

**CASSIANA MAZON FRAGA**

**FEFEITOS DA ASSOCIAÇÃO DE N- ACETILCISTEINA E  
DEFEROXAMINA EM PACIENTES CRITICAMENTE  
DOENTES E SUA CORRELAÇÃO COM A INCIDENCIA DE  
LESÃO RENAL AGUDA**

Tese de doutorado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em Ciências  
da Saúde da Universidade do Extremo Sul  
Catarinense para obtenção do título de  
Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Felipe Dal Pizzol

**CRICIÚMA  
2016**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

F811e Fraga, Cassiana Mazon.

Efeitos da associação de N acetilcisteína e deferoxamina em pacientes criticamente doentes e sua correlação com a incidência de lesão renal aguda / Cassiana Mazon Fraga ; orientador :

Felipe Dal Pizzol. – Criciúma, SC : Ed. do Autor, 2016.

61 p. : il. ; 21 cm.

Tese (Doutorado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Criciúma, 2016.

1. Insuficiência renal aguda - Tratamento.
2. N-acetilcisteína – Efeitos colaterais.
3. Deferoxamina – Efeitos colaterais.
4. Estresse oxidativo.
5. Inflamação. I. Título.

CDD 22. ed. 615.1

Bibliotecária Eliziane de Lucca Alosilla – CRB 14/1101

Biblioteca Central Prof. Eurico Back - UNESC

## **FOLHA INFORMATIVA**

A dissertação foi elaborada seguindo o estilo Vancouver e será apresentada no formato tradicional conforme normas constantes na Resolução nº 02/2013, propostas pelo Colegiado de Coordenação do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde. Este trabalho foi realizado nas instalações da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital São José, Criciúma, Santa Catarina.

Dedico este trabalho à todos os pacientes que diariamente lutam contra as doenças renais.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço minha família, pelo apoio, paciência e amor constante.

Agradeço meu orientador Dr Felipe Dal Pizzol e à Dra Cristiane Ritter, amigos e incentivadores de todo este trabalho e de grande parte do meu crescimento profissional.

Agradeço à Dra Cristiane Tomiasi e à Doutoranda Danusa Damasio que foram grandes responsáveis pela execução deste trabalho.

Agradeço à todo o corpo de funcionários das Unidades de Terapia Intensiva do Hospital São José, estagiários do laboratório de fisiopatologia e todos que de alguma forma contribuíram para a execução deste trabalho.

*Não houve talvez tempo suficiente, desde que a doença renal atraiu nossa atenção, para dizer até que ponto a vida pode ser possível quando sobre sua influência; porém, eu acredito que com cuidado, seus efeitos fatais podem ser controlados, e a vida protegida por muitos anos. Se o cuidado for negligenciado, a chance de sobrevivência será diminuída de forma importante.*

*Richard Bright (1789 – 1859), o pai da Nefrologia.*

## RESUMO

A lesão renal aguda é uma patologia que atinge uma grande parcela dos pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI), apresentando uma morbidade e uma mortalidade elevadas, sendo a principal causa a lesão causada por isquemia. O estresse oxidativo e a inflamação têm papel importante no desenvolvimento da lesão renal aguda isquêmica. Este estudo foi realizado para avaliar a efetividade de dois antioxidantes N-acetilcisteína (NAC) e deferoxamina (DFX), na diminuição da incidência de lesão renal aguda, no dano oxidativo e na inflamação, em pacientes criticamente doentes que apresentam hipotensão. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: um grupo placebo e outro que recebeu NAC (50mg/kg por 4h seguido de 100mg/kg/dia por 48h) e DFX (1g, numa velocidade de infusão de 15mg/kg/h). Houve uma significativa diminuição na incidência de lesão renal aguda, bem como dos níveis séricos de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), durante o tratamento com os antioxidantes. Os níveis de interleucina 6 e 8 foram significativamente menores no grupo tratado quando comparado ao placebo. Observamos também menores níveis de creatinina na alta hospitalar nos pacientes tratados. Concluimos que o tratamento com dois antioxidantes NAC e DFX, é eficaz na diminuição da incidência de lesão renal aguda, nos parâmetros de estresse oxidativo e inflamação em pacientes criticamente doentes que fazem hipotensão. Concluimos também que os pacientes tratados apresentam creatinina mais baixa na alta hospitalar.

**Palavras-chave:** Lesão renal aguda; N-acetilcisteína; Deferoxamina; Estresse oxidativo; Inflamação.

## ABSTRACT

Renal dysfunction occurred in most part of patients admitted to an Intensive Care Unit (ICU), leading to a high morbidity and mortality. It is mostly secondary to ischemia. Oxidative stress and inflammation have a major role in the development of ischemic renal lesions. This study was designed to assess the effectiveness of N-acetylcysteine (NAC) and deferoxamine (DFX) in the incidence of acute kidney injury and in decrease oxidative stress and inflammatory parameter, in critically ill patients that have hypotension. Patients were randomly divided in 2 groups: one that received placebo and another that received NAC (50 mg/kg per 4 h followed by 100mg/kg/day for 48 hours) and DFX (1 g, at an infusion rate of 15 mg/kg/h). There was a significant decrease in acute kidney injury incidence in treated group and in the serum levels thiobarbituric acid reactive substances (TBARS). Interleukin 6 and 8 levels decreased significantly in in antioxidant group when compared to the placebo group. A lower level of hospital discharge creatinine was observed in patients treated with antioxidants. We conclude that treatment with NAC and DFX are effective in decreasing acute kidney injury incidence, oxidative stress parameters and the inflammatory process triggered by hypotension and that this was related with a decrease on creatinine levels.

**Keywords:** Acute kidney injury; N-acetylcysteine; Deferoxamine; Oxidative stress; Inflammation.

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

Figura 1 - Fluxograma de seleção de pacientes.....	33
Figura 2 - Gráfico A: Diferença nos níveis séricos de IL6 entre os dias 1, 2 e 3 e entre o grupo placebo e o grupo tratado .....	36
Figura 3 - Gráfico B: Diferença nos níveis séricos de IL10 entre os dias 1, 2 e 3 e entre o grupo placebo e o grupo tratado .....	36
Figura 4 - Gráfico C: Diferença nos níveis séricos de IL8 entre os dias 1, 2 e 3 e entre o grupo placebo e o grupo tratado .....	37
Figura 5 - Gráfico D: Diferença nos níveis séricos de MDA entre os dias 1, 2 e 3 e entre o grupo placebo e o grupo tratado .....	37
Figura 6 - Gráfico E: Diferença nos níveis séricos de proteínas carboniladas entre os dias 1, 2 e 3 e entre o grupo placebo e o grupo tratado .....	38

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Características dos pacientes.....	34
Tabela 2 – Desfechos dicotômicos .....	35
Tabela 3 – Desfechos contínuos .....	35

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>23</b>
1.1 ASPECTOS GERAIS .....	23
1.2 ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA .....	24
<b>1.2.1 Papel do Estresse Oxidativo .....</b>	<b>24</b>
<b>1.2.2 Papel da inflamação .....</b>	<b>25</b>
1.3 ANTIOXIDANTES E LRA.....	27
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>29</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	29
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29
<b>3 MÉTODOS .....</b>	<b>30</b>
3.1 PACIENTES .....	30
3.2 DESFECHOS.....	31
3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	32
<b>4 RESULTADOS .....</b>	<b>33</b>
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>39</b>
<b>6 CONCLUSÃO .....</b>	<b>44</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>45</b>
<b>ANEXO(S) .....</b>	<b>52</b>

## INTRODUÇÃO

### 1.1 ASPECTOS GERAIS

A Lesão Renal Aguda (LRA) é um problema comum nos hospitais, ocorrendo em 1,9% dos pacientes internados em hospitais terciários, sendo extremamente comum em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) podendo ultrapassar uma prevalência de 40% em pacientes com diagnóstico de sepse (Bellomo et al, 2012). A ocorrência de LRA atinge mais que 36% dos pacientes no dia da admissão na UTI, (Bagshaw et al, 2008) e sua prevalência é maior que 60% durante a internação na UTI (Hoste et al, 2006). A mortalidade por LRA varia de acordo com a população estudada atingindo taxas de até 83% (Komisaroff et al, 2007).

O avanço na terapia renal substitutiva tem diminuído a mortalidade relacionada diretamente à LRA, entretanto, a morbidade e a mortalidade dos pacientes que a desenvolvem permanece elevada (Komisaroff et al, 2007; Bellomo et al, 2012). A associação entre LRA e morte em pacientes criticamente doentes são independentes de outras complicações, sugerindo que os pacientes morram de LRA e não com LRA (Simmons et al, 2004). Vários estudos epidemiológicos tem relacionado LRA com o desenvolvimento tardio de Doença Renal Crônica (Hobson et al, 2009; Murugan et al, 2011), sugerindo que um curto período de doença renal aguda pode contribuir para um aumento a longo prazo da morbimortalidade, o que supõe que os custos desta doença para os pacientes e para a sociedade são maiores do que se acredita (Bellomo et al, 2012).

Recentemente vários estudos têm demonstrado que pequenas mudanças na função renal têm grande importância no prognóstico final dos pacientes, e que formas leves de LRA e não só as formas severas que requerem terapia renal substitutiva também são associadas com alta mortalidade (Liano, 1996; Uchino et al, 2006; Ostermann and Chang, 2007; Venkataraman, 2008; Dennen et al, 2010). Além da grande morbidade e mortalidade a LRA é responsável por um enorme aumento nos custos do tratamento tornando-se uma patologia onerosa para o sistema público de saúde (Hoyt, 1997; Komisaroff et al, 2007).

Na literatura existem muitas definições para LRA o que torna a comparação entre os estudos difíceis, entretanto todos os estudos consideram como critérios para o diagnóstico um aumento abrupto nos níveis de creatinina ou uma diminuição no volume urinário (Himmelfarb e Ikizler, 2007). Apesar de recentemente vários novos biomarcadores, que poderiam detectar precocemente a LRA, estarem em estudo (Pakash

et al, 2003; Hewitt et al, 2004; Han et al, 2008; Cruz et al, 2010), até o momento nenhum foi validado (Bellomo et al, 2012). Em decorrência desta diversidade de definições o Acute Dialysis Quality Initiative criou os critérios de RIFLE, que combina graus de severidade baseando-se nas mudanças da creatinina sérica e no volume urinário, classificando a LRA em R (risco), I (injuria), F (falência) e duas classes de desfechos que são: L (perda renal) e E (doença renal em estágio terminal). Os 3 graus de severidade R, I e F são definidos em mudanças na creatinina sérica ou no volume urinário, e os dois critérios de desfechos L e E são definidos pela duração da perda de função renal (ANEXO A). Esse critério vem sendo amplamente usado e validado (Hoste et al, 2005; Abosaif et al, 2005; Kellum, 2008; KDIGO, 2012).

## 1.2 ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A etiologia mais comum de LRA nas UTIs, correspondendo em até 80% dos casos, é àquela secundária a algum fator pré-renal como: hipotensão severa decorrente de sepse, falência cardíaca ou hipovolemia severa (Piccini et al, 2001; Esson et al, 2002; Komisaroff et al, 2007; Bellomo et al, 2012; Seija et al, 2012). O choque séptico é responsável por aproximadamente 47% dos casos com uma mortalidade de 60,3% (Uchino et al, 2005; Venkataraman, 2008). Este tipo de lesão torna os rins expostos a uma isquemia prolongada seguida de reperfusão. Estudos em modelos animais de isquemia mostram que muitas vias são provavelmente implicadas no mecanismo de injuria orgânica, que não só o fator hemodinâmico (Lemeire et al 2005; Kellum, 2008; Wan et al, 2008 Lemeire et al, 2008; Benes et al, 2001; Quoilin et al, 2014). O sistema de coagulação é localmente ativado (Thuillier et al, 2010), ocorre infiltração por leucócitos nos rins (Versteilein et al, 2011), lesão endotelial (Kwon et al, 2009) e expressão de moléculas de adesão (Kato et al, 2009). Diferentes citocinas pro-inflamatórias são secretadas e (Thurman, 2007), receptores Toll Like são expressos (Kato et al, 2009), vias de vasoconstricção renal são ativadas (Brener, 2004) e apoptose é induzida (Saikumar et al 2003). Mudanças também ocorrem nos túbulos renais com perda da polaridade das células (Zuk et al, 1998) e perda de adesão à membrana basal tubular (Lameire et al, 2005).

### 1.2.1 Papel do Estresse Oxidativo

Espécies ativas de oxigênio (EAO) têm sido implicadas como um importante fator na lesão das células tubulares na LRA (Quoilin et al,

2014). EAO tem numerosos efeitos deletérios nas células incluindo peroxidação de lipídeos, oxidação de proteínas celulares e danos ao DNA. O estresse oxidativo leva a uma precoce perda da integridade das membranas plasmáticas e mitocondrial causando perda da função celular, necrose e apoptose (Quoilin et al, 2014). Neste sentido, níveis de EAO são mais elevados em pacientes criticamente doentes com LRA, quando comparados com pacientes criticamente doentes sem LRA (Himmelfarb et al, 2004). Três EAO têm sido implicados como mais importantes na lesão renal: o radical hidroxil (OH-), peroxinitrito (ONOO-) e o ácido hipocloroso (HOCl). O radical hidroxil é formado a partir do superóxido, através de uma reação catalizada por uma família de enzimas conhecidas como superóxido dismutases. O superóxido é dismutado em peróxido de hidrogênio que é transformado em radical hidroxil através das reações de Haber - Weiss e Fenton e esta ocorre na presença de ferro. Embora os efeitos tóxicos do ferro sejam geralmente relacionados à produção de radical hidroxil, há também evidências que o ferro por si só age como um oxidante por ser convertido a complexos ferro-oxigênio como o ferril e perferril (Brener, 2004). Radicais livres derivados das reações com o íon ferro são considerados importantes causas de lesão renal e são capazes de agravar o dano tubular existente (Haase et al, 2010). A administração de ferro intravenoso em pacientes com disfunção renal crônica, em tratamento conservador ou em diálise leva a um aumento nos níveis de marcadores de estresse oxidativo (Agarwal et al, 2004). Este aumento do estresse oxidativo com a administração do ferro endovenoso, esta associado com proteinuria transitória e dano tubular agudo nestes pacientes. (Agarwal et al, 2004)

Duas linhas de evidências sugerem o papel do estresse oxidativo na lesão renal isquêmica: primeiro, marcadores celulares de geração de EAO e de peroxidação de lipídeos tem sido detectados durante as lesões de isquemia-reperfusão. Segundo, intervenções usando “scavengers” de EAO (superóxido dismutase, catalase, inibidores da xantina oxidase, scavengers do radical hydroxil, agentes que se ligam ao ferro e N-acetilcisteina - NAC) depois de lesão renal isquêmica tem demonstrado serem protetores em diferentes modelos (Dimari et al, 1997; Heyman et al, 2003, Santana – Santos et al, 2014; Fraga et al, 2012).

### **1.2.2 Papel da inflamação**

A inflamação é um importante componente da LRA. As lesões por isquemia e reperfusão levam a síntese renal de citocinas pró inflamatórias, infiltração de leucócitos nos rins, ativação do sistema

complemento e superexpressão de moléculas de adesão vascular (Brener, 2004). Nas lesões por isquemia reperfusão a resposta inflamatória resulta numa lesão e ativação endotelial aumentando a adesão célula endotelial - leucócito, aprisionamento de leucócitos e o comprometimento do fluxo sanguíneo microvascular. Esta maior interação leucócito-célula endotelial, se dá através de várias moléculas que incluem integrinas, seletinas e imunoglobulinas. (Bonventre e Ana, 2004)

Além dos leucócitos e das células endoteliais o epitélio tubular lesado também gera mediadores que potencializam a inflamação, incluindo citocinas pró inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa (TNF  $\alpha$ ), interleucina seis (IL-6), interleucina 1 beta (IL-1  $\beta$ ), interleucina oito (IL-8), fator de crescimento transformador beta (TGF  $\beta$ ). (Sharfuddin e Molitoris, 2011) Estes mediadores inflamatórios são responsáveis pela expressão de moléculas de adesão e ativação de leucócitos. A exposição dos leucócitos à citocinas reduz sua deformidade o que acaba por fazer um sequestro destes, que gerarão mais EAO aumentando o processo inflamatório. (Sharfuddin e Molitoris, 2011). Os neutrófilos são as primeiras células a acumular no local da lesão isquêmica, entretanto estudos mostram que bloquear a função ou depletar estes neutrófilos, leva apenas a uma parcial proteção contra a lesão. (Burne –Taney e Rabb, 2003) A complexa interação entre células epiteliais, células endoteliais, neutrófilos, mediadores inflamatórios e citocinas resultam em uma injúria persistente, com manutenção da hipoxia e da inflamação durante a lesão por isquemia e reperfusão. (Sharfuddin e Molitoris, 2011)

A LRA é também um deflagrador de outras lesões orgânicas, também chamado de *cross-talk*, através de mecanismos ainda desconhecidos, mas em parte secundário a inflamação sistêmica, ativação de vias pró apoptóticas, aumento do tráfico de leucócitos e expressão desregulada de canais (Grams e Rabb, 2012). Doenças graves de várias etiologias são acompanhadas de uma resposta inflamatória sistêmica. O centro deste processo é a ativação de uma potente cascata de mediadores inflamatórios na circulação sistêmica como TNF  $\alpha$ , IL-1 beta e IL-6. Esta reação é seguida por uma resposta anti-inflamatória compensatória, quando citocinas como IL-10 são liberadas na circulação. Em situações clínicas como uremia e sepse, ocorre uma desregulação com ativação simultânea de ambos mediadores pró e anti-inflamatórios (Simmons et al, 2004) que tem sido implicadas no mecanismo de disfunção orgânica múltipla.

### 1.3 ANTIOXIDANTES E LRA

A NAC é bem conhecida como precursora artificial de glutationa e é utilizada clinicamente como um fármaco mucolítico e no tratamento da intoxicação por paracetamol, com poucos efeitos adversos. NAC é um *scavanger* de peróxido de hidrogênio, ácido hipocloroso e radical hidroxil e por essas ações inibe a liberação de TNF- $\alpha$ , a ativação de citocinas pró inflamatórias e apoptose celular. Além disto, a NAC tem sido estudada na prevenção da nefropatia induzida por contraste com resultados favoráveis (Tepel et al, 2000; Diaz et al, 2002; Miner et al, 2004; Kelly et al, 2008). NAC também mostrou benefício na amenização de LRA isquêmica, e mostrou diminuição dos níveis de estresse oxidativo e inflamação em órgãos importantes e na disfunção endotelial em modelos animais (Dimari et al, 1997; Ritter et al, 2004; Lameire, 2005). Em estudo com humanos apresentando choque séptico mostrou-se uma redução no grau de falência de órgãos com o tratamento com NAC (Ortolani et al, 2000).

Outros estudos têm demonstrado que o uso de NAC em pacientes com sepse pode piorar as disfunções orgânicas principalmente a função cardiovascular e acredita – se que isto ocorra em virtude do deficiente metabolismo da NAC na célula endotelial levando ao aumento na geração de óxido nítrico tornando a NAC um pró-oxidante (Spaden et al, 2005). Níveis séricos de nitrito foram encontrados em maiores quantidades no plasma de pacientes com choque séptico que receberam NAC quando comparados com placebo (Peake et al, 1996; Spaden et al, 2005). Um estudo em modelo de sepse animal mostrou que baixas doses de NAC é altamente eficaz contra toxicidade por LPS, entretanto NAC em altas doses aumenta o estresse oxidativo e a toxicidade por LPS, provavelmente em decorrência de sua capacidade de reduzir o ferro a sua forma cataliticamente ativa, favorecendo a reação de Fenton (Sprong et al, 1998).

A Deferoxamina (DFX) é um quelante de ferro empregado com segurança no tratamento de várias doenças hematológicas. Experimentalmente, já foi citada em alguns estudos, como um fármaco que diminuiu o dano oxidativo, melhorando mortalidade em modelos animal de sepse (Vulcano et al, 2000; Ritter et al, 2006). A adição de DFX a NAC reduziu as consequências de peritonite em ratos, diminuindo o estresse oxidativo e limitando a infiltração de neutrófilos e a disfunção mitocondrial provavelmente em decorrência da diminuição da produção de radicais hidroxil a partir do peróxido de hidrogênio e do ferro via reação de Fenton (Ritter et al, 2004; 2006). Recente estudo,

mostrou que a administração da associação de NAC com DFX em pacientes criticamente doentes, que apresentavam hipotensão ou usavam vasopressores, melhorou os parâmetros de estresse oxidativo, quando comparado com grupo placebo, além de os pacientes do grupo controle apresentarem menores níveis de creatinina ao final do estudo, evidenciando possivelmente um menor grau de lesão renal que pode estar relacionada a uma recuperação mais precoce (Fraga et al, 2012).

Devido à grande morbidade e mortalidade relacionada à LRA independentemente de sua gravidade, estratégias para preservar a função renal, prevenir a morte, as complicações da LRA e a necessidade de diálise crônica, são importantes e devem ser realizadas com o mínimo de efeitos adversos. Devido às evidências existentes de um possível efeito pró-oxidante da NAC quando na presença de ferro, de evidências em modelos animais da associação de DFX com NAC na diminuição do estresse oxidativo e de evidências de estudos em humanos na diminuição dos parâmetros de estresse oxidativo, que está diretamente relacionado com as lesões de isquemia renal, temos como hipótese que o uso da combinação destes antioxidantes pode diminuir o grau de lesão renal aguda em pacientes criticamente enfermos que apresentam hipotensão.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito do tratamento com NAC + DFX sobre a ocorrência de LRA em pacientes criticamente doentes que apresentarem hipotensão.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o efeito do tratamento com NAC + DFX sobre desfechos clínicos relevantes (mortalidade em UTI e hospitalar, necessidade de terapia de substituição renal (TRS), tempo de internação em UTI e no hospital, níveis de creatinina na alta hospitalar) em pacientes criticamente doentes que apresentarem hipotensão;
- Avaliar o efeito do tratamento com NAC + DFX sobre as medidas de TBARS e proteínas carboniladas pacientes criticamente doentes que apresentarem hipotensão arterial e sua relação com a disfunção renal;
- Avaliar o efeito do tratamento com NAC + DFX sobre os níveis de citocinas (IL 6, IL 8 e IL 10) em pacientes criticamente doentes que apresentarem hipotensão arterial e sua relação com a disfunção renal.

### 3 MÉTODOS

Foi realizado um estudo randomizado, duplo cego e placebo controlado. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital São José e todos os pacientes, ou seus responsáveis legais assinaram termos de compromisso livre e esclarecido antes de sua inclusão no estudo (ANEXO C). O estudo foi registrado no Clinicaltrials.gov sob o número NCT00870883.

#### 3.1 PACIENTES

Entre fevereiro de 2012 e maio de 2015, diariamente foram avaliados todos os pacientes admitidos em uma UTI geral de um hospital terciário. Foram incluídos pacientes que apresentavam hipotensão mantida por no mínimo trinta minutos, caracterizada como pressão arterial média menor que 60 mmHg, mesmo após ressuscitação volêmica adequada ou que necessitavam do uso de fármacos vasoativos (dopamina em dose maior que 5  $\mu$ g/kg/min ou norepinefrina ou epinefrina em qualquer concentração; inotrópicos como dobutamina não eram incluídos) em até no máximo nas 12h anteriores a sua inclusão da entrada no estudo.

Foram excluídos do estudo pacientes menores de 18 anos, participantes de outros estudos, história de alergia a alguma das medicações, portadores de neoplasias malignas, portadores de HIV, pacientes que haviam apresentado hipotensão arterial em até 48h antes de entrarem no estudo, pacientes com lesão renal necessitando de terapia renal substitutiva, pacientes com creatinina sérica superior a 3,5 mg/dl, pacientes que necessitassem de exames de imagem com uso de contrastes endovenosos nos últimos 7 dias, gestantes ou lactantes, pacientes que haviam feito uso de circulação extracorpórea até 48 h antes e pacientes que estavam fazendo uso de alguma das duas medicações por outras indicações.

Os pacientes admitidos no estudo foram randomizados por uma enfermeira através de randomização simples pelo software *on line* <<http://graphpad.com/quickcalcs/randomize1/>> para receberem NAC e DFX ou placebo. A primeira dose de NAC e DFX era dada em até no máximo 12 h da inclusão no estudo. A dose de NAC foi de 50 mg/Kg por 4 h seguido de 100 mg/kg/dia por 48 h diluído em soro glicosado a 5%. DFX foi administrada em dose única de 1000 mg diluída em soro glicosado a 5% numa velocidade de 15 mg/kg/h. Pacientes do grupo placebo receberam infusão de soro glicosado 5% nos mesmos volumes e em recipientes idênticos ao infundidos aos pacientes do grupo tratado.

As medicações ou o placebo eram preparados pela enfermeira responsável pela randomização e a alocação dos grupos era somente conhecida por ela.

Após a inclusão no estudo foram coletados os dados demográficos e clínicos, através de uma ficha de coleta de dados (ANEXO B), que incluíam creatinina inicial (que foi considerada a mais recente antes da inclusão no estudo), doenças pré-existentes, APACHE II, SOFA do dia da admissão no estudo e diariamente enquanto os pacientes permaneciam na UTI, e a creatinina final (que foi considerada a última creatinina dosada durante a internação). Para análise do critério de RIFLE foi considerado o pior parâmetro do dia para a classificação, sendo coletado diariamente o volume urinário a cada 2h, e a creatinina sérica.

### 3.2 DESFECHOS

Foi considerado o desfecho primário o desenvolvimento de LRA de acordo com os critérios de RIFLE. Para tanto a variável foi dicotomizada agrupando pacientes sem pontuação ou com pontuação compatível com R e pacientes com pontuação compatível com I e F. Os desfechos secundários foram a recuperação da função renal, considerando – se a creatinina final, mortalidade hospitalar, necessidade de TRS, tempo de internação na UTI e no hospital.

Além destes desfechos clínicos sangue dos pacientes foi coletado para análise de parâmetros de estresse oxidativo e inflamação. O sangue foi coletado no momento da inclusão no estudo, 24h, 48h e 72h após. Como parâmetros de inflamação foram avaliados os níveis de IL-6, IL-10 e IL-8 através da técnica de ELISA através de um kit comercial (R&D Systems, Minneapolis, MN). Para medida de parâmetros de estresse oxidativo foram medidos os níveis das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e proteínas carboniladas. TBARS foram determinadas a partir do método descrito por Winterbourn e colaboradores em 1985. Brevemente durante uma reação ácida aquecida o ácido tricloroacético 10% e o ácido tiobarbitúrico reagem com a amostra e após os níveis de TBARS foram determinados em 535 nm por especrofotometria (Winterbourn et al, 1985). O dano oxidativo em proteínas foi determinado pela medida de grupos carbonil conforme técnica já descrita (Levine et al, 1994). Brevemente, as amostras obtidas foram precipitadas e as proteínas dissolvidas com dinitrofenilidrazina. Os grupamentos carbonil foram medidos em especrofotometro em 370nm.

### 3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

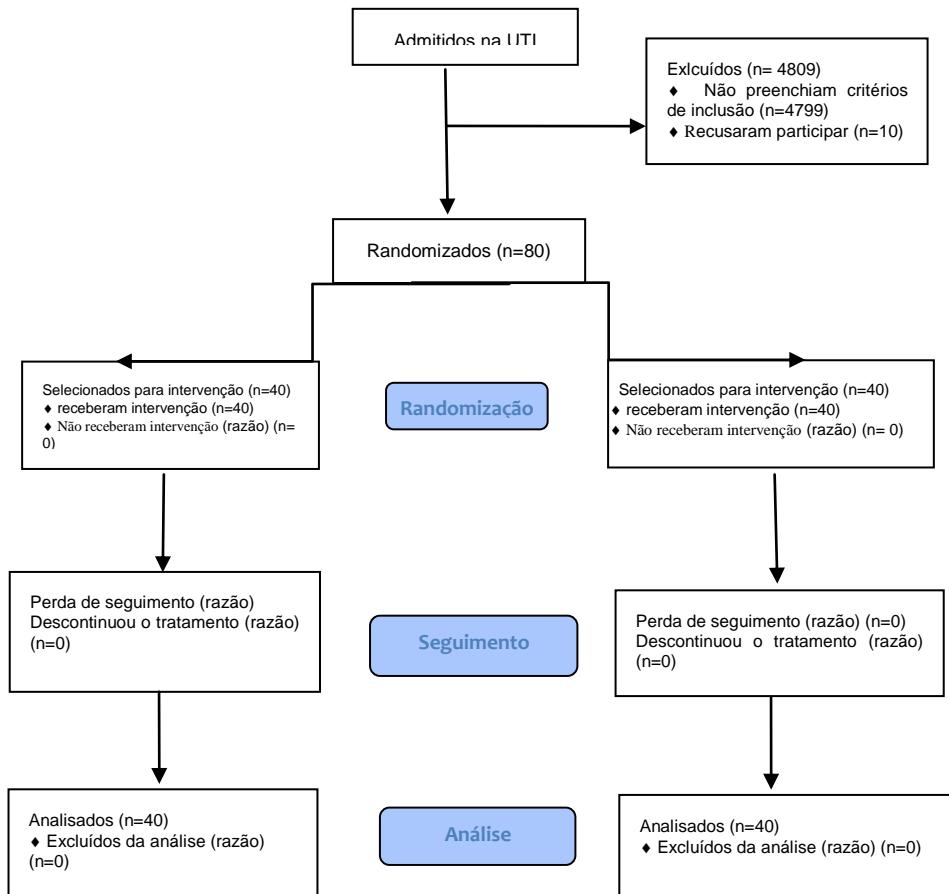
Para o cálculo do tamanho de amostra, esperando 60% de disfunção renal no grupo controle, e uma redução relativa de 50% no grupo tratado calcula-se 40 pacientes em cada grupo para alfa de 0,05 e poder de 80.

Nossa análise primária foi baseada no princípio de intenção de tratar. Nesse sentido todos os pacientes foram analisados de acordo com a alocação original em cada grupo, independente de o paciente ter ou não recebido o tratamento por completo. As comparações dos desfechos categóricos foram feitas com o teste de qui-quadrado e apresentadas como risco relativo e intervalo de confiança 95%. Os desfechos contínuos são apresentadas na forma de mediana (intervalo interquartil) e comparados com o teste U de Mann-Whitney Rank-sum. A análise da evolução temporal dos biomarcadores plasmáticos em relação aos grupos de tratamento foi realizada por ANOVA fatorial. Para análise dos desfechos categóricos um modelo de regressão binária incluiu além do grupo de tratamento, idade, SOFA do dia da inclusão e a presença de sepse. Os resultados da multivariada são expressos em razões de chance e respectivos intervalos de confiança de 95%. A avaliação da discriminação dos modelos foi feita através do cálculo da área sobre a curva ROC (receiver operating characteristic curve). A calibração foi avaliada com o teste do goodness-of-fit de Hosmer-Lemeshow. Em todas as análises, foi adotado como nível para significância estatística um p-valor < 0,05 bicaudado.

## 4 RESULTADOS

Foram admitidos na UTI neste período, 4889 pacientes. Destes apenas 80 foram randomizados, 4809 foram excluídos pois não preenchiam os critérios de inclusão e 10 pacientes recusaram - se a participar. Dos 80 pacientes, 40 pacientes foram randomizados para receberem NAC e DFX e 40 pacientes foram randomizados para receber placebo. Nenhum paciente abandonou ou deixou de ser seguido no estudo (Figura 1). Não foram observados efeitos adversos durante o estudo.

**Figura 1 - Fluxograma de seleção de pacientes**



Fonte: Elaborada pelo autor.

Nas medidas basais os dois grupos eram similares em relação aos dados demográficos, a presença de doenças pré-existentes, a causa da admissão, a presença de sepse, índices APACHE II, SOFA e creatinina na admissão (Tabela 1).

**Tabela 1 - Características dos pacientes**

Características	Placebo (n=40)	NAC + DFX (n=40)
Idade ( anos)	$56 \pm 14$	$51 \pm 16$
Sexo masculino – n (%)	23 (57)	20 (50)
Diabetes – n (%)	6 (15)	13 (32)
Insuficiencia Cardíaca – n (%)	9 (22)	4 (10)
Admissão clinica – n (%)	23 (57)	22 (55)
Sepse na admissão – n (%)	15 (37)	14 (35)
Choque Cardiogenico – n (%)	10 (25)	9 (22)
Trauma – n (%)	6 (15)	7 (17)
Escore APACHE II	$19 \pm 7$	$20 \pm 7$
Escore SOFA D1	$9.4 \pm 4$	$9.3 \pm 3.7$
Creatinina na admissão	$1.0 \pm 0.59$	$1.2 \pm 1.7$

NAC + DFX = N-acetilcisteina mais deferoxamina

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

SOFA = Sequential organ failure assessment

Fonte: Tabela elaborada pelo autor.

Na análise do desfecho primário, observamos uma redução significativa na ocorrência de LRA (RIFLE I + F) entre os grupos, na análise univariada (Tabela 2), e este efeito é mantido na regressão (Tabela 2). Entretanto, não observamos diferença na necessidade de TRS, na mortalidade em UTI e hospitalar e no tempo de internação na UTI e hospitalar (Tabela 2 e Tabela 3). Além disto observamos um nível plasmático significativamente menor de creatinina na alta hospitalar nos pacientes randomizados para uso de NAC + DFX (Tabela 3).

**Tabela 2 – Desfechos dicotômicos**

Desfecho	Placebo (n=40)	NAC + DFX (n=40)	Risco Relativo Não Ajustado (95% IC)	Risco Relativo Ajustado (95% IC)
Escore RIFLE (I + F) n (%)	24 (60)	15 (37)	0,4 (0,16 – 0,98)	0,35 (0,13 – 0,93)
TRS - n (%)	6 (15)	6 (15)	1,0 (0,29 – 3,4)	1,1 (0,3 – 4,2)
Mortalidade UTI n (%)	21 (52)	23 (57)	0,8 (0,33 – 1,97)	0,62 (0,22 – 1,7)
Mortalidade hospitalar n (%)	23 (57)	24 (60)	0,9 (0,37 – 2,19)	0,7 (0,26 – 1,9)

RIFLE – Risco, Lesão, Falencia, L Perda da função renal, Dença renal em estágio final

TRS – terapia de substituição renal

IC – intervalo de confiança

Fonte: Tabela elaborada pelo autor.

**Tabela 3 – Desfechos contínuos**

Desfecho	Placebo (n=40)	NAC + DFX (n=40)	Valor de p
Tempo internação UTI, dias Mediana (IQ)	5 (2 – 10)	6 (4 - 12)	0,09
Tempo internação hospital, dias Mediana (IQ)	10 (6-22)	12 (7-18)	0,58
Creatinina alta, mg/dl Mediana (IQ)	1,1 (0,6 – 1,8)	0,7 (0,5 – 1,2)	0,05
SOFA D3 Mediana (IQ)	9 (4 – 14)	6,5 (5 – 10)	0,28

SOFA = Sequential organ failure assessment

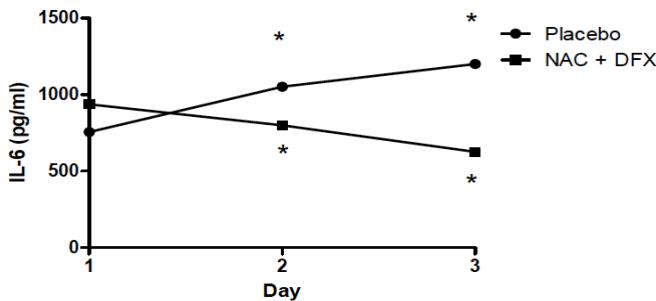
Fonte: Tabela elaborada pelo autor.

Determinamos valores de diferentes biomarcadores plasmáticos (Figura 2A – E).

Os níveis de IL-6 apresentaram aumento significativo nos dois primeiros dias de internação na UTI no grupo placebo, quando comparado com níveis basais do primeiro dia de tratamento. Entretanto os pacientes randomizados para o grupo antioxidante apresentaram uma

progressiva redução nos níveis desta citocina em relação aos níveis basais do primeiro dia de tratamento (Figura 2).

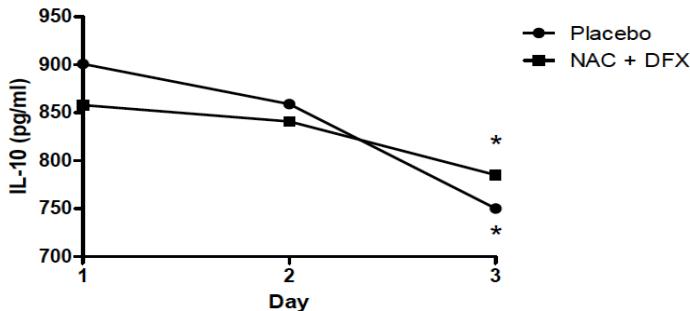
**Figura 2 - Gráfico A: Diferença nos níveis séricos de IL6 entre os dias 1, 2 e 3 e entre o grupo placebo e o grupo tratado**



\*diferença significativa em relação ao 1º dia de tratamento

Os níveis de IL-10 apresentaram uma redução progressiva e significativa nos dois grupos em relação aos níveis basais do primeiro dia de tratamento (Figura 3).

**Figura 3 - Gráfico B: Diferença nos níveis séricos de IL10 entre os dias 1, 2 e 3 e entre o grupo placebo e o grupo tratado**

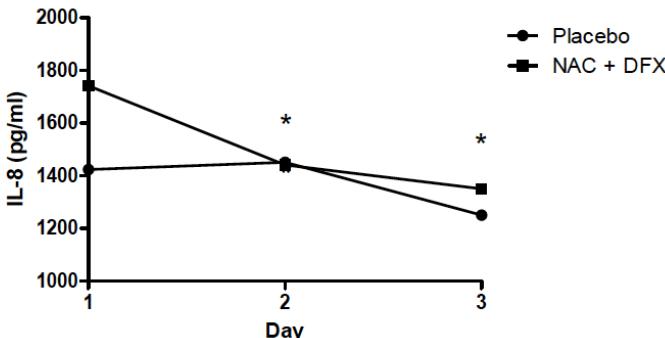


\*diferença significativa em relação ao 1º dia de tratamento

Os níveis de IL-8 foram mantidos estáveis durante os três primeiros dias no grupo placebo, enquanto uma redução significativa em relação

aos níveis basais do primeiro dia foi observada no grupo tratado (Figura 4).

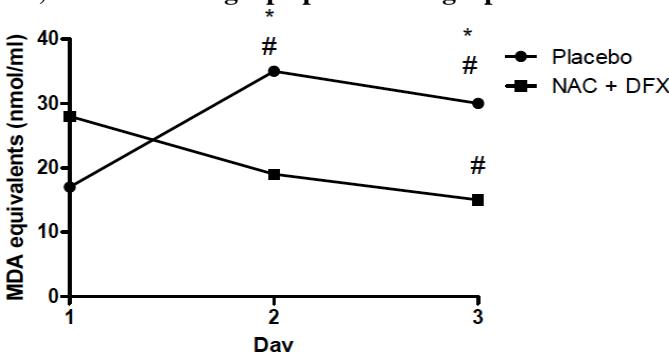
**Figura 4 - Gráfico C: Diferença nos níveis séricos de IL8 entre os dias 1, 2 e 3 e entre o grupo placebo e o grupo tratado**



\*diferença significativa em relação ao 1º dia de tratamento

Entre os marcadores de dano oxidativo, foi observado redução significativa nos níveis de TBARS, em relação aos níveis basais do primeiro dia de tratamento. Também observamos níveis significativamente menores de TBARS no grupo tratado, quando comparado com o grupo placebo nos segundo e terceiro dia de tratamento (Figura 5).

**Figura 5 - Gráfico D: Diferença nos níveis séricos de MDA entre os dias 1, 2 e 3 e entre o grupo placebo e o grupo tratado**

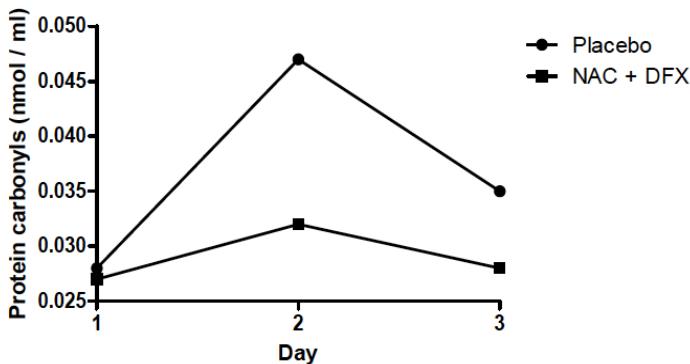


\*diferença significativa em relação ao 1º dia de tratamento

# diferença significativa entre os grupos

Não observamos diferença significativa nos níveis de proteínas carboniladas nos pacientes tratados com NAC + DFX, em relação aos dias de tratamento e ao grupo controle (Figura 6).

**Figura 6 - Gráfico E: Diferença nos níveis séricos de proteínas carboniladas entre os dias 1, 2 e 3 entre o grupo placebo e o grupo tratado**



## 5 DISCUSSÃO

Este estudo evidenciou que a associação de dois fármacos, NAC e DFX se mostrou eficaz na diminuição da ocorrência de LRA em pacientes criticamente doentes com instabilidade hemodinâmica, além de melhorar os níveis de creatinina da alta hospitalar. Entretanto, isto não foi associado a melhora de sobrevida, necessidade de TSR, tempo de internação hospitalar e na UTI. Além disto, estudo evidenciou que o tratamento é eficaz na diminuição dos níveis sistêmicos de TBARS, IL-6 e IL-8 no segundo e terceiro dia após início do tratamento.

As EAO são implicadas como importantes efetores da lesão de células tubulares renais em lesões por isquemia. Estudos tem evidenciado aumento nos níveis de parâmetros de estresse oxidativo no sangue de pacientes criticamente doentes com LRA quando comparados a pacientes sem LRA (Himmelfarb et al, 2004) As EAO apresentam efeitos deletérios nas células incluindo peroxidação de lipídeos, oxidação de proteínas celulares e danos ao DNA (Kanellis et al, 2000; Vijayan et al, 2001; Brener 2004). A exposição a maiores ou menores quantidades de espécies reativas causam necrose, apoptose celular e lesão subletal respectivamente. Os mecanismos pelos quais as espécies reativas causam apoptose são distintos dos mecanismos que levam a necrose. O estresse oxidativo leva a necrose por lesão direta nas membranas plasmáticas e mitocondriais, enquanto a exposição a menores quantidades de EAO causa apoptose indiretamente por ativar uma variedade de sinais proapoptóticos como kinases e transcrição de fatores como NFkB e AP 1 (Sem et al, 1996; Fleury et al, 2001; Brener, 2004).

Estudos também têm demonstrado que a LRA é associada com inflamação intrarenal que causa piora e prolongação do tempo de lesão nas células endoteliais e epiteliais (Rabb et al, 1997; Brenner, 2004; Sharfuddin e Ana, 2011). No nosso estudo evidenciamos uma diminuição significativa nos níveis de IL-6 e IL-8 após o tratamento. Outros estudos tem evidenciado que em pacientes criticamente doentes com LRA o aumento de citocinas anti e pró inflamatórias são associadas com aumento do risco de morte e que, este aumento de citocinas é independente da presença ou não de sepse ( Simmons et al, 2004) Durante a isquemia renal ocorrem eventos que vão mediar a resposta inflamatória como um aumento na expressão de citocinas pró inflamatórias como TNF  $\alpha$ , interferon gama, fator estimulador de colônias de macrófagos, IL1, IL2 e IL18, bem como quimiocinas como a proteína inflamatória do macrófago 2 (MIP2) e proteína quimiotática

de monócitos 1(MCP1). Além disso, moléculas de adesão como a molécula de adesão intracelular 1(ICAM 1), P seletina a E seletina são expressas e ativadas (Takada et al, 1997; Rabb et al, 1997, Brenner, 2004). Essas citocinas são responsáveis pela produção de mediadores vasoativos como endotelina-1, leucotrienos, tromboxano e fator ativador plaquetário (PAF) que mediam a vasoconstricção além de promover a inflamação (Espinosa et al, 1996; Brenner, 2004). Esses eventos causam adesão de leucócitos e células endoteliais, migração dos leucócitos para o interstício onde ativados podem causar lesão endotelial e de células epiteliais tubulares, pela produção de vários oxidantes como superóxido e óxido nítrico (Eiserich et al, 1998).

NAC é um composto contendo grupamento tiol com efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e microcirculatórios. Age como antioxidante diretamente por ser um “scavenger” de EAO. Seu efeito anti-inflamatório ocorre por inibir a quimiotaxia, a ativação e agregação de leucócitos, bem como sua adesão a células endoteliais e também por atenuar a expressão de TNF- $\alpha$  e IL8. Pode também melhorar a microcirculação, pois tióis reduzidos são necessários para a expressão de óxido nítrico, um potente vasodilatador que tem sua produção diminuída pelas células endoteliais durante uma lesão por isquemia (Spaden et al, 2005). Estudos têm tentado demonstrar os benefícios da NAC na prevenção de LRA em diversas situações clínicas (Ortolany et al, 2000; Burns et al, 2005 Komisaroff et al, 2007). Burns et al em 2005 avaliaram a prevenção de LRA pela NAC em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio, sem evidenciar benefícios (Burns et al, 2005). Komisaroff et al avaliaram o uso de NAC para prevenir LRA em pacientes que apresentavam hipotensão sem mostrar nenhuma significância em relação ao grupo placebo (Komisaroff et al, 2007). Santos et al evidenciaram uma diminuição significativa na incidência de LRA em pacientes tratados com altas doses de NAC, quando usaram como parâmetros para LRA os níveis de “Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin” (NGAL), cistatina C e diurese (Santos et al, 2014). Os resultados mais promissores são encontrados com o uso de NAC para prevenção de nefropatia induzida pelo contraste (Kelly et al, 2008). Apesar da grande maioria dos estudos que avaliam o efeito renoprotetor da NAC não avaliarem seu efeito sobre o estresse oxidativo e o processo inflamatório diretamente nos rins, alguns estudos demonstram um aumento no estresse oxidativo e na mortalidade com o uso de doses elevadas de NAC para tratamento de sepse em modelo animal (Sprong et al, 1998). Esse aumento de estresse oxidativo e mortalidade está possivelmente relacionado a capacidade da NAC em

reduzir o ferro para sua forma cataliticamente ativa, favorecendo a reação de Fenton gerando com isto EAO como o radical hidroxil.

Vulcano et al, em 2000 demonstrou que o uso de DFX, um quelante de ferro usado com segurança no tratamento de várias doenças hematológicas, diminui a injuria oxidativa e a mortalidade em modelos animais de sepse (Vulcano et al, 2000). Outros estudos têm demonstrado que a associação de NAC e DFX diminui o estresse oxidativo, limita a infiltração de neutrófilos e a disfunção mitocondrial em modelos animais de sepse, e que esta associação é superior ao uso de NAC isolada (Ritter et al, 2004, 2006). Um estudo piloto de nosso grupo evidenciou diminuição de parâmetros de estresse oxidativo com a associação destes fármacos em pacientes criticamente doentes com instabilidade hemodinâmica, associado a uma diminuição dos níveis finais de creatinina (Fraga et al, 2012). Vários estudos tem evidenciado que uma quantidade alta de componentes celulares livres, entre eles a hemoglobina está presente no plasma de pacientes sépticos e de pacientes submetidos a circulação extracorpórea (Haase et al, 2009, Janz et al, 2015). O aumento de componentes celulares livres como a hemoglobina, com a exaustão de seus “scavanger”s, como transferrina e haptoglobina, resultam em várias consequências clínicas como aumento da resistência vascular, alteração da coagulação, disfunção plaquetária, lesão tubular renal e aumento da mortalidade (Haase et al, 2009; Janz et al, 2015). Por isto supõe-se que no rim as lesões sejam mediadas por uma *sideropatia* renal decorrente da toxicidade do ferro (Haase et al, 2009). Outro estudo evidenciou que o uso de drogas como paracetamol, que diminui os níveis séricos de hemoglobina livre no plasma em pacientes sépticos, diminuem os níveis séricos de creatinina provavelmente por diminuírem a peroxidação lipídica ligada a radicais livres ligados ao ferro em sua forma reduzida (Wong et al, 2015). A descoberta do NGAL, que é um importante transportador de ferro, também evidencia a importância do ferro na LRA, sendo que um estudo mostrou que a infusão de NGAL demonstrou proteção contra a injuria por isquemia e reperfusão renal. (; Mishra et al, 2004; Kaushal e Shah, 2014). Neste sentido, a administração de ferro endovenoso a pacientes com doença renal crônica para correção de anemia é associada a reações de oxiredução, que estão associadas a estresse oxidativo e progressão da doença (Agarwal et al, 2004). Agarwal et al, em 2004, ao analisarem a administração de NAC em pacientes recebendo ferro endovenoso, observaram diminuição de marcadores de estresse oxidativo sistêmico, entretanto não evidenciaram proteção ao dano tubular renal evidenciado através de proteinuria e enzimúria. Os autores sugerem que este efeito

possa ser decorrente do aumento no estresse oxidativo bem como um efeito direto do ferro na permeabilidade glomerular ou integridade tubular. Neste estudo usamos uma dose elevada de NAC, já usada com segurança em outros estudos (Spaden et al, 2005), associada a uma dose única de DFX, e observamos uma diminuição significativa nos níveis de TBARS, evidenciando a inibição do estresse oxidativo sistêmico, em pacientes criticamente doentes que fazem hipotensão. Observamos também uma diminuição significativa nos níveis de IL-6 e IL-8 o que nos sugere uma ação da associação destes fármacos no processo inflamatório sistêmico e talvez uma perspectiva na prevenção da inflamação no processo de LRA por isquemia.

Apesar de relatos de nefrotoxicidade com o uso de doses altas de DFX (Clajus et al, 2008), no nosso estudo usamos uma dose baixa e não observamos piora da função renal no grupo tratado. Estudos foram publicados mostrando prevenção de LRA por gentamicina com a associação de NAC e DFX (Petronilho et al, 2009), e que a associação também melhora parâmetros clínicos em modelos animais de síndrome nefrótica (Buculu et al, 2008). A quelação com ferro também se mostrou eficaz em modelos animais de nefropatias por pigmentos (Haase et al, 2010) Outros estudos tem evidenciado que a quelação de ferro com EDTA e deferiprone melhorou o clearance de creatinina de pacientes com doença renal crônica e diminuiu a proteinúria (Lin et al, 2003; Rajapurkar et al, 2013).

Acreditamos que estes fármacos associados tenham importantes efeitos na diminuição do dano renal nas lesões por isquemia e reperfusão, e que, este efeito se deva a uma diminuição do estresse oxidativo e da inflamação. Acreditamos também que a diminuição do dano renal provavelmente está associada a uma recuperação mais precoce, como evidenciado pelos menores níveis de creatinina na alta dos pacientes. Este efeito talvez se deva ao dano menos grave com menos necrose e apoptose celular, pois estudos mostram que células minimamente lesadas regeneram-se quando o fluxo sanguíneo é reestabelecido, enquanto células severamente lesadas, passam por um estágio de dediferenciação (Sharfuddin e Molitoris, 2011).

Algumas limitações devem ser levadas em conta quando interpretamos nossos resultados. Os níveis de inflamação e estresse oxidativo foram medidos sistematicamente sem no entanto avaliar diretamente no rim o nível de estresse oxidativo e inflamação. Talvez outros marcadores medidos diretamente no rim ou na urina poderiam nos mostrar o efeito protetor maior destas drogas na inflamação e estresse oxidativo e consequentemente na prevenção de lesão renal

aguda. Além disto, não utilizamos mais modernos e sensíveis marcadores de LRA como NGAL, Kidney Injury Molecule – 1 (KIM1), entretanto os mesmos ainda não são amplamente utilizados na prática clínica, sendo neste sentido a creatinina ainda marcador clinicamente útil e usado como referência nos critérios atualmente utilizados na definição de LRA. Nosso estudo foi realizado em apenas um centro, com número limitado de pacientes para ter poder para detectar diferenças em desfechos como mortalidade. Portanto, vieses relacionados ao centro não podem ser excluídos e os resultados apresentados para mortalidade devem ser analisados com limitação. Acreditamos que encontrar um tratamento profilático para LRA é um objetivo importante, pois a LRA aumenta custos, tempo de internação e morbimortalidade de pacientes criticamente doentes. Acreditamos que os antioxidantes NAC e DFX, possam ser uma alternativa de terapia adjacente no processo de prevenção de LRA.

## 6 CONCLUSÃO

A associação de NAC com DFX foi eficaz na diminuição da incidência de LRA em pacientes criticamente doentes que fazem hipotensão.

A associação de NAC com DFX foi eficaz na recuperação da função renal, avaliada por níveis menores de creatinina na alta hospitalar.

A associação de NAC e DFX foi eficaz na diminuição dos parâmetros de estresse oxidativo e inflamação em pacientes criticamente doentes que fazem hipotensão.

## REFERÊNCIAS

- Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, Russell J, El Nahas AM. The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. *American Journal of Kidney Diseases*. Sheffield. 2005;46(6):1038-48.
- Agarwal R, Vasavada N, Sachs GN, Chase S. Oxidative stress and renal injury with intravenous iron in patients with chronic kidney disease. *Kidney International*. 2004;65:2279-89.
- Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Critical Care*. 2008;12:R47.
- Bellomo R, Kellun JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet*. 2012;380:756-66.
- Benes J, Chvojka J, Sykora R, Radej J, Krouzecky A, Novak I, Matejovic M. Searching for mechanisms that matter in early septic acute kidney injury: an experimental study. *Critical Care*. 2011;15:R256.
- Bonventre JV, Zuk A. Ischemic acute renal failure: An inflammatory disease? *Kidney International*. 2004;66(2):480-5.
- Brener BM. The Kidney. In *Acute Renal Failure* (Brady HR, Clarkson MR, Lieberthal W, eds). Elsevier Philadelphia. 2004;1215-92.
- Buculu F, Oktenli C, Kenar L, Ocal R, Inal V, Yamanel L, Yaman H, Sanisoglu YS, Audin A. Efficacy of deferoxamine, N acetylcysteine and selenium treatments in rats with Adriamycin induced nephritic syndrome. *Journal of Nephrology*. 2008;21:576-83.
- Burne-Taney MJ, Rabb H. The role of adhesion molecules and T cells in ischemic renal injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003;12:85-90.
- Burns KEA, Chu MWA, Novick RJ, Fox SA, Gallo K, Martin CM, Stitt LW, Heidenheim AP, Myers ML, Moist L. Perioperative N acetylcysteine to prevent renal dysfunction in high risk patients undergoing CABG surgery. *JAMA*. 2005;294:342-50.
- Clajus C, Becker JU, Stichtenoth DO, Wortmann J, Schwarz A, Kielstein JT. Acute Kidney injury due to deferoxamine in a renal transplant patient. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008;23:1061-64.
- Cruz DN, Cal M, Garzotto F, Perazella M, Lentini P, Corradi V, Piccinni P, Ronco C. Plasma neutrophil gelatinase – associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Medicine*. 2010;36:444-51.
- Dennen P, Douglas IS, Aanderson R. Acute kidney injury in the intensive care unit: An update and primer for the intensivist. *Critical Care Medicine*. 2010;38:261-75.

- Diaz SL, Kosowsky B, Losordo D. Acetylcysteine to prevent angiography related renal tissue injury. *American Journal of Cardiology*. 2002;89:356-8.
- Dimari J, Megyesi J, Udvarhelyi N, Price P, Davis R, Safirstein R. N acetylcysteine ameliorates ischemic renal failure. *American Journal of Physiology*. 1997;272:292-8.
- Eiserich JP, Hristova M, Cross CE, Jones AD, Freeman BA, Halliwell B, Van Der Vliet A. Formation of nitric oxide derived inflammatory oxidants by myeloperoxidase in neutrophils. *Nature*. 1998;391:393-7.
- Espinosa G, López Farré A, Cernadas MR, Manzarbeitta F, Tan D, Digiuni E, Mosquera JR, Montón M, Millás I, Hernando L, Casado S, Caramelo C. Role of endothelin in the pathophysiology of renal ischemia – reperfusion in normal rabbits. *Kidney International*. 1996;50:776-82.
- Esson ML, Scherier RW. Diagnosis and treatment of acute tubular necrosis. *Annals of Internal Medicine*. 2002;137:744-52.
- Esteban A, Lorente JA. Role of peroxinitrite in sepsis induced acute kidney injury in an experimental model of sepsis in rats. *SHOCK*. 2012;38:403-10.
- Fleury C, Mignotte B, Vayssiére JL. Mitochondrial reactive oxygen species in cell death signaling. *Biochimie*. 2002;84:131-41.
- Fraga CM, Tomasi CD, Biffi D, Topanotti MF, Felisberto F, Vuolo F, Petronilho F, Dal-Pizzol F, Ritter C. The effects of N-acetylcysteine and deferoxamine on plasma cytokine and oxidative damage parameters in critically ill patients with prolonged hypotension: a randomized controlled trial. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(9):1365-72.
- Grams ME, Rabb H. The distant organ effects of acute kidney injury. *Kidney International*. 2012;81:942-8.
- Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. Novel biomarkers, oxidative stress and the role of labile iron toxicity in cardiopulmonary bypass associated acute kidney injury. *J Am College Cardiol*. 2010;19:2014-33.
- Han WK, Waikar SS, Johnson A, Betensky CL, Devarajan P, Bonventre JV. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney International*. 2008;73:863-9.
- Heise D; Rentsch K, Braeuer A, Friedrich M, Quintel M. Comparison of urinary neutrophil glucosaminidase – associated lipocalin, cystatin C, and alfa1 microglobulin for early detection of acute renal injury after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;1:38-43.
- Heyman SN, Goldfarb M; Shina A, Karmeli F, Rosen S. Nacetylcysteine ameliorates renal microcirculation: studies in rats. *Kidney International*. 2003;63:634-41.

- Hewitt SM, Dear J, Star RA. Discovery of protein biomarkers for renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1677-89.
- Himmelfarb J, Ikizler TA. Acute kidney injury: changing lexicography, definitions, and epidemiology. *Kidney International*. 2000;71:971-6.
- Himmelfarb J; Mcmonacle E, Freedman S, Klenzak J, Mcmenamin E, Le P, Pupin LB, Ikizler TAL. Oxidative stress is increased in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2449-56.
- Hobson CE, Yavas S, Segak MS, Schold JD, Tribble CG, Bihorac A. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation*. 2009;18:2444-53.
- Hoste EAJ, Clermont G, Kerstena, Venkataraman R; Angus DC; De Bacquer D; Kellum JA. Rifle criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Critical Care*. 2006;10:R73.
- Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataramen R, Angus DC; De Bacquer D; Kellum JA. Rifle criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Critical Care Medicine*. 2005;10(3):R73,1-10.
- Hoyt DB. CRRT in the area of cost containment: Is it justified? *American Journal of Kidney Disease*. 1997;30:102-4.
- Janz DR, Bastarache JA, Rice TW, Bernard GR, Warren MA, Wickersham N, Sills G, Oates JA, Roberts J; Ware LB. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Acetaminophen for the Reduction of Oxidative Injury in Severe Sepsis: The Acetaminophen for the Reduction of Oxidative Injury in Severe Sepsis Trial. *Critical Care Medicine*. 2015;43(3):534-41.
- Kanellis J, Mudge SJ, Fraser S, Katerelos M, Power DA. Redistribution of cytoplasmic VEGF to the basolateral aspect of renal tubular cells in ischemia – reperfusion injury. *Kidney International*. 2000;57:2445-56.
- Kato N, Yuzawa Y, Kosugi T, Hobo A, Sato W, Miwa Y, Sakamoto K, Matsuo S, Kadomatsu K. The E selectin ligand basigin/CD147 is responsible for neutrophil recruitment in renal ischemia/reperfusion. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(7):1565-76.
- Kaushal GP, Shah SV. Challenges and advances in the treatment of AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(5):877-83.
- Kdigo. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, Supl 2, 2012.
- Kellum JA. Acute kidney injury. *Critical Care Medicine*. 2008;36:141-5.

- Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Bernstein SJ, Carlos RC. Meta – analysis: Effectiveness of drugs for preventing contrast induced nephropathy. *Annals of Internal Medicine*. 2008;148:284-94.
- Komisarof JA, Gilkey GM, Peters DM, Koudelka CW, Meyer MM, Smith SM. N Acetylcysteine for patients with prolonged hypotension as prophylaxis for acute renal failure. *Critical Care Medicine*. 2007;35:435-41.
- Kwon O, Hongs M, Ramesh H. Diminished NO generation by injured endothelium and loss of macula densa nNOS may contribute to sustained acute kidney injury after ischemia – reperfusion. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;296:25-33.
- Lameire N. The pathophysiology of acute renal failure. *Critical Care Medicine*. 2005;21:197-210.
- Lameire N; Van Biesen W; Vanholder R. Acute kidney injury. *Lancet*. 2008;372:1863-1865.
- Liano F. Epidemiology of acute renal failure: A prospective, multicenter, community-based study. Madri Acute Renal Failure Study Group. *Kidney International*. 1996;50:811-8.
- Lin JL, Lin T, Hsu KH, Yu CC. Environmental lead exposure and progression of chronic renal diseases in patients without diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:277-86.
- Miner SE, Dzavik V, Nguyen-Ho Hison P, Richardson R, Mitchell J, Atchison D, Seidelen P, Daly P, Ross J, McLaughlin PR, Ing D, Lewycky P, Barolet A, Schwartz L. N acetylcysteine reduces contrast-associated nephropathy but not clinical events during long term follow-up. *American Heart Journal*. 2004;148:690-5.
- Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Yang J, Mitsnefes M, Barasch J, Devarajan P. Amelioration acute kidney injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:3073-82.
- Murugan R, Kellun JA. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol*. 2011;4:209-17.
- Ortolani O, Conti A, De Gaudio AR, Moraldi E, Cantini Q, Novelli G. The effect of glutathione and N acetylcysteine on lipoperoxidative damage in patients with early septic shock. *American journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000;161:1907-11.
- Ostermann M, Chang RW. Acute Kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Critical Care Medicine*. 2007;35:1837-43.
- Peake SL, Moran JL, Leppard PI. N acetylcysteine depresses cardiac performance in patients with septic shock. *Critical Care Medicine*. 1996;24:1302-10.

- Petronilho F, Constantno L, De Souza B, Reinke A, Martins MR, Fraga CM, Ritter C, Dal Pizzol F. Efficacy of the combination of N-acetylcysteine and desferrioxamine in the prevention and treatment of gentamicin-induced acute renal failure in male Wistar rats. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(7):2077-82.
- Piccini P, Carraro R, Ricci Z. Acute renal failure in the intensive care unit. Risk factors. *Contributions to Nephrology*, v.144, p.12-18, 2001.
- Prakash J, Sen D, Kumar NS, Tripathi LK, Saxena RK. Acute renal failure due to intrinsic renal disease: review of 1122 cases. *Ren Fail*. 2003;2:225-33.
- Quoilin C, Mouithys – Mickalad A, Lecart S, Fontaine-Aupart MP, Hoebeke M. evidence of oxidative stress and mitochondrial respiratory chain dysfunction in an in vitro model of sepsis – indeced kidney injury. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014;1837:1790-800.
- Rabb H, O'meara YM, Maderna P, Coleman, Brady HR. Leukocytes, cell adhesion molecules and ischemic acute renal failure. *Kidney International*. 1997;51:1462-68.
- Rajapurkar MM, Hegde U, Bhattacharya AL, Alam MG. Effect of deferiprone, an oral iron chelator, in diabetic and non-diabetic glomerular disease. *Toxicol Mech Methods*. 2013;23:5-10.
- Ritter C, Andrades ME, Reinke A, Barreto MS, Moreira JCF, Dal Pizzol F. Treatment with N acetylcysteine plus deferoxamine protects rats against oxidative stress and improves survival in sepsis. *Critical Care Medicine*. 2004;32:342-9.
- Ritter C, Cunha AA, Echer IC, Andrades M, Reinke A, Lucchiari N, Rocha J, Streck EL, Barreto SM, Moreira JCF, Dal Pizzol F. Effects of N-acetylcysteine plus deferoxamine in lipoolysaccharide – induced acute lung injury in the rat. *Critical Care Medicine*. 2006;34:471-7.
- Saikumar P, Venkatachalan MA. Role of apoptosis in hypoxic/ischemic damage in the kidney. *Semin Nephrol*. 2003;23(6):511-21.
- Santos SE, Gowdak LHW, Gaiotto FA, Puig LB, Hajjar LA, Zeferino SP, Drager LF, Shimizu MHM, Bortolotto LA, De Lima JJJG. High dose of N acetylcysteine prevents acute kidney injury in chronic kidney disease patients undergoing myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg*. 2014;97:1617-23.
- Sen CK, Packer L. Antioxidant and redox regulation of gene transcription. *The Journal of the Federation of American Societies of Experimental Biology*. 1996;10:709-20.
- Sharfuddin AA, Molitoris BA. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(4):189-200.

- Simmons EM, Himmelfarb J, Sezer MT, Chertow GM, Mehta RL, Paganini EP, Soroko S, Freedman S, Becker K, Spratt D, Shyr Y. Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure. *Kidney International*. 2004;65:1357-65.
- Spaden HD, Diltoer MW, Nguyen DN, Hendrickx I, Huyghens LP. Effects of N acetylcysteine on microalbuminuria and organ failure in acute severe sepsis. *CHEST*. 2005;127:1413-19.
- Sprong RC, Winkelhuyzen-Janssen AML, Aarsman CJM, Oirschot JFLM, Van Der Bruggen T, Van Asbeck BS. Low dose Nacetylcysteine protects rats against endotoxin mediated oxidative stress, but high dose increase mortality. *American Journal Respiratory, Critical Care Medicine*. 1998;157:1283-93.
- Takada M, Nadeau KC, Shaw GD, Marquette KA, Tilney NL. The cytokine adhesion molecule cascade on ischemia/reperfusion injury of the rat kidney: inhibition by a soluble P selectin ligand. *Journal of Clinical Investigation*. 1997;99:2682-90.
- Tepel M, Van Der Giet M, Schwaefeld C, Laufer U, Liermann D, ZIDEK W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal functions by acetylcysteine. *New England Journal Medicine*. 2000;343:180-4.
- Thurman JM. Triggers of inflammation after renal ischemia/reperfusion. *Clin Immunol*. 2007;123(1):7-13.
- Thuillier R, Favreau F, Celhay O, Macchi L, Milin S, Hauet T. Thrombin inhibition during kidney ischemia-reperfusion reduces chronic graft inflammation and tubular atrophy. *Transplantation*. 2010;90(6):612-21.
- Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Critical Care Medicine*. 2006;34:813-8.
- 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. Acute renal failure in critically ill patients. *JAMA*. 2005;294:813-8.
- Venkataraman R. Can we prevent acute Kidney injury? *Critical Care Medicine*. 2008;36:166-71.
- Versteilen AM, Blaauw N, Di Maggio F, Groeneveld AB, Sipkema P, Musters RJ, Tangelde GJ. Rho Kinase inhibition reduces early microvascular leucocyte accumulation in the rat kidney following ischemia – reperfusion injury: roles of nitric oxide and blood flow. *Nephron Exp Nephrol*. 2011;118(4):79-86.

- Vijayan A, Martin DR, Sadow JL, Kissane J, Miller SB. Hepatocyte growth factor inhibits apoptosis after ischemic renal injury in rats. *American Journal of Kidney Disease*. 2001;38:274-8.
- Vulcano M, Meiss RP, Isturiz MA. Deferoxamine reduces tissue injury and lethality in LPS-treated mice. *International Journal of Immunopharmacology*. 2000;22:635-44.
- Zuk A, Bonventre JV, Brown D, Matlin KS. Polarity, integrin, and extracellular matrix dynamics in the postischemic rat kidney. *Am J Physiol*. 1998;275:711-31.
- Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, Saotome T, May C, Bellomo R. Pathophysiology of septic acute kidney injury: What do we really know? *Critical Care Medicine*. 2008;36:s198-s203.

**ANEXO(S)**

**ANEXO A - Escore RIFLE**

R risco	Aumento da creatinina em 1,5x ou Diminuição da TFG > 25%	Vol U < 5ml /Kg/h em 6h
I injuria	Aumento da creatinina em > 2x ou Diminuição da TFG > 50%	Vol U < 5ml/Kg/h em 12h
F falência	Aumento da creatinina em 3x ou Diminuição da TFG >75%	Vol U < 3ml/Kg/h por 24 ou anuria por 12h
L perda	Perda completa da função renal por > 4 semanas	
ESRD	Doença renal em estágio terminal	

## **ANEXO B – Ficha de Coleta de Dados**

## **Ensaio clínico randomizado, duplo cego contra placebo para determinar eficácia do uso de N-acetilcisteína e deferoxamina no tratamento de pacientes criticamente enfermos com hipotensão**

## 1 – IDENTIFICAÇÃO E DADOS DEMOGRÁFICOS

Idade: ..... anos Sexo: M | F Peso: ..... kg Altura: ..... cm

Data Internação: Hospitalar: ..... / ..... / ..... / ..... / .....

Na UTI: |.....|.....| / |.....|.....| / |.....|.....|

## 2- COMORBIDADES

Insuficiência renal crônica [sim][não] creatinina inicial.....

Insuficiência renal crônica |sim|

Insuficiencia cardíaca |sim|não |sim|não

## DM SHIM OLTRAS·

### **3 – INTERNACÃO NA UTI**

**5 - INTERNAÇÃO NA UH**  
**5.1 - Tipos de internação:**

**Hipo:** | 1 | Medicina | 2 | Cirurgia eletiva | 3 | Cirurgia de urgência / emergência  
**Origem:** | 1 | Enfermaria/quarto | 2 | Emergência | 3 | Centro Cirúrgico | 4 |

Orange  
Outra

**Motivo da Internação:** | 1 | Monitoração pós-operatório | 2 | Sepsis

Motivo da Internação: | 1 | Monitoração pos-operatório | 2 | Sepsis  
| 3 | Insuficiência respiratória (exceto sepsis) | 4 | Choque (exceto sepsis)

| 5 | Insuficiencia respiratoria (excepto sepsis) | 4 | Choque (excepto sepsis) | 5 | Neurológico | 6 | Renal / metabólico | 7 | Rés RCP | 8 | Cardiovascular

| 5 | Neuológico | 6 | Renal / Metabólico | 7 | Fos FCR | 8 | Cardiovascular  
| 9 | Hepático | 10 | Hematológicas | 11 | Digestivo | 11 | Trauma | 12 | Outras

9 | Hepático | 10 | Hematológica | 11 | Digestivo | 11 | Trauma | 12 | Outras  
Escreva o diagnóstico da internação:

Escreva o diagnóstico da internação:

4 - TEMPO HIPOTENSÃO .....h.....min

### TEMPO DE INTENSÃO CAUSA DA HIPOTENSÃO

| 1 | hipovolemia | 2 | hemorragia | 3 | sepsis | 4 | medicações

1 | Impo  
5 | outras

#### **TEMPO ENTRE HIPOTENSÃO E INÍCIO DA INFUSÃO DAS DROGAS**

## TEMPO ENTRE

## 5. APACHE II VALOR $a+b+c=$

a)Variaveis fisiológicas	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura retal	>41	39 – 40,9		38,5- 8,9	36–38,4	34–35,9	32–33,9	30–31,9	<29,9
PAM	>160	130– 159	110- 129		70– 109		50 – 69		<49
FC	>180	140– 179	110 - 139		70 – 109		55 – 69	40 - 54	< 39
FR	>50	35 - 49		25 - 34	12 - 24	10 – 11	6 – 9		<5
Oxigenação Fio2>0,5 Fio2 < 0,5	>500	350 – 499	200 - 349		<200 >70	61 - 70		55 - 60	<55
Ph	>7,7	7,6 – 7,69		7,5- 7,59	7,33-7,49		7,25- 7,32	7,15- 7,24	<7,15
Na	>180	160 - 179	155- 159	150- 154	130-149		120- 129	111- 119	<110
K	>7	6 – 6,9		5,5- 5,9	3,5 – 5,4	3 – 3,4	2,5 – 2,9		< 2,5
Creatinina x2 se IRA	>3,5	2 – 3,4	1,5- 1,9		0,6 – 1,4		<0,6		
Ht	>60		50- 59,9	46- 49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Globulos brancos(/mm <sup>3</sup> )	>40		20- 39,9	15- 19,9	3 – 14,9		1 – 2,9		<1
Glasgow	15- valor	observad o							

**b)Pontuação para idade**

<b>&lt;44</b>	<b>0</b>
<b>45 – 54</b>	<b>2</b>
<b>55 – 64</b>	<b>3</b>
<b>65 – 74</b>	<b>5</b>
<b>&gt;75</b>	<b>6</b>

**c)Pontuação para doença cronica**  
se o paciente possui insuficiencia organica ou imunossuprimido

- A) para não cirurgico ou pós op de cirurgia de urgencia – 5 pontos  
B)Para pos op de cirurgia eletiva – 2 pontos

**6 - Anote os valores para os domínios do SOFA e do SOFA total (pontos)**

Sequential Organ Failure Assessment – SOFA (Ref. 47)

<b>Pontos</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Respiratório</b>					
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>400	301-400	201-300	101-200 com suporte ventilatório	≤ 100 com suporte ventilatório
<b>Coagulação</b>					
Plaquetas (x103/mm <sup>3</sup> )	>150	101-150	51-100	21-50	≤ 20
<b>Hepático</b>					
Bilirrubinas (mg/dL)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	≥12
<b>Cardiovascular *</b>					
Hipotensão	Sem Hipotensão	PAM < 70mmHg	Dopamina ≤ 5 ou Dobutamina (qualquer dose)	Dopamina > 5 ou Adrenalina ≤ 0,1 ou Noradrenalina ≤ 0,1	Dopamina > 15 ou Adrenalina > 0,1 ou Noradrenalina > 0,1
<b>Neurológico</b>					
Escala de Coma de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Renal</b>					
Creatinina (mg/dL) ou Débito Urinário	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 ou <500mL/dia	≥ 5,0 ou <200mL/dia

\* Drogas adrenérgicas administradas por um período maior do que 1 hora (doses em  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ )

SOFA	Cardiov	Respir	Hematol	Hepático	Neuro	Renal
Total						

## 7. ANOTE OS VALORES DA CREATININA E VOLUME URINARIO

	Creatinina mg/dl	Diurese 6 – 12	Diurese 12 – 18	Diurese 18 – 24	Diurese 24 – 6
<b>D1</b>					
<b>D2</b>					
<b>D3</b>					
<b>D4</b>					
<b>D5</b>					
<b>D6</b>					
<b>D7</b>					
<b>D8</b>					
<b>D9</b>					
<b>D10</b>					

## 8. Anote os valores do RIFLE e AKIN

### RIFLE

D1	R   1   F  2   L  3   E  4	D2	R   1   F  2   L  3   E  4
D3	R   1   F  2   L  3   E  4	D4	R   1   F  2   L  3   E  4
<b>D5</b>	<b>R   1   F  2   L  3   E  4 </b>	<b>D6</b>	<b>R   1   F  2   L  3   E  4 </b>
D7	R   1   F  2   L  3   E  4	D8	R   1   F  2   L  3   E  4
D9	R   1   F  2   L  3   E  4	<b>D10</b>	<b>R   1   F  2   L  3   E  4 </b>

## 9 – Evolução no CTI e no Hospital

Saída do CTI: Óbito: |sim||não| Alta: |sim||não| Data: : |....||....| / |....||....| / |....||....|  
 TEMPO INTERNAÇÃO UTI\_\_\_\_\_ dias Saída do Hospital: Óbito: |sim||não| Alta: |sim||não|  
 Data: : |....||....| / |....||....| / |....||....| TEMPO INTERNAÇÃO HOSPITAL\_\_\_\_\_ dias  
 Houve decisão para a limitação da terapêutica? |sim||não|  
 Data: : |....||....| / |....||....| / |....||....| Necessidade de TRS: |sim||não| Número de  
 sessões\_\_\_\_\_ **Creatinina final:** \_\_\_\_\_ mg/dL

## ANEXO C - Termos de Consentimentos

### TERMO CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA O PACIENTE

*Anexo 1 – Termo de Consentimento Pós-Informação (modelo 1 – para paciente)*

**Estudo – Incidência de IRA com uso de NAC e DFX em pacientes hipotensos na UTI**

**Responsáveis: Dra Cassiana Mazon Fraga, Dra Cristiane Ritter, Dr Felipe Dal Pizzol– Serviço de Medicina Intensiva**

Está sendo realizado no Serviço de Medicina Intensiva do Hospital São José um estudo para verificar a incidência de Insuficiência Renal Aguda e a produção de radicais livres em pacientes com doenças graves que fazem hipotensão arterial (queda da pressão), e tentar controlar isso com o uso de duas medicações antioxidantes (contra radicais livres) que são a N acetilcisteína (NAC) e a Deferoxamina(DFX).

A Insuficiência Renal Aguda ocorre com muita frequência nesses pacientes e a produção de radicais livres também aumenta muito durante estas situações, podendo causar mais lesão em todos os outros órgãos do organismo.

O objetivo deste trabalho experimental é determinar se o uso destes antioxidantes diminui a produção de radicais livres e a incidência de insuficiência renal aguda.

A NAC é usada frequentemente para tratar pacientes que apresentam infecções pulmonares para diminuir a quantidade de secreção que é produzida nos pulmões e também vem sendo muito usada para prevenir a insuficiência renal aguda nos pacientes que fazem exames que utilizam contraste como tomografias e cateterismos cardíacos. É uma medicação bastante segura que apresenta raríssimos efeitos colaterais.

A DFX é usada principalmente em pacientes que apresentam doenças onde a quantidade de ferro no organismo encontra – se em excesso, como em alguns tipos de anemia. Apresenta alguns efeitos colaterais como reações alérgicas que são raras e lesões em outros órgãos como pulmão, fígado e cérebro que são mais raras ainda.

Para participar deste estudo o paciente receberá NAC na dose de 50mg/Kg por 4h seguido de 100mg/Kg/dia por 2 dias e DFX numa dose

única de 1g, numa velocidade de infusão de 15mg/kg/h, ambos diluídos em soro glicosado a 5%. Não será necessário coleta de sangue extra do paciente para a dosagem destas substâncias, pois será usado o sangue que sobra das coletas feitas diariamente como rotina na UTI.

Mesmo que o (a) senhor (a) decida não participar do estudo sobre incidência de insuficiência renal e formação de radicais livres após o uso de NAC e DFX, não haverá nenhum prejuízo no seu atendimento no hospital.

Declaro ter lido as informações sobre o estudo acima. Concordo em participar do estudo e em coletar sangue para medir os radicais livres. Estou de acordo que os resultados do estudo sejam publicados de forma anônima numa revista científica.

Criciúma, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_\_\_\_

Paciente \_\_\_\_\_

Responsável pelo paciente \_\_\_\_\_

## **TERMO CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA O FAMILIAR**

***Anexo 1 – Termo de Consentimento Pós-Informação (modelo 1 – para paciente)***

### **Estudo – Incidência de IRA com uso de NAC e DFX em pacientes hipotensos na UTI**

**Responsáveis: Dra Cassiana Mazon Fraga, Dra Cristiane Ritter, Dr Felipe Dal Pizzol– Serviço de Medicina Intensiva**

Está sendo realizado no Serviço de Medicina Intensiva do Hospital São José um estudo para verificar a incidência de Insuficiência Renal Aguda e a produção de radicais livres em pacientes com doenças graves que fazem hipotensão arterial (queda da pressão), e tentar controlar isso com o uso de duas medicações antioxidantes (contra radicais livres) que são a N acetilcisteina(NAC) e a Deferoxamina(DFX).

A Insuficiência Renal Aguda ocorre com muita freqüência nesses pacientes e a produção de radicais livres também aumenta muito durante estas situações, podendo causar mais lesão em todos os outros órgãos do organismo.

O objetivo deste trabalho experimental é determinar se o uso destes antioxidantes diminui a produção de radicais livres e a incidência de insuficiência renal aguda.

A NAC é usada freqüentemente para tratar pacientes que apresentam infecções pulmonares para diminuir a quantidade de secreção que é produzida nos pulmões e também vem sendo muito usada para prevenir a insuficiência renal aguda nos pacientes que fazem exames que utilizam contraste como tomografias e cateterismos cardíacos. É uma medicação bastante segura que apresenta raríssimos efeitos colaterais.

A DFX é usada principalmente em pacientes que apresentam doenças onde a quantidade de ferro no organismo encontra – se em excesso, como em alguns tipos de anemia. Apresenta alguns efeitos colaterais como reações alérgicas que são raras e lesões em outros órgãos como pulmão, fígado e cérebro que são mais raras ainda.

Para participar deste estudo o paciente receberá NAC na dose de 50mg/Kg por 4h seguido de 100mg/Kg/dia por 2 dias e DFX numa dose única de 1g , numa velocidade de infusão de 15mg/kg/h, ambos diluídos em soro glicosado a 5% . Não será necessário coleta de sangue extra do

paciente para a dosagem destas substâncias, pois será usado o sangue que sobra das coletas feitas diariamente como rotina na UTI.

Mesmo que o (a) senhor (a) decida não autorizar a participação de seu familiar no estudo sobre incidência de insuficiência renal e formação de radicais livres após o uso de NAC e DFX, não haverá nenhum prejuízo no atendimento de seu familiar no hospital.

Declaro ter lido e compreendido as informações sobre o estudo acima. Como \_\_\_\_\_ responsável \_\_\_\_\_ autorizo \_\_\_\_\_ meu familiar \_\_\_\_\_ a participar deste estudo e a coletar sangue para medir os radicais livres. Estou de acordo que os resultados do estudo sejam publicados de forma anônima numa revista científica.

Criciúma, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_\_\_\_

Responsável pelo paciente \_\_\_\_\_