

Taxa de filtração glomerular pelo EDTA marcado com ⁵¹Cr e com ^{113m}In em equinos

[Glomerular filtration rate by ⁵¹chromium and ^{113m}indium labeled EDTA in horses]

C. Maliska¹, W.R. Pinho², J.E.T. Lima³, J. D'Almeida¹, P.M. Pellegrini¹, T.S. Schimit¹

¹Serviço de Medicina Nuclear - Hospital Central do Exército
Rua Francisco Manuel, 126
20911-270 – Rio de Janeiro, RJ

²Faculdade de Medicina Veterinária - Centro de Ensino Superior – Valença, RJ

³Serviço de Medicina Nuclear - Instituto Nacional do Câncer – Rio de Janeiro, RJ

RESUMO

Determinou-se a taxa de filtração glomerular por meio do EDTA, marcado com ⁵¹Cr e com ^{113m}In, pela técnica de injeção única, em nove equinos, seis machos e três fêmeas com idades de dois a 12 anos. A taxa de filtração glomerular foi calculada a partir da curva de desaparecimento no plasma e do volume de distribuição do radiotraçador, ⁵¹Cr-EDTA ou ^{113m}In-EDTA. O resultado (média±desvio-padrão) foi de 148,80±26,42mL.min⁻¹.100kg. Conclui-se que a medida da taxa de filtração glomerular pelo ⁵¹Cr-EDTA ou ^{113m}In-EDTA, pela técnica de injeção única, elimina o cateterismo vesical e, por sua simplicidade, comodidade, precisão e baixa dose de radiação, pode ser empregada em cavalos como método de escolha em rotina clínica.

Palavras-chave: cavalo, taxa de filtração glomerular, ⁵¹Cr, ^{113m}In, EDTA

ABSTRACT

The glomerular filtration rate was determined in nine healthy horses, six male and three female, aged two to 12-year-old, by means of ⁵¹Cr and ^{113m}In labeled EDTA single injection technique. The glomerular filtration rate was calculated from the plasma disappearance curve and the volume of distribution of the radiotracer, ⁵¹Cr-EDTA or ^{113m}In-EDTA. The result (mean±standard deviation) was 148.80±26.42mL.min⁻¹.100kg. It is concluded that the measurement of glomerular filtration rate by ⁵¹Cr-EDTA or ^{113m}In-EDTA by single injection technique eliminates the bladder catheterization, and for its simplicity, convenience, accuracy, and low dose of radiation, can be used in horses as a method of choice in clinical routine.

Keywords: horse, glomerular filtration rate, ⁵¹Cr, ^{113m}In, EDTA

INTRODUÇÃO

A identificação precoce das disfunções dos rins é de grande importância no diagnóstico e no tratamento das doenças renais. Segundo Kunze et al. (2006) e Nicolle et al. (2007), a azotemia não está presente enquanto o animal não tiver perdido aproximadamente 75% de sua função renal global e a creatinina sérica depende da massa muscular, que normalmente não se eleva, fora dos limites normais,

antes que a filtração glomerular esteja reduzida, no mínimo, em 50% (Brochner-Mortensen e Rodbro, 1976). Shemesh et al. (1985) verificaram secreção de creatinina pelos túbulos, que aumenta progressivamente com o agravamento da doença renal, levando a um aumento dos valores da taxa de filtração glomerular de forma imprevisível. Estes fatos enfatizam a necessidade de ser utilizada uma medida mais efetiva da função renal para que o procedimento clínico seja baseado em informações seguras (Woolfson e Neild, 1997).

Recebido em 14 de agosto de 2008

Aceito em 8 de abril de 2009

E-mail: emaliska@hucff.ufrj.br

Segundo Krawiec et al. (1988), o método por excelência para a avaliação da função renal é a medida da taxa de filtração glomerular; sendo o indicador mais precoce de disfunções renais (Fein et al., 2006).

Shannon e Smith (1935) propuseram como substância ideal, para a medida da taxa de filtração glomerular, a inulina, um polissacarídeo de peso molecular de aproximadamente 5.000D. A inulina cumpre as especificações necessárias para uma substância traçadora da filtração glomerular, ou seja: 1 – ser filtrada pelos glomérulos; 2 – não ser nem sintetizada e nem destruída pelos túbulos; 3 – ser fisiologicamente inerte; e 4 – não ser nem reabsorvida e nem secretada pelos túbulos (Cohen, 1975). A depuração (*clearance*) da inulina passou a ser considerada o método padrão da medida da taxa de filtração glomerular tanto para animais como para o homem (Knutsen, 1959; Shuster e Seldin, 1985; Woolfson e Neild, 1997).

Knutsen (1959) determinou a taxa de filtração glomerular no cavalo pela técnica de depuração da inulina, 1,66 (1,00-2,32)mL.min⁻¹.kg. Mesmo considerado o método mais preciso, a depuração da inulina não é o mais apropriado para uso em rotina clínica por se basear em técnica invasiva, trabalhosa, demorada e que exige concentração plasmática em equilíbrio dinâmico (*steady state*), por infusão contínua de inulina na veia, e múltiplas coleções urinárias por cateterismo vesical, o que torna sua realização quase impossível em equinos machos (Matthews et al., 1992). Durante anos, pesquisadores buscaram substitutos para o inquestionável teste da inulina, como a depuração da creatinina exógena, do iohexol e mesmo da inulina em dose única, com grau variável de precisão (Jung et al., 1992; Gonda et al., 2003; Finco, 2005; Hoek et al., 2007).

Sapirstein et al. (1955), ao desenvolverem um método para determinar o volume de distribuição e analisar a curva de desaparecimento plasmático da creatinina exógena, com o objetivo de determinar a depuração renal dessa substância em cães, verificaram que estão envolvidos dois compartimentos com taxas de depuração plasmática diferentes. O primeiro, muito rápido, corresponde à difusão do traçador para todo o espaço extracelular; o segundo, mais lento, corresponde à eliminação renal do traçador. Ham

e Piepsz, (1991) verificaram que a curva que correspondente ao volume de distribuição de 2h, obtida por amostras de plasma de 2 e 4h, corresponde à taxa de depuração renal da substância no homem. O método apresenta precisão comparável à da depuração da inulina (Krawiec et al., 1988; Heiene e Moe, 1998).

Há algum tempo, investigações foram focadas nos radionuclídeos, que permitem substituir as complexas determinações químicas por técnica simples e precisa de quantificação das amostras em contador de cintilações (Cohen, 1975). Stacy e Thorburn (1966), ao usarem o quelante etilenodiaminotetraacetato, EDTA marcado com cromo radioativo, ⁵¹Cr (⁵¹Cr-EDTA), que era empregado, então, como traçador solúvel da fisiologia do rúmen de ovelhas (Downes e McDonald, 1964), determinaram, pela primeira vez, a taxa de filtração glomerular com ⁵¹Cr-EDTA, empregando o método da inulina. Encontraram, mediante determinações simultâneas, uma relação ⁵¹Cr-EDTA/inulina de 0,95±0,03, em 41 determinações em cinco ovelhas.

Por ser uma substância que tem depuração plasmática praticamente igual à da inulina, não necessitar de infusão contínua nem de cateterismo vesical e ter suas amostras analisadas em cintilador tipo poço, o ⁵¹Cr-EDTA é considerado o radiotraçador – radiofármaco – de escolha para a determinação da taxa de filtração glomerular por depuração plasmática em rotina clínica (Stacy e Thornburn, 1966; Blaufox et al., 1996).

Mólnár et al. (1971), além do EDTA, testaram o dietilenotriaminopentaacetato (DTPA), marcados com ⁵¹Cromo, ⁵⁸Cobalto, ^{114f}Índio e ^{115m}Índio, e verificaram correlação significativa entre as diversas combinações de complexos de EDTA e DTPA com estes radionuclídios e em testes simultâneos com creatinina e inulina. Walsh e Royal (1992) e Matthews et al. (1992) verificaram correlação significativa entre a depuração do DTPA marcado com ^{99m}Tecnécio (^{99m}Tc-DTPA) e a da inulina em cavalos. O ^{99m}Tc-DTPA foi também empregado para estudar o efeito do exercício sobre a taxa de filtração glomerular em cavalos (Gleadhill et al., 2000; Pinho, 2003; Pinho et al., 2006) e, sob a forma de aerossol, para medir a taxa de depuração alveolocapilar em humanos (Carriel et al., 2007).

O método de injeção única não necessita mais que uma injeção intravenosa de ^{51}Cr -EDTA e coleta de duas amostras de sangue, nas instalações onde o animal está estabulado, sendo as amostras de plasma analisadas, logo após, em laboratório de medicina nuclear.

O objetivo deste trabalho foi determinar a taxa de filtração glomerular no cavalo, pela técnica de injeção única do EDTA marcado (^{51}Cr -EDTA e $^{113\text{m}}\text{In}$ -EDTA).

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados nove equinos, seis machos e três fêmeas, com idade entre 2 e 12 anos. Quatro animais eram Puro Sangue Inglês, oriundos do Jockey Club Brasileiro e cinco mestiços, com predominância da raça crioula, do Instituto de Biologia do Exército, Rio de Janeiro, RJ. Após exame físico, dosagens bioquímicas do sangue, de uréia e creatinina, com resultados dentro das variações normais para a espécie, os animais foram mantidos estabulados, à temperatura ambiente, com ração própria para a espécie e água *ad libitum*.

Os procedimentos com os animais foram realizados de acordo com a Declaração Universal dos Direitos dos Animais da UNESCO, Bruxelas, 1978, e das normas de ética brasileiras (Lei 6.638/79 de 08/05/1979 e Lei 9.605 de 12/02/1998).

O ^{51}Cr -EDTA¹ foi fornecido com atividade específica de 40mCi por mg de Cr. O ^{51}Cr é um emissor gama de 320keV e meia vida física de 27,8 dias. O $^{113\text{m}}\text{In}$ foi obtido de gerador de Índio-113m (vaca de índio)¹, com atividade de 25mCi, e o EDTA foi fornecido pelo fabricante². O $^{113\text{m}}\text{In}$ é um emissor gama de 393keV e tem meia vida física de 1,66h. A marcação do EDTA com o $^{113\text{m}}\text{In}$ foi feita no setor de Radiofarmácia do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Central do Exército.

As doses de ^{51}Cr -EDTA, de 5 μCi por kg de peso, e as de $^{113\text{m}}\text{In}$ -EDTA, de 100 μCi por kg de peso, foram administradas na veia jugular do animal. Amostras de sangue foram coletadas, da veia jugular contralateral, aos 10, 120 e 240min após

a injeção para os estudos com ^{51}Cr -EDTA e aos 10, 120 e 180min, após a injeção, para os estudos realizados com $^{113\text{m}}\text{In}$ -EDTA. Uma alíquota de 0,5mL da dose foi diluída em 500mL de água e separados 5mL para servir de amostra padrão para o cálculo do volume de distribuição.

As amostras de plasma e a amostra padrão foram contadas em cintilador tipo poço³ para determinar a atividade - radioativa - de cada uma. A atividade específica da amostra padrão (A_p) e a atividade específica (A_t) de cada amostra de plasma foram anotadas em contagens por minuto por mililitro (cpm.mL⁻¹).

A determinação da taxa de filtração glomerular, descrita anteriormente (Maliska et al., 1977), foi baseada no cálculo da depuração plasmática do EDTA marcado e do seu volume de distribuição.

Uma vez em equilíbrio dentro de seu compartimento (espaço extracelular), a depuração plasmática do radiotraçador - como a da inulina - ocorre por filtração glomerular e corresponde a uma exponencial negativa, assim: $A_t = A_o \cdot e^{-kt}$; em que: A_t é a atividade específica após ter transcorrido um determinado tempo t ; A_o é a atividade específica inicial, quando t é igual a zero; e é a base dos logaritmos naturais e k , a constante de decaimento plasmático do radiotraçador.

O volume de distribuição (VD) foi calculado dividindo-se a atividade da dose administrada por A_o , obtida pela fórmula inversa da de depuração ($A_o = A_t \cdot e^{kt}$). A taxa de filtração glomerular (TFG), em mL.min⁻¹ foi obtida pela fórmula da depuração: $\text{TFG} = \text{VD} \cdot k$.

Os dados tiveram tratamento estatístico simples tais como média aritmética, desvio-padrão e coeficiente de variação.

RESULTADOS

Os valores da taxa de filtração glomerular dos nove animais, em mL.min⁻¹ e mL.min⁻¹.100kg de peso, foram (média±desvio-padrão) de: 581,62±170,49mL.min⁻¹ e 148,80±26,42mL.min⁻¹.100kg, respectivamente (Tab. 1), e o coeficiente de variação de 17,8%.

¹Farbweke Hoecht, Alemanha.

²Merck - Darmstadt, Alemanha.

³Siemens - Alemanha.

Tabela 1. Taxa de filtração glomerular em equinos normais pelo EDTA marcado

Animal	Sexo	Idade (anos)	Peso (kg)	Raça	Radiofármaco	Taxa de filtração glomerular	
						mL.min ⁻¹	mL.min ⁻¹ .100kg
1	M	4	402	PSI	⁵¹ Cr-EDTA	539,88	132,30
2	F	4	400	PSI	⁵¹ Cr-EDTA	740,10	185,02
3	F	5	440	PSI	⁵¹ Cr-EDTA	454,03	103,18
4	M	4	500	PSI	⁵¹ Cr-EDTA	896,00	179,20
5	M	9	280	Mest	⁵¹ Cr-EDTA	414,82	148,15
6	M	8	300	Mest	^{113m} In-EDTA	362,06	129,31
7	M	12	390	Mest	^{113m} In-EDTA	582,27	149,30
8	F	8	405	Mest	^{113m} In-EDTA	697,45	172,21
9	M	11	390	Mest	^{113m} In-EDTA	548,18	140,56
Média		7,22	389,66			581,62	148,80
Desvio-padrão		3,11	66,00			170,49	26,42

A média e o desvio-padrão dos valores da taxa de filtração glomerular, em mL.min⁻¹.100kg, dos animais grupados por gênero foram: machos = 146,47±16,39 e fêmeas = 153,47±35,94; grupados por raça (e idade): PSI (até cinco anos) = 149,92±33,85 e mestiços (mais de cinco anos) = 147,91±14,09; e grupados pelo radiofármaco usado: ⁵¹Cr-EDTA = 149,57±30,28 e ^{113m}In-EDTA = 147,84±15,75.

DISCUSSÃO

A taxa de filtração glomerular, determinada pelo método de injeção única de EDTA marcado corresponde aos valores obtidos pelo laborioso método da inulina por Knutsen (1959), e por Walsh e Royal (1992), pela inulina e pelo ^{99m}Tc-DTPA.

Classicamente, a verificação de disfunções do sistema urinário no cavalo é limitada ao exame clínico e à avaliação laboratorial das concentrações plasmáticas da ureia e da creatinina, à eliminação urinária de eletrólitos, à atividade de enzimas urinárias, à ultrassonografia renal e à palpação do rim esquerdo por via retal (Matthews et al., 1992). Segundo Krawiec et al. (1988), estes métodos são imprecisos e indicadores pouco sensíveis de disfunções renais iniciais, em comparação com a medida da taxa de filtração glomerular. A taxa de filtração glomerular corresponde à soma da taxa de filtração de cada néfron funcionante e representa um índice da função de toda a massa renal; é um indicador sensível e específico de disfunções renais iniciais e fornece informações sobre a gravidade e o prognóstico da doença renal (Shuster e Selding, 1985; Krawiec et al., 1988; Fein et al., 2006). A inulina continua

sendo o método padrão na determinação da taxa de filtração glomerular, mas é de execução demorada, requerendo infusão contínua e coletas de sangue e urina por cateterismo. Além de trabalhosa, é uma técnica altamente estressante para o animal, principalmente o cavalo (Matthews et al., 1992), o que reduz grandemente sua utilização. E, para dificultar ainda mais, a inulina está cada vez mais difícil de ser obtida (Blaufox et al., 1996).

Na prática clínica, o método de injeção única é de execução simples e preciso o bastante para cumprir as exigências diagnósticas da rotina clínica. O radiotraçador de escolha para a medida da taxa de filtração glomerular é o ⁵¹Cr-EDTA, cuja depuração plasmática é praticamente igual à da inulina (Stacy e Thornburn, 1966; Blaufox et al., 1996). As principais qualidades dos métodos que utilizam radioisótopos – radionuclídeos – são a simplicidade e a rapidez com que são realizados e a precisão dos resultados. E, ainda, empregam técnicas não invasivas, com desconforto mínimo para o animal e baixa dose de radiação para o paciente e para o operador (Chervu et al., 1975).

A média dos valores da taxa de filtração glomerular dos animais, agrupados por gênero, tanto machos como fêmeas, foi muito próxima dos valores publicados por Walsh e Royal (1992), 146,92±27,49mL.min⁻¹.100kg, usando ^{99m}Tc-DTPA, em éguas. Praticamente não houve diferença entre os resultados dos exames feitos com ⁵¹Cr-EDTA e com ^{113m}In-EDTA, concordando com o trabalho de Mólnár et al. (1971), em que o valor da taxa de filtração glomerular, determinada pelo EDTA marcado com diversos radioisótopos – ⁵¹Cromo,

⁵⁸Cobalto, ^{114m}Índio e ^{115m}Índio –, não foi afetado pelo isótopo marcador do EDTA.

O coeficiente de variação (CV) das medidas da taxa de filtração glomerular pelo método de injeção única do EDTA marcado foi de 17,8%, menor que o CV de 27,3% obtido por Walsh and Royal (1992), em 12 éguas, com mais de cinco anos de idade, pela depuração da inulina, e, comparável às medidas feitas pelo ^{99m}Tc-DTPA, CV de 18,7%, nos mesmos animais.

O exame de medicina nuclear, para medir a taxa de filtração glomerular em cavalos, foi rápido, não invasivo e aparentemente não introduziu estresse nos animais. Trata-se de exame de execução simples e rápida, com baixa dose de radiação, cuja fase de injeção e coleta das amostras de sangue foi realizada no local onde os animais estavam estabulados. Somente o preparo da dose do radiotraçador e a contagem da atividade radioativa das amostras de soro foram feitos no laboratório de medicina nuclear. Não houve necessidade de contenção, cateterismo ou deslocamento do animal.

Conclui-se que a medida da taxa de filtração glomerular pelo ⁵¹Cr-EDTA ou ^{113m}In-EDTA, pela técnica de injeção única, elimina a necessidade de cateterismo vesical e, por sua simplicidade, comodidade, precisão e baixa dose de radiação, pode ser empregada em cavalos como o método de escolha em rotina clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BLAUFOX, M. D.; AURELL, M.; BUBECK, B. et al. Consensus report of the radionuclides in nephrourology. *J. Nucl. Med.*, v.37, p.1883-1890, 1996.
- BROCHNER-MORTENSEN, J.; RODBRO, P. Selection of routine method for determination of glomerular filtration rate in adult patients. *Scand. J. Clin. Lab. Investig.*, v.36, p.35-43, 1976.
- CARRIEL, J.C.; MALISKA, C.; PILOTO, J.H. et al. Alveolus-capillary permeability on both normal and HIV seroreactive individuals. *Braz. Arch. Biol. Technol.*, v.50, p.971-978, 2007.
- CHERVU, L.R.; FREEMAN, L.M.; BLAUFOX, M.D. Radiopharmaceuticals for renal studies. In: FREEMAN, L.M.; BLAUFOX, M.D. (Eds.). *Radionuclide studies of the genitourinary system*. New York: Grune & Stratton, 1975. p.3-22.
- COHEN, M.L. Radionuclide clearance techniques. In: FREEMAN, L.M.; BLAUFOX, M.D. (Eds.). *Radionuclide studies of the genitourinary system*. New York: Grune & Stratton, 1975. p.23-38.
- DOWNES, A.M.; McDONALD, I.W. The chromium-51 complex of ethylenediamine tetraacetic acid as a soluble rumen marker. *Br. J. Nutr.*, v.18, p.153-162, 1964.
- FEIN, I.A.; MULLANY, L.; WALDERS, W. Measured and estimated glomerular filtration rate. *New Engl. J. Med.*, v.355, p.1067-1070, 2006.
- FINCO, D.R. Measurement of glomerular filtration rate via urinary clearance of inulina and plasma clearance of technetium Tc99m pentetate and exogenous creatinine in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, v.66, p.1046-1055, 2005.
- GLEADHILL, A.; MARTIN, D.; HARRIS, P.A. et al. Reduction of renal function in exercising horses. *Equine Vet. J.*, v.32, p.509-514, 2000.
- GONDA, K.C.; WILCKE, J.R.; CRISMAN, M.V. et al. Evaluation of iohexol clearance used to estimate glomerular filtration rate in clinically normal foals. *Am. J. Vet. Res.*, v.64, p.1486-1490, 2003.
- HAM, H.R.; PIEPSZ A. Estimation of glomerular filtration rate in infants and in children using a single-plasma sample method. *J. Nucl. Med.*, v.32, p.1294-1297, 1991.
- HEIENE, R.; MOE, L. Pharmacokinetic aspects of measurement of glomerular filtration rate in the dog: a review. *J. Vet. Intern. Med.*, v.12, p.401-414, 1998.
- HOEK, I. van; VANDERMEULEN, E.; DUCHATEAU, L. et al. Comparison and reproducibility of plasma clearance of exogenous creatinine, exo-iohexol, endo-iohexol and ⁵¹Cr-EDTA in young adult and aged healthy cats. *J. Vet. Intern. Med.*, v.21, p.950-958, 2007.
- JUNG, K.; HENKE, W.; SCHULZE, B.D. et al. Practical approach for determining glomerular filtration rate by single-injection inulin clearance. *Clin. Chem.*, v.38, p.403-407, 1992.

- KNUTSEN, E. Renal Clearance Studies on the horse. I. Inulin, endogenous creatinine and ureia. *Acta Vet. Scand.*, v.1, p.56-66, 1959.
- KRAWIEC, D.R.; TWARDOCK, A.R.; BADERTSCHER, R.R. et al. Use of ^{99m}Tc -Diethylenetriaminepentaacetic acid for assessment of renal function in dogs with suspected renal disease. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.192, p.1077-1080, 1988.
- KUNZE, C.; BAHR, A.; LEES, G.E. Evaluation of ^{99m}Tc -Diethylene-tetramine-pentaacetic-acid renal scintigram curves in normal dogs after induction of diuresis. *Vet. Radiol. Ultrasound*, v.47, p.103-109, 2006.
- MALISKA, C.; MACIEL, O.S.; SARAIVA-GONÇALVES, J.C. Medida da filtração glomerular no cão pelo ^{51}Cr -EDTA e ^{113m}In -DTPA. *Rev. Fac. Med. Vet. Zootec. Univ. S. Paulo*, v.14, p.231-240, 1977.
- MATTHEWS, H.; ANDREWS, F.M.; DANIEL, G.B. et al. Comparison of standard and radionuclide methods for measurement of glomerular filtration rate and effective renal blood flow in female horses. *Am. J. Vet. Res.*, v.53, p.1612-1616, 1992.
- MÓLNÁR, G.; PALL, I.; STUTZEI, M. et al. Determination of glomerular filtration rate with ^{51}Cr , ^{58}Co , ^{114m}In , ^{115m}In and ^{169}Yb labeled EDTA and DTPA complexes. In: *Dynamic studies with radioisotopes in medicine*, Vienna: IAEA, 1971. p.359-368.
- NICOLLE, A.P.; CHETBOUL, V.; ALLERHEILIGEN, T. et al. Azotemia and glomerular filtration rate in dogs with chronic valvular disease. *J. Vet. Intern. Med.*, v.21, p.943-949, 2007.
- PINHO, W.R. *Avaliação radioisotópica da função renal em cavalos atletas de concurso completo de equitação*. 2003. 77f. Tese (Doutorado) – Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ,
- PINHO, W.P.; MALISKA, C.; LIMA, J.E.T. et al. Renal function evaluation by ^{99m}Tc -DTPA in athletic horses. *Radiol. Bras.*, v.39, supl.2, p.81, 2006.
- SAPIRSTEIN, L.A.; VIPT, D.G.; MANDEL, M.J. et al. Volumes of distribution and clearances of intravenously injected creatinine in the dog. *Am. J. Physiol.*, v.181, p.330-336, 1955.
- SHANNON, J.A.; SMITH, H.W. The excretion of inulin, xylose and urea by normal and phlorizinized man. *J. Clin. Invest.*, v.14, p.93-96, 1935.
- SHEMESH, O.; GOLBETZ, H.; KRIS, J.P. et al. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.*, v.28, p.830-838, 1985.
- SCHUSTER, V.L.; SELDIN, D.W. Renal clearance. In: SELDIN D.W.; GIEBISCH G. (Eds). *The kidney, physiology and pathophysiology*. New York: Raven Press, 1985. p.365-395.
- STACY, B.D.; THORBURN, G.D. Chromium-51 EDTA estimation of glomerular filtration rate. *Science*, v.152, p.1076-1077, 1966.
- WALSH, D.M.; ROYAL, H.D. Evaluation of a single injection of ^{99m}Tc -labeled diethylenetriaminepentaacetic acid for measuring glomerular filtration rate in horses. *Am. J. Vet. Res.*, v.53, p.776-780, 1992.
- WOOLFSON, R.G.; NEILD, G.H. The true clinical significance of renography in nephro-urology. *Eur. J. Nucl. Med.*, v.24, p.557-570, 1997.