Benedita Andrade Leal de Abreu

Avaliação da função renal com estudos radioisotópicos (DTPA-^{99m}Tc, DMSA-^{99m}Tc e EC-^{99m}Tc) em pacientes submetidos à quimioterapia com agentes nefrotóxicos

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Radiologia

Orientador: Prof. Dr. José Soares Junior

SÃO PAULO

2005

FICHA CATALOGRÁFICA

"Jamais considere seus estudos como uma obrigação, mas como uma oportunidade invejável para aprender a conhecer a influência libertadora da beleza do reino do espírito, para seu próprio prazer pessoal e para proveito da comunidade à qual seu futuro trabalho pertencer."

A.EINSTEIN

Dedido este trabalho ao meu marido
Abreu, pelo apoio, incentivo e
compreensão; aos meus filhos,
Evandro e Everardo, fontes de
estímulo e inspiração.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer especialmente:

Ao Prof. Dr. José Soares Junior, a quem devo a orientação geral do trabalho, pela disponibilidade, paciência, incentivo e confiança, facilitando o alcance dos meus objetivos;

Aos amigos da Biblioteca de Radiologia da FMUSP, Denise, André e Eliane pela ajuda na recuperação dos documentos de referência para a construção desta tese;

À Karina e Júlia, por disponibilizar sua ampla experiência no domínio da estatística, traduzindo os resultados deste estudo;

Às atendentes do Ambulatório da Clínica Oncológica do Hospital São Marcos, em Teresina (PI), Rosélia, Rosângela e Cristiane, pela parceria na busca dos pacientes;

Aos colegas oncologistas, Paulo Henrique Melo, Rodrigo Valença, e em especial à Dr^a Gevina Pinheiro, pela ajuda nos assuntos relacionados à quimioterapia antineoplásica e esquemas terapêuticos;

Ao corpo de colaboradores da Clínica Bionuclear, pela facilidade de meios postos à minha disposição para a coleta dos dados;

À amiga Veronésia Rosal, pelas dicas de organização e formatação, fazendo com que este trabalho se concretizasse de forma a

observar as normas acadêmicas vigentes, também expresso meus agradecimentos;

À minha afilhada Liudimar e ao Lima, pela ajuda na digitação dos textos, na sua fase inicial;

A todos os pacientes que aceitaram participar deste trabalho e aos seus familiares;

Ao meu pai (*in memorian*), pelo exemplo de vida e dedicação ao trabalho;

À minha mãe, aos meus irmãos e irmãs em especial ao José, pelo constante apoio e incentivo, que foram indispensáveis para prosseguir na execução desta tese;

Às pessoas que, embora não citadas, contribuíram e estiveram presentes comigo durante este percurso, meu muito obrigado.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	01
2. REVISÃO DA LITERATURA	04
2.1 Drogas Nefrotóxicas	04
2.1.1 Cisplatina	05
2.1.2 Ifosfamida	10
2.1.3 Metotrexato	13
2.1.4 Carboplatina	16
2.2 Estudos da função renal.....	16
2.2.1 Dosagens de creatinina e uréia	16
2.2.2 Clearance de creatinina e inulina	19
2.2.3 Métodos Radioisotópicos	21
2.2.3.1 Avaliação da filtração glomerular: DTPA- ^{99m} Tc e EDTA- ⁵¹ Cr.....	23
2.2.3.1.1 Métodos baseados em contagens externas	26
2.2.3.2 Avaliação da secreção tubular: Hipuran- ¹³¹ I, MAG3- ^{99m} Tc e EC- ^{99m} Tc.....	29
2.2.3.3 Cintilografia renal estática: DMSA- ^{99m} Tc	33
2.2.3.4 Avaliação da função tubular por outros métodos.....	35
2.2.3.5 Fórmulas empíricas que avaliam a função renal.....	37
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	41
3.1 Pacientes.....	42
3.2 Os esquemas terapêuticos e as drogas nefrotóxicas	44

3.3 Estudos radionuclídicos	44
3.3.1 Exame funcional com DTPA- ^{99m} Tc	45
3.3.2 Exame com EC- ^{99m} Tc	47
3.3.3 Cintilografia renal com DMSA- ^{99m} Tc	47
3.4 Estimativa da função glomerular através de fórmulas empíricas	48
3.5 Análise estatística	49
4. RESULTADOS	50
4.1 Uréia, creatinina e cálculos empíricos	51
4.2. Proteinúria e hematúria	52
4.3. Parâmetros avaliados com DTPA- ^{99m} Tc	52
4.3.1. T. pico com DTPA- ^{99m} Tc para o rim esquerdo	53
4.3.2. TFG com DTPA- ^{99m} Tc para o rim direito	53
4.3.3. Taxa de filtração glomerular (TFG) total avaliada pelo DTPA- ^{99m} Tc	54
4.4. Parâmetros avaliados com EC- ^{99m} Tc	55
4.4.1. T. pico com EC- ^{99m} Tc para o rim esquerdo	55
4.4.2. Captação percentual relativa do EC- ^{99m} Tc para o rim esquerdo	56
4.4.3. T ½ do EC- ^{99m} Tc para o rim esquerdo	56
4.5. Parâmetros avaliados com DMSA- ^{99m} Tc	56
4.5.1. Quantificação relativa do DMSA- ^{99m} Tc para o rim direito	57
4.5.2. Quantificação absoluta do DMSA- ^{99m} Tc para o rim direito	57
5. DISCUSSÃO	58
6. CONCLUSÕES	78
7. ANEXOS	79
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	109

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Médias e respectivos desvios-padrão do peso (kg), uréia, creatinina, índice CG, T. pico –DTPA- ^{99m} Tc, T ^{1/2} DTPA- ^{99m} Tc, Cap% - DTPA- ^{99m} Tc, TFG – DTPA- ^{99m} Tc, T. pico –EC- ^{99m} Tc, T ^{1/2} EC- ^{99m} Tc, Cap % EC- ^{99m} Tc, Q. absoluto – DMSA- ^{99m} Tc, Q. relativo –DMSA - ^{99m} Tc, TFG total, TFG corrigido, Índice de Jelife, Índice de Wright e Índice de Gates, segundo avaliação	50
Tabela 2 – Médias e respectivos desvios-padrão dos níveis de uréia, em mg/dl, segundo droga nefrotóxica e avaliação	51
Tabela 3 – Médias e respectivos desvios-padrão da creatinina, em mg/dl, segundo droga nefrotóxica e avaliação	51
Tabela 4 – Médias e respectivos desvios-padrão do índice CG, em ml/min, segundo droga nefrotóxica e avaliação	52
Tabela 5 – Médias e respectivos desvios-padrão do T. pico DTPA- ^{99m} Tc, em min, para o rim esquerdo, segundo droga nefrotóxica e avaliação	53
Tabela 6 – Médias e respectivos desvios-padrão do TFG DTPA- ^{99m} Tc, em ml/min para o rim direito, segundo droga nefrotóxica e avaliação	54
Tabela 7 – Médias e respectivos desvios-padrão do TFG total DTPA-Tc ^{99m} , em ml/min, segundo droga nefrotóxica e avaliação	55
Tabela 8 – Médias e respectivos desvios-padrão do T. pico – EC- ^{99m} Tc, em min, para o rim esquerdo, segundo droga nefrotóxica e avaliação	56
Tabela 9 – Médias e respectivos desvios-padrão do Cap. Relativa do EC- ^{99m} Tc - rim esquerdo, segundo droga nefrotóxica e avaliação	56
Tabela 10 – Médias e respectivos desvios-padrão do T ^{1/2} EC- ^{99m} Tc, em min, para o rim esquerdo, segundo droga nefrotóxica e avaliação	56
Tabela 11 – Médias e respectivos desvios-padrão da Q. relativa – DMSA ^{99m} Tc, rim direito, segundo droga nefrotóxica e avaliação	57
Tabela 12 – Médias e respectivos desvios-padrão da quantificação absoluta – DMSA- ^{99m} Tc, rim direito, segundo droga nefrotóxica e avaliação	57

GLOSSÁRIO

ATR – Acidose tubular renal

CDDP – Cisdiamiodicloroplatina – Cisplatina

CMF – Ciclofosfamida, metotrexato e fluorouracil

CNEN – Comissão Nacional de Energia Nuclear

CTEP – Comum toxicity criteria

DHFR – Dihidro fosfato redutase

DMSA-^{99m}Tc – Ácido dimercapto -succínico marcado com tecnécio-99m

DNA – Ácido desoxirribonucléico

DRCP – Doença renal crônica progressiva

DTPA-^{99m}Tc – Ácido dietileno-triamino- pentacético marcado com tecnécio-99m

EAS – Estudo dos sedimentos anormais

EC- ^{99m}Tc – Etilcisteinato marcado com tecnécio-99m

FPRE – Fluxo plasmático renal efetivo

HRV – Hipertensão reno vascular

IPEN – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares

IRA – Insuficiência renal aguda

LAP – Leucina amino peptidase

LEHR – Low energy high resolution

MAG3-^{99m}Tc – Mercapto- acetil- triglicima marcada com tecnécio-99m

NAG – N-acetil beta- glicosaminidase

NCI – National Câncer Institute

NONMEM – Non linear mixed effects models

OIH – Orto iodo hipurato

OMS – Organização Mundial de Saúde

PAH – Ácido para-amino-hipúrico

RD – Rim direito

RE – Rim esquerdo

RNA – Ácido ribonucléico

SOE – Sem outra especificação

TFG – Taxa de filtração glomerular

RESUMO

ABREU, B.A.L. **Avaliação da função renal com estudos radioisotópicos (DTPA-^{99m}Tc, DMSA-^{99m}Tc, e EC-^{99m}Tc) em pacientes submetidos à quimioterapia com agentes nefrotóxicos.** São Paulo, 2005. 122 p. Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

A nefrotoxicidade é um efeito adverso inerente a várias drogas anti-neoplásicas. A avaliação rotineira destes efeitos colaterais induzidos pelos agentes quimioterápicos é feita por meio de exames laboratoriais, tais como a dosagem de creatinina sérica, de uréia, e por vezes, dosagens de eletrólitos no sangue e/ou urina. No presente estudo avaliamos 35 pacientes (14 homens e 21 mulheres), com idade variando de 19 a 77 anos (média de 49,3 anos) com diagnósticos oncológicos diversos, através de estudos radioisotópicos com DTPA-^{99m}Tc, DMSA-^{99m}Tc, e EC-^{99m}Tc, além de exames laboratoriais e clearance de creatinina estimado por fórmulas empíricas em três momentos diferentes do tratamento anti-neoplásico: antes, durante e após o tratamento, respectivamente: (Av1), (Av2), e (Av3). Não mostraram alterações significativas entre os momentos avaliados, os seguintes parâmetros estudados: uréia, creatinina, índice de Crockoft e Gault e outros índices que utilizam fórmulas empíricas. Dos parâmetros avaliados com DTPA-^{99m}Tc, não foram estatisticamente significativos: tempo ao pico, RD ($p=0,482$) e RE ($p=0,701$), e a captação relativa entre os rins. No entanto, foram estatisticamente significativas as quedas nos valores de tempo médio ($T_{1/2}$), da taxa de filtração glomerular (TFG) total ($p<0,001$), de cada rim e corrigida ($p<0,001$), calculadas pelo método de Gates. Quanto ao DMSA-^{99m}Tc, a sua quantificação relativa não mostrou alterações significativas, para nenhum dos rins, (RD $p=0,626$ RE $p=0,20$) mas a quantificação absoluta mostrou-se diminuída para ambos ($p<0,001$). Já o EC-^{99m}Tc, não foi capaz de detectar alterações significativas no curso do tratamento com qualquer das drogas nefrotóxicas utilizadas. Concluiu-se que os métodos de avaliação da função renal rotineiramente utilizados na prática oncológica, não mostraram alterações nos seus resultados. Por outro lado, os estudos radioisotópicos utilizando o DTPA-^{99m}Tc e DMSA-^{99m}Tc, evidenciaram alterações consideráveis seja no curso da aplicação ou ao final do tratamento quimioterápico antineoplásico. Em relação ao EC-^{99m}Tc, não se evidenciaram alterações, em qualquer momento quando do uso dessas drogas.

SUMMARY

ABREU, B.A.L. Renal function evaluation with radioisotopic studies (^{99m}Tc -DTPA, ^{99m}Tc -DMSA, e ^{99m}Tc -EC) in patients underwent chemotherapy with nephrotoxic agents. São Paulo, 2005. 122 p. Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Nephrotoxicity is an adverse effect which is inherent to some anti-neoplastic drugs. Routine evaluation of chemotherapy-induced nephrotoxicity includes biochemical tests such as serum creatinine, urea, and also electrolyte determinations in blood and/or urine. In this study 35 patients who received chemotherapy for various malignances (14 men and 21 women) ages ranging from 19 to 77 years old (median of 49.3 years), underwent renal scintigraphy with ^{99m}Tc -DTPA, ^{99m}Tc -DMSA and ^{99m}Tc -EC and biochemical evaluation at three different moments of the antineoplastic treatment: before, during and after treatment, respectively (Ev1) (Ev2) and (Ev3). No significant changes were detected at different moments of evaluation in the following parameters under study: serum urea and creatinine, Crockoft/Gault index and other ones calculated by using empiric formulae. Related to ^{99m}Tc -DTPA, no statistical significance were observed in the following parameters: time to peak (Tmax) – moment of maximal activity RK ($p=0,482$), LK($p=0,701$) and relative uptake between the kidneys. However statistically significant differences were found at: average time ($T_{1/2}$), glomerular filtration rate values (GFR), total ($p<0,001$), of each kidney and corrected ($p<0,001$), as calculated through Gates' method. Concerning to ^{99m}Tc -DMSA, the relative quantification did not show significant alterations for any of the kidneys, (Right Kidney $p=0,626$; Left Kidney $p=0,20$), but the absolute quantification showed diminished value for both ($p<0,001$). As to ^{99m}Tc -EC, this agent was not able to detect any significant alterations related to treatment with any of the nephrotoxic drugs used. Then, we can conclude that renal function tests routinely used in oncologic practice, did not show any statistically significant changes, as consequence of therapy with such nephrotoxic drugs. On the other hand, radioisotopic studies using ^{99m}Tc -DTPA and ^{99m}Tc -DMSA showed considerable alterations both in the course as at the end of antineoplastic chemotherapeutic treatment. Relating to ^{99m}Tc -EC, no significant changes were evidenced, at any moment.

1. INTRODUÇÃO

A exposição a drogas e compostos químicos freqüentemente resulta em toxicidade para organismos vivos. Essa ação tóxica manifesta-se em órgãos específicos, chamados órgãos-alvo, nos quais a toxicidade apresenta-se de forma particular. A susceptibilidade de um órgão é ditada por fatores diversos tais como a farmacocinética da substância e a capacidade do órgão alvo de responder ao insulto tóxico (PFALLER e GSTRAUNTHALER, 1998).

Os rins são o principal órgão-alvo de várias drogas e compostos químicos, devendo-se esta situação à alta taxa de fluxo sangüíneo, como também à presença de sistemas de transporte celular, o que facilita a concentração dessas substâncias dentro das células epiteliais do néfron (PFALLER e GSTRAUNTHALER, 1998). Portanto, várias classes de agentes químicos e/ou terapêuticos, podem levar a lesões nefrotóxicas por mecanismos celulares e moleculares, às vezes não totalmente conhecidos.

A toxicidade renal é inerente a várias drogas antineoplásicas. Essa nefrotoxicidade ocorre como consequência de efeitos colaterais de alguns agentes anticâncer. A disfunção renal manifesta-se como efeito adverso problemático dificultando o tratamento oncológico, além de ser um fator de restrição ao uso de medicação de suporte e a implementação de outras medidas que possam tornar-se necessárias em decorrência da evolução desses pacientes (KINTZEL, 2001).

Devido à grande reserva funcional do rim, sua disfunção em fases iniciais pode ser mascarada e o diagnóstico precoce do comprometimento renal é freqüentemente difícil (PFALLER e GSTRAUNTHALER, 1998).

A Organização Mundial de Saúde (OMS), na tentativa de padronizar os resultados do tratamento do câncer, realizou encontros com representantes de várias organizações e desenvolveu uma sistematização básica dos dados referentes à terapia do paciente oncológico, tornando possível comparar dados de diferentes investigadores atuando em centros de oncologia diversos (MILLER, et al. 1981).

Estes padrões foram em seguida revisados e adotados pelo *National Cancer Institute* (NCI), como parte de um programa de avaliação das terapias de câncer – *Cancer Therapy Evaluation Program* (CTEP), onde constam sob a denominação de *Common Toxicity Criteria* (CTC), sendo a última versão a 3.0, de 2003). De acordo com tais parâmetros, a nefrotoxicidade é classificada em graus de 0-4, levando-se em consideração os níveis de uréia e creatinina séricos, a presença e intensidade de proteínas e hemácias na urina. (CTC- VERSION 3.0, 2003) Uma tabela com dados de toxicidade renal adaptada da versão 3.0 consta no Anexo A, Tabela1.

Os métodos comumente utilizados para avaliar a nefrotoxicidade aguda ou subaguda associada a drogas quimioterápicas antineoplásicas têm consistido em determinações laboratoriais dos níveis de uréia nitrogenada sangüínea, creatinina plasmática, presença de proteína urinária e dosagens de eletrólitos (TAUXE e AKTOLUN, 1999).

Estudos evidenciam que tais parâmetros não se mostram tão sensíveis e confiáveis para medir a disfunção renal em fase precoce, avaliar o nível de comprometimento renal e o grau de nefrotoxicidade de forma adequada, particularmente em crianças (SKINNER et al. 1991) e em pacientes idosos (MARX et al. 2004).

A medicina nuclear dispõe de vários fármacos e diferentes radioisótopos para avaliar os mais diversos aspectos da função renal (PETERS, 1991; McBILES, 1994; BLAUFOX et al., 1996; BLAUFOX, 1991). Através desses estudos, poderemos detectar alterações nefrológicas antes que o estado de oligúria ou outras manifestações clínicas e laboratoriais do comprometimento renal se tornem evidentes (TAUXE e AKTOLUN, 1999).

Esses estudos radioisotópicos, que poderiam contribuir na tomada de decisões tais como - decidir se um paciente em particular pode ou não ser tratado com segurança por certos agentes nefrotóxicos, com que frequência o paciente deveria ser monitorado para nefrotoxicidade, ou quando essas drogas deveriam ser descontinuadas - não têm sido até o momento incluídos nos protocolos de seguimento de pacientes oncológicos (TAUXE e AKTOLUN, 1999).

São objetivos deste trabalho: a) avaliar o papel da Medicina Nuclear na monitoração da função renal em pacientes submetidos à quimioterapia, quando os esquemas terapêuticos incluam drogas sabidamente nefrotóxicas (cisplatina, ifosfamida, metotrexato); b) comparar os resultados radioisotópicos com os métodos tradicionais para a detecção de lesão renal; c) avaliar o potencial dos diferentes radiofármacos na definição do dano funcional resultante da agressão néfrica.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Drogas Nefrotóxicas

Os rins são órgãos dinâmicos e representam o maior sistema de controle homeostático do corpo, a saber, o equilíbrio hídrico e eletrolítico. Embora representem menos de 1% da massa corporal total, os rins recebem cerca de 20% do débito cardíaco (AJZEN e SCHOR, 2002).

Este aspecto da estrutura renal e sua função fazem dos rins órgãos especialmente sensíveis a drogas. Alguns padrões bioquímicos e fisiológicos têm sido identificados, que fazem com que as células renais, quando comparadas com as de outros órgãos, sejam tidas como especialmente sensíveis a lesões isquêmicas e tóxicas (PFALLER e GSTRAUNTHALER, 1998).

A toxicidade renal pode ser observada dentre as complicações da quimioterapia, sendo mais freqüentemente relatada durante o tratamento com cisplatina, ifosfamida, metotrexato, estreptozocina, carboplatina e menos freqüentemente a mitomicina (TAUXE e AKTOLUN, 1999).

O efeito nefrotóxico das drogas quimioterápicas oncológicas varia num amplo espectro, que vai desde disfunções renais subclínicas, até insuficiência renal crônica progressiva, ou insuficiência renal aguda (BERNS e FORD, 1997).

Os efeitos nefrotóxicos dessas drogas foram avaliados em ensaios experimentais e clínicos específicos para diferentes substâncias: cisplatina, (MEIJER et al., 1982; MEIJER et al., 1983; OFFERMAN et al., 1984; DAUGAARD et al., 1988; SLEIJFER et al., 1989) ifosfamida, (ELIAS et al., 1990; ROSSI et al., 1993, ROSSI et al., 1994, ROSSI, 1997; ROSSI et al. 1999) metotrexato (ABELSON et al., 1983; ROBINSON et al., 1990) carboplatina, (McDONALD, 1991), sendo também objeto de estudo em modelos *in vitro* (PFALLER e GSTRAUNTHALER, 1998).

2.1.1 Cisplatina

A cisplatina ou cis-diamino dicloro platina (CDDP), tem uma fórmula empírica de $\text{N}_2\text{Cl}_2\text{PtH}_6$, é um composto inorgânico com peso molecular de 300, solúvel em água na concentração de 1mg/ml (DOOR e HOFF, 1998). A sua fórmula estrutural está apresentada no Anexo C, Figura 1.

A cis-diamino dicloro platina (CDDP) é um agente antitumoral que tem largo espectro de ação. A atividade da platina foi originalmente descoberta de forma casual, na década de 60, quando foi notado que eletrodos de platina imersos em meio de cultura produziam um efeito bacteriostático (ROSEMBERG et al., 1965).

A cisplatina é classificada como um agente alquilante. Quanto ao seu mecanismo de ação, ela age preferencialmente na posição N7 da guanina. Ela desencadeia ligações cruzadas intra e inter filamentos em particular com a guanina mudando a conformação do DNA e inibindo a sua síntese. Quando em solução aquosa os íons cloreto, da sua molécula são lentamente deslocados pela água, gerando complexo carregado

positivamente que reage com sítios nucleofílicos de DNA e RNA, disso resultando metabólitos mono e bifuncionais (De VITTA 2001).

Essas ligações da cisplatina com o DNA causam alterações estruturais que afetam os processos de replicação e transcrição e provocam as torções na fita de DNA. Da impossibilidade de reparo da fita é que resulta apoptose da célula tumoral. Outros mecanismos do efeito antitumoral da cisplatina além da ligação com o DNA e produção de ligações cruzadas, são a peroxidação lipídica e o aumento da concentração de cálcio intracelular. (De VITTA 2001; YOUNG et al., 1979;).

Vários estudos avaliaram os mecanismos de ação e a atividade antitumoral deste complexo da platina, (ROSEMBERG 1975; DAVIDSON, et al., 1975; ROZENCEWEIG et al., 1977; ZWELLING e KOHN, 1979; LIEBERTHAL e LEVINE, 1996) bem como suas aplicações clínicas (SLEIFER et al., 1985).

Num ensaio humano inicial, o composto mostrou maior atividade em células neoplásicas germinativas dos testículos, notadamente em combinação com bleomicina e vinblastina e em carcinoma de células germinativas do ovário (VON HOFF et al., 1979). Foi também verificada atividade clínica em pacientes com linfoma e carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço. (DOOR e HOFF, 1998).

Dentre as aplicações clínicas mais freqüentes pode-se destacar: câncer de pulmão de células "non small", (SORIA e CHEVALIER, 2002), tumores sólidos (EINHORN e WLLIAMS, 1979), câncer de pênis, (SKLAROFF e YAGODA, 1979) carcinoma testicular (MEIJER et al., 1982) câncer de bexiga (WILLIAMS et al., 1979), câncer ovariano (YOUNG et al.,

1979), osteossarcoma, câncer de cabeça e pescoço, câncer de pulmão de pequenas células, carcinoma colo-retal, câncer gástrico, câncer de mama, câncer de próstata, tumores cerebrais pediátricos dentre outros (De VITTA 2001; DOOR e HOFF, 1998; HILL, 1975; SPEER et al., 1975; YAGODA, 1979; YAGODA et al., 1979).

Como efeitos adversos da cisplatina destacam-se: reações alérgicas do tipo hipersensibilidade, efeitos gastrointestinais (náuseas e vômitos), ototoxicidade, neurotoxicidade e cardiotoxicidade e a nefrotoxicidade (DOOR e HOFF, 1998). A nefrotoxicidade é dose relacionada e tem sido o maior efeito dose limitante da cisplatina. Esse efeito nefrotóxico manifesta-se como dano tubular renal, sendo a lesão renal geralmente reversível (VON HOFF et al., 1979).

A nefrotoxicidade da cisplatina é um dos efeitos colaterais que limita o seu uso. Sabe-se que o efeito terapêutico da cisplatina aumenta com o incremento das doses administradas, portanto doses mais altas implicam em maior vulnerabilidade do rim aos efeitos adversos deste composto da platina. O efeito nefrotóxico induzido pela cisplatina inicia-se por comprometimento tubular proximal que precede alterações na taxa de filtração glomerular (TFG) e fluxo plasmático renal efetivo (FPRE) (DAUGAARD e ABILDGAARD, 1989).

A cis diamino-dicloro-platina (cisplatina) causa lesão tubular e morte das células tubulares, que pode ocorrer por necrose ou apoptose, dependendo da dose e do tempo de exposição (LIBERTHAL e LEVINE, 1996). O dano renal tem sido comparado à nefrotoxicidade por mercúrio. Patologicamente, a necrose tubular renal, degeneração e edema

intersticial e alterações glomerulares pouco significativas, são as alterações mais comumente notadas (BROECKER et al., 1986).

A cisplatina produz um comprometimento tubular renal dose-dependente, que usualmente precede alterações na taxa de filtração glomerular (TFG), fluxo plasmático renal efetivo (FPRE), ou na fração de filtração (TFG/FPRE). Em níveis de 1000 a 1200mg/m², a cisplatina causa necrose tubular aguda (NTA) devido à localização da droga nos núcleos, microssomas e citoplasma das células tubulares renais (TAUXE e AKTOLUN, 1999).

O efeito nefrotóxico da cisplatina é melhorado, mas não totalmente evitado pela hidratação. O comprometimento renal tanto tubular como glomerular são cumulativos após o tratamento. A dosagem de creatinina sérica pode elevar-se agudamente após uma dose de cisplatina, mas este índice retorna ao normal com o tempo. O dano tubular renal manifesta-se pela síndrome de perda de sal (De VITTA, 2001).

A insuficiência renal aguda (IRA) induzida pela cisplatina é dose-dependente e pode ser revertida com a retirada da droga (BRITTAN et al., 1982). Caracteriza-se por ser não oligúrica, com proteinúria discreta e β^2 microglobulinúria. Há redução do fluxo sangüíneo glomerular, sem diminuição do coeficiente de ultra-filtração glomerular (CAMARGO e SCHOR, 1999).

No trabalho de Liberthal e Levine (1996) há evidências que apoiam a hipótese de que a apoptose é um importante mecanismo patogênico nas formas agudas e subagudas de insuficiência renal

desencadeada pela cisplatina e que a causa do dano tubular na célula epitelial renal é primariamente injúria do tipo isquêmica ou tóxica.

O conhecimento do exato mecanismo de lesão renal induzida pela cisplatina possibilitaria o seu uso em pacientes com função renal alterada, bem como a utilização de doses maiores, o que se faz necessário em alguns tipos de neoplasias e em casos de resistência à droga. Sem dúvida, o enfoque nas recentes pesquisas, que remetem a mecanismos biológicos básicos, como a retenção do íon cálcio (Ca^{+}) a apoptose e a peroxidação lipídica, é promissor, tendo o potencial de modificar a evolução de muitas neoplasias, pela utilização de esquemas terapêuticos mais eficazes (CAMARGO e SCHOR, 1999).

No trabalho de Brittain et al. (1982), os efeitos de uma única dose de cisplatina na função renal foram investigados em 14 pacientes com doença maligna disseminada e função renal normal. Uma única dose de cisplatina (30 a 50mg/m²) causou severa disfunção proximal tubular, com aumento das perdas tubulares de cálcio, magnésio e aminoácidos. O debate continua a respeito de se a nefrotoxicidade da cisplatina pode ser reduzida através da hidratação, infusão lenta ou diurese (WOMER et al., 1985).

Segundo Broecker et al. (1986), que realizou um estudo retrospectivo de 292 pacientes, no curso de 1.106 ciclos de cisplatina, o fator mais importante no desenvolvimento de maior grau de nefrotoxicidade com o uso da droga foi a presença de alteração renal prévia. Pacientes que recebem outras drogas como gentamicina e vancomicina, apresentam um maior risco de desenvolver insuficiência renal devido a comprometimento tubointersticial. É também relatada doença renal

progressiva associada com hipertensão acelerada após o uso concomitante de cisplatina com vimblastina e bleomicina, provavelmente secundário a uma hipertensão renovascular (HRV) dose induzida (GUINEE et al., 1993; SALEM et al., 1982; HARRELL et al., 1982).

Embora, a nefrotoxicidade da cisplatina seja bem estabelecida e determinados os seus diferentes graus nos estudos em animais e humanos, ainda existem controvérsias com respeito à gravidade do problema. A maioria dos estudos considerando somente níveis de uréia e creatinina tem provavelmente subestimado a incidência e severidade da nefrotoxicidade pela cisplatina (WOMER et al., 1985; DOOR e HOFF, 1998).

2.1.2 Ifosfamida

Quimicamente, a ifosfamida, é um análogo estrutural da ciclofosfamida, diferenciando-se desta somente pela posição de um dos dois grupos cloroetil que é transposto para o anel endocíclico do nitrogênio. A sua fórmula empírica é $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$, seu peso molecular é 261. A ifosfamida é um agente alquilante que é metabolizado ativamente no fígado. Sofre hidroxilação por enzimas do sistema microssomal. (DOOR e HOFF, 1998) Fórmula estrutural no Anexo C, Figura 1.

Na atividade antitumoral, embora seja semelhante à ciclofosfamida, a ifosfamida é freqüentemente usada no tratamento dos sarcomas e tumores pediátricos. Tem mostrado superioridade na leucemia e é ativa em uma variedade de outros tipos tumorais, tais como o carcinoma broncogênico, tumores não hematológicos, sendo também altamente ativa em sarcoma de tecidos moles (De VITTA, 2001).

A oxidação do grupo cloroetil produz o cloroacetaldeído, que é provavelmente o responsável pela neuro e nefrotoxicidade da ifosfamida nos esquemas terapêuticos utilizados. Outros efeitos adversos da ifosfamida, além da nefrotoxicidade e neurotoxicidade, são hematológicos, gastrointestinais e dermatológicos (De VITTA, 2001).

A hidratação adequada deve sempre ser realizada para reduzir a incidência de cistite hemorrágica. O uroprotetor mesna (mercapto etano sulfonato de sódio), tem como objetivo inativar os metabólitos urotóxicos da ifosfamida, sendo rotineiramente infundido, antes desta (CLERI e BERKERY-HAYWOOD, 1999; De VITTA, 2001). Portanto, a administração do referido agente uroprotetor não protege contra o efeito nefrotóxico da ifosfamida. (BERNS e FORD, 1997).

A quimioterapia com ifosfamida resulta em síndrome de Toni-Debré-Fanconi em um pequeno percentual de casos, mas a avaliação da capacidade de transporte tubular tem identificado um número substancial de pacientes como tendo uma disfunção tubular subclínica (ROSSI et al., 1994). A associação com cisplatina aumenta substancialmente o comprometimento tubular proximal leve e o risco de desenvolver dano tubular persistente (ROSSI et al 1994).

A síndrome do Fanconi é um distúrbio da função proximal tubular levando à redução da absorção tubular de íons e solutos orgânicos o que resulta numa quantidade excessiva dessas substâncias na urina (glicose, aminoácidos e fosfatos). Esta síndrome caracteriza-se, portanto por fosfatúria e hipofosfatemia, aminoacidúria, glicosúria,

albuminúria e acidose tubular renal (ATR) proximal (GOOLDMAN e GILMAN 2000; ROSSI e ERICH, 1993).

A disfunção tubular renal pode manifestar-se por aumento da excreção urinária da β^2 microglobulina, com acidose tubular renal, glicosúria, aminoacidúria, fosfatúria e hipocalemia, devido às perdas urinárias aumentadas de potássio. Nas crianças, estas alterações podem levar ao raquitismo hipofosfatêmico e retardo do crescimento. Acidose tubular renal distal e diabetes insípido têm também sido raramente detectados, confirmando uma lesão renal difusa deste agente (BERNS e FORD, 1997).

Os sintomas de disúria e micção freqüente parecem ser mais comuns que a hematúria. O início dos sintomas é de 1 a 2 dias após a injeção, com uma média de duração de 9 dias. A nefrotoxicidade relacionada à dose foi notada por elevação da uréia sangüínea, produzindo uremia em 66% dos pacientes que recebem 150mg/Kg. Outras lesões encontradas em estudos de autópsia mostram presença de necrose tubular aguda e pielonefrite (DOOR e HOFF, 1998).

A manifestação predominante desta toxicidade, a cistite hemorrágica, que é relacionada à excreção metabólica alquilante ativa pelo trato urinário, parece ser mais intensa no esquema de bolus de grande dose. Com baixas doses diárias a cilindrúria granular foi vista em todos os pacientes, notadamente naqueles com dano tubular significativo. A cilindrúria geralmente desaparece 10 dias após ser descontinuada a droga (DOOR e HOFF, 1998).

Embora a ifosfamida seja parte de muitos protocolos terapêuticos, o seu uso é às vezes limitado devido ao seu efeito nefrotóxico. Vários aspectos da nefrotoxicidade da ifosfamida têm sido estudados por diferentes pesquisadores. Dentre os dados investigados, os fatores que predispoem a maior risco de dano renal têm sido ressaltados. Os seguintes fatores: idade dos pacientes, administração concomitante de cisplatina ou carboplatina, dose cumulativa da ifosfamida e nefrectomia unilateral prévia são os mais enfocados nos estudos, como condições que predispoem à lesão renal tóxica. (LOEBSTEIN e KOREN, 1998; SKINNER et al., 1991; SKINNER et al., 1996; ANNINGA et al., 1990; SUAREZ et al., 1991; ANNINGA et al., 1994; ARNDT et al., 1994).

2.1.3 Metotrexato

É um ácido fraco com fórmula molecular $C_{20}H_{22}N_8O_5$ de peso molecular 454,5; ligeiramente solúvel em água e álcool. Assemelha-se estruturalmente ao ácido fólico, tendo 2 substituições: uma no grupo amino por hidroxil e a segunda no grupo metil. Tem amplo espectro de atividade antineoplásica. Frequentemente é utilizado em combinação com outros agentes quimioterápicos (DOOR e HOFF, 1998). Fórmula estrutural no Anexo C, Figura 1.

O metotrexato (MTX) é um inibidor da síntese de folato. É um dos agentes quimioterápicos anticâncer pioneiros e um dos mais utilizados (RIES e KLASTERSKY, 1986), com mais de 50 anos de uso. O metotrexato intracelular livre liga-se fortemente ao DHFR (dihidrofosfato redutase), bloqueando a redução do ácido dihidrofolato para ácido tetrahidrofólico, que é a forma ativa do ácido fólico (BRENTANI et al., 1998).

Os efeitos citotóxicos do metotrexato aumentam com o aumento da concentração da droga, sendo, portanto a sua citotoxicidade altamente dependente da concentração absoluta da droga e do tempo de exposição à mesma. O metotrexato é mais ativo contra células rapidamente proliferativas e seu efeito citotóxico ocorre primariamente durante a fase S do ciclo celular resultando em maior morte celular (De VITTA, 2001).

O metotrexato tem um amplo espectro de atividade antineoplásica. O seu emprego mais rotineiro se faz em combinação com outros agentes quimioterápicos. Cânceres nos quais sua atividade tem sido estabelecida incluem: leucemia linfoblástica e mieloblástica aguda, tumores trofoblásticos, tais como: corioepitelioma, coriocarcinoma, corioadenoma, mola hidatiforme, linfoma de Burkitt e outros (DOOR e HOFF, 1998).

São ainda usos terapêuticos do metotrexato: carcinoma de mama, câncer de cabeça e pescoço, neoplasia gastrointestinal, carcinoma de pulmão principalmente os de não pequenas células, osteossarcomas e estágios avançados de linfoma não Hodgkin (CLERI e BERKERY-HAYWOOD, 1999).

As dosagens de metotrexato são classificadas em: convencionais (15 a 50 mg/m²), intermediárias (50 a 1000 mg/m²) e altas (1 a 12g/m²). Aumento dos níveis de creatinina sérica, uremia, disúria e hematúria são relatadas com metotrexato. A nefrotoxicidade ocorre primariamente nas terapias com altas doses, entretanto também pode ocorrer, com administração a longo prazo de doses convencionais (KINTZEL, 2001).

Dentre os efeitos adversos do metotrexato destacam-se a mielossupressão e a mucosite gastrointestinal. O efeito nefrotóxico parece resultar da precipitação intratubular do metotrexato e seus metabólitos (De VITTA, 2001).

O risco de comprometimento renal pode ser diminuído pela intensa hidratação e alcalinização da urina, que são procedimentos utilizados para aumentar a solubilidade do metotrexato e reduzir a nefrotoxicidade. A hidratação garante o alto fluxo urinário, reduzindo a toxicidade da droga. A alcalinização da urina, geralmente é feita pela administração intravenosa ou oral de bicarbonato de sódio (PITMAN e FREI 1977; KINTZEL, 2001).

Pitman e Frei (1977), mostraram que o aumento de creatinina sérica ocorreu em 60% dos pacientes, precocemente (24 h) após a administração de altas doses de metotrexato. Doses fracionadas de 20mg/m^2 administradas diariamente por 5 dias, podem causar apenas alterações reversíveis na função renal em 20 a 30% dos pacientes (DOOR e HOFF, 1998).

Dano renal permanente leve a moderado é observado após tratamento repetido e altas doses cumulativas (TAUXE e AKTOLUN, 1999). Histologicamente, em ratos, o glomérulo permanece normal, mas a taxa de filtração glomerular (TFG) cai e a função anormal dos túbulos proximais ou túbulos coletores causa poliúria. A fração de filtração (FF) ou (TFG/FPRE) pode ser severamente reduzida na necrose tubular aguda NTA (BRENTANI et al., 1998).

2.1.4 Carboplatina

A carboplatina tem fórmula molecular $C_6H_{12}N_2O_7Pt$ e peso molecular de 371,25. Fórmula estrutural disposta no Anexo C, Figura 1. Seu nome químico é diamino dicarboxilato platina, uma droga solúvel em água, etano e acetona. A carboplatina é um análogo da platina e segundo os estudos pré-clínicos e os ensaios clínicos iniciais, muito menos tóxica que a cisplatina, embora tenham sido detectadas desde reduções subclínicas nos valores de *clearance* de creatinina até insuficiência renal aguda (SLEIJFER et al., 1989). Ensaios fase II e III mostraram que a carboplatina tem atividade anti-tumoral equivalente ou superior à cisplatina, e efetiva ação anti-neoplásica em grande número de tumores sólidos.

A administração intravenosa de solução salina não é geralmente necessária quando se injeta carboplatina. A razão para a toxicidade reduzida não é bem conhecida, mas pode estar relacionada ao fato da carboplatina ser uma molécula mais estável com o cloreto da posição *cis*, substituído por carboxilato ou ciclobutamato. Observações experimentais da função renal, alterações histopatológicas, síntese protéica e função lisossomal são consistentes com a baixa toxicidade renal observada na clínica (BERNS e FORD, 1997).

2.2 Estudos da função renal

2.2.1 Dosagens de creatinina e uréia

A dosagem de creatinina sérica é o método mais largamente empregado na prática clínica para a avaliação da função renal; entretanto o nível sérico de creatinina reflete não somente a excreção

renal, mas também a produção, ingesta e metabolismo de creatinina (LEVEY et al., 1988).

Normalmente, a creatinina sérica varia de 0,6 a 1,0 mg/100 ml em mulheres e de 0,8 a 1,3 mg/100ml em homens, pouco variando de um dia para o outro. Tanto a uréia como a creatinina são largamente filtrados pelos glomérulos e seus níveis altamente dependentes da taxa de filtração glomerular (KAISSIRER, 1971).

O método tradicional de medida da creatinina utiliza a reação de Jaffe, um ensaio colorimétrico baseado na formação de um complexo entre a creatinina e o picrato alcalino. A conversão da unidade de medida de mg/dl (miligrama por decilitro) para a medida padrão internacional mmol/L (milimol por litro) é feita multiplicando-se o valor em miligrama por 0,088 (BRENNER e RECTOR, 2003).

A creatinina sérica é ainda o marcador mais utilizado para avaliar a taxa de filtração glomerular (TFG). Trata-se de uma substância endógena, normalmente produzida no músculo esquelético. A medida de sua concentração plasmática utiliza técnicas bastante simples, daí o seu largo emprego como indicador da função renal. (ZATZ, 2000).

A creatinina é o produto final do metabolismo da creatina no músculo. Sua produção e liberação do músculo são relativamente constantes e um tanto dependente da atividade física, ingesta e catabolismo protéico. Após sua liberação a creatinina é eliminada quase exclusivamente pelo rim. Sua excreção é dependente do processo de filtração glomerular, tendo ligeira contribuição da secreção tubular (KAISSIRER, 1971).

Na verdade, a creatinina plasmática não é um mensurador ideal da taxa de filtração glomerular, já que ocorre uma pequena secreção tubular desse composto. Além disso, existem outros compostos endógenos no organismo, que interferem com a dosagem da creatinina, contribuindo para superestimar sua concentração (ZATZ, 2000).

A concentração de creatinina sérica, geralmente não está elevada fora da faixa normal, até que a taxa de filtração glomerular (TFG) tenha caído pelo menos 50%. O clearance de creatinina endógena como medida da TFG é inexato, especialmente quando a função renal é baixa, devido ao aumento do mecanismo compensatório de secreção tubular, o que limita sua validade como um marcador de filtração glomerular (BLAUFOX et al., 1996).

Vale ressaltar que é necessário haver um estado de equilíbrio para que a creatinina sérica possa ser interpretada como índice de função glomerular. Sua utilização como índice de filtração glomerular, baseia-se no fato de que qualquer redução na TFG impõe um limite na excreção de creatinina face à sua contínua liberação do músculo, levando ao seu acúmulo no organismo e conseqüente aumento da concentração sérica. O acúmulo continua até que um novo estado de equilíbrio seja alcançado, em que a quantidade diária filtrada, e, portanto excretada, alcance a quantidade de creatinina liberada no metabolismo a cada dia (KAISSIRER, 1971).

A uréia é o produto final do catabolismo protéico, sendo sintetizada primariamente pelo fígado, e excretada principalmente pelos rins. (BRENNER e RECTOR, 2003). Embora a uréia seja de menor

utilidade que a creatinina para avaliação de função renal, pode oferecer dado importante sobre o grau de catabolismo protéico. O valor normal de uréia sanguínea está entre 30 a 40 mg/dl. Aumento desses níveis pode ocorrer em situações clínicas de hipercatabolismo protéico, dietas hiperprotéicas e redução do volume circulante, tal como ocorre na insuficiência cardíaca congestiva e desidratação (AJZEN e SCHOR, 2002).

Kaissirer (1971) ressalta as diferentes propriedades fisiológicas da uréia e da creatinina sangüíneas que resulta em diferentes significados: a creatinina sérica é pouco influenciada por outros fatores além da TFG e portanto o seu valor para avaliar a filtração glomerular permite inferir sobre a integridade funcional do rim, porém ela permite somente uma estimativa grosseira do estado clínico do paciente. Já as medidas da uréia nitrogenada sanguínea não refletem a filtração glomerular de forma tão direta quanto a creatinina, mas é um índice melhor de sintomas. Pacientes com alta uréia nitrogenada sanguínea são provavelmente mais sintomáticos que aqueles com elevação moderada.

Tanto a concentração da uréia como a da creatinina pode variar largamente de acordo com a hidratação do paciente e estado nutricional. e podem não alterar significativamente até que considerável grau de disfunção renal tenha ocorrido. (WOMER et al., 1985).

2.2.2 Clearance de creatinina e inulina

As medidas de depuração plasmática de certas substâncias pelos rins constituem técnicas freqüentemente utilizadas para avaliar a função renal, seja a taxa de filtração glomerular (TFG), seja através da medida do fluxo plasmático renal (FPR) (PETERS, 1991).

Zatz (2000) explica que se uma substância é eliminada por filtração glomerular, o seu clearance plasmático, ou seja a quantidade desta substância x que é depurada do plasma na unidade de tempo, corresponde à taxa de filtração glomerular (TFG). Essa quantidade equivale à divisão entre a massa de x excretada na urina e a concentração plasmática de x, representada por P_x . A massa excretada de x é, por sua vez, equivalente ao produto da concentração urinária de x, (U_x), pelo fluxo urinário, V.

$$C_x = \frac{U_x \cdot V}{P_x}$$

Portanto, o clearance de uma substância inerte, totalmente filtrada pelos glomérulos, que não seja reabsorvida nem secretada pelos túbulos, ou ligada às proteínas plasmáticas, é igual à sua carga filtrada, ou seja, a (TFG) taxa de filtração glomerular (PETERS, 1991). Enquanto o clearance de uma substância totalmente eliminada pelos rins seria igual ao fluxo plasmático renal (FPR). A substância que mais se aproxima desta condição é o ácido PAH (para-amino-hipúrico) que tem uma eficiência de extração de 90% (GUYTON e HALL, 2000).

Nas dosagens de creatinina sérica os erros nas medidas são freqüentemente da ordem de 10%; tais erros respondem por medidas de *clearance* falsamente altas ou baixas, especialmente quando a creatinina sérica está na faixa próxima do normal (KAISSIRER, 1971).

A intensidade (ou velocidade) com que o rim depura a substância inulina é exatamente igual à da formação do filtrado glomerular, pois sendo a inulina filtrada pela membrana glomerular com a mesma

facilidade que a água, a sua concentração no filtrado glomerular é exatamente igual à do plasma. Ademais, toda a inulina do filtrado glomerular é eliminada pela urina, uma vez que não é reabsorvida nem secretada, resultando que a intensidade de depuração de inulina é igual à intensidade de formação do filtrado glomerular (GUYTON e HALL, 2000).

O clearance de inulina é a medida mais fidedigna de avaliação da função renal, sendo considerado o padrão ouro para determinação da taxa de filtração glomerular (TFG); entretanto, a necessidade de infusão venosa contínua, de cateterização da bexiga, além de amostras sanguíneas freqüentes e das dificuldades de técnica analítica da inulina, limita o seu uso ao campo da pesquisa (GATES, 1983).

Apesar de ser o padrão ouro dentre os métodos para essa determinação da TFG, a inulina vem se tornando progressivamente menos utilizada devido também à dificuldade de ser obtida. Acrescente-se a isto o fato de que os fatores custo e tempo dispendido na sua aquisição fazem com que se torne pouco viável na prática clínica, portanto, cada vez menos freqüente a sua utilização. (HENKIN et al., 2000).

2.2.3 Métodos Radioisotópicos

Os procedimentos de medicina nuclear permitem uma avaliação funcional dos rins que pode oferecer valorosa contribuição na definição de conduta em muitas entidades patológicas renais. Distintos radiofármacos podem ser utilizados para avaliar diferentes aspectos da função renal, tais como: taxa de filtração glomerular (TFG), função cortical, ou secreção tubular e fluxo plasmático renal efetivo (FPRE) (FOMMEI e VOLTERRANI, 1995).

Diferentes radiotraçadores renais possuem distintos mecanismos fisiológicos e fisiopatológicos de localização e fornecem informações funcionais que podem ser de grande importância na avaliação de aspectos específicos da função renal (BLAUFOX, 1991; ABREU et al., 2005).

Dentre os diferentes radiofármacos com mecanismos distintos de concentração renal, destacam-se: a) o DTPA-^{99m}Tc (ácido dietileno- triamino-pentácético marcado com tecnécio 99m), é um quelato que se elimina quase exclusivamente por filtração glomerular, e não sendo reabsorvido nem secretado, pode ser utilizado para a determinação da taxa de filtração glomerular; b) o EDTA-⁵¹Cr (ácido etileno-diamino-tetracético marcado com cromo 51) é utilizado para a determinação da taxa de filtração glomerular por ser um traçador de comportamento semelhante à Inulina; c) o DMSA-^{99m}Tc (ácido dimercapto-succínico, marcado com tecnécio 99m), utilizado nas imagens renais estáticas, após administração endo venosa (EV), é incorporado nas células parietais dos túbulos contornados proximais, fornecendo imagens que refletem o córtex renal funcionante; d) o MAG3-^{99m}Tc (mercapto-acetil- triglicina, marcado com tecnécio 99m), é um quelato, cujo mecanismo de eliminação renal é quase exclusivamente por secreção tubular, sendo o seu *clearance* altamente correlacionado com o fluxo plasmático renal efetivo (FPRE); e) o EC-^{99m}Tc (etileno-dicisteinato, marcado com tecnécio 99m), também concentra-se no parênquima renal por secreção tubular, recentemente produzido no Brasil pelo IPEN; f) o GH-^{99m}Tc (gluco-heptonato marcado com tecnécio 99m), que tem excreção tanto cortical como

por filtração glomerular (McBILES, 1994; CABRERA e GASSET, 2001). Suas fórmulas estruturais estão dispostas no Anexo C, Figura 2.

2.2.3.1 Avaliação da filtração glomerular: DTPA-^{99m}Tc e EDTA-⁵¹Cr

O ácido dietileno-triamino-pentacético foi introduzido na medicina nuclear por volta de 1970. É eliminado por filtração glomerular sem qualquer alteração metabólica. A sua eficiência de extração renal é de 20% resultando em baixa taxa de concentração renal (alvo/BG). Disponível em frascos para marcação com tecnécio metaestável (^{99m}Tc) (MURRAY e ELL, 1994). Liga-se às proteínas plasmáticas em até 10% variando com diferentes preparados comerciais, daí a taxa de filtração glomerular ser menor em comparação com a inulina (RUSSEL et al., 1987; CARLSEN et al., 1980).

Trabalhos comprovam que o mecanismo de eliminação renal do DTPA-^{99m}Tc é principalmente por filtração glomerular, sem interferência nos túbulos, daí a sua importância nas avaliações da taxa de filtração glomerular. A função renal com DTPA-^{99m}Tc pode ser quantificada por vários métodos de *clearance* ao mesmo tempo em que se obtêm a imagem do rim e a quantificação renal diferencial (RUSSEL e DUBOVSKY, 1989).

O DTPA-^{99m}Tc sendo removido da circulação quase exclusivamente por filtração glomerular é de utilidade para medida da taxa de filtração glomerular (TFG). Da mesma forma que a inulina, o DTPA-^{99m}Tc não é reabsorvido nem secretado pelos túbulos. A sua concentração indica de forma indireta a quantidade de reabsorção da água, significando a capacidade de concentração do rim (FLEMING et al., 1991).

As avaliações com DTPA-^{99m}Tc permitem além da informação precisa sobre a filtração glomerular, uma informação funcional completa através de imagens dinâmicas seqüenciais da fase de concentração pelo parênquima renal, e do trânsito e eliminação pelo sistema pielocalicilar e coletor, fazendo-se o registro das imagens por 30 minutos. Desta forma, pode-se avaliar o déficit funcional de ambos os rins ou de apenas um deles isoladamente (RUSSEL, 1987).

Balachandran et al. (1981), compararam a taxa de filtração glomerular medida por radioisótopos a partir do desaparecimento do DTPA-^{99m}Tc, com a medida do *clearance* de inulina, encontrando uma boa correlação. A determinação radioisotópica da filtração glomerular é simples: não requer coleta de urina, nem infusão contínua, e ainda permite a realização simultânea de imagens com outro radiotraçador.

Tanto o DTPA-^{99m}Tc (ácido dietileno-triamino-penta-acético, marcado com tecnécio-99m) como o EDTA-⁵¹Cr (ácido etileno-diamino-tetracético, marcado com cromo 51), têm *clearances* altamente correlacionado ao da inulina, (HILSON et al., 1976; CARLSEN et al., 1980; REHLING et al., 1984; REHLING et al., 1985). Esse fato, portanto, permite que eles sejam uma alternativa padrão para a medição da taxa de filtração glomerular (TFG) e evita as dificuldades de utilização da inulina, como a infusão contínua e cateterização para coleta de urina (CHANTLER et al., 1969; DITZEL et al., 1972; BARBOUR et al., 1975; REHLING et al., 1984).

O EDTA-⁵¹Cr não é disponível nos EEUU, mas é largamente utilizado na Europa (BLAUFOX, 1996). Nos Estados Unidos o lothalamato marcado com ¹³¹I tem sido usado em substituição. Muitos

autores confirmaram os altos níveis de correlação dos valores de clearance do DTPA-^{99m}Tc com os do EDTA-⁵¹Cr e com inulina (KLOPPER et al., 1972; BIGGI et al., 1995; FLEMING et al., 1991).

As técnicas para quantificação do DTPA-^{99m}Tc são de vários tipos: as que utilizam somente amostras de sangue e/ou urina, as que utilizam tanto a gama-câmara como as amostras de sangue e urina bem como as que utilizam gama-câmara e não utilizam amostras de sangue nem de urina (HENKIN et al., 2000).

Portanto, ambos os traçadores (DTPA-^{99m}Tc e o EDTA-⁵¹Cr) são confiáveis para determinação da taxa de filtração glomerular (TFG). O DTPA-^{99m}Tc é relativamente barato, proporciona uma baixa dose de radiação para o paciente e pode ser usado com imagem na gama-câmara. O EDTA-⁵¹Cr, se disponível, pode ser uma alternativa prática e econômica, quando somente se quer determinar a TFG, mas não é um agente de imagem (GALLI et al., 1997).

Procedimentos de *clearance* urinário, que requerem a infusão contínua dos radiofármacos e a coleta de urina a intervalos de tempo fixados, permanecem os melhores métodos para fins de pesquisa. Na rotina prática, entretanto, os métodos de *clearance* com injeção única que são mais simples e suficientemente precisos para as necessidades clínicas, são geralmente adequados (BLAUFOX et al., 1996)

Vários métodos de injeção única têm sido relatados utilizando DTPA-^{99m}Tc para determinar a taxa de filtração glomerular. Múltiplas amostras de sangue são necessárias num intervalo de 4 hs após injeção para realizar análise exponencial da curva de desaparecimento

plasmático de DTPA-^{99m}Tc da qual a filtração glomerular é calculada (KLOPPER et al., 1972; HILSON et al., 1976; BALACHANDRAN et al., 1981). Entre as técnicas de *clearance* plasmático, tem havido uma crescente necessidade de simplificação, o que tem levado à substituição dos modelos multicompartimentais, que requerem várias amostras de sangue, pelos modelos monocompartimentais, nos quais se utilizam somente 2 a 3 amostras de sangue (RUSSELL, 1993).

Técnicas mais simplificadas que requerem somente uma amostra de sangue têm sido desenvolvidas (REHILING et al, 1984). Muitos estudos têm comparado métodos simplificados de apenas uma amostra com outros de bases bicompartimentais, demonstrando que os métodos que utilizam uma só amostra de sangue podem ser precisos (TAUXE e AKTOLUN, 1986, RUSSEL et al., 1985, WALLER et al., 1987).

O nível de função renal é um importante determinante da precisão global em cada método, particularmente nos de coleta única que tendem a ser imprecisos quando a taxa de filtração glomerular é menor que 30 ml/min. Na presença de insuficiência renal declarada, o método de escolha permanece sendo a determinação do *clearance* urinário, embora os métodos de única amostra tardia tenham sido sugeridos como uma alternativa (BLAUFOX et al., 1996).

2.2.3.1.1 Métodos de avaliação da função glomerular, baseados em contagens externas –(método de Gates)

Vários métodos foram desenvolvidos para medir a taxa de filtração glomerular com DTPA-^{99m}Tc, utilizando, ao invés de amostras de sangue ou urina, as contagens em gama-câmara; são métodos baseados

em contagens externas (PIEPSZ et al. 1978; SHORE et al. 1984; SCHLEGEL et al. 1979; GATES, 1983). Estes métodos resultaram da necessidade de simplificação dos procedimentos e oferecem além do mais, a facilidade e a oportunidade de estimar a função renal individual, como parte do estudo de imagem. Dentre estes, o método de Gates tornou-se o mais conhecido para determinação da taxa de filtração glomerular (TFG) total e individual de cada rim, sem utilizar amostra de sangue e/ou urina, fazendo uso da captação renal individual (GATES, 1982; GATES, 1983; GATES, 1984).

No método de Gates, mede-se o acúmulo do DTPA-^{99m}Tc dentro do rim durante o intervalo de 2 a 3 minutos após a chegada do traçador; subtrai-se o *background* (radiação de fundo) e faz-se a correção de profundidade renal. Para obtenção do valor percentual de captação líquida injetada mede-se a seringa pré e pós injeção, por um minuto, na gama-câmara, como consta da fórmula a seguir (GATES, 1982).

$$\% \text{ Cap Renal} = \left[\frac{\frac{(RD - bg)}{e^{-ux}} + \frac{(RE - bg)}{e^{-ux}}}{\text{cont.preinj.} - \text{cont.pósinj.}} \right] \times 100$$

Onde: RD = Rim direito, RE = Rim esquerdo, bg = radiação de fundo, $u = 0,153$ é o coeficiente de atenuação do tecnécio (^{99m}Tc) nos tecidos moles, x = profundidade renal em centímetro, cont.preinj. = contagem da seringa cheia (antes da injeção), cont.pósinj. = contagem da seringa vazia (após a injeção).

A percentagem de atividade injetada, localizada dentro do rim é introduzida numa equação baseada na análise de regressão linear da concentração renal de DTPA-^{99m}Tc versus *clearance* de creatinina.

A correção da profundidade renal é estimada pela altura e peso do paciente de acordo com a fórmula de Tonneson (TONNESEN et al., 1975). A taxa de filtração glomerular total e individual é determinada tendo por base a fração de captação do traçador injetado e captado por cada rim durante o intervalo de 2 a 3 min após a chegada do DTPA-^{99m}Tc (GATES, 1984).

O método de Gates baseia-se na computação da integral precoce das contagens renais, como uma fração da dose injetada, que é usado com uma equação obtida por regressão com o *clearance* de creatinina para fornecer os *clearance* total e separado de cada rim. A taxa de filtração glomerular TFG é calculada de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{TFG(ml/min)}=(\% \text{cap renal}) \times 9,8127 - 6,82519$$

Onde: 9,8127 = coeficiente de regressão; 6,825 = intersecção de y

Os métodos baseados em gama-câmara comparam-se com aqueles de *clearance*, sendo, portanto, apropriados para uso clínico. A reprodutibilidade desses métodos é aceitável e eles podem desempenhar um papel importante na monitoração seriada da função renal (CHACHATI et al., 1987; MULLIGAN et al., 1990; GOATES et al., 1990). Cuidadosa atenção, aos detalhes da técnica são essenciais para evitar possíveis erros (GATES, 1984).

A variabilidade de profundidade renal pode influenciar a acurácia dos cálculos de captação especialmente na determinação da função de cada rim, individualmente. A determinação da profundidade renal dentro do corpo (distância da pele ao centro do rim) é importante na avaliação da função renal com gama-câmara. A equação de Tonnesen é

derivada das medidas obtidas por ultrasonografia, em ângulo oblíquo, em posição sentada (TONNESEN et al., 1975).

2.2.3.2 Avaliação da secreção tubular: hipuran-¹³¹I, MAG3-^{99m}Tc e EC-^{99m}Tc

O fluxo plasmático renal efetivo é medido por agentes de secreção tubular. O ácido para amino hipúrico é avidamente secretado pelos túbulos e, portanto, altamente proporcional ao fluxo plasmático renal. Uma vez que a fração de filtração corresponde a 20% do fluxo plasmático renal efetivo, depreende-se que os fármacos de secreção tubular são eliminados do corpo cerca de cinco vezes mais rápido que os agentes de filtração glomerular (ESHIMA e TAYLOR, 1992).

Embora a taxa de filtração glomerular (TFG) seja mais familiar para a maioria dos clínicos, o fluxo plasmático renal efetivo (FPRE) também pode ser usado como parâmetro para monitorar a função renal. O FPRE é estimado utilizando-se traçadores radioisotópicos, para substituir o *clearance* urinário de ácido para-amino-hipúrico. Isso reduz o tempo necessário para a realização dos estudos, porque são agentes de *clearance* mais rápidos do que aqueles que medem a taxa de filtração glomerular. O hipuran-¹³¹I, (orto-iodo-hipurato marcado com Iodo¹³¹) foi o traçador mais largamente utilizado para este fim, particularmente nos procedimentos simplificados de uma e duas amostras de sangue (PETERS, 1991).

Pela determinação do *clearance* renal de um agente tubular puro pode-se estimar o fluxo plasmático renal efetivo (FPRE). Recentemente, o uso de outro traçador de secreção tubular foi proposto, o MAG3, (mercato-acetil-triglicina) que tem a vantagem de ser ligado ao

tecnécio (^{99m}Tc), e em decorrência desse fato, ser mais adequado para a produção de imagens renais (RUSSELL, 1993).

O $\text{MAG3-}^{99m}\text{Tc}$ é excretado principalmente através de transporte tubular ativo. Liga-se mais às proteínas que o orto iodo hipurato. O *clearance* plasmático é da ordem de 300 ml/min o que significa um pouco mais da metade do *clearance* de $\text{OIH-}^{131}\text{I}$. Aproximadamente 90% do traçador é eliminado pela urina, 3 horas após a injeção da dose (ESHIMA e TAYLOR, 1992; RUSSEL 1987).

O mercato-acetil-triglicina marcado com tecnécio 99m é portanto, um produto radioquímico único, que surgiu como alternativa para substituir o $\text{OIH-}^{131}\text{I}$ (FRITZBERG, 1986). Seu *clearance* é menor que o do hipuran em 30 a 40%, presumivelmente por causa de sua alta ligação protéica, o que torna sua filtração glomerular insignificante e também pode limitar sua extração tubular (PIEPSZ et al., 1993).

Métodos e técnicas foram descritos para avaliar o *clearance* de $\text{MAG3-}^{99m}\text{Tc}$ com uma injeção e duas amostras de sangue, tanto em crianças como em adultos. (RUSSELL, 1993; REHLING e NIELSEN, 2000).

Métodos simplificados têm sido desenvolvidos para calcular o seu *clearance*, e pela utilização de equações de conversão transformam-se esses resultados para valores equivalentes ao do $\text{OIH-}^{131}\text{I}$ (REHLING et al., 1999). Bubeck et al. (1988), propuseram descrever o *clearance* de $\text{MAG3-}^{99m}\text{Tc}$ como uma taxa de excreção tubular (TET) para enfatizar o papel potencial deste agente no seguimento de doenças nefrológicas com comprometimento da função tubular.

Oriuchi et al. (1998) desenvolveram um método para medição da captação renal com MAG3 de forma a calcular o seu *clearance*, sem amostra de sangue e/ou urina, através de um modelo monocompartimental e mostraram uma boa correlação com o fluxo plasmático renal medido pelo *clearance* de ácido para-amino-hipúrico. Piepsz (1999), estudou a reprodutibilidade e acurácia da captação relativa do MAG3-^{99m}Tc em voluntários normais, testando diferentes métodos de avaliação da captação e correção da radiação de fundo.

A qualidade de imagem do MAG3-^{99m}Tc é superior à do OIH-¹³¹I. As curvas de renograma e a fração de dose desses dois agentes são quase idênticas. A qualidade de imagem do MAG3-^{99m}Tc também é superior se comparada à que se obtém com o DTPA-^{99m}Tc em pacientes com função renal prejudicada. É importante notar que o MAG3-^{99m}Tc não pode ser usado para a determinação da taxa de filtração glomerular por razões óbvias, uma vez que o mecanismo de eliminação desse agente, é preponderantemente por secreção tubular (SURMA et al., 1994).

Rehling e Nielsen (2000) compararam a acurácia de 5 diferentes métodos para cálculos do *clearance* plasmático de MAG3-^{99m}Tc e concluíram que os métodos de múltiplas amostras são mais acurados especialmente nos casos de função renal comprometida, com *clearance* plasmático baixo (< 75ml/min).

Mais recentemente, o EC-^{99m}Tc (etileno-dicisteinato marcado com tecnécio 99m) foi introduzido por Venbruggen et al. (1992), como uma alternativa para o MAG3. Esta molécula, assim como o MAG3, tem a propriedade de ser ativamente extraída pelos túbulos, mas devido ao

seu menor grau de ligação protéica, tem um *clearance* plasmático mais rápido, que se aproxima ao do hipuran. Esse novo radiofármaco é facilmente preparado sem necessidade de aquecimento, diferentemente do que ocorre com o MAG3, que exige aquecimento e fervura. Estudos clínicos preliminares indicam uma estreita similaridade entre o EC-^{99m}Tc e o MAG3-^{99m}Tc, tanto nas curvas renográficas como na qualidade de imagem renal (STOFFEL et al., 1996).

Van Nerom et al (1993) conduziram as primeiras experiências em voluntários normais utilizando esse novo agente de imagem renal, após os estudos experimentais. O etileno dicisteinato (EC) é um metabólito do etil cisteinato dímero (ECD). Trata-se de um novo fármaco para marcação com o Tecnécio (^{99m}Tc), que surge como alternativa para o OIH-¹³¹I e com imagem de qualidade semelhante à que se produz quando utilizado o MAG3-^{99m}Tc. Tem *clearance* em torno de 75% do OIH-¹³¹I (KABASAKAL, 2000).

Kabasakal et al (1995) quando referiram-se à busca do radiofármaco ideal para medir o fluxo plasmático renal efetivo (FPRE), compararam o MAG 3-^{99m}Tc e EC-^{99m}Tc com o OIH-¹³¹I e afirmaram que o MAG3-^{99m}Tc não é o substituto do OIH-¹³¹I devido à alta taxa de ligação protéica (60% a 80%) e *clearance* em humanos que é somente (60% a 65%) do. Por sua vez, o EC-^{99m}Tc tem características físicas mais favoráveis que o OIH-¹³¹I, além da facilidade de preparação, dispensando a fervura, que se apresenta como um inconveniente na preparação do MAG3-^{99m}Tc .

É fato que o valor de *clearance* do EC-^{99m}Tc é maior que o do MAG3-^{99m}Tc. Vários estudos (TAYLOR, 1999; SURMA, 1998;

SURMA, 1999), avaliaram a farmacocinética do EC-^{99m}Tc, os modelos de distribuição no organismo e a determinação do *clearance* baseado em métodos de uma ou múltiplas amostras de sangue. O fluxo plasmático renal efetivo, ou seja, o seu *clearance* estaria entre 155ml/min a 542ml/min, com valor médio de 415 ml/min (SURMA, 1998).

2.2.3.3 Cintilografia renal estática: DMSA-^{99m}Tc

Através da cintilografia renal com DMSA-^{99m}Tc, (ácido dimercapto succínico marcado com tecnécio^{99m}) que é concentrado seletivamente no parênquima tubular entre 4 a 6 horas após sua administração, podemos obter imagens estáticas que avaliam as alterações corticais, resultantes da agressão tubular. A cintilografia renal estática com DMSA-^{99m}Tc permite ainda quantificar a função relativa e absoluta de cada rim. As qualidades físicas do tecnécio ^{99m}Tc a ele agregado, aliado ao fato de ter uma excreção muito lenta, são fatores favorecedores para que o DMSA-^{99m}Tc se preste para a obtenção de imagens estáticas do córtex renal de ótima qualidade e serve para estimar a massa renal funcionalmente (HILSON, 2003).

Esse agente farmacológico liga-se às proteínas plasmáticas em torno de 90%. Estudos experimentais com ratos elucidaram as ligações protéicas e os mecanismos peritubulares da concentração do DMSA-^{99m}Tc (YEE et al., 1981; PETERS et al., 1988). Provoost e Van Aken (1985) conduziram experimentos provocando disfunção tubular com maleato de sódio em ratos e concluiu que a disfunção tubular proximal altera significativamente o mecanismo de concentração do DMSA-^{99m}Tc.

A captação peritubular em humanos é um importante mecanismo de concentração do DMSA-^{99m}Tc (LANGE et al., 1989).

As imagens de DMSA-^{99m}Tc são normalmente obtidas em aquisições planares convencionais. Os estudos que avaliaram a obtenção de imagens planares isoladas ou planares com tomográficas, mostraram não haver diferenças significativas nos resultados destes dois tipos de aquisição (CRAIG et al., 2000). Houve boa correlação entre a captação renal absoluta do DMSA-^{99m}Tc e o *clearance* de creatinina no trabalho de Goodgold et al., (1996), que avaliou quarenta e cinco crianças.

O valor da cintilografia renal com DMSA-^{99m}Tc como agente de imagem estática é bem estabelecido. Ele é preferencialmente captado pelos túbulos proximais na primeira parte da alça de Henle e acumula-se no córtex renal. A captação máxima é alcançada por volta de 6h pós administração venosa. A função renal relativa é calculada pela distribuição relativa do radiotraçador no tecido renal funcionante e então a determinação de função renal individual é obtida. (PETERS et al., 1988).

Também, através da cintilografia renal com DMSA-^{99m}Tc pode-se proceder à quantificação absoluta de atividade do radionuclídeo em cada rim em relação à dose administrada, o que pode ser mais um parâmetro para avaliar a disfunção tubular proximal (TAYLOR, 1982; VAN LUYK et al., 1983; LANGE et al., 1989). Esta quantificação tem maior importância nos casos de comprometimento renal bilateral, ou quando se avalia a função de rim único. No cálculo de DMSA-^{99m}Tc absoluto é essencial corrigir a atenuação da radiação devido à profundidade renal. (MORRIS et al., 1991).

O DMSA-^{99m}Tc pode ser usado como marcador de disfunção tubular renal. Em 9 pacientes com diferentes tipos de tubulopatias proximais foram encontrados valores de captação de DMSA-^{99m}Tc abaixo do normal. O mecanismo básico da captação diminuída parece ser o aumento da secreção urinária de DMSA-^{99m}Tc (VAN LUYK et al, 1983).

Wiele et al. (1999), estudaram retrospectivamente 482 pacientes para determinar a correlação entre captação absoluta de DMSA-^{99m}Tc e os valores de *clearance* de EDTA-⁵¹Cr em pacientes com função renal comprometida. Seus resultados sugerem que a captação absoluta de DMSA-^{99m}Tc correlaciona-se bem com a TFG medida pelo EDTA-⁵¹Cr, podendo ser de utilidade principalmente naqueles pacientes com função renal severamente comprometida.

2.2.3.4 Avaliação da função tubular por outros métodos

Os túbulos proximais reabsorvem cerca de 65% do sódio, cloreto, bicarbonato e potássio filtrados e praticamente toda a glicose e os aminoácidos; também secretam ácidos orgânicos, bases e íons hidrogênio para a luz tubular. A carga positiva do lume tubular em relação ao líquido intersticial força cátions como magnésio (Mg ++) e Cálcio (Ca++) a se difundirem do lúmen para o líquido intersticial através da via para-celular (GUYTON e HALL, 2000).

Na avaliação da função tubular, a determinação de eletrólitos, magnésio (hipomagnesemia), cálcio (hipocalciúria) e potássio (hipocalemia) e o limiar de fosfato pode fornecer uma informação fisiopatológica útil a respeito da fisiologia e/ou fisiopatologia tubular (BIANCHETTI et al., 1991).

Duas enzimas histoquimicamente localizadas nas células tubulares proximais, N-acetil Beta glucosaminidase (NAG) e a leucina-amino peptidase (LAP), podem ser utilizadas como testes de *screening* na avaliação de toxicidade por droga (JONES et al.,1980). Outra alternativa prática é a determinação de certas proteínas de baixo peso molecular como a β^2 microglobulina, mais os resultados devem ser interpretados com cuidado, antes de imputar à lesão tubular a causa de sua excreção urinária (SCHARDIN e EPS, 1987).

A proteinúria pode também ser utilizada como um índice de função renal. Quando presentes, as proteinúrias são classificadas como glomerulares e tubulares. As proteinúrias glomerulares se acompanham de perda predominante de albumina, enquanto, as tubulares, de perda de proteínas de baixo molecular como a β^2 microbulina. Considera-se um valor normal de proteinúria até 100 mg/l ou 0,1g/l como geralmente é referido pelos laboratórios clínicos. Aceita-se como limite superior da normalidade a excreção urinária de até 150 mg de proteínas por dia (AJZEN e SCHOR, 2000).

As hemácias, outro parâmetro de avaliação funcional dos rins, quando presentes no sedimento urinário, devem estar abaixo de 10 por campo de aumento 400x ou de 10000/ml; quando acima destes números caracteriza-se a presença de hematúria cuja investigação pode ser necessária. A pesquisa inicial é feita por fitas reagentes nas quais uma das áreas possui um peróxido e um indicador que, oxidado leva a coloração específica (AJZEN e SCHOR, 2000).

Normalmente, cerca de 95% de toda a β_2 microglobulina livre é filtrada pelos glomérulos e subsequente reabsorvida e catabolizada pelas células dos túbulos proximais. O Rim normal é capaz de reabsorver cerca de 99,9% da β_2 microglobulina filtrada, o que significa que no máximo 370 ug/24h é excretada na urina. Mal funcionamento dos túbulos proximais com taxa de filtração glomerular normal será acompanhada por uma diminuição da reabsorção tubular e aumento da excreção de β_2 microglobulina. (SCHARDIJN e EPS, 1987).

A presença de β_2 microglobulina tem sido utilizada na avaliação da toxicidade tubular (ANINGA, 1994), mas a sua presença na urina depende também fortemente de sua concentração plasmática, necessitando medidas correspondentes de urina e plasma, e uma elevação da concentração plasmática pode ser vista em certas malignidades mieloproliferativas e tumores sólidos.

2.2.3.5 Fórmulas empíricas que avaliam a função renal

Uma alternativa prática para avaliar a filtração glomerular se faz por meio de fórmulas empíricas propostas para este fim por vários pesquisadores, sendo a mais conhecida a de Cockcroft-Gault (AJZEN e SCHOR, 2000).

O *clearance* de creatinina pode ser estimado por essas fórmulas empíricas sendo algumas delas bem conhecidas na oncologia para avaliação do nível de nefrotoxicidade, permitindo fazer-se avaliações do tipo ao pé do leito (JELLIFE, 1971; JELLIFE e JELLIFE 1973; COCKROFF e GAULT, 1976; WRIGHT, 1985; MARTIN et al., 1998).

A prática do uso destes cálculos vem a ser uma forma rápida e de razoável acurácia na avaliação do paciente, quando o *clearance* de creatinina endógena não puder ser obtido.

Jelliffe e Jelliffe (1973) foram os primeiros a desenvolver uma fórmula para estimar o *clearance* de creatinina baseado numa dosagem única de creatinina sérica, considerando as variáveis sexo e idade. Este parâmetro é utilizado na oncologia para planejar esquemas terapêuticos.

$$\text{CrCl(ml/min)} = \frac{98 - 0,8(\text{idade} - 20)}{\text{Cr(sérica)}}$$

Para mulheres x 0,9

Cockcroft e Gault (1976) desenvolveram uma fórmula, que veio a tornar-se a mais conhecida na prática oncológica, para predizer o *clearance* de creatinina a partir da creatinina sérica em homens. No estudo de 236 pacientes a fórmula encontrada por Cockcroft e Gault teve um bom coeficiente de correlação (0,83) entre o valor medido e o valor estimado pela mesma.

$$\text{CrCl(ml/min)} = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso}}{72 \times \text{Cr(sérica)}}$$

Para mulheres acrescenta x 0,85

Wright et al. (2001), com o objetivo de desenvolver uma nova maneira simples e confiável de avaliar a taxa de filtração glomerular a partir da dosagem de creatinina sérica, utilizou o método NONMEM (*Non linear Mixed Effects Models*), cada variável foi avaliada. A área de superfície corpórea de Dubois (1916) foi positivamente

relacionada à taxa de filtração glomerular, enquanto a idade foi relacionada negativamente, resultando na fórmula matemática:

$$CrCl(ml/min) = \{[6580 - (38,8 \times idade)] \times BSA \times [1 - (0,168 \times sex)]\} / SCr.$$

Gates (1985) chegou a novas fórmulas para avaliar o *clearance* de creatinina a partir do valor da creatinina sérica, tendo sido cada sexo analisado independentemente. A relação logarítmica entre creatinina sérica e *clearance* de creatinina foi estudada em 100 (cem) pacientes adultos, usando uma técnica de regressão geométrica, e resultou nas seguintes expressões matemáticas, variando com a idade:

a) Para Homens

$$CrCl(ml/min) = (89,49)(Cr_{sérica} - 1,2) + (55 - idade)[0,005(89,4)(Cr_{sérica} - 1,2)]$$

b) Para Mulheres

$$(60)(Cr(sérica)^{-1,1}) + (56 - idade)[0,005(60)(Cr(sérica)^{-1,1})]$$

Estas fórmulas foram em seguida testadas por Gates (1985) prospectivamente em outro grupo de 100 (cem) pacientes em que o *clearance* de creatinina foi determinado e os valores comparados com os valores obtidos pelas outras fórmulas publicadas (COCKCROFT e GAULT, 1976).

Martin e cols. (1998), avaliaram retrospectivamente 123 pacientes oncológicos, com o fim de determinar as co-variáveis biológicas que tivessem melhor valor preditivo para a taxa de filtração glomerular em pacientes com câncer. Chegaram à seguinte expressão matemática, como a melhor fórmula para estimar o *clearance* de EDTA-⁵¹Cr:

$$\text{TFGml/min} = \frac{163.\text{peso}.(1 - 0,00496.\text{idade}).(1 - 0,252.\text{sex})}{\text{Cr(sérica)}}$$

Cr = creatinina, peso= peso em Kg, idade em anos

Marx (2004), utilizou as fórmulas de Cockcroft-Gault, Jelliffe e Wright na estimativa da função renal em pacientes idosos com câncer, num estudo retrospectivo de 225 pacientes comparando os *clearances* avaliados por estas fórmulas com o valor da taxa de filtração glomerular medido pelo EDTA-⁵¹Cr. Ele destaca a falta de confiabilidade da dosagem de creatinina e as dificuldades de medidas do clearance da creatinina endógena utilizando coletas de 24 horas e conclui pela grande utilidade destas fórmulas na prática clínica oncológica. Nesse estudo a fórmula de Wright foi a que melhor avaliou a função renal nesse grupo de pacientes.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este trabalho é resultado de um estudo prospectivo realizado entre outubro de 2003 e janeiro de 2005 em pacientes oncológicos atendidos no Hospital São Marcos, da Sociedade Piauiense de Combate ao Câncer, tendo as avaliações cintilográficas sido realizadas em serviço de medicina nuclear associado àquele, o Centro Bionuclear de Diagnóstico.

Os pacientes candidatos a esquemas terapêuticos contendo drogas nefrotóxicas foram previamente submetidos a exames rotineiros: dosagem de uréia, creatinina e estudo dos sedimentos urinários (EAS), com destaque para presença de proteínas e hemácias, por serem os parâmetros incluídos nos critérios de toxicidade *Common Toxicity Criteria* (CTC) do programa *Cancer Therapy Evaluation Program* (CTEP).

Uma avaliação ultrasonográfica foi realizada em todos os pacientes antes do início do tratamento, com finalidade de detectar alterações estruturais possivelmente preexistentes à instalação da quimioterapia.

O desenho do estudo foi realizar em todos os pacientes candidatos à terapia com drogas nefrotóxicas três avaliações: uma prévia, antes de iniciar a quimioterapia (Av1), uma após dois ou três ciclos de tratamento (Av2) e uma ao término da terapia (Av3).

Cada uma destas avaliações foi constituída de três procedimentos com os radiofármacos: DTPA-^{99m}Tc, EC-^{99m}Tc e DMSA-^{99m}Tc,

em dias diferentes, além das investigações rotineiras, anteriormente citadas. Para todos os pacientes, em cada uma das avaliações foi também calculada a filtração glomerular estimada pelas fórmulas de Cockcroft-Gault, Jelliffe, Wright e Gates.

Como critérios de inclusão neste estudo, foram considerados: a) pacientes candidatos à quimioterapia em esquemas com agentes conhecidamente nefrotóxicos (ifosfamida, metrotexate e cisplatina), sem doença renal prévia.

Foram excluídos pacientes com patologias renais conhecidas e os portadores de hipertensão arterial e diabetes mellitus. Todos, os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido concordando em participar do trabalho. O trabalho foi aprovado pelos comitês de ética das duas instituições: Hospital São Marcos e Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Os dados obtidos das avaliações cintilográficas antes da administração dos esquemas terapêuticos foram comparados aos obtidos durante e ao término do tratamento quimioterápico. Assim como os dados de uréia, creatinina, proteinúria e hematúria, realizados inicialmente, no curso e ao final da terapia oncológica.

3.1 Pacientes

Foram objeto deste estudo 35 pacientes, sendo 14 homens e 21 mulheres com idade variando de 19 a 77 anos (média de 49,3 anos e desvio padrão 15,8 anos), mediana de 52 anos. Todos os pacientes tinham diagnóstico oncológico de neoplasias diversas. Destes, 34 foram submetidos a esquemas terapêuticos que continham uma das drogas

nefrotóxicas (cisplatina, ifosfamida ou metotrexato) e um paciente fez uso de esquema que continha duas drogas nefrotóxicas - ifosfamida e cisplatina, fazendo cada uma delas em ciclos alternados. Três pacientes fizeram uso de ifosfamida associada à carboplatina.

A listagem detalhada de pacientes com diagnóstico da neoplasia, estadiamento, esquema e droga nefrotóxica utilizada, consta no quadro abaixo ¹:

Nº	PACIENTE	DIAGNÓSTICO	ESTÁDIO	ESQUEMA	DROGA
01	J. F. S	Ca Nasofaringe	IV	CDDP+5FU	Cisplatina
02	A. L. F	Ca de Mama	IIA	CMF	Metotrexato
03	M. D. C	Ca de Mama	IIA	CMF	Metotrexato
04	A. F. S	Sarcoma Pulmão	II	Doxo+ CDPP	Cisplatina
05	P. P. S. N	Ca de Nasofaringe	IVA	CDDP	Cisplatina
06	B. C. S	Ca de Laringe	IV	CDDP	Cisplatina
07	G. B. L. M	Ca de Ovário	III B	BEP	Cisplatina
08	L. M. O F	Ca de Mama	II B	CMF	Metotrexato
09	E. R. S	Ca de Mama	IIA	CMF	Metotrexato
10	A P. S	Ca de Esôfago	IV	CDDP+5FU	Cisplatina
11	F. A. S. L.	Ca de Reto (cel escamosa)	III	PF	Cisplatina
12	M.M.P.M.	Ca cabeça pescoço / mandíbula	III	CDDP+5FU	Cisplatina
13	M.N.C.S	Colo de Útero	IV	CDDP	Cisplatina
14	F. H. S. J	Sarcoma (SOE)	IV	CDDP	Cisplatina
15	A. L. C.	Ca de Mama	IIIA	CMF	Metotrexato
16	M. M. S	Ca de Pulmão	IV	EP	Cisplatina
17	J. L. B.	Ca de Pulmão	IIIB	EP	Cisplatina
18	G. A. L	Ca Cabeça e pescoço	IV A	CDDP	Cisplatina
19	H. S. S	Osteossarcoma	II B	AC+IFO	Ifosfamida
20	M. R. N. S	Ca de Nasofaringe	IV	CDPP	Cisplatina
21	L. S. L	Ca de Mama	II A	CMF	Metotrexato
22	F. C. A	Ca de Ovário	I A	BEP	Cisplatina
23	F. V. S	Ca Colo útero	III A	CDDP	Cisplatina
24	R. L. O	Sarcoma coxa	III	Ifo+Adri.	Ifosfamida
25	R. M. P. M	Ca colo útero	IIIB	Ifo + CBDP	Ifosfamida
26	M.G.N.C	Ca Mama	IIA	CDDP	Cisplatina
27	M.A.S	Ca colo útero	IIIB	IC	Ifosfamida
28	A.P.S	Ca Esôfago	IV	CF + 5FU	Cisplatina
29	M.N.D	Carcinoma SOE	III	CAAP	Cisplatina
30	E.L.S	Ca ovário	IIIC	BEP	Cisplatina
31	M.B.S	Ca ovário	IIIB	CDDP	Cisplatina
32	A.C.A	Ca colo útero	IIIB	BIC	Ifosfamida
33	J.A.R	Ca célula escamosa	IV	CDDP	Cisplatina
34	H.F.S	Ca colo útero	IIIB	CDDP + 5FU	Cisplatina
35	G.M.S	Neoplasia SOE	II	CDDP + 5FU	Cisplatina

¹ CDDP = Cis diamino dicloro platina ou Cisplatina, CMF = Ciclofosfamida + Metotrexato + Fluorouracil, Doxo = Doxorubicina, EP = Cisplatina + Etoposide, CAAP = Cisplatina + Adriamicina +Ciclofosfamida + Prednisona BEP = Bleomicina + Etoposide + Cisplatina, IC = Ifosfamida + Carboplatina, BIC = Bleomicina, Ifosfamida + Carboplatina, 5FU = Fluorouracil, AC + Ifo = Adriamicina + Cisplatina + Ifosfamida. PF= Cisplatina + Fluorouracil.

Todos os pacientes fizeram a primeira avaliação completa. Destes, 20 completaram as três avaliações previstas, (Av1, Av2, e Av3), sendo os seus resultados computados para os cálculos estatísticos. Onze pacientes fizeram apenas a primeira avaliação (Av1) e quatro fizeram duas avaliações. Oito pacientes faleceram após a primeira avaliação (Av1). Três pacientes não retornaram e não foram localizados após a 1ª avaliação Av1 e um paciente faleceu após a segunda avaliação (Av2).

Os pacientes listados como 11,18 e 27 apresentaram alterações renais anatômicas discretas e em decorrência disso foram excluídos do estudo, embora ainda tivessem sido submetidos a duas avaliações.

3.2 Os esquemas terapêuticos e as drogas nefrotóxicas

Dentre os 20 pacientes analisados estatisticamente, em 10 a cisplatina constava do esquema proposto, em quatro os esquemas terapêuticos continham ifosfamida, sendo em um deles ifosfamida associada à carboplatina e seis pacientes receberam esquema contendo metotrexato, como parte de tratamento adjuvante para câncer de mama, o CMF (ciclofosfamida, metotrexato e fluorouracil). A dose de cisplatina variou nos esquemas entre 75 a 120mg/m², quer em dose única ou fracionada, e os ciclos foram de 21 ou 28 dias. A de ifosfamida foi de 2 a 2,5g/m² nos dias 1 a 4 de cada ciclo D1 a D4; ou 1 a 5, D1 a D5. A dose de metotrexato era de 40mg/ m²/dia, repetidos a cada 28 dias.

3.3 Estudos radionuclídicos

Estudos radionuclídicos renais foram realizados em cada uma das três avaliações (Av1, Av2 e Av3) com os três radiofármacos diferentes: DTPA-^{99m}Tc-ácido dietileno-triamino-pentaácetico, de mecanismo

glomerular; DMSA-^{99m}Tc – ácido dimercapto succínico, de fixação tubular e EC-^{99m}Tc, etilenodicisteinato – agente de secreção tubular. Todos os dados obtidos das 3 avaliações, com cada um dos radiofármacos estão dispostos no Anexo, Tabela de Resultados 1 a 8, assim como os dados de uréia, creatinina, índice de Cockcroft-Gault, proteinúria e hematúria.

Em todos os pacientes, esses 3 estudos cintilográficos com os radiofármacos DTPA-^{99m}Tc, EC-^{99m}Tc e DMSA-^{99m}Tc, foram realizados em dias diferentes em cada uma das etapas de avaliação. Todas as aquisições foram realizadas em gama câmara ADAC, de única cabeça, *large field-of-view*, colimador LEHR (*low energy high resolution*), fazendo uso dos aplicativos *Atlas* e *Pegasys* no computador de aquisição e processamento respectivamente.

Os fármacos utilizados foram os produzidos pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN, órgão da Comissão Nacional de Energia Nuclear – CNEN, no caso do DTPA e EC, sendo o DMSA produzido pela empresa *Radiopharmacus*. Quanto ao controle de qualidade, a eficiência de marcação maior que 95% foi comprovada em testes. Utilizou-se o método sistema cromatográfico de camada delgada em placa de sílica gel (G-60-Merck), em solventes acetona e solução fisiológica (NaCl 0,9%).

3.3.1 Exame funcional com DTPA-^{99m}Tc

As imagens de DTPA-^{99m}Tc (ácido dietileno triamino pentacético marcado com tecnécio 99m) foram adquiridas após administração de 222 a 296 MBq de atividade, injetada por via endovenosa em pequeno volume, em forma de *bolus*. Imagens foram

adquiridas com o foto pico de energia em 140Kev, janela simétrica de 20%.

A aquisição foi realizada com o paciente em decúbito supino, posição posterior, em matriz de 128X128X16. As imagens foram obtidas inicialmente de 3 em 3 segundos por 1 minuto, seguidas de imagens de 15 em 15 segundos, por 30 minutos. Registraram-se imagens da seringa no pré e pós injeção a 30 cm de distância do colimador, para obtenção da taxa de filtração glomerular, segundo o protocolo de Gates (GATES, 1965). Previamente o paciente foi hidratado por via oral e solicitado a esvaziar a bexiga antes de iniciar o estudo.

No momento do processamento, revisou-se as imagens em modo cine para avaliar a existência de movimento. Analisou-se visualmente as imagens, para anotar a intensidade de concentração renal e a proporção com a presença de radiação de fundo. As áreas de subtração de radiação de fundo foram feitas em região adjacente e inferior ao rim, na forma de meia lua.

No processamento utilizamos o aplicativo contido no computador *Pegasys*, da gama câmara ADAC, no *menu* de análise renal e obtivemos dados de: tempo ao pico para cada rim (T. pico); tempo para que a atividade alcançasse a metade ($T_{1/2}$), também para ambos os rins; captação relativa percentual de cada um dos rins; taxa de filtração glomerular (TFG) individual do rim direito e esquerdo; taxa de filtração glomerular total, e TFG total corrigida pela superfície corpórea.

3.3.2 Exame com EC-^{99m}Tc

A imagens foram adquiridas após administração endovenosa de 296 a 370MBq, de EC-^{99m}Tc (etileno-dicisteinato marcado com tecnécio^{99m}). A aquisição foi feita em matriz de 128X128X16, inicialmente de 3 em 3 seg por um minuto seguidas de imagens de 15 em 15 segundos por 20 minutos. As imagens foram processadas segundo o programa de análise renal (ADAC), após desenhar as áreas de interesse e fazer a subtração da radiação de fundo em cada rim.

Obtivemos pelo processamento, os seguintes parâmetros: tempo de máxima atividade para cada rim (T.pico), tempo para que a atividade renal alcançasse a metade ($T_{1/2}$) e a captação relativa percentual dos rins.

3.3.3 Cintilografia renal com DMSA-^{99m}Tc

Para a cintilografia renal quantitativa com DMSA-^{99m}Tc (ácido-dimercapto-succinico), realizamos imagens estáticas 6 horas após a administração endovenosa do radiotraçador. A dose injetada foi de cerca de 111MBq. As imagens foram obtidas com o paciente em posição supina nas incidências posterior e oblíquas posteriores direita e esquerda, utilizando matriz 128x128x16. As imagens posteriores e oblíquas foram adquiridas com 400 mil contagens. Uma imagem posterior com um minuto de duração foi obtida para fins dos cálculos de captação absoluta.

Os parâmetros avaliados pelo DMSA-^{99m}Tc foram captação relativa para cada rim e captação absoluta de ambos os rins. Para avaliação da captação relativa, desenhemos áreas de interesse em torno das imagens renais, determinamos o número de contagens líquidas em cada

um, sendo o total equivalente a 100%, e cada rim contribuía com um percentual dessa soma total.

Para determinação da captação absoluta do DMSA-^{99m}Tc estimou-se as doses líquidas injetadas, medindo-se a atividade na seringa antes e após administração ao paciente. Para o cálculo da profundidade renal, utilizou-se programa que emprega fórmulas de correção segundo estudo de Raynaud (1976).

A subtração do background fez-se desenhando área de interesse adjacente ao rim. A correção de atenuação para tecidos moles também constava no programa utilizado para cálculos. A correção do decaimento para o tecnécio (^{99m}Tc) fez-se por meio de uma dose padrão, com atividade semelhante à administrada ao paciente, que foi armazenada até o momento da aquisição de imagens renais (6 horas após a injeção), quando realizou-se também a imagem deste padrão para fins de contagem.

3.4 Estimativa da função glomerular através de fórmulas empíricas

Para cálculo do *clearance* de creatinina através do uso das fórmulas empíricas, todos os pacientes tiveram em cada avaliação o registro do peso e altura, além da superfície corpórea calculada pela fórmula de Dubois (1916). O valor da creatinina sérica acrescido desses dados e da variável sexo, introduzidos nas respectivas fórmulas resultou no valor estimado de *clearance* por cada um dos métodos: Cockcroft-Gault, Jelliffe, Wright e Gates.

3.5 Análise estatística

Foram calculadas as medidas de tendência central e dispersão para as variáveis quantitativas, assim como frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas.

Para avaliação estatística dos dados empregou-se a análise de variância de medidas repetidas (ANOVA) ou teste de Friedman e quando os resultados foram estatisticamente significativos foram complementados pelo teste de múltiplas comparações de Tukey - HSD.

Para todos os testes estatísticos foi estabelecido um erro alfa = 5%, isto é, os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

Todas as variáveis estudadas e seus respectivos desvios-padrão em cada uma das avaliações constam na tabela 1.

Tabela 1 – Médias e respectivos desvios-padrão do peso (kg), uréia, creatinina, índice CG, T. pico –DTPA-^{99m}Tc, T ^{1/2} DTPA-^{99m}Tc, Cap% - DTPA-^{99m}Tc, TFG – DTPA-^{99m}Tc, T. pico –EC-^{99m}Tc, T ^{1/2} EC-^{99m}Tc, Cap % EC-^{99m}Tc, Q. absoluto – DMSA-^{99m}Tc, Q. relativo –DMSA - ^{99m}Tc, TFG total, TFG corrigido, Índice de Jelifé, Índice de Wright e Índice de Gates, segundo avaliação.

Variáveis	Avaliação			p
	1ª	2ª	3ª	
Peso	56,8 (8,1)	56,4 (7,3)	57,6 (7,9)	0,286
Uréia	28,5 (9,1)	29,7 (7,5)	27,9 (6,5)	0,658
Creatinina**	0,8 (0,2)	0,8 (0,1)	0,8 (0,1)	0,642
Índice CG	84,0 (20,8)	80,5 (19,3)	85,3 (25,2)	0,492
T. pico – DTPA – Rim Direito**	6,8 (3,7)	6,1 (3,2)	6,9 (5,3)	0,482
T. pico – DTPA – Rim Esquerdo**	5,5 (2,2)	5,7 (4,0)	5,9 (4,4)	0,701
T. ½ - DTPA – Rim Direito ¹	12,4 (6,6)	9,5 (5,8)	6,7 (5,1)	0,005
T. ½ - DTPA – Rim Esquerdo ²	12,0 (4,6)	9,4 (4,9)	6,7 (4,6)	0,006
Cap % - DTPA - Rim Direito**	51,7 (4,0)	50,9 (4,4)	49,7 (3,1)	0,116
Cap % - DTPA - Rim Esquerdo**	48,3 (4,1)	47,0 (7,6)	50,0 (3,2)	0,165
TFG – DTPA – Rim Direito ³	45,7 (10,6)	33,2 (8,9)	29,2 (8,1)	<0,001
TGF – DTPA – Rim Esquerdo ⁴	42,5 (9,3)	29,7 (9,2)	28,8 (6,8)	<0,001
T. pico – EC – Rim Direito**	5,4 (2,8)	4,8 (1,5)	4,5 (1,6)	0,857
T. pico – EC – Rim Esquerdo	4,9 (2,4)	5,1 (1,8)	4,3 (1,6)	0,395
T. ½ - EC – Rim Direito	8,9 (5,8)	8,1 (5,0)	6,5 (4,6)	0,278
T. ½ - EC – Rim Esquerdo	8,9 (4,5)	7,1 (5,1)	7,0 (3,7)	0,142
Cap % - EC - Rim Direito**	50,9 (3,7)	50,3 (3,6)	51,2 (3,4)	0,313
Cap % - EC - Rim Esquerdo**	49,2 (3,8)	49,8 (3,6)	48,8 (3,4)	0,141
Q. absoluto – DMSA – Rim Direito ⁵	30,3 (8,8)	21,9 (7,9)	21,2 (6,4)	<0,001
Q. absoluto – DMSA – Rim Esquerdo ⁶	27,7 (2,9)	19,9 (4,2)	19,6 (5,0)	<0,001
Q. relativo – DMSA – Rim Direito**	49,8 (5,9)	49,3 (7,4)	48,9 (8,4)	0,626
Q. relativo – DMSA – Rim Esquerdo**	48,8 (3,5)	48,9 (2,3)	49,0 (3,3)	0,200
TFG total ⁷	88,7 (19,8)	64,2 (15,4)	57,9 (14,5)	<0,001
TFG corrigido ⁸	92,4 (15,3)	69,2 (14,3)	63,2 (15,7)	<0,001
Índice de Jelifé	88,1 (18,5)	89,9 (21,6)	89,9 (23,7)	0,901
Índice de Wright	95,8 (20,3)	98,2 (21,2)	97,9 (26,1)	0,856
Índice de Gates	94,8 (21,2)	96,7 (22,6)	97,9 (33,1)	0,840

** nível de significância estatística segundo o teste de Friedman

Resultados do teste de múltiplas comparações de Tukey-HSD

1. Av1=Av2 (p=0,192); Av1?Av3 (p=0,003); Av2=Av3 (p=0,199)

2. Av1=Av2 (p=0,230); Av1?Av3 (p=0,004); Av2=Av3 (p=0,205)

3. Av1?Av2 (p<0,001); Av1?Av3 (p<0,001); Av2=Av3 (p=0,826)

4. Av1?Av2 (p<0,001); Av1?Av3 (p<0,001); Av2=Av3 (p=0,826)

5. Av1?Av2 (p<0,001); Av1?Av3 (p<0,001); Av2=Av3 (p=0,933)

6. Av1?Av2 (p<0,001); Av1?Av3 (p<0,001); Av2=Av3 (p=0,957)

7. Av1?Av2 (p<0,001); Av1?Av3 (p<0,001); Av2=Av3 (p=0,254)

8. Av1?Av2 (p<0,001); Av1?Av3 (p<0,001); Av2=Av3 (p=0,294)

4.1 Uréia, creatinina e cálculos empíricos:

Não mostraram alterações estatisticamente significativas entre os momentos avaliados, os seguintes parâmetros estudados: uréia, creatinina, índice de Crockoft-Gault e os demais índices calculados (Jelliffe, Wright e Gates), utilizando fórmulas empíricas. Os valores de todos os pacientes em cada uma das avaliações constam em Anexo, Tabela de resultados 1 a 8.

Quanto às dosagens de uréia sangüínea não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos ($p=0,579$) e nem entre as drogas ($p=0,967$). Não houve interação estatisticamente significativa entre momento e droga ($p=0,285$) (Tabela 2). A creatinina também não mostrou diferença estatisticamente significativa entre as avaliações ($p=0,617$).

Uréia:

Tabela 2 – Médias e respectivos desvios-padrão dos níveis de uréia, em mg/dl, segundo droga nefrotóxica e avaliação.

Droga nefrotóxica	Avaliação		
	1 ^a	2 ^a	3 ^a
Cisplatina	30,3 (8,9)	30,1 (9,1)	26,8 (7,0)
Metotrexato	29,0 (10,6)	28,0 (4,2)	27,8 (7,8)
Ifosfamida	23,5 (6,9)	31,2 (8,5)	30,7 (2,2)

Creatinina:

Tabela 3 – Médias e respectivos desvios-padrão da creatinina, em mg/dl, segundo droga nefrotóxica e avaliação.

Droga nefrotóxica	Avaliação		
	1 ^a	2 ^a	3 ^a
Cisplatina	0,8 (0,2)	0,8 (0,1)	0,8 (0,2)
Metotrexato	0,8 (0,1)	0,7 (0,1)	0,9 (0,2)
Ifosfamida	0,8 (0,1)	0,8 (0,1)	0,7 (0,1)

Cockcroft-Gault:

O índice de Cockcroft-Gault não foi estatisticamente significativo entre os momentos ($p=0,475$) e nem entre as drogas ($p=0,155$). Não houve interação estatisticamente significativa entre momento e droga ($p=0,888$) (Tabela 4).

Tabela 4 – Médias e respectivos desvios-padrão do índice CG, em ml/min, segundo droga nefrotóxica e avaliação.

Droga nefrotóxica	Avaliação		
	1 ^a	2 ^a	3 ^a
Cisplatina	84,9 (23,1)	80,5 (21,1)	84,7 (24,3)
Metotrexate	75,1 (13,3)	72,2 (14,1)	73,5 (24,1)
Ifosfamida	95,1 (22,9)	93,0 (18,5)	104,5 (22,9)

4.2. Proteinúria e hematúria:

Proteinúria

Entre os 20 pacientes que foram submetidos às três avaliações, nenhum apresentava proteinúria na avaliação inicial e somente um paciente (5%) apresentava proteinúria (+) na avaliação final.

Hematúria

Entre os 20 pacientes que foram submetidos às três avaliações, três (15,0%) apresentavam hematúria (+) na avaliação inicial. Destes, nenhum persistiu com a hematúria na avaliação final.

Dos 17 pacientes que não apresentavam hematúria (+) na avaliação inicial, somente um (5,9%) passou a apresentar esse achado na avaliação final. No entanto, tais alterações não alcançaram significância estatística ($p=0,625$).

4.3. Parâmetros avaliados com DTPA-^{99m}Tc

Dos parâmetros avaliados pelo DTPA-^{99m}Tc, não mostraram alterações estatisticamente significativas: a análise do

tempo ao pico, tempo máximo ou (T. pico) e a captação relativa percentual entre os rins.

A eficiência de saída do radiotraçador ($T_{1/2}$) mostrou uma alteração nas médias que foi estatisticamente significativa entre os momentos ($p=0,005$ RD e $p=0,005$ RE). Não se mostrou alteração significativa entre as drogas ($p=0,512$ RD e $p=0,817$ RE). Não houve também interação estatisticamente significativa entre momento e droga ($p=0,224$ RD e $p=0,556$ RE).

Os dados obtidos pela quantificação da taxa de filtração glomerular segundo o método de Gates mostraram-se alterados, tanto as médias da taxa de filtração glomerular (TFG) individual de cada rim ($p=0,020$ RD e $p=0,011$ RE) como a taxa de filtração glomerular total ($p=0,014$) e aquela corrigida pela superfície corporal ($p=0,006$).

4.3.1. T. pico com $DTPA^{99m}Tc$ para o rim esquerdo

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias nas avaliações Av1, Av2 e Av3. ($p=0,710$) (Tabela 5).

Tabela 5 – Médias e respectivos desvios-padrão do T. pico $DTPA^{99m}Tc$, em min, para o rim esquerdo, segundo droga nefrotóxica e avaliação.

Droga nefrotóxica	Avaliação		
	1 ^a	2 ^a	3 ^a
Cisplatina	5,9 (2,1)	6,9 (5,3)	6,0 (3,6)
Metotrexate	4,7 (2,5)	4,8 (1,9)	4,2 (1,2)
Ifosfamida	5,4 (2,2)	4,0 (0,9)	8,2 (8,2)

4.3.2. TFG com $DTPA^{99m}Tc$ para o rim direito

Houve diferença estatisticamente significativa entre as médias nas três avaliações ($p=0,020$) (Tabela 6).

Tabela 6 – Médias e respectivos desvios-padrão do TFG DTPA-^{99m}Tc, em ml/min para o rim direito, segundo droga nefrotóxica e avaliação.

Droga nefrotóxica	Avaliação			p
	1ª	2ª	3ª	
Cisplatina	49,6 (11,8)	31,5 (10,2)	26,8 (8,0)	Av1 ? Av2 (p<0,001) Av1 ? Av3 (p<0,001) Av2 = Av3 (p=0,663) Av1 = Av2 (p=0,875)
Metotrexate	39,2 (9,5)	34,5 (9,1)	33,9 (7,2)	Av1 = Av3 (p=0,796) Av2 = Av3 (p=1,000) Av1 = Av2 (p=0,307)
Ifosfamida	45,5 (3,3)	35,7 (5,5)	28,3 (8,4)	Av1 ? Av3 (p=0,004) Av2 = Av3 (p=0,650)

	C ? M (p=0,028) C = I (p=0,942) M = I (p=0,739)	C = M (p=0,981) C = I (p=0,934) M = I (p=0,999)	C = M (p=0,306) C = I (p=0,999) M = I (p=0,831)	

* nível de significância estatística segundo o teste de múltiplas comparações de Tukey-HSD

4.3.3. Taxa de filtração glomerular (TFG) total avaliada pelo DTPA-^{99m}Tc

A taxa de filtração glomerular total avaliada pelo DTPA-^{99m}Tc mostrou diferença estatisticamente significativa entre as médias nas três avaliações.

Conforme mostra a tabela 7, as alterações para a cisplatina foram significativas entre Av1 e Av2 e entre Av1 e Av3 (p< 0,001), enquanto que entre Av2 e Av3 não houve alterações estatisticamente significativas (p=0,707). Para o metotrexato não foram detectadas alterações significativas entre as avaliações realizadas. Com respeito a ifosfamida as alterações estatisticamente significativas ocorreram entre Av1 e Av3 (p= 0,004).

Tabela 7 – Médias e respectivos desvios-padrão do TFG total DTPA-Tc^{99m}, em ml/min, segundo droga nefrotóxica e avaliação.

Droga nefrotóxica	Avaliação			p
	1ª	2ª	3ª	
Cisplatina	99,4 (13,9)	68,1 (19,0)	59,8 (17,9)	Av1 ? Av2 (p<0,001) Av1 ? Av3 (p<0,001) Av2 = Av3 (p=0,707) Av1 = Av2 (p=0,893)
Metotrexate	79,7 (13,8)	71,2 (10,7)	71,9 (12,1)	Av1 = Av3 (p=0,931) Av2 = Av3 (p=1,000) Av1 ? Av2 (p=0,044)
Ifosfamida	94,2 (9,3)	68,9 (1,5)	58,7 (11,6)	Av1 ? Av3 (p=0,001) Av2 = Av3 (p=0,905)

	C ? M (p=0,025)	C = M (p=0,999)	C = M (p=0,420)	
	C = I (p=0,995)	C = I (p=1,000)	C = I (p=1,000)	
	M = I (p=0,483)	M = I (p=0,999)	M = I (p=0,604)	

* nível de significância estatística segundo o teste de múltiplas comparações de Tukey-HSD

4.4. Parâmetros avaliados com EC-^{99m}Tc

No que diz respeito aos parâmetros avaliados pelo EC-^{99m}Tc, não houve alterações estatisticamente significativas em qualquer dos itens avaliados, que foram: captação relativa entre os rins (p=0,156 RD e p= 0,393 RE), tempo ao pico (tempo de máxima atividade) (p=0,156 RD e p=0,716 RE) e tempo médio (T_{1/2}) – tempo para que a atividade nos rins chegasse à metade da atividade máxima alcançada (p=0,156 RD e p= 0,669 RE).

4.4.1. T. pico com EC-^{99m}Tc para o rim esquerdo

Não houve diferença estatisticamente significativa entre médias nas três avaliações (p=0,716).

Tabela 8 – Médias e respectivos desvios-padrão do T. pico – EC-^{99m}Tc, em min, para o rim esquerdo, segundo droga nefrotóxica e avaliação.

Droga nefrotóxica	Avaliação		
	1 ^a	2 ^a	3 ^a
Cisplatina	4,4 (1,5)	5,6 (2,1)	4,1 (1,6)
Metotrexato	4,3 (0,7)	4,6 (1,6)	4,2 (1,7)
Ifosfamida	7,1 (4,6)	4,6 (0,9)	5,2 (1,6)

4.4.2. Captação percentual relativa do EC-^{99m}Tc para o rim esquerdo

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos (p=0,393) (Tabela 9).

Tabela 9 – Médias e respectivos desvios-padrão do Cap. Relativa do EC-^{99m}Tc - rim esquerdo, segundo droga nefrotóxica e avaliação.

Droga nefrotóxica	Avaliação		
	1 ^a	2 ^a	3 ^a
Cisplatina	49,5 (3,1)	50,0 (3,4)	47,9 (2,8)
Metotrexato	49,0 (5,6)	49,3 (5,1)	49,5 (4,7)
Ifosfamida	48,5 (2,5)	50,0 (1,8)	50,0 (2,9)

4.4.3. T $\frac{1}{2}$ do EC-^{99m}Tc para o rim esquerdo

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias nas três avaliações. (p=0,669) (Tabela 10).

Tabela 10 – Médias e respectivos desvios-padrão do T $\frac{1}{2}$ EC-^{99m}Tc, em min, para o rim esquerdo, segundo droga nefrotóxica e avaliação.

Droga nefrotóxica	Avaliação		
	1 ^a	2 ^a	3 ^a
Cisplatina	9,9 (2,4)	6,2 (6,6)	6,9 (4,3)
Metotrexato	10,6 (5,3)	9,0 (1,6)	8,3 (2,0)
Ifosfamida	4,2 (5,0)	6,4 (4,4)	5,3 (3,9)

4.5. Parâmetros avaliados com DMSA-^{99m}Tc

Os parâmetros avaliados pelo DMSA-^{99m}Tc foram as captações absoluta e relativa para cada um dos rins.

Na determinação das captações relativas do DMSA-^{99m}Tc não houve interação estatisticamente significativa entre momento (p=0,834 RD e p=0,995 RE) nem entre as drogas (p=0,715 RD e p=0,864

RE) nem interação estatisticamente significativa entre momento e droga ($p=0,073$ RD e $p=0,926$ RE).

No que diz respeito à quantificação absoluta do DMSA- ^{99m}Tc , houve alteração estatisticamente significativa entre os momentos (RD e RE $p<0,001$) e houve interação estatisticamente significativa entre momento e droga ($p=0,255$ RD e $p=0,701$ RE).

4.5.1. Quantificação relativa do DMSA- ^{99m}Tc para o rim direito

Tabela 11 – Médias e respectivos desvios-padrão da Q. relativa – DMSA ^{99m}Tc , rim direito, segundo droga nefrotóxica e avaliação.

Droga nefrotóxica	Avaliação		
	1 ^a	2 ^a	3 ^a
Cisplatina	49,5 (7,9)	47,6 (10,2)	46,9 (11,2)
Metotrexato	49,5 (3,4)	50,9 (3,0)	51,2 (3,9)
Ifosfamida	51,2 (2,9)	50,8 (1,7)	50,6 (3,7)

4.5.2. Quantificação absoluta do DMSA- ^{99m}Tc para o rim direito

Tabela 12 – Médias e respectivos desvios-padrão da quantificação absoluta – DMSA- ^{99m}Tc , rim direito, segundo droga nefrotóxica e avaliação.

Droga nefrotóxica	Avaliação			p
	1 ^a	2 ^a	3 ^a	
Cisplatina	32,4 (12,3)	20,9 (11,2)	20,1 (8,4)	Av1 ? Av2 ($p<0,001$) Av1 ? Av3 ($p<0,001$) Av2 = Av3 ($p=0,999$) Av1 = Av2 ($p=0,806$)
Metotrexato	27,2 (1,9)	24,2 (1,8)	24,6 (2,0)	Av1 = Av3 ($p=0,898$) Av2 = Av3 ($p=1,000$) Av1 ? Av2 ($p=0,020$)
Ifosfamida	29,6 (0,9)	21,1 (2,1)	18,9 (1,5)	Av1 ? Av3 ($p=0,025$) Av2 = Av3 ($p=0,998$)

	C = M ($p=0,986$)	C = M ($p=0,835$)	C = M ($p=0,503$)	
	C = I ($p=0,968$)	C = I ($p=1,000$)	C = I ($p=0,999$)	
	M = I ($p=1,000$)	M = I ($p=0,961$)	M = I ($p=0,488$)	

* nível de significância estatística segundo o teste de múltiplas comparações de Tukey-HSD.

5.DISSCUSSÃO

Na terapia do câncer, tanto a duração da sobrevida como a própria qualidade de vida, devem ser consideradas na elaboração de um planejamento terapêutico para determinado paciente, de forma individual. Em quimioterapia, a introdução de novas técnicas e esquemas terapêuticos dirigidos para intensificar o efeito antitumor com a intenção curativa, pode estar associada a maior risco de lesar órgãos e tecidos normais, o que não só limita a efetividade do tratamento, como também leva a implicações adicionais na qualidade de vida do paciente (KINTZEL, 2001).

Monitorar a função e também prevenir ou limitar a lesão em órgãos nos quais a toxicidade relacionada à terapia do câncer é conhecida, pode ter implicações para a sobrevida e/ou qualidade de vida do paciente oncológico (TAUXE e AKTOLUN,1999; OLMOS et al., 1993). No presente trabalho, utilizamos as características das técnicas de medicina nuclear, que seriam aquelas de detectar alterações funcionais renais, ainda em fase precoce.

A utilidade da detecção precoce dos efeitos nefrotóxicos da quimioterapia seria: a) nos pacientes em início de tratamento, poder escolher esquemas terapêuticos diferenciados evitando o risco de desenvolver alterações renais potencialmente mais severas; b) em pacientes já tratados, como, por exemplo, nos que necessitam retratamento por recidivas, evitar que as alterações da função renal viessem mais tarde a

somar-se, impedindo que se iniciassem novos ciclos de quimioterápicos e assim contribuindo para a manutenção da qualidade e/ou prolongamento da vida desses pacientes.

Dentino et al.,(1978) avaliaram a nefrotoxicidade em pacientes com carcinoma testicular submetidos à terapia com cisplatina. Eles chamaram a atenção para o fato de que embora a lesão renal inicial possa permanecer subclínica, repetidos cursos de cisplatina (CDDP) poderiam levar à insuficiência renal crônica. Pacientes submetidos a outros agentes potencialmente nefrotóxicos além da CDDP, desenvolveram uma maior queda no *clearance* de creatinina. Proteinúria e outras alterações tubulares não foram encontradas. Os achados microscópicos foram caracterizados por degeneração hidrópica de epitélio renal tubular, espessamento da membrana basal tubular e moderada fibrose intersticial. A cisplatina levou a uma lesão renal não específica permanente nos pacientes estudados.

Destacando a importância do seguimento de alterações renais adquiridas no tratamento com drogas nefrotóxicas, citamos o trabalho de Rossi et al., (1994), os quais relatam que a toxicidade tubular proximal desenvolvida em pacientes sob quimioterapia com ifosfamida é freqüente e pode ser agravada pela associação com a cisplatina. A alta proporção de redução da reabsorção de fosfato (32,8%) foi um achado preocupante, principalmente porque uma vez estabelecido o dano tubular renal, não houve regressão dessa alteração no período de tempo observado (3,5 a 123 meses), após completada a quimioterapia; conseqüentemente, os

pacientes tratados com ifosfamida devem ser cuidadosamente monitorados para disfunção tubular.

Em nosso trabalho não encontramos alterações significativas nas dosagens de uréia, creatinina, nem no estudo dos sedimentos anormais: proteínas e hemácias. Como houve alterações significativas nos parâmetros avaliados pelos métodos radioisotópicos, conforme discorreremos nos resultados, esses achados significam que a lesão renal pode ser leve e subclínica, além de ser não detectável pelos parâmetros mais rotineiros de avaliação.

Tomando por base os parâmetros de toxicidade estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (*Common Toxicity Criteria*), que gradua a toxicidade com base nas manifestações clínicas e medidas laboratoriais convencionais durante o tratamento oncológico (MILLER, 1981), parâmetros estes freqüentemente integrados na prática oncológica diária, nenhum dos pacientes no presente estudo enquadrou-se nos critérios de nefrotoxicidade.

Skinner et al. (1991), em trabalho que revisa a nefrotoxicidade associada à quimioterapia, ressaltaram que a dosagem da creatinina sérica é um pobre indicador da função renal, por se manter normal mesmo em presença de comprometimento glomerular ou disfunção tubular significativa. Essa insensibilidade em detectar alterações precoces depende de fatores não renais, como a taxa de produção de creatinina, que por sua vez depende da massa muscular.

Olmos et al. (1993), em artigo de revisão, enfocaram a medicina nuclear na monitoração da função de órgãos e na detecção de

lesões relacionadas à terapia do câncer, afirmando que na avaliação da nefrotoxicidade, uma redução substancial na taxa de filtração glomerular pode ocorrer antes que os valores de creatinina sérica, que é o mais usado dos indicadores na monitoração da função glomerular, sejam indicativos de grau inicial de comprometimento tóxico do rim.

A creatinina plasmática é uma medida inadequada para avaliar a função renal de um paciente em particular. Uma variedade de valores da TFG (taxa de filtração glomerular) pode ser associada com determinado nível de creatinina sérica. Sintomas de insuficiência renal podem aparecer em pacientes quando a creatinina sérica é somente moderadamente elevada. Em alguns pacientes, com insuficiência renal crônica avançada, a creatinina sérica, subestima consideravelmente o comprometimento da função glomerular (LEVEY et al., 1988).

O clearance da creatinina endógena tem um largo emprego clínico como uma avaliação conveniente e disponível da taxa de filtração glomerular (BENNETT e PORTER, 1971). Entretanto, para determinações mais precisas da taxa de filtração glomerular, utilizam-se marcadores verdadeiramente inertes em relação ao túbulo, tais como a inulina, um polímero da frutose (PRICE, 1972). No entanto, tais compostos apresentam a grande desvantagem de exigir infusão exógena, já que não estão normalmente presentes no organismo. Por essa razão são utilizados apenas para investigação clínica ou experimental.

Embora o clearance da creatinina seja muito fácil de realizar utilizando a análise da creatinina sangüínea e a coleta de urina de 24h, ela está sujeita a muitos erros e dificuldades de interpretação.

Além disso, a urina coletada num dado intervalo de tempo, freqüentemente não corresponde à urina formada durante esse intervalo testado, devido ao esvaziamento incompleto da bexiga ou a procedimentos de coleta inadequados (KAISSIRER, 1971).

No trabalho de Womer et al, 1985; o *clearance* de creatinina de 24 horas, e a creatinina plasmática foram comparadas ao EDTA-⁵¹Cr em 22 crianças recebendo doses de cisplatina. O grau de dano renal induzido pela cisplatina variou largamente e as medidas de creatinina sérica e do *clearance* de creatinina de 24h não foram guias confiáveis para a medida da taxa de filtração glomerular.

Brown e Oreilly (1995), compararam o *clearance* estimado de creatinina de uma única amostra de sangue, e o *clearance* de 24 horas, com um método de referência, afim de estabelecer a sua precisão e reprodutibilidade. Nesse trabalho a filtração glomerular medida pelo DTPA-^{99m}Tc foi exata e reprodutível. O *clearance* de creatinina de 24h não se mostrou nem preciso nem reprodutível quando comparado com o padrão de referência utilizado no caso o ioexol. Já o *clearance* estimado de creatinina utilizando uma amostra e sem coleta de urina (Cockcroft-Gault) foi preferível ao método mais tradicional de *clearance* de creatinina com coleta de urina.

Davila e Gardner (1987) compararam o valor dos *clearances* de creatinina medido (com coleta de urina de 24h), com o *clearance* estimado (Cockcroft-Gault) em pacientes antes da administração de cisplatina, concluindo que houve um bom índice de correlação entre eles

($r=0,684$, $p<0,001$). Nos resultados destes autores o clearance de creatinina medido foi mais variável e menos confiável que o estimado.

Em nosso trabalho não utilizamos o clearance de creatinina de 24 horas para comparar com os dados obtidos pelos métodos radioisotópicos, no caso a TFG medida pelo DTPA- ^{99m}Tc , pelo método de Gates. Justificamos o fato, pelas dificuldades locais e também por estarmos lidando com pacientes oncológicos de difícil manuseio e de baixa condição sócio-econômica. Acrescemos a isso o embasamento na literatura (WOMER et al., 1985; BROWN e OREILLY, 1995; DAVILA e GARDNER, 1987) de trabalhos que ressaltam a confiabilidade da fórmula empírica de Cockcroft-Gault.

Utilizando fórmulas empíricas, com destaque para a de Cockcroft -Gault, também não encontramos alterações estatisticamente significativas entre as avaliações nem entre as drogas. Duncan et al. (2000) detectaram *clearance* de creatinina anormal ($<50\text{ml/min}$) calculado por esta fórmula empírica em 387 (13,9%) pacientes de 2781 pacientes encaminhados para medidas rotineiras de creatinina sérica por indicações diversas, e chamaram a atenção para esta prevalência significativa de função renal anormal identificada pela fórmula de Cockcroft-Gault entre pacientes com níveis de creatinina sérica normal.

Vários trabalhos na literatura compararam os valores de taxa de filtração glomerular determinadas por métodos de dosagens com aqueles estimados por fórmulas empíricas. (POOLE et al., 2002; WRIGHT et al., 2001, MAX et al., 2004). Sabe-se que essas avaliações empíricas embora não sejam tão precisas, podem ser de grande ajuda para o médico

nas avaliações ao pé do leito. No trabalho de Brown e Oreilly (1995) o *clearance* estimado mostrou-se mais preciso e reprodutível que os de coleta de urina de 24 horas. Quando estimativas mais acuradas da filtração glomerular são necessárias deve-se sempre utilizar métodos que medem o *clearance* de DTPA-^{99m}Tc ou EDTA-⁵¹Cr.

Em nosso trabalho, os resultados obtidos pelos estudos com DTPA-^{99m}Tc não mostraram alterações estatisticamente significativas quando os parâmetros avaliados foram a análise do tempo ao pico (Tmax) e a captação relativa percentual entre os rins. No entanto, houve alterações estatisticamente significativas nas variações da média do T ½ do DTPA-^{99m}Tc nos momentos avaliados e todos os dados obtidos pela quantificação da taxa de filtração glomerular segundo o método de Gates, mostraram-se alterados, seja a taxa de filtração glomerular (TFG) individual de cada rim, a TFG total e a TFG corrigida pela superfície corporal.

Não encontramos na literatura trabalhos que enfoquem o emprego destes parâmetros do DTPA-^{99m}Tc (Tmax, T ½ e captação relativa) na avaliação de nefrotoxicidade. Alguns trabalhos, entretanto, correlacionam a taxa de filtração glomerular avaliada por radiofármacos com a nefrotoxicidade por drogas (MEIJER et al., 1983; WOMER et al., 1985; MACLEOD et al., 1988; SKINER et al., 1990), mostrando alterações radioisotópicas como parâmetro de avaliação da função renal.

Quanto à sensibilidade dos radionuclídeos para detectar alterações na função renal, por exemplo, redução na taxa filtração glomerular (TFG), o EDTA-⁵¹Cr, tem o *clearance* mais próximo ao da inulina.

Já o clearance de DTPA-^{99m}Tc correlaciona-se bem com o de EDTA-⁵¹Cr. Ambos os traçadores são sensíveis e confiáveis para determinação da taxa de filtração glomerular (TFG). O DTPA-^{99m}Tc tem a vantagem de ser relativamente barato, proporciona uma baixa dose de radiação para o paciente e pode ser usado com imagem na gama-câmara, de maneira simples e bem acessível em qualquer clínica de medicina nuclear. Quando somente se quer determinar TFG, o EDTA-⁵¹Cr é uma alternativa prática e econômica, se disponível (GALLI et al., 1997).

Em nosso trabalho foram detectadas alterações estatisticamente significativas nas medidas das TFG tanto individual para cada rim, como na taxa de filtração glomerular total e corrigida, nas avaliações durante e após o uso de drogas nefrotóxicas (Av2 e Av3).

Quando a droga utilizada foi a cisplatina, as alterações observadas entre as avaliações Av1 e Av2 ($p < 0,001$) e entre as avaliações Av1 e Av3 ($p < 0,001$) foram estatisticamente significativas, enquanto entre as avaliações Av2 e Av3 ($p = 0,893$) não tiveram significância estatística. Portanto, as maiores quedas na taxa de filtração glomerular foram observadas após os primeiros ciclos, tendendo a manter-se estáveis ou a cair menos nos ciclos seguintes.

Quanto ao metotrexato, a administração dessa droga na dosagem utilizada não alterou significativamente a taxa de filtração glomerular (pacientes 02, 03, 08, 09, 15 e 21), o que pode justificar-se pela baixa dose administrada no esquema utilizado nesses pacientes, embora se possa inferir da análise dos dados ter havido uma tendência a reduções da

TFG na maioria (4 de 6) dos pacientes estudados. Resultados em Anexo, tabelas de resultados 1 a 8.

Segundo os escritos clássicos de quimio e oncoterapia, a exemplo de (Door e Hoof 1998; De Vitta 2001), as alterações da função renal pelo uso do metotrexato ocorrem quando se empregam doses altas desta droga. Assim sendo, nas doses como as aqui utilizadas, o metotrexato não teria efeito um nefrotóxico. Na literatura, no entanto, encontramos trabalho como o de Seideman et al. (1994), que relataram alterações de queda na taxa de filtração glomerular, medida com EDTA-⁵¹Cr e nos valores do *clearance* do MAG3-^{99m}Tc, quando pequenas doses (15 mg/m²) de metotrexato foram administradas para tratamento de pacientes portadores de artrite reumatóide. Doses estas, significativamente mais baixas que as utilizadas por nossos pacientes (40mg/m²) no esquema adjuvante de câncer de mama, o CMF - ciclofosfamida, metotrexato e fluorouracil.

Avaliando as alterações ocorridas na taxa de filtração glomerular quando foi utilizada a ifosfamida, os achados estatisticamente significativos também ocorreram entre as avaliações Av1 e Av2,(p=0,044) e entre as avaliações Av1 e Av3 (p=0,001) verificando-se, portanto, um comportamento semelhante ao da cisplatina.

Outro aspecto significativo, que podemos ressaltar é a importância para pacientes que iniciam o tratamento quimioterápico com graus leves ou moderados de comprometimento renal, nos quais as formas rotineiras de avaliação (dosagens bioquímicas de uréia e creatinina), não evidenciam quaisquer alterações. A detecção pelos radioisótopos de déficits

funcionais renais nestes pacientes, na prática diária, já permitiria a utilização de doses terapêuticas diferenciadas, ou ajudaria a selecionar pacientes que necessitariam de uma monitoração mais rigorosa da função renal.

No presente trabalho podemos exemplificar com os pacientes 11,18 e 27, os quais por terem alterações anatômicas leves foram excluídos, e não foram computados estatisticamente, mas fizeram a segunda avaliação (Av2) e nos deixaram lições a serem consideradas: O paciente 11 tinha hidronefrose leve à direita. Nos estudos cintilográficos esse paciente (11) apresentou queda significativa da TFG para o rim direito (15,09 ml/min) e captação absoluta de DMSA-^{99m}Tc do rim direito severamente diminuída. O paciente 18 apresentava litíase renal esquerda de caráter não obstrutivo e rins de aspecto ultra-sonográfico normal; e o paciente 27, tinha leve hidronefrose à direita; ambos apresentaram queda significativa da TFG após três ciclos de quimioterapia.

Esses três pacientes, que foram excluídos, apresentavam níveis de uréia normal e creatinina limítrofes, (entre 1,0 e 1,1mg/dl); na segunda avaliação o nível de creatinina não alterou significativamente: o de número 11 aumentou para 1,2 enquanto os de número 18 e 27 mantiveram-se inalterados. No paciente 18 o tratamento quimioterápico foi suspenso devido a intenso comprometimento do estado geral e anemia severa.

Meijer et al. (1983), demonstraram declínio na taxa de filtração glomerular em 24 pacientes adultos sob regime terapêutico com cisplatina. Esses autores também revelaram consideráveis variações individuais no dano renal infligido por essa droga, mostrando que a

creatinina plasmática e a β^2 microglobulina foram inadequadas para monitorar a função renal em pacientes submetidos a esse tratamento.

MacAfee e cols. (1989), num estudo experimental em ratos, avaliaram a eficácia de 5 agentes radioisotópicos em detectar a disfunção tubular induzida pela cisplatina, comparando os resultados do grupo tratado com os de um grupo controle. A retenção renal de 2 horas de $\text{OIH-}^{131}\text{I}$ e $\text{DTPA-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ foram mais eficazes que a de $\text{DMSA-}^{99\text{m}}\text{Tc}$, mostrando alterações mais significativas no grupo tratado com cisplatina do que no grupo controle. Outro trabalho experimental (BARROS, 1989) mostra casos de insuficiência renal aguda (IRA) induzida pela cisplatina em ratos, com redução da TFG.

Existem, como enfocamos na revisão da literatura, vários métodos para medir a taxa de filtração glomerular utilizando o $\text{DTPA-}^{99\text{m}}\text{Tc}$. Muitos deles utilizam uma ou mais amostras de sangue, outros amostras de urina, ou ainda associam estes dados. Todos esses métodos têm os inconvenientes inerentes à técnica, como necessidade de manter o paciente para as coletas de sangue e/ou urina a certos intervalos de tempo, a adequação do serviço para as dosagens laboratoriais, dentre outras.

Embora os métodos de *clearance* de $\text{DTPA-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ que utilizam amostras de sangue, sejam altamente precisos e reprodutíveis na determinação da taxa de filtração glomerular, neste trabalho utilizamos o método simplificado de Gates por ser prático na sua realização e por haver aplicativo computacional específico disponível. A precisão desse método foi testada e comparada com outros métodos, sendo prática a sua utilização no seguimento de pacientes com deterioração da função renal em andamento.

(CHACHATTI et al., 1987; MULLIGAN et al., 1990; GOATES et al., 1990).

Nos nossos resultados também foram evidenciadas alterações nas taxas de filtração glomerular após uso das drogas nefrotóxicas, enquanto as formas rotineiras de avaliação não sofreram variações estatisticamente significativas. Resultados em Anexo, Tabelas de resultados 1 a 8.

Quanto ao DMSA-^{99m}Tc, a sua quantificação relativa não mostrou alterações significativas seja para o rim direito, ou para o rim esquerdo, o que se justifica pelo prejuízo funcional concomitante e simétrico de ambos os rins. No aspecto visual, os achados cintilográficos foram coincidentes com os da literatura: diminuição da captação renal, aumento da atividade de fundo e aumento da captação na bexiga (ANNINGA et al., 1994; CAGLAR et al., 2001).

Na quantificação absoluta do DMSA-^{99m}Tc, em nosso trabalho, detectou-se alterações estatisticamente significativas quando a droga utilizada foi a cisplatina, tendo as alterações mais importantes sido evidenciadas entre as avaliações Av1 e Av2 e entre Av1 e Av3, igualmente atingindo os rins direito e esquerdo. Quando utilizou-se o metotrexato, as alterações não foram estatisticamente significativas, o que pode dever-se à baixa dose dessa droga no esquema terapêutico em que ela se incluía.

No grupo de pacientes tratados com ifosfamida, houve uma tendência a queda nos seus valores percentuais de captação. Essas alterações foram estatisticamente significativas para o rim direito entre as avaliações Av1 e Av2 ($p=0,020$); entre Av1 e Av3 ($p=0,025$) e não foram estatisticamente significativas entre as avaliações Av2 e Av3 ($p=0,998$). Resultados semelhantes foram encontrados para o rim esquerdo.

Anninga et al. (1994) avaliaram as alterações causadas pela ifosfamida em 11 crianças submetidas à quimioterapia para várias malignidades. A cintilografia com o DMSA-^{99m}Tc, utilizando-se a captação absoluta, foi realizada antes e após quimioterapia. Trinta e sete estudos foram realizados antes e em diferentes doses cumulativas e foram analisados em relação a parâmetros químicos e bioquímicos. Uma relação altamente significativa foi encontrada entre a captação de DMSA-^{99m}Tc e a dose cumulativa de ifosfamida.

O padrão cintigráfico mais freqüentemente encontrado na avaliação com DMSA-^{99m}Tc foi a redução da captação renal e o aumento de dose cumulativa na bexiga. Os autores concluíram que a cintilografia renal com DMSA-^{99m}Tc foi útil e disponível para avaliar a lesão tubular progressiva induzida pela ifosfamida, sendo importante para a detecção de lesões sub clínicas e predição do alto risco de retratamento. (ANNINGA et al., 1994)

As avaliações realizadas utilizando o EC-^{99m}Tc, apesar de ser um marcador tubular, não foram capazes de detectar alterações significativas no curso do tratamento, com nenhuma das drogas nefrotóxicas utilizadas. Os parâmetros avaliados com o EC-^{99m}Tc, foram: captação relativa entre os rins tempo máximo (de máxima atividade) e tempo médio ($T_{1/2}$ - tempo para que a atividade nos rins chegasse à metade da atividade máxima alcançada). Os nossos achados foram compatíveis com os resultados obtidos por Caglar e colaboradores.

Caglar et al. (2001), compararam a utilidade do DMSA-^{99m}Tc e EC-^{99m}Tc no diagnóstico precoce da nefrotoxicidade induzida pela

ifosfamida em neoplasias diversas. A captação absoluta de DMSA-^{99m}Tc foi bilateralmente reduzida. O padrão cintilográfico mais observado foi a redução da captação renal e o aumento da atividade na bexiga, sendo útil para detectar lesão subclínica. Não houve alterações na cintilografia com EC-^{99m}Tc, embora se tratando de um agente tubular.

Tanto em nosso estudo como no de Caglar, não se utilizou um método quantitativo que fornecesse dados do *clearance* do EC-^{99m}Tc ou da sua captação renal. O seu *clearance* não foi avaliado seja por amostras de sangue ou por um método baseado em gama câmara que informasse alterações quantitativas que servissem de parâmetros adequados para um comprometimento bilateral e simétrico. Gostaríamos de ter utilizado essas quantificações o que não fizemos por não existirem programas computacionais disponíveis. Acreditamos que alterações poderiam ter sido detectadas se essas medidas tivessem sido realizadas.

O fato de termos trabalhado com uma amostra relativamente pequena de casos (35) foi um dos fatores limitantes deste estudo. Num primeiro momento, isso deveu-se à dificuldade de termos os pacientes encaminhados para inserção no protocolo e efetivação da seqüência de avaliações nele previstas. Temos como justificativa o fato dos médicos assistentes, assoberbados pelas suas tarefas de rotina, terem tido dificuldade em aderir ao protocolo do estudo, apesar deste trabalho haver sido levado a efeito em centro oncológico de grande porte.

Como fator adicional, que numa etapa seguinte também contribuiu para o nosso número (n) reduzido foi o fato de após ingressarem no protocolo (35), muitos dos pacientes (11) só fizeram a

1ª avaliação, enquanto quatro fizeram apenas duas avaliações. Os motivos pelos quais estes 11 pacientes somente fizeram a primeira avaliação podem ser imputados aos óbitos (8) e abandono de tratamento (3). Na nossa região muitos pacientes são oriundos de cidades distantes, às vezes de outros estados, e preferem abandonar o tratamento quando sentem que sua recuperação é difícil.

Constatamos, contudo, que os estudos na literatura que fazem a avaliação da nefrotoxicidade em pacientes sob esquema quimio-oncoterápico, via de regra, também trabalharam com amostras igualmente pequenas de pacientes: Jones et al. (1980), 12 pacientes, compararam os métodos de avaliação da nefrotoxicidade pela cisplatina; Bitran et al. (1982), 14 pacientes com malignidade disseminada e função renal normal, avaliaram os efeitos que uma única dose de CDDP (30 a 50 mg/m²) pode causar, tendo detectado severa disfunção tubular com aumento das perdas de cálcio, magnésio e aminoácidos.

Na década seguinte, outros trabalhos também avaliaram os efeitos adversos das drogas antineoplásicas sobre os rins: Bianchetti et al. (1991), 12 pacientes, avaliaram as seqüelas renotubulares após uso de cisplatina em crianças e adolescentes; Nogueira et al. (1998), 18 pacientes com osteossarcoma, observaram a nefrotoxicidade à longo prazo da cisplatina, ifosfamida e metotrexato. Em nenhum desses trabalhos se fez uso de métodos radioisotópicos para avaliação das repercussões néfricas.

São poucos os trabalhos na literatura em que se fez uso da medicina nuclear na avaliação da nefrotoxicidade resultante da

terapia oncológica, seja quanto aos seus efeitos precoces ou tardios. Dos trabalhos em que foram estudados os efeitos precoces, citamos na década de oitenta, Meijer et al. (1983), que avaliaram os efeitos da cisplatina em 24 pacientes com carcinoma testicular, encontraram alterações significativas na TFG e no FPRE medidos com Iotalamato de sódio - ^{125}I e hipuran- ^{131}I , respectivamente.

Ainda sob o enfoque dos efeitos nefrotóxicos precoces destacamos: a) Skinner et al. (1990), que avaliaram a nefrotoxicidade após uso da ifosfamida em 11 pacientes, crianças e adolescentes, com diagnóstico de tumores sólidos extra-renais, encontrando alterações significativas na TFG estimada pelo EDTA- ^{51}Cr , e na função tubular proximal avaliada por dosagens de eletrólitos; b) Anninga et al. (1994) avaliaram 11 pacientes submetidos a tratamento com ifosfamida, encontrando alterações importantes na captação absoluta do DMSA- $^{99\text{m}}\text{Tc}$, mesmo naqueles pacientes sem evidência clínica de nefrotoxicidade.

Mais recentemente, Caglar et al. (2001), avaliaram a utilidade dos estudos com DMSA- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e EC- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ no diagnóstico precoce das alterações renais induzidas pela quimioterapia em 13 pacientes com neoplasias diversas e submetidos a diferentes esquemas terapêuticos: CDDP (5), ifosfamida (6) e ifosfamida associada a carboplatina (2).

Os resultados do trabalho de Caglar et al. (2001), mostraram quedas significativas na captação de DMSA- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ em pacientes com ou sem sintomas clínicos de nefrotoxicidade seguindo-se à quimioterapia, mesmo em pacientes com reabsorção tubular de fosfatos normal e isso foi considerado lesão subclínica. A alteração cintilográfica

padrão foi a redução da captação renal de DMSA-^{99m}Tc e o aumento de atividade na bexiga. No entanto, não foram notadas alterações radioisotópicas com EC-^{99m}Tc, que sugerisse nefrotoxicidade. Somente os pacientes que tinham invasão tumoral do rim, apresentaram alterações unilaterais correspondentes.

Dentre os trabalhos que tratam das alterações néfricas tardias, encontramos os de: a) Dentino et al. (1978), que avaliaram a nefrotoxicidade pela cisplatina em 15 pacientes, por 15 a 24 meses, concluindo que embora a lesão renal tenha se mantido subclínica, doses adicionais de CDDP podem levar ao estabelecimento de insuficiência renal crônica; b) Macleod et al. (1988), 22 pacientes com tumores testiculares tratados com cisplatina, nos quais foi monitorada a TFG por 6 a 60 meses, observando-se que a recuperação completa dessa TFG aos valores normais foi rara, havendo em alguns casos evolução para deterioração da função renal, mesmo sem exposição adicional.

Ainda buscando esclarecer os efeitos tardios da nefrotoxicidade renal: a) Suarez et al. (1991), avaliaram a função renal de 74 crianças portadoras de tumores mesenquimais, todas submetidas à avaliação com métodos não radioisotópicos, um ano após completado o tratamento. A lesão nefrotóxica variou de alterações leves detectada pela β^2 microglobulina e baixa reabsorção de fosfato, até alterações graves como a presença de síndrome de Fanconi (em 5%); b) Brillet et al. (1994), acompanharam 35 pacientes tratados com cisplatina há pelo menos três meses, concluindo que não houve progressão significativa do dano renal.

Entre os nossos pacientes avaliados, quatro fizeram apenas duas avaliações, três deles tiveram alterações ultrassonográficas e foram excluídos, sendo que um deles (paciente 18), apresentava litíase renal esquerda, descrita como não obstrutiva à ultrassonografia. O tratamento quimioterápico foi suspenso após três ciclos porque o paciente apresentava estado geral muito comprometido e anemia intensa. Fizemos a segunda avaliação desse paciente quando já havia sido suspenso o seu tratamento há três meses. Já na avaliação prévia ao início do tratamento evidenciavam-se alterações consideráveis nos estudos cintigráficos, que se mostraram mais significativas na avaliação seguinte, tanto no estudo com DTPA-^{99m}Tc, como baixa captação de DMSA-^{99m}Tc.

Destacando situações que podem ressaltar a importância de detectar as alterações renais precoces, estão aqueles pacientes que possam necessitar de tratamentos posteriores com doses maiores das drogas, para maior eficácia terapêutica, como acontece nos casos mais avançados ou nas recidivas. Citamos ainda como condição crítica a necessidade de associação de drogas, quer de esquemas terapêuticos contendo mais de uma droga nefrotóxica (ROSSI et al., 1994), quer pela presença de intercorrências que necessitam tratamento com antibióticos como vimblastina, bleomicina, cefalotina, gentamicina e vancomicina (HARRELL et al., 1982; SALEM et al., 1982; GUINEE et al., 1993).

Embora fuja aos objetivos deste trabalho avaliar as repercussões tardias das alterações renais precocemente detectadas, encontramos na literatura estudos que enfatizam a importância de monitorar a função renal à longo prazo de pacientes submetidos à terapia com drogas

de efeitos adversos sobre o rim, pela possibilidade de não recuperação de danos subclínicos iniciais ou mesmo a deterioração dessa lesão renal tida como discreta (DENTINO et al., 1978; MACLEOD et al., 1988; SUAREZ, 1991).

Skinner et al., (1996), avaliaram a nefrotoxicidade a longo prazo da ifosfamida e concluíram que a alta dose cumulativa foi o ponto preponderante como fator de risco, destacando a grande variabilidade dos efeitos inter-pacientes. Loebstein et al. (1999), concluíram que a toxicidade renal pela ifosfamida tende a ser crônica em um número significativo de casos de crianças tratadas, sendo especialmente sensíveis a tal efeito as de menor idade.

Outro aspecto que poderia ser objeto de estudos posteriores seriam as alterações decorrentes do uso de cada droga nefrotóxica individualmente, para o que se fariam necessários grupos maiores e mais homogêneos de pacientes, quanto aos esquemas terapêuticos utilizados.

Ao nosso ver, fazem-se necessários estudos adicionais, com universo maior de pacientes e utilizando parâmetros outros de avaliação, tais como dosagens eletrolíticas, dosagens de aminoácidos na urina e detecção de β^2 microglobulina, dentre outros métodos. Comparando-se esses resultados com aqueles dos estudos radioisotópicos ter-se-iam parâmetros específicos tanto de comprometimento glomerular, como tubular proximal e distal. No presente estudo estes parâmetros não foram incluídos por estarmos numa região pobre onde, a maioria destes procedimentos não seriam disponíveis nem acessíveis, além de não constituírem rotina de avaliação dos pacientes.

Pensamos que, agregar a utilização dos estudos radioisotópicos ao seguimento de pacientes oncológicos, utilizando radionuclídeos tanto glomerulares (DTPA-^{99m}Tc), como tubulares (DMSA-^{99m}Tc), atualmente disponíveis e acessíveis, poderia ser uma medida de grande valor na condução desses pacientes. Eles poderiam contribuir tanto para uma maior sobrevida como para uma melhor qualidade de vida.

Assim, o DTPA-^{99m}Tc e DMSA-^{99m}Tc por serem simples e fácil de utilizar, se incluídos na rotina de avaliação dos pacientes em terapia oncológica trariam informações significativas tanto na avaliação prévia, identificando alterações não detectadas pelas medidas laboratoriais rotineiras; bem como no curso da terapia, evidenciando alterações que poderiam evoluir de forma mais desfavorável; e após terapia com drogas sabidamente nefrotóxicas, para identificar aqueles pacientes que teriam evolução menos favorável se necessitassem retratamento nos casos de recidiva.

6. CONCLUSÕES

Do estudo concluiu-se que:

1) Dentre os métodos avaliados para monitoração da função renal em pacientes sob esquemas quimioterápicos com drogas nefrotóxicas, os que utilizaram a medicina nuclear, foram os únicos que demonstraram alterações estatisticamente significativas.

2) As formas clássicas mais rotineiras de avaliar a função renal utilizadas na prática oncológica diária, não mostraram alterações estatisticamente significativas nos seus resultados, no decorrer da terapia oncológica.

3) Quanto aos diferentes radiofármacos: o DTPA-^{99m}Tc e o DMSA-^{99m}Tc evidenciaram alterações consideráveis relacionadas ao comprometimento renal no curso da aplicação das drogas nefrotóxicas e ao final do tratamento. Com o DTPA-^{99m}Tc as principais alterações foram as taxas de filtração glomerular (TFG) total e individual de cada rim medidas pelo método de Gates. O DMSA-^{99m}Tc mostrou alterações significativas nas quantificações absolutas, que não foram evidenciadas nas medidas relativas. O EC-^{99m}Tc, não mostrou alterações detectáveis, seja durante ou após o tratamento com drogas nefrotóxicas, levando em conta os parâmetros avaliados.

AVALIAÇÃO Nº 01

PACIENTES	P01		P02		P03		P04		P05		P06		P07		P08		P09		P10		P11		P12		P13	
Uréia	36		26		40		35		47		40		19		38		36		28		38		19		16	
Creatinina	0,80		0,80		0,90		0,90		1,30		1,10		0,5		0,9		0,60		0,80		1,1		0,70		0,80	
Índice C.G	77,18		68,6		82,14		108,30		50,42		64,69		93,50		59,18		96,68		81,80		55,44		66,79		71,89	
Proteinúria	Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		(+)	
Hematúria	Presente+		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Presente+		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Presente+		Ausente		Ausente	
DTPA	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
T. pico	6,3	6,30	8,33	9,67	5,0	5,0	11,5	6,8	9,0	6,3	5,30	4,7	3,75	5,25	7,75	3,0	3,85	3,50	5,50	6,75	2,25	3,25	7,25	12,25	32,75	4,75
T1/2	12,5	13,7	12,50	15,80	17,8	18,4	23,2	21,7	22,8	10,8	15,40	11,45	11,70	13,50	00	8,75	7,00	8,75	16,75	12,00	7,75	8,50	21,25	00	00	<0
Cap%	49,0	51,0	49,13	50,87	51,3	48,69	53	47,0	47,60	52,49	57,68	43,31	56,23	43,76	46,99	53,01	53,,37	46,63	50,82	49,18	21,74	78,26	50,52	49,48	47,48	52,52
TFG	60,13	62,57	41,03	42,49	46,08	43,80	66,4	61,3	39,62	43,78	57,43	41,94	48,26	37,11	27,7	30,96	43,32	38,43	52,26	50,26	15,09	54,3	37,27	36,50	35,01	38,72
TFG total	133,0		83,53		89,88		127,7		83,40		99,37		85,37		58,68		81,75		102,52		69,4		73,77		73,73	
TFG corrig.	122,70		85,82		86,35		109,3		88,53		101,50		92,46		62,76		,86,43		111,63		73,38		81,54		81,68	
EC	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
T. pico	3,60	3,00	4,33	5,30	3,33	3,66	2,33	2,48	7,70	6,90	5,67	4,33	5,25	3,52	3,25	4,50	6,55	4,28	3,30	3,50	7,75	1,75	10,25	12,30	13,12	5,0
T1/2	7,95	8,75	11,4	13,6	8,30	6,30	7,0	8,3	10,50	12,35	13,40	11,45	11,32	13,81	9,75	10,50	20,25	19,75	7,20	7,80	>30	11,0	18,25	00	19,15	8,30
Cap%	44,3	55,6	46,3	53,6	53,0	47	50,5	49,4	49,37	51	56,0	44	54,20	45,79	45	55	54,3,2	44,68	51	49	16,82	83,17	52	48	49	51
DMSA	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
Q. absoluto	23,22	25,75	27,43	31,59	47,70	52,20	29,29	26,55	28,88	31,12	26,64	24,90	31,04	28,74	25,67	31,17	29,22	25,70	26,15	23,70	2,42	30,19	28,86	24,56	27,33	29,29
Q. relativo	48,45	51,54	45,61	54,38	29,34	25,16	57,86	46,13	48,94	51,06	59,51	40,48	53,41	46,58	48,14	51,85	52,37	47,52	51,76	48,23	12,60	87,39	52,96	47,03	49,78	50,21
Jellife	75,9		71,9		87,4		103,4		56,2		61,8		112,7		68,7		109,2		78,5		56,6		80,0		78,9	
Wright	96,0		77,2		87,8		119,6		65,0		76,9		120,0		70,1		112,1		100,0		59,5		81,1		91,8	
Gates	112,8		73,2		73,1		119,7		77,0		80,2		131,2		70,2		108,9		112,2		53,5		94,6		77,8	

ANEXO, Tabela de Resultados-1

AVALIAÇÃO Nº 01 (cont.)

PACIENTES	P14		P15		P16		P17		P18		P19		P20		P21		P22		P23		P24	
Uréia	22		20		20		21		35		27		10		14		27		17		30	
Creatinina	0,80		0,80		0,80		1,0		1,0		0,90		0,60		0,70		0,70		0,90		0,90	
Índice C.G	130,90		66,93		66,93		41,00		60,83		91,82		90,66		76,90		95,54		49,63		63,90	
Proteinúria	Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente	
Hematúria	(+) (1+)		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente	
DTPA	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
T. pico	10,0	10,75	3,25	3,25	8,67	5,33	2,17	2,0	4,17	7,17	6,75	6,75	5,0	5,50	3,0	3,83	2,83	2,83	6,0	4,25	3,33	4,0
T ½	12,75	12,25	14,25	8,25	00	15,83	5,83	7,67	00	11,67	16,25	10,75	10,0	11,67	7,50	8,67	6,33	6,83	7,25	9,75	10,67	9,50
Cap%	54,23	45,77	48,76	51,24	60,47	39,53	47,51	5,49	46,75	53,25	48,58	51,42	46,76	53,24	63,08	36,03	46,64	53,36	49,45	50,55	50,84	49,16
TFG	62,65	52,87	27,32	28,71	29,39	19,21	20,23	22,36	32,11	35,58	42,75	45,24	38,68	44,04	49,73	29,17	35,74	40,88	37,54	38,37	49,81	48,16
TFG total	115,52		56,3		48,60		42,59		68,69		87,99		82,72		78,90		76,62		75,91		97,97	
TFG corrig.	112,27		62,07		53,60		55,25		70,43		99,83		98,67		94,88		83,63		94,80		103,86	
EC	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
T. pico	5,20	5,35	3,0	3,25	8,25	5,0	4,0	6,0	4,38	4,60	4,50	7,0	3,75	3,72	3,0	4,80	3,50	3,25	5,25	4,75	5,90	4,30
T ½	7,50	11,00	7,0	7,30	00	11,5	8,75	12,30	9,10	9,97	10,0	00	8,50	8,50	6,20	6,20	6,75	8,25	00	9,75	00	9,97
Cap%	51,27	48,72	47,21	52,78	52	48	47	53	47	53	49	51	50	50	59	41	49	51	50	50	51	49
DMSA	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
Q. absoluto	32,33	28,23	24,63	26,72	20,90	22,61	25,01	26,26	15,47	19,49	28,37	31,24	28,29	27,85	27,03	21,26	30,57	30,90	26,05	29,04	30,53	28,23
Q. relativo	55,70	44,29	48,35	51,64	50,10	49,89	49,11	50,88	47,49	52,50	47,01	52,98	49,31	50,68	54,88	45,17	48,04	51,95	48,71	51,28	52,00	46,99
Jellife	110,2		73,6		44,8		15,5		58,7		93,0		108,2		92,1		108,3		63,5		69,1	
Wright	141,2		77,6		57,8		58,7		75,5		107,9		132,1		93,4		108,4		65,7		72,2	
Gates	135,0		75,5		67,2		83,6		84,0		118,7		111,6		94,2		97,3		68,7		67,4	

ANEXO, Tabela de Resultados-2

AVALIAÇÃO Nº 01 (cont.)

PACIENTES	P25		P26		P27		P28		P29		P30		P31		P32		P33		P34		P35	
Uréia	23		27		35		29		30		22		30		14		20		17		18	
Creatinina	0,80		0,80		1,1		0,80		0,80		0,80		0,90		0,70		0,70		0,70		0,70	
Índice C.G	113,62		70,39		40,37		77,40		60,15		76,70		72,91		111,07		87,28		78,50		85,19	
Proteinúria	Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente	
Hematúria	Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Presença (++)		Presença (+)	
DTPA	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
T. pico	16,75	7,75	3,65	3,87	29,00	3,50	3,50	5,0	4,40	24,20	12,83	6,17	4,75	4,25	7,0	3,0	6,25	5,75	4,25	4,50	3,0	3,00
T1/2	00	23,00	15,17	6,28	00	11,0	11,30	15,00	11,80	00	5,0	10,50	10,00	8,25	20,75	10,0	14,50	51,50	7,25	7,0	4,75	6,75
Cap%	50,74	49,26	53,68	46,32	46,96	53,04	50,39	49,06	48,21	51,79	49,10	50,90	55,32	44,68	52,74	47,26	49,09	50,91	46,47	53,53	50,77	49,23
TFG	42,99	41,74	39,26	33,89	28,33	31,99	41,84	41,16	38,04	40,86	34,76	36,03	39,79	32,14	46,34	41,52	38,81	40,24	30,54	35,18	43,54	42,22
TFG total	84,73		73,15		60,32		83,00		78,90		70,79		71,93		87,86		79,05		65,72		85,76	
TFG corrig.	83,69		84,79		72,00		86,50		85,45		87,02		83,61		89,31		88,87		67,40		94,07	
EC	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
T. pico	13,40	13,60	7,0	6,25	30,00	3,50	3,25	4,30	8,0	4,25	4,25	5,50	3,70	3,85	3,87	3,43	3,20	3,50	3,40	3,70	3,0	3,0
T1/2	00	00	9,25	11,00	00	12,75	10,50	12,30	11,50	00	8,75	6,00	6,70	8,30	00	6,93	12,00	15,00	10,15	8,50	5,25	5,25
Cap%	51	49	50	50	47	53	49	51	47	53	49	51	51	49	55	45	49	51	49	51	51	49
DMSA	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
Q. absoluto	29,30	27,40	30,83	28,14	27,51	24,59	28,53	30,33	26,11	29,75	27,88	31,40	29,29	27,05	30,26	26,06	27,34	29,14	24,61	29,39	30,99	27,78
Q. relativo	52,25	47,74	50,36	49,63	51,14	48,85	49,20	50,79	46,13	53,87	49,53	50,46	52,35	47,64	53,75	46,24	48,36	51,63	46,90	53,10	50,3	49,96
Jellife	110,7		77,8		46,7		80,5		60,2		91,2		83,4		110,9		86,4		78,7		81,0	
Wright	109,5		80,1		50,0		98,4		80,5		89,7		92,9		111,9		107,8		86,0		103,0	
Gates	86,7		79,0		51,9		120,4		104,0		87,8		75,8		95,5		135,8		82,6		115,9	

ANEXO, Tabela de Resultados-3

AVALIAÇÃO Nº 02

PACIENTES	P01		P02		P03		P04		P05		P06		P07		P08		P09		P10		P11	
Uréia	35		32		25		23		40		45		30		23		30		35		40	
Creatinina	0,90		0,80		0,6		0,80		0,80		1,10				0,70		0,70		0,80		1,2	
Índice C.G	66,20		69,72		77,8		119		81,93		63,60		61,62		88,77		84,40		83,33		45,42	
Proteinúria	Ausente		Ausente		(++) (2+)		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente	
Hematúria	Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Presente+		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Presente	
DTPA	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
T. pico	5,25	4,50	7,10	8,0	3,75	3,50	3,25	3,50	10,50	9,25	5,0	3,25	6,50	16,0	5,25	4,75	3,25	3,25	4,0	3,25	32,75	1,3,0
T1/2	9,50	11,75	12,0	6,50	18,50	11,50	7,25	7,25	15,75	11,25	13,60	7,00	00	20,0	15,0	6,25	14,75	7,0	16,50	8,75	00	1,75
Cap%	49,46	50,54	45,26	54,74	50,63	49,37	51,61	48,39	49,42	50,58	51,93	48,07	42,31	47,69	48,35	51,65	52,35	47,65	49,15	50,85	34,85	65,15
TFG	38,15	38,98	31,0	37,60	46,43	42,38	52,37	49,10	29,36	28,69	42,33	39,18	23,61	23,70	25,49	27,23	32,67	29,74	28,70	29,69	15,50	28,96
TFG total	77,13		68,68		88,81		101,47		58,05		81,51		47,31		52,72		62,41		58,39		44,46	
TFG corrig.	79,47		71,62		83,17		107,90		77,69		82,95		59,20		59,40		69,88		58,95		49,49	
EC	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
T. pico	4,25	4,25	7,25	7,25	4,45	4,55	3,50	3,75	5,75	4,25	6,35	9,85	5,50	6,30	6,0	3,50	2,85	2,90	3,0	3,75	2,50	16,75
T1/2	7,90	7,75	8,60	9,20	10,35	11,40	6,08	5,25	12,25	11,47	16,50	18,00	15,0	14,30	9,0	8,25	11,30	10,40	14,75	5,25	>00	>00
Cap%	48,0	51,99	48,0	52	53,20	46,79	50	50	49,51	50,48	52	48	51	49	49	51	51	49	51	49	21	79
DMSA	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
Q. absoluto	20,07	21,13	23,10	26,01	23,55	23,01	19,20	18,47	19,77	21,04	19,08	16,77	16,21	14,59	25,95	29,56	26,76	22,51	16,62	15,39	1,47	20,27
Q. relativo	49,0	50,9	48,56	51,43	50,6	49,3	54,39	45,60	48,44	51,56	51,38	48,61	51,64	48,35	48,29	51,70	52,23	47,76	52,54	47,45	20,44	79,55
Jellife	66,2		71,9		136,6		116,4		91,4		61		77,5		95,3		94,2		77,6		49,3	
Wright	83,6		77,2		137,3		134,5		104,1		76,4		92,5		97,2		76,7		98,8		51,8	
Gates	97,9		73,2		114,2		137,9		137,9		81,2		90,6		93,3		91,9		112,2		48,6	

ANEXO, Tabela de Resultados-4

AVALIAÇÃO Nº02 (cont.)

PACIENTES	P14		P15		P18		P19		P21		P22		P24		P25		P26	
Uréia	18		33		40		35		0,80		0,90		0,80		0,80		0,90	
Creatinina	0,80		0,90		1,1		0,90		0,80		0,90		0,80		0,80		0,90	
Índice C.G	114,80		60,56		49,77		91,82		52,13		76,20		67,55		109,37		62,56	
Proteinúria	Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente	
Hematúria	Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente	
DTPA	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
T. pico	5,25	3,50	4,0	3,50	5,17	5,00	3,80	3,70	5,83	6,0	4,0	2,83	3,50	3,0	8,00	4,75	15,00	16,75
T1/2	8,25	11,00	7,25	11,50	13,00	11,00	7,00	12,50	6,67	6,58	11,0	14,33	5,40	7,25	00	00	00	00
Cap%	54,08	45,92	47,66	52,34	44,96	55,04	62,88	37,12	60,08	39,12	51,23	48,77	50,75	49,25	51,87	48,13	50,49	49,51
TFG	31,86	27,06	26,32	28,91	20,66	25,30	43,01	25,39	44,79	29,77	24,82	23,62	30,73	29,88	36,95	34,29	18,16	17,81
TFG total	58,92		55,34		45,96		68,40		74,56		48,44		60,61		71,24		35,97	
TFG corrig.	60,99		59,60		49,75		70,15		83,47		51,92		68,16		70,15		41,70	
EC	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
T. pico	7,0	8,50	7,0	5,50	4,75	5,75	4,30	3,80	2,75	3,75	7,0	5,0	3,80	4,50	4,0	6,0	4,50	5,25
T1/2	00	00	00	7,0	00	00	6,0	7,50	7,25	8,00	00	00	9,20	8,30	00	00	10,00	00
Cap%	55	45	44	56	45	75	48	52	59	41	47	53	49	51	51	49	53	47
DMSA	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
Q. absoluto	7,0	8,50	7,0	5,50	4,75	5,75	4,30	3,80	2,75	3,75	7,0	5,0	3,80	4,50	23,97	22,52	13,75	11,88
Q. relativo	00	00	00	7,0	00	00	6,0	7,50	7,25	8,00	00	00	9,20	8,30	51,38	48,61	53,16	46,87
Jellife	114,4		55,2		50,5		105,5		78,9		85,9		75,2		109,4		69,2	
Wright	133,3		69,8		64,9		122,3		80,0		86,0		78,7		108,2		71,2	
Gates	135,0		66,4		75,0		118,7		81,3		73,8		76,7		86,7		69,4	

ANEXO, Tbaela de Resultados-5

AVALIAÇÃO Nº 02 (cont.)

PACIENTES	P27		P30		P32		P35	
Uréia	56		25		20		20	
Creatinina	1,10		0,70		0,70		0,80	
Índice C.G	39,15		87,66		103,29		69,93	
Proteinúria	Positivo		Ausente		Ausente		Ausente	
Hematúria	Hematias(+)		Ausente		Ausente		Ausente	
DTPA	D	E	D	E	D	E	D	E
T. pico	10,50	21,17	12,83	6,0	5,25	4,75	4,0	4,50
T1/2	00	00	5,10	10,67	17,25	17,85	20,50	16,75
Cap%	53,36	46,64	49,47	50,53	50,17	19,83	48,79	51,21
TFG	25,50	22,29	25,20	25,74	32,21	51,98	24,56	25,78
TFG total	47,79		50,94		64,19		50,34	
TFG corrig.	57,96		60,33		67,21		57,06	
EC	D	E	D	E	D	E	D	E
T. pico	7,20	4,87	4,0	4,75	3,80	4,30	13,48	14,35
T1/2	00	00	5,75	00	10,30	9,80	00	00
Cap%	55	45	43	57	52	48	48	52
DMSA	D	E	D	E	D	E	D	E
Q. absoluto	14,14	11,60	16,35	18,10	19,65	17,68	16,14	19,23
Q. relativo	55,45	44,55	48,53	51,46	52,30	47,70	45,72	54,27
Jellife	46,1		108,8		108,2		68,5	
Wright	49,3		107,0		109,2		87,3	
Gates	51,9		101,7		95,5		98,7	

ANEXO, Tabela de Resultados-6

AVALIAÇÃO Nº 03

PACIENTES	P01		P02		P03		P04		P05		P06		P07		P08		P09		P10	
Uréia	22		35		35		17		35		34		25		24		26		33	
Creatinina	0,80		0,90		0,70		0,70		0,70		1,0		0,80		0,70		1,1		0,70	
Índice C.G	70,40		62,96		114,68		132		93,63		71,16		55,20		87,19		54,09		98,21	
Proteinúria	Ausente		Ausente		(+) (1++)		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente	
Hematúria	Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente	
DTPA	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
T. pico	5,75	3,75	8,50	5,0	6,25	6,25	4,83	3,50	5,0	4,50	3,40	3,20	3,25	5,0	3,80	3,50	3,25	3,50	4,25	3,25
T1/2	5,50	8,75	00	9,0	12,25	10,50	00	19,67	8,25	3,50	10,60	13,40	8,25	8,50	00	00	9,75	13,0	9,50	8,25
Cap%	50,31	49,69	46,71	53,29	43,67	46,33	50,13	49,87	49,51	50,49	53,41	46,59	51,23	48,77	47,38	56,62	52,27	47,73	49,11	50,83
TFG	40,44	39,94	29,44	33,58	39,91	34,45	40,67	40,40	27,69	28,23	20,49	17,87	23,41	22,29	27,74	30,81	35,61	32,52	20,54	21,23
TFG total	80,38		63,02		74,36		81,07		55,92		38,36		45,70		58,55		68,13		41,77	
TFG corrig.	89,16		65,18		73,16		87,88		65,19		38,70		58,98		66,58		74,87		41,51	
EC	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
T. pico	5,25	5,0	5,0	6,0	3,0	3,0	4,10	4,30	4,75	3,75	3,75	2,85	4,27	5,35	3,25	3,25	2,25	2,50	3,25	3,50
T1/2	00	00	13,0	12,0	6,0	7,75	10,0	9,30	6,50	6,60	13,00	12,00	10,23	11,50	7,0	6,50	5,25	6,75	10,50	9,0
Cap%	49,0	51,0	49,0	51,0	50,0	50,0	51	49,0	50	50	56	44	54	46	47	53	52	48	51	49
DMSA	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
Q. absoluto	23,70	24,85	25,11	28,57	25,40	24,06	16,06	15,25	17,23	18,08	12,70	10,45	19,18	17,45	26,09	29,04	24,12	20,18	18,85	17,04
Q. relativo	49,65	50,34	46,84	53,15	51,83	48,16	55,05	44,94	49,24	50,75	44,93	55,06	50,88	48,11	48,92	51,07	54,05	45,94	51,26	48,73
Jellife	72,1		65,0		117,8		129,7		107,7		68,0		68,4		94,7		60,7		89,7	
Wright	91,3		69,9		118,4		150,0		124,5		84,6		80,4		96,5		62,3		114,3	
Gates	112,8		64,3		96,4		161,9		161,9		90,0		78		93,3		55,9		131,7	

ANEXO, Tabela de Resultados-7

AVALIAÇÃO Nº 03 (cont.)

PACIENTES	P14		P15		P19		P21		P22		P24		P25		P26		P30		P32	
Uréia	30		32		33		15		31		30		28		26		15		32	
Creatinina	0,80		1,1		0,80		0,80		1,20		0,80		0,70		0,80		0,70		0,70	
Índice C.G	109,80		50,42		105,36		71,49		58,20		74,71		130,51		70,39		87,66		107,43	
Proteinúria	Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente	
Hematúria	Ausente		Ausente		Ausente		+positivo		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente		Ausente	
DTPA	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
T. pico	10,25	13,75	4,75	3,75	3,30	3,67	2,33	3,17	5,33	8,33	19,60	6,20	19,67	20,30	4,75	4,75	15,63	10,17	3,25	2,50
T1/2	10,50	00	12,50	77,75	6,83	9,50	10,83	10,50	15,33	11,17	00	00	00	00	9,75	7,75	00	8,83	4,0	4,50
Cap%	47,17	52,83	48,71	51,29	44,44	55,56	55,05	44,95	50,22	49,78	47,40	52,60	50,81	49,19	51,94	48,06	48,41	51,59	55,62	44,38
TFG	23,95	26,83	26,48	27,89	20,36	25,45	44,33	36,20	19,36	19,19	23,25	25,80	39,30	38,00	30,21	27,96	21,14	22,53	30,16	24,06
TFG total	50,78		54,37		45,81		80,53		38,55		49,05		77,30		58,17		43,67		54,22	
TFG corrig.	53,77		58,17		51,44		93,36		43,31		52,00		75,84		67,43		51,71		55,64	
EC	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
T. pico	3,0	3,0	6,0	6,55	5,0	3,25	3,10	3,75	3,75	2,25	5,03	4,38	7,0	6,75	8,0	7,75	4,25	3,50	4,50	6,25
T1/2	9,50	4,75	12,50	8,0	4,75	4,80	9,50	8,70	4,60	10,30	00	8,45	00	00	00	00	8,75	6,0	10,00	8,0
Cap%	55	45	46	54	47	53	59	41	50	50	48	52	52	48	56	44	49	51	53	47
DMSA	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
Q. absoluto	15,37	13,45	20,72	22,71	18,93	20,98	26,24	21,32	16,25	16,73	19,86	23,07	20,03	18,53	25,56	22,88	11,46	13,14	16,79	14,79
Q. relativo	55,33	44,66	48,40	51,59	46,67	53,32	57,30	42,60	49,25	50,75	48,64	51,35	52,13	47,86	53,18	46,81	49,53	50,46	55,04	44,96
Jellife	111,7		53,2		106,1		83,4		65,2		79,7		128,0		77,8		108,8		110,2	
Wright	130,1		56,1		123,0		84,7		65,3		83,3		126,6		80,1		107,0		111,2	
Gates	135,0		53,2		136,7		81,3		53,8		76,7		100,4		79,0		101,7		95,5	

TOXICIDADE RENAL

	GRAU 0	GRAU 1	GRAU 2	GRAU 3	GRAU 4
CREATININA	N	< 1,5 X N	1,5 – 3 X N	3,2- 6 X N	> 6 XN
URÉIA (BUN)*	N < 20	21-30	31-50	>50	-
		1+ ou	2 a 3+ ou	4+ ou	
PROTEINÚRIA	Nenhuma alteração	< 0,3g / 100ml <3g / litro	>0,3 a 1g / 100ml > 10g / litro	>1g / 100ml >ou 10g / litro	Síndrome Nefrótica
HEMATÚRIA	Negativa	Somente micro	Grosseira sem coágulos	Grosseira com coágulos	Requer transfusão

Dados Adaptados dos Common Toxicity Criteria (CTC) – Version 3.0, 2003.

	RD	RE
Tpico	10,00	10,75
T1/2	12,75	12,25
Cap%	54,23	45,77
TFG	62,65	52,87
TFG Total	115,52 ml/min	
TFG Corrigido	112,27 ml/min	

ANEXO B, Figura 1: Paciente nº 14 – FNSJ – Sarcoma de Pulmão- 1ª Avaliação com DTPA - ^{99m}Tc-Antes de iniciar cisplatina

	RD	RE
Tpico	5,25	3,50
T1/2	8,25	11,00
Cap%	54,08	45,92
TFG	31,86	27,06
TFG Total	50,78 ml/min	
TFG Corrigido	60,99 ml/min	

ANEXO B, Figura 2: Paciente nº 14 – FNSJ Sarcoma de Pulmão - 2ª Avaliação com DTPA - ^{99m}Tc -, Após 3 ciclos de terapia (Cisplatina)

ANEXO B, Figura 3: Paciente n° 14 – FNSJ– 1ª, 2ª e 3ª Avaliações com DMSA - ^{99m}Tc - Esquema terapêutico com Cisplatina

ANEXO B, Figura 4: Paciente nº 14 – FNSJ — Sarcoma de Pulmão-3ª Avaliação com EC - ^{99m}Tc , Após último ciclo com Cisplatina

	RD	RE
Q Absoluta	30,99	27,78
Q Relativa	50,03	49,96

	RD	RE
Q Absoluta	16,14	19,23
Q Relativa	45,72	54,27

ANEXO B, Figura 5: Paciente nº 35 – G.M.S – Ca Anaplásico Garganta -1ª Avaliação- com $DMSA^{99m}Tc$ pré quimioterapiae 2ª avaliação com $DMSA^{99m}Tc$ Após 2 ciclos de quimioterapia com Cisplatina

	RD	RE
Tpico	4,00	4,50
T1/2	20,50	16,75
Cap%	48,79	51,21
TFG	24,56	25,78
TFG Total	50,34 ml/min	
TFG Corrigido	57,06 ml/min	

ANEXO B ,Figura 6: Paciente nº 35 - G.M.S – Ca Anaplásico Garganta – 2ª Avaliação, DTPA 99mTc. Após 2 ciclos de quimioterapia ccom Cisplatina

ANEXO B, Figura 7: Paciente nº 18 – G.A.L– 1ª, 2ª Avaliações com DMSA - ^{99m}Tc Ultra Sonografia : Litíase renal esquerda não obstrutiva Rins de aspecto normal. Houve piora da função renal com redução da captação absoluta. Suspensa quimioterapia devido a anemia intensa

1ª Avaliação

	RD	RE
Q Absoluta	28,37	31,24
Q Relativa	47,01	52,98

3ª Avaliação

	RD	RE
Q Absoluta	18,93	20,98
Q Relativa	46,67	53,32

ANEXO B<Figura 8: Paciente nº 19 - H.S.S – Osteossarcoma 1ª e 3ª Avaliações com DMSA - ^{99m}Tc

	RD	RE
Tpico	65,75	6,75
T1/2	16,25	10,75
Cap%	48,58	51,42
TFG	42,75	45,24
TFG Total	87,99 ml/min	
TFG Corrigido	99,83 ml/min

ANEXO B, Figura 9: Paciente nº 19 – H.S.S– Osteossarcoma, - 1ª Avaliação – DTPA ^{99m}Tc Antes do início da quimioterapia com Ifosfamida

	RD	RE
Tpico	3,30	3,67
T1/2	6,38	9,50
Cap%	44,44	55,56
TFG	20,36	25,45
TFG Total	45,80 ml/min	
TFG Corrigido	51,44 ml/min

ANEXO B, Figura 10: Paciente nº 19 – H.S.S – Osteossarcoma, 3ª Avaliação – DTPA-^{99m}Tc. Após término da quimioterapia. Droga: Ifosfamida

DROGAS NEFROTÓXICAS

CISPLATINA

IFOSFAMIDA

METOTREXATO

CARBOPLATINA

ANEXO C, Figura 1

FARMACOS PARA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL

DTPA

EDTA

DMSA

HIPURAN

MERCAPTOACETILTRIGLICINA

ANEXO C, Figura 2

ETILENODICISTEÍNA

Adaptado de MURRAY & ELL, Nuclear Medicine, 1994.

1. DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES POR IDADE E SEXO

Nº	PACIENTE	IDADE	SEXO
01	J.F.S	62 anos	Masculino
02	A.L.F	65 anos	Feminino
03	M.D.C	39 anos	Feminino
04	A.F.S	19 anos	Masculino
05	P.P.S.N	19 anos	Masculino
06	B.C.S	56 anos	Masculino
07	G.B.L.M	52 anos	Feminino
08	L.M.O.F	46 anos	Feminino
09	E.R.S	49 anos	Feminino
10	A.P.S	69 anos	Masculino
11	F.A.S.L	58 anos	Feminino
12	M.M.P.M	43 anos	Feminino
13	M.N.C.S	53 anos	Feminino
14	F.H.S.J	24 anos	Masculino
15	A.L.C	59 anos	Feminino
16	M.M.S	68 anos	Masculino
17	J.L.B	68 anos	Masculino
18	G.A.L	67 anos	Masculino
19	H.S.S	21 anos	Masculino
20	M.R.S.N	44 anos	Feminino
21	L.S.L	44 anos	Feminino
22	F.C.A	37 anos	Feminino
23	F.V.S	52 anos	Feminino
24	R.L.O	56 anos	Feminino
25	R.M.P.M	30 anos	Feminino
26	M.G.N.C	50 anos	Feminino
27	N.A.S	64 anos	Feminino
28	A.P.S	49 anos	Masculino
29	M.N.D	77 anos	Masculino
30	E.L.S	27 anos	Feminino
31	M.B.S	31 anos	Feminino
32	A.C.A	41 anos	Feminino
33	J.A.R	57 anos	Masculino
34	H.F.S	70 anos	Feminino
35	G.M.S	64 anos	Masculino

ANEXO D, Tabela 1

Gráfico 1 – Médias e respectivos desvios-padrão de uréia, segundo avaliação e droga nefrotóxica (mg/dl)

Gráfico 2 – Médias e respectivos desvios-padrão de creatinina, segundo avaliação e droga nefrotóxica (mg/100ml)

Gráfico 3 – Médias e respectivos desvios-padrão do índice CG, segundo avaliação e droga nefrotóxica (ml/min)

Gráfico 4 – Médias e respectivos desvios-padrão de T. Pico – DTPA, rim esquerdo, segundo avaliação e droga nefrotóxica (min)

Gráfico 5 – Médias e respectivos desvios-padrão de TFG – DTPA, rim direito, segundo avaliação e droga nefrotóxica (ml/min)

Gráfico 6 – Médias e respectivos desvios-padrão de TFG total, segundo avaliação e droga nefrotóxica (ml/min)

Gráfico 7 – Médias e respectivos desvios-padrão de T. pico – EC, rim esquerdo, segundo avaliação e droga nefrotóxica (min)

Gráfico 8 – Médias e respectivos desvios-padrão de Cap. % – EC, rim esquerdo, segundo avaliação e droga nefrotóxica.

Gráfico 9 – Médias e respectivos desvios-padrão de $T_{1/2} - EC$, rim esquerdo, segundo avaliação e droga nefrotóxica (min)

Gráfico 10 – Médias e respectivos desvios-padrão de Q. relativo – DMSA, rim direito, segundo avaliação e droga nefrotóxica.

Gráfico 11 – Médias e respectivos desvios-padrão de Q. absoluto – DMSA, rim direito, segundo avaliação e droga nefrotóxica.

ANEXO E, Gráfico 11

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABELSON HT; FOSBURG, MT; BEARDSLEY, GP; GOORIN, AM; GORKA, C; LINK, M; LINK, D. Methotrexate-induced renal impairment: clinical studies and rescue from systemic toxicity with high-dose leucovorin and thymidine. *J. Clin Oncol.* 1983; 1(3) 208-16.

ABREU BAL; MONTE NETO JT; BRITTO, JS; ABREU EL; MELO, NAB; ABREU, EL. Medicina nuclear na prática nefrológica. *Rev Bras Clin Ter.* 2005; 1 (31) 45-48.

AJZEN H; SCHOR N. Nefrologia. *Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar.* UNIFESP / Escola Paulista de Medicina. Manole: São Paulo, 2002.

ANNINGA JK, VALDES-OLMOS R, KRAKER J DE. T H VAN, HOEFNAGEL CA, ROYEN EA VAN. Technetium 99m dimercaptosuccinic acid and ifosfamide tubular dysfunction in children with cancer. *Eur J Nucl Med.* 1994; 21 (7) 658-662.

ANNINGA JK;KRAKER J; HOEFNAGEL CA; VOUTE PA. Ifosfamide induced nephrotoxicity evaluated by 99 Tc DMSA scintigraphy. *Med Pediatric Oncol.* 1990; (18) 406.

ARNDT C; MORGENSTERN, B.; WILSON, D.; LIEDKE, R.; MISER, J. Renal function in children and adolescents following 72 g/m² of ifosfamide. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1994; (34) 431-433.

BALACHANDRAN S; TOGURI, AG; PETRUSICK TW; ABBOTT LC. Comparative evaluation of quantitative glomerular filtration rate measured by isotropic and nonisotropic methods. *Cl Nucl Med.* 1981; (6)150-153.

BARBOUR LG; C K CRUMB; BOYD C.M; REEVES, RD; RASTOGI S,P; PATTERSON R.M. Comparison of inulin, iothalamate, and 99m Tc-DTPA for measurement of glomerular filtration rate. *J Nucl Med.* 1975; 4(17):317-320.

BARROS EJG; BOIM, MA; SANTOS OFP; SCHOR N. Effect of cisplatin on glomerular hemodynamics. *Br J Med Biol Res.* 1989; (22)1295-1301.

BENNETT W; PORTER GA. Endogenous Creatinine as Clinical Measure of Glomerular Filtration Rate. *Br Med J.* 1971; (4) 84-86.

BERNS JS; FORD, PA. Renal toxicities of antineoplastic drugs and bone marrow transplantation. *Semin Nephrol.* 1997; 1(17):54-66.

BIANCHETTI MG; KANAKA C; RIDOLFI LUTHY A; HIRT A; WAGNER HP; OETLIKER OH. Persisting renotubular sequelae after cisplatin in children and adolescents. *Am J Nephrol*. 1991; (11)127-130.

BIANCHI C; BONADIO M; TRAMONTI G; FIGUS S. Measurement of glomerular filtration rate in man using DTPA – 99m Tc. *Nephron*. 1979; (24) 174-178.

BIGGI A; VIGLIETTI A; FARINELLI MC; BONADA C; CAMUZZINI G. Estimation of glomerular filtration rate using chromium-51 ethylene diamine tetra-acetic acid and technetium-99m diethylene triamine penta-acetic acid. *Eur J Nucl Med*. 1995; (22)532-536.

BITRAN J.D; DESSER R; BILLIGS AA; KOZLOFF M; SHAPIRO CM. Acute nephrotoxicity following cis-dichlorodiammine-platinum. *Cancer*; 1982 49(9) 1784-88.

BLAUFOX MD. Procedures of Choice in Renal Nuclear Medicine. *J Nucl Med*. 1991; (32)1301-1309.

BLAUFOX MD; AURELL M; BUBECK, B; FOMMEI, E; PIEPSZ A; RUSSEL, C; TAYLOR, A; THOMSEN, HS; VOLTERRANI, D. Report of the Radionuclides in Nephrourology Committee on Renal Clearance. *J Nucl Med*. 1996; (37)1883-1890.

BRANDT LJ.; BROADBENT, V. Nephrotoxicity following carboplatin use in children: is routine monitoring of renal function necessary? *Med Ped Oncol*. 1993; (21)31-35.

BRENNER B M; RECTOR FC. *The Kidney*. Saunders: EUA, 7th ed, 2003.

BRENTANI, MM.; COELHO FRG; IYEYASU H; KOWALSKI LP. *Bases da Oncologia*. São Paulo: Lemar, 1998.

BRILLET G; DERAY G; JACQUIAUD C; MIGNOT L; BUNKER D; MEILLET D; RAYMOND F; JACOBS C. Long-Term renal effect of cisplatin in man. Clinical Study. *Am J Nephrol*. 1994; (14)81-84.

BROECKER NA; LAGO S; RADKE RC; COSTA AJ; KALIL NG. Nefrotoxicidade da Cisplatina. *Rev Br Cancerol*. 1986 32(3) 205-216.

BROWN SCW; O'REILLY PH. Glomerular filtration rate measurement: a neglected test in urological practice. *Br J of Urol*. 1995; (75) 296-300.

BUBECK B; BRANDAU W; REIHOOLD F; DREIKORN K; STEINBACHER M; EISENHUT M; GEORGI P. Technetium-99m labeled renal function and imaging agents. *Int J Rad Appl Instrum B*. 1988; 15 (1) 99-108.

CABRERA ME; GASSET IC. Nefrourology y medicina nuclear en la actualidad. *Arch Esp Urol*. 2001; 54 (6) 637-648.

CAGLAR M.; YARIS N; AKYUZ C. The utility of 99m Tc-DMSA and Tc 99m-EC scintigraphy for early diagnosis of ifosfamide induced nephrotoxicity. *Nucl Med Commun*. 2001; (22)1325-1332.

CAMARGO SMR; SCHOR N. Mecanismos celulares e moleculares da nefrotoxicidade pela cisplatina. *J. Bras Nefrol*. 1999; 21 (2) 71-81.

CARLSEN JE; MOLLER ML; LUND JO; TRAP-JENSEN J. Comparison of four commercial Tc99m (Sn) DTPA preparations used for the measurement of glomerular filtration rate: concise communication. *J Nucl Med*. 1980; (21)126-129.

CHACHATI A; MEYERS A; GODON JP; RIGO P. Rapid method for the measurement of differential renal function: Validation. *J Nucl Med*. 1987; (28) 829-836.

CHANTLER C; GARNETT ES; PARSONS V; VEALL N. Glomerular filtration rate measurement in man by the single injection method using—⁵¹CrEDTA. *Clin Sci*. 1969; (37)169-180.

CLERI LB; BERKERY-HAYWOOD R. *Oncology pocket guide to chemotherapy*. Mosby-Wolfe Medical Communications. EUA, Pennsylvania, 1999

COCKCROFT DW; GAULT M. Henry. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; (16) 31-41.

CRAIG JC; IRWING L; FORD M; WILLIS NS; HOWMAN-GILES RB; UREN RF; ROSSLEIGH, MA; GRUNEWALD S. Reliability of DMSA for the diagnosis of renal parenchymal abnormality in children. *Eur J Nucl Med*. 2000; 11 (27) 1610-16.

DAUGAARD G; ABILDGAARD U. Cisplatin nephrotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1989; (25)1-9.

DAUGAARD G; ABILDGAARD U; HOLSTEIN-RATHLOU NH; BRUUNSHUUS I; BUCHER D; LEYSSAC PP. Renal tubular function in patients treated with high-dose cisplatin. *Clin Pharmacol*. 1988; 2 (4) 164-72.

DAVIDSON JP; FABER PJ; FISCHER RG; MANSY S; PERESIE HJ; ROSEMBERG B; VAN CAMP L. Platinum-pyrimidine blues (quot) and related complexes: a new class of potent antitumor agents. *Cancer chemother*. 1975; 59 (2) 287-300.

DAVILA, E; GARDNER, L. Clinical value of the creatinine clearance before the administration of chemotherapy with cisplatin. *Cancer*. 1987; (60) 161-64.

DE VITA VT; HELLMAN S; ROSENBERG SA. *Cancer: principles and practice of oncology*. Lippincott Williams & Wilkins Oncology Books. 6a ed. 2001.

DENTINO M; LUFT FC; YUM MN; WILLIAMS SD; EINHORN LH. Long term effect of cis-diamminedichloride platinum (CDDP) on renal function and structure in man. *Cancer*. 1978; 41 (4) 1274-81.

DITZEL J; VESTERGAARD P; BRINKLOV. Glomerular filtration rate determined by ^{51}Cr EDTA complex. *Scand J Urol Nephrol*. 1972; (6) 166-170.

DORR RT; HOFF DD. *Cancer chemotherapy handbook*. 2a ed. Appleton & Lange: EUA, 1998

DUCAN L.; HEATHCOTE J; DJURDJEV O; LEVIN, A. Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing? *Nephrol Dial Transplant*. 2000; (16) 1042-1046.

EINHORN LH; WILLIAMS SD. The Role of cis-platinum in solid-tumor therapy. *N Engl J Med*. 1979; 300 (6) 289-91.

ELIAS AD.; EDER, JP; SHEA T; BEGG CB; FREI E; ANTMAN KH. High-dose ifosfamide with mesna uroprotection: a phase I study. *J. Clin Oncol*. 1990; 8 (1) 170-8.

ESHIMA D; TAYLOR AJR. Technetium-99m($^{99\text{m}}\text{Tc}$) mercaptoacetyl triglycine: update on the new $^{99\text{m}}\text{Tc}$ renal tubular function agent. *Semin Nucl Med*. 1992; 22 (2) 61-73.

FLEMING JS; WILKINSON J; OLIVER RM; ACKERY DM; BLAKE GM; WALLER DG. Comparison of radionuclide estimation of glomerular filtration rate using technetium 99m diethylenetriaminepentaacetic acid and chromium 51 ethylenediaminetetraacetic acid. *Eur J Nucl Med*. 1991; (18) 391-395.

FOMMEI E, VOLTERRANI D. Renal nuclear medicine. *Semin Nucl Med*. 1995; 25 (2) 183-94.

FRITZBERG AR; KASINA S; ESHIMA D; JOHNSON DL. Synthesis and biological evaluation of technetium-99m MAG3 as a hippuran replacement. *J Nucl Med*. 1986; (27) 111-116.

GALLI G; RUFINI V; VALLENTE C; D'ERRICO G; PIRACCINI, R. Estimation of glomerular filtration rate with $^{99\text{m}}\text{Tc}^{\text{m}}$ -DTPA: a comparative assessment of simplified methods. *Nucl Med Commun*. 1997; (18) 634-641.

GATES GF. Computation of glomerular filtration rate with Tc ^{99m} DTPA: an in-house computer program. *J Nucl Med.* 1984; (1) 25: 613-618.

GATES GF. Creatinine Clearance Estimation From Serum Creatinine Values: An Analysis of Three Mathematical Models of Glomerular Function. *Am J Kidney Dis.* 1985; 3 (5).

GATES GF. Glomerular filtration rate: estimation from fractional renal accumulation of ^{99m}Tc-DTPA (Stannous). *A J R.* 1982; (38)565-70.

GATES GF. Split renal function testing using Tc-99m DTPA a rapid technique for determining differential glomerular filtration. Split Renal Function. *Cl Nucl Med.* 1983; 9 (8) 400-07.

GOATES JJ; MORTON KA; WOOTEN WW et al. Comparison of methods for calculating glomerular filtration rate: technetium – 99m – DTPA scintigraphic analysis, protein – free and whole plasma clearance of technetium 99m DTPA and iodine 125 iothalamate clearance. *J Nucl Med.* 1990; (31) 424-429.

GOODGOLD HM; FLETCHER JW; STEINHARDT GE. Quantitative technetium – 99m dimercaptosuccinic acid renal scanning in children. *Urology.* 1996; 47 (3) 405-08.

GOODMAN LS; GILMAN A. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica.* 9a ed. McGraw Hill: Rio de Janeiro, 2000.

GUINEE JR, D.G.; ZEE, B.V.; HOUGHTON, D.C. Clinically silent progressive renal tubulointerstitial disease during cisplatin chemotherapy. *Cancer.* 1993; 12 (71) 4050-54.

GUYTON AC; HALL JE. *Tratado de Fisiologia Médica.* 10a ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2002.

HARREL MR; SIBLEY R; VOGELZANG NJ. Renal vascular lesions after chemotherapy with vinblastine, bleomycin, and cisplatin. *Am J Med.* 1982; (73) 429-333.

HENKIN R; BOLES MA; DILLEHAY GL; HALAMA JR; KARESH SM; WAGNER RH; ZIMMER AM. *Nuclear Medicine.* EUA: Mosby, 2000

HILL JM; LOEB E; MACLELLAN A; HILL NO; KHAN A; KING JJ. Clinical studies of Platinum Coordination compounds in the treatment of various malignant diseases. *Cancer Chemother Rep.* 1975; 59(3) 647-59.

HILSON AJW. Functional renal imaging with nuclear medicine. *Abdom Imaging.* 2003; (28)176-179.

HILSON AJW; CHIR B; MISTRY RD; MAISEY MN. Sc, B. 99m-Tc-DTPA for measurement of glomerular filtration rate. *Br J Radiol.* 1976; (49) 794-796.

ITOH K; NONOMURA K; YAMASHITA T; KANEGAE K; MURAKUMO M; KOYANAGI T; FURUDATE M. Quantification of renal function with a count-based gamma camera method using technetium-99m-MAG3 in children. *J Nucl Med.* 1996; 37(1) 71-5.

JELLIFFE RW. Estimation of creatinine clearance when urine cannot be collected. *The Lancet.* 1971; 975-976.

JELLIFFE RW; JELLIFFE SM. Creatinine clearance: bedside estimates. *Ann Intern Med.* 1973; 7 (9) 604-605.

JONES BR; BHALLA RB; MLADEK J; KALEYA RN; GRALLA RJ; ALCOCK NW; SCHWARTZ MK; YOUNG CW; REIDENBERG MM. Comparison of methods of evaluating nephrotoxicity of cis-platinum. *Clin Pharmacol Ther.* 1980; 27(4) 557-62.

KABASAKAL L. Technetium – 99m ethylenedicysteine: a new renal tubular function agent. *Eur J Nucl Med.* 2000; 3(27) 351-57.

KABASAKAL L; TUROGLU HT; ONSEL C; OKZER K; USLU I; ATAY S; CANSIZ T; SONMEZOGLU K; ALTIOK E; ISITMEN AT; KAPICIOGLU T; URGANCIOGLU I. Clinical comparison of technetium-99m-Ec, Technetium-99m-MAG3 and Iodine-131-OIH in renal disorders. *J Nucl Med.* 1995 (36) 224-228.

KASSIRER JP. Clinical Evaluation of Kidney Function – Glomerular Function. *Medical Intelligence.* 1971; 7 (285) 385-90.

KINTZEL PE. Anticancer drug-induced kidney disorders: incidence, prevention and management. *Drug safety. Adis International.* 2001; 1 (24) 19-38.

KLOPPER JF; HAUSER W; ATKINS HL; ECKELMAN WC; RICHARDS P. Evaluation of 99m Tc – DTPA for the measurement of glomerular filtration rate. *J Nucl Med.* 1971; (13) 107-110.

LANGE MJ; PIERS A; KOSTERINK JGW; VAN LUIJK WHJ; MEIJER S; ZEEUW D; VAN DER HEM GK. Renal handling of technetium-99m DMSA: Evidence for glomerular filtration and peritubular uptake. *J Nucl Med.* 1989; 30 (7) 1219-1223.

LEVEY AS; BOSCH JP; LEWIS JB; GREENE T; ROGERS N; ROTH D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Annals of internal medicine.* 1999; 6 (130) 465-90.

LIBERTHAL W; LEVINE JS. Mechanisms of apoptosis and its potential role in renal tubular epithelial cell injury. *Am J Physiol.* 1996; 271 (3) 477-88.

LOEBSTEIN R; ATANACKOVIC G; BISHAI RJ; KHATTAK S; HASHEMI G; GOBRIAL M; BARUCHEL S; ITOH S; KOREN G. Risk factors for long-term outcome of ifosfamide-induced nephrotoxicity in children. *J Clin Pharmacol.* 1999; 39 (5) 454-61.

LOEBSTEIN R; KOREN G. Ifosfamide-induced Nephrotoxicity in Children: Critical Review of predictive Risk Factors. *Pediatrics.* 1998; 101 (6) E8.

MACLEOD PM; TYRELL CJ; KEELING DH. The effect of cisplatin on renal function in patients with testicular tumours. *Clin Radiol.* 1988; (39)190-192.

MARTIN L; CHATELUT E; BONEU A; ROSTAING L; ROUSSILHES C; CASELLES O; CANAL P. Improvement of the Cockcroft-Gault equation for predicting glomerular filtration in cancer patients. *Bull Cancer.* 1998; (7) 631-6.

MARX GM; BLAKE GM; GALANI E; STEER CB; HARPER SE; ADAMSON KL; BAILEY DL; HARPER PG. Evaluation of the Cockcroft-Gault, Jelliffe and Wright formulae in estimating renal function in elderly cancer patients. *Ann Oncol.* 2004; (15) 291-5.

McAFEE JG; SUBRAMANIAN G; THOMAS FD; HELLWING B; ROSKOPF M. Comparison of Different Radioactive Renal Agents in Cisplatin-Induced Tubular Toxicity in Rats. *J Nucl Med.* 1989; (30) 659-65.

McAFEE JG; THOMAS FD; SUBRAMANIAN G; ROSKOPF M; HELLWIG B. Evaluation of cyclosporine nephrotoxicity in rats with various renal radioactive agents. *J Nucl Med.* 1988; 29 (9)1577-81.

McBILES M. Correlative imaging of the kidney. *Semin Nucl Med.* 1994; 24(3) 219-33.

McDONALD, BR; KIRMANI S; VASQUEZ M; MEHTA RL. Acute renal failure associated with the use of intraperitoneal carboplatin: a report of two cases and review of the literature. *Am J Med.* 1991; 90 (3) 386-91.

MEIJER S; MULDER NH; SLEIJFER DT; DE JONG PE; SLUITER WJ; KOOPS SH; VAN DER HEM GK. Nephrotoxicity of cis-diamminedichloride platinum (CPDP) during remission-induction and maintenance chemotherapy of testicular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1982; 8 (1) 27-30.

MEIJER S; MULDER NH; SLEIJFER DT; DONKER AJ; KOOPS HS; VAN DER HEM GK. Influence of combination chemotherapy with cis-diamminedichloroplatinum on renal function: long-term effects. *Oncol.* 1983; 40 (3) 170-3.

MEIJER S; SLEIJFER DT; MULDER NH; DONKER AJ. Cisplatin-induced nephrotoxicity. *Neth J Med*. 1982; 25(8) 262-9.

MEIJER S; SLEIJFER DTH; MULDER NH; SLUITER WJ; MARRINK J; KOOPS HS; BROEWERS TM; OLDHOFF J; VAN DER REM GK; MANDEMA E. Some effects of combination chemotherapy with cis-platinum on renal function in patients with nonseminomatous testicular carcinoma. *Cancer*. 1983 (51) 2035-2040.

MILLER AB; HOOGSTRATEN B; STAQUET M; WINKLER A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981; 47 (1) 207-14.

MULLINGAN JS; BLUE PW; HASBARGEN J. Methods for measuring GFR with Technetium 99m – DTPA: an analysis of several common methods. *J Nucl Med*. 1990; (31) 1211-1219.

MURRAY IPC; ELL PJ. *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. Churchill Livingstone: USA, 1994.

NCI. National Cancer Institute In: *Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP), Common Toxicity Criteria (CTC)*. Version 3.0, 2003. Disponível em <http://www.ctep.info.nih.gov> Acesso em 20/06/05.

NOGUEIRA PCK; HADJ-AISSA A; SCHELL M; DUBOURG L; BRUNAT-MENTIGNY M; COCHAT P. Long-term nephrotoxicity of cisplatin, ifosfamid, and methotrexate in osteosarcoma. *Pediatr Nephrol*. 1998; (12) 572-575.

OFFERMAN JJ; MEIJER S; SLEIJFER DT; MULDER NH; DONKER AJ; KOOPS HS; VAN DER HEM GK. Acute effects of cis-diamminedichloroplatinum (CDDP) on renal function. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1984; 12 (1) 36-8.

OLMOS RV; HOEFNAGEL CA; SCHOOT JVD. Nuclear medicine in the monitoring of organ function and the detection of injury related to cancer therapy. *Eur J Nucl Med*. 1993; 6 (20).

ORIUCHI N; ONISHI Y; KITAMURA H; INOUE T; TOMARU Y; HIGUCHI T; INOUE T; ENDO K. Noninvasive measurement of renal function with 99mTc-MAG3 gamma-camera renography based on the one-compartment model. *Clin Nephrol*. 1998; 50(5) 289-94.

PETERS AM. Quantification of renal haemodynamics with radionuclides. *Eur J Nucl Med*. 1991; 18(4) 274-86.

PETERS AM; ALLISON H; USSOV WYU. Measurement of the ratio of glomerular filtration rate to plasma volume from the technetium-99m diethylene triamine pentaacetic acid renogram: comparison with glomerular filtration rate in relation to extracellular fluid volume. *Eur J Nucl Med*. 1994; 21(4) 322-7.

PETERS AM; JONES DH; EVANS K; GORDON I. Two routes for ^{99m}Tc DMSA uptake into renal cortical tubular cell. *Eur J Nucl Med*. 1988; (14) 555-561.

PFALLER W; GSTRAUNTHALER G. Nephrotoxicity testing in Vitro-What we know and what we need to know. *Environmental Health Perspectives*. 1998; 106 (2) 559-69.

PIEPSZ A; DENIS R; HAM HR; DOBBELEIR A; SCHULMAN C; ERBSMANN F. A simple method for measuring separate glomerular filtration rate a single injection of ^{99m}Tc -DTPA and the scintillation camera. *J Ped*. 1978; 93(5): 769-74.

PIEPSZ A; GORDON I; HAHN K; KOLINSKA J; KOTZERKE J; SIXT R. Determination of the technetium-99m mercaptoacetyltriglycine plasma clearance in children by means of a single blood sample: a multicentre study. *Eur J Nucl Med*. 1993; 20:244-48.

PIEPSZ A; TONDEUR M; HAM H. Relative ^{99m}Tc -MAG3 renal uptake: reproducibility and accuracy. *J Nucl Med*. 1999; 40 (6):972-6.

PITMAN SW; FREI E. Weekly methotrexate-calcium leucovorin rescue: effect of alkalinization on nephrotoxicity; pharmacokinetics in the CNS; and use in CNS non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Treat Rep*. 1977; 61 (4): 695-701.

POOLE SG; DOOLEY MJ; RISCHIN D. A comparison of bedside renal function estimates and measured glomerular filtration rate (^{99m}Tc DTPA clearance) in cancer patients. *Ann Oncol*. 2002; (13) 949-955.

PRICE M. Comparison of creatinine clearance to inulin clearance in the determination of glomerular filtration rate. *J Urol*. 1972; 107(3) 339-40.

PROVOOST AP; AKEN MV. Renal handling of technetium – ^{99m}Tc DMSA in rats with proximal tubular dysfunction. *J Nucl Med*. 1985; 9 (26) 1063-67.

RAYNAUD C; DESGREZ A; et al. Measurement of renal mercury uptake by external counting: separate functional testing of each kidney. *J Urol*. 1968; 99(3)248-63.

REHLING M; MOLLER ML; LUND JO; JENSEN KB; THAMDRUP B; TRAP-JENSEN J. ^{99m}Tc - DTPA gamma-camera renography: normal values and rapid determination of single-kidney glomerular filtration rate. *Eur J Nucl*. 1985; (11) 1-6.

REHLING M; MOLLER ML; THAMDRUP B.; LUND JO; TRAP-JENSEN, J. Simultaneous measurement of renal clearance and plasma clearance of ^{99m}Tc -labelled diethylenetriaminepenta - acetate, ^{51}Cr -labelled ethylenediaminetetra - acetate and inulin in man. *Cl Science*. 1984; (66) 613-19.

REHLING M; NIELSEN LE. Plasma clearance of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ – MAG_3 : Accuracy of five single-sample methods. *Nucl Med Commun*. 2000; (21)193-97.

RIES F; KLASTERSKY J. Nephrotoxicity induced by cancer chemotherapy with special emphasis on cisplatin toxicity. *Am J Kidney Dis*. 1986; 5 (7) 368-79.

ROBINSON BA; FRAMPTON CM; COLLS BM; ATKINSON CH; FIZHARRIS, BM. Comparison of methods of assessment of renal function in patients with cancer treated with cisplatin, carboplatin or methotrexate. Renal function in cancer patients. *Aust NZ J Med*. 1990; 20(5) 657-62

ROSENBERG B. Possible mechanisms for the antitumor activity of platinum coordination complexes. *Cancer Chemother Rep*. 1975; 59 (3) 589-98.

ROSENBERG B; VAN CAMP L; KRIGAS T. Inhibition of Cell Division in *Escherichia coli* by Electrolysis Products from a Platinum Electrode. *Nature*. 1965; 13 (205) 698-99.

ROSSI R. Nephrotoxicity of ifosfamide – moving towards understanding the molecular mechanisms. *Nephrol Dial Transplant*. 1997; 12 (6) 1091-1092.

ROSSI R; EHRICH JH. Partial and complete de Toni Debré Fanconi syndrome after ifosfamide chemotherapy of childhood malignancy. *Eur J Clin Pharmacol*. 1993; 44 (S43-5).

ROSSI R; GODDE A; KLEINEBRAND A; RIEPENHAUSEN M; BOOS J; RITTER J; JURGENS H. Unilateral nephrectomy and cisplatin as risk factors of ifosfamide-induced nephrotoxicity: analysis of 120 patients. *J Clin Oncol*. 1994; 12 (1) 159-165.

ROSSI R; KLEINEBRAND A; GODDE A; RATH B; JURGENS H. Increased risk of ifosfamide-induced renal Fanconi's syndrome after unilateral nephrectomy. *Lancet*. 1993; 341 (8847) 755.

ROSSI R; PLEYER J; SCHÄFERS P; KUHN N; KLETA R; DEUFEL T; JURGENS H. Development of ifosfamide-induced nephrotoxicity: prospective follow-up in 75 patients. *Med pediatr Oncol*. 1999; 32 (3) 177-82.

ROSSI, RM; KIST C; WURSTER, U; KULPMANN WR; EHRICH JHH. Estimation of ifosfamide/cisplatin-induced renal toxicity by urinary protein analysis. *Pediatr Nephrol*. 1994; (8) 151-56.

ROZENCWEIG M.; VON HOFF DD; SLAVIK M; MUGGIA FM. Cis-diamminedichloroplatinum (II). A new anticancer drug. *Ann Intern Med*. 1977; 86 (6) 803-12.

RUSSEL CD. Estimation of glomerular filtration rate using $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA and gamma camera. *Eur J Nucl Med*. 1987; (12) 548-552.

RUSSEL CD. Optimum sample times for single injection, multisample renal clearance methods. *J Nucl Med.* 1993; (34)1761-65.

RUSSEL CD; BISCHOFF PG; KONTZEN FN; ROWELL KL; YESTER MV; LLOYD KL; TAUXE NW; DUBOVSKY E.V. Measurement of glomerular filtration rate: single injection plasma clearance method without urine collection. *J Nucl Med.* 1985; (26) 1243-47.

RUSSEL CD; DUBOVSKY EV. Measurement of renal function with radionuclides. *J Nucl Med.* 1989; (30) 2053-57.

SALEM PA; JABBOURY KW; KHALIL MF. Severe nephrotoxicity: a probable complication of cis – dichlorodiammineplatinum (II) and cephalothin-gentamicin therapy. *Oncol.* 1982; (39) 31-32.

SATOH N; KIMOTO S; HIRAKI Y. Studies of an aspect of renal function with the aid of dynamic CT and renogram. *Acta Med Okayama.* 1991; 45 (3) 187-93.

SCHARDIJN GHC; VAN EPS LWS. β_2 -Microglobulin: Its significance in the evaluation of renal function. *Kidney Intern.* 1987; (32) 635-41.

SCHLEGEL JU; HALIKIOPOULOS HL; PRIMA R. Determination of filtration fraction using the gamma scintillation camera. *J Urol.* 1979; 122 (4) 447-50.

SEIDEMAN P; MULLER-SUUR R; EKMAN E. Renal effects of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1993; 20 (7) 1126-8.

SHORE RM; KOFF SA; MENSTER M; HAYES JR; SIMITH SP; SMITH JP; CHESNEY RW. Glomerular filtration rate in children: determination from the Tc-99m-DTPA renogram. *Radiol.* 1984; 151 (3) 627-33.

SKINNER R; PEARSON ADJ; COULTHARD MG; SKILLEN, A.W.; HODSON, A.W.; GOLDFINCH, M.E.; GIBB, I; CRAFT, A.W. Assessment of chemotherapy – associated nephrotoxicity in children with cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1991; (28) 81-92.

SKINNER R; PEARSON ADJ; ENGLISH MW; PRICE L; WYLLIE RA; COULTHARD MG; CRAFT AW. Risk factors for ifosfamide nephrotoxicity in children. *Lancet.* 1996; (348) 578-80.

SKINNER R; PEARSON ADJ; PRICE L; WYLLIE RA; COULTHARD MG; CRAFT AW. Nephrotoxicity after ifosfamide. *Ar Dis Child.* 1990 (65) 732-38.

SKLAROFF RB; YAGODA A. Phase II trials with cis-dichlorodiammineplatinum (II) in the treatment of urothelial cancer. *Cancer Treat Rep.* 1979; 63 (9-10) 1565-72.

SLEIJFER DT; MEIJER S; MULDER NH. Cisplatin: a review of clinical applications and renal toxicity. *Pharm Weekbl Sci*. 1985; 7(6) 237-44.

SLEIJFER DT; SMIT EF; MEIJER S; MULDER NH; POSTMUS PE. Acute and cumulative effects of carboplatin on renal function. *Br J Cancer*. 1989; 60 (1) 116-20.

SORIA JC; LE CHEVALIER T. Is cisplatin still the best platinum compound in non-small-cell lung cancer? *Eur S Med Oncol*. 2002; 13 (10) 1515-1517.

SPEER RJ; RIDGWAY H; HALL LM; STEWART DP; HOWE KE; LIEBERMAN DZ; NEWMAN AD; HILL JM. *Cancer Chemother Rep* 1975; 59 (3) 629-41.

STOFFEL M; JAMAR F; VAN NEROM C; VERBRUGGEN A; BESSE T; SQUIFFLET JP; BECKERS C. Technetium-99m L,L-ethylenedicysteine clearance and correlation with iodine-125 orthoiodohippurate for the determination of effective renal plasma flow. *Eur J Nucl Med*. 1996; (23) 365-70.

SUAREZ A; McDOWELL H; NIAUDET P; COMOY E; FLAMANT F. Long-term follow-up of ifosfamide renal toxicity in children treated for malignant mesenchymal tumors: an international society of pediatric oncology report. *J Cl Oncol*. 1991; 12 (9)2177-82.

SURMA MJ. Verification of ^{99m}Tc -Ethylenedicysteine (^{99m}Tc -EC) distribution model in the organism. *Nucl Med Rew*. 1998; 1(1) 33-40.

SURMA MJ; WIEWIÓRA J; LINIECKI J. Usefulness of ^{99m}Tc -N-ethylene I-dicysteine complex for dynamic kidney investigations. *Nucl Med Com*. 1994; (15) 628-35.

SURMA MJ; WIEWIÓRA J; SZADKOWSKA A; LINIECKI J. Pharmacokinetic characteristics of ^{99m}Tc – Ethylene-I-dicysteine (^{99m}Tc – Ec) *Eur J Nucl Med*. 1999; 1(2).20-27.

TAUXE WN; AKTOLUN C. Foreword by HN. WAGNER Jr. *Nuclear Oncology*. Springer: USA, 1999.

TAYLOR A; ESHIMA D; FRZBERG AR et al. Comparison of I 131 OIH and Tc99MAG-3 renal images in volunteers. *J Nucl Med*. 1986; 3 (27)795-803.

TAYLOR A JR. Quantitation of renal Function With Static Imaging Agents. *Semin Nucl Med*. 1982; 12(4) 330-42.

TAYLOR A JR. Radionuclide renography: a personal approach. *Semin Nucl Med*. 1999; 29 (2) 102-27.

TAYLOR A JR; LALLONE R. Differential Renal Function in Unilateral Renal Injury: Possible Effects of Radiopharmaceutical Choice. *J Nucl Med.* 1985; 1 (26) 77-80.

TAYLOR A JR; NALLY JV. Clinical applications of renal scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol* . 1995; 164(1) 31-41.

TONNESEN K.H.; MUNCK O; HALD T. et al. Influence on the renogram of variation in skin to kidney distance and the clinical importance thereof. In Zum Winkel K, Blanford MD-Frudek-Brentan L editors: *Radionuclides in nephrology Actn.* Massachusetts: Sciences Group.,1995.

VAN LUYK WHJ; ENSING GJ; PIERS DA. Low renal uptake of 99m Tc-DMSA in patients with proximal tubular dysfunction. *Eur J Nucl Med.* 1983; (8) 404-05.

VAN NEROM CG; BORMANS GM; DE ROO MJ; VERBRUGGEN AM. First experience in healthy volunteers with technetium-99m L,L ethylenedicysteine, a new renal imaging agent. *Eur J Nucl Med.* 1993; (20) 739-46.

VERBRUGGEN AM; NOSCO DL; VAN NEROM CG; BORMANS GM; ADRIENS PJ; DE ROO MJ. Technetium-99m-L, L-ethylenedicysteine: a renal imaging agent. I. Labeling and evaluation in animals. *J Nucl Med.* 1992; 33(4) 551-7.

VOLTERRANI D; FOMMEI, E. Renal nuclear medicine. *Semin Nucl Med.* 1995; 2 (35) 183-94.

VON HOFF DD; SCHILSKY R; REICHERT CM; REDDICK RL; ROZENCWEIG M; YOUNG RC; MUGGIA FM. Toxic effects of cis – dichlorodiammineplatinum (II) in man. *Cancer Treat Rep.* 1979; 63 (9-10) 1527-31.

WALLER DG; KEAST CM; FLEMING JS; DUNCAN MA. Measurement of glomerular filtration rate with Technetium-99m DTPA: comparison of plasma clearance techniques. *J Nucl Med.* 1987; (28) 372-77.

WIELE CV; ECKHAUT AVD; VERWEIRE W; HAELST JPV.; VERSIJPT J; DIERCKX RA. Absolute 24h quantification of 99m Tc – DMSA uptake in patients with severely reduced kidney function: a comparison with 51 Cr-EDTA clearance. *Nucl Med Comm.* 1999; (20) 829-32.

WILLIAMS SD; EINHORN LH; DONOHUE JP. Cis-platinum combination chemotherapy of bladder cancer: An update. *Cancer Clin Trials.* 1979; 2 (4) 335-8.

WOMER RB; PRITCHARD J; BARRATT TM. Renal toxicity of cisplatin in children. *J Ped.* 1985;659-63.

WRIGHT JG; BODDY AV; HIGHLEY M; FENWICK J; MCGILL A; CALVERT AH. Estimation of glomerular filtration rate in cancer patients. *Br J Cancer*. 2001; 84 (4), 452-59.

YAGODA A. Phase II trials with cis-dichlorodiammineplatinum (II) in the treatment of urothelial cancer. *Cancer Treat Rep*. 1979; 63 (9-10) 1565-72.

YAGODA A; WATSON RC; NATALE RB; BARZELL W; SOGANI P; GRABSTALD H; WHITMORE WF. A critical analysis of response criteria in patients with prostatic cancer treated with cis-diamminedichloride platinum II. *Cancer*. 1979; 44(5)1553-62.

YEE CA; LEE HB; BLAUFOX MD. Tc – 99m DMSA renal uptake: influence of biochemical and physiologic factors. *J Nucl Med*. 1981; (22) 1054-58.

YOUNG RC; VON HOFF DD; GORMLEY P; MAKUCH R; CASSIDY J; HOWSER D; BULL JM. Cis-dichlorodiammineplatinum (II) for the treatment of advanced ovarium cancer. *Cancer Treat Rep*. 1979; 63 (9-10) 1539-44.

ZATZ R. Fisiopatologia Renal. Série Fisiopatologia Clínica. São Paulo: Atheneu, 2000.

ZWELLING LA; KOHN KW. Mechanism of action of cis-dichlorodiammineplatinum (II). *Cancer Treat Rep*. 1979; 63 (9-10) 1439-44.