

UNIVERSIDADE PRESBITERIANA MACKENZIE
CCBS – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Curso de Farmácia

LAURA CAROLINE ARANTES FERRETTI

AVALIAÇÃO DA ESTIMATIVA DO CLEARANCE DE CREATININA POR
MDRD E CKD-EPI EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E
PESCOÇO.

SÃO PAULO

2018

LAURA CAROLINE ARANTES FERRETTI

AVALIAÇÃO DA ESTIMATIVA DO CLEARANCE DE CREATININA POR
MDRD E CKD-EPI EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E
PESCOÇO.

Projeto de Conclusão de Curso
apresentado ao Centro de Ciências
Biológicas e da Saúde da Universidade
Presbiteriana Mackenzie do Estado de
São Paulo como requisito parcial à
obtenção do grau Bacharel em Farmácia.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Eder de Carvalho Pincinato

SÃO PAULO

2018

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me proporcionado mais uma realização e ao longo destes 06 anos não ter me desamparado e ter me dado força para chegar até o fim.

Agradeço a minha família, pais, irmãos, sobrinho e namorado, que durante todo o curso sempre estiveram ao meu lado e me apoiaram em todas as minhas escolhas.

Agradeço a todos os professores que me acompanharam ao longo da graduação e compartilharam comigo todo o conhecimento adquirido e que auxiliaram no meu crescimento profissional e pessoal.

Em especial agradeço ao meu orientador Eder de Carvalho Pincinato por toda paciência e disponibilidade para me auxiliar com o desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço também aos colegas e amigos que construí neste curso, por toda ajuda e companheirismo.

Por fim, agradeço a todos que estiveram presentes na minha vida e contribuíram para a minha formação, a todas as oportunidades profissionais que tive enquanto estudante e por todo o conhecimento adquirido.

RESUMO

A estimativa da taxa de filtração glomerular é um fator importante para determinação da diminuição da função renal. O presente trabalho teve como objetivo avaliar o desempenho das equações de MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) com 4 variáveis e CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) em relação ao *clearance* de creatinina real em pacientes com câncer de cabeça e pescoço em acompanhamento no setor de oncologia do Hospital de Clínicas da UNICAMP submetidos ao primeiro ciclo de quimioterapia com cisplatina. O presente trabalho foi conduzido por estudo descritivo comparativo realizado pela análise de dados de 54 pacientes com câncer de cabeça e pescoço, sendo 49 do gênero masculino e 5 do gênero feminino, que foram divididos em 3 grupos. O grupo 1 é formado por todos os pacientes, grupo 2 com os pacientes que apresentam o *clearance* de creatinina menor do que 60ml/min/1,73m² e o grupo 3 com os pacientes que apresentam o *clearance* de creatinina maior ou igual a 60ml/min/1,73m². A avaliação das equações foi realizada por análise de dados medindo a acurácia, *bias* e precisão. Nenhuma equação atingiu o parâmetro de acurácia que valida o seu desempenho. Porém a equação de CKD-EPI teve melhor desempenho em relação a equação do MDRD, por ter apresentado os melhores resultados de acurácia e menor viés.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médica da UNICAMP (Processo nº 274/2011).

Palavras-chave: *Clearance* de creatinina; Taxa de filtração glomerular (TFG); MDRD; CKD-EPI.

ABSTRACT

The estimation of the glomerular filtration rate is an important factor for determining the decrease of renal function. The purpose of this study was to evaluate the performance of the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) equations with 4 variables and CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) in relation to real creatinine clearance in patients with head and neck cancer under treatment in the oncology sector of the Hospital of Clinics of UNICAMP submitted to the first cycle chemotherapy with cisplatin. The present study was conducted by a comparative descriptive study conducted by data analysis of 54 patients with head and neck cancer, of whom 49 were male and 5 were female, and were divided into three groups. Group 1 is composed by all patients, group 2 with patients with creatinine clearance lower than 60ml/min/1.73m² and group 3 with patients who have a creatinine clearance greater than or equal to 60ml/min/1.73m². The evaluation of the equations was performed by data analysis measuring the accuracy, bias and precision. No equation has reached the parameter of accuracy that validates its performance. However, the CKD-EPI equation performed better than the MDRD equation, because it presented the best results of accuracy and lower bias.

The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medical Sciences of UNICAMP (Process n^o 274/2011).

Keywords: *Creatinine clearance; Glomerular filtration rate (GFR); MDRD; CKD-EPI.*

LISTA DE ABREVIACOES

CDDP	Cisplatina
CG	Cockcroft-Gault
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
Cr	Creatinina
D20	Vigésimo dia
D5	Quinto dia
DRC	Doença renal crnica
eTFG	Estimativa da taxa de filtração glomerular
IR	Insuficiência renal
IRA	Insuficiência renal aguda
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MDRD4	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i> de 4 variáveis
TFG	Taxa de filtração glomerular

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Correlação entre a eTFG por MDRD4 basal e o clearance de creatinina dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço (n=54).....	21
Figura 2	Correlação entre a eTFG por CKD-EPI basal e o clearance de creatinina dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço (n=54)....	21
Figura 3	Correlação entre a eTFG por MDRD4 D5 e o clearance de creatinina dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço (n=54).....	21
Figura 4	Correlação entre a eTFG por CKD-EPI D5 e o clearance de creatinina dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço (n=54).....	22
Figura 5	Correlação entre a eTFG por MDRD4 D20 e o clearance de creatinina dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço (n=54).....	22
Figura 6	Correlação entre a eTFG por CKD-EPI D20 e o clearance de creatinina dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço (n=54).....	22
Figura 7	Correlação entre a eTFG por MDRD4 D5 e o clearance de creatinina dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do grupo 2 (n=29)...	25
Figura 8	Correlação entre a eTFG por CKD-EPI basal e o clearance de creatinina dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do grupo 2 (n=52).....	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Informações clínicas e laboratoriais dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço.....	19
Tabela 2	Resultados dos cálculos de MDRD 4 variáveis e CKD-EPI do grupo 1 (todos os pacientes, n=54) e análises estatísticas.....	23
Tabela 3	Resultados dos cálculos de MDRD 4 variáveis e CKD-EPI do grupo 2 (pacientes com clearance de creatinina < 60ml/min/1,73m ²) e análises estatísticas.....	25
Tabela 4	Resultados dos cálculos de MDRD 4 variáveis e CKD-EPI do grupo 3 (pacientes com clearance de creatinina ≥ 60ml/min/1,73m ²) e análises estatísticas.....	27

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	9
2.	OBJETIVOS.....	15
3.	MATERIAL E MÉTODOS.....	16
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	19
5.	CONCLUSÃO	28
	REFERÊNCIAS	29

1. INTRODUÇÃO

A taxa de filtração glomerular (TFG) mede a depuração de creatinina que é filtrada livremente pelos glomérulos e não sofre reabsorção ou secreção tubular e é uma forma de medir diretamente a função renal. (FELISBERTO et al., 2015)

A creatina é um produto de degradação da fosfocreatina (creatina fosforilada) que é encontrada no músculo esquelético e sintetizada endogenamente pelo fígado, rins e pâncreas a partir dos aminoácidos glicina e arginina. A creatina também pode ser obtida através da alimentação, pelo consumo de carne vermelha e peixes. Ela é encontrada no corpo humano nas formas livre (60 a 70%) e fosforilada (30 a 40%). (GUALANO et al., 2008)

A sua produção é diretamente proporcional à quantidade de massa muscular. Em geral pode-se dizer que a produção de creatinina seja maior nos homens do que nas mulheres e nos jovens comparados aos idosos. Seu valor também sofre influência alguns grupos étnicos e raças, como, por exemplo, o negro americano, que possui maior massa muscular do que o branco. Estas considerações permitem entender a razão dos valores de referência amplos da creatinina sérica, 0,6 a 1,3mg/dL, reportada pela maioria dos laboratórios de análises clínicas. (BASTOS et al., 2011)

A determinação da depuração ou *clearance* de creatinina se apresenta reduzida antes do início dos sintomas de insuficiência renal. A determinação dessa taxa é essencial para o diagnóstico e estadiamento da doença renal crônica (DRC), pois é considerada uma medida com acurácia. A TFG pode ser estimada utilizando-se equações matemáticas empíricas baseadas na dosagem de creatinina sérica, como Cockcroft-Gault (CG), a *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) e a *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI). O uso dessas equações tem sido incentivado como um método simples, rápido e viável para avaliação da função renal. (FELISBERTO et al., 2015)

A equação de Cockcroft-Gault, criada em 1973, foi muito utilizada para estimar a depuração da creatinina sérica, porém é uma equação que superestima a TFG, pois não leva em consideração a secreção tubular da creatinina, o aumento de peso em pessoas obesas e a sobrecarga de fluidos corporais. A fórmula foi desenvolvida a partir de resultados de 249 homens

caucasianos hospitalizados, com idade média de 57 anos (faixa etária de 18 a 92 anos) e que apresentavam função renal normal. Não foi desenvolvida levando em consideração superfície corporal de 1,73 m² e por isso criou-se o fator de correção 0,85 para mulheres e o seu resultado é expresso em mL/min. (BRITO, OLIVEIRA e SILVA, 2016)

A fórmula considera a existência de uma relação inversa entre a idade e o valor da excreção diária de creatinina urinária e, sabe-se que esta excreção diária de creatinina diminui com a progressão da idade em decorrência a uma redução progressiva na massa muscular. No sobrepeso, o aumento do tecido adiposo determina uma redução na porcentagem de massa muscular relacionada ao peso corporal, o que leva a uma menor excreção diária de creatinina por kg de peso corporal quando se compara a indivíduos com peso normal. (NAPOLI FILHO et al., 2008)

Uma vez que a fórmula de CG considera a redução na excreção de creatinina urinária em relação à idade, mas não a relaciona com a excreção relativamente menor de creatinina em decorrência do sobrepeso, considera-se que é fidedigna na estimativa da taxa de filtração glomerular em pacientes com peso normal e nos pacientes obesos esta taxa fica superestimada. Na prática, pode levar a erros nos ajustes de doses de drogas que apresentam excreção renal, ou o encaminhamento tardio de pacientes com doença renal em fases iniciais assintomáticas ao nefrologista. (NAPOLI FILHO et al., 2008)

A equação é calculada levando-se em consideração a idade, peso, creatinina sérica e gênero. Apesar de ser uma das equações mais utilizadas para a estimativa da TFG, ela não possui uma boa acurácia. (BRITO, OLIVEIRA e SILVA, 2016)

A equação de CK é dada por: $\frac{(140-idade) \times peso}{72 \times creatinina\ sérica}$, (idade em anos, peso em kg, creatinina sérica em mg/dL; x 0,85 se mulher).

A equação MDRD tornou-se o método preferido para a estimativa da TFG. (FELISBERTO et al., 2015) Foi originalmente desenvolvida com base nos dados do estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) em pacientes com DRC e não incluiu indivíduos saudáveis. O desenvolvimento da equação MDRD baseou-se no *clearance* de iotalamato-I¹²⁵, que é considerado padrão

ouro laboratorial, portanto, ela estima a TFG (em mL/min/1,73m²) e não a depuração de creatinina. O coorte para desenvolvimento dessa equação considerou 88% de indivíduos brancos com DRC, não transplantados, incluindo pacientes com nefropatia diabética e média de idade de 51 anos e TFG de 40 mL/min/1,73 m². Foi publicada em 1999 e foi simplificada por outras equações mais comumente usadas. Ela estima a TFG levando em consideração a creatinina sérica, idade, raça e gênero do paciente a fim de que se possa observar as alterações causadas pela massa muscular. A MDRD tem uma melhor acurácia da estimativa da função renal nos pacientes idosos, mostrando uma predição confiável da TFG nessa população. (BRITO, OLIVEIRA e SILVA, 2016)

Na sua primeira versão, eram feitos os cálculos utilizando as determinações de albumina e ureia nitrogenada séricas. Porém, uma simplificação da fórmula do MDRD utilizando apenas quatro variáveis tem sido recomendada por seu desempenho ser tão bom quanto a equação inicial. A TFG estimada calculada por MDRD e a TFG real são muito próximas para resultados menores que 60 mL/min/1,73m², enquanto que a TFG excede a taxa estimada por um valor pequeno quando a TFG é maior que 60 mL/min/1,73m². (BRITO, OLIVEIRA e SILVA, 2016)

Por não levar em consideração o peso corporal e a correção para a superfície corporal, sua estimativa apresenta menor viés relacionado à obesidade ou edema. Contudo, a equação não é muito precisa para estimativa em indivíduos que apresentam a função renal normal, uma vez que ela foi desenvolvida a partir de estudos que incluíram apenas indivíduos com DRC, portanto, esta equação tende a subestimar a TFG para indivíduos com função renal normal. (PORTO et al., 2017)

Para tanto, existe a preocupação em relação à acurácia da equação quando se é aplicada além do contexto clínico em que foi originalmente estabelecida. Apesar de ter sido desenvolvida em pacientes com DRC conhecida, foi subsequente e amplamente utilizada na população e em pessoas com diversos perfis de riscos. (FELISBERTO et al., 2015)

Embora a equação MDRD seja recomendada para estimar a TFG, a CKD-EPI propôs uma equação alternativa, onde se aplicam coeficientes

diferentes para as mesmas quatro variáveis utilizadas na equação MDRD (idade, gênero, raça e creatinina sérica). (FELISBERTO et al., 2015)

Em 2009, o grupo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) desenvolveu a variação da equação do MDRD, a partir do estudo de coorte, que incluiu indivíduos com e sem DRC. A equação CKD-EPI utiliza as mesmas quatro variáveis que a equação do MDRD, porém, mostrou melhor desempenho e previsão de risco, além de apresentar menor viés e uma maior acurácia, especialmente em pacientes com eTFG maior que 60 mL/min/1,73m², em relação ao estudo MDRD para uso clínico de rotina. (BRITO, OLIVEIRA e SILVA, 2016)

A equação CKD-EPI foi desenvolvida e validada a partir de estudos realizados com um total de 8.254 participantes. Também foram considerados outros estudos com 3.896 participantes utilizados para validação externa, onde, 72% (n= 2.810) eram compostos de populações de alto risco. Em comparações realizadas com o MDRD, o CKD-EPI mostrou precisão semelhante no subgrupo de pacientes com TFG menor que 60 mL/min/1,73m². Portanto o CKD-EPI vem sendo considerado pela comunidade de nefrologia, o melhor padrão para a estimativa da função renal. Porém ainda pode superestimar TFG em pacientes que estão extremamente abaixo do peso e subestimar em pacientes obesos mórbidos e diabéticos. (BRITO, OLIVEIRA e SILVA, 2016)

Para avaliar o melhor desempenho das equações, foram realizadas as análises dos dados através do *bias*, precisão e acurácia.

De acordo com Barbosa, Ferreira e Salgado Filho (2008), o *bias* corresponde à média das diferenças absolutas entre o verdadeiro *clearance* de creatinina e o *clearance* estimado. Ele expressa o desvio sistemático (ou erro médio) da estimativa em relação à referência padrão. Com isso, é possível perceber se a equação subestima ou superestima o *clearance* medido. Quanto mais próximo de zero estiver o valor do *bias*, menor o erro médio e melhor o desempenho da equação.

A precisão é utilizada para expressar a dispersão do valor estimado, segundo Barbosa, Ferreira e Salgado Filho (2008), corresponde ao desvio padrão das diferenças absolutas entre o verdadeiro *clearance* de creatinina e o *clearance* estimado. Ele expressa a variabilidade das estimativas em relação ao

erro médio, ou seja, ao bias. Portanto, quanto menor o valor desse desvio padrão mais precisa a fórmula. No entanto, isso somente significará melhor desempenho da equação quanto mais próximo de zero estiver o valor do bias. Tendo sua importância secundária ao valor do bias.

A acurácia é utilizada para verificar o grau de proximidade da estimativa dos cálculos com o parâmetro de referência, dado pelo *clearance* de creatinina (MONICO et al., 2009). Sendo considerada a análise mais importante para expressar o desempenho das equações (BARBOSA; FERREIRA; SALGADO FILHO, 2008).

Pacientes com câncer de cabeça e pescoço são submetidos a quimioterapia com cisplatina, que é um agente quimioterápico baseado na platina que vem sendo utilizado no tratamento de tumores sólidos, incluindo os de ovário, testículo, bexiga, cabeça e pescoço, pulmão e endométrio. A cisplatina é rapidamente distribuída para os rins, fígado, ovários, útero e pulmões, e inicialmente excretada pelos rins estando associada a um alto risco de nefrotoxicidade. A nefrotoxicidade induzida por cisplatina inclui o aumento da concentração deste quimioterápico nos rins e à interferência no sistema de transporte renal. (MOSCI, 2015; PERES e CUNHA JÚNIOR, 2013)

Não há uma frequência estabelecida da insuficiência renal (IR) em pacientes com câncer, mas alguns estudos mostram uma prevalência de 33 até 60% dos casos. Já se sabe que, em torno de 70 anos de idade, a função renal dos pacientes idosos pode estar diminuída em 40% em relação aos valores iniciais. Desse modo, para este grupo de pacientes antes de dar início ao tratamento com o quimioterápico a função renal deve ser avaliada de forma rotineira uma vez que em idosos, a IR é subestimada. (PONTES et al., 2014)

A insuficiência renal aguda (IRA) é uma síndrome caracterizada pela perda repentina da função renal, geralmente acompanhada por diminuição do volume urinário, associada com aumento de morbidade e de mortalidade do paciente, que também pode levar subsequentemente ao desenvolvimento de doença renal crônica (DRC). As diretrizes da fundação do *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) para a IRA a definem como: aumento da creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/ dl em 48 horas; ou um aumento da creatinina sérica $\geq 1,5$ vezes o valor basal, conhecido ou presumido, como tendo ocorrido nos

últimos 7 dias; ou um volume urinário < 0,5 ml/kg/h por 6 horas. (LI, BURDMANN e MEHTA, 2013)

O aparecimento da insuficiência renal em pacientes que utilizam cisplatina, dá início alguns dias após a dose da quimioterapia nos pacientes sob tratamento e é demonstrado pelo aumento da creatinina (Cr) e uréia séricas. A produção de urina é geralmente preservada (insuficiência renal não oligúrica). (MOSCI, 2015)

O rim acumula cisplatina em maior proporção do que outros órgãos e é sua a principal via de excreção. Esse maior acúmulo se dá 5 vezes a sua concentração no plasma, o que leva a nefrotoxicidade e induz a necrose das células dos túbulos proximais, enquanto concentrações mais baixas induzem apoptose. (MOSCI, 2015; PERES e CUNHA JÚNIOR, 2013)

Aproximadamente 28% a 36% dos pacientes tratados com cisplatina apresentam nefrotoxicidade e até 20% podem apresentar um grau severo de lesão renal (MOSCI, 2015). Pesquisas realizadas revelam que 20% dos casos de insuficiência renal aguda em pacientes hospitalizados ocorrem devido à quimioterapia baseada em platina. Além disso, muitos autores acreditam que as lesões causadas por essa droga sejam irreversíveis. Para tanto, alguns trabalhos recomendam que a cisplatina seja administrada com uma hidratação venosa rigorosa, a fim de tentar reduzir o risco de nefrotoxicidade, pois há relação com a dose administrada, que é cumulativa durante o tratamento. (MOSCI, 2015)

Deve-se analisar a preexistência da função renal reduzida nos pacientes e se ter uma medição precisa da TFG para que a escolha do tratamento com o quimioterápico seja segura e eficaz, pois a função renal reduzida predispõe os pacientes a maior toxicidade da droga, além do que a toxicidade renal induzida pela cisplatina é dose-dependente. Na avaliação onde tem-se que a TFG é normal, a dose poderá ser administrada por completa, porém caso haja redução da TFG a dose deverá ser reduzida para prevenir danos a função renal devendo-se realizar o monitoramento após o tratamento, porém pode haver comprometimento da eficácia do tratamento. (NAPOLI FILHO et al., 2008; MOSCI, 2015; PERES e CUNHA JÚNIOR, 2013)

2. OBJETIVOS

O objetivo do presente trabalho foi avaliar o desempenho das equações de MDRD e CKD-EPI em relação ao clearance de creatinina em pacientes com câncer de cabeça e pescoço em acompanhamento no setor de oncologia do Hospital de Clínicas da UNICAMP submetidos ao primeiro ciclo de quimioterapia com cisplatina.

3. MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médica da UNICAMP (Processo nº 274/2011).

A metodologia científica aplicada no referente trabalho foi conduzida por estudo descritivo comparativo realizada pela análise de dados de pacientes com câncer de cabeça e pescoço em acompanhamento no setor de oncologia do Hospital de Clínicas da UNICAMP.

Os dados relativos à identificação, idade, sexo, raça, foram obtidos dos prontuários dos pacientes, sendo incluídos neste estudo 57 pacientes sob acompanhamento, sendo que destes, 3 foram excluídos por não terem todos os dados suficientes para os cálculos das equações. Portanto, foram considerados 54 pacientes para a avaliação dos cálculos, sendo 49 do gênero masculino e 5 do gênero feminino.

Os dados considerados para análise foram: idade, gênero, raça (autodenominação), valores de creatinina sérica basal, D5 e D20 (mg/dL), valores do *clearance* de creatinina basal, D5 e D20 (ml/min/1,73m²), onde D5 corresponde ao quinto dia e D20 corresponde ao vigésimo dia após quimioterapia com cisplatina.

Inicialmente, a comparação seria realizada entre as equações de CG (Cockcroft Gault) e MDRD4 (*Modification of Diet in Renal Disease* com 4 variáveis), porém verificou-se que não havia a informação do peso dos pacientes que implica ao cálculo do CG, então optou-se pela equação do CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*).

A estimativa da TFG para comparação foi realizada através das fórmulas do MDRD4 (*Modification of Diet in Renal Disease* com 4 variáveis) e CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) disponíveis no site da Sociedade brasileira de nefrologia (<https://sbn.org.br/utilidades/calculadoras/>) conforme abaixo:

MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) com 4 variáveis

Equação dada por:

$$eTFG = 186 \times (\text{creatinina s\u00e9rica})^{-1,154} \times (\text{idade})^{-0,203}$$

Multiplicar por: 0,742 (se mulher) x 1,212 (se negro)

Considerar: creatinina s\u00e9rica em mg/dL; idade em anos.

Resultado em: ml/min/1,73m²

CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*)

A equa\u00e7\u00e3o CKD-EPI apresenta 8 varia\u00e7\u00f5es de acordo com a ra\u00e7a, g\u00eanero e dosagem de creatinina s\u00e9rica (Cr) > ou < que 0,7mg/dL (se mulher) ou 0,9mg/dL (se homem). Dadas por:

Se mulher e negra:

$$Cr \leq 0,7 \quad eTFG = 166 \times (Cr/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{idade}}$$

$$Cr > 0,7 \quad eTFG = 166 \times (Cr/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{idade}}$$

Se mulher e branca:

$$Cr \leq 0,7 \quad eTFG = 144 \times (Cr/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{idade}}$$

$$Cr > 0,7 \quad eTFG = 144 \times (Cr/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{idade}}$$

Se homem e negro:

$$Cr \leq 0,9 \quad eTFG = 163 \times (Cr/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{idade}}$$

$$Cr > 0,9 \quad eTFG = 163 \times (Cr/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{idade}}$$

Se homem e branco:

$$Cr \leq 0,9 \quad eTFG = 141 \times (Cr/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{idade}}$$

$$Cr > 0,9 \quad eTFG = 141 \times (Cr/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{idade}}$$

Considerar: creatinina s\u00e9rica em mg/dL; idade em anos.

Resultado em: ml/min/1,73m²

Todas as estimativas calculadas para as duas equa\u00e7\u00f5es foram comparadas com o *clearance* de creatinina real obtido em urina de 24 horas e sangue. Foram realizadas algumas an\u00e1lises de dados para avalia\u00e7\u00e3o do uso das

fórmulas do MDRD4 e CKD-EPI, como, acurácia, *bias* e precisão, sendo realizados com 3 grupos, um com todos os pacientes (grupo 1), um com os pacientes que apresentavam o *clearance* de creatinina menor que 60mL/min/1,73m² (grupo 2) e outro grupo com os pacientes com *clearance* de creatinina maior ou igual que 60mL/min/1,73m² (grupo 3).

Para avaliação da estimativa do *clearance* de creatinina pela equação do MDRD foi adotado acurácia de 90% dos valores dentro de um desvio de 30% para mais ou para menos conforme estudo realizado por Barbosa, Ferreira e Salgado Filho (2008), e por não ter sido localizado dados estabelecidos para a equação de CKD-EPI, foram considerados os mesmos valores de acurácia para a avaliação da estimativa do *clearance* de creatinina pela equação do CKD-EPI por ser uma variação da equação do MDRD.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir estão descritos os dados epidemiológicos e laboratoriais dos 54 pacientes com câncer de cabeça e pescoço participantes deste estudo (Tabela 1).

Tabela 1- Informações clínicas e laboratoriais dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

Variáveis	Valores (média ± DP), exceto gênero
Idade (anos)	56 ± 8 (40-76)
Gênero	
Masculino	49 (90,7%)
Feminino	5 (9,3%)
Creatinina sérica (mg/dL)	
Basal	0,75 ± 0,14 (0,53-1,24)
D5	1,45 ± 0,96 (0,66-5,93)
D20	0,92 ± 0,34 (0,50-2,27)
Clearance de creatinina real (ml/min/1,73m²)	
Basal	96,7 ± 25,0 (51,9-174,7)
D5	58,6 ± 25,0 (12,0-147,6)
D20	78,9 ± 26,0 (30,0-157,2)

Nota: D5 corresponde ao quinto dia e D20 corresponde ao vigésimo dia após quimioterapia com cisplatina.

Valores de referência: Creatinina sérica - 0,7 a 1,3 mg/dL para homens e 0,6 a 1,1 mg/dL para mulheres; Clearance de creatinina - 85 a 125 ml/min/1,73m² para homens e 75 a 115 ml/min/1,73m² para mulheres.

Pode-se observar que a maioria dos pacientes eram homens e apresentaram um valor médio normal, tanto de creatinina sérica quanto do *clearance* de creatinina no período basal, ou seja, antes do início do tratamento com cisplatina, se considerarmos os valores de referência de creatinina sérica de 0,7 a 1,3 mg/dL para os homens e 0,6 a 1,1 mg/dL para as mulheres, assim como os valores de *Clearance* de creatinina de 85 a 125 ml/min/1,73m² para os homens e 75 a 115 ml/min/1,73m² para as mulheres.

Observa-se alteração da função renal dos pacientes após o quinto dia do tratamento, indicado tanto pelo valor médio da creatinina sérica quanto do *clearance* de creatinina, indicando nefrotoxicidade induzida pela cisplatina (CDDP).

A nefrotoxicidade por cisplatina é um processo multifatorial. A exposição das células tubulares renais à CDDP ativa vias de sinalização (MAP quinase, estresse oxidativo, apoptose intrínseca e extrínseca), as quais promovem a morte celular. Além disso, a CDDP induz a produção de fator de necrose tumoral, que desencadeia resposta inflamatória e contribui para lesão das células tubulares. Ainda, a CDDP também induz lesão na vasculatura renal, com redução do fluxo sanguíneo e lesão isquêmica dos rins. Juntos, estes eventos patológicos culminam em insuficiência renal (PABLA e DONG, 2008).

A nefrotoxicidade apresentada pelos pacientes parece ser transitória, uma vez que vinte dias após a quimioterapia (D20), os valores médios de creatinina sérica voltaram ao normal e os valores de *clearance* de creatinina se elevaram em comparação com os valores médios de D5 e estão muito próximos aos valores de normalidade.

Posteriormente, foram comparados os valores de estimativa da taxa de filtração glomerular calculados pela fórmula MDRD de 4 parâmetros e pela fórmula CKD-EPI, com os valores de *clearance* de creatinina, para os tempos basal, D5 e D20, e nas figuras 1 a 6 vê-se a representação da dispersão dos valores para o grupo 1, com todos os pacientes.

É possível verificar que as figuras 2 (CKD-EPI basal) e 4 (CKD-EPI D5) apresentam uma menor dispersão dos valores da relação entre o CKD-EPI basal e D5 com o *clearance* de creatinina, podendo também ser evidenciado na tabela 2, pois possuem os resultados com a melhor precisão, sendo de 0,6 e 1,0 respectivamente. Nas figuras 1 (MDRD4 basal) e 5 (MDRD4 D20), vê-se uma maior dispersão dos resultados, que respectivamente, apresentam 5,5 e 5,6 de precisão, conforme dados evidenciados na tabela 2 mostrando-se como as precisões mais baixas. Nas figuras 3 (MDRD4 D5) e 6 (CKD-EPI D20) vê-se semelhança nas dispersões representadas, que respectivamente, apresentam 1,4 e 1,6 de precisão conforme dados evidenciados na tabela 2, mostrando-se

como os resultados intermediários. Diante dessa avaliação, em geral vê-se que a eTFG dada por CKD-EPI, apresentou melhor precisão para o grupo 1.

Figura 1- Correlação entre a eTFG por MDRD4 basal e o clearance de creatinina dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço (n=54)

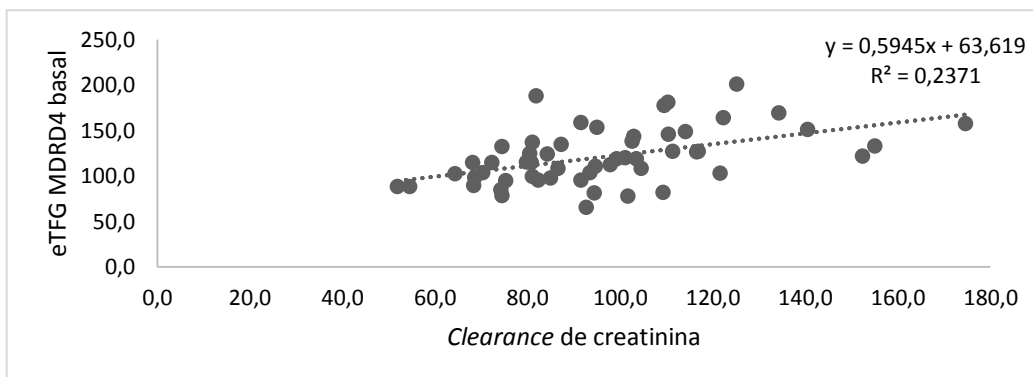


Figura 2- Correlação entre a eTFG por CKD-EPI basal e o clearance de creatinina dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço (n=54)

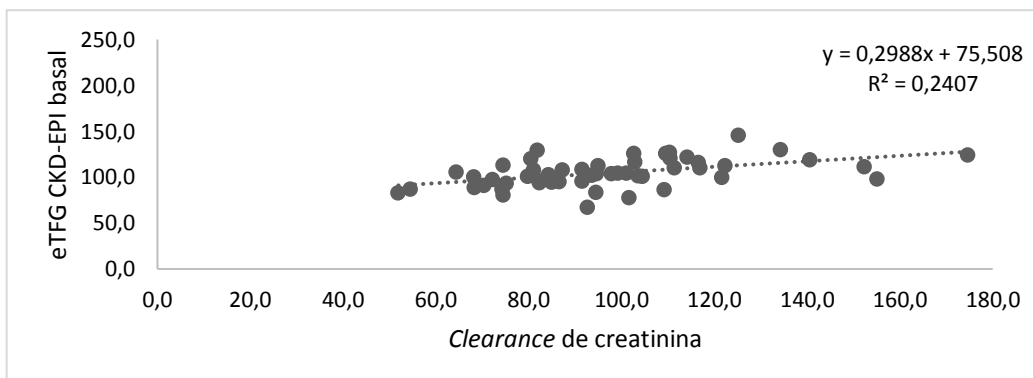


Figura 3- Correlação entre a eTFG por MDRD4 D5 e o clearance de creatinina dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço (n=54)

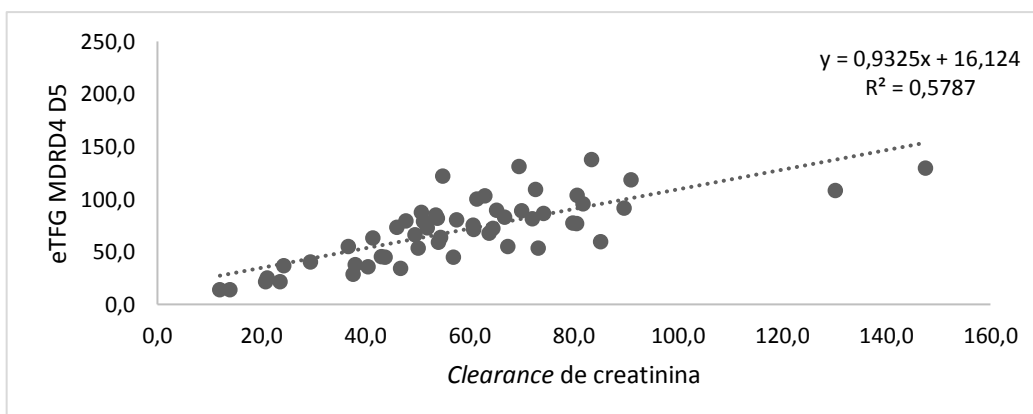


Figura 4- Correlação entre a eTFG por CKD-EPI D5 e o *clearance* de creatinina dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço (n=54)

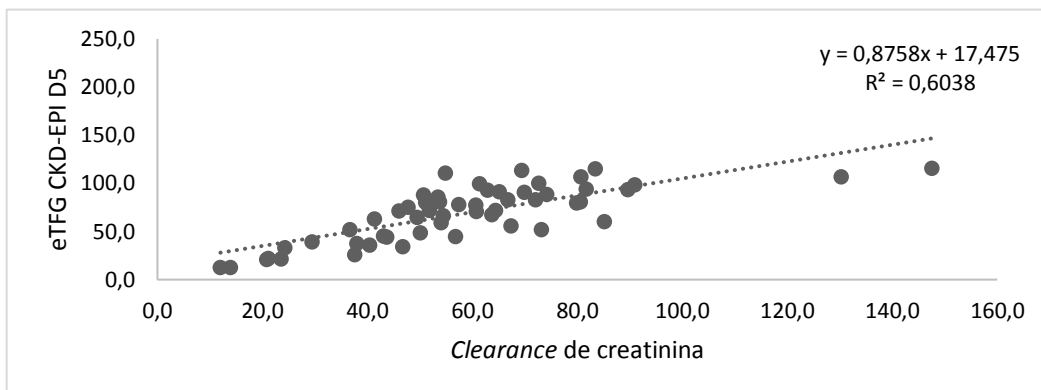


Figura 5- Correlação entre a eTFG por MDRD4 D20 e o *clearance* de creatinina dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço (n=54)

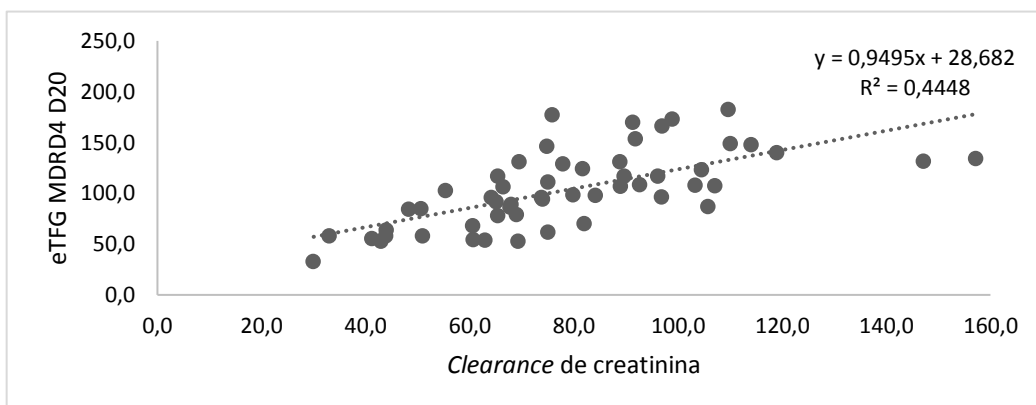
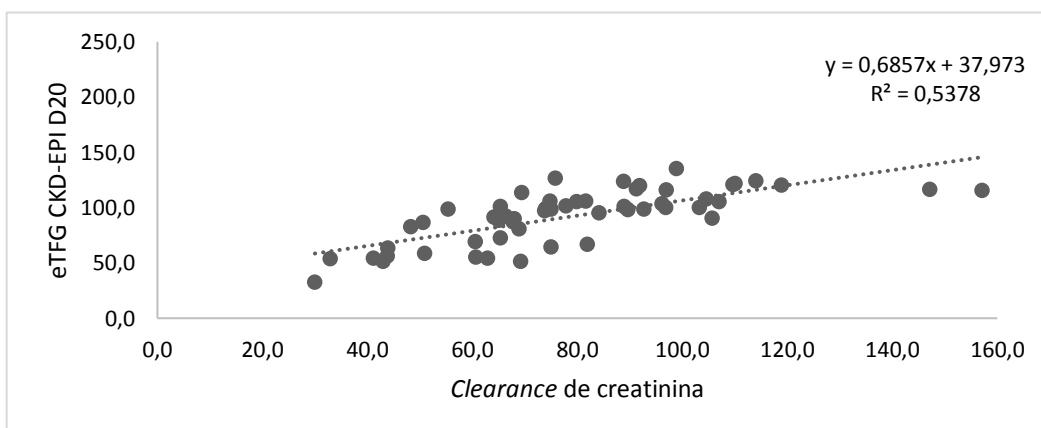


Figura 6- Correlação entre a eTFG por CKD-EPI D20 e o *clearance* de creatinina dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço (n=54)



A avaliação do desempenho entre as equações de MDRD4 e CKD-EPI para o grupo 1 estão evidenciadas na tabela 2. Levando em consideração a

acurácia de 90% adotada, vê-se que em nenhum dos resultados foi atingido este valor. A equação que apresentou melhor acurácia foi a de CKD-EPI basal, com 79,6%, enquanto que MDRD4 basal e D20 apresentaram a pior acurácia, com 53,7% ambas. Os resultados se mostraram relativamente próximos em MDRD4 D5 e CKD-EPI D5 e D20, com valores intermediários.

É possível avaliar que os valores que mostraram melhor acurácia possuem os valores do *bias* mais próximo de zero, e todos os valores superestimaram o *clearance* de creatinina. O *bias* de 0,1, representa o valor com o menor viés na equação do CKD-EPI basal e pode ser confirmado também por ter apresentado a melhor acurácia. Todos os valores do *bias* se apresentam relativamente baixos, e quanto maior o seu valor, menor é a precisão apresentada.

Tabela 2- Resultados dos cálculos de MDRD 4 variáveis e CKD-EPI do grupo 1 (todos os pacientes, n=54) e análises estatísticas.

Equação	Média da eTFG ± DP	Acurácia 30%	Bias	Precisão
MDRD4				
Basal	121,1 ± 30,5 (65,3-201,0)	53,7%	0,5	5,5
D5	70,7 ± 30,7 (13,5-137,5)	61,1%	0,2	1,4
D20	103,6 ± 37,0 (32,6-182,2)	53,7%	0,5	5,6
CKD-EPI				
Basal	104,4 ± 15,2 (66,9-145,4)	79,6%	0,1	0,6
D5	68,8 ± 28,2 (12,3-115,7)	59,3%	0,2	1,0
D20	92,1 ± 24,3 (32,4-134,8)	59,3%	0,2	1,6
Clearance de creatinina real		Basal	96,7 ± 25,0 (51,9-174,7)	
		D5	58,6 ± 25,0 (12,0-147,6)	
		D20	78,9 ± 26,0 (30,0-157,2)	

Nota: D5 corresponde ao quinto dia e D20 corresponde ao vigésimo dia após quimioterapia com cisplatina.

Os resultados do grupo 2 (*clearance* de creatinina < 60ml/min/1,73m²) dos pacientes que indicam maior comprometimento renal, estão representados na tabela 3.

Mais uma vez, a acurácia de 90% não foi atingida em nenhuma das equações, e pode-se observar que os resultados da acurácia se encontraram significativamente mais baixos em relação ao grupo 1. A melhor acurácia apresentada por CKD-EPI basal no grupo 1, não foi reprodutiva, sendo no grupo 2 a segunda pior das seis estimativas, mas isso é perceptível devido ao número de pacientes avaliados no grupo 2, reduzido em 96,3% pela exigência do grupo e pelo valor de sua estimativa, que encontra-se bem distante do valor do *clearance* de creatinina real, consequentemente apresentou, junto a estimativa do MDRD4 basal o *bias* de resultado mais distante de zero e com as menores precisões.

No grupo 2, a equação com o melhor desempenho, representada pela figura 7, tem acurácia de 51,7% e pertence ao MDRD4 D5, entretanto, não é o resultado que apresenta o menor viés das equações. As estimativas por MDRD4 D5 e CKD-EPI D5 possuem o mesmo *bias*, de 0,4, porém a estimativa por CKD-EPI D5 se apresenta com o menor viés mostrando por uma pequena diferença a melhor precisão, sendo de 2,1.

Apesar da equação com melhor desempenho ter sido representada pela estimativa por MDRD4 D5 devido a sua melhor acurácia, não há uma diferença significativa comparada ao valor da estimativa por CKP-EPI, sendo 51,7% e 48,3% respectivamente. No geral pode-se ver que as equações por CKD-EPI apresentaram os melhores resultados de *bias* e precisão com os menores viés.

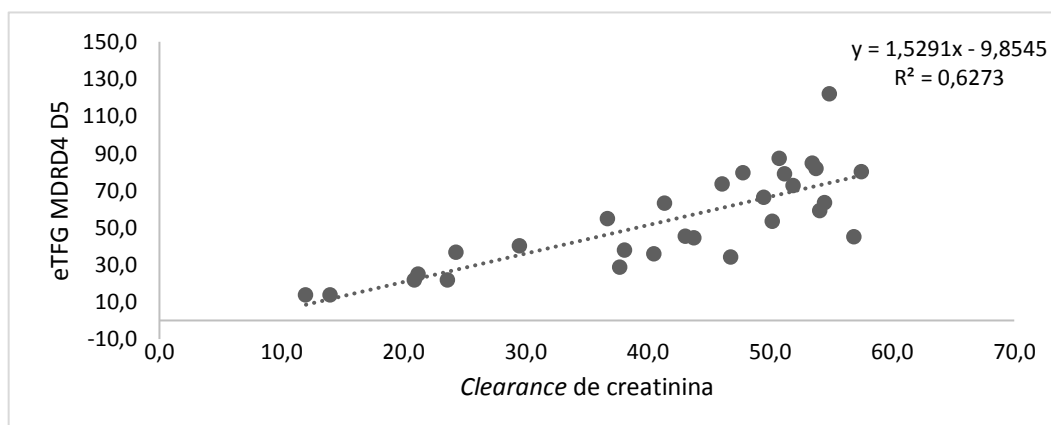
Os autores da equação CKD-EPI afirmaram que é improvável que uma única equação funcione igualmente bem para todas as populações. (BRITO, OLIVEIRA e SILVA, 2016)

Tabela 3- Resultados dos cálculos de MDRD 4 variáveis e CKD-EPI do grupo 2 (pacientes com *clearance* de creatinina < 60ml/min/1,73m²) e análises estatísticas.

Equação	Média da eTFG ± DP	Acurácia 30%	Bias	Precisão
MDRD4				
Basal (n=2)	88,3 ± 0,0 (88,3-88,3)	0,0%	17,5	307,6
D5 (n=29)	53,8 ± 26,0 (13,5-121,7)	51,7%	0,4	2,5
D20 (n=10)	64,7 ± 20,1 (32,6-102,6)	30,0%	2,1	21,4
CKD-EPI				
Basal (n=2)	85,0 ± 2,7 (83,1-86,9)	0,0%	15,9	251,6
D5 (n=29)	52,6 ± 25,4 (12,3-110,6)	48,3%	0,4	2,1
D20 (n=10)	63,6 ± 19,6 (32,4-98,2)	40,0%	2,0	19,0
Clearance de creatinina real		Basal	53,3 ± 1,9 (51,9-54,6)	
		D5	41,6 ± 13,5 (12,0-57,5)	
		D20	44,1 ± 7,9 (30,0-55,4)	

Nota: D5 corresponde ao quinto dia e D20 corresponde ao vigésimo dia após quimioterapia com cisplatina.

Figura 7- Correlação entre a eTFG por MDRD4 D5 e o *clearance* de creatinina dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do grupo 2 (n=29)



Já os resultados do grupo 3 (*clearance* de creatinina $\geq 60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$), encontram-se na tabela 4. Neste grupo pode ser observado que a estimativa por CKD-EPI basal, apresentou 82,7% de acurácia, sendo o melhor resultado dentre as equações dos 3 grupos avaliados, e está representado na figura 8. No entanto, nenhuma equação atingiu o parâmetro de 90% estabelecido.

Dentre os resultados de acurácia, as equações do CKD-EPI basal, D5 e D20 apresentaram os valores mais altos com acurácia de 82,7%, 72,0% e 63,6% respectivamente, em relação as equações de MDRD basal, D5 e D20. A análise do *bias* mostrou os três melhores resultados no geral para as equações do CKD-EPI, e em nenhuma das seis avaliações houve subestimação da TFG, inclusive na estimativa por MDRD que tende a subestimar a TFG em pacientes com função renal normal. Conseqüentemente com os resultados de *bias* mais próximos do zero para as três estimativas por CKD-EPI, também foram apresentados com a melhor precisão, de 0,4, 1,7 e 1,6 para os tempos basal, D5 e D20 respectivamente.

Figura 8- Correlação entre a eTFG por CKD-EPI basal e o *clearance* de creatinina dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço do grupo 2 (n=52)

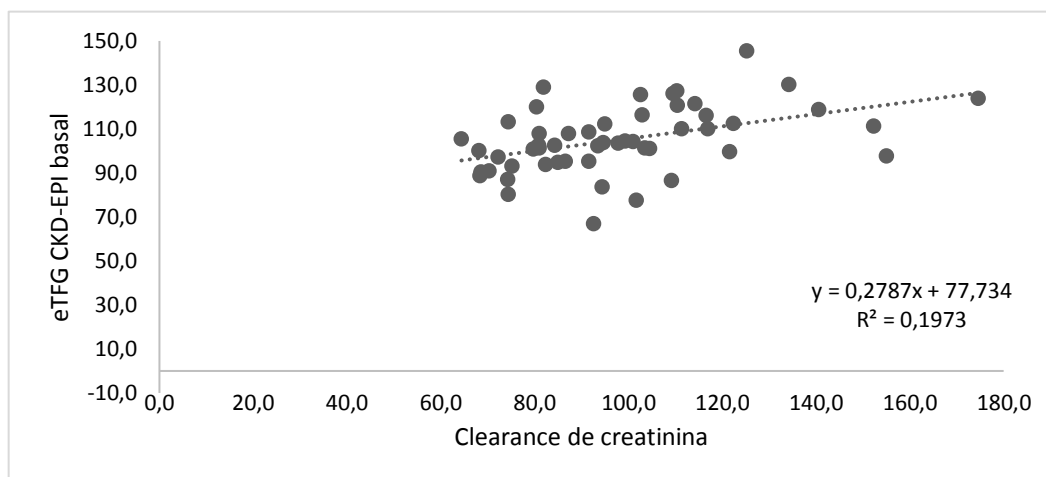


Tabela 4- Resultados dos cálculos de MDRD 4 variáveis e CKD-EPI do grupo 3 (pacientes com clearance de creatinina $\geq 60\text{ml/min/1,73m}^2$) e análises estatísticas.

Equação	Média da eTFG \pm DP	Acurácia 30%	Bias	Precisão
MDRD4				
Basal (n=52)	122,4 \pm 30,4 (65,3-201,0)	53,8%	0,5	5,5
D5 (n=25)	90,4 \pm 23,2 (53,3-137,5)	72,0%	0,5	3,0
D20 (n=44)	112,4 \pm 34,2 (52,4-182,2)	59,1%	0,6	7,5
CKD-EPI				
Basal (n=52)	105,1 \pm 15,0 (66,9-145,4)	82,7%	0,1	0,4
D5 (n=25)	87,6 \pm 17,9 (52,1-115,7)	72,0%	0,4	1,7
D20 (n=44)	98,5 \pm 20,3 (51,2-134,8)	63,6%	0,3	1,6
		Basal	98,4 \pm 23,9 (64,4-174,7)	
Clearance de creatinina real		D5	78,2 \pm 20,5 (60,7-147,6)	
		D20	86,8 \pm 21,7 (60,6-157,2)	

Nota: D5 corresponde ao quinto dia e D20 corresponde ao vigésimo dia após quimioterapia com cisplatina.

Conforme estudo realizado por Magacho et al. (2012), foi observado menor viés, maior acurácia e precisão da equação CKD/EPI em comparação à equação do estudo MDRD, nas faixas de com eTFG $> 60\text{ mL/min/1,73 m}^2$, o que constitui a razão para a preconização sobre seu uso clínico em substituição às equações de estimativa da TFG até então utilizadas. O que também pode ser evidenciado na presente avaliação.

5. CONCLUSÃO

Existem inúmeros fatores limitantes para que se possa chegar a uma equação adequada para a eTFG. No entanto, essas equações são de grande importância na prática clínica, pois podem auxiliar no diagnóstico precoce das DRCs. A nefrotoxicidade induzida por cisplatina apresentada pelos pacientes no quinto dia do tratamento pode ser considerada como transitória, pois no vigésimo dia do tratamento foi observado aumento nos valores médios de creatinina sérica, estando dentro dos valores de referência e os valores do *clearance* de creatinina também tiveram um aumento e estão muito próximos aos valores de normalidade.

Em nenhuma das 6 avaliações, tanto MDRD4 quanto CKD-EPI, foi apresentado o desempenho adequado para a estimativa da TFG dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço em acompanhamento no setor de oncologia do Hospital de Clínicas da UNICAMP submetidos ao primeiro ciclo de quimioterapia com cisplatina.

No grupo 1, pode-se dizer que a estimativa por CKD-EPI apresentou as melhores acurácias em relação a equação por MDRD, pois a diferença no tempo D5 entre as equações não é significativa.

O grupo 2, foi o grupo que apresentou as piores acurácias. As diferenças entre as equações e tempos equivalentes não tiveram uma diferença significativa, sendo menor do que 10%. Se avaliarmos pelo *bias* e pela precisão, as avaliações por CKD-EDI apresentam o menor viés.

Já no grupo 3, foram obtidos os melhores resultados de acurácia em geral. Na equação de CKD-EPI basal, notou-se uma diferença significativa no resultado mostrando melhor desempenho em comparação a MDRD basal, e os outros dois tempos para CKD-EPI, também apresentam melhores resultados com menor viés.

Diante disto, é possível avaliar o melhor desempenho da equação de CKD-EPI, por ter apresentado os melhores resultados de acurácia e menor viés, especialmente nos pacientes com estimativa da TFG $\geq 60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$.

REFERÊNCIAS

BARBOSA, Fábio Carneiro; FERREIRA, Teresa Cristina Alves; SALGADO FILHO, Natalino. Avaliação do Desempenho das Equações de Cockcroft-Gault e do Estudo “Modification of Diet in Renal Disease” em Transplantados Renais. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Luís, Ma, v. 3, n. 30, p.205-212, mar. 2008.

BASTOS, Marcus G. et al. **Biomarcadores na nefrologia: Biomarcadores de Função Renal na DRC**. Sociedade Brasileira de Nefrologia, São Paulo: Hugo Abensur, c. 1, p.07-18, 2011.

BRITO, Tereza Neuma de Souza; OLIVEIRA, Arthur Renan de Araújo; SILVA, Adrielly Karingy Chaves da. **Taxa de filtração glomerular estimada em adultos: características e limitações das equações utilizadas**. Natal: Revista Brasileira de Análises Clínicas, 2016. 6 p. Disponível em: <<http://www.rbac.org.br/artigos/taxa-de-filtracao-glomerular-estimada-em-adultos/>>. Acesso em: 30 nov. 2017.

FELISBERTO, Mariano et al. **Comparação das equações MDRD e CKD-EPI na estimativa da taxa de filtração glomerular em pacientes diabéticos e hipertensos não diagnosticados com doença renal crônica atendidos em ambulatório de um hospital universitário**. Paraná: Revista Brasileira de Análises Clínicas, 2015. 6 p. Disponível em: <[http://www.pncq.org.br/uploads/2016/RBAC47_4_2015ref1275_Comparação das equações MDRD e CKD-EPI.pdf](http://www.pncq.org.br/uploads/2016/RBAC47_4_2015ref1275_Comparação%20das%20equações%20MDRD%20e%20CKD-EPI.pdf)>. Acesso em: 30 nov. 2017.

GUALANO, Bruno et al. **A Suplementação de Creatina Prejudica a Função Renal?**. Rev Bras Med Esporte, São Paulo, v. 14, n. 1, p.68-73, fev. 2008.

LI, Philip Kam Tao; BURDMANN, Emmanuel A.; MEHTA, Ravindra L.. **Acute Kidney Injury: a global alert**. Jornal Brasileiro de Nefrologia, [s.l.], v. 35, n. 1,

p.1-5, 2013. FapUNIFESP (SciELO).
<http://dx.doi.org/10.5935/01012800.20130001>.

MAGACHO, Edson José de Carvalho et al. Nomogram for estimation of glomerular filtration rate based on the CKD-EPI Formula. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, [s.l.], v. 34, n. 3, p.313-315, set. 2012. FapUNIFESP (SciELO).
<http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20120017>.

MONICO, João Francisco Galera et al. ACURÁCIA E PRECISÃO: REVENDO OS CONCEITOS DE FORMA ACURADA. **Bol. Ciênc. Geod., Sec. Com Unicações**, Curitiba, v. 15, n. 3, p.469-483, set. 2009. Disponível em: <<https://revistas.ufpr.br/bcg/article/view/15513/10363>>. Acesso em: 23 nov. 2018.

MOSCI, Camila. **COMPARAÇÃO DOS VALORES DE TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR ESTIMADOS PELA CREATININA SÉRICA COM OS MENSURADOS COM EDTA-51Cr EM PORTADORES DE CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO TRATADOS COM CISPLATINA**. 2015. 44 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências, Concentração em Clínica Médica, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2015. Disponível em: <<http://repositorio.unicamp.br/jspui/handle/REPOSIP/308693>>. Acesso em: 2 nov. 2018.

NAPOLI FILHO, Marco di et al. Estimativa da Função Renal pela Fórmula de Cockcroft e Gault em Pacientes com Sobrepeso ou com Obesidade. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, Canoas - Rs, v. 30, n. 3, p.185-191, jul. 2008. Disponível em: <<http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:CPDDN8VRns8J:bjn.org.br/export-pdf/56/30-03-04.pdf+&cd=1&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br&client=firefox-b-ab>>. Acesso em: 02 nov. 2018.

Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int.* 2008;73(9):994-1007.

PERES, Luis Alberto Batista; CUNHA JÚNIOR, Ademar Dantas da. Acute nephrotoxicity of cisplatin: Molecular mechanisms. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, [s.l.], v. 35, n. 4, p.332-340, 2013. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20130052>.

PONTES, Lucíola de Barros et al. Prevalence of renal insufficiency in elderly cancer patients in a tertiary cancer center. **Einstein (São Paulo)**, [s.l.], v. 12, n. 3, p.300-303, set. 2014. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082014ao3003>.

PORTO, Janaína Rodrigues et al. Evaluation of Renal Function in Chronic Kidney Disease. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, [s.l.], v. 49, n. 1, p.26-35, 2017. Revista Brasileira de Análises Clínicas. <<http://dx.doi.org/10.21877/2448-3877.201500320>>.



UNIVERSIDADE PRESBITERIANA MACKENZIE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
ANEXO 7



DECLARAÇÃO DE CONFORMIDADE DE CONTEÚDO

Declaro ter atualizado o conteúdo do Trabalho de Conclusão de Curso apresentado e que cumprimos as determinações da banca examinadora na versão final entregue do Trabalho de Conclusão de Curso. Esta cópia preenchida e assinada deverá ser entregue no prazo determinado pelo professor da disciplina de TCC anexada à cópia digitalizada da versão final do trabalho, no Moodle da disciplina.

Nome do Orientador: Eden de Carvalho Pinheiro 1134997

Assinatura: Eden de C.P. Data: 13/12/18

Nome do Aluno: Laura Caroline A. Foratti Matrícula: 21228828

Assinatura: Laura C.G. Foratti Data: 13/12/18

Título final do trabalho: Avaliação da utilização do clearance de creatinina por MDRD e CKD-EPI em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.