



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

CAMILA MOSCI

COMPARAÇÃO DOS VALORES DE TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR
ESTIMADOS PELA CREATININA SÉRICA COM OS MENSURADOS COM
EDTA-⁵¹Cr EM PORTADORES DE CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO
TRATADOS COM CISPLATINA

CAMPINAS

2015

CAMILA MOSCI

COMPARAÇÃO DOS VALORES DE TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR
ESTIMADOS PELA CREATININA SÉRICA COM OS MENSURADOS COM
EDTA-⁵¹Cr EM PORTADORES DE CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO
TRATADOS COM CISPLATINA

*Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências na Área de
Concentração em Clínica Médica.*

ORIENTADOR: PROF. DR. CELSO DARIO RAMOS

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO/TESE DEFENDIDA PELA
ALUNA CAMILA MOSCI, E ORIENTADA PELO
PROF. DR. CELSO DARIO RAMOS.

CAMPINAS

2015

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

M851c Mosci, Camila, 1982-
Comparação dos valores de taxa de filtração glomerular estimados pela creatinina sérica com os mensurados com EDTA-⁵¹Cr em portadores de câncer de cabeça e pescoço tratados com cisplatina / Camila Mosci. – Campinas, SP : [s.n.], 2015.

Orientador: Celso Dario Ramos.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Ácido edético. 2. Radioisótopos de carbono. 3. Taxa de filtração glomerular. 4. Neoplasias de cabeça e pescoço. I. Ramos, Celso Dario, 1964-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Comparison of estimated glomerular filtration rate with serum creatinine and ⁵¹Cr-EDTA method in head and neck cancer patients treated with cisplatin

Palavras-chave em inglês:

Edetic acid

Carbon radioisotopes

Glomerular filtration rate

Head and neck neoplasms

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Mestra em Clínica Médica

Banca examinadora:

Celso Dario Ramos [Orientador]

Cláudio Tinoco Mesquita

Allan de Oliveira Santos

Data de defesa: 25-08-2015

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

CAMILA MOSCI

ORIENTADOR: PROF. DR. CELSO DARIO RAMOS

MEMBROS:

1. PROF. DR. CELSO DARIO RAMOS

2. PROF. DR. CLÁUDIO TINOCO MESQUITA

3. PROF. DR. ALLAN DE OLIVEIRA SANTOS

Programa de Pós-Graduação em [PROGRAMA] da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 25 de agosto de 2015

Dedico este trabalho...

***A todos os pacientes que fizeram
parte do estudo.***

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, sempre presente em minha caminhada.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Celso Dario Ramos.

Agradeço ao meu marido Daniel, aos meus pais e irmãos, pelo apoio e incentivo constantes.

Agradeço à toda Equipe da Medicina Nuclear da Unicamp.

Agradeço à Prof. Dra. Carmen Silvia Passos Lima e ao colega Carlos Henrique Pacini Vieira de Cerqueira.

RESUMO

Objetivos: A avaliação da função renal, em particular da taxa de filtração glomerular (TFG), é extremamente importante em pacientes submetidos à quimioterapia com cisplatina, um fármaco nefrotóxico. Os objetivos deste trabalho foram comparar a estimativa da TFG pela fórmula Crockcroft-Gault (TFGe), que se baseia na creatinina sérica, com a TFG medida pelo método do EDTA-⁵¹Cr (TFG-EDTA), considerado “padrão-ouro”, em pacientes com diagnóstico de carcinoma de cabeça e pescoço (CCP) antes e 30 dias após quimioterapia com cisplatina e acompanhar a evolução da função renal desses pacientes após 6 meses. **Pacientes e Métodos:** Foram avaliados 69 pacientes com diagnóstico de CCP submetidos à quimioterapia com cisplatina, sendo 6 mulheres e 63 homens. Esses pacientes foram submetidos ao exame com EDTA-⁵¹Cr e coleta de sangue para cálculo da TFGe antes e 30 dias após a quimioterapia. A função renal de 40 destes pacientes também foi analisada através da TFG-EDTA 6 meses após a quimioterapia. **Resultados:** A média da TFGe e TFG-EDTA pré-quimioterapia foi de 91,21 ml/min/1.73m² e 84,33 ml/min/1.73m², respectivamente. Trinta dias após a quimioterapia com cisplatina esta média foi de 78,79 ml/min/1.73m² para a TFGe e 64,97 ml/min/1.73 m² para a TFG-EDTA. A diferença entre os valores encontrados tanto pré-quimioterapia quanto pós-quimioterapia foi estatisticamente significativa (p<0,0001). Nos 40 pacientes que tiveram a TFG acompanhada com EDTA-⁵¹Cr, foi encontrada média de 79,3, 60,9 e 64,9 ml/min/1.73m², antes, 30 dias e 6 meses, respectivamente, após o tratamento com cisplatina. **Conclusão:** A medida da TFGe apresenta apresenta baixa correlação com TFG-EDTA e superestima a função renal em pacientes com CPP, tanto antes como imediatamente após o tratamento com cisplatina, e não pode ser recomendada como substituta do método com EDTA-⁵¹Cr. Há queda significativa da função renal após quimioterapia com cisplatina nestes pacientes e não ocorre recuperação completa da função renal 6 meses após o tratamento na maioria dos casos.

Palavras-chave: Ácido edético; Radioisótopos de carbono; Taxa de filtração glomerular; Neoplasias de cabeça e pescoço.

SUMMARY

Purpose: Renal function analysis, primarily glomerular filtration rate (GFR), is extremely important in patients undergoing chemotherapy with cisplatin, a nephrotoxic drug. The aim of this current study was to compare estimated TGF using the Crockcroft-Gault formula (eGFR) and the ^{51}Cr -EDTA method (EDTA-GFR), which is considered the “gold standard”, in head and neck cancer (HNC) patients before and 30 days after chemotherapy with cisplatin. EDTA-GFR was also analysed 6 months after chemotherapy. **Materials and Methods:** We evaluated 69 HNC patients who underwent chemotherapy with cisplatin (6 women and 63 men). These patients were submitted to ^{51}Cr -EDTA plasma clearance and blood collection for eGFR calculation before and 30 days after chemotherapy. Forty of these patients had GFR examined by ^{51}Cr -EDTA 6 months after chemotherapy. **Results:** The mean of eGFR and EDTA-GFR pre-chemotherapy was $91.21\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$ and $84.33\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$, respectively. Thirty days after chemotherapy with cisplatin the mean was $78.79\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$ for eGFR and $64.97\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$ for EDTA-GFR. The difference between the values found pre and post-chemotherapy are statistically significant ($p < 0.0001$). In the 40 patients who had GFR followed by ^{51}Cr -EDTA, it was found a mean of 79.3, 60.9 and 64.9 mL/min/1.73m², before, 30 days and 6 months after treatment with cisplatin, respectively. **Conclusions:** eGFR showed low correlation with EDTA-GFR and overestimates renal function in patients with HNC, both before and immediately after cisplatin treatment, and cannot be recommended as a substitute to the method ^{51}Cr -EDTA. There was a significant decrease in renal function after cisplatin chemotherapy in these patients and in the majority of the cases no recovery of renal function was observed 6 months after treatment.

Keywords: Edetic acid; Carbon radioisotopes; Glomerular filtration rate; Head and neck neoplasms

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

CCP	- Carcinoma de cabeça e pescoço
HPV	- Papiloma vírus humano
EBV	- Epstein–Barr vírus
INCA	- Instituto Nacional do Câncer
TFG	- Taxa de filtração glomerular
Cr	- Creatinina
ClCr	- <i>Clearance</i> de creatinina
TFGe	- Taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula Crockcroft-Gault
TFG-EDTA	- Taxa de filtração glomerular estimada pelo método do EDTA- ⁵¹ Cr
EDTA-⁵¹Cr	- Ácido etilenodiaminotetra-acético marcado com cromo-51
DTPA-^{99m}Tc	- Ácido dietilenotriaminopenta-acético marcado com tecnécio-99m
^{99m}Tc	- Tecnécio-99-metaestável
DTPA-¹¹¹In	- Ácido dietilenotriaminopenta-acético marcado com índio-111
Mg	- Miligramas
kg	- Kilograma
mL	- Mililitro
min	- Minuto
m²	- Metro quadrado
MDRD	- Modificação da dieta em doença renal (<i>Modification Diet in Renal Disease</i>)
Pré-QT	- Pré-quimioterapia
Pós-QT	- Pós-quimioterapia
HAS	- Hipertensão arterial sistêmica
DM	- Diabetes Mellitus

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
1.1 Carcinoma de Cabeça e pescoço.....	11
1.2 Tratamento quimioterápico com Cisplatina em pacientes com CCP.....	12
1.3 Métodos para avaliação da Taxa de Filtração Glomerular	13
1.3.1 Inulina.....	14
1.3.2 Iotalamato- ¹²⁵ I.....	14
1.3.3 DTPA- ^{99m} Tc ou DTPA- ¹¹¹ In	15
1.3.4 EDTA- ⁵¹ Cr	15
1.3.5 Creatinina Plasmática/ <i>Clearance</i> de Creatinina Estimado.....	16
1.3.5.1 Equação de Cockcroft-Gault	16
1.3.5.2 Equação Modificação da dieta em doença renal (MDRD)	17
1.4 Avaliação da TFG em portadores de CCP tratados com cisplatina	17
2. OBJETIVOS	19
2.1 Objetivo geral.....	19
2.2 Objetivos específicos	19
3. PACIENTES E MÉTODOS	20
4. RESULTADOS.....	25
5. DISCUSSÃO	29
6. CONCLUSÕES.....	33
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34
ANEXOS	39

1. INTRODUÇÃO

1.1 Carcinoma de Cabeça e pescoço

O carcinoma de cabeça e pescoço (CCP) é comum em todo o mundo. Os fatores de risco primários associados a essas neoplasias incluem o uso do tabaco, álcool, infecção pelo HPV (papiloma vírus humano), nos casos de carcinoma de orofaringe, e infecção pelo EBV (vírus Epstein-Barr), nos casos de carcinoma da nasofaringe ¹⁻³. Os indivíduos que consomem álcool e tabaco estão sob risco 20 vezes maior de apresentarem o CCP do que os indivíduos sem estes hábitos ⁴. A prevalência relativa desses fatores de risco contribuem para a variação na distribuição dessa doença pelo mundo.

Os CCPs contam por mais de 555.000 casos novos/anualmente em todo o mundo ⁵. É significativamente mais prevalente em homens comparados a mulheres, variando de 2:1 a 4:1. No ano de 2015 são esperados nos EUA 45.780 novos casos de neoplasias de cabeça e pescoço e 8.650 mortes causadas por estes tumores. Além disso, essa neoplasia é a 8ª mais comum entre os homens ⁶. No Brasil, os dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) mostram que em 2014 foram estimados 7550 casos de tumores de cabeça e pescoço em mulheres e 26160 em homens ⁷. A incidência é de 11,5 casos de tumor de cavidade oral e 7,0 casos tumor de laringe, por 100.000 homens e de 3,9 e 0,7 casos das respectivas neoplasias, por 100.000 mulheres ⁷. Em São Paulo o câncer de faringe é quase 7 vezes mais comum em homens que em mulheres ⁸. No país, a neoplasia de cavidade oral é considerada a 5ª mais comum e a de laringe, a 7ª mais comum entre os homens ⁷.

A determinação da função renal é um pré-requisito para o planejamento da terapia de pacientes oncológicos. A quimioterapia é composta por fármacos que são excretados pelos rins e, por conseguinte, podem ser nefrotóxicos.

1.2 Tratamento quimioterápico com Cisplatina em pacientes com CCP

Além de cirurgia e radioterapia, pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço são frequentemente tratados com quimioterapia baseada em cisplatina. Estudos randomizados revelaram uma melhor sobrevida livre de doença nos pacientes que receberam quimioterapia à base de platina ⁹. A cisplatina é um agente quimioterápico baseado na platina que tem sido há muito tempo utilizado no tratamento de tumores sólidos, incluindo os de ovário, testículo, bexiga, cabeça e pescoço, pulmão e endométrio. Ela é rapidamente distribuída para os rins, fígado, ovários, útero e pulmões, sendo primariamente excretada pelos rins e está associada a um alto risco de nefrotoxicidade. Existem inúmeros mecanismos associados à nefrotoxicidade induzida por cisplatina, incluindo aumento da concentração deste material nos túbulos renais ¹⁰. Normalmente, o aparecimento de insuficiência renal começa alguns dias após a dose da quimioterapia, demonstrado pelo aumento da creatinina (Cr) e uréia séricas. A produção de urina é geralmente preservada (insuficiência renal não oligúrica) e a urina pode conter glicose e pequenas quantidades de proteína, indicativos de disfunção tubular proximal. A hipomagnesemia também é comum, particularmente após repetidas doses de cisplatina, mesmo na ausência de uma queda na taxa de filtração glomerular (TFG) ¹¹.

O mecanismo para lesão das células renais tem sido, há anos, foco de intensa investigação, e recentemente estudos sugerem que a inflamação, a lesão por estresse oxidativo e a apoptose provavelmente podem explicar parte do processo ¹². O rim acumula cisplatina em um grau maior do que outros órgãos e é sua a principal via de excreção. A concentração desse quimioterápico em células epiteliais tubulares proximais é cerca de 5 vezes a sua concentração no plasma e esse acúmulo desproporcional contribui para a nefrotoxicidade ¹³. Sabe-se, também, que a maior concentração dessa droga é encontrada no citosol, mitocôndrias, núcleos e microssomas. Sua conversão para moléculas nefrotóxicas nas células do túbulo proximal, onde ela é conjugada a glutathione e depois metabolizada a um tiálcool, é necessária para a lesão celular ¹². Elevadas concentrações de cisplatina induzem necrose das células dos túbulos proximais, enquanto concentrações mais baixas induzem apoptose ^{14,15}. Nos glomérulos não são observadas modificações

morfológicas óbvias ^{16,17}. O local da lesão envolve tanto os túbulo proximais e distais, como os ductos coletores. Biópsias obtidas entre 3 e 60 dias após a dose revelam degeneração segmentar, necrose e descamação de células epiteliais dos túbulos proximais e túbulos distais ¹⁸. Em pacientes com insuficiência renal aguda, a lesão predominante é a necrose aguda e está principalmente localizada nos túbulos proximais. Não há nefrite intersticial ¹⁷. Pacientes com nefrotoxicidade crônica têm necrose tubular aguda focal caracterizada por túbulos dilatados císticos revestidos por um epitélio achatado com núcleos atípicos e figuras de mitose também atípicas ¹⁶. A longo prazo, o tratamento com cisplatina pode levar à formação de cistos e fibrose intersticial ¹⁶.

Aproximadamente 28% a 36% dos pacientes tratados com cisplatina apresentam nefrotoxicidade e até 20% podem apresentar um grau severo de lesão renal ¹⁰. Pesquisas têm demonstrado que cerca de 20% dos casos de insuficiência renal aguda em pacientes hospitalizados são devidos à quimioterapia baseada em platina ¹⁹. Além disso, vários autores concordam que o dano renal devido a essa droga pode ser irreversível. Diversos trabalhos recomendam a administração da cisplatina com uma hidratação venosa rigorosa, na tentativa de diminuir o risco de nefrotoxicidade ²⁰. Essa toxicidade está relacionada com a dose, é cumulativa, e depende da função renal preexistente ²¹. Por isso, é necessária uma estimativa precisa da função renal para uma utilização segura e eficaz do quimioterápico a fim de evitar efeitos tóxicos secundários. Uma medição precisa da TFG é necessária para a decisão sobre o tipo e a dose do quimioterápico a ser utilizado, assim como a monitorização da função renal após o tratamento. Sabendo que a TFG é normal, a dose será 100% da dose planejada. Se a TFG é reduzida, a dose do quimioterápico pode ser ajustada para prevenir dano na função renal e ao mesmo tempo obter a eficácia desejada ²². O *clearance* plasmático de substâncias exógenas como a EDTA-⁵¹Cr e a inulina são aceitos como padrão ouro para análise da TFG.

1.3 Métodos para avaliação da Taxa de Filtração Glomerular

A eficiência de extração de traçadores de filtração glomerular em pacientes com função renal normal é de 20%, o que resulta num *clearance* ou TFG de 120mL/min. Um traçador de filtração glomerular ideal é uma substância que seja

livremente filtrada no glomérulo e não absorvida ou secretada pelas células dos túbulos renais. Este traçador ideal não deve ser ligado a proteínas, ser metabolizado, sintetizado ou armazenado nos rins.

1.3.1 Inulina

O método ideal para a medida da TFG é baseado no *clearance* da inulina, um polímero da frutose com um peso molecular de aproximadamente 5000. A inulina não é ligada a proteínas plasmáticas, tem um diâmetro de aproximadamente 30 Å, não tem carga e rapidamente passa através da membrana capilar glomerular. Além disso, ela não é reabsorvida, secretada, sintetizada ou metabolizada pelos túbulos renais. A maior limitação para o uso da inulina é que não existe nenhum método rápido e simples para determinar sua concentração no plasma e urina.

Outras substâncias utilizadas para a medida de TFG, além da inulina, incluem a Cr, o iotalamato e outros metais complexos. A Cr é rotineiramente usada para a medida da TFG e será discutida a seguir. Alguns dos radiotraçadores utilizados para a avaliação da TFG são o iotalamato-¹²⁵I, o ácido dietilenotriaminopenta-acético marcado com ^{99m}Tc ou ¹¹¹In (DTPA-^{99m}Tc ou DTPA-¹¹¹In) e ácido etilenodiaminotetra-acético marcado com ⁵¹Cr (EDTA-⁵¹Cr), sendo os dois últimos, os mais utilizados.

1.3.2 Iotalamato-¹²⁵I

O iotalamato-¹²⁵I é um contraste radiológico marcado com iodo radioativo, comercialmente disponível nos EUA, mas não no Brasil. Seu *clearance* correlaciona-se com o da inulina e pode ser utilizado para avaliação da TFG através da contagem de amostras plasmáticas ²³⁻²⁵. Entretanto, necessita de uma pureza de preparação alta (menos de 2% de iodo-125 livre), secreção tubular tem sido descrita e a ligação com proteínas plasmáticas é de 15-25% ²⁶. O método não pode ser utilizado para determinar função renal individual ou para imagens, pelos fótons gama de baixa energia emitidos pelo ¹²⁵I.

1.3.3 DTPA-^{99m}Tc ou DTPA-¹¹¹In

O *clearance* do DTPA-^{99m}Tc ou DTPA-¹¹¹In correlaciona-se bem com o da inulina e não apresenta secreção tubular ou reabsorção ²⁴. Além disso, pode ser usado para imagens do fluxo renal e para a obtenção de renogramas individuais. É um radiofármaco factível para a medida da filtração glomerular porém apresenta várias limitações, como a variabilidade na ligação proteica ²⁷⁻²⁹. Cinco a 10% da dose injetada se liga a proteínas plasmáticas, o que diminui a quantidade do material que pode ser filtrado pelos glomérulos, subestimando a TFG real. Fornece valores de filtração glomerular ligeiramente inferiores aos da inulina, porém suas vantagens são o baixo custo (DTPA-^{99m}Tc), simplicidade na preparação do kit, disponibilidade e boa reprodutibilidade do *clearance*, independentemente da técnica usada. Entretanto, após a marcação com ^{99m}Tc, o kit do DTPA pode conter impurezas, como pertecnetato-^{99m}Tc livre ou complexos reduzidos do ^{99m}Tc. O fabricante, embalagem e intervalo de tempo após a preparação do kit afetam a medida de TFG ²⁶. O DTPA-¹¹¹In apresenta custo elevado e não é disponível no Brasil.

1.3.4 EDTA-⁵¹Cr

O EDTA-⁵¹Cr apresenta baixa ligação com proteínas plasmáticas e células sanguíneas. É filtrado pelo glomérulos e não secretado pelos túbulos renais. Além disso, pequena quantidade do material é retido nos rins e menos de 1% permanece no organismo 24 horas após a administração. Vários estudos comparativos demonstraram uma ótima correlação com o *clearance* de inulina ^{30,31}. As vantagens deste método incluem a ótima estabilidade da marcação do EDTA com o ⁵¹Cr e a alta pureza química. Além disso, quando comparado com os outros radiotraçadores como DTPA-^{99m}Tc ou iotalamato-¹²⁵I, apresenta uma dose efetiva de radiação menor. O EDTA-⁵¹Cr é considerado um radiofármaco ideal para a avaliação da TFG em adultos e crianças ²⁶.

Por causa dos custos e menor disponibilidade do EDTA-⁵¹Cr, a Cr plasmática, o *clearance* creatinina (CICr) e fórmulas baseadas na Cr plasmática são muito mais frequentemente utilizadas na prática clínica para a avaliação da função renal.

1.3.5 Creatinina Plasmática/ *Clearance* de Creatinina Estimado

A medida da função renal através da Cr é um método de baixo custo e muito disponível. O ClCr é habitualmente utilizado na prática clínica para estimar a TFG, entretanto apresenta várias limitações. Como é gerada pelo metabolismo muscular, os níveis plasmáticos da Cr são dependentes da massa muscular, do tipo de dieta, da idade e do sexo, além de também ser afetada pela uso de determinados medicamentos, raça e métodos laboratoriais utilizados para a análise. A Cr também depende da secreção tubular, que varia de acordo com a função renal. Assim, é um biomarcador pouco sensível e preciso, especialmente em casos de insuficiência renal leve. Apresenta baixa acurácia para a medida da TFG principalmente quando a função renal é baixa ³², já que por um mecanismo compensatório ocorre um aumento da secreção tubular, limitando seu valor como traçador de filtração glomerular ³⁰. Além disso, a Cr tem um valor limitado na insuficiência renal precoce, uma vez que os níveis plasmáticos apenas aumentam se a TFG cai abaixo de 60 mL/min/1,73 m² ²¹ ou se reduz no mínimo 50%. Deve-se também ressaltar que esse nível de taxa de TFG normalmente já contraindica a terapia com cisplatina.

O cálculo do TFG estimada (TGFe) pode ser obtido através de algumas fórmulas, como a equação de Cockcroft-Gault ou Fórmula MDRD (*Modification of Diet in Renal Diseases*).

1.3.5.1 Equação de Cockcroft-Gault

A equação de Cockcroft-Gault ³³ é a mais utilizada em nosso meio para a estimativa da TFG a partir da Cr plasmática e é assim representada:

$$140 - \text{Idade (anos)} \times \text{Peso (Kg)} / \text{Cr plasmática (mg/dL)} \times 72$$

* mulheres: valor multiplicado por 0,85

Esta fórmula foi desenvolvida para o cálculo da depuração plasmática estimada da creatinina, que por sua vez faz uma estimativa da TFG. Sua aplicação fornece dados aproximados da medida da depuração da creatinina endógena de 24

horas. A fórmula considera a existência de uma relação inversa entre a idade e a excreção diária de creatinina urinária. Sua principal limitação é a ausência de padronização para a área de superfície corporal. Ela é utilizada para detectar insuficiência renal inicial, para ajustar drogas excretadas através dos rins e avaliar a efetividade do tratamento de doença renal progressiva.

1.3.5.2 Equação Modificação da dieta em doença renal (MDRD)

A equação MDRD é dada por:

$$186 \times \text{Cr plasmática}^{-1,154} \times \text{Idade}^{-0,203}$$

* mulheres não negras: valor multiplicado por 0,742; negros: valor multiplicado por 1,2

MDRD ³⁴ é um estudo multicêntrico e controlado, que avaliou o efeito da restrição proteica e controle da pressão arterial na progressão de doença renal. Durante o período inicial, TFG, Cr e algumas variáveis que influenciam a relação dessas foram medidas em pacientes com doença renal crônica. O estudo incluiu apenas pacientes com insuficiência renal crônica³⁵.

É de extrema importância quantificarmos a função renal nos pacientes com CCP tratados com cisplatina utilizando o padrão ouro EDTA-⁵¹Cr e compará-lo a um método mais disponível e acessível, como o TFG utilizando fórmulas, como a Cockcroft-Gault.

1.4 Avaliação da TFG em portadores de CCP tratados com cisplatina

Fica claro, então, que é de extrema importância quantificar a função renal nos pacientes com CCP com indicação de tratamento com cisplatina. De fato, a estimativa da TFG desses pacientes utilizando fórmulas, como a Cockcroft-Gault, é muito atraente e aparentemente vantajosa, por se tratar de um método bastante disponível, simples e de baixo custo. Entretanto, não está claro na literatura, qual a dimensão do erro embutido desse tipo de estimativa nesses pacientes. Erros maiores, em particular quando superestimam a função renal, podem ocasionar consequências graves como agravamento da insuficiência renal após cisplatina, ou

mesmo falência renal. Nesse contexto, obviamente, deixaria de haver vantagem em se utilizarem metodologias simples, porém menos acuradas, como é o caso da TFG_e. É importante ressaltar que os pacientes com CCP geralmente se apresentam num estado de má nutrição e utilizando sua massa muscular como fonte de energia através de catabolismo muscular, o que pode superestimar a TFG medida com base em Cr plasmática. Sendo assim, é necessário que se avalie corretamente se a facilidade no uso de estimativas como a TFG_e não ocasionam erros potencialmente graves na avaliação da função renal desses paciente. Por isso, é fundamental a comparação desse método com outro que seja padrão ouro, como o que utiliza EDTA-⁵¹Cr.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Avaliar a função renal de pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço antes e 30 dias após quimioterapia com cisplatina, utilizando a medida da TFG calculada por dois métodos diferentes: *clearance* plasmático do EDTA-⁵¹Cr e a fórmula de "Cockcroft-Gault".

2.2 Objetivos específicos

- Comparar a acurácia da medida da TFG obtida através da fórmula "Cockcroft-Gault" com a obtida com o método do EDTA-⁵¹Cr, considerado o padrão ouro, nesses pacientes.
- Avaliar a evolução da função renal 30 dias e 6 meses após quimioterapia com cisplatina.

3. PACIENTES E MÉTODOS

Este é um estudo prospectivo envolvendo pacientes consecutivos com diagnóstico de CCP avaliados no ambulatório de Oncologia da UNICAMP entre julho de 2011 e março de 2014.

Os critérios de inclusão foram:

- 1) pacientes que receberam terapêutica com cisplatina (50-100 mg/m²/dose; D1, D22 e D43) associada a radioterapia (70 Gy; 35 sessões) como tratamento neoadjuvante, definitivo ou paliativo da doença (portadores de tumores não submetidos a ressecção cirúrgica);
- 2) pacientes com TFG_e ≥40 mL/min/1,73m² e condição clínica (*Karnofsky performance status* [KPS] > que 60%) satisfatória;
- 3) pacientes que assinaram o termo de consentimento informado.

Foram excluídos do estudo:

- 1) pacientes portadores de CCP de nasofaringe, pois seu comportamento biológico difere dos demais CCP;
- 2) pacientes que foram tratados com outro esquema terapêutico;
- 3) pacientes que receberam tratamento adjuvante da doença (portadores de tumor submetidos à ressecção cirúrgica);
- 4) pacientes com função renal (TFG_e < 40 mL/min/1,73m²) e/ou condição clínica (KPS < que 60%) insatisfatórias;
- 5) pacientes com deficiência auditiva manifesta;
- 6) pacientes que negaram a participação do estudo.

Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos (n=75) tiveram sua função renal avaliada através da TFG utilizando a fórmula Cockcroft-Gault (TFG_e) e *clearance* plasmático de EDTA-⁵¹Cr antes do início e 30 dias após quimioterapia com cisplatina. Tanto a TFG_e e quanto TFG-

EDTA eram realizadas no mesmo dia. Seis pacientes foram excluídos do estudo por não terem se submetido a algum dos exames, restando um número total de 69 indivíduos. O grupo, então, foi formado por 6 mulheres e 63 homens, com idade média de 54,9 anos (27-73 anos). Em 42 pacientes a neoplasia primária estava localizada na faringe, em 8 na cavidade oral e em 19 na laringe. Foram obtidas também informações sobre a raça e a presença de diabetes mellitus (DM) ou hipertensão arterial sistêmica (HAS). Os dados demográficos são encontrados na tabela 1.

Tabela 1 - Dados demográficos

Características	Valor
Número total de pacientes incluídos	69
Sexo	
Masculino	63
Feminino	6
Idade (anos)	
Média	54,9
Variação	27-73
Diabetes Mellitus	
Sim	6
Não	62
N/A	1
Hipertensão Arterial	
Sim	48
Não	20
N/A	1
Raça	
Caucasianos	65
Negros	4
Estadiamento	
I	1
II	3
III	11
IV	54
Localização do Tumor	
Faringe	42
Laringe	19
Cavidade Oral	8

A dosagem de Cr plasmática foi realizada utilizando o sistema automatizado Hitachi-Roche, por meio do método de Jaffé ³⁶. A TFG de acordo com Cockcroft-Gault foi calculada pela equação:

$$140 - \text{Idade (anos)} \times \text{Peso (Kg)} / \text{Cr plasmática (mg/dL)} \times 72$$

* mulheres: valor multiplicado por 0,85

Técnica do método do EDTA-⁵¹Cr

Os pacientes receberam hidratação oral com 300 a 500 ml de água 1 hora antes do início do procedimento. O cálculo da TFG foi realizado através de injeção única de 200μCi de EDTA-⁵¹Cr e posteriores coletas de sangue no membro contralateral aos 120, 180 e 240 min após a administração do radiofármaco. A quantidade de material administrada foi obtida pela pesagem das seringas em balança de precisão, antes e após a injeção do material. Uma seringa padrão foi feita com os mesmos requisitos das seringas com as doses dos pacientes e diluída em um balão volumétrico de 1000 ml, a fim de se produzir uma solução padrão. As amostras de sangue foram centrifugadas e 2 ml de soro foram pipetados em duplicata para a posterior medida da atividade em contador de poço (SGWZ Wizard2, PerkinElmer). Com os valores obtidos, foi traçada a parte monoexponencial final da curva de função renal, extrapolando-se o valor inicial (A₀) da curva de concentração plasmática de EDTA-⁵¹Cr. Assim, a TFG foi calculada utilizando-se as seguintes equações:

$$VD = AC/A_0$$

Onde: VD = volume de distribuição, AC = atividade corrigida e A₀ = atividade no tempo 0

$$TFG_1 = VD \times 0,693 \times 1000/T_{1/2}$$

Onde: TFG₁ = taxa de filtração glomerular sem correção para a fase rápida da curva de eliminação do traçador e T_{1/2} = tempo no qual a curva demonstra metade de valor do A₀

$$\text{TFG}_1 \text{ Corrigida} = \text{TFG}_1 \times 1,73/\text{SC}$$

Onde: SC = superfície corpórea

A superfície corpórea (SC) dos pacientes foi calculada pela fórmula de Haycock³⁷.

$$\text{SC} = P^{0,5378} \times A^{0,3964} \times 0,024265$$

Onde: P = peso do paciente e A= altura do paciente

A correção para o fato de não ter sido considerada a fase exponencial rápida da curva de eliminação do traçador foi realizada utilizando-se a equação de Brochner-Mortensen^{38,39}.

$$\text{TFG} = 0,990778(\text{TFG}_1) - 0,001218(\text{TFG}_1)^2$$

Onde: TFG = taxa de filtração glomerular após correção para a fase rápida da curva de eliminação do traçador, correspondente à TFG-EDTA

Foram comparados os resultados da TFG_e e da TFG-EDTA antes e 30 dias após o tratamento quimioterápico.

Foram também analisados os resultados da TFG-EDTA pré-tratamento, 1 mês e 6 meses após a quimioterapia de parte desta população (n=40). A análise de todo o grupo não foi possível já que parte destes pacientes evoluíram para óbito devido à gravidade da doença ou perderam o seguimento antes de completar 6 meses após o tratamento com cisplatina.

Análise Estatística

Para descrever o perfil da amostra foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%), e estatísticas descritivas das variáveis numéricas, com valores de média, desvio padrão, valores mínimo e máximo e mediana. Para comparar os resultados das medidas dos exames (TFG-EDTA e TFG_e) foi utilizado o coeficiente de correlação Spearman e as equações de estimativa generalizadas (GEE). Para comparar os resultados da TFG-EDTA ao longo do tempo foi utilizada a ANOVA para medidas repetidas. Os dados foram transformados em postos (*ranks*). Para avaliar a comparação da variação dos métodos TFG-EDTA e TFG_e foi utilizado o teste de Wilcoxon.

4. RESULTADOS

As médias do TFG_e e TFG-EDTA pré-quimioterapia foram de 91,21 ml/min/1.73m² e 84,33 ml/min/1.73m², respectivamente, ou seja, a TFG_e superestima a função renal desses pacientes. A diferença entre esses valores foi estatisticamente significativa ($p < 0,0001$). A correlação entre os valores de TFG_e e TFG-EDTA podem ser observadas na figura 1.

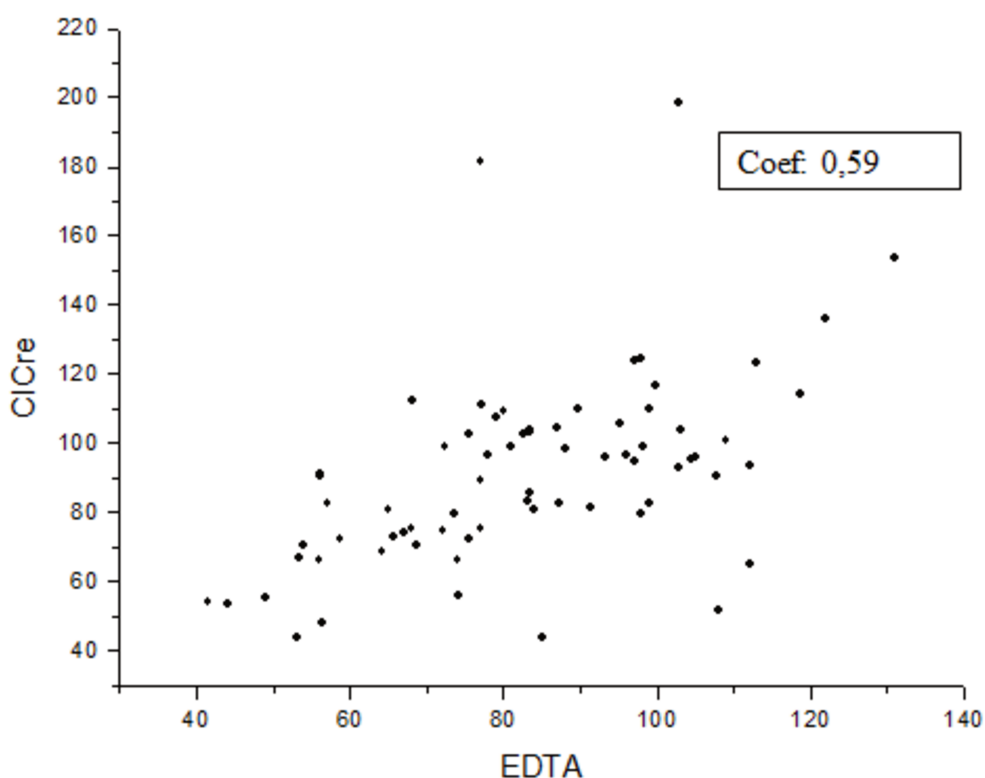


Figura 1 - Correlação entre os valores TFG-EDTA e TFG_e pré-quimioterapia

Trinta dias após a quimioterapia essas médias foram de 78,79 ml/min/1.73 m² e 64,97 ml/min/1.73m² para o TFG_e e TFG-EDTA, respectivamente, também indicando superestimativa da função renal pela TGF_e. Esses valores foram estatisticamente significantes ($p < 0,0001$). A correlação entre o TFG_e e TGF-EDTA podem ser observadas na figura 2.

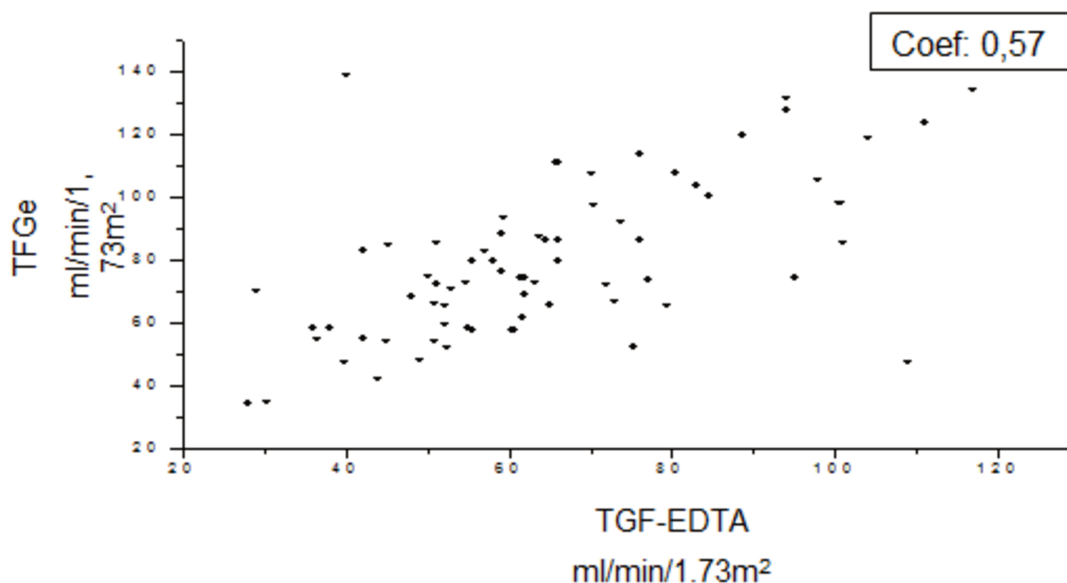


Figura 2. Correlação entre resultados TGF-EDTA e TFGe 30 dias após quimioterapia

A relação entre os resultados de TGF-EDTA e TFGe foi avaliada através da correlação de Spearman, que demonstrou baixa correlação entre os métodos: 0,59 pré-quimioterapia (pré-QT) e 0,57 30 dias pós-quimioterapia (pós-QT).

Quando comparamos a variação do TGF-EDTA com a TFGe antes e após a quimioterapia com cisplatina, observamos que houve um aumento da diferença entre os valores obtidos pelos dois métodos, ou seja, uma tendência a aumento da superestimativa da função renal pela TGFe pós-QT (Figura 3). O teste de Wilcoxon mostrou queda significativa dos valores para ambos os métodos entre o pré e pós-tratamento.

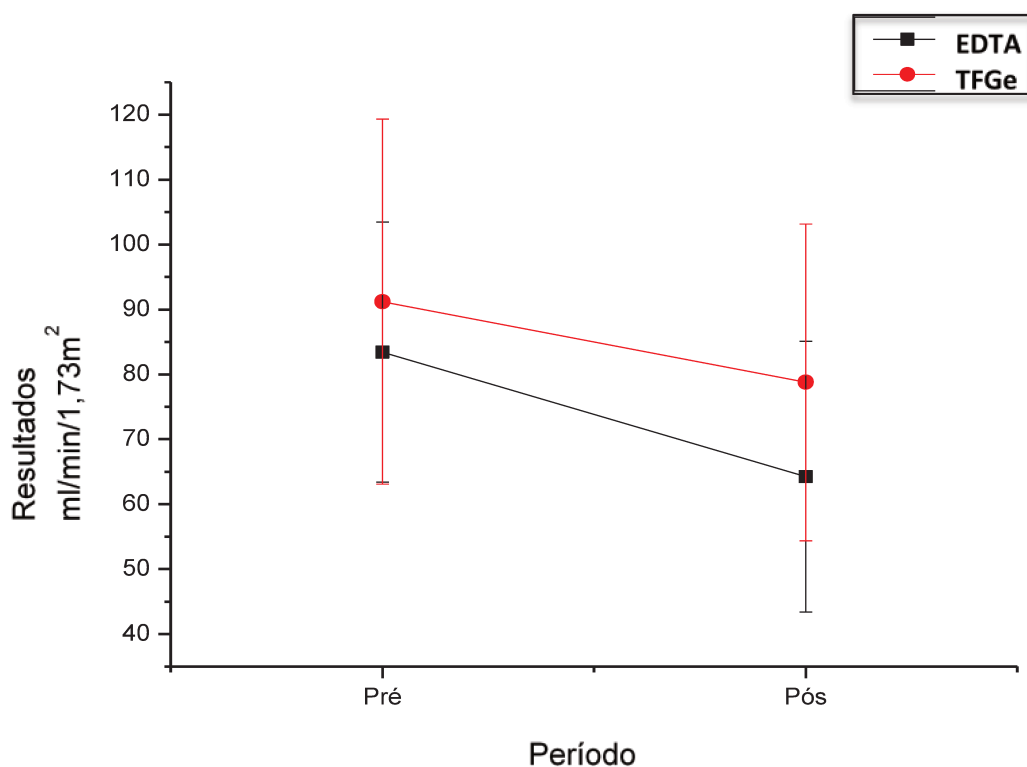


Figura 3 - Comparação da variação do EDTA e da variação do TFGe antes e após quimioterapia (teste de Wilcoxon)

Ao analisarmos os resultados da TFG-EDTA ao longo tempo, observamos que houve uma discreta recuperação parcial da função renal 6 meses após a quimioterapia, entretanto os valores de TFG permaneceram muito abaixo dos valores basais pré-QT (Tabela 2 e Figura 4).

Tabela 2 - Avaliação dos resultados de EDTA-51Cr ao longo do tempo

	N	Média ml/min/1.73m ²	Mediana ml/min/1.73m ²	D.P	Min ml/min/1.73m ²	Max ml/min/1.73m ²
EDTA-51Cr pré-QT	40	79,3	77,5	18,1	41,5	122,0
EDTA-51Cr pós-QT	40	60,9	58,5	16,2	35,8	104,0
EDTA- ⁵¹ Cr pós-6 meses	40	64,9	62,0	15,8	37,0	100,0

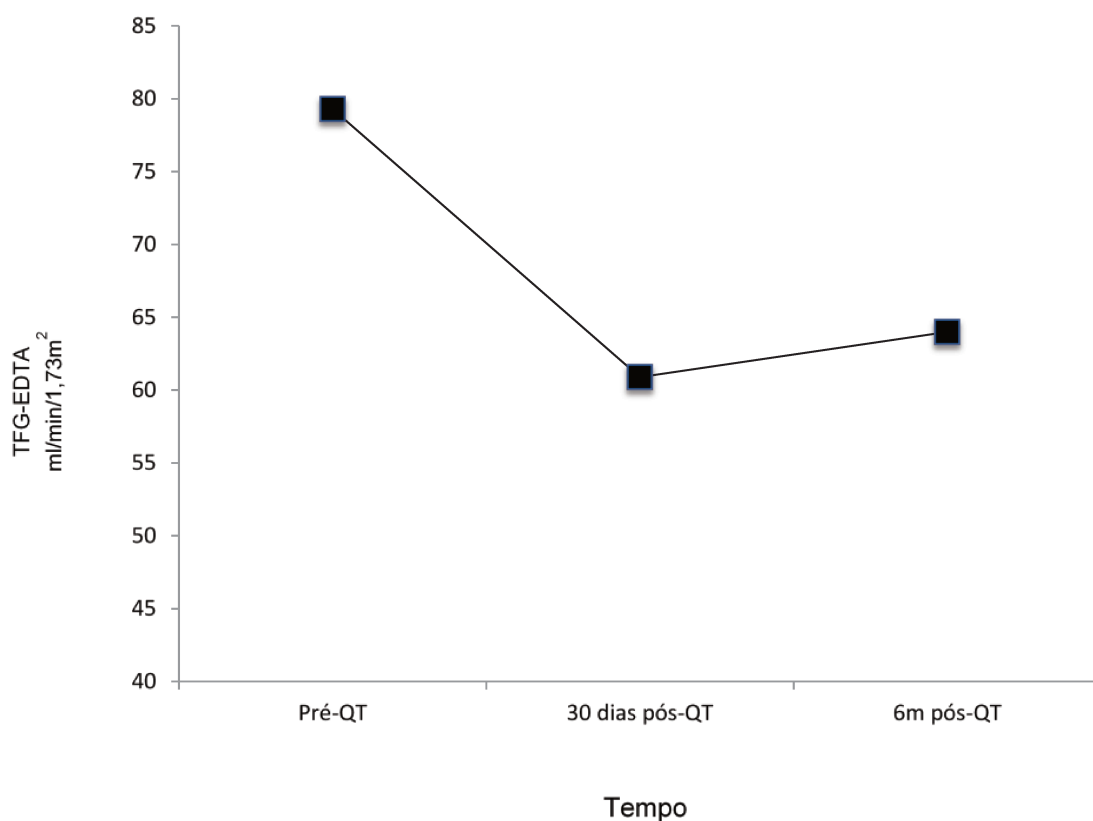


Figura 4 - Evolução dos valores da TFG-EDTA ao longo do tempo (ANOVA para medidas repetidas)

A análise do grupo de 40 pacientes acompanhados com o EDTA-⁵¹Cr mostra que houve redução de 23% no valor da TFG média 30 dias após a quimioterapia com cisplatina, permanecendo 18% abaixo do valor inicial após 6 meses (recuperação de apenas 5% em cinco meses). A análise individual mostra que 36 dos 40 pacientes (90%) não recuperaram o valor numérico da TFG inicial 6 meses depois do tratamento com cisplatina.

5. DISCUSSÃO

Pacientes com CCP são frequentemente tratados com quimioterapia à base de cisplatina. Essa droga é primariamente excretada pelos rins e está associada a um alto risco de nefrotoxicidade. Essa toxicidade está relacionada com a dose, é cumulativa, e depende da função renal preexistente ²¹. Portanto, uma medida confiável da função renal é mandatória, garantindo uma utilização segura e eficaz da droga, a fim de evitar efeitos tóxicos secundários. Assim, o cálculo preciso da TFG é geralmente necessário em Oncologia para a decisão sobre o tipo e a dose de um quimioterápico, assim como é importante a monitorização da função renal durante e após o uso da droga ⁴⁰.

Em princípio, a TFG pode ser obtida através do ClCr estimado ou pela depuração da Cr plasmática. Esta pode não ser confiável pela inacurácia da coleta de urina por 24 horas. Entretanto, ao invés de medir a depuração da Cr plasmática, a TFG pode ser mais simplesmente estimada utilizando-se fórmulas como Cockcroft-Gault ou MDRD. Esses métodos, porém, apresentam diversas limitações, sendo pouco sensíveis e precisos em casos de insuficiência renal leve ou precoce e os resultados obtidos variam de acordo com a massa muscular, idade e sexo. No caso dos pacientes com CCP é importante ressaltar que estes se encontram num estado de má nutrição, com baixa massa e catabolismo muscular, o que pode superestimar a TFG ⁴¹. Para a aplicação da fórmula Cockcroft-Gault, a creatinina plasmática deve estar estável e além disso esse método apresenta baixa acurácia em pacientes com hepatopatia, perda muscular ou adiposidade extrema ^{38,42}.

Em nosso estudo, a TFGe foi comparado à técnica padrão ouro para medida da TFG, a TFG-EDTA ^{30,38,43}. Para o cálculo do *clearance* de EDTA-⁵¹Cr utilizamos o método '*slope-intercept*' e a equação Brochner-Mortensen para correção da exponencial rápida, uma técnica mais sofisticada e, provavelmente, mais precisa, comparada ao método de distribuição de volume ^{39,44,45}. Demonstramos que as médias da TFGe e TFG-EDTA pré-quimioterapia foram de 91,21 ml/min/1.73 m² e 84,33 ml/min/1.73 m², respectivamente, sendo esta diferença estatisticamente significativa (p<0,0001). Isso demonstra que a TFGe superestima de

modo significativo a função renal de portadores de CCP. Trinta dias após a quimioterapia com cisplatina essas médias se reduziram para 78,79 ml/min/1.73 m² e 64,97 ml/min/1.73 m², respectivamente. A diferença entre esses valores não só permaneceu estatisticamente significativa, como se tornou ainda maior que nas medidas pré-QT, evidenciando que o erro da medida obtida por TFG_e tende a ficar ainda maior após a quimioterapia. Portanto, observamos que a TFG_e superestima a função renal de portadores de CCP antes, mais ainda, após a quimioterapia e que não substituiu de modo confiável a TFG obtida com o *clearance* plasmático do EDTA-⁵¹Cr.

Hartlev et al ⁴⁶ analisaram a função renal durante 12 meses de 48 pacientes oncológicos submetidos a quimioterapia nefrotóxica, comparando a TFG-EDTA e TFG estimada pela equação MDRD. A TFG obtida com o método do EDTA-⁵¹Cr mostrou queda da função entre a primeira e última medida, enquanto não foram observadas mudanças na TFG estimada. Concluíram que avaliando-se apenas a TFG estimada, pacientes poderiam ter sido tratados com doses nefrotóxicas superiores à recomendada. Os resultados desse trabalho se assemelham ao encontrado em nosso estudo, que não recomenda a substituição do método EDTA-⁵¹Cr por técnicas mais simplificadas. Um outro grupo de autores ⁴⁷ avaliou pacientes com insuficiência renal aguda 2 a 12 dias após cirurgia cardíaca que evoluiu com complicações. Foram comparadas a TFG através do ClCr medido (Cr urinária e plasmática), das fórmulas Cockcroft Gault, MDRD e CKD-EPI e *clearance* de EDTA-⁵¹Cr. O estudo demonstrou pouca precisão do ClCr medido (erro de 103% entre os métodos), sugerindo que, mesmo esse método sendo teoricamente melhor que as estimativas das Cr plasmática, não deve ser utilizado como método referência em pacientes com estado clínico ruim e insuficiência renal aguda. As fórmulas normalmente usadas para estimar a TFG também não são recomendadas, pois apresentam variações importantes e grande número de erros (erro variando de 67,7 a 68,7%).

O baixo desempenho do TFG_e em pacientes com CCP tratados com cisplatina pode ser explicado, em parte, pelos métodos e população usados na elaboração desta equação. Ela foi originalmente projetada para estimar o ClCr de 24 horas, e não a TFG, em pacientes com disfunção renal leve ³³. Outra explicação para a performance ruim da fórmula é a alteração da produção de creatinina,

causada pela rápida perda muscular em pacientes com CCP em quimioterapia. Isso explica porque a fórmula superestima a TFG. Ela também é limitada porque utiliza a Cr sérica como marcador de filtração. Uma estimativa precisa da TFG a partir do nível de Cr sérica requer uma produção estável dessa substância. Mas o aumento nos níveis de Cr é observado apenas depois de perda significativa da função renal. Portanto, a alteração da concentração da Cr sérica não acompanham o ritmo da queda e recuperação da TFG, além de ser afetada por outros fatores além da função renal. Podemos afirmar, então, que durante condições não estáveis, a utilização de equações baseadas na Cr para estimar a TFG é ineficaz para avaliar a função renal. Outra dificuldade relativa à utilização desta equação em pacientes tratados com quimioterapia refere-se a qual medida de peso do paciente deveria ser utilizada - atual, pré-quimioterapia ou peso ideal antes da quimioterapia -, já que a produção de Cr é em função da massa muscular e não massa corporal ⁴⁷.

Quando comparamos a variação da TFG-EDTA com o TFG_e antes e após a quimioterapia com cisplatina, observamos que houve um aumento da diferença entre estes valores. Esse fato pode ser explicado pela rápida e contínua perda de massa muscular ao longo do tratamento, o que implica maior produção de Cr. A literatura refere que a recuperação da função renal normalmente ocorre num período de 2-4 semanas após o término do tratamento, embora cursos de maior duração, assim como a ausência de recuperação sejam relatados ^{11,48,49}. Nosso estudo avaliou a função renal destes pacientes através do método EDTA-⁵¹Cr até 6 meses após o final do tratamento. Observamos uma queda da média da função renal 30 dias após o tratamento com cisplatina e discreta recuperação 6 meses após o tratamento. Entretanto, a grande maioria dos pacientes não recuperou a função renal inicial.

A monitorização da função renal com EDTA-⁵¹Cr também poderia ser realizada durante o tratamento com a cisplatina, para a avaliação de uma eventual queda significativa da TFG. Entretanto, esta avaliação não alteraria o protocolo utilizado pela equipe de oncologia do nosso hospital, que determina o tratamento (normalmente 3 sessões) a partir da função renal inicial.

Outro ponto importante para relatarmos é a baixa dose efetiva após a administração de 200µCi de EDTA-⁵¹Cr: 0,0148mSv ⁵⁰. Como referência temos que

a media anual da exposição à radiação ionizante (por fontes naturais e artificiais) é de 3,01 mSv ⁵¹. Já o limite de dose efetiva ocupacional é de 20mSv/ano ⁵². Portanto, podemos afirmar que a exposição à radiação ocasionada por um exame para medida da TFG do EDTA-⁵¹Cr é muito baixa, não oferecendo riscos ao paciente.

Limitações do Estudo e Perspectivas Futuras:

As principais limitações do nosso estudo relacionam-se ao fato de não ter sido possível obter outras medidas para correlação com os dados aqui apresentados. Teria sido interessante avaliar a composição corporal de cada paciente utilizando um equipamento de densitometria e, assim, os cálculos da TFG poderiam ter sido correlacionados com a massa magra dos pacientes. Também poderiam ter sido feitas coletas de urina de 24 horas para o cálculo mais preciso do ClCr, o qual também seria comparado com nossos achados. Ainda, um número maior de medidas da TFG – durante a quimioterapia e mensalmente após o tratamento – certamente traria informações adicionais relevantes. No entanto, a maior dificuldade encontrada na obtenção de dados nesse grupo de pacientes foi sua condição clínica crítica, já que eram todos doentes graves, com elevada morbi/mortalidade.

Como perspectivas futuras, poderemos analisar se há correlação entre diversas outras variáveis, como HAS, DM e idade, com a perda da função renal após o tratamento com cisplatina. No modelo que utilizamos aqui, uma comparação direta entre dois métodos, cada paciente representou o controle dele mesmo e, por isso, essas variáveis não foram individualmente avaliadas.

6. CONCLUSÕES

- 6.1.** A TFG estimada utilizando a fórmula de Cockcroft-Gault apresenta baixa correlação com TFG mensurada com EDTA-⁵¹Cr e superestima a função renal em pacientes com CPP submetidos a quimioterapia com cisplatina.
- 6.2.** A diferença entre os valores obtidos por ambos os métodos se acentua imediatamente após o tratamento com cisplatina. Esses dados sugerem que a TFG_e não substitui o método com EDTA-⁵¹Cr para avaliar a função renal desses pacientes.
- 6.3.** Após quimioterapia com cisplatina em portadores de CCP há queda significativa da função renal. Não há recuperação da função renal 6 meses após o tratamento na grande maioria dos casos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yang ES, Murphy BM, Chung CH, et al. Evolution of clinical trials in head and neck cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;71(1):29-42.
2. El-Mofty SK. Histopathologic risk factors in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma variants: an update with special reference to HPV-related carcinomas. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014;19(4):e377-385.
3. Chernock RD, Nussenbaum B, Thorstad WL, et al. Extensive HPV-related carcinoma in situ of the upper aerodigestive tract with 'nonkeratinizing' histologic features. *Head Neck Pathol*. 2014;8(3):322-328.
4. Lazarus P, Park JY. Metabolizing enzyme genotype and risk for upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol*. 2000;36(5):421-431.
5. Jemal A BF, Center MM et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69.
6. Siegel R MJ, Zou Z et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(1):9-29.
7. Estimativa 2014 Incidência de Câncer no Brasil. *Rio de Janeiro, RJ, INCA 2014*. 2014.
8. Wunsch-Filho V. The epidemiology of oral and pharynx cancer in Brazil. *Oral Oncol*. 2002;38(8):737-746.
9. Bolke E PM, Gipp S. Chemotherapy in uresecatble head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008;358:1075.
10. Dahal A BB, Sonpavde G et al. Incidence of Severe Nephrotoxicity With Cisplatin Based on Renal Function Eligibility Criteria: Indirect Comparison Meta-analysis. *Am J Clin Oncol*. 2014;Epub ahead of print.
11. Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB. Mechanisms of Cisplatin nephrotoxicity. *Toxins (Basel)*. 2010;2(11):2490-2518.

12. Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin nephrotoxicity: a review. *Am J Med Sci.* 2007;334(2):115-124.
13. Arany I, Safirstein RL. Cisplatin nephrotoxicity. *Semin Nephrol.* 2003;23(5):460-464.
14. Lieberthal W, Levine JS. Mechanisms of apoptosis and its potential role in renal tubular epithelial cell injury. *Am J Physiol.* 1996;271(3 Pt 2):F477-488.
15. Lieberthal W, Triaca V, Levine J. Mechanisms of death induced by cisplatin in proximal tubular epithelial cells: apoptosis vs. necrosis. *Am J Physiol.* 1996;270(4 Pt 2):F700-708.
16. Cornelison TL, Reed E. Nephrotoxicity and hydration management for cisplatin, carboplatin, and ormaplatin. *Gynecol Oncol.* 1993;50(2):147-158.
17. Vickers AE, Rose K, Fisher R, Saulnier M, Sahota P, Bentley P. Kidney slices of human and rat to characterize cisplatin-induced injury on cellular pathways and morphology. *Toxicol Pathol.* 2004;32(5):577-590.
18. Tanaka H, Ishikawa E, Teshima S, Shimizu E. Histopathological study of human cisplatin nephropathy. *Toxicol Pathol.* 1986;14(2):247-257.
19. Bolke E GP, Lammering G, et al. Development and management of severe cutaneous side effects in head-and-neck cancer patients during concurrent radiotherapy and cetuximab. *Strahlenther Onkol.* 2008;184(2):105-110.
20. Stark JJ HS. Nephrotoxicity of cis-platinum (II) dichlorodiammine. *Clin Pharmacol Ther.* 1978;23(4):461-466.
21. Bolke E SG, Gripp S et al. Cystatin C – A Fast and Reliable Biomarker for Glomerular Filtration Rate in Head and Neck Cancer Patients. *Strahlenther Onkol.* 2011;187(3):191-201.
22. Lichtman SM WH, Chatelut E et al. International Society of Geriatric Oncology Chemotherapy Taskforce: evaluation of chemotherapy in older patients--an analysis of the medical literature. *J Clin Oncol.* 2007;25(14):1832-1843.
23. Adefuin PY, Gur A, Siegel NJ, Spencer RP, Hayslett JP. Single subcutaneous injection of iothalamate sodium I 125 to measure glomerular filtration rate. *JAMA.* 1976;235(14):1467-1469.

24. Soveri I, Berg UB, Bjork J, et al. Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(3):411-424.
25. Israelit AH, Long DL, White MG, Hull AR. Measurement of glomerular filtration rate utilizing a single subcutaneous injection of 125I-iothalamate. *Kidney Int*. 1973;4(5):346-349.
26. Ell P J GSS. Radiopharmaceuticals: their intrarenal handling and localization. *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. Vol 2. 3 ed: Churchill Livingstone; 2005.
27. Klopfer JF, Hauser W, Atkins HL, Eckelman WC, Richards P. Evaluation of 99m Tc-DTPA for the measurement of glomerular filtration rate. *J Nucl Med*. 1972;13(1):107-110.
28. Russell CD, Bischoff PG, Rowell KL, et al. Quality control of Tc-99m DTPA for measurement of glomerular filtration: concise communication. *J Nucl Med*. 1983;24(8):722-727.
29. Russell CD, Rowell K, Scott JW. Quality control of technetium-99m DTPA: correlation of analytic tests with in vivo protein binding in man. *J Nucl Med*. 1986;27(4):560-562.
30. Blaufox MD, Aurell M, Bubeck B, et al. Report of the Radionuclides in Nephrourology Committee on renal clearance. *J Nucl Med*. 1996;37(11):1883-1890.
31. Gaspari F, Perico N, Remuzzi G. Measurement of glomerular filtration rate. *Kidney Int Suppl*. 1997;63:S151-154.
32. Jagenburg R AP, Aurell M et al. Determinaton of glomerular filtration rate in advanced renal insufficiency. *Scan J Urol Nephrol*. 1978(12):133-137.
33. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
34. 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. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461-470.

35. Saracino A, Morrone LF, Suriano V, et al. A simple method for correcting overestimated glomerular filtration rate in obese subjects evaluated by the Cockcroft and Gault formula: a comparison with ⁵¹Cr EDTA clearance. *Clin Nephrol.* 2004;62(2):97-103.
36. Junge W, Wilke B, Halabi A, Klein G. Determination of reference intervals for serum creatinine, creatinine excretion and creatinine clearance with an enzymatic and a modified Jaffe method. *Clin Chim Acta.* 2004;344(1-2):137-148.
37. Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J Pediatr.* 1978;93(1):62-66.
38. Brochner-Mortensen J, Giese J, Rossing N. Renal inulin clearance versus total plasma clearance of ⁵¹Cr-EDTA. *Scand J Clin Lab Invest.* 1969;23(4):301-305.
39. Fleming JS, Zivanovic MA, Blake GM, Burniston M, Cosgriff PS, British Nuclear Medicine S. Guidelines for the measurement of glomerular filtration rate using plasma sampling. *Nucl Med Commun.* 2004;25(8):759-769.
40. Chinnaswamy G, Cole M, Boddy AV, et al. Estimation of renal function and its potential impact on carboplatin dosing in children with cancer. *Br J Cancer.* 2008;99(6):894-899.
41. Mazza A, Montemurro D, Piccoli A, et al. Comparison of methods for determination of glomerular filtration rate in hypertensive subjects with normal serum creatinine. *Blood Press.* 2010;19(5):278-286.
42. Wieczorowska-Tobis K, Niemir ZI, Guzik P, Breborowicz A, Oreopoulos DG. Difference in estimated GFR with two different formulas in elderly individuals. *Int Urol Nephrol.* 2006;38(2):381-385.
43. Medeiros FS, Sapienza MT, Prado ES, et al. Validation of plasma clearance of ⁵¹Cr-EDTA in adult renal transplant recipients: comparison with inulin renal clearance. *Transpl Int.* 2009;22(3):323-331.

44. Grewal GS, Blake GM. Reference data for ⁵¹Cr-EDTA measurements of the glomerular filtration rate derived from live kidney donors. *Nucl Med Commun*. 2005;26(1):61-65.
45. Fleming JS, Persaud L, Zivanovic MA. Quality control of slope-intercept measurements of glomerular filtration rate using single-sample estimates. *Nucl Med Commun*. 2005;26(8):737-742.
46. Hartlev LB, CharlotteR; Bluhme, Henrik; Palshof, Torben; Rehling, Michael. Monitoring renal function during chemotherapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2012;39(9):1478-1482.
47. Bragadottir G, Redfors B, Ricksten SE. Assessing glomerular filtration rate (GFR) in critically ill patients with acute kidney injury--true GFR versus urinary creatinine clearance and estimating equations. *Crit Care*. 2013;17(3):R108.
48. Santoso JT, Lucci JA, 3rd, Coleman RL, Schafer I, Hannigan EV. Saline, mannitol, and furosemide hydration in acute cisplatin nephrotoxicity: a randomized trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2003;52(1):13-18.
49. Taguchi T, Nazneen A, Abid MR, Razzaque MS. Cisplatin-associated nephrotoxicity and pathological events. *Contrib Nephrol*. 2005;148:107-121.
50. ICRP, 1998. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals (Addendum to ICRP Publication 53). ICRP Publication 80. Ann. ICRP 28 (3).
51. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (2008). Sources and effects of ionizing radiation. New York: United Nations (published 2010). p. 4. ISBN 978-92-1-142274-0. Retrieved 9 November 2012.
52. Comissão Nacional de Energia Nuclear, CNEN - Restrição de dose, Níveis de referência ocupacionais e classificação de áreas (Posição Regulatória 3.01/004).

ANEXOS

ANEXO 1 - Distribuição dos pacientes de acordo com idade, sexo, estadio, presença de DM e HAS e valores da TFG_e e EDTA-⁵¹Cr (ml/min/1,73m²)

Paciente	Idade	Sexo	HAS	DM	Estadio	TFGe pré-QT	EDTA pré-QT	TFGe 30 dias pós-QT	EDTA 30 dias pós-QT	EDTA 6 meses pós-QT
1	59	M	N	N	IVa	55,6	74,2	53,9	50,9	45
2	54	M	N	N	IVa	93,1	102,9	65,2	79,3	70
3	44	M	N	N	III	102,6	75,5	110,6	65,9	70
4	62	M	N	N	III	90,8	56,2	59,1	52	NA
5	46	M	S	N	IVa	70,4	54	76,2	59	NA
6	65	M	S	S	IVa	55,5	49	58	38	48
7	61	M	S	N	III	80,7	84	65,5	65	76,5
8	30	M	N	N	III	98,4	88	85,2	101	83
9	53	M	S	S	IVa	95,2	104,4	73,6	77	83
10	54	M	S	N	I	109,1	80	107	70	100
11	48	M	N	N	IVa	90,6	107,7	47,7	49	42
12	63	M	N	N	IVb	64,7	112,1	86,3	64,5	NA
13	49	M	N	N	III	99,1	98,3	79,5	58	69
14	64	M	N	N	IVb	66,2	74	65,2	52	79
15	45	F	S	N	IVa	66,9	53,5	71,9	72	NA
16	64	M	S	S	II	75,5	68	54,7	42	50
17	53	M	N	N	IVb	104,2	87	131,2	94	NA
18	51	M	N	N	IVb	94,7	97	105,2	98	91
19	63	M	S	N	IVa	66,4	56	86	66	62
20	45	M	N	N	IVb	123,1	113	47,1	109	NA
21	69	M	N	N	IVa	53,6	44	34,2	28	NA
22	63	M	N	N	IVb	96,2	105	58,1	55	NA
23	63	M	S	N	IVa	43,4	53	53,9	45	39
24	44	M	N	N	IVa	100,8	109	127,4	94	NA
25	55	F	N	N	IVa	43,9	85	74,1	95	NA
26	55	M	N	N	IVa	79,2	98	86	76	84
27	55	M	N	N	IVa	93,2	112	123,3	111	NA
28	66	M	N	N	III	107,4	79	74,2	62	65
29	27	F	N	N	II	135,8	122	118,3	104	93
30	61	M	N	N	II	96,5	96	68,9	62	71
31	57	M	N	N	IVb	89,1	77	41,9	44	55
32	41	M	N	N	IVa	124,2	98	85,2	51	72
33	37	M	N	N	IVa	153,7	131	82,6	57	NA
34	62	F	N	N	III	82,8	99	133,6	117	NA
35	51	M	S	N	IVa	181,3	77	138,5	40	NA
36	59	F	S	N	IVa	51,4	108	52,2	75,2	NA
37	59	M	N	N	III	104,1	103	87,2	63,8	80
38	56	M	S	N	IVb	83	83,1	54,5	36,4	NA
39	57	M	N	N	IVb	109,7	99	82,8	42	NA
40	47	F	S	N	IVb	96,4	78	68,1	48	61
41	46	M	NA	NA	IVa	109,6	89,6	107,3	80,4	NA
42	58	M	N	N	IVa	79,3	73,7	91,9	73,7	53
43	56	M	N	N	IVa	75,4	77	65,9	50,8	55
44	58	M	N	N	IVa	103,5	83,4	103,6	83	NA
45	63	M	S	N	IVa	68,3	64,2	47,1	39,9	48
46	57	M	N	N	III	82,5	87,3	66,6	73	NA
47	61	M	N	N	IVa	72	58,7	72,2	51,2	56
48	53	M	S	N	IVa	74,5	72,1	57,4	55,5	52
49	64	M	S	N	IVa	54,3	41,5	58,1	35,8	37
50	44	M	N	N	IVa	116,5	99,8	119,5	88,5	NA
51	72	M	N	N	IVa	72	75,5	61,6	61,7	62
52	66	M	N	N	IVa	99	80,9	79,3	55,4	62
53	52	M	N	N	IVa	80,5	65	74,4	50	45
54	58	M	N	N	IVa	72,7	65,6	70,5	52,8	55
55	57	M	N	S	IVb	81,1	91,4	74,3	61,3	51
56	37	M	N	N	IVa	198,5	102,9	69,8	29	NA
57	47	M	N	N	IVa	102,7	82,5	79,4	66,1	NA
58	53	M	N	N	IVa	111,3	77,2	93	59,2	NA
59	47	M	S	N	IVa	99,2	72,4	88,2	59	68
60	73	M	N	N	III	47,8	56,4	51,8	52,3	58
61	60	M	N	N	IVa	70,2	68,6	57,4	60,5	NA
62	58	M	N	N	IVa	82,4	57,1	72,5	54,6	51
63	47	M	N	N	IVa	73,8	67	34,6	30,3	NA
64	59	M	N	N	IVa	114,3	118,7	97,9	100,6	NA
65	67	M	N	N	IVb	85,9	83,4	72,5	63,1	61
66	41	M	S	S	IVa	124,1	97,2	113,4	75,9	NA
67	62	M	S	S	III	112,3	68,1	84,6	45,1	NA
68	54	M	N	N	IVb	95,6	93,3	100,2	84,4	89
69	59	M	N	N	IVa	105,7	95,1	97,2	70,5	70

ANEXO 2 - Aprovação do comitê de Ética



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/fcm/pesquisa

CEP, 26/04/11
(Grupo II)

PARECER CEP: Nº 274/2011 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).
CAAE: 0218.0.146.000-11

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "INFLUÊNCIA DA FARMACOGENÔMICA NO EFEITO TERAPÊUTICO, TOXICIDADE E FARMACOCINÉTICA DA CISPLATINA ASSOCIADA À RADIOTERAPIA EM PORTADORES DE CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE CABEÇA E PESCOÇO".

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Carmen Silvia Passos Lima

INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 06/04/2011

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 26/04/12 (O formulário encontra-se no site acima).

II – OBJETIVOS.

Verificar se os polimorfismos dos genes GSTM1, GSTT1 e GSTP1 lle105Val estão associados à taxa de resposta ao esquema terapêutico com radioterapia e CDDP (cisplatina); verificar se os polimorfismos dos genes GSTM1, GSTT1 e GSTP1 lle105Val estão associados à sobrevida global, sobrevida livre da doença e sobrevida livre de progressão da doença; e verificar se os polimorfismos dos genes GSTM1, GSTT1 e GSTP1 lle105Val estão associados com a toxicidade atribuída à radioterapia combinada com CDDP em portadores da doença.

III – SUMÁRIO.

A cisplatina (CDDP) associada à radioterapia é administrada para reduzir o carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (CCECP) para posterior ressecção cirúrgica (tratamento neoadjuvante), após a ressecção do tumor em indivíduos com alto risco de recidiva (tratamento adjuvante), como tentativa de preservar órgão (tratamento definitivo) e para controle do tumor em pacientes sem possibilidade de abordagem cirúrgica (tratamento paliativo). As respostas ao tratamento, bem como os efeitos colaterais, variam de indivíduo para indivíduo. A taxa de resposta serão avaliada por meio da nasofibrolaringoscopia direta, tomografia computadorizada e do SPECT-CT do pescoço. Dosagens de glutatona e de GSTP1 serão realizadas ao diagnóstico por teste imunoenzimático (ELISA). Os genótipos dos genes focados no estudo serão analisados por meio da reação em cadeia da polimerase e digestão enzimática. Os efeitos colaterais serão avaliados por questionário específico exame físico. Toxicidade renal e auditiva serão mensuradas por meio do clearance de creatinina, da taxa de filtração glomerular com Cr-EDTA e de testes de acuidade acústica. Dosagens de CDDP na urina serão realizadas por cromatografia líquida de alta eficiência (DHPLC) após cada dose. Espera-se que os resultados possam contribuir para estratificar grupos de indivíduos que mereçam receber doses distintas de CDDP no tratamento do CCECP. Os dados de paciente e controles relativos à identificação, idade, sexo, raça, padrão de dieta, etilismo e ao hábito de fumar serão coletados por meio de questionário específico, aplicado

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br



no momento da inclusão. Os pacientes serão avaliados clinicamente a cada seis meses nos ambulatórios de Oncologia Clínica e de Otorrinolaringologia ou sempre que necessário.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES.

Serão avaliados 100 pacientes com CCECP atendidos ao diagnóstico no ambulatório de Oncologia Clínica, que receberão terapêutica com CDDP e radioterapia como tratamento neoadjuvante, paliativo ou definido da doença. Os pacientes com tumor de outro tipo histológico que não carcinoma, os que receberão radio e quimioterapia com CDDP como terapêutica adjuvante e aqueles que se recusaram a participar do estudo serão excluídos da casuística. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido apresenta os procedimentos que serão realizados, sigilo e livre escolha. Além disso, oferece a alternativa de aceitar ou não o armazenamento do material genético. No formulário de orçamento está prevista a solicitação de pedido de financiamento da pesquisa.

V - PARECER DO CEP.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, bem como todos os anexos incluídos na pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES.

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/fcm/pesquisa

patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e).

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII – DATA DA REUNIÃO.

Homologado na IV Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 26 de abril de 2011.


Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

ANEXO 3 - Modelo do consentimento informado



Termo de consentimento informado do estudo intitulado “Farmacogenética da Cisplatina Associada à Radioterapia em Portadores de Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço”

Nome do Paciente:

Idade:.....anos **RG:** **HC:**

Endereço:

.....

.....

Nome do responsável legal (se paciente incapacitado):

.....

.....

RG:.....**Grau de parentesco:**

Endereço:

.....

.....

Aceito participar do estudo, no qual fornecerei uma amostra de sangue (volume: 10 ml) a ser colhida em veia de um dos braços. Estou ciente de que este sangue será utilizado para a avaliação de uma predisposição familiar para o desenvolvimento de tumor na região da cabeça e do pescoço. Estou ciente que um fragmento do tumor retirado para estabelecer o diagnóstico da minha doença será utilizado para avaliar as características próprias deste tumor. Sei que serei submetido a exame de imagem (SPECT-CT) para verificar a extensão do tumor na região da cabeça e do pescoço no momento do diagnóstico e após o tratamento da minha doença com quimioterapia e radioterapia. Estou ciente de que este exame implicará em pequena dose adicional de radiação na região da cabeça e do pescoço. Sei que serei submetido a exame para avaliar a atividade do meu rim (taxa de filtração glomerular com EDTA-⁵¹Cr) no momento do diagnóstico e após o tratamento da minha doença, para verificar se este órgão foi alterado pelo quimioterápico. Para o exame, serei submetido à três punções em veia de um e do outro braço. Sei que posso sentir dor de pequena intensidade e de curta duração nos locais de punção da veia. Estou ciente de que fornecerei amostras de urina para quantificar o quimioterápico utilizado para tratar a minha doença. Sei que

serei submetido a testes para verificar se os meus ouvidos foram lesados pelo tratamento, nos quais serei submetido a sons de diferentes frequências (agudo e grave) e intensidades (alto e baixo) para avaliar. Estou ciente de que não terei prejuízos com a realização destes exames. Sei que terei direito de saber o resultado dos meus exames, caso esteja interessado. Sei que posso sair do estudo a qualquer momento e que isto não vai prejudicar o meu tratamento na UNICAMP.

Ainda, estou ciente que participarei de consultas com o farmacêutico e responderei a uma série de questionários que este profissional aplicará, sobre qualidade de vida, utilização de medicamentos e efeitos colaterais da quimioterapia.

Sei que meus dados pessoais serão mantidos em sigilo pelo pesquisador. Estou ainda ciente, que nenhum outro estudo usando o mesmo material será realizado sem a aprovação do Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da UNICAMP. Se tiver dúvidas sobre o estudo poderei procurar a Profa. Dra. Carmen Silvia Passos Lima, no ambulatório de Oncologia do Hospital de Clínicas da UNICAMP, Tel: (019) 3521 7496, 3521 7363.

Se tiver reclamações sobre o estudo, poderei procurar a secretaria do Comitê de Ética da FCM da UNICAMP. Tel: (019) 3521-8936 ou 3521-7187.

Tenho a opção ou não de aceitar o armazenamento do material genético por mim fornecido (Resolução 340/04), abaixo relacionada.

() aceito o armazenamento

() não aceito o armazenamento

Eu li/ouvi o conteúdo deste termo e recebi esclarecimentos sobre as minhas dúvidas oralmente

Assinatura do paciente

Assinatura do responsável legal

Assinatura do pesquisador legal

Campinas, ____ / ____ / ____