

Prevalência de insuficiência renal em pacientes idosos com câncer em um centro de tratamento oncológico

Prevalence of renal insufficiency in elderly cancer patients in a tertiary cancer center

Lucíola de Barros Pontes¹, Yuri Philippe Pimentel Vieira Antunes¹, Diogo Diniz Gomes Bugano², Theodora Karnakis¹, Auro del Giglio³, Rafael Aliosha Kaliks¹

RESUMO

Objetivo: Estimar a prevalência de taxa de filtração glomerular alterada em pacientes idosos diagnosticados com tumores sólidos.

Métodos: Estudo retrospectivo de pacientes com mais de 65 anos de idade, diagnosticados com tumores sólidos entre janeiro de 2007 e dezembro de 2011 em um centro de tratamento oncológico. Foram coletados dados sobre sexo, idade, creatinina sérica à época do diagnóstico e tipo de tumor. A função renal foi calculada utilizando a versão simplificada da equação MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) e depois estratificada de acordo com as diretrizes de prática clínica do *Working Group of the National Kidney Foundation*.

Resultados: Foram incluídos 666 pacientes, sendo 60% do sexo masculino. A idade mediana foi 74,2 anos (variação de 65 a 99 anos), e os diagnósticos mais prevalentes na população do estudo foram câncer colorretal (24%), de próstata (20%), mama (16%) e pulmão (16%). A prevalência de creatinina sérica elevada (>1,0mg/dL) foi 30%. No entanto, quando os pacientes foram avaliados utilizando a forma abreviada da equação MDRD, 66% tinham uma função renal anormal assim estratificada: 45% em estágio 2, 18% em estágio 3, 3% em estágio 4 e 0,3% em estágio 5. **Conclusão:** Até onde sabemos, este foi o primeiro estudo a estimar a frequência de insuficiência renal em pacientes idosos com câncer no Brasil. A prevalência de função renal alterada na coorte estudada foi alta. Como suspeitávamos, o nível absoluto de creatinina subestima a alteração na função renal e não deve ser usado como preditor de metabolismo, excreção e consequente toxicidade dos agentes quimioterápicos.

Descritores: Insuficiência renal; Idoso; Neoplasias; Prevalência; Taxa de filtração glomerular

ABSTRACT

Objective: To estimate the prevalence of abnormal glomerular filtration rate in elderly patients with solid tumors. **Methods:** A retrospective study with patients aged >65 years diagnosed with solid tumors between January 2007 and December 2011 in a cancer center. The following data were collected: sex, age, serum creatinine at the time of diagnosis and type of tumor. Renal function was calculated using abbreviated Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formulae and then staged in accordance with the clinical practice guidelines published by the Working Group of the National Kidney Foundation.

Results: A total of 666 patients were included and 60% were male. The median age was 74.2 years (range: 65 to 99 years). The most prevalent diagnosis in the study population were colorectal (24%), prostate (20%), breast (16%) and lung cancer (16%). The prevalence of elevated serum creatinine (>1.0mg/dL) was 30%. However, when patients were assessed using abbreviated MDRD formulae, 66% had abnormal renal function, stratified as follows: 45% with stage 2, 18% with stage 3, 3% with stage 4 and 0.3% with stage 5. **Conclusion:** To the best of our knowledge, this was the first study to estimate the frequency of renal insufficiency in elderly cancer patients in Brazil. The prevalence of abnormal renal function among our cohort was high. As suspected, the absolute creatinine level does underestimate renal function impairment and should not be used as predictor of chemotherapy metabolism, excretion and consequent toxicity.

Keywords: Renal insufficiency; Aged; Neoplasms; Prevalence; Glomerular filtration rate

¹ Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

² MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, EUA.

³ Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

Autor correspondente: Lucíola de Barros Pontes – Hospital HCor, Rua Desembargador Eliseu Guilherme, 130 – Paraíso – CEP: 04004-030 – São Paulo, SP, Brasil – Tel.: (11) 3053-6611
E-mail: luciolapontes@yahoo.com.br

Data de submissão: 23/11/2013 – Data de aceite: 19/6/2014

Conflito de interesse: não há.

DOI: 10.1590/S1679-45082014AO3003

INTRODUÇÃO

A maior expectativa de vida levou a um aumento significativo na população de idosos. De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE),⁽¹⁾ o Brasil tem 13 milhões de indivíduos com mais de 65 anos, e a expectativa é de que esse grupo alcance 39 milhões em 2040. Como mais de 60% de todos os tipos de câncer e 70% de todos os óbitos relacionados a câncer ocorrem em pacientes com mais de 65 anos,⁽²⁾ a população idosa representa um importante desafio em relação ao tratamento oncológico.

Ao escolher o tratamento apropriado para pacientes idosos, deve-se dar atenção especial a algumas alterações fisiológicas, como função renal reduzida, que predispõe os idosos a maior toxicidade da droga.⁽³⁾ A frequência da insuficiência renal (IR) em pacientes com câncer não está definida, e estudos mostram prevalência de 33 até 60%.^(4,5)

Sabe-se que, em torno de 70 anos de idade, a função renal pode estar diminuída em 40%⁽⁶⁾ em relação aos valores iniciais. Desse modo, antes de se iniciar um tratamento medicamentoso potencialmente tóxico, como a quimioterapia, a função renal deve ser avaliada de forma rotineira. Os níveis de creatinina sérica (Cr) são usados na prática clínica em geral, mas não fornecem uma indicação precisa da função renal, especialmente em idosos, em que a IR é subestimada.⁽⁷⁾ Ferramentas mais acuradas e modernas, como a *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD),⁽⁸⁾ podem estimar melhor a função renal em pacientes idosos, como mostrado em alguns estudos, os quais propiciaram uma predição confiável da taxa de filtração glomerular (TFG) nessa população.^(9,10)

Considerando-se que vários agentes quimioterápicos são eliminados pelos rins e podem interferir na função renal, e que a variabilidade na disfunção renal descrita é significativa, procuramos estudar a prevalência de TFG anormal em pacientes idosos com diagnóstico de tumor sólido.

OBJETIVO

Estimar a prevalência da taxa filtração glomerular anormal em pacientes idosos com tumores sólidos em um centro oncológico.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo que incluiu pacientes com idade de 65 anos ou mais diagnosticados com tumores sólidos entre janeiro de 2007 e dezembro de 2011 no Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), em São Paulo (SP), Brasil.

Coletamos as seguintes informações no banco de dados eletrônico da instituição: sexo, idade, peso, tipo

de tumor e Cr no momento do diagnóstico. O limite superior de normalidade para Cr no laboratório central do HIAE é 1mg/dL. A função renal foi calculada pela forma abreviada da equação MDRD⁽⁸⁾ e, depois, classificada conforme as diretrizes de prática clínica, publicadas pelo *Working Group of the National Kidney Foundation*,⁽¹¹⁾ quais sejam: estágio 1 se TFG ≥ 90 mL por minuto; estágio 2 se TFG de 60 a 89 mL por minuto; estágio 3 se TFG de 30 a 59 mL por minuto; estágio 4 se TFG de 15 a 29 mL por minuto; e estágio 5 se TFG < 15 mL por minuto.

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição e registrado sob número 374.684. Por ser um estudo retrospectivo, não foi necessário o termo de consentimento livre e informado para coleta de dados.

RESULTADOS

Foram identificados 806 pacientes, mas 140 deles foram excluídos por informações incompletas. Assim, 666 pacientes foram analisados.

A mediana de idade foi 74,2 anos (variação de 65 a 99 anos), e 60% dos pacientes eram do sexo masculino. A tabela 1 mostra os tipos de câncer mais prevalentes nessa população de pacientes. A tabela 2 apresenta a distribuição por estágio clínico por tipo de câncer.

Tabela 1. Características clínicas de 666 pacientes idosos diagnosticados com tumores sólidos, em um centro de tratamento oncológico, em São Paulo, Brasil

Variáveis clínicas	Mediana (variação)
Idade (anos)	74,2 (65-99)
Creatinina sérica (mg/mL)	0,9 (0,4-4,5)
aMDRD (mL/min)	80 (19-166)
Tipos de câncer, n (%)	666 (100)
Colorretal	159 (24)
Próstata	136 (20)
Mama	105 (16)
Pulmão	104 (16)
Bexiga	74 (11)
Pâncreas	42 (6)
Gástrico	28 (4)
Outros*	18 (3)

*Sistema nervoso central, tireoide, esôfago e tumor gastrointestinal.
aMDRD: (Modification of Diet in Renal Disease).

Dentre os pacientes, 30% (201/666) tinham Cr elevada ($> 1,0$ mg/dL) à época do diagnóstico. No entanto, quando a função renal foi avaliada pela forma abreviada da equação MDRD, 66% (439/666) tiveram função renal anormal (< 90 mL por minuto). Os casos com comprometimento renal foram assim classificados: 45% em estágio 2, 18% em estágio 3, 3% em estágio 4

Tabela 2. Distribuição por estágio de câncer conforme sítio primário

Tipo de câncer	Estadiamento do câncer				
	0 n (%)	I n (%)	II n (%)	III n (%)	IV n (%)
Colorretal, n=159	9 (6)	42 (26)	46 (29)	38 (24)	24 (15)
Próstata, n=136	0 (0)	4 (3)	106 (78)	16 (12)	10 (7)
Mama, n=105	11 (10)	41 (39)	29 (28)	17 (16)	7 (7)
Pulmão, n=104	0 (0)	28 (27)	10 (10)	21 (20)	45 (43)
Bexiga, n=74	27 (36)	30 (40)	5 (7)	0 (0)	12 (17)
Pâncreas, n=42	0 (0)	4 (10)	14 (33)	3 (7)	21 (50)
Gástrico, n=28	0 (0)	5 (18)	4 (14)	6 (21)	13 (47)

e 0,3% em estágio 5. A figura 1 ilustra a comparação entre os dois métodos para estimar a IR em idosos e mostra a discrepância entre os resultados. A figura 2 mostra a porcentagem de pacientes com função renal anormal por tipo de câncer.

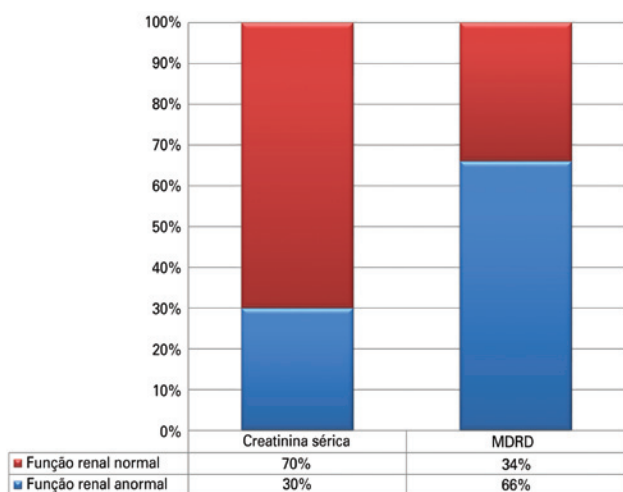


Figura 1. Comparação entre os níveis de creatinina sérica e a fórmula Modification of Diet in Renal Disease

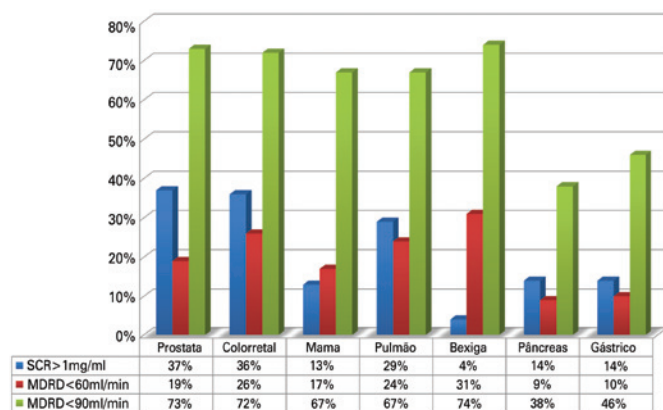


Figura 2. Doença renal crônica e os principais tipos de câncer

DISCUSSÃO

Os agentes para tratamento de câncer são, em geral, nefrotóxicos, e alguns podem não afetar diretamente os rins, mas apresentam diferentes toxicidades quando a excreção renal não é apropriada. Esses agentes incluem quimioterápicos, terapia de alvo molecular, analgésicos e bifosfonatos.⁽¹²⁾ Assim, o monitoramento da função renal em pacientes com câncer é essencial para a administração segura de agentes terapêuticos, especialmente no grupo de pacientes idosos.

A prevalência de TFG anormal, avaliada pela forma abreviada da MDRD, foi alta em nossa coorte. Apesar de não termos dados sobre comorbidades prévias ou outros fatores de risco que pudessem ter aumentado a probabilidade de dano renal, o mesmo padrão foi observado por Janus et al.⁽¹³⁾ em estudo multicêntrico na Bélgica – o estudo BIRMA, em que 64% dos pacientes tinham uma função renal anormal (TFG < 90mL por minuto) medida pela forma abreviada da MDRD, à época do primeiro diagnóstico de câncer. De modo semelhante aos nossos achados, o estudo BIRMA encontrou apenas 12,5% desses pacientes com Cr elevada. Vale ressaltar que os pacientes incluídos nesta coorte eram mais velhos do que aqueles avaliados por Janus et al.⁽¹³⁾ (média de idade de 74,2 versus 61,3 anos, respectivamente), o que limita o valor das comparações.

Observamos também alta prevalência de função renal diminuída em todos os tumores, independentemente do tipo, o que corrobora a recomendação de avaliação universal da TFG. Tendências comparáveis foram apresentadas por Launay-Vacher et al.⁽⁵⁾, que descreveram a prevalência de IR em 4.684 pacientes com câncer, na França, e por Janus et al.⁽¹³⁾

Não foram coletados dados sobre o tratamento atual dado a nossos pacientes, considerando os tipos de câncer e o estadiamento, mas estimamos que aproximadamente 20% teriam uma indicação para quimioterapia para doença metastática e 22% para terapia adjuvante. Além disso, entre os quimioterápicos que poderiam ser indicados conforme as opções de tratamento padronizadas, alguns seriam nefrotóxicos ou necessitariam de ajuste de dose, devido à baixa TFG, como os compostos de platina, pemetrexede e capecitabina (Quadro 1). Provavelmente outra pequena porcentagem de pacientes necessitaria de bifosfonatos, que também requerem ajuste de dose. No estudo IRMA, sobre IR e medicações anticâncer,⁽⁵⁾ a frequência de prescrições de drogas nefrotóxicas ainda foi alta para pacientes que tinham IR grau 2, pelo menos. Para aqueles com clearance de Cr de 60 a 90mL por minuto, de 30 a 59mL por minuto e de 15 a 29mL por minuto, 53,6%, 60,2% e 67% de prescrições de medicamentos anticâncer, respectiva-

Quadro 1. Agentes que devem ser usados com cautela em relação à função renal

Tipo de tratamento	Agentes
Quimioterapia ⁽¹⁴⁾	Cisplatina, carboplatina, oxaliplatina, capecitabina, mitomicina, bleomicina, cabazitaxel, pemetrexede, ciclofosfamida, metotrexato, eribulin, etoposida, vinflunina, lomustina, dacarbazina e carmustina
Terapia de alvo molecular ^(14,15)	Crizotinibe, imatinibe, sorafenibe, sunitinibe e vandetanibe
Bifosfonatos IV ^(14,16)	Pamidronato e ácido zoledrônico

mente, eram compostos potencialmente nefrotóxicos. Na prática clínica, nem sempre é possível evitar as drogas potencialmente nefrotóxicas, em especial quando os pacientes são tratados com propósito de cura. No entanto, é vital estar ciente disso e monitorar os pacientes.

Alguns estudos demonstraram que a função renal prévia anormal é um fator de risco para nefrotoxicidade induzida por drogas,⁽¹⁷⁾ e esse risco já é observado em pacientes com IR grau 2 (TFG de 60 a 89mL por minuto). O risco de nefrotoxicidade é ainda maior em pacientes com TFG inicial mais baixa. A Sociedade Internacional de Oncologia Geriátrica (SIOG)^(16,18,19) tem diversas recomendações sobre monitoramento renal de pacientes idosos com câncer. A avaliação de comorbidades em pacientes geriátricos é obrigatória, pois o tratamento pode ter um impacto significativo na saúde renal, entre outras complicações. É altamente recomendado avaliar o estado de hidratação e a função renal em todos os pacientes idosos com câncer antes de administrar o tratamento medicamentoso. Em alguns casos, como pacientes muito jovens ou muito idosos, desnutrição grave ou obesidade, e valores muito altos ou baixos de creatinina, é necessário medir o *clearance* de creatinina em urina de 24 horas para estimar com precisão a função renal.^(12,18)

CONCLUSÃO

Até onde sabemos, este foi o primeiro estudo que estimou a frequência de insuficiência renal em pacientes idosos com câncer no Brasil. Nossos resultados demonstram alta prevalência de função renal anormal em idosos com câncer, que é provavelmente subestimada na prática clínica devido ao uso de dosagens de creatinina sérica na avaliação padrão. Portanto, é imperativo que os oncologistas habituem-se a medir a função renal de seus pacientes com métodos alternativos, como MDRD ou o próprio *clearance*, antes de planejar quaisquer intervenções terapêuticas.

REFERÊNCIAS

- Instituto Brasileira de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da população por sexo e grupos de idade [Internet]. IBGE. 2010. [citado 2014 Ago 19]. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2008/piramide/piramide.shtm
- Ries L, Kosary C, Hankey B. SEER Cancer Statistics Review, 1975-1995. Bethesda, MA: National Cancer Institute; 1998.
- Wildiers H, Highley MS, de Bruijn EA, van Oosterom AT. Pharmacology of anticancer drugs in the elderly population. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(14):1213-42.
- Launay-Vacher V, Izzedine H, Rey J-B, Rixe O, Chapalain S, Nourdine S, et al. Incidence of renal insufficiency in cancer patients and evaluation of information available on the use of anticancer drugs in renally impaired patients. *Med Sci Monit.* 2004;10(5):CR209-12.
- Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, Gligorov J, Pourrat X, Rixe O, Morere JF, Beuzebec P, Deray G; Renal Insufficiency and Cancer Medications (IRMA) Study Group. Prevalence of renal insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management. The renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer.* 2007;110(6):1376-84.
- Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Eng J Med.* 1982;307(11):652-9.
- Swedko PJ, Clark HD, Paramsothy K, Akbari A. Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. *Arch Intern Med.* 2003;163(3):356-60.
- Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck G. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [Abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:155A.
- Verhave JC, Fesler P, Ribstein J, du Cailar G, Mimran A. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(2):233-41.
- Wright JG, Boddy AV, Highly M, Fenwick J, McGill A, Calvert AH. Estimation of glomerular filtration rate in cancer patients. *Br J Cancer.* 2001;84(4):452-9.
- 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.
- Aapro M, Launay-Vacher V. Importance of monitoring renal function in patients with cancer. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(3):235-40.
- Janus N, Launay-Vacher V, Byloos E, Machiels JP, Duck L, Kerger J, et al. Cancer and renal insufficiency results of the BIRMA study. *Br J Cancer.* 2010;103(12):1815-21.
- US Food and Drug Administration (FDA). Label information for approved drug products [Internet]. FDA. [cited 2014 Aug 19]. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
- Chen HX, Cleck JN. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway. *Nat Rev Clin Oncol.* 2009;6(8):465-77.
- Body JJ, Coleman R, Clezardin P, Ripamonti C, Rizzoli R, Aapro M; International Society of Geriatric Oncology. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) clinical practice recommendations for the use of bisphosphonates in elderly patients. *Eur J Cancer.* 2007;43(5):852-8.
- Schetz M, Dasta J, Goldstein S, Golper T. Drug-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11(6):555-65.
- Launay-Vacher V, Chatelut E, Lichtman SM, Wildiers H, Steer C, Aapro M; International Society of Geriatric Oncology. Renal insufficiency in elderly cancer patients: International Society of Geriatric Oncology Clinical Practice Recommendations. *Ann Oncol.* 2007;18(8):1314-21.
- Lichtman SM, Wildiers H, Launay-Vacher V, Steer C, Chatelut E, Aapro M. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *Eur J Cancer.* 2007;43(1):14-34.