

Avaliação da função renal de cães sob dois protocolos para administração da cisplatina¹

Marcos Russomano Martins²
Carlos Roberto Daleck³
Marileda Bonafim Carvalho³
Eraldo Barbosa Calado²
Liane Ziliotto⁴
Manoel Marcelo da Silva Francisco⁴

Martins MR, Daleck CR, Carvalho MB, Calado EB, Ziliotto L, Francisco MMS. Avaliação da função renal de cães sob dois protocolos para administração da cisplatina. Acta Cir Bras [serial online] 2003 Jul-Ago;18(4). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/acb>.

RESUMO – Objetivo: Avaliar a função renal de cães saudáveis, sob dois protocolos para administração de cisplatina. **Métodos:** Todos os animais foram submetidos a três sessões de quimioterapia com cisplatina (60mg/m², iv) a intervalos de 21 dias. Foi realizada fluidoterapia com solução de cloreto de sódio a 0,9%, (25mL/kg/hora,iv), durante duas horas e, após administração de cisplatina, por mais uma hora. Os animais do grupo 2 receberam furosemida (2mg/kg, iv) 20 minutos antes da administração da cisplatina. A avaliação da função renal foi feita por exame clínico, urinálise, concentrações séricas de uréia e creatinina, *clearance* de creatinina, excreção fracionada de sódio e de potássio e razão proteína: creatinina urinária. As avaliações foram feitas imediatamente antes e 1, 2, 5, e 21 dias após cada uma das três sessões de quimioterapia. **Resultados:** Mantiveram-se dentro da normalidade, não sendo detectados sinais de lesões ou insuficiência renal. Os animais que não receberam furosemida sofreram aumento gradativo nas concentrações séricas de creatinina e diminuição no *clearance* da mesma. **Conclusão:** O regime de fluidoterapia empregado mostra ser efetivo em minimizar a ação nefrotóxica da cisplatina e benefício adicional importante é obtido pela administração de furosemida.

DESCRITORES – Quimioterapia. Cisplatina. Cães. Função renal.

Introdução

A cisplatina é um composto inorgânico de metal pesado, efetivo para o tratamento adjuvante de osteossarcoma, carcinoma de células escamosas, tumores da bexiga, dos testículos e mesoteliomas¹.

Os principais efeitos tóxicos causados pela cisplatina são a nefrotoxicidade, náuseas, vômitos, ototoxici-

dade, alopecia, reações semelhantes à anafilaxia e neurotoxicidade¹.

A cisplatina é a droga citotóxica mais nefrotóxica utilizada no tratamento de neoplasias em cães. Cerca de 80 a 90% dela é eliminada na urina em 48 horas, sendo livremente filtrada pelo glomérulo devido ao seu baixo peso molecular².

-
1. Resumo de Tese de Mestrado do Curso de Pós-Graduação em Cirurgia Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP – Campus de Jaboticabal.
 2. Doutorando em Cirurgia Veterinária da FCAV-UNESP – Campus de Jaboticabal.
 3. Professor do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária da FCAV-UNESP – Campus de Jaboticabal.
 4. Mestre em Cirurgia Veterinária pela Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP – Campus de Jaboticabal.

Segundo Hardie e col. (1991)³, algumas medidas podem ser úteis para minimizar a nefrotoxicidade da cisplatina, incluindo uso de doses menores, administração intravenosa de fluidos antes e após a quimioterapia, infusão de cisplatina por mais de seis horas, além da administração de diuréticos osmóticos.

O objetivo principal deste experimento foi avaliar a função renal de cães machos, clinicamente saudáveis, submetidos a três sessões de quimioterapia com cisplatina na dose de 60mg/m², por via intravenosa, a intervalos de 21 dias, sob fluidoterapia de 3 horas na dosagem de 25mL/kg/hora, com ou sem administração prévia de furosemida.

Métodos

Foram utilizados 12 cães, machos, sem raça definida, adultos, com peso compreendido entre 10 e 16kg, clinicamente saudáveis, fornecidos pelo Hospital Veterinário da FCAV-Jaboticabal. Os animais foram clinicamente avaliados, submetidos a vacinações e vermifugações, mantidos em canis individuais e receberam ração comercial adequada à espécie e água *ad libitum*, durante a realização do experimento. Os cães foram divididos em dois grupos denominados grupo 1 (sem furosemida) e grupo 2 (com furosemida).

Todos os animais foram submetidos a três sessões de quimioterapia, realizadas a intervalos de 21 dias. Para cada sessão de tratamento foi canulada a veia cefálica com cateter n° 20 para realização da fluidoterapia com solução cloreto de sódio a 0,9% na dose de 25mL/kg/h, por 2 horas, utilizando-se bomba de infusão. Foi aplicado cloridrato de metoclopramida na dose de 0,5mg/kg, iv, 15 minutos antes da administração da cisplatina. A dose de cisplatina foi de 60mg/m² (i.v), diluída em solução de cloreto de sódio a 0,9% (5mL/Kg) e administrada, por bomba de infusão, em 20 minutos. A fluidoterapia foi, então, continuada por mais uma hora. Nos animais do grupo 2, realizou-se o mesmo procedimento descrito acima, acrescentando a furosemida na dose de 2mg/kg, i.v., 20 minutos antes da administração da cisplatina.

Avaliações da função renal foram feitas por exame clínico, urinálise, concentração sérica de uréia e creatinina e mensuração de *clearance* de creatinina, excreção fracionada de sódio e de potássio e razão proteína: creatinina urinária, nos dias 0, 1, 2, 5 e 21 de cada sessão de quimioterapia, para ambos os grupos.

As determinações do *clearance* de creatinina e das excreções fracionadas foram realizadas por meio da técnica de dois períodos, subseqüentes, de 20 minutos⁴. As dosagens de creatinina foram feitas por

método que utiliza o princípio da reação com solução de picrato em meio alcalino. As concentrações de sódio e de potássio foram determinadas por sistema de eletrodos íon-seletivos.

Para análise dos resultados, foi empregada Análise de Variância com medidas repetidas com dois fatores entre os animais (Fator A – terapia em dois níveis e Fator B – sessões em 3 níveis) e um fator dentro dos animais (Fator C – tempo ou momentos de avaliações em 5 níveis), com seis animais dentro de cada combinação (terapia X sessão). Tendo havido significância para os fatores principais e nas interações, foi aplicado o teste de Tukey⁵.

Resultados

Manifestações clínicas

Após a quimioterapia, todos os animais tiveram 5 a 7 episódios de vômitos, tendo como período crítico as primeiras oito horas e apenas um episódio de vômito durante a infusão de cisplatina. Quanto ao apetite, micção ou defecação não foram observadas alterações.

Urinálise

As urinálises não revelaram qualquer alteração indicativa de lesão ou alteração funcional dos rins. Todos os parâmetros físicos, químicos ou sedimentoscópicos das urinálises variaram discretamente, dentro do padrão de normalidade, para cada um dos animais de ambos os grupos estudados.

Concentrações séricas de uréia e creatinina

A uréia sérica manteve-se dentro dos padrões de normalidade, em ambos os grupos, ao longo de todo o período de estudo, não tendo havido diferença significativa entre as médias analisadas. As médias e desvios padrões obtidos, estão representadas na Figura 1. As concentrações séricas de creatinina, cujas médias e desvios padrões encontram-se representadas na Figura 1, não sofreram alterações significativas nos animais do grupo que recebeu a aplicação prévia de furosemida. Contudo, como demonstrado na Tabela 1, a comparação da média geral de cada sessão de quimioterapia, dentro de cada grupo, revelou alteração nos animais que não receberam a furosemida. Neste grupo, ao longo dos 63 dias de estudo, as concentrações séricas de creatinina, embora tenham se mantido dentro da normalidade, sofreram aumento gradativo. A média geral da primeira sessão diferiu significativamente (P=0,0339) da média geral da terceira sessão.

Clearance de creatinina

A taxa de filtração glomerular foi estimada pelo *clearance* de creatinina, cujas médias e desvios padrões estão representadas na Figura 1. As médias obtidas para cada avaliação, dentro de cada grupo, não diferiram significativamente entre si e se mantiveram dentro do padrão normal de variação. Entretanto, a comparação

da média geral de cada sessão de quimioterapia, dentro de cada grupo, pelo teste de Tukey, mostrou variação significativa para os animais que não receberam furosemida. Neste grupo, o *clearance* de creatinina sofreu discreta diminuição gradativa que resultou em diferença significativa (P=0,0276) entre a média geral da primeira sessão e a média geral da terceira sessão (Tabela 1).

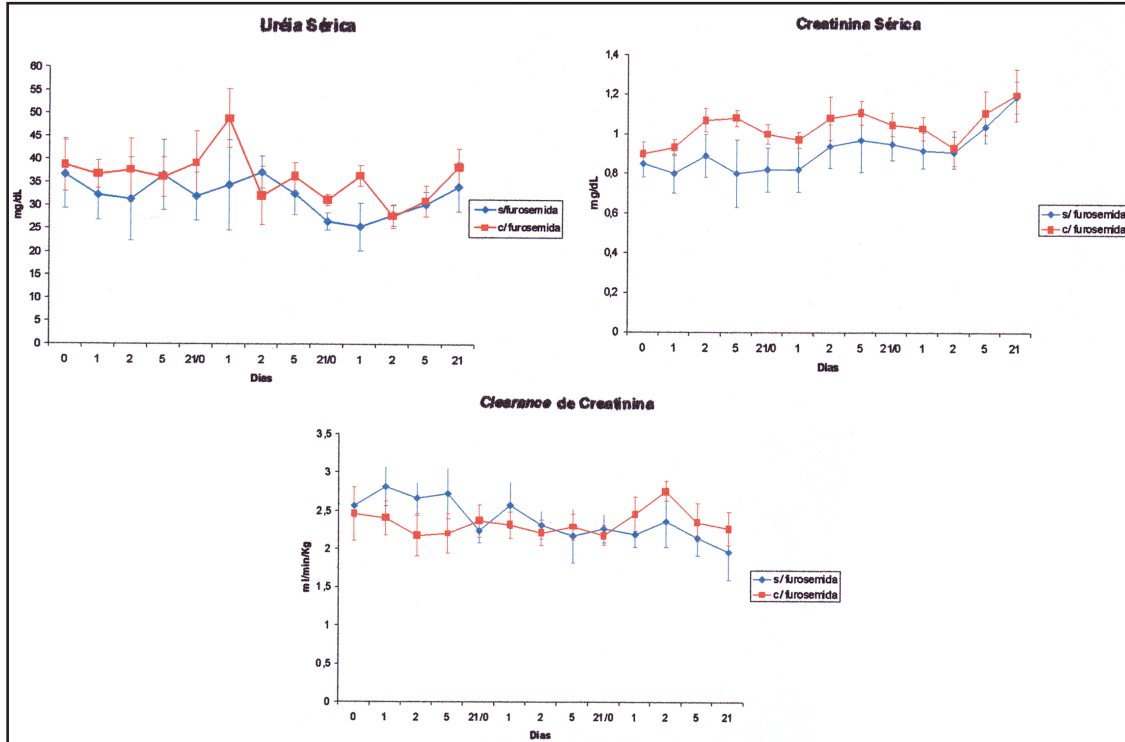


FIGURA 1 - Médias ± Erro Padrão de indicadores de função renal de cães tratados com Cisplatina - 60mg/m² i.v, em 3 sessões , uma a cada 21 dias, sob fluidoterapia – 25mL/kg/hora de solução de cloreto de sódio, i.v, por 2 horas antes e 1 hora após a quimioterapia, sem ou com administração prévia de Furosemida – 2mg/kg, i.v, 20 minutos antes do início da quimioterapia. As avaliações foram feitas imediatamente antes (0) e 1,2,5 e 21 dias após cada uma das três sessões de quimioterapia.

TABELA 1 – Resultados do teste de Tukey para o fator sessão, dentro de cada grupo, para as variáveis creatinina sérica e *clearance* de creatinina de cães tratados com Cisplatina¹ em três sessões sob fluidoterapia, sem (grupo 1) ou com (grupo 2) administração prévia de furosemida².

Sessão de Quimioterapia	Creatinina sérica (mg/dL)		Clearance de creatinina (mL/min/kg)	
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1	Grupo 2
1	0,83 a *	1,00	2,60 a	2,32
2	0,90 ab	1,04	2,31 ab	2,27
3	1,00 b	1,06	2,19 b	2,40
Teste de Tukey	P=0,0339	NS	P=0,0276	NS

* Médias seguidas por letras iguais, na mesma coluna, não diferem significativamente entre si.

NS – Diferença não significativa entre as médias da mesma coluna.

1 – Cisplatina – 60mg/m², i.v., infundidos em 20 minutos por três vezes, uma a cada 21 dias.

2 – Furosemida – 2mg/kg, i.v., 20 minutos antes do início da quimioterapia.

Excreções fracionadas e razão proteína: creatinina urinária

As funções tubulares relacionadas às capacidades de reabsorção adequadas de sódio, potássio e proteína foram estimadas por meio da avaliação das excreções fracionadas de sódio e de potássio e da razão proteína:

creatinina urinárias, respectivamente. As médias e desvios padrões obtidos para os três parâmetros estão representadas na Figura 2. Todos os resultados observados se mantiveram dentro dos padrões de variação normal ao longo do estudo para ambos os grupos. As análises estatísticas mostraram que não houve diferença significativa entre os dados obtidos.

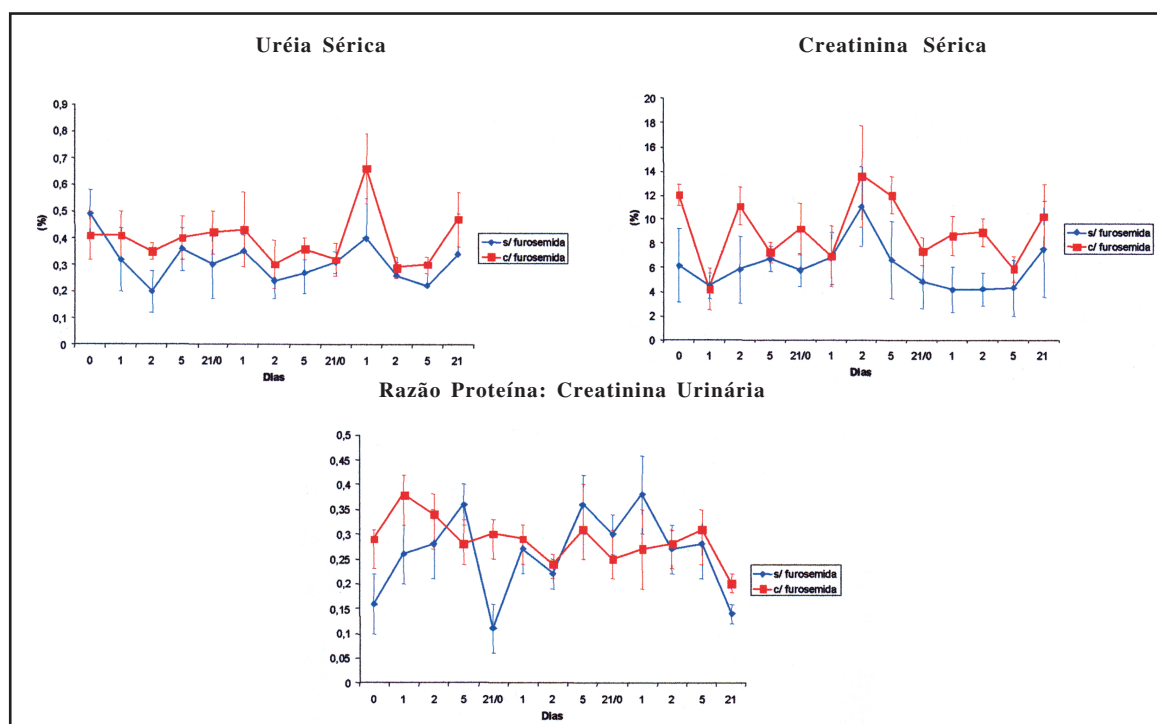


FIGURA 2 - Médias \pm Erro Padrão de indicadores de função renal de cães tratados com Cisplatina - 60mg/m² I.V., em 3 sessões – uma a cada 21 dias, em sessões sob fluidoterapia – 25mL/kg/hora de solução de cloreto de sódio, i.v, por 2 horas antes e 1 Hora após a quimioterapia, sem ou com administração prévia de Furosemida - 2mg/kg, i.v, 20 minutos antes do início da quimioterapia. As avaliações foram feitas imediatamente antes (0) e 1,2,5 e 21 dias após cada uma das três sessões de quimioterapia.

Discussão

A preocupação maior com relação à cisplatina é a lesão renal que a mesma pode provocar, assim sendo este experimento foi conduzido seguindo os princípios de segurança que consistem no uso de doses menores, na administração de fluidos antes e após a quimioterapia e de diuréticos³. Alguns protocolos são citados e todos visam aumentar a diurese antes e após a administração da cisplatina. No presente experimento, utilizou-se a fluidoterapia com solução de cloreto de sódio a 0,9%, na dose 25mL/kg/h, num total de três horas, com ou sem furosemida. Os resultados obtidos pela análise da função renal mostraram que este protocolo é seguro quando utilizado em cães saudáveis. É importante ressaltar que o tempo de fluidoterapia passa a ser um aspecto importante, pois os animais durante as sessões têm que

ficar contidos em posição desconfortável, desta maneira, este protocolo traz vantagens em relação aos que indicam fluidoterapia com solução salina a 0,9%, na dose de 18,3mL/kg/h num total de seis horas⁹ ou por quatro horas¹⁰.

Os resultados clínicos obtidos neste experimento, são concordantes com a literatura que relata a ocorrência de vômitos após a infusão da cisplatina⁶. Esta observação foi constatada em todos os animais nas primeiras horas subsequentes e em um animal durante a infusão da droga. Este achado poderia ser atribuído ao fato da cisplatina não ser seletiva para as células neoplásicas, causando certa lesão de mucosa gástrica^{6,7}. Na tentativa de abolir este efeito, foi utilizado o cloridrato de metoclopramida. É provável que ele tenha controlado a emêse na maioria dos animais durante a

infusão do quimioterápico, e diminuído os episódios nas horas subseqüentes; esta observação é relatada também por vários autores^{6,7}.

Os resultados obtidos são indicativos de que o protocolo empregado para a administração de cisplatina se mostrou efetivo para prevenir lesões renais com comprometimento da função renal. A capacidade para concentrar a urina foi mantida, como revelado pela densidade urinária mensurada nas urinálises¹³. O exame do sedimento urinário mostrou que não houve necrose das células tubulares em extensão suficiente para provocar o aparecimento de cilindros epiteliais e granulados, que são achados esperados no quadro de necrose tubular aguda¹⁴. Do mesmo modo, os resultados de excreção fracionada de sódio e de potássio, indicaram que os túbulos renais mantiveram a capacidade de regular a carga excretada dos íons em relação à carga filtrada.

A maioria dos estudos feitos para acompanhamento da função renal em animais sob tratamento com cisplatina, emprega somente as concentrações séricas de uréia e creatinina para avaliar a função renal^{9,11}, e poucos^{12,15} fazem referência ao *clearance* de creatinina. Para a avaliação de função tubular é indicada a quantificação da excreção fracionada⁴, mas este parâmetro, assim como a razão proteína: creatinina urinárias, não têm sido incluídas em estudos anteriores com a aplicação da cisplatina.

O *clearance* de creatinina, assim como as concentrações séricas de uréia e de creatinina, estão diretamente relacionadas à filtração glomerular que pode estar diminuída em consequência de problemas pré-renais, glomerulares ou pós-glomerulares como é o caso dos transtornos de túbulos renais⁴. As lesões causadas pela cisplatina nos túbulos renais¹⁵ podem resultar em aumento da uréia e creatinina sérica e diminuição do *clearance* de creatinina em função de interrupção do fluxo tubular¹⁴. Embora os resultados destes parâmetros tenham se mantido dentro da normalidade para a espécie em estudo, a concentração sérica de creatinina sofreu aumento significativo e o *clearance* de creatinina diminuiu significativamente na terceira sessão de quimioterapia em relação à primeira sessão no grupo que não recebeu furosemida. Estes achados podem ser indicativos de um possível efeito protetor adicional conferido pela furosemida.

Conclusões

1. A cisplatina não causa lesão ou distúrbios de função renal detectáveis pela avaliação clínica, urinálise, concentração sérica de uréia e creatinina e nem pelo *clearance* de creatinina, excreção fracionada de sódio e potássio ou pela razão proteína: creatinina urinárias;

2. A adição de furosemida na dose de 2mg/kg aplicada 20 minutos antes da administração de cisplatina no protocolo terapêutico descrito acima, parece não influenciar os efeitos do quimioterápico em relação à preservação da integridade e funcionalidade renal se for considerado que os resultados dos testes de função renal se encontram dentro dos padrões normais de variação;

3. Contudo, aumento gradativo nas concentrações séricas de creatinina e no clearance de creatinina observados somente nos animais submetidos ao protocolo sem furosemida, sugerem uma possível proteção renal determinada pela furosemida em cães tratados com cisplatina;

4. Assim, é possível concluir que o protocolo para uso de cisplatina, no que se refere à preservação renal é adequado desde que inclua a administração de furosemida.

Referências

1. Ogilvie GK. Chemotherapy. In: Withrow SJ, MacEwen EG. Small animal clinical oncology. 2ed. Philadelphia: WB. Saunders; 1996. p70-86.
2. Klissberth WC, MacEwen EG. Complications of cancer and its treatment. In: Withrow SJ, MacEwen EG. Small animal clinical oncology. 2ed, Philadelphia: WB. Saunders; 1996. p70-86.
3. Hardie EM, Page RL, Willams PL. Effect of time of cisplatin administration on its toxicity and pharmacokinetics in dogs. *Ame J Vet Res* 1991;52:1821-5.
4. Finco DR. Evaluation of renal functions. In: Osborne CA., Finco DR. Canine and feline nephrology and urology. 2ed. Baltimore: Lea & Febiger; 1995. p216-29.
5. Zar JH. Biostatistical analysis. New Jersey: Prentice – Hall; 1999.
6. O'Keefe DA, Harris CL Toxicology of oncologic drugs. *Vet Clin of North Am Small Anim Pract* 1990;20:483-504.
7. Daggli MLZ. Agentes antineoplásicos. In: Spinosa HS, Górnaiak SL, Bernardi MM. Farmacologia aplicada à medicina veterinária. 2ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999. p495-509.
8. Delisle F, Devauchelle P, Doliger S. Cancérologie - Le cisplatine. *Point Vet* 1994;28:69-71.
9. Ogilvie GK, Straw RG, Powers BE, Cooper MF, Withrow SJ. Prevalence of nephrotoxicosis associated with a short term saline solution diuresis protocol for the administration of cisplatin to dogs with malignant tumors: 61 cases (1987-1989). *J Am Vet Med Assoc* 1991;199:613-6.
10. Ogilvie GK, Straw RG, Jameson VJ, Walters LM, Lafferty M, Powers BE, Henkel SE, Withrow SJ. Prevalence of nephrotoxicosis associated with a four-hour saline diuresis protocol for the administration of cisplatin to dogs with naturally developing neoplasms. *J Am Vet Med Assoc* 1993;202:1845-8.
11. LaRue SM, Withrow SJ, Powers BE, Wrigley RH, Gillette EL, Schwarz PD, Straw RC, Richter SL. Limb-sparing treatment for osteosarcoma in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1989;195: 1734-44.

12. Ostrow S, Egorip MJ, Hahn D, Markus S, Alsner J, Chang P, Leroy A, Bachur NR, Wlerviy PH. High-dose cisplatin therapy using manitol versus furosemide diuresis: Comparative pharmacokinetics and toxicity. *Cancer Treat Rep* 1981;65:73-7.
13. Polzin DJ, Osborne CA. Pathophysiology of renal failure and uremia. In: Osborne CA., Finco, DR. *Canine and feline nephrology and urology* Baltimore: Lea & Febiger; 1995. p335-7.
14. Grauer GF, Lane IF. Acute renal failure: ischemic and chemical nephrosis. In: Osborne CA, Finco DR. *Canine and nephrology and urology*. Baltimore: Lea & Febiger; 1995. p441-59.
15. Ogilvie GK, Fettman MJ, Jameson VJ, Walters LM, Lafferty MH, Cooper MF, Powers BE, Ciekot PA, Atwater SW, Withrow SJ. Evaluation of one hour saline diuresis protocol for administration of cisplatin to dogs. *Am J Vet Res* 1992;53:1666-9.

Martins MR, Daleck CR, Carvalho MB, Calado EB, Ziliotto L, Francisco MMS. Renal function evaluation in dogs under two protocols for cisplatin administration. *Acta Cir Bra* [serial online] 2003 Jul-Aug;18(4). Available from URL: <http://www.scielo.br/acb>.

ABSTRACT – Purpose: Evaluated the renal function of healthy dogs under two protocols for cisplatin administration. **Methods:** All animals were under three chemotherapy sessions with cisplatin (60mg/m², i.v) at 21 days intervals. It was administered, as fluid therapy, 0,9% sodium chloride solution (25mL/kg/hour, i.v), for two hours and, after cisplatin administration, for more one hour. The animals of the group 2 received furosemide (2mg/kg, i.v.) 20 minutes before the cisplatin administration. The renal function evaluation was made by physical examination, urinalysis, urea and creatinine serum levels, creatinine clearance, sodium and potassium fractional excretions, and urinary protein:creatinine ratio. The evaluations were done immediately before, 1, 2, 5 and 21 days after each one of the three chemotherapy sessions. **Results:** All results were in the interval of normal variation, and no signs of renal damage or failure were detected. The animals that did not receive furosemide showed gradual increment of creatinine serum levels and decreases of the creatinine clearance. **Conclusions:** The protocol for fluid therapy seem to be effective in minimize the nephrotoxic action of cisplatin and an additional important benefit is obtained with furosemide administration.

KEY WORDS – Chemotherapy. Cisplatin. Dogs. Renal function.

Conflito de interesse: nenhum
Fonte de financiamento: nenhuma

Correspondência :

Carlos Roberto Daleck

Fac.Ciências Agrárias e Veterinárias - DCCV

Via de Acesso Prof. Paulo Donato Castellani, s/nº

14884-900 Jaboticabal - SP

Tel: (16)3209-2626 – daleck@fcav.unesp.br

Data do recebimento: 23/03/2003

Data da revisão: 04/04/2003

Data da aprovação: 12/04/2003