hospital Porto Dias - Belém (Leila Rezegue, Rômulo Nina Paes). Paraná: Hospital de Clínicas - UFPR (Álvaro Réa Neto, Nazah C M Youssef). Pernambuco: Hospital de Clínicas - UFPE (Michele Maria Gonçalves de Godoy, Cláudia Ângela Vilela de Almeida, Roberto Barreto Campello). Piauí: Hospital de Terapia Intensiva - Teresina (Patrícia M. Veiga de C. Mello, Lina Melo). Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer - Hospital do Câncer I (Márcio Soares, Jorge I. F. Salluh); Instituto Nacional de Câncer - Hospital do Câncer II (José Jorge Soares Netto, Alexandre de Marca; Rodrigo Hatum; Frederico Muller; Pedro Tibúrcio Nagles; Wladimir Gonzalez); Hospital de Clínicas de Niterói (Paulo César Pereira de Souza, Cláudio Monteiro, Darwin Prado, Moyzés Damasceno); Hospital Mario Lioni - Duque de Caxias (Paulo C. P. Souza, Pedro Paulo Galhardo, Guilherme Nossar); Hospital Pasteur (Bruno da Silva Ferreira, Vicente Cés de Souza Dantas); Hospital Samaritano (Aline Castro, Ricardo Lima); Hospital CardioTrauma (Marcos Freitas Knibel, Robson Dantas Santana); Clínica São Vicente (Arthur Vianna, Alessandra Alves); Hospital São Lucas (Marcos Freitas Knibel, Eduardo Xavier). Santa Catarina: Hospital São José - Criciúma (Felipe Dal-Pizzol, Cristiane Ritter). São Paulo: Hospital A. C. Camargo (Pedro Caruso, Valdelis Novis Okamoto, Lúcio Souza dos Santos); Fundação Pio XII - Hospital do Câncer de Barretos (Ulysses V. A. Silva, Rosana D. S. Almeida, Richard S. P. Silva); Hospital Sírio Libanês (Luciano C. Pontes de Azevedo, Guilherme P. Schettino); Hospital Israelita Albert Einstein (Eliezer Silva, Alexandre Biasi Cavalcante, Mi-

quéias Martins Lima Silva); Hospital de Base - Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto (Suzana Margareth Ajeje Lobo); Hospital do Servidor Público Estadual (Ederlon Alves de Carvalho Rezende). Rio Grande do Norte: Hospital Unimed Natal (Érico de Lima Vale). Rio Grande do Sul: Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - Pavilhão Central (Gilberto Friedman, Jorge Amilton Hoher); Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - Hospital Santa Rita (André Peretti Torelly).

**Agradecimentos:** Ao Instituto Nacional de Câncer, particularmente ao Departamento de Pesquisa Clínica e ao CNPq por todo o apoio.

**Apoio financeiro:** Este estudo foi apoiado financeiramente pelo Instituto Nacional de Câncer. O Dr. Soares é parcialmente apoiado por verbas de pesquisa do CNPq.

---

## ABSTRACT

**Objectives:** Critically ill cancer patients are at increased risk for acute kidney injury, but studies on these patients are scarce and were all single centered conducted in specialized intensive care units. The objective was to evaluate the characteristics and outcomes in a prospective cohort of cancer patients admitted to several intensive care units with acute kidney injury.

**Methods:** Prospective multicenter cohort study conducted in intensive care units from 28 hospitals in Brazil over a two-month period. Univariate and multivariate logistic regression were used to identify factors associated with hospital mortality.

**Results:** Out of all 717 intensive care unit admissions, 87 (12%) had acute kidney injury and 36% of them received renal replacement therapy. Kidney injury developed more frequently in patients with hematological malignancies than in patients with solid tumors (26% vs. 11%,  $P=0.003$ ). Ischemia/shock (76%) and sepsis (67%) were the main contributing factor for and kidney injury was multifactorial in 79% of the patients. Hospital mortality was 71%. General and renal-specific severity-of-illness scores were inaccurate in predicting outcomes for these patients. In a multivariate analysis, length of hospital stay prior to intensive care unit, acute organ dysfunctions, need for mechanical ventilation and a poor performance status were associated with increased mortality. Moreover, cancer-related characteristics were not associated with outcomes.

**Conclusions:** The present study demonstrates that intensive care units admission and advanced life-support should be considered in selected critically ill cancer patients with kidney injury.

**Keywords:** Kidney failure, acute; Dialysis; Neoplasms; Mortality; Critical illness; Multicenter study

## REFERÊNCIAS

1. Chawla LS, Abell L, Mazhari R, Egan M, Kadambi N, Burke HB, et al. Identifying critically ill patients at high risk for developing acute renal failure: a pilot study. *Kidney Int.* 2005;68(5):2274-80.
2. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, Mortis G, Fick GH, Mucenski M, et al. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care.* 2005;9(6):R700-9.
3. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal problems in the critically ill cancer patient. *Curr Opin Crit Care.* 2008;14(6):635-46.
4. Darmon M, Ciroldi M, Thiery G, Schlemmer B, Azoulay E. Clinical review: specific aspects of acute renal failure in cancer patients. *Crit Care.* 2006;10(2):211. Review.
5. Létourneau I, Dorval M, Bélanger R, Légaré M, Fortier L, Leblanc M. Acute renal failure in bone marrow transplant patients admitted to the intensive care unit. *Nephron.* 2002;90(4):408-12.
6. Berghmans T, Meert AP, Markiewicz E, Sculier JP. Continuous venovenous haemofiltration in cancer patients with renal failure: a single-centre experience. *Support Care Cancer.* 2004;12(5):306-11.
7. Benoit DD, Hoste EA, Depuydt PO, Offner FC, Lameire NH, Vandewoude KH, et al. Outcome in critically ill medical patients treated with renal replacement therapy for acute renal failure: comparison between patients with and those without haematological malignancies. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(3):552-8.
8. Darmon M, Thiery G, Ciroldi M, Porcher R, Schlemmer B, Azoulay E. Should dialysis be offered to cancer patients with acute kidney injury? *Intensive Care Med.* 2007;33(5):765-72.
9. Soares M, Salluh JI, Carvalho MS, Darmon M, Rocco JR, Spector N. Prognosis of critically ill patients with cancer and acute renal dysfunction. *J Clin Oncol.* 2006;24(24):4003-10.
10. Vieira JM Jr, Castro I, Curvello-Neto A, Demarzo S, Caruso P, Pastore L Jr, et al. Effect of acute kidney injury on weaning from mechanical ventilation in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2007; 35(1):184-91.
11. Lanore JJ, Brunet F, Pochard F, Bellivier F, Dhainaut JF, Vaxelaire JF, et al. Hemodialysis for acute renal failure in patients with hematologic malignancies. *Crit Care Med.* 1991;19(3):346-51.
12. Soares M, Caruso P, Silva E, Teles JM, Lobo SM, Friedman G, Dal Pizzol F, Mello PV, Bozza FA, Silva UV, Torelly AP, Knibel MF, Rezende E, Netto JJ, Piras C, Castro A, Ferreira BS, Réa-Neto A, Olmedo PB, Salluh JI; Brazilian Research in Intensive Care Network (BRICNet). Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: a prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2010;38(1):9-15.
13. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. 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.* 2004; 8(4):R204-12. Review.
14. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007; 11(2):R31.
15. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
16. Piccirillo JF. Adult Comorbidity Evaluation-27. Comorbidity data collection form [Internet]. 2001. [cited 2010 Ago 19]. Available from: <http://oto.wustl.edu/clinepi/downloads.html>.
17. Zubrod CG, Schneiderman M, Frei III E, Brindley C, Gold GL, Shnider B, et al. Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide. *J Chron Dis* 1960;11:7-33.
18. Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, Iapichino G, Edbrooke D, Capuzzo M, Le Gall JR; SAPS 3 Investigators. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med.* 2005;31(10):1345-55. Erratum in: *Intensive Care Med.* 2006;32(5):796.
19. Higgins TL, Teres D, Copes WS, Nathanson BH, Stark M, Kramer AA. Assessing contemporary intensive care unit outcome: an updated Mortality Probability Admission Model (MPM0-III). *Crit Care Med.* 2007;35(3):827-35.
20. Mehta RL, Pascual MT, Gruta CG, Zhuang S, Chertow GM. Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(5):1350-7.
21. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-10.
22. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1250-6.
23. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression.* 2nd ed. New York: Wiley; 2000.
24. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve.



- Radiology. 1982;143(1):29-36.
25. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837-45.
  26. Taccone FS, Artigas AA, Sprung CL, Moreno R, Sakr Y, Vincent JL. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. *Crit Care*. 2009;13(1):R15.
  27. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294(7): 813-8.
  28. Maccariello E, Soares M, Valente C, Nogueira L, Valença RV, Machado JE, Rocha E. RIFLE classification in patients with acute kidney injury in need of renal replacement therapy. *Intensive Care Med*. 2007;33(4):597-605.
  29. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Doig GS, Oudemans van Straaten H, Ronco C, Kellum JA; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (B.E.S.T. Kidney) Investigators. External validation of severity scoring systems for acute renal failure using a multinational database. *Crit Care Med*. 2005;33(9):1961-7.
  30. Zhu BP, Lemeshow S, Hosmer DW, Klar J, Avrunin J, Teres D. Factors affecting the performance of the models in the Mortality Probability Model II system and strategies of customization: a simulation study. *Crit Care Med*. 1996;24(1):57-63.
  31. Peek N, Arts DG, Bosman RJ, van der Voort PH, de Keizer NF. External validation of prognostic models for critically ill patients required substantial sample sizes. *J Clin Epidemiol*. 2007;60(5):491-501.