

NEFROTOXICIDADE DA CISPLATINA

ADALBERTO BROECKER NETO¹, SÉRGIO LAGO², RODOLFO COUTINHO RADKE²,
AILZO JOSÉ DA COSTA², NELSON GUSTAVO M. KALIL³

Hospital São Lucas da PUCRS — Porto Alegre, RS

RESUMO

Duzentos e noventa e dois pacientes receberam 1.106 cursos de Cisplatina (DDP) com uma nefrotoxicidade de 9,7% (7,9% leve, 1,6% moderada e 0,2% grave. Duzentos e três pacientes (757 cursos) foram tratados exclusivamente a nível ambulatorial, com um método de administração do DDP sem hidratação prévia e em infusão de três horas. A toxicidade renal observada foi de 10,1% (8,4% leve, 1,4% moderada e 0,2% grave). Todos os pacientes foram avaliados em relação à presença de alterações renais prévias, métodos de administração do DDP, localização do tumor primário, dose administrada por curso, esquema de administração do DDP e dose cumulativa. O fator mais importante no desenvolvimento de maior nefrotoxicidade com o uso de DDP é a presença de alteração renal prévia ($p < 0,0001$). Não foram encontradas relações entre nefrotoxicidade e métodos de administração da droga, localização dos tumores primários, doses por curso, esquemas de administração do DDP e doses cumulativas. O método de administração do DDP em ambulatório sem hidratação prévia é seguro e apresenta toxicidade renal clinicamente aceitável.

UNITERMOS: cisplatina, nefrotoxicidade, quimioterapia, terapêutica antineoplásica

INTRODUÇÃO

Um estudo laboratorial com a finalidade de testar os efeitos de campos elétricos no crescimento celular realizado por Rosemberg mostrou uma inesperada e interessante atividade biológica dos complexos da platina. O efeito era encontrado quando capas de *Escherichia coli* se desenvolviam em um meio de cultura contínua contendo eletrodos de platina. O crescimento bacteriano continuava, porém a divisão celular era inibida e os bacilos cresciam em forma de longos filamentos. Este efeito era devido à pequena quantidade de um produto da eletrólise do eletrodo de platina formado na presença de Cloreto de Amônia do meio nutriente. Análises posteriores mostraram que o composto químico era o Cis-Diclorodiamino-platina (II) (DDP). Em 1968 intuitivamente estes compostos foram testados em tumores experimentais e demonstraram grande atividade antitumoral. Os resultados dos estudos clínicos com pacientes terminais foram

otimistas e o primeiro relatório de uma definida atividade anticâncer em seres humanos foi apresentado por Hill e col. Nos anos seguintes, vários estudos demonstraram que o DDP tinha uma interessante atividade contra tumores em pacientes considerados terminais e não responsivos às terapêuticas anteriores. Um grau de atividade particularmente alto foi observado em tumores testiculares e ovarianos. O entusiasmo pela nova droga foi diminuído pela observação da grande toxicidade renal. Enquanto as outras drogas quimioterápicas apresentavam uma grande variedade de toxicidade, nenhuma delas era tão tóxica para os rins^{1, 2}. Um grande avanço ocorreu quando Cvitkovic e cols. e Hayes e cols. descobriram que o simples truque farmacológico de hidratar o paciente reduzia drasticamente a toxicidade renal do DDP, com pouca ou nenhuma perda da atividade anticâncer^{3, 4}. Desta forma, a droga poderia ser administrada em doses até três vezes superiores aos limites prévios e sem comprometer a função renal do paciente.

Outro avanço foi feito por Merrin, quando descobriu que a administração da droga em infusão de seis a oito horas também melhorava a toxicidade renal e sem perda da função anticâncer¹. Com estes resultados confirmados, a aceitação do DDP foi rápida e o número de estudos clínicos aumentou.

A indicação de hidratação prévia e a administração da droga com diurese forçada através do Manitol e/ou Furosemida tornavam obrigatório o tratamento exclusivamente com internação hospitalar. A realização do tratamento desta forma acarretava maiores custos, aspectos psicológicos negativos pela necessidade de internação e muitos cursos eram retardados pela dificuldade de leitos. A partir de 1981, com base em experimentos clínicos de outros centros⁸, foi desenvolvido um esquema de administração do DDP em nível ambulatorial e sem hidratação prévia.

Este estudo retrospectivo tem por objetivo determinar a incidência da toxicidade renal com a utilização do DDP e verificar se o método de administração da droga a nível ambulatorial (sem hidratação prévia) apresenta maior nefrotoxicidade. Também se procurou determinar a influência de outros fatores no aparecimento da toxicidade renal com o uso do DDP como lesão renal prévia, local da neoplasia primária, doses por curso e dose cumulativa.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram revisados os prontuários médicos de 292 pacientes tratados no Serviço de Oncologia da PUC (Hospital São Lucas) no período de agosto de 1980 a março de 1985. Nestes pacientes foram realizados 1.106 cursos com DDP.

Os cursos em pacientes internados eram realizados com hidratação prévia com dois litros de soro fisiológico por um período de 12 horas. Após, o DDP era diluído em dois litros de soro fisiológico com 40g de manitol e administrado em infusão endovenosa por um período de seis horas. Geralmente, após a administração da droga, a hidratação parenteral continuava por um período variável.

Todos os pacientes tratados a nível ambulatorial não recebiam hidratação prévia. O DDP era diluído em um litro de soro fisiológico com 20g de manitol e infundido por um período de três horas.

A toxicidade renal foi avaliada, para cada curso, através das determinações de uréia e/ou creatinina séricas. Previamente, a cada curso de quimioterapia com DDP, foram realizadas determinações de uréia e/ou creatinina séricas e estes

valores serviram para avaliar a toxicidade do curso anterior. Nas situações em que foram realizadas as dosagens de uréia e/ou creatinina no intervalo entre os cursos, estes valores foram utilizados para a determinação da toxicidade renal. Os valores considerados normais em nossa instituição são: uréia de 15 a 40mg/100ml e creatinina de 0,8 a 1,5mg/100ml. O grau de toxicidade renal foi classificado em leve, moderado e grave, baseado nos resultados das determinações de uréia e/ou creatinina (a alteração de uma destas dosagens já era suficiente para classificar a toxicidade). Toxicidade leve, quando apresentava uréia de 50 a 70mg/100ml e/ou creatinina de 1,5 a 2,0mg/100ml. Toxicidade moderada, com uréia de 71 a 100mg/100ml e/ou creatinina de 2,1 a 2,5mg/100ml. Toxicidade grave, com uréia superior a 100mg/100ml e/ou creatinina superior a 2,5mg/100ml. Se o paciente apresentava alterações prévias ao início do tratamento com DDP, o grau de toxicidade era considerado de acordo com o percentual de modificações destas dosagens; toxicidade leve com modificação das dosagens de uréia e/ou creatinina de 1 a 25%, toxicidade moderada com alterações da uréia e/ou creatinina de 26 a 100%, toxicidade grave com alterações das dosagens de uréia e/ou creatinina superiores a 100%.

Os pacientes que receberam tratamento com DDP eram portadores das mais variadas neoplasias malignas, sendo as mais freqüentes carcinoma de ovário, carcinoma de cérvix uterina, carcinoma de orofaringe e carcinoma de testículo, carcinoma de língua, carcinoma de orofaringe e carcinoma do assoalho da boca.

Procurou-se estabelecer a presença de alterações renais prévias ao tratamento com DDP e os pacientes foram assim classificados: 0 — ausência de alterações renais prévias; 1 — alterações nas dosagens de uréia e/ou creatinina séricas; 2 — alterações da anatomia dos rins e vias urinárias detectáveis através da urografia excretora e/ou ultra-sonografia; 3 — associação de alterações da uréia e/ou creatinina séricas e alterações anatómicas dos rins e vias urinárias.

Para avaliação da influência do método de administração do DDP (com e sem hidratação prévia), os pacientes foram divididos em três categorias: AMBULATORIO (AMB), pacientes que receberam tratamento exclusivamente a nível ambulatorial; INTERNADO (INT), pacientes que receberam tratamento apenas a nível de internação; AMBULATORIO/INTERNADO (A/I), pacientes que receberam cursos tanto a nível de internação como ambulatorial. Duzentos e três pacientes foram tratados exclusiva-

mente a nível ambulatorial e com um total de 757 cursos. Internados foram tratados 28 pacientes e com um total de 68 cursos. Ambulatório/Internados foram tratados 61 pacientes que receberam 281 cursos (90 internados e 191 ambulatoriais). Estes grupos foram subdivididos em pacientes sem e com alterações renais prévias.

A influência da localização do tumor primário na toxicidade renal foi avaliada por grupos de patologias. O grupo de cabeça e pescoço (C & P) é formado por pacientes nos quais a localização do tumor primário pode causar problemas nutricionais importantes e conseqüente alteração renal. Neste grupo estão 78 pacientes que receberam 230 cursos. No grupo genitais (GEN) estão os pacientes que apresentam tumor com localização primária e/ou que por sua disseminação possam causar alterações nas vias urinárias com conseqüente repercussão renal. Correspondem a 155 pacientes que receberam 642 cursos. No grupo outros (OUT) encontra-se o restante dos pacientes que não apresentavam tumor primário localizado nas áreas dos grupos C & P e GEN. São 59 pacientes nos quais foram administrados 234 cursos de DDP. Estes grupos também foram subdivididos em AMB, INT e A/I para correlação do método de administração com as patologias. Também foram avaliados quanto à existência ou não de alteração renal prévia.

Cada curso de quimioterapia foi avaliado quanto à toxicidade renal pela dose de DDP administrada. As doses foram consideradas em aplicação única, que é a dose de DDP administrada em um único dia do curso, e aplicação fracionada, quando a dose a ser administrada é fracionada em vários dias consecutivos. Aplicação única foi dividida em doses de 1 a 49mg/m², doses de 50 a 99mg/m² e dose igual ou maior que 100mg/m². A aplicação fracionada foi dividida em doses de 1 a 99mg/m² e doses iguais ou acima de 100mg/m². A avaliação da toxicidade também foi realizada pela divisão dos pacientes em determinada dose com ou sem alterações renais prévias. Com aplicação única de 1 a 49/mg/m² foram realizados 362 cursos; com doses de 50 a 99mg/m² foram administrados 452 cursos e com doses iguais ou superiores a 100mg/m² foram realizados 144 cursos. Em aplicação fracionada de 1 a 99mg/m² foram administrados 113 cursos e com doses iguais ou acima de 100mg/m² um total de 35 cursos.

A importância da dose cumulativa na toxicidade renal foi avaliada através da divisão dos pacientes em três grupos: pacientes que receberam uma dose total cumulativa de 1 a 200mg/m²; pacientes com dose cumulativa de 201 a 400mg/

m²; pacientes com dose cumulativa superior a 400mg/m². Cento e cinquenta e três pacientes receberam uma dose cumulativa de 1 a 200mg/m², 103 pacientes receberam uma dose cumulativa de 201 a 400mg/m² e 36 pacientes uma dose cumulativa superior a 400mg/m². Dentro de cada grupo, a toxicidade renal também foi avaliada quanto à presença de alteração renal prévia.

Em nenhum paciente o DDP foi utilizado como droga única. Foram registradas as drogas utilizadas em associação ao DDP em nível ambulatorial, internado e ambulatorial/internado. As drogas mais utilizadas em combinação foram a Bleomicina, Adriamicina, Vincristina, Mitomicina-C e VP-16.

Foi realizada avaliação estatística dos dados utilizando o teste do Qui-Quadrado, o teste exato de Fischer, partições do Qui-Quadrado (partições da tabela de contingências). Em tabelas de 2x2 foi utilizada correção de continuidade de Yates^{5, 6, 7}.

RESULTADOS

A toxicidade renal observada nos 1.106 cursos com DDP foi de 9,7%. Deste total, 7,9% correspondem à toxicidade leve, 1,6% à toxicidade moderada e 0,2% à toxicidade grave. Duzentos e vinte e três pacientes (66,3%) sem lesão renal prévia receberam 855 cursos (77,3%) e apresentaram 6,6% de toxicidade renal (5,2% leve, 1,3% moderada e 0,1% grave). Sessenta e nove pacientes (23,7%) com lesão renal prévia receberam 251 cursos (22,7%) e a toxicidade renal foi de 20,6% (17,1% leve, 2,7% moderada e 0,8% grave). A diferença de toxicidade renal em pacientes com e sem alteração renal prévia é altamente significativa ($P < 0,0001$) (Tabela 1).

Influência do método de administração da droga

Duzentos e três pacientes com idade média de 49 anos receberam 757 cursos com DDP exclusivamente a nível ambulatorial (AMB). A toxicidade renal encontrada foi de 10,1% (8,4% leve, 1,4% moderada e 0,2% grave). Deste grupo, 155 pacientes (73,3%) que não apresentavam alteração renal prévia receberam 577 cursos (76,2%), apresentando uma toxicidade de 6,9% (5,7% leve, 1,2% moderada e 0% grave). Quarenta e oito pacientes (23,7%) apresentavam alteração renal prévia e receberam 180 cursos (23,8%) e apresentaram uma toxicidade renal de 20,5% (17,2% leve, 2,2% moderada e 1,1% grave) (Tabela 1).

Vinte e oito pacientes com idade média de 44 anos receberam 68 cursos exclusivamente

TABELA 1

Toxicidade renal com o tratamento com o DDP, em todos os pacientes, em relação ao local e método de administração.

	ARP	nºP (%)	nºC (%)	nºL (%)	nºM (%)	nºS (%)	nºT (%)	
AMBULATÓRIO	0	155 (76,3)	577 (76,2)	33 (5,7)	7 (1,2)	0 (0)	40 (6,9)	p < 0,001
	1	20 (9,8)	72 (9,5)					
	2	23 (10)	99 (13)	31 (17,2)	4 (2,2)	2 (1,1)	37 (20,5)	
	3	5 (3,9)	9 (1,3)					
	total	203	757	64 (8,4)	11 (1,4)	2 (0,2)	77 (10,1)	
INTERNAÇÃO	0	18 (64,2)	42 (61,7)	0 (0)	1 (2,3)	0 (0)	1 (2,3)	N.S.
	1	1 (3,5)	3 (4,4)					
	2	6 (21,4)	18 (26,4)	3 (11,5)	0 (0)	0 (0)	3 (11,5)	
	3	3 (10,7)	5 (7,3)					
	total	28	68	3 (4,4)	1 (1,4)	0 (0)	4 (5,8)	
AMB/INT	0	50 (82)	236 (84)	12 (5)	3 (1,2)	1 (0,4)	16 (6,6)	p < 0,001
	1	2 (3,2)	5 (1,7)					
	2	7 (11,4)	26 (9,2)	9 (20)	3 (6,6)	0 (9)	12 (26,6)	
	3	2 (3,2)	14 (5)					
	total	61	281	21 (7,4)	6 (2,1)	1 (0,3)	28 (10)	
TODOS	SEM	223 (76,3)	855 (77,3)	45 (5,2)	11 (1,3)	1 (0,1)	57 (6,6)	p < 0,0001
	COM	69 (23,7)	251 (22,7)	43 (17,1)	7 (2,7)	2 (0,8)	52 (20,6)	
	total	292	1.106	88 (7,9)	18 (1,6)	3 (0,2)	109 (9,7)	

(ARP: alteração renal prévia; nºP: número de pacientes; nºC: número de cursos; nºL: número de cursos com toxicidade leve; nºM: número de cursos com toxicidade moderada; nºS: número de cursos com toxicidade severa; nºT: total de cursos com tox.)

durante a internação (INT), apresentando uma toxicidade renal de 5,8% (4,4% leve, 1,4% moderada e 0% grave). Dezoito pacientes (64,2%) não apresentavam alteração renal prévia e receberam 42 cursos (61,7%), tendo uma toxicidade renal de 2,3% (0% leve, 2,3% moderada e 0% grave). Com alteração renal prévia, 10 pacientes (35,8%) receberam 26 cursos e apresentaram 11,5% de toxicidade renal (11,5% leve, 0% moderada e 0% grave). (Tabela 1).

Sessenta e um pacientes com idade média de 47 anos receberam 281 cursos a nível ambulatorial/internação e apresentaram uma toxicidade renal de 10% (7,4% leve, 2,1% moderada e 0,3% grave). Cinquenta pacientes (82%) não apresentavam alteração renal prévia e receberam 236 cursos (84%) com uma toxicidade renal de 6,6% (5,0% leve, 1,2% moderada e 0,4% grave). Com alteração renal prévia, 11 pacientes (18%) receberam 45 cursos (16%) e apresentaram 26,6% de toxicidade renal (20% leve, 6,6% moderada e 0% grave) (Tabela 1).

A análise estatística mostra que não existe associação entre o local de tratamento e a toxicidade renal apresentada. Nos grupos AMB e A/I a diferença entre a toxicidade apresentada pelos pacientes com ou sem alteração renal prévia é significativa ($P < 0,001$). No grupo INT, a diferença entre os pacientes com e sem alteração renal prévia mostrou-se sem significado. Este achado pode ser uma decorrência do pequeno número de cursos encontrados neste grupo, porém deve ser observado que continua a tendência de maior toxicidade no grupo com alteração renal prévia.

Comparando-se a toxicidade encontrada para os pacientes sem alteração renal prévia nos grupos AMB, INT e A/I, observa-se que não existe associação entre o local de tratamento e a toxicidade. Comparando-se os pacientes com alteração renal prévia, AMB, INT e A/I, verifica-se também que não existe associação entre o local de tratamento e a toxicidade.

TABELA 2
Grupo de patologia CABEÇA & PESCOÇO – CID 140 a 161.
Toxicidade renal em relação ao local e método de administração

	ARP	n ^o P	(%)	n ^o C	(%)	n ^o L	(%)	n ^o M	(%)	n ^o S	(%)	n ^o T	(%)
AMBULATÓRIO	0	49	(86)	146	(88)	9	(6,1)	1	(0,7)	0	(0)	10	(6,8)
	1	8	(14)	20	(12)								
	2	0	(0)	0	(0)	4	(20,0)	3	(15)	0	(0)	7	(35)
	3	0	(0)	0	(0)								
	total	57			166		13	(7,8)	4	(2,4)	0	(0)	17
INTERNAÇÃO	0	7	(100)	16	(100)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
	1	0	(0)	0	(0)								
	2	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
	3	0	(0)	0	(0)								
	total	7			16	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0
AMB/INT	0	14	(100)	48	(100)	6	(12,5)	1	(2)	1	(2)	8	(16,5)
	1	0	(0)	0	(0)								
	2	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
	3	0	(0)	0	(0)								
	total	14			48		6	(12,5)	1	(2)	1	(2)	8
TODOS	SEM	70	(90)	210	(91)	15	(7,1)	2	(0,9)	1	(0,4)	18	(8,4)
	COM	8	(10)	20	(9)	4	(20)	3	(15)	0	(0)	7	(35)
	total	78		230		19	(8,2)	5	(2,1)	1	(0,4)	25	(10,7)

p < 0,01

ARP: alteração renal prévia; n^oP: número de pacientes; n^oC: número de cursos; n^oL: número de cursos com toxicidade leve; n^oM: número de cursos com toxicidade moderada; n^oS: número de cursos com toxicidade severa; n^oT: total de cursos com toxicidade

Influência da localização do tumor primário: Cabeça e Pescoço

Os 78 pacientes deste grupo receberam 230 cursos e ocorreram 10,7% de toxicidade renal (8,2% leve, 2,1% moderada e 0,4% grave). Setenta pacientes não apresentavam alteração renal prévia e receberam 210 cursos (91%), apresentando 8,4% de toxicidade renal (7,1% leve, 0,9% moderada e 0,4% grave). Com alteração renal prévia, oito pacientes (10%) foram tratados com 20 cursos (9%) e a toxicidade renal foi 35% (20% leve, 15% moderada e 0% grave). A diferença de toxicidade apresentada pelos pacientes de acordo com a alteração renal prévia é significativa (P < 0,01). Quando os pacientes são avaliados por local de tratamento, observa-se que a toxicidade em AMB foi de 10,2%, INT 0% e A/I 16,5%. A toxicidade renal sempre foi maior nos grupos com alteração renal prévia. No grupo de patologias C & P, a alteração renal prévia encontrada é em todos os casos do tipo 1. (Tabela 2).

Genitais

Neste grupo, 151 pacientes receberam 642 cursos e apresentaram uma toxicidade de 8,8% (7,4% leve, 1,1% moderada e 0,3% grave). Noventa e nove pacientes (63,8%) não apresentavam alteração renal prévia e foram tratados com 431 cursos (67,1%), apresentando 3,9% de toxicidade renal (3,2% leve, 0,7% moderada e 0% grave). Com alteração renal prévia, 56 pacientes (36,2%) receberam 211 cursos (32,9%) e mostraram uma toxicidade de 18,9% (16,1% leve, 1,9% moderada e 0,9% grave). A diferença nas toxicidades renais encontradas entre os pacientes com e sem alteração renal prévia é altamente significativa (P < 0,001). Quando estudados por local onde foi realizado o tratamento, observamos que em AMB a toxicidade renal foi de 9,5%, INT 0,0% e A/I 8,8%. Os pacientes com alteração renal prévia apresentam maior toxicidade com a terapêutica. No grupo de pacientes GEN, a alteração renal prévia em sua maioria é do tipo 2 e 3 (Tabela 3).

TABELA 3
Grupo de patologia GENITAIS – CID 179 a 189.
Toxicidade renal em relação ao local e método de administração

	ARP	nºP	(%)	nºC	(%)	nºL	(%)	nºM	(%)	nºS	(%)	nºT	(%)	
AMBULATÓRIO	0	69	(65)	286	(65,8)	11	(3,8)	3	(1)	0	(0)	14	(4,8)	
	1	9	(8,5)	40	(9,2)									
	2	23	(21,7)	99	(22,8)	25	(16,9)	1	(0,6)	2	(1,3)	28	(18,8)	
	3	5	(4,8)	9	(2)									
	total	106		434		36	(8,2)	4	(0,9)	2	(0,4)	42	(9,5)	
INTERNAÇÃO	0	7	(43,7)	18	(46,1)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	
	1	1	(6,2)	3	(7,6)									
	2	5	(31,2)	33	(33,3)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	
	3	3	(18,7)	5	(13)									
	total	16		39		0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	
AMB/INT	0	23	(69,6)	127	(75,1)	3	(2,3)	0	(0)	0	(0)	3	(2,3)	
	1	1	(3)	2	(1,1)									
	2	7	(21,2)	26	(15,3)	9	(21,4)	3	(7,1)	0	(0)	12	(28,5)	
	3	2	(6,2)	14	(8,2)									
	total	33		169		12	(7,1)	3	(1,7)	0	(0)	15	(8,8)	
TODOS	SEM	99	(63,8)	431	(67,1)	14	(3,2)	3	(0,7)	0	(0)	17	(3,9)	p < 0,001
	COM	56	(36,2)	211	(32,9)	34	(16,1)	4	(1,9)	2	(0,9)	40	(18,9)	
	total	155		642		48	(7,4)	7	(1,1)	2	(0,3)	57	(8,8)	

(ARP: alterações renais prévias; nºP): número de pacientes; nºC: número de cursos; nºL: número de cursos com toxicidade leve; nºM: número de cursos com toxicidade moderada; nºS: número de cursos com toxicidade severa; nºT: total de cursos com toxicidade)

Outros

Neste grupo, 59 pacientes receberam 234 cursos e a toxicidade renal foi de 11,5% (8,9% leve, 2,5% moderada e 0% grave). Cinquenta e quatro pacientes (91,5%) não apresentavam alteração renal prévia e receberam 214 cursos (91,4%) e a toxicidade renal foi de 10,2% (7,4% leve, 2,8% moderada e 0% grave). Cinco pacientes (8,5%) com alteração renal prévia receberam 20 cursos (8,6%) e apresentavam 25% de toxicidade renal (25% leve, 0% moderada e 9% grave). A diferença da toxicidade renal encontrada para os pacientes com e sem alteração renal prévia não é significativa, porém deve ser considerado que o número de cursos nos pacientes com alteração renal prévia é muito baixo e que continua a tendência de observar-se maior toxicidade nestes pacientes. Quando estratificados por local de tratamento em AMB, a toxicidade renal foi de

11,4%, ITN 30,7% e A/I 7,7%. Quando agrupados em relação à alteração renal prévia, continuamos a observar a tendência dos pacientes portadores de alteração renal prévia apresentarem maior toxicidade (Tabela 4).

A análise estatística dos resultados mostra que não existe influência da patologia na toxicidade renal pelo tratamento com DDP. Nos pacientes sem alteração renal prévia, observa-se que no grupo GEN a menor toxicidade renal apresentada é significativa ($P < 0,01$) quando comparada com os grupos C & P e OUT. Esta diferença não é notada quando são comparados os pacientes com alteração renal prévia.

Influência da dose por curso na toxicidade renal

Novocentos e cinquenta e oito cursos foram administrados na forma de aplicação única. Com doses variando de 1 a 49mg/m², foram realizados

TABELA 4
Grupo de patologia OUTROS.
Toxicidade renal em relação ao local e método de administração

	ARP	nºP	(%)	nºC	(%)	nºL	(%)	nºM	(%)	nºS	(%)	nºT	(%)	
AMBULATÓRIO	0	37	(92,5)	145	(92,3)	13	(9)	3	(2)	0	(0)	16	(11)	
	1	3	(7,5)	12	(7,7)									
	2	0	(0)	0	(0)	2	(16,6)	0	(0)	0	(0)	2	(16,6)	
	3	0	(0)	0	(0)									
	total	40		157		15	(9,5)	3	(1,9)	0	(0)	18	(11,4)	
INTERNAÇÃO	0	4	(80)	8	(61,5)	0	(0)	1	(12,5)	0	(0)	1	(12,5)	
	1	0	(0)	0	(0)									
	2	1	(20)	5	(38,5)	3	(60)	0	(0)	0	(0)	3	(60)	
	3	0	(0)	0	(0)									
	total	5		13		3	(23)	1	(7,7)	0	(0)	4	(30,7)	
AMB/INT	0	13	(92,8)	61	(95,3)	3	(4,9)	2	(3,2)	0	(0)	5	(8,1)	
	1	1	(7,2)	3	(4,7)									
	2	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	
	3	0	(0)	0	(0)									
	total	14		64		3	(4,6)	2	(3,1)	0	(0)	5	(7,7)	
TODOS	SEM	54	(91,5)	214	(91,4)	16	(7,4)	6	(2,8)	0	(0)	22	(10,2)	
	COM	5	(8,5)	20	(8,6)	5	(25)	0	(0)	0	(0)	5	(25)	N.S.
	total	59		234		21	(8,9)	6	(2,5)	0	(0)	27	(11,5)	

(ARP: alterações renais prévias; nº P: número de pacientes; nº C: número de cursos; nº L: número de cursos com toxicidade leve; nº M: número de cursos com toxicidade moderada; nº S: número de cursos com toxicidade severa; nº T: total de cursos com toxicidade)

362 cursos que apresentaram uma toxicidade renal de 8,2% (6,9% leve, 1,3% moderada e 0% grave). Com doses de 50 a 99mg/m², foram administrados 452 cursos com toxicidade renal de 10,5% (8,6% leve, 1,3% moderada e 0,6% grave). Com doses iguais ou maiores que 100mg/m², foram administrados 144 cursos com toxicidade renal de 11,7% (10,4% leve, 1,3% moderada e 0% grave).

Com aplicação fracionada, foram administrados 148 cursos. Com doses de 1 a 99mg/m², foram realizados 113 cursos com uma toxicidade renal de 7,9% (5,3% leve, 2,6% moderada e 0% grave). Com doses iguais ou maiores que 100mg/m², foram realizados 35 cursos com uma toxicidade renal de 8,5% (5,7% leve, 2,8% moderada e 0% grave) (Tabela 5).

Quando a toxicidade renal é avaliada de acordo com alteração renal prévia, observam-se os seguintes resultados: aplicação única de 1 a 49mg/m²: sem alteração 5,3%, com alteração 18,7%;

aplicação única de 50 a 99mg/m²: sem alteração 6,2%, com alteração 23,2%; aplicação única igual ou maior que 100mg/m²: sem alteração 11,9%, com alteração 10%; aplicação fracionada de 1 a 99mg/m²: sem alteração 1,2%, com alteração 23,5%; aplicação fracionada igual ou maior que 100mg/m²: sem alteração 12,4%, com alteração 0%.

A análise estatística destes resultados mostra que não existe associação entre as doses administradas e a toxicidade renal. Quando as doses são avaliadas de acordo com a alteração renal prévia, observa-se que as diferenças são significativas nos grupos de aplicação única de 1 a 49mg/m² e de 50 a 99mg/m² e aplicação fracionada de 1 a 99mg/m² (P < 0,001). Nos grupos em que a aplicação única e aplicação fracionada foram iguais ou maiores que 100mg/m², as diferenças não são significativas. Quando os cursos dos pacientes sem alteração renal prévia são analisados, observamos que os grupos aplicação

TABELA 5
Toxicidade apresentada por curso em relação à dose administrada, em todas as patologias

	ARP	n°C (%)	n°L (%)	n°M (%)	n°S (%)	n°T (%)	
APLIC. ÚNICA de 1-49mg/m ²	SEM	282 (77,9)	11 (3,9)	4 (1,4)	0 (0)	15 (5,3)	p < 0,001
	COM	80 (22,1)	14 (17,5)	1 (1,2)	0 (0)	15 (18,7)	
	total	362	25 (6,9)	5 (1,3)	0 (0)	30 (8,2)	
APLIC. ÚNICA de 50-99mg/m ²	SEM	336 (74,3)	17 (5)	3 (0,9)	1 (0,3)	21 (6,2)	p < 0,001
	COM	116 (25,7)	22 (18,9)	3 (2,6)	2 (1,7)	27 (23,2)	
	total	452	39 (8,6)	6 (1,3)	3 (0,6)	48 (10,5)	
APLIC. ÚNICA de 100 ou + mg/m ²	SEM	134 (93)	14 (10,4)	2 (1,5)	0 (0)	16 (11,9)	N.S.
	COM	10 (7)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	1 (10)	
	total	144	15 (10,4)	2 (1,3)	0 (0)	17 (11,7)	
APLIC. FRAC. de 1-99mg/m ²	SEM	79 (69,9)	1 (1,2)	0 (0)	0 (0)	1 (1,2)	p < 0,001
	COM	34 (30,1)	5 (14,7)	3 (8,8)	0 (0)	8 (23,5)	
	total	113	6 (5,3)	3 (2,6)	0 (0)	9 (7,9)	
APLIC. FRAC. de 100 ou + mg/m ²	SEM	24	2 (8,3)	1 (4,1)	0 (0)	3 (12,4)	N.S.
	COM	11	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	total	35	2 (5,7)	1 (2,8)	0 (0)	3 (8,5)	

(ARP: alterações renais prévias; n°C: número de cursos; n°L: número de cursos com toxicidade leve; n°M: número de cursos com toxicidade moderada; n°S: número de cursos com toxicidade severa; n°T: total de cursos com toxicidade)

única de 1 a 49mg/m² e de 50 a 99mg/m² e aplicação fracionada de 1 a 99mg/m² não apresentam diferenças significantes entre si, bem como os grupos em que a aplicação única e aplicação fracionada foram iguais ou maiores que 100mg/m² também não apresentam diferenças entre si. Porém, quando os grupos aplicação única 1 a 49mg/m² e 50 a 99mg/m² e aplicação fracionada 1 a 99mg/m² são comparados com os grupos em que a aplicação única e aplicação fracionada foram iguais ou maiores que 100mg/m² observa-se uma diferença significativa (P < 0,01). Quando os cursos realizados em pacientes com alteração renal prévia são analisados entre si, não se observa qualquer diferença estatisticamente significativa.

Influência da dose cumulativa

Cento e cinquenta e três pacientes receberam uma dose cumulativa de DDP de 1 a 200mg/m²,

com uma dose média por paciente de 131mg/m², média de 2,4 cursos por pacientes. A toxicidade renal foi de 8,4%. Cento e oito pacientes (70,5%) não apresentavam alteração renal prévia e receberam 267 cursos (68,5%), com uma dose média por paciente de 129,5mg/m², de 2,7 cursos por paciente, apresentando uma toxicidade renal de 6,4%. Quarenta e cinco pacientes (29,5%) apresentavam alteração renal prévia e receberam 123 cursos (31,0%), com uma dose média por pacientes de 135mg/m², média de 2,5 cursos por paciente, apresentando uma toxicidade renal de 13,33%.

Cento e três pacientes receberam dose cumulativa de DDP de 201 a 400mg/m², com uma dose média por paciente de 267,6mg/m², média de 4,2 cursos por pacientes, e apresentando uma toxicidade renal de 8,4%. Oitenta e seis pacientes (83,4%) não apresentavam alteração renal prévia e receberam 369 cursos (84,0%), com uma dose média de 263,7mg/m², média de 4,1 cursos por

TABELA 6
Toxicidade renal apresentada com a administração do DDP em relação à dose cumulativa

	ARP	nºP (%)	nºC (%)	MC/P	DM/P	nºL (%)	nºM (%)	nºS (%)	nºTC (%)	nºTP (%)
DDP 1-200mg/m ²	SEM	108 (70,5)	267 (68,5)	2,4	129,5	10 (3,7)	7 (2,6)	0 (0)	17 (6,3)	6,9 (6,4)
	COM	45 (29,5)	123 (31,5)	2,7	136	12 (9,7)	3 (2,4)	1 (0,8)	16 (12,9)	5,9 (13,3) N.S.
total		153	390	2,5	131	22 (5,6)	10 (2,5)	1 (0,2)	33 (8,3)	12,8 (8,4)
DDP 201-400mg/m ²	SEM	86 (83,4)	369 (84)	4,2	263,7	15 (4)	2 (0,5)	1 (0,2)	18 (4,7)	4,2 (4,8)
	COM	17 (16,6)	70 (16)	4,1	285,5	15 (21)	3 (4,2)	1 (1,4)	19 (26,6)	4,6 (27,1) p < 0,02
total		103	439	4,2	267,6	30 (6,8)	5 (1,1)	2 (0,4)	37 (8,3)	8,8 (8,4)
DDP > 400mg/m ²	SEM	29 (80,5)	219 (79)	7,5	615	19 (8,6)	2 (0,9)	0 (0)	21 (9,5)	2,8 (9,5)
	COM	7 (19,5)	58 (21)	8,2	552	13 (22,4)	1 (1,7)	0 (0)	14 (24,1)	1,7 (24,1) N.S.
total		36	277	7,6	602	32 (11,5)	3 (1,0)	0 (0)	35 (12,5)	4,5 (12,6)

(ARP: alteração renal prévia; nºP: número de pacientes; nºC: número de cursos; MC/P: média de cursos por paciente; DM/P: dose média por paciente; nºL: número de cursos com toxicidade leve; nºM: número de cursos com toxicidade moderada; nºS: número de cursos com toxicidade severa; nºTC: total de cursos com toxicidade; nºTP: total de pacientes com toxicidade)

paciente, e mostrando uma toxicidade renal de 4,8%. Dezesete pacientes (16,6%) tinham alteração renal prévia e receberam 70 cursos (16%), com uma média por paciente de 285,5mg/m², 4,2 cursos por paciente, e apresentando uma toxicidade renal de 27,1%.

Com dose cumulativa superior a 400mg/m², foram tratados 36 pacientes, com uma dose média por paciente de 602mg/m², 7,6 cursos por paciente, e apresentaram uma toxicidade renal de 12,6%. Vinte e nove pacientes (80,5%) não apresentavam alteração renal prévia e receberam 219 cursos (79,0%), com uma dose média por paciente de 615mg/m², 7,5 cursos por paciente, e toxicidade renal de 9,5%. Sete pacientes (19,5%) apresentavam alteração renal prévia e receberam 58 cursos (21%), com uma dose média por paciente de 552mg/m², 8,2 cursos por paciente, e mostrando uma toxicidade renal de 24,1% (Tabela 6).

A avaliação estatística destes resultados mostra que não existe associação entre as doses cumulativas e a toxicidade renal. Quando a avaliação é feita exclusivamente nos pacientes sem alteração renal prévia, observa-se que a dose cumulativa também não tem associação com a toxicidade renal. Isto também é observado quando os pacientes com alteração renal prévia são comparados entre si. No grupo com dose cumulativa de 1 a 200mg/m², observa-se que as diferenças entre toxicidade renal encontrada nos pacientes sem e com alteração renal prévia não são estatisticamente significantes. No grupo de pacientes com dose cumulativa de 201 a 400mg/m²,

a diferença encontrada entre pacientes sem e com alteração prévia é estatisticamente significativa (P < 0,02). No grupo de pacientes com dose superior a 400mg/m², a diferença entre os pacientes sem e com alteração renal prévia não é estatisticamente significativa, porém deve ser observado que o número de pacientes é pequeno.

Drogas associadas

O DDP sempre foi utilizado em associação com outras drogas antineoplásicas. As mais utilizadas foram a Bleomicina (50,6%), Adriamicina (25,7%), Vincristina (19,1%), Mitomicina-C (18,4%); Vinblastina (12,6%) e VP-16 (10,2%). Quando os pacientes são estudados por local de aplicação, observa-se que as drogas utilizadas em associação estão distribuídas de maneira equilibrada nos três grupos (Tabela 7).

DISCUSSÃO

A nefrotoxicidade encontrada nos estudos clínicos com DDP foi o fator mais importante na limitação da dose. Nos estudos fase 1, em que o DDP foi administrado em uma variedade de doses e esquemas sem hidratação prévia e diurese forçada, a incidência de toxicidade renal em 298 pacientes, mensurada através da determinação da uréia e creatinina séricas acima dos limites normais, variou de 26 a 36%. Na maioria dos casos, a toxicidade renal foi reversível. Em alguns estudos com doses elevadas a toxicidade chegou a 100%. A dose ótima e esquema de administra-

TABELA 7
Relação das drogas utilizadas em associação com DDP

	Todos	(%)	Amb	(%)	Int	(%)	A/I	(%)
BLEO	148	(50,6)	125	(61,5)	15	(53,5)	38	(62,2)
ADR	81	(27,7)	55	(27)	5	(17,8)	21	(34,4)
VCR	56	(19,1)	44	(21,6)	3	(10,7)	9	(14,7)
MTC	54	(18,4)	45	(22,1)	3	(10,7)	6	(9,8)
VLB	37	(12,6)	17	(8,3)	7	(25)	13	(21,3)
VP-16	30	(10,2)	19	(9,3)	3	(10,7)	8	(13,1)
CTX	24	(8,2)	15	(7,3)	2	(7,1)	7	(11,4)
MTX	20	(6,8)	17	(8,3)	0	(0)	3	(4,9)
5-FU	18	(6,1)	8	(3,9)	5	(17,8)	5	(8,1)
TMX	2	(0,6)	1	(0,4)	0	(0)	1	(1,6)
CLO	1	(0,3)	0	(0)	1	(3,5)	0	(0)
L-PAM	1	(0,3)	0	(0)	1	(3,5)	0	(0)
PDN	1	(0,3)	1	(0,4)	0	(0)	0	(0)
TOTAL	292		203		28		61	

(todos: todos os pacientes tratados; Amb: pacientes tratados exclusivamente em AMB; Int: pacientes tratados apenas em INT; A/I: pacientes tratados em AMB e INT; BLEO: bleomicina; ADR: adriamicina; VCR: vincristina; MTC: mitomicina C; VLB: vimblastina; VP-16: etoposide; CTX: ciclofosfamida; MTX: methotrexate; 5-FU: 5-fluorouracil; TMX: tamoxifen; CLO: clorambucil; L-PAM: L-fenilalanina mostarda; PDN: prednisona)

ção obtidos desses estudos foram de 15 a 20mg/m², como dose única. Em estudos fase 2, usando estas doses e esquemas, a incidência de nefrotoxicidade em 98 pacientes foi de 32%^{9, 10}. As alterações histopatológicas do parênquima renal consistem de necrose tubular focal com formação de cilindros nos túbulos contorcidos distais. Após a administração de DDP no homem, os níveis plasmáticos de platina filtrável diminuem exponencialmente com meia-vida inicial de 30 minutos e meia-vida terminal de 48 minutos. A nefrotoxicidade pode estar na dependência da concentração de DDP dentro dos túbulos. A demonstração de que a hidratação e diurese poderiam melhorar a nefrotoxicidade, e às vezes preveni-la, permitiu o uso de doses maiores com segurança. Em vários estudos a toxicidade encontrada foi menor que 5%. O manitol aumenta a concentração plasmática de platina livre mas diminui a média de excreção. A diminuição da exposição do túbulo renal à platina livre (não-ligada) pode ser responsável pelo efeito protetor do manitol. Estudos randomizados demonstraram a redução da nefrotoxicidade quando a diurese com manitol é comparada com a hidratação isolada^{3, 4, 9-21}.

A maioria dos autores indica que a "nefrotoxicidade" representa uma significativa deterioração na função renal, determinando elevação da uréia e/ou creatinina séricas ou significativa diminuição do **clearance** da creatinina quando comparados com determinações pré-tratamento¹⁰. Em pacientes gravemente enfermos, como os portadores de neoplasias malignas, vários fatores outros, que não a terapêutica antiblástica com DDP, podem causar alterações da uréia

e/ou creatinina séricas, como o estado nutricional, anemia, massa muscular etc. O **clearance** da creatinina é o método mais fiel para avaliação da função renal²², porém apresenta vários inconvenientes (rigorosa técnica de coleta de 24 horas do volume urinário, custo do exame etc.) que restringem a sua utilização de rotina. A maioria dos estudos sobre a nefrotoxicidade do DDP utiliza apenas as determinações de uréia e/ou creatinina séricas como avaliação do grau de toxicidade. A graduação da severidade da toxicidade renal em leve, moderada e severa é utilizada por vários autores e com parâmetros semelhantes ao deste estudo^{9, 10}. Em nossa instituição, o limite normal superior da creatinina sérica é de 1,5mg/100ml, e este valor já é considerado como nefrotoxicidade leve em nosso estudo. Desta forma, procuramos não subestimar a toxicidade renal pelo DPP e, portanto, provavelmente os episódios de toxicidade leve registrados são superiores aos realmente ocorridos.

No esquema de administração do DDP utilizado neste estudo, a furosemida não é usada como diurético, pois vários trabalhos demonstraram que não dá diferenças entre ela e o manitol na capacidade de proteger o rim da nefrotoxicidade¹¹.

A possibilidade de serem administradas grandes doses com tolerável toxicidade e associada à sua ampla atividade antitumoral tornou o uso do DDP muito freqüente na Oncologia Clínica. O esquema de hidratação prévia e infusão por várias horas obriga a internação com conseqüente elevação dos custos, efeitos psicológicos negativos, risco de adquirir infecção hospitalar e dificuldade de manter os esquemas programados por falta de leitos. Tornou-se óbvia a necessidade de buscar esquemas que possibilitassem a utilização ambulatorial com a mesma segurança clínica. Vários esquemas foram desenvolvidos e demonstraram baixos índices de toxicidade renal, permitindo o tratamento em consultórios ou setores ambulatoriais de hospitais⁸⁻¹⁰.

A incidência de 9,7% de nefrotoxicidade nos 1.106 cursos com DDP, sendo apenas 1,8% moderada e grave, está dentro dos limites aceitáveis. Não foram demonstradas diferenças na toxicidade renal entre os grupos que receberam diferentes métodos de administração do DDP, indicando que o método de administração ambulatorial sem hidratação prévia é aceitável para o uso clínico (1,6 de toxicidade moderada e grave). Em nenhum paciente ocorreu toxicidade renal irreversível ou morte pelo uso do DDP. A maioria da toxicidade encontrada foi de grau leve. O fator determinante da incidência de maior nefro-

toxicidade pelo DDP, independente do método de administração da droga, foi a presença de alterações renais prévias no início do tratamento.

O local da doença primária não tem relação com a incidência de nefrotoxicidade pelo DDP. Nos grupos de patologias, a presença de alterações renais prévias é o fator determinante de maior toxicidade. Os pacientes do grupo C & P apresentam alterações renais prévias de origem nutricional secundárias à dificuldade de ingestão pela dor e/ou trânsito. As alterações renais prévias do grupo GEN são em consequência da ação direta do tumor e/ou metástases sobre o aparelho urinário associada a alterações nutricionais pelo efeito sistêmico da neoplasia. No grupo GEN sem alterações renais prévias, a toxicidade renal observada é menor que nos outros grupos e estatisticamente significativa. Este achado pode decorrer das doses relativamente baixas de DDP ($50\text{mg}/\text{m}^2$) utilizadas nos esquemas para tratamento das neoplasias de cérvix uterina e ovário, enquanto os esquemas de C & P utilizam doses de 100 a $120\text{mg}/\text{m}^2$ por curso.

Os primeiros estudos clínicos com DDP mostraram que a toxicidade era proporcional à dose administrada e que o seu fracionamento trazia uma melhora. Com uso de hidratação e diurese forçada foi possível a administração de altas doses sem aumento da toxicidade^{1-4,9,10}. Não foi observada influência das doses de DDP administradas por cursos, da aplicação única ou fracionada na toxicidade renal quando comparados os resultados. O fator predisponente de maior nefrotoxicidade é a presença de alterações renais prévias. Os pacientes sem alterações renais prévias que receberam doses iguais ou superiores a $100\text{mg}/\text{m}^2$ apresentaram maior toxicidade renal quando comparados com os outros pacientes, também sem alterações renais prévias, que receberam doses menores.

Avaliações histopatológicas mostraram que em alguns pacientes as lesões renais produzidas pelo DDP permaneciam por longos períodos ou eram irreversíveis. Portanto, o risco do aparecimento da toxicidade com o uso da droga aumentaria proporcionalmente à dose cumulativa^{12,15-19}. Em nosso estudo não se verificou associação entre as doses cumulativas e a toxicidade renal. A existência de alterações renais prévias não aumenta a toxicidade nas doses cumulativas até $200\text{mg}/\text{m}^2$, porém, com doses cumulativas de 201 a $400\text{mg}/\text{m}^2$, a maior toxicidade é significativa. Acima de $400\text{mg}/\text{m}^2$ existe uma tendência de maior toxicidade para os pacientes com alterações renais prévias, porém o número de pacientes é pequeno e estatisticamente não é signifi-

cativo. Parece que os pacientes com alterações renais prévias têm um risco definido de apresentarem maior toxicidade renal com doses cumulativas de DDP superiores a $200\text{mg}/\text{m}^2$.

Várias drogas, como a Gentamicina e Cefalotina, utilizadas em associações com DDP, podem causar aumento da nefrotoxicidade²³⁻²⁵. Alguns pacientes receberam antibióticos concomitantemente com o DDP para tratamento de sepsis, porém este aspecto não foi avaliado no presente estudo. É descrito aumento da toxicidade pulmonar causada pela Bleomicina com o uso concomitante do DDP^{26,27}; entretanto não foi observado nenhum episódio deste tipo entre os pacientes estudados. Em todos os pacientes o DDP foi usado em combinação com outras drogas antineoplásicas. As drogas utilizadas em associação com o DDP estão distribuídas de maneira equilibrada nos grupos de acordo com o método de administração (AMB, INT, A/I).

CONCLUSÕES

O método de administração do DDP, sem hidratação prévia, em regime ambulatorial é seguro e com toxicidade clinicamente aceitável.

Método de administração, localização do tumor primário, dose por curso, aplicação única ou fracionada e doses cumulativas não têm influência no aparecimento de maior toxicidade renal. O estudo sugere que doses de DDP iguais ou superiores a $100\text{mg}/\text{m}^2$ em pacientes sem alterações renais prévias podem causar uma toxicidade renal superior à observada em doses menores. Nos pacientes com alteração prévia existe risco de desenvolver maior toxicidade renal com doses cumulativas superiores a $200\text{mg}/\text{m}^2$.

O mais importante fator predisponente no aparecimento de maior toxicidade renal é a presença de alterações renais prévias ao tratamento. Nestes pacientes está indicado melhorar as condições renais antes de iniciar a terapêutica com DDP, sendo uma exceção os pacientes com alterações renais resultantes de obstrução do trato urinário por um tumor sensível ao DDP.

SUMMARY

Two hundred and ninety two patients were treated with 1,106 courses of Cisplatinum (DDP) with nephrotoxicity of 9.7% (7.9% mild, 1.6% moderate and 0.2% severe). Two hundred and three patients (757 courses) were treated in an outpatient regimen and the DDP was

given without previous hydration and in a three-hour infusion schedule. The renal toxicity observed in this group was 10.1% (8.4% mild, 1.4% moderate and 0.2% severe). All patients were studied according to the presence of previous renal function abnormalities, methods of drug administration, primary tumor sites, dosage per course, schedule of DDP administration and cumulative doses. The presence of previous renal function abnormalities was found to be the most important factor in developing nephrotoxicity with the use of DDP ($P < 0.0001$). No relationship was found between nephrotoxicity and the method of DDP administration, primary tumor sites, dosis given per courses, schedule of administration and cumulative doses. The administration of DDP on an outpatient regimen with no previous hydration is safe and with acceptable renal toxicity.

UNITERMS: cisplatinum, nephrotoxicity, chemotherapy, antineoplastic therapy

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rosenberg B: Fundamental studies with cisplatin. *Cancer* 1985, 55: 2303-2316.
- Rosenberg B: Cisplatin: Its history and possible mechanisms of action, in Prestayko AW, Crooke ST, Carter SK (eds) — Cisplatin: current and new developments. New York, Academic Press, 1980, 9-20.
- Cvitkovic E, Spaulding J, Bethune V, Martin J, Withmore WF. Improvement of cis-dichlorodiammineplatinum (NCS 119875): Therapeutic index in an animal model. *Cancer* 1977, 39: 1357-1361.
- Hayes DM, Cvitkovic E, Golbery RB, Scheiner E, Helson L, Krakoff I: High dose cis-platinum diammine dichloride. *Cancer* 1977 39: 1372-1381.
- Fleiss JL: Statistical methods for rates and proportions. New York, Wiley 1974.
- Maxwell AE: Analisis estadístico de dados qualitativos. Mexico, Uthea, 1966.
- Kimball AW: Short cut formulas for the exact partition of chi-square in contingency tables. *Biometrics* 1954, 10: 452-458.
- Vogl SE, Zaravinos T, Kaplan BH: Toxicity of cis-diamminedichloroplatinum II given in a two-hour outpatient regimen of diureses and hydration. *Cancer* 1980, 45: 11-15.
- Prestayko AW, D'Aust JC, Issel BF, Crooke ST: Cisplatin (cis-diamminedichloroplatinum II). *Cancer Treat Rev* 1979, 6: 17-39.
- Comis RL: Cisplatin nephrotoxicity: the effect of dose, schedule and hydration scheme, in Prestayko AW, Crooke ST, Carter SK (eds): Cisplatin: current status and new developments. New York, Academic Press, 1980, 485-493.
- Weiner MN, Jacobs C: Mechanism of cisplatin nephrotoxicity. *Federation Proc*, 1983, 42: 2974-2978.
- Doboyan DC, Levi J, Jacobs C, Kosek J, Weiner MN: Mechanism of cisplatin nephrotoxicity: II. Morphologic observation. *J. Pharmacol Exp Ther* 1980, 213: 551-556.
- Hardaker Jr. WT, Stone RA, McCok R: Platinum nephrotoxicity. *Cancer* 1974, 34: 1030-1032.
- Ward JM, Grabin ME, Leroy AF, Youg DM: Modification of the renal toxicity of cis-dichlorodiammineplatinum (II) with furosemide in male F 344 rats. *Cancer treat Rep* 1977, 6: 375-379.
- Stark JJ, Howell SB: Nephrotoxicity of cis-platinum (II) dichlorodiammine. *Clin Pharmacol Ther* 1978, 23: 461-466.
- Madias NE, Harrington JT: Platinum nephrotoxicity. *Am. J. Med* 1978, 65: 307-314.
- Von Hoff DD, Schilsky R, Reichert CM, Reddick RL, Rosencweig M, Youg RC et al: Toxic effects of cis-dichlorodiammineplatinum (II) in man. *Cancer Treat Rep* 1979, 63: 1527-1531.
- Krakoff IH: Nephrotoxicity of cis-dichlorodiammineplatinum (II) *Cancer Treat Rep* 1979, 63: 1523-1525.
- Dentino M, Luft FC, Moo MY, Williams SD, Einhorn LH: Long term effect of cis-diamminedichloride platinum (CDDP) renal function and structure in man. *Cancer*, 1978, 41: 1274:1281.
- Blachley JD, Hill JB: Renal and electrolyte disturbance associated with cisplatin. *Ann Inter Med* 1981, 95: 628-632.
- Frick GA, Ballentine R, Driever CW, Kramer G: Renal excretion kinetics of high — dose cis-dichlorodiammineplatinum (II) administered with hydration and mannitol diuresis. *Cancer Treat Rep* 1979, 63: 13-16.
- Jones BR, Bhalla RB, Mladek J, Kaley RN, Gralla RJ, Alcock NW, et al: Comparison of methods of evaluating nephrotoxicity of cis-platinum. *Clin Pharmacol Ther* 1980, 27: 557-562.
- Salem PA, Jabboury KW, Khalil MF: Severe nephrotoxicity: a probable complication of cis-dichlorodiammineplatinum (II) and cephalothin-gentamicin therapy *Oncology* 1982, 39: 31-32.
- Gonzales-Vitale JC, Hayes DM, Cvitkovic E, Sternberg SS: Acute renal failure after cis-dichlorodiammineplatinum (II) and gentamicin-cephalothin therapies. *Cancer Treat Rep* 1978, 62: 693-698.
- Porter GA, Bennet WM. Nephrotoxic acute renal failure due to common drugs. *Am. J. Physiol* 1981, 241: 1-8.
- Van Barneveld PWV, Sleifer DT, Van Der Mark TW, Mulder NH, Donker AJM, Meijer S, et al: Influence of platinum-induced renal toxicity on Bleomycin induced pulmonary toxicity in patients with disseminated testicular carcinoma *Oncology* 1984, 41: 4-7.
- Bennet WN, Pastore L, Houghton DC. Fatal pulmonary Bleomycin toxicity in cisplatin-induced acute renal failure. *Cancer Treat Rep* 1980, 64: 921-924.