

Papel da lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (NGAL) urinária na nefrotoxicidade da cisplatina em pacientes com câncer de cabeça e pescoço

Evaluation of the cisplatin nephrotoxicity using the urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with head and neck cancer

Autores

Luis Alberto Batista Peres^{1,2}

Ademar Dantas da Cunha Júnior^{1,3}

Rosângela Aparecida Botinha Assumpção⁴

Alex Júnior Schäfer²

Aline Liene da Silva²

Arianne Ditzel Gaspar²

Deborah Francisca Scarpari²

Julia Barazetti Ferrari Alves²

Rodolfo Girelli Neto²

Thais Figueiredo Teodoro de Oliveira²

¹ Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE).

² Faculdade Assis Gurgacz (FAG).

³ Hospital do Câncer de Cascavel.

⁴ Universidade Federal do Paraná (UFPR).

Data de submissão: 07/03/2014.

Data de aprovação: 17/03/2014.

Correspondência para:

Luis Alberto Batista Peres.
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE).
Rua Vicente Machado, nº 2687,
Country. Cascavel, PR, Brasil.
CEP: 85813-250.
E-mail: peres@certto.com.br

DOI: 10.5935/0101-2800.20140041

RESUMO

Introdução: A injúria renal aguda (IRA) em pacientes que recebem a cisplatina é comum, portanto, a avaliação da função renal em pacientes utilizando drogas nefrotóxicas é fundamental. **Objetivo:** Avaliar a incidência da IRA e o papel da lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (NGAL) na avaliação da função renal em pacientes com câncer de cabeça e pescoço (CCP) que receberam a cisplatina. **Métodos:** Foram avaliados prospectivamente 50 pacientes com CCP, tratados com três sessões de cisplatina. Foram coletados sangue e urina 24 horas antes da cisplatina, 24 horas após a infusão, 48 horas após cada aplicação e 35 dias após o término do tratamento (NGAL urinária, proteína C reativa, creatinina e taxa de filtração glomerular, desidrogenase láctica e magnésio plasmáticos). **Resultados:** A IRA foi observada em 78% dos pacientes. Houve aumento na creatinina, ureia e queda na TFG após cada ciclo de cisplatina, e aumento da NGAL urinária. Foi observada associação positiva entre os níveis de NGAL e a creatinina e PCR. Evidenciou-se um aumento dos níveis de creatinina, NGAL, PCR e diminuição da TFG nos pacientes com IRA em relação aos pacientes sem IRA. **Conclusão:** Observamos IRA em 78% dos pacientes avaliados com CCP tratados com a cisplatina e correlação da NGAL com a creatinina e a TFG em demonstrar lesão renal. Os níveis de NGAL podem estar elevados em relação aos níveis basais, mesmo antes da utilização da cisplatina.

Palavras-chave: cisplatino; lesão renal aguda; lipocalinas.

ABSTRACT

Introduction: Acute kidney injury (AKI) in patients receiving cisplatin is common, therefore the evaluation of renal function in patients on use of nephrotoxic drugs is fundamental. **Objective:** To evaluate the incidence of AKI and the role of lipocalin associated to neutrophil gelatinase (NGAL) in the monitoring of renal function in patients with head and neck cancer (HNC) who received cisplatin. **Methods:** We prospectively studied 50 patients with HNC treated with three sessions of cisplatin. Blood and urine were collected 24 hours before cisplatin, 24 hours after infusion, 48 hours after each application and 35 days after the end of treatment (urine NGAL, C-reactive protein, creatinine, glomerular filtration rate, plasma lactate dehydrogenase and magnesium). **Results:** AKI was observed in 78% of patients. There was increase in creatinine, and decrease in GFR after each cycle of cisplatin, and increased urine NGAL. Positive association was observed between the levels of NGAL, creatinine and C-reactive protein. It was observed an increase in creatinine, NGAL, C-reactive protein and decreased GFR in AKI patients compared to patients without AKI. **Conclusion:** AKI was noted in 78% of patients with HNC treated with cisplatin and showed the correlation of NGAL with creatinine and GFR in demonstrating renal injury. NGAL levels may be elevated compared to baseline levels, even before the use of cisplatin.

Keywords: acute kidney injury; cisplatin; lipocalins.

INTRODUÇÃO

A piora da função renal e a injúria renal aguda (IRA) são complicações de pacientes com câncer, devido à própria doença ou por uso de medicações utilizadas no tratamento, geralmente quimioterápicos. A avaliação da função renal é de extrema importância para a administração de um tratamento seguro e seguimento de seus efeitos sobre o organismo. Medidas da concentração de creatinina sérica para avaliar a função renal podem ser insuficientes devido a sua discrepância com a verdadeira taxa de filtração glomerular (TFG).^{1,2}

A cisplatina é predominantemente excretada e acumulada pelos rins; mesmo concentrações não tóxicas no sangue podem chegar a concentrações tóxicas nos rins, sendo a sua concentração nas células tubulares epiteliais, cinco vezes mais altas que no sangue. A sua toxicidade renal é dose dependente e, conseqüentemente, limita o aumento das doses, podendo comprometer a eficácia do tratamento. Os efeitos tóxicos ocorrem primariamente nos túbulos proximais, particularmente nas células do epitélio tubular do segmento S-3, sendo os glomérulos e túbulos distais afetados tardiamente. Raramente acontece a nefrotoxicidade crônica, em geral pacientes se recuperam da toxicidade aguda pela droga. As principais complicações renais decorrentes da mesma são a IRA e a hipomagnesemia, dentre outras.³⁻⁵

Vários biomarcadores da IRA já foram estudados e mostraram-se importantes na constatação de lesão renal, especialmente em pacientes sépticos, críticos, após cirurgia cardíaca e na nefropatia induzida por contraste, sendo os marcadores mais estudados: Lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (NGAL), interleucina-18 (IL-18), molécula-1 de lesão renal (KIM-1), proteínas de ligação de ácidos graxos (FABP) e a cistatina C,^{4,6,7} todos de alguma forma demonstrando melhora na detecção precoce da lesão renal que os métodos tradicionais como a creatinina e a TFG.

A literatura é carente de estudos em pacientes com CCP que utilizaram a cisplatina e há poucos estudos clínicos que avaliaram a NGAL como biomarcador da IRA em pacientes oncológicos. Geralmente, foram realizados em pacientes com diversos tipos de tumores, empregando diferentes doses de cisplatina e mostraram resultados diversos quanto ao risco de nefrotoxicidade. Este é o primeiro trabalho que utiliza uma população homogênea com câncer em estudos com NGAL.^{4,8-10}

Foi observado que no modelo de IRA em rim murino pós-isquemia, a NGAL é uma das proteínas mais rapidamente sintetizadas por expressão gênica, sendo detectada na primeira amostra de urina dentro de 2 horas após isquemia, além de ser amplamente detectada na urina em modelos murinos após uso da cisplatina. O valor da NGAL, em pesquisas clínicas, apesar de escasso em pacientes oncológicos, também teve valor prognóstico para desfechos clínicos como necessidade de diálise e mortalidade, especialmente em doentes críticos.¹¹⁻¹⁷

O objetivo principal deste estudo foi avaliar a incidência da IRA e o papel da NGAL na avaliação da função renal em pacientes com CCP que se submetem à quimioterapia com a cisplatina e avaliar seu potencial uso no diagnóstico precoce da lesão renal aguda.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIOESTE, conforme parecer nº 272/2012-CEP. O estudo foi observacional e prospectivo, sendo os dados coletados no período entre outubro de 2012 e novembro de 2013. Todos os pacientes com capacidade de entender o tratamento e suas complicações assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e permitiram a coleta e uso das informações para a realização do presente estudo.

Foram analisados os dados de 50 pacientes tratados no Hospital do Câncer de Cascavel, todos com mais de 18 anos de idade, com diagnóstico de CCP que foram submetidos a um protocolo de tratamento com três ciclos de quimioterapia baseada em cisplatina na dose de 100 mg/m², associada com radioterapia (7000 cGy).

Foram excluídos os pacientes que haviam sido previamente tratados com cisplatina, pacientes com TFG < 60 ml/min/1,73 m², com hipotireoidismo ou hipertireoidismo não controlado e aqueles que não quiseram se submeter à coleta de sangue ou urina, conforme o protocolo.

Amostras de sangue e urina foram coletadas 24 horas antes da quimioterapia (D0, D21 e D42), 24 horas após (D1, D22 e D43), 48 horas após (D3, D24 e D45) e 35 dias depois da última sessão da cisplatina (D78). Os exames laboratoriais coletados foram: NGAL urinária, proteína C reativa (PCR), creatinina, TFG, desidrogenase lática (DHL) e magnésio plasmáticos. Outros exames que foram

coletados 24 horas antes de cada aplicação das sessões de quimioterapia foram hemograma, ureia, sódio, potássio, cálcio, albumina, glicemia, fosfatase alcalina, transaminase glutâmico-pirúvica e urina I.

O cálculo da dose de quimioterapia foi realizado utilizando a fórmula de Du Bois, ajustada para a superfície corpórea.¹⁸ A creatinina sérica foi dosada, em mg/dL, pelo método de Jaffé sem desproteinização e posteriormente foi calculada a TFG, em ml/min/1,73 m², pela fórmula aMDRD.^{1,2} Os métodos utilizados para os outros valores laboratoriais foram: para a DHL (U/L) o método enzimático; para a ureia (mg/dL) o método enzimático/automatizado; para o magnésio (mg/dL) o método colorimétrico; para o cálcio (mg/dL) o método colorimétrico/automatizado; para o sódio (mEq/L) e potássio (mEq/L) o método eletrodo seletivo; para a PCR (mg/dL) a imunoturbidimetria; para a albumina (g/dL) a nefelometria; a urina foi analisada por método qualitativo e quantitativo do sedimento e a NGAL (µg/L) por quimioluminescência (*Abbott Diagnostics*), para a determinação quantitativa na urina após estocagem a -80 °C.

O critério de definição e estadiamento da IRA utilizado foi a classificação de AKIN,¹⁹ em todos os ciclos da observação do estudo, conforme a seguir: AKIN 1: aumento na creatinina superior a 0,3 mg/dL, AKIN 2: aumento $\geq 100\%$ e $< 200\%$ e AKIN 3: aumento $\geq 200\%$ em relação à creatinina basal considerando um seguimento de 48 horas. Outro critério de IRA utilizado para análise comparativa entre os pacientes com e sem IRA ao longo do estudo foi o aumento de 0,3 mg/dl no valor da creatinina basal (D0). Disfunção renal residual foi considerada quando TFG < 60 ml/min/1,73 m² no D78. A concentração sérica considerada normal para a PCR foi de zero a 1,0 mg/dL²⁰ e para o magnésio de 1,6 a 2,3 mg/dL.²¹

Para a análise estatística, as variáveis quantitativas foram expressas como média \pm desvio padrão, de acordo com a normalidade ou não dos dados. O teste exato de Fisher ou quiquadrado foi empregado para a comparação das variáveis categóricas. Para a comparação de dois grupos independentes, foi utilizado o teste *t* de *Student* nos casos nos quais os dados apresentaram normalidade ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney, quando a hipótese de normalidade dos dados foi rejeitada; a análise de variância não paramétrica (Kruskal-Walis-Método de Dunn) foi empregada na comparação entre mais de dois grupos. Para avaliação dos exames laboratoriais,

os mesmos foram avaliados por ciclo de tratamento (três dias em cada) e ao longo de todo o estudo. O coeficiente de Spearman foi empregado na avaliação da correlação entre os níveis de NGAL e as outras variáveis contínuas, com distribuição não normal. Foi feita a comparação entre as variáveis dos grupos com e sem IRA. Adotou-se o nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Os dados foram armazenados em banco de dados do *Microsoft Excel* e analisados nos *software R* (SPSS versão 13.0).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Um total de 50 pacientes com CCP foram elegíveis para o estudo, com média de idade de 58,5 anos, sendo 80% do sexo masculino. Quanto aos exames histopatológicos, 94% dos tumores foram classificados como carcinoma espinocelular, sendo em 44% de origem orofaríngea, seguido pela laringe (20%) e cavidade oral (14%). O estágio clínico mais frequente foi o IV, em 70% dos casos. Quanto à comorbidades sete pacientes eram hipertensos e quatro diabéticos, estes sem DRC prévia. A Tabela 1 apresenta as características clínicas e a avaliação laboratorial basal dos pacientes.

AValiação LABORATORIAL NAS AMOSTRAS COLETADAS AO LONGO DO ESTUDO

Houve diminuição da TFG, aumento da creatinina sérica e da ureia nas amostras coletadas 48 horas após administração da cisplatina (D3- TFG: 70,75 ml/min/1,73 m²; creatinina: 1,11 mg/dL; ureia: 46 mg/dL), D24- TFG: 52,84 ml/min/1,73 m²; creatinina: 1,4 mg/dL; ureia: 54,05 mg/dL) e D45- TFG: 54,2 ml/min/1,73 m²; creatinina: 1,21 mg/dL; ureia: 60,25 mg/dL) e no D78 (TFG: 71,02 ml/min/1,73 m²; creatinina: 1,11 mg/dL; ureia: 40,95 mg/dL), em relação ao D0 (TFG: 100,7 ml/min/1,73 m²; creatinina: 0,81 mg/dL; ureia: 30,05 mg/dL), assim como em relação aos dias prévios à utilização da cisplatina (D0, D21- TFG: 76,10 ml/min/1,73 m²; creatinina: 1,01 mg/dL; ureia: 37,7 mg/dL) e D42- TFG: 75,24 ml/min/1,73 m²; creatinina: 1,03 mg/dL; ureia: 54,05 mg/dL) e nas 24 horas seguidas a administração da cisplatina (D1- TFG: 90,01 ml/min/1,73 m²; creatinina: 0,84 mg/dL; ureia: 26,0 mg/dL), D22- TFG: 80,6 ml/min/1,73 m²; creatinina: 0,99 mg/dL; ureia: 30,9 mg/dL) e D43- TFG: 85,7 ml/min/1,73 m²; creatinina: 0,95 mg/dL; ureia: 34,7 mg/dL) ($p < 0,05$).

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS INICIAIS (D0) DOS PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO TRATADOS COM CISPLATINA E RADIOTERAPIA

Variável		n (%)
Idade (anos - média ± DP)	58,5 ± 9,1	50 (100%)
Sexo	Masculino	40 (80%)
	Feminino	10 (20%)
Histopatológico	Adenocarcinoma	2 (4%)
	Carcinoma adenoide cístico	1 (2%)
	Carcinoma espinocelular	47 (94%)
Local do tumor	Cavidade Oral	7 (14%)
	Orofaringe	22 (44%)
	Laringe	10 (20%)
	Outros	11 (22%)
Estadiamento Clínico	III	15 (30%)
	IV	35 (70%)
	Média ± DP	
Creatinina (mg/dL)	0,83 ± 0,23	
TFG (ml/min/1,73 m ²)	108,3 ± 35,5	
Ureia (mg/dL)	30,1 ± 8,9	
NGAL (µg/L)	25,0 ± 22,3	
Magnésio (mg/dL)	2,0 ± 0,2	
Sódio (mEq/L)	136,4 ± 3,7	
Potássio (mEq/L)	4,4 ± 0,4	
Cálcio (mg/dL)	9,2 ± 0,6	
PCR (mg/dL)	2,3 ± 4,0	
DHL (U/L)	199,8 ± 70,4	
Hemoglobina (g/dL)	13,0 ± 1,6	
Segmentados (cels/mm ³)	6151,0 ± 2953,2	
Linfócitos (cels/mm ³)	1898,1 ± 691,1	
Albumina (g/dL)	5,2 ± 6,2	
TGP (U/L)	84,8 ± 32,4	
Fosfatase alcalina (U/L)	9,2 ± 0,5	

TFG: Taxa de filtração glomerular; DHL: Desidrogenase Láctica; NGAL: Lipocalina associada à gelatinase neutrofílica; PCR: Proteína C reativa; TGP: Transaminase glutâmico-pirúvica; DP: Desvio padrão.

Os valores medianos de NGAL foram superiores nos dias D21 (55,6 µg/L), D24 (69,90 µg/L), D42 (57,5 µg/L), D45 (45,0 µg/L) e D78 (37,40 µg/L) em relação ao D0, assim como 48 após a aplicação da cisplatina (D3: 37,95 µg/L, D24: 69,60 µg/L e D45: 45,0 µg/L) em relação às 24 horas após a administração da cisplatina (D1: 10 µg/L, D22: 16,85 µg/L e D43: 16,55 µg/L) ($p < 0,05$). Houve redução dos níveis de magnésio sérico em relação aos valores basais (D0), sendo esta diferença estatisticamente significativa somente a partir do D22 ($p < 0,05$). A PCR aumentou nos dias D22, D42 e D43 em relação ao D3 ($p < 0,05$). A Tabela 2 apresenta estes resultados.

INCIDÊNCIA DA IRA

Do total de pacientes analisados ($n = 50$), 78% deles apresentaram IRA ao longo do estudo. De acordo com a classificação AKIN no 1º ciclo 26% pacientes apresentaram IRA, sendo 17% AKIN 1 e 9% AKIN 2, no 2º ciclo 42%, sendo 21% AKIN 1, 19% AKIN 2 e 2% AKIN 3 e no 3º ciclo 29%, sendo 20% AKIN 1, 6% AKIN 2 e 3% AKIN 3 (dados não apresentados). Houve necessidade de reduzir a dose da droga em nove pacientes (18%) e a mesma foi suspensa no D43 em dois (4%) por neutropenia febril e em três (6%) pacientes por IRA, conforme protocolo da Instituição.

TABELA 2 RESULTADOS DOS EXAMES LABORATORIAIS (MEDIANA) EM TODOS OS DIAS ESTUDADOS NOS PACIENTES TRATADOS COM CISPLATINA PORTADORES DE CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

Variáveis	D0	D1	D3	D21	D22	D24	D42	D43	D45	D78
Mg (mg/dl)	1,99	1,84	1,92	1,77	1,64 [†]	1,72 [†]	1,49 [†]	1,44 [†]	1,49 [†]	1,43 [†]
Cr (mg/dl)	0,81	0,84	1,11 [*]	1,01	0,99	1,40 [*]	1,03	0,95	1,21 [*]	1,11 [†]
TFG (ml/min/1,73 m ²)	100,7	90,01	70,75 [*]	76,10	80,6	52,84 [*]	75,24	85,07	54,20 [*]	71,02 [†]
Ureia (mg/dL)	30,05	26,00	46,00 [*]	37,70	30,9	54,05 [*]	40,60	34,70	60,25 [*]	40,95 [†]
NGAL (µg/L)	20,10	10,00 [†]	37,95 [†]	55,60 [†]	16,85 [†]	69,90 [†]	57,50 [†]	16,55 [†]	45,00 [†]	37,40 [†]
PCR (mg/dl)	0,98	0,93	1,08	1,91	3,00	1,68	4,74 [†]	4,55 [†]	2,64	2,37

[†] $p < 0,05$ (Kruskal-Wallis-Método de Dunn) em relação ao D1; [†] $p < 0,05$ (Kruskal-Wallis-Método de Dunn): em relação ao D0 e D1; [†] $p < 0,05$ (Kruskal-Wallis-Método de Dunn) em relação ao D0 e D1 e os dias dentro de 24 horas da cisplatina (D22 e D43); ^{*} $p < 0,05$ (Kruskal-Wallis-Método de Dunn) em relação aos valores 24 horas antes de cada ciclo (D0, D21 e D42) e dentro de 24 horas após a cisplatina (D1, D22 e D43); [†] $p < 0,05$ (Kruskal-Wallis-Método de Dunn) em relação as 48 horas após aplicação da cisplatina (D3, D24 e D45) e 24 horas antes aplicação da cisplatina (D21 e D42). Cr: Creatinina; TFG: Taxa de filtração glomerular; DHL: Desidrogenase Láctica; NGAL: Lipocalina associada à gelatinase neutrofílica; PCR: Proteína C reativa; Mg: Magnésio.

COMPARAÇÃO DOS GRUPOS COM E SEM IRA

Quando comparamos as características clínicas e os exames laboratoriais basais entre os pacientes com e sem IRA, não observamos diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p > 0,05$). Estes dados estão apresentados na Tabela 3. Quando avaliamos os exames laboratoriais nos três ciclos comparando os grupos com e sem IRA, observamos o aumento da NGAL, da PCR e da creatinina e uma diminuição da TFG, sendo estatisticamente significativos apenas os níveis de creatinina e da TFG nos pacientes com IRA em relação aos pacientes sem IRA a partir do D21 ($p < 0,05$), enquanto a PCR mostrou-se significativamente aumentada somente no D42 ($p < 0,05$) e o magnésio sérico não se mostrou diferente nos dois grupos ao longo do estudo.

Na análise de correlação de Spearman entre os níveis de NGAL urinária com relação à creatinina, TFG, PCR, DHL e o magnésio, observamos correlação positiva entre a NGAL e a creatinina e correlação negativa entre a creatinina e a TFG em todos os ciclos ($p = 0,000$). Observamos correlação negativa entre a NGAL e o magnésio no ciclo 1 ($p = 0,037$) e correlação positiva entre a creatinina e o magnésio no ciclo 2 ($p = 0,020$) 48 horas após a administração da cisplatina.

Quando incluímos todos os valores encontrados em uma única análise de correlação ao longo de todo o tratamento, observamos correlação positiva entre os níveis da NGAL urinária e da PCR ($p = 0,000$) e da NGAL urinária e da creatinina ($p = 0,015$). O Gráfico 1 apresenta a curva com a mediana da NGAL, da creatinina e da PCR ao longo do período de estudo.

DISFUNÇÃO RESIDUAL APÓS TRATAMENTO

Ao final do estudo (D78), 32% ($n = 16$) ainda apresentavam TFG abaixo de 60 ml/min, estatisticamente significantes em relação aos pacientes sem disfunção renal (Tabela 3). Todas as outras variáveis não mostraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem disfunção renal residual. A média de NGAL dos pacientes com disfunção residual foi de 97,34 µg/L (Tabela 3) e a média da NGAL de todas as amostras coletadas no final do estudo foi de 63,3 µg/L.

DISCUSSÃO

O uso da quimioterapia associada à radioterapia aumenta a possibilidade de toxicidade aguda comparado à radioterapia isolada.²²⁻²⁴ Ao longo do estudo, 78% dos pacientes analisados aumentaram mais de 0,3 mg/dl da creatinina basal e pela escala AKIN 62% apresentaram IRA durante a observação do estudo, 26% já fizeram IRA no primeiro ciclo, 42% no 2º ciclo e 29% no 3º ciclo. A incidência de IRA pela cisplatina na literatura gira em torno de 20%-40%, dado este utilizando critérios como creatinina e TFG como dados isolados.³ Ao final do estudo (D78), 32% ($n = 16$) ainda apresentavam TFG abaixo de 60 ml/min, contradizendo a literatura, que relata normalização da função renal da maioria dos pacientes que utilizam a cisplatina,²⁵ com potencial para evolução para doença renal crônica.

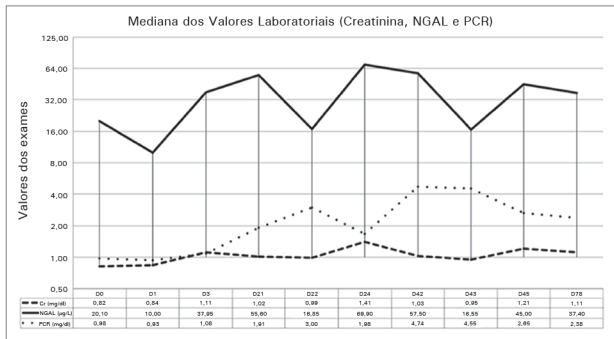
Muitos estudos revelaram que a elevação da creatinina sérica isoladamente não é paralela ao dano renal e usando este critério poderia retardar o diagnóstico clínico. Os critérios de AKIN¹⁹ ou RIFLE²⁶ têm tentado redefinir e prevenir a IRA, cujos parâmetros são baseados na creatinina sérica e

TABELA 3 DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS BASAIS E NO D78 DOS PACIENTES TRATADOS COM CISPLATINA PARA CCP DE ACORDO COM A OCORRÊNCIA DE IRA

Variável	IRA (n = 39)	Sem IRA (n = 11)	Valor de p	Com disfunção residual (n = 16)	Sem disfunção residual (n = 11)	Valor de p
Idade (anos)	58,1 ± 8,9	60,3 ± 9,5	0,725 [†]	59,3 ± 9,6	60,8 ± 9,5	0,342 [†]
Sexo Masculino (n)	31 (79%)	10 (90%)	0,807*	11 (68%)	10 (90%)	0,771*
Superfície corpórea (m ²)	1,6 ± 0,3	1,56 ± 0,16	0,325 [‡]	1,71 ± 0,23	1,5 ± 0,16	0,126 [‡]
Creatinina (mg/dL)	0,80 ± 0,18	0,88 ± 0,35	0,914 [†]	1,60 ± 0,48	0,8 ± 0,2	< 0,0001 [‡]
TFG (ml/min/1,73 m ²)	109,2 ± 34,5	103,7 ± 38,9	0,350 [‡]	46,38 ± 10,28	104,6 ± 40,1	0,0010 [†]
Ureia (mg/dL)	29,93 ± 9,1	30,4 ± 7,9	0,476 [†]	65,6 ± 35,0	50,48 ± 38,03	0,135 [‡]
NGAL (µg/L)	24,5 ± 23,93	27,5 ± 9,4	0,209 [‡]	97,34 ± 93,67	56,0 ± 54,01	0,1228 [‡]
Magnésio (mg/dL)	1,96 ± 0,25	2,02 ± 0,20	0,085 [†]	1,63 ± 0,31	1,5 ± 0,2	0,316 [‡]
Sódio (mEq/L)	136 ± 3,4	136,88 ± 4,7	0,865 [‡]	132,7 ± 4,8	133,2 ± 3,9	0,891 [†]
Potássio (mEq/L)	4,3 ± 0,37	4,76 ± 0,37	0,848 [‡]	4,8 ± 0,9	4,4 ± 0,38	0,640 [‡]
Cálcio (mg/dL)	9,1 ± 0,52	9,6 ± 0,72	0,200 [‡]	9,0 ± 0,7	8,7 ± 0,4	0,427 [†]
PCR (mg/dL)	2,23 ± 3,92	2,6 ± 4,4	0,982 [‡]	5,2 ± 5,0	2,5 ± 1,8	0,192 [‡]
DHL (U/L)	202,7 ± 76,1	196,6 ± 35,5	0,742 [‡]	188,4 ± 43,1	195 ± 85,7	0,841 [†]
Hemoglobina (g/dL)	13,1 ± 1,6	12,3 ± 1,2	0,326 [†]	10,19 ± 1,46	10,8 ± 0,68	0,420 [†]
Segmentados (cels/mm ³)	5974,02 ± 3003,1	6859,1 ± 2793,6	0,147 [‡]	5013,5 ± 3727	2957 ± 813	0,183 [†]
Linfócitos (cels/mm ³)	1819,8 ± 733,5	1821,4 ± 521,37	0,370 [†]	852,1 ± 359,3	745 ± 438	0,438 [†]
Albumina (g/dL)	4,2 ± 0,39	3,9 ± 0,32	0,400 [†]	3,7 ± 0,4	3,6 ± 0,4	0,828 [†]
TGP (U/L)	26,9 ± 15,8	22,27 ± 16,7	0,394 [‡]	23,9 ± 18,0	17,1 ± 9,0	0,473 [†]
Fosfatase alcalina (U/L)	87,8 ± 33,5	66,51 ± 15,3	0,063 [‡]	100,4 ± 30,8	85,6 ± 28,0	0,150 [†]

* Valor de p do teste exato de Fisher; [†] Valor de p do teste t de Student; [‡] Valor de p do teste de Mann-Whitney.

Gráfico 1. Curvas das medianas dos principais valores laboratoriais ao longo do estudo. Cr: Creatinina; NGAL: Lipocalina associada à gelatinase neutrofílica; PCR: Proteína C reativa. Observação: Valor de p de cada valor laboratorial na Tabela 2.



débito urinário. A classificação de risco da AKIN com elevação de 0,3 mg/dL da creatinina basal, dentro de 48 horas, indica dano renal subclínico (AKIN 1), geralmente negligenciado por clínicos e oncologistas, já que é uma escala utilizada especialmente em pacientes graves e isto poderia interferir numa maior incidência da IRA relacionada a drogas, particularmente a cisplatina, do que quando se utiliza apenas o valor da creatinina ou TFG isoladamente.

O nosso estudo revelou que houve diminuição da TFG e aumento da creatinina sérica e da ureia 48 horas após cada sessão com a cisplatina, verificando

a equivalência em demonstrar a alteração da função renal com estes exames, porém, somente após e não previamente a uma nova exposição da droga (2º e 3º ciclo).

Elevações dos valores médios da NGAL foram observadas 48 horas após aplicação da cisplatina após o primeiro, segundo e terceiro ciclo de quimioterapia e estes valores permaneceram elevados previamente aos dias dos ciclos subsequentes (antes do 2º e 3º ciclos), além de persistirem elevados também ao final do tratamento, podendo indicar a precocidade e persistência no aumento dos níveis antes da 2º e 3º dose da cisplatina (após agressão inicial com a 1ª dose). A NGAL mostrou concentrações elevadas mesmo antes do aumento da creatinina, 48 horas após o uso da droga, podendo indicar a injúria renal antes do aumento da creatinina no paciente com CCP cuja dose do protocolo em estudo é bastante alta com grande potencial de nefrotoxicidade e toxicidade cumulativa.

Estudos pré-clínicos mostraram que níveis de NGAL urinária estavam aumentados baseados na dose e duração de 3 horas após infusão de cisplatina em modelos murinos de nefrotoxicidade induzida pela droga.¹⁴ Além disso, a NGAL foi facilmente detectável

na urina dentro de três horas após sua administração, em comparação com o atraso de 96 horas no soro na mudança dos níveis da creatinina.²⁷

A proteína NGAL foi utilizada para identificar lesão renal aguda induzida pela cisplatina em seres humanos, porém com limitação especialmente relacionada à seleção variável de pacientes e suas doses. Em um estudo de 2010,⁸ 24 pacientes que receberam cisplatina para vários tipos de tumores foram avaliados, e 12 pacientes com lesão renal aguda foram comparados com aqueles com níveis estáveis da creatinina, os níveis da NGAL urinária aumentaram significativamente mais nos casos de IRA que nos controles nos dias 1, 2, 3 e 15 após a infusão da cisplatina. Entre os pacientes com IRA, os níveis da NGAL na urina aumentados pareciam prever uma disfunção renal residual em 15 dias.^{4,8} Em um estudo mais recente com 34 pacientes com vários tipos de tumores e com doses variadas da cisplatina (50 mg/m² a 80 mg/m²), os autores mostraram que os níveis séricos da NGAL não foram preditivos de nefrotoxicidade induzida pela droga.¹⁰

Em nosso estudo, foi possível constatar o aumento da NGAL nos dias prévios à administração da cisplatina no 2º e 3º ciclo (D21 e D42) previamente ao aumento da creatinina, apesar de não ter mostrado diferença quando comparado os pacientes com IRA e sem IRA. Além disso, observamos uma correlação positiva entre os níveis de NGAL e PCR, provavelmente demonstrando neste tipo de paciente, com CCP, cujo aumento da NGAL poderia estar relacionado também como marcador inflamatório, além de marcador precoce de nefrotoxicidade. Existem várias evidências que sugerem fortemente o envolvimento de mecanismos inflamatórios como um dos principais papéis na patogênese da nefrotoxicidade da cisplatina.^{3,5,28,29}

A correlação positiva da NGAL com a PCR no final do tratamento (D78) e no total das amostras correlaciona-se provavelmente com a exposição às altas doses e a maiores doses cumulativas da cisplatina no 3º ciclo. Considerando a lesão renal como mecanismo inflamatório, a NGAL e PCR poderiam ser consideradas marcadores inflamatórios da lesão renal, porém, temos a própria doença e o tratamento com radioterapia e quimioterapia, que poderiam estar envolvidos no processo inflamatório e com o aumento da PCR.^{25,30}

O nosso estudo também demonstrou que a média de NGAL dos pacientes que tiveram sua TFG no

final do estudo abaixo de 60 ml/min foi superior (97,34 µg/L), apesar de estatisticamente não ter sido diferente dos pacientes sem disfunção renal (56,0 µg/L), porém, se considerarmos o valor médio de NGAL de todas as amostras coletadas no D78 (63,3 µg/L), foi estatisticamente diferente dos valores basais (D0). A maioria dos resultados da NGAL descrita na literatura foi obtida por meio de pesquisas baseadas em ensaios com o método de ELISA, os quais não são práticos no ambiente clínico.³¹

O método utilizado no nosso estudo é um dos mais recentes, chamado de *chemiluminescent micro-particle Immunoassay* (CMIA), que é comercialmente disponível, utilizando uma plataforma automatizada ARCHITECT (*Abbott Diagnostics*) para aferições da NGAL urinária. Pesquisas revelaram que este método mostrou uma regressão linear muito próxima com o kit de ELISA (*AntibodyShop NGAL Rapid ELISA Kit, BioPorto, Denmark*) ao longo de todo intervalo de concentração da NGAL testada, variando de 2 µg/L a 1500 µg/L.³¹⁻³³ Diferentes níveis de corte para NGAL urinária foram descritos (mais de 10 µg/L, mais de 60 µg/L, e mais de 100 µg/L) para identificar pacientes que irão potencialmente desenvolver IRA.^{34,35}

Um estudo publicado por Saleena *et al.*³⁶ (2012) foi desenhado para avaliar a eficácia das enzimas urinárias α -glutathione-S-transferase (GST- α) e γ -GT como fatores preditivos de lesão renal em doentes com CCP tratados com cisplatina. A média dos níveis urinários α -GST em diferentes intervalos de tempo mostrou uma subida temporal, especialmente com 2 horas após a administração da cisplatina, concluindo que os níveis urinários das enzimas tubulares proximais, α -GST e γ -GT são úteis para prever lesão renal precoce induzida pela cisplatina.

A hipomagnesemia é um dos efeitos colaterais conhecidos em pacientes recebendo quimioterapia contendo cisplatina. No entanto, a relevância entre a hipomagnesemia e nefrotoxicidade induzida pela cisplatina não foram completamente elucidados.^{37,38} O nosso estudo demonstrou diminuição dos níveis de magnésio sérico mesmo nas amostras de pacientes que não tiveram lesão renal, porém, sem diferença estatisticamente significativa segundo os grupos AKIN, mostrando que a hipomagnesemia é um importante efeito da cisplatina mesmo naqueles pacientes sem lesão renal.^{3,25}

Um estudo recente publicado por Alves *et al.*³⁹ (2013) mostrou que a presença de hipomagnesemia

foi maior nos pacientes que não recuperaram a função renal, (70% x 31%), também com análise multivariada identificou hipomagnesemia como um fator de risco independente para a não-recuperação da função renal. Estudos em ratos sugerem que hipomagnesemia poderia causar desidratação e *up-regulation* do receptor da cisplatina, o *organic cation transporte* (OCT2), aumentando o acúmulo renal da cisplatina e piora da IRA.⁴⁰

Os biomarcadores de lesão renal aguda têm sido estudados extensivamente na definição da IRA,⁴¹ especialmente na IRA isquêmica, tanto experimentalmente como em cenários clínicos em que a isquemia é comum (por exemplo, sepse e derivação cardiopulmonar). Apesar de poucos estudos clínicos em pacientes oncológicos, há várias publicações sobre o mecanismo celular da nefrotoxicidade da cisplatina e uma quantidade considerável de biomarcadores pesquisados na IRA de origem nefrotóxica, principalmente em estudos pré-clínicos, nos quais se inclui a nefrotoxicidade à cisplatina.⁴²

Existem poucas publicações na literatura³⁶ avaliando a toxicidade clínica da cisplatina e sua mediada objetiva através de biomarcadores, que detectem precocemente a injúria renal em pacientes com CCP, nos quais o uso de altas doses da cisplatina aumenta consideravelmente a incidência da IRA e sua nefrotoxicidade, sendo a maior limitação ao seu uso no tratamento dos tumores sólidos, inclusive em tumores de cabeça e pescoço.

Até o nosso conhecimento, não existe nenhum trabalho que identifique ou relacione NGAL como marcador de lesão pela cisplatina em pacientes com CCP.^{7,8-10,15,36,43} Portanto, novos estudos randomizados serão necessários para determinar o real valor preditivo e prognóstico em pacientes com CCP que utilizam cisplatina e determinar o ponto de corte de cada valor de NGAL nesta doença específica e nos desfechos clínicos estudados.

CONCLUSÕES

O nosso estudo demonstrou uma incidência aumentada de IRA, em 78% dos pacientes avaliados com CCP que utilizaram 3 ciclos da cisplatina e equivalência da NGAL com a creatinina e a TFG em demonstrar lesão renal, 48 horas após as sessões com a cisplatina, além de demonstrar que os níveis de NGAL podem estar elevados em relação aos níveis basais, mesmo antes das sessões de quimioterapia com cisplatina,

podendo indicar um injúria renal antes da elevação da creatinina sérica. Estes dados nos permitem afirmar que a identificação de pacientes com risco de lesão renal aguda induzida pela cisplatina poderia estimular estratégias de tratamento e prevenção da nefrotoxicidade ou mesmo a proscrição da droga. Estes dados necessitam ser reproduzidos e validados em estudos prospectivos e randomizados.

REFERÊNCIAS

1. Aapro M, Launay-Vacher V. Importance of monitoring renal function in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2012;38:235-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2011.05.001>
2. Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, Gligorov J, Pourrat X, Rixe O, et al.; Renal Insufficiency and Cancer Medications (IRMA) Study Group. Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer* 2007;110:1376-84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.22904>
3. Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB. Mechanisms of Cisplatin nephrotoxicity. *Toxins (Basel)* 2010;2:2490-518. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/toxins2112490>
4. Sirota JC, Klawitter J, Edelstein CL. Biomarkers of acute kidney injury. *J Toxicol* 2011;2011:328120. PMID: 22131986 DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/328120>
5. Goldstein RS, Mayor GH. Minireview. The nephrotoxicity of cisplatin. *Life Sci* 1983;32:685-90. PMID: 6338333 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205\(83\)90299-0](http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205(83)90299-0)
6. Tesch GH. Review: Serum and urine biomarkers of kidney disease: A pathophysiological perspective. *Nephrology (Carlton)* 2010;15:609-16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1797.2010.01361.x>
7. Slocum JL, Heung M, Pennathur S. Marking renal injury: can we move beyond serum creatinine? *Transl Res* 2012;159:277-89.
8. Gaspari F, Cravedi P, Mandalà M, Perico N, de Leon FR, Stucchi N, et al. Predicting cisplatin-induced acute kidney injury by urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin excretion: a pilot prospective case-control study. *Nephron Clin Pract* 2010;115:c154-60. PMID: 20407275 DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000312879>
9. Soni SS, Pophale R, Ronco C. New biomarkers for acute renal injury. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:1257-63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1515/CCLM.2011.664>
10. Kos FT, Sendur MA, Aksoy S, Celik HT, Sezer S, Civelek B, et al. Evaluation of renal function using the level of neutrophil gelatinase-associated lipocalin is not predictive of nephrotoxicity associated with cisplatin-based chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:1111-4. PMID: 23621196 DOI: <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.2.1111>
11. Le Cabec V, Calafat J, Borregaard N. Sorting of the specific granule protein, NGAL, during granulocytic maturation of HL-60 cells. *Blood* 1997;89:2113-21. PMID: 9058734
12. Flower DR, North AC, Sansom CE. The lipocalin protein family: structural and sequence overview. *Biochim Biophys Acta* 2000;1482:9-24. PMID: 11058743 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0167-4838\(00\)00148-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-4838(00)00148-5)
13. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2534-43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000088027.54400.C6>
14. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 2004;24:307-15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000078452>

15. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fiehlitz A; NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;54:1012-24. PMID: 19850388 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.07.020>
16. Urbschat A, Obermüller N, Haferkamp A. Biomarkers of kidney injury. *Biomarkers* 2011;16:S22-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/1354750X.2011.587129>
17. Barrera-Chimal J, Bobadilla NA. Are recently reported biomarkers helpful for early and accurate diagnosis of acute kidney injury? *Biomarkers* 2012;17:385-93.
18. Gehan EA, George SL. Estimation of human body surface area from height and weight. *Cancer Chemother Rep* 1970;54:225-35. PMID: 5527019
19. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al.; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/cc5713>
20. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805-12. PMID: 12813013 DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI200318921>
21. Kaplinsky C, Alon US. Magnesium homeostasis and hypomagnesemia in children with malignancy. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:734-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/psc.24460>
22. Winquist E, Oliver T, Gilbert R. Postoperative chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a systematic review with meta-analysis. *Head Neck* 2007;29:38-46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/hed.20465>
23. Brana I, Siu LL. Locally advanced head and neck squamous cell cancer: treatment choice based on risk factors and optimizing drug prescription. *Ann Oncol* 2012;23:x178-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds322>
24. Pfister DG, Ang KK, Brizel DM, Burtness BA, Cmelak AJ, Colevas AD, et al.; National Comprehensive Cancer Network. Head and neck cancers. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9:596-650.
25. Sánchez-González PD, López-Hernández FJ, López-Novoa JM, Morales AL. An integrative view of the pathophysiological events leading to cisplatin nephrotoxicity. *Crit Rev Toxicol* 2011;41:803-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/10408444.2011.602662>
26. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, Gonçalves S, Alvarez A, Costa e Silva Z, et al. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care* 2008;12:R110. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/cc6997>
27. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231-8. PMID: 15811456 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)74811-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)74811-X)
28. Yavuz S, Anarat A, Acartürk S, Dalay AC, Kesiktaş E, Yavuz M, et al. Neutrophil gelatinase associated lipocalin as an indicator of acute kidney injury and inflammation in burned children. *Burns* 2014;40:648-54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2013.09.004>
29. Petrovic S, Bogavac-Stanojevic N, Peco-Antic A, Ivanisevic I, Kotur-Stevuljevic J, Paripovic D, et al. Clinical application neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 as indicators of inflammation persistence and acute kidney injury in children with urinary tract infection. *Biomed Res Int* 2013;2013:947157. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/947157>
30. Chakraborty S, Kaur S, Guha S, Batra SK. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer. *Biochim Biophys Acta* 2012;1826:129-69. PMID: 22513004
31. Clerico A, Galli C, Fortunato A, Ronco C. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:1505-17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2011-0814>
32. Cavalier E, Bekaert AC, Carlisi A, Legrand D, Krzesinski JM, Delanaye P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) determined in urine with the Abbott Architect or in plasma with the Biosite Triage? The laboratory's point of view. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:339-41. PMID: 21091234 DOI: <http://dx.doi.org/10.1515/CCLM.2011.044>
33. Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E, Van Biesen W. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:254-73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs380>
34. Schiff H, Lang SM. Update on biomarkers of acute kidney injury: moving closer to clinical impact? *Mol Diagn Ther* 2012;16:199-207.
35. Cullen MR, Murray PT, Fitzgibbon MC. Establishment of a reference interval for urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Ann Clin Biochem* 2012;49:190-3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1258/acb.2011.011105>
36. Saleena UV, Athiyaman MS, Donald F, Vadhiraja BM, Prabhu R, Nalini K. Evaluation of urinary tubular enzymes for the detection of early kidney injury due to cisplatin chemotherapy. *Int J Biol Med Res* 2012;3:2241-6.
37. Hirai S, Kaida S, Ito T, Hasebe S, Ueno M, Udagawa H, et al. Magnesium premedication prevents Cisplatin-induced nephrotoxicity in patients with esophageal and hypopharyngeal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2013;40:743-7.
38. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Electrolyte disturbances and acute kidney injury in patients with cancer. *Semin Nephrol* 2010;30:534-47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2010.09.002>
39. Alves SC, Tomasi CD, Constantino L, Giombelli V, Candal R, Bristot Mde L, et al. Hypomagnesemia as a risk factor for the non-recovery of the renal function in critically ill patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:910-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs268>
40. Yokoo K, Murakami R, Matsuzaki T, Yoshitome K, Hamada A, Saito H. Enhanced renal accumulation of cisplatin via renal organic cation transporter deteriorates acute kidney injury in hypomagnesemic rats. *Clin Exp Nephrol* 2009;13:578-84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10157-009-0215-1>
41. Peres LA, Cunha Júnior AD, Schäfer AJ, Silva AL, Gaspar AD, Scarpari DF, et al. Biomarkers of acute kidney injury. *J Bras Nefrol* 2013;35:229-36. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20130036>
42. Peres LA, da Cunha AD Jr. Acute nephrotoxicity of cisplatin: molecular mechanisms. *J Bras Nefrol* 2013;35:332-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20130052>
43. Kos FT, Sendur MA, Aksoy S, Sezer S, Civelek B, Yazici O, et al. Evaluation of the renal function using cystatin C level in the patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Ren Fail* 2013;35:705-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/0886022X.2013.777929>