

EDWALDO EDUARDO CAMARGO

MODIFICAÇÕES DO TRAÇADO RENOGRÁFICO PRODUZIDAS
PELA FUROSEMIDA



Tese de Doutorado apresentada
à Faculdade de Medicina de
São Paulo da Universidade de São
Paulo (Terapêutica Clínica)

- 1971 -

INSTITUTO DE ENERGIA ATÔMICA

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Reitor: Prof. Dr. Miguel Reale
Vice-Reitor: Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Prof. Dr. Paulo de Almeida Toledo
Vice-Diretor: Prof. Dr. Charles Edward Corbett
Secretário: Dr. Dante Nese

PROFESSORES TITULARES

Professor Doutor ANTÔNIO BARROS DE ULHÔA CINTRA
Professor Doutor AYUSH MORAD AMAR (Regente)
Professor Doutor CHARLES EDWARD CORBETT
Professor Doutor CONSTANTINO MIGNONE
Professor Doutor EDMUNDO VASCONCELOS
Professor Doutor EDUARDO MARCONDES MACHADO
Professor Doutor EURICO DA SILVA BASTOS
Professor Doutor EURYCLIDES DE JESUS ZERBINI
Professor Doutor FERNANDO DE OLIVERIRA BASTOS
Professor Doutor FLÁVIO PIRES DE CAMARGO
Professor Doutor GUILHERME RODRIGUES DA SILVA
Professor Doutor HORÁCIO MARTINS CANELLAS
Professor Doutor JERÔNIMO GERALDO DE CAMPOS FREIRE
Professor Doutor JOÃO ALVES MEIRA
Professor Doutor JOSÉ GALUCCI (Regente)
Professor Doutor LAMARTINE JUNQUEIRA DE PAIVA (Regente)
Professor Doutor LUIZ VENERE DECOURT
Professor Doutor PAULO BRAGA DE MAGALHÃES
Professor Doutor SEBASTIÃO DE ALMEIDA PRADO SAMPAIO

PROFESSORES EMÉRITOS

Professor Doutor ADHERBAL PINHEIRO MACHADO TOLOSA
Professor Doutor ALÍPIO CORRÊA NETTO
Professor Doutor ANTÔNIO CARLOS PACHECO E SILVA
Professor Doutor BENEDITO MONTENEGRO
Professor Doutor CANTÍDIO DE MOURA CAMPOS
Professor Doutor F. E. GODOY MOREIRA
Professor Doutor FLAMÍNIO FÁVERO
Professor Doutor HILÁRIO VEIGA DE CARVALHO
Professor Doutor JAYME ARCOVERDE DE A. CAVALCANTI
Professor Doutor JOÃO DE AGUIAR PUPO
Professor Doutor JOSÉ B. MEDINA
Professor Doutor PEDRO DE A. MARCONDES MACHADO
Professor Doutor RAPHAEL DA NOVA
Professor Doutor RENATO LOCCHI
Professor Doutor SAMUEL B. PESSÔA

Nota: A Faculdade não aprova nem reprova as opiniões exaradas nas teses que lhe são apresentadas.

À minha mãe

À minha esposa

Aos meus filhos

AGRADECIMENTOS

Os auxílios prestados por algumas instituições e os esforços desenvolvidos por muitas pessoas abnegadas, de inquestionável competência, foram, sem dúvida, os fatores que tornaram possível realizar este trabalho. A quem o escreve couberam, além da tarefa de propor uma forma de expressão para os resultados obtidos, o privilégio de com todas estas pessoas dialogar, a imperiosa necessidade de as importunar e, como único mérito, a lembrança de a todos externar a mais profunda gratidão:

- ao Professor Charles Edward Corbett, pelo elevado espírito universitário que demonstrou ao acolher a idéia de realizar este estudo, pelas sugestões iniciais, - pelo precioso tempo dispendido e pelo carinho com que coordenou o trabalho;
- ao Dr. Nelson Carvalho, mentor deste estudo, que não apenas sugeriu a sua realização, mas que também participou de todas as suas fases, com ensinamentos e incentivo diários;
- à Comissão Nacional de Energia Nuclear, pelo fornecimento do orto-iôdo-hipurato de sódio, marcado com ^{131}I ;
- ao Centro de Medicina Nuclear, na oportunidade sob a direção do Dr. Nelson Carvalho, onde este estudo foi realizado;
- ao Dr. José Barros Magaldi, pelo incentivo e valiosas - sugestões;
- ao Dr. Matheus Papelão Netto, pelas críticas francas e sempre construtivas e pelo inestimável auxílio na redação do trabalho;
- ao Dr. Alípio Luiz Dias Neto, pelas sugestões e orientação no uso do equipamento eletrônico;
- ao Dr. José Cury, urologista do Hospital da Polícia Militar do Estado de São Paulo, pelo incentivo e pelo trabalho de seleção e complementação diagnóstica de vários componentes da casuística;
- ao Dr. Walter Pinheiro Nogueira, nefrologista do Setor de Hipertensão Arterial do Instituto de Cardiologia - da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, pelo auxílio na complementação diagnóstica de vários componentes da casuística;

aos Drs. Adoniram de Mauro Figueiredo e Rogério H. Sayão, pela amizade e incentivo;

ã srta Teresinha Moraes Barreto, farmacêutica-bioquímica da Divisão de Ensino e Pesquisas Biológicas do Centro de Medicina Nuclear e a srta. Maria Kazue Sato, técnica da mesma Divisão, pelo cuidado no preparo das doses do traçador radioativo, leituras de amostras de plasma e pela colaboração eficiente e constante em diversas etapas da organização do trabalho;

ao sr. José Maria Fernandes Neto, chefe da Divisão de Física e Higiene das Radiações do Centro de Medicina Nuclear, pelo auxílio na manutenção dos equipamentos eletrônicos;

ao sr. Roberto Luiz Rockmann, físico da Divisão de Física e Higiene das Radiações do Centro de Medicina Nuclear, responsável por todos os cálculos estatísticos e regressões logarítmicas;

ã sra. Edna Maria Gonçalves Knörich, bibliotecária do Centro de Medicina Nuclear, responsável pela organização das referências bibliográficas;

ao sr. Edegar Luiz Zanardo, técnico da Divisão de Pesquisas do Centro de Medicina Nuclear, pelo cuidado na obtenção dos renogramas; e ao sr. José Roberto Diniz-Ferreira, que também auxiliou nesta tarefa;

ã srta. Aparecida Appezzato e a sra. Lúcia do Carmo Bermudes Borba, do Setor de Documentação Técnico-Científica do Centro de Medicina Nuclear, pelo preparo das ilustrações deste trabalho;

aos srs. Décio Ferrari e Lázaro Grandis do Amaral, do Hospital da Polícia Militar do Estado de São Paulo, pelo auxílio na composição do Grupo Contrôles.

São Paulo, dezembro, 1971.

Edwaldo Eduardo Camargo

I N D I C E

1. INTRODUÇÃO	1
2. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS	5
2.1. <u>Casuística</u>	5
2.1.1. Grupo Contrôle	5
2.1.2. Grupo Patológico	5
2.2. <u>Material</u>	6
2.3. <u>Métodos</u>	7
2.3.1. Dinâmica da investigação	7
2.3.2. Análise quantitativa dos renogramas	8
2.3.3. Tratamento estatístico	12
3. RESULTADOS	14
3.1. <u>Análise dos cálculos estatísticos</u>	14
3.2. <u>Análise do Subgrupo II</u>	15
4. DISCUSSÃO	33
5. RESUMO, INFERÊNCIAS E CONCLUSÕES	43
BIBLIOGRAFIA	47

1. I N T R O D U Ç Ã O

Em 1956, TAPLIN e col.⁸² e WINTER⁹⁵, utilizando diodona¹⁰ e acetrisoato de sódio marcados com ¹³¹I, descreveram um novo método de investigação da função renal, que recebeu o nome de renograma com diodona radioativa⁹⁵.

Em linhas gerais, a prova consistia em administrar ao paciente, por via venosa, uma dose de traçador da ordem de 1 µCi/3 kg, enquanto dois registradores gráficos independentes, conectados, através de sistemas eletrônicos convenientes, a detectores de cintilação colimados sobre as lojas renais, inscreviam em papel apropriado os fenômenos que acompanham a passagem do radiofármaco através de cada rim. O traçado gráfico obtido e a técnica utilizada para este fim foram denominados por WINTER⁹⁶, respectivamente, renograma e renografia.

O renograma, nos indivíduos normais, se apresenta como uma curva de aspecto bem característico, formada de três segmentos, denominados, inicialmente⁸², segmento vascular, segmento secretor e segmento excretor, pela ordem de aparecimento (Fig. 1).

Como as próprias denominações indicam, a impressão inicial dos autores^{82,95} quanto ao significado funcional dos três segmentos era a de que: o segmento vascular traduzia principalmente a presença do traçador no leito vascular e nos vasos renais; o segmento secretor representava um processo ativo, pelo qual as células tubulares acumulavam o traçador; o segmento excretor era o resultado do fato de, em determinado momento (pico do renograma), com a redução da concentração do traçador na circulação, o processo de excreção urinária prevalecer sobre o acúmulo, arrastando quantidades crescentes do material radioativo para a pélvis renal.

Todavia, aqueles mesmos autores já haviam observado que a diodona, por ser parcialmente absorvida e excretada pelo fígado, prejudicava a interpretação do renograma do rim direito. Este fato estimulou o prosseguimento de pesquisas^{19,49,97}, as quais contribuíram para que se aperfeiçoasse o método, tornando-o melhor conhecido.

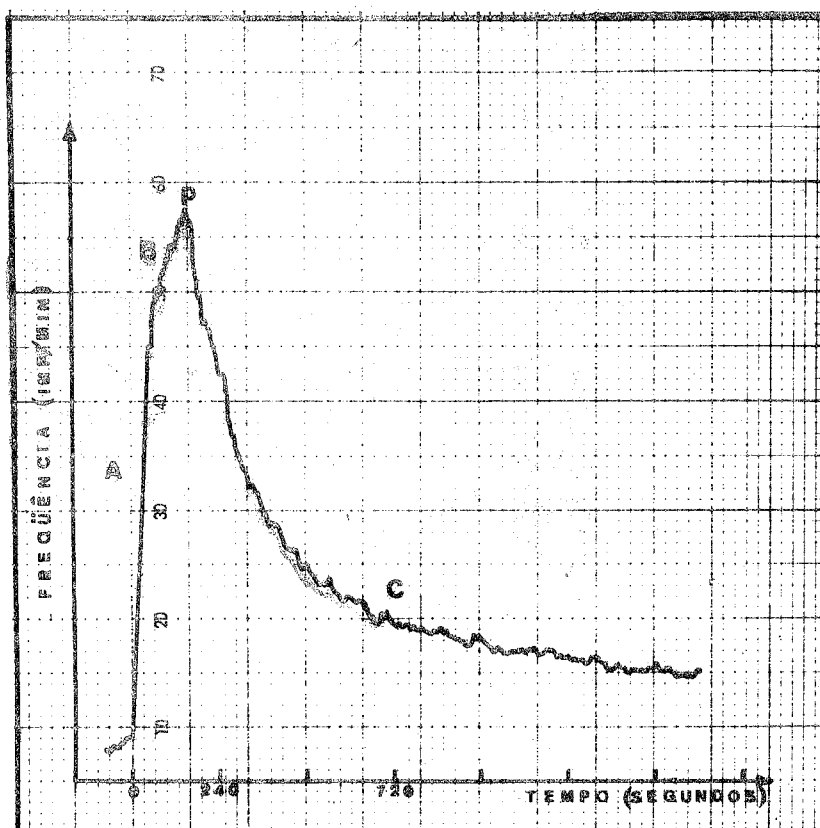


FIGURA 1

Renogramas normais:

- A) segmento vascular (primeiro segmento)
- B) segmento secretor (segundo segmento)
- C) segmento excretor (terceiro segmento)
- p) pico do renograma

Para tanto, foram fundamentais os estudos de TUBIS e col.⁸⁵, que permitiram, em 1960, a obtenção do orto-íodo-hipurato de sódio (OIH), marcado com ¹³¹I. Este radiofármaco, embora se comportando nos rins de maneira análoga à da diodona, não apresenta os inconvenientes desta última, conforme ficou demonstrado nas primeiras investigações clínicas a que foi submetido por NORDYKE e col.⁴⁷, no mesmo ano.

A obtenção de um radiofármaco com especial afinidade pelo tecido renal encorajou a utilização do método em larga escala. Novos estudos^{3,5,20,29,46,70,72,81,83,84,90,91} propiciaram melhor compreensão do significado do traçado renográfico. No entanto, verificou-se

que, apesar do seu aspecto inequívoco nos indivíduos normais, as possíveis alterações morfológicas em diversas patologias, embora de enorme utilidade como complementação diagnóstica, não são patognomônicas.

O acervo de novos conhecimentos sobre o significado funcional das 3 fases do renograma foi certamente o motivo que levou TAPLIN e col.⁸⁰, em 1963, a proporem para elas uma nova nomenclatura, que ficaria conhecida com o nome desses autores: segmento de aparecimento do traçador, segmento de fluxo sanguíneo e segmento de drenagem, respectivamente para os segmentos anteriormente designados como vascular, secretor e excretor. Contudo, por ser menos complicada e de caracterização mais imediata, a terminologia que ficou subentendida na mesma publicação⁸⁰ será utilizada neste trabalho para indicar as fases A, B e C da Fig. 1: primeiro, segundo e terceiro segmentos.

Apesar de outros radiofármacos, tais como o DISA-¹³¹I (ácido di-iodo-sulfônico, marcado com ¹³¹I), o EDTA-⁵¹Cr (etileno-diamino-tetracetato de cromo, marcado com ⁵¹Cr)⁹⁶ e a iodo-iazida-¹³¹I terem sido sugeridos para a obtenção de renogramas, o orto-iodo-hipurato de sódio marcado com ¹³¹I, no entender de TIMMERMANS e MERCHIE²⁷, continua sendo o melhor traçador para este fim.

No último decênio, após introduzir-se o uso do orto-iodo-hipurato de sódio marcado com ¹³¹I, para obtenção de renogramas, a literatura concernente mostra estudos sobre os mais variados aspectos do traçado renográfico, desde a padronização de técnica^{30,31,79,96}, quantificação do método^{7-9,23,24,32,34-36,41,43,50,52-54,65,69,71,76,77,87}, comparação com outros métodos diagnósticos^{1,40,92}, aplicações em várias patologias^{13,14,18,37,51,75}, estudo quantitativo do fluxo plasmático renal^{5,20,42,56,62,80,88}, até a observação de deformações sob a ação de certos fármacos^{12,17,25,57,58,67,68,77,89,100}.

As alterações que o traçado renográfico pode apresentar, quando o paciente está sob a ação de medicamentos modificadores da pressão arterial sistêmica e diuréticos, são de grande interesse clínico, principalmente para o nefrologista, o urologista e o cardiologista. Em especial no atinente ao estudo da influência dos diuréticos, merecem destaque os trabalhos de RADÓ e col.⁵⁷⁻⁵⁹ e os de HOPE²⁵. A propósito, é de todo aconselhável o conhecimento do mecanismo pelo

qual certas drogas de largo emprêgo clínico alteram o traçado renográfico. Sob êste aspecto, merecem ser relembrados **RADÔ** e **col.**⁵⁸ que, estudando um diurético de largo emprêgo em Cardiologia e Nefrologia, a furosemida¹⁰ — ácido-4-cloro-N-(2-furilmetil)-5-sulfamoil-antranílico — fazem uma análise qualitativa e quantitativa das alterações observadas, sugerindo um local de ação da droga mas não o seu mecanismo.

No presente trabalho, pretende-se investigar mais detalhadamente, em indivíduos normais e doentes, a influência dêste diurético sôbre o fluxo plasmático de cada rim e sôbre o comportamento de alguns parâmetros de tempo relacionados com o traçado renográfico: tempo de formação do pico ($T_{m\acute{a}x}$), tempo necessário para que a amplitude máxima do traçado se reduza à metade ($T_{1/2}$), meia-vida de "secreção" (T_s) e meia-vida de "excreção" (T_{ex}) do traçador. A par disto, verificar se a análise do conjunto de resultados obtidos permite:

- a) estabelecer algum critério de interêsse prático na interpretação do traçado;
- b) explicar o mecanismo das alterações que a droga produz no renograma;
- c) contribuir para a compreensão dos fenômenos relacionados com a secreção do orto-iôdo-hipurato pelas células tubulares.

2. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

2.1. CASUÍSTICA

Foram estudados 43 indivíduos, que não faziam uso de qualquer medicação, divididos em 2 grupos: um Grupo Contrô^le, constituído de 22 adultos, normais e um Grupo Patolô^gico, constituído de 21 pacientes portadores, isolada ou concomitantemente, de nefropatia, de uropatia ou de hipertensão arterial. Todos os componentes da casuística foram submetidos, de início, a exames clínicos e exame de urina tipo I. A seguir, obtiveram-se 2 renogramas: um antes (renograma para contrô^le) e outro após administração da furosemida. Na maioria dos indivíduos (40), foram ainda feitas 2 determinações do fluxo plasmático renal (antes e após administração do diurético).

2.1.1. Grupo Contrô^le

Constituído de 22 voluntários de ambos os sexos, com idades compreendidas entre 22 e 54 anos - que concordaram em colaborar neste estudo - e cujos exames clínicos, renogramas de contrô^le e exames de urina não fizeram suspeitar da presença de nefropatia, cardiopatia ou hepatopatia.

2.1.2. Grupo Patolô^gico

Foi dividido em dois subgrupos, por imperativo da análise estatística posteriormente efetuada.

Subgrupo I: Constituído de 16 pacientes de ambos os sexos, com idades compreendidas entre 16 e 47 anos, sendo 6 com pielonefrite crônica, 3 com hipertensão arterial leve, 4 com hipertensão arterial grave, 1 com traumatismo renal, 1 com obstrução ureteral e 1 com rim contraído secundário.

Subgrupo II: Constituído de 5 pacientes masculinos, com idades compreendidas entre 28 e 67 anos, sendo 2 portadores de pielonefrite crônica, 1 de hipertensão arterial leve, 1 de rim contraído secundário e 1 de hidrocalicose por tumor de bexiga.

Os 21 pacientes que compõem os subgrupos I e II foram submetidos, quando necessário para o esclarecimento diagnóstico, a outros exames complementares, tais como: urografia excretora, eletrocardiograma, radiografia de tórax, fundo de olho e dosagens de uréia, colesterol e creatinina.

2.2. MATERIAL

Para a realização do presente estudo foram utilizados um diurético, um radiofármaco e os equipamentos eletrônicos necessários para a obtenção de traçados renográficos e avaliação da radioatividade no plasma.

O diurético foi o ácido 4-cloro-N-(2-furilmetil)-5-sulfamoi-antranílico (furosemida).

O radiofármaco foi o orto-iôdo-hipurato (OIH) de sódio, marcado com iôdo-131 e preparado de acordo com exigências⁴⁴ em tal gênero de estudo.

O equipamento para obtenção dos renogramas constou de dois sistemas eletrônicos de espectrometria gama — um, "Philips"; o outro, "Nuclear-Chicago" — com detectores adaptados a colunas de sustentação que lhes permitem três graus de liberdade.

No sistema "Nuclear-Chicago", os detectores de cintilação possuem cristal de NaI(Tl) de 5,08 cm de diâmetro por 5,08 cm de altura, com colimadores Nordyke (secção retangular) modelo 941, também "Nuclear-Chicago".

No sistema "Philips", os detectores de cintilação possuem cristal de NaI(Tl) de 4,45 cm de diâmetro por 5,08 cm de altura, com colimadores (10cm de comprimento, diâmetro de 4,45 cm junto ao cristal e diâmetro de 6,00cm junto à abertura) e proteção lateral do detector formando uma única peça (secção circular), projetada e construída no Centro de Medicina Nuclear, anexo à Faculdade de Medicina de São Paulo, da Universidade de São Paulo.

O sistema de espectrometria gama utilizado para as leituras da radioatividade no plasma foi o "Nuclear-Chicago", modelo 8725, com detector de cintilação apresentando cristal de NaI(Tl) medindo 5,08cm de diâmetro por 5,08cm de altura.

2.3. MÉTODOS

2.3.1. Dinâmica da investigação

Cada indivíduo, em suas condições dietéticas habituais, sem preparo especial⁹⁶, foi submetido aos renogramas já referidos: um, inicial, para controle e outro após lenta injeção venosa de 20 mg de furosemida, a intervalos de 30 a 40 minutos (quando houve excreção rápida do radiofármaco) ou de 24 horas.

Para localização das áreas de projeção dos rins injetou-se, em paciente sentado, uma dose de 3 μ Ci de orto-iôdo-hipurato de sódio radioativo, procurando-se a seguir, com um monitor, a região de maior atividade^{27,71,93}, que foi cuidadosamente demarcada.

Os traçados renográficos foram obtidos com os indivíduos em posição sentada⁹⁶, ajustando-se os detectores nas áreas de projeção renais previamente demarcadas. As doses de radiofármaco, administradas por injeção venosa rápida e contidas em um volume não superior a 0,3ml, variaram de acordo com o sistema eletrônico utilizado: 0,3 μ Ci/kg, para o sistema "Philips"^{82,95} (escala de 30 000 impulsos por minuto, sendo de 1 segundo a constante de tempo) e 0,6 μ Ci/kg para o sistema "Nuclear-Chicago" (escala de 50 000 impulsos por minuto e constante de tempo de 2,5 segundos).

A velocidade dos registros foi sempre de 0,5 cm/min^{90,96} e a sua duração variável, porém suficiente para que o terceiro segmento atingisse um patamar (geralmente entre 25 e 30 minutos).

De cada paciente foram retiradas cinco amostras de sangue: uma antes (amostra do instante zero) e as demais aos 8, 11, 14 e 18 minutos^{16,20,56,62} após a injeção do traçador. Cada amostra forneceu 2ml de plasma para leitura, no sistema eletrônico apropriado, com desvio-padrão percentual inferior a 1%. Estas leituras são necessárias para o cálculo da constante de depuração (k) do traçador, indispensável para a avaliação do fluxo plasmático renal (FPR), conforme será explicado no item 2.3.2.

Cabe ressaltar que, na obtenção do traçado renográfico após furosemida, obedeceram-se às mesmas precauções aplicadas no caso de renogramas de controle, além das seguintes:

a) após a retirada da amostra de sangue no "instante zero" (desnecessária quando se realizava o segundo renograma no dia seguinte), media-se, no outro braço, a pressão arterial inicial e, a partir da injeção do diurético, esta verificação era repetida com intervalos de 5 minutos até o final da prova;

b) 20 minutos após a injeção da furosemida, obtinha-se novo traçado renográfico, com retirada de amostras de sangue, tal como o descrito anteriormente.

2.3.2. Análise quantitativa dos renogramas

O renograma para controle e o renograma obtido sob ação da furosemida foram submetidos à análise de alguns parâmetros: tempo de formação do pico ($T_{m\acute{a}x}$), tempo necessário para que a amplitude do traçado se reduzisse à metade daquela do pico ($T_{1/2}$), meias-vidas de "secreção" (T_s) e de "excreção" (T_{ex}).

No próprio papel onde se acha inscrito o renograma, é possível medir-se o tempo necessário para que este traçado atinja a sua amplitude máxima ($T_{m\acute{a}x}$) e também o tempo necessário para que ela se reduza à metade da máxima ($T_{1/2}$), conforme mostra^{8,72} a Fig. 2.

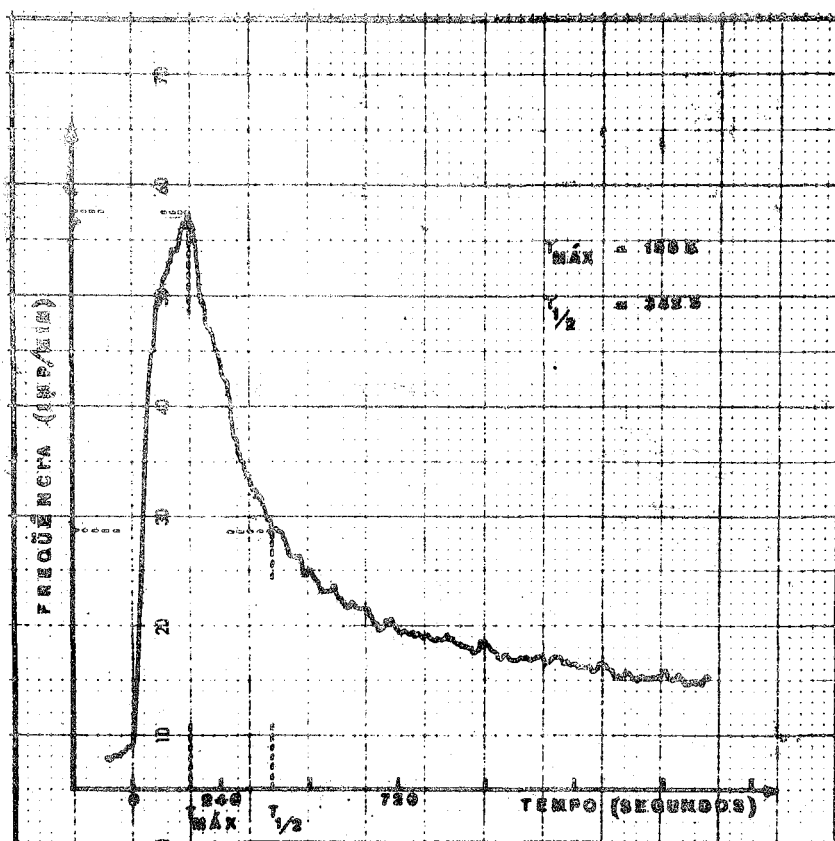


FIGURA 2

Determinação, no traçado renográfico obtido com ortofóscopo-hiperato radioativo, dos tempos de formação do pico ($T_{m\acute{a}x}$) e de redução da máxima amplitude à metade ($T_{1/2}$)

Para determinação das meias-vidas de "secreção" (T_s) e de "excreção" (T_{ex}), os quatro renogramas de cada paciente, após a subtração da radiação de fundo, foram separadamente representados em papel semilogarítmico, de acordo com a técnica descrita por WITCOFSKI e col.⁹⁸ e seguida por outros^{4,11,38,65,69}.

Desta forma, obteve-se o conjunto de pontos e traços que compõem o renograma do Gráfico 1, no qual a inclinação do terceiro segmento, determinada por processo de regressão logarítmica, representa o decaimento da concentração radioativa. O prolongamento da reta obtida, até ao eixo das ordenadas, determina a concentração radioativa plasmática inicial P_0 . O tempo decorrido para que esta concentração se reduza à metade ($P_0/2$) é a meia-vida de "excreção" (T_{ex}). Subtraindo-se da reta de "excreção" os pontos correspondentes ao segundo segmento, obteve-se novo conjunto de pontos que define a reta de "secreção"; o seu prolongamento até ao eixo das ordenadas é também P_0 e da mesma forma se calcula a meia-vida de "secreção" (T_s) que é o tempo necessário para se obter $P_0/2$.

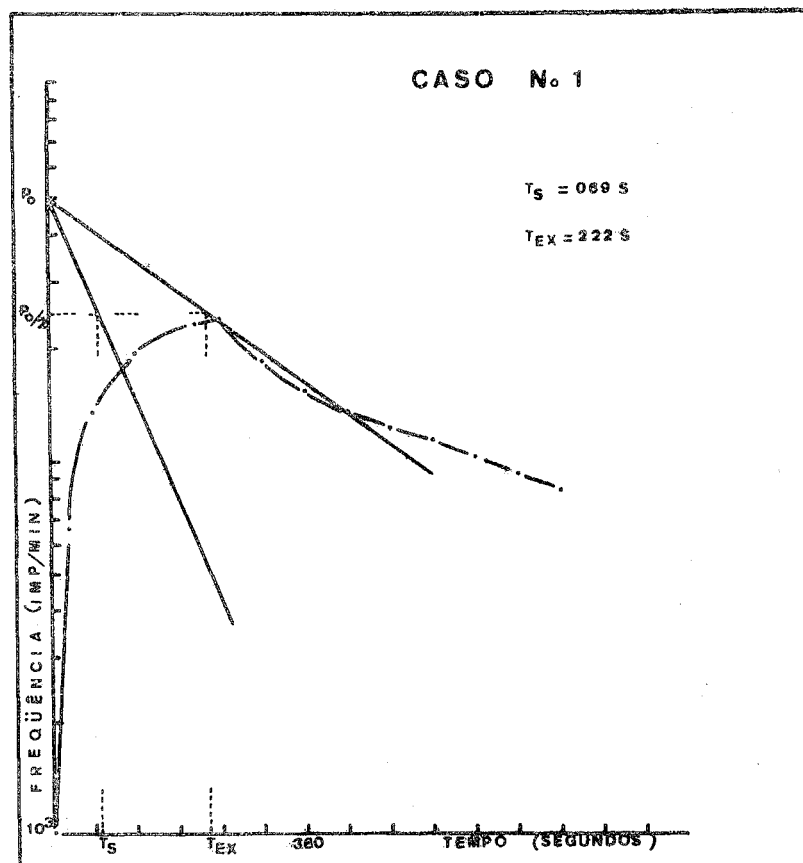


GRÁFICO 1

Retas de regressão logarítmica, obtidas a partir dos pontos correspondentes ao terceiro segmento do renograma, representativas da secreção e da excreção do orto-iodo-hipurato radioativo, com as quais se determinam T_s e T_{ex} .

O cálculo do fluxo plasmático renal (FPR) foi efetuado da forma descrita por GOTT e col.²⁰, modificada por PRITCHARD e col.⁵⁶:

$$\boxed{\text{FPR} = k \cdot \frac{D}{C_0}} \quad (1)$$

onde D/C_0 é o "volume de distribuição"^{7,86} ou fase do orto-iôdo-hipurato radioativo no intervalo de tempo considerado (do 80 ao 180 minuto) e k é a constante de depuração do traçador, já referida anteriormente. O seu valor absoluto é o coeficiente angular da reta obtida pela regressão logarítmica com as leituras das 4 amostras de plasma expressas em impulsos por minuto por mililitro. De modo semelhante ao referido para o Gráfico 1, obteve-se a concentração plasmática inicial C_0 , $C_0/2$ e a meia-vida de depuração ($t_{1/2}$) do traçador expressa em minutos (Gráfico 2).

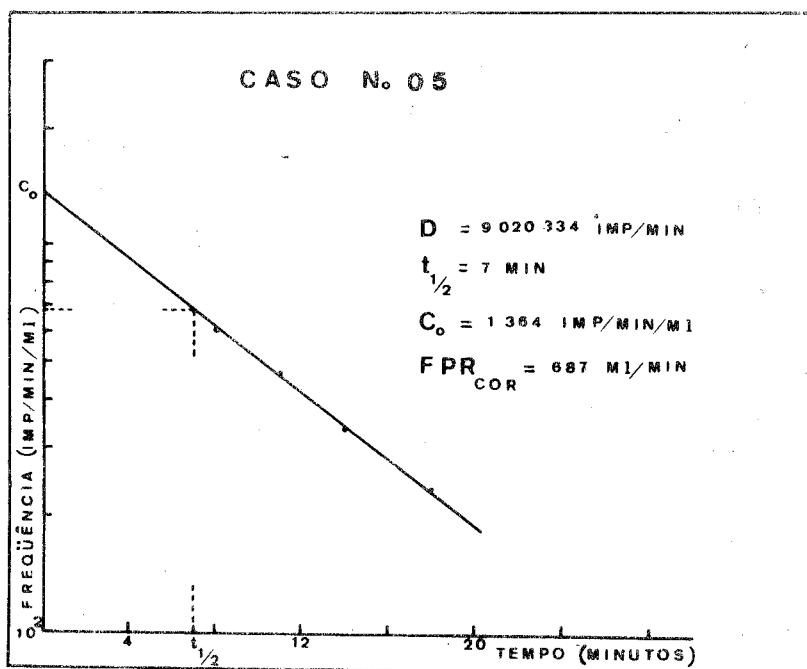


GRÁFICO 2

Reta de regressão logarítmica, obtida com as leituras de quatro amostras de plasma, para cálculo da constante de depuração do orto-iôdo-hipurato radioativo ($0,693/t_{1/2}$)

Como a reta obtida é do tipo $C = C_0 \cdot e^{-kt}$, é possível demonstrar que a constante k é sempre traduzida pela equação:

$$k = \frac{0,693}{t_{1/2}} \quad (2)$$

Substituindo-se em (1) a expressão (2), resulta a forma habitual de se equacionar o fluxo plasmático renal (FPR):

$$FPR = \frac{0,693}{t_{1/2}} \cdot \frac{D}{C_0} \quad (\text{ml/min}) \quad (3)$$

onde D representa a dose injetada, expressa em impulsos por minuto. Os valores determinados com a equação (3) são corrigidos para $1,73\text{m}^2$ de superfície corpórea, obtendo-se o "fluxo plasmático renal corrigido" ($FPR_{\text{cor.}}$).

Os fluxos plasmáticos de cada rim de um mesmo indivíduo (FPR_D e FPR_E) são calculados a partir do fluxo plasmático renal corrigido ($FPR_{\text{cor.}}$), admitindo-se que a inclinação do segundo segmento se relaciona diretamente com o fluxo sanguíneo renal^{14,15,78,80} (Fig. 3): a relação r entre as alturas h_D e h_E é a mesma que h_A entre os fluxos plasmáticos dos rins direito (D) e esquerdo (E)¹⁴; conhecida esta relação e, lembrando-se que a soma dos fluxos de ambos os rins é o fluxo plasmático renal corrigido ($FPR_{\text{cor.}}$), calcula-se o fluxo plasmático de cada rim:

$$\frac{FPR_D}{FPR_E} = r = \frac{h_D}{h_E} \quad (4) \quad \text{e} \quad FPR_D + FPR_E = FPR_{\text{cor.}} \quad (5)$$

A partir dessas equações (4 e 5), demonstram-se facilmente as 6 e 7:

$$FPR_E = \frac{FPR_{\text{cor.}}}{(r + 1)} \quad (6) \quad \text{e} \quad FPR_D = \frac{r}{(r + 1)} \cdot FPR_{\text{cor.}} \quad (7)$$

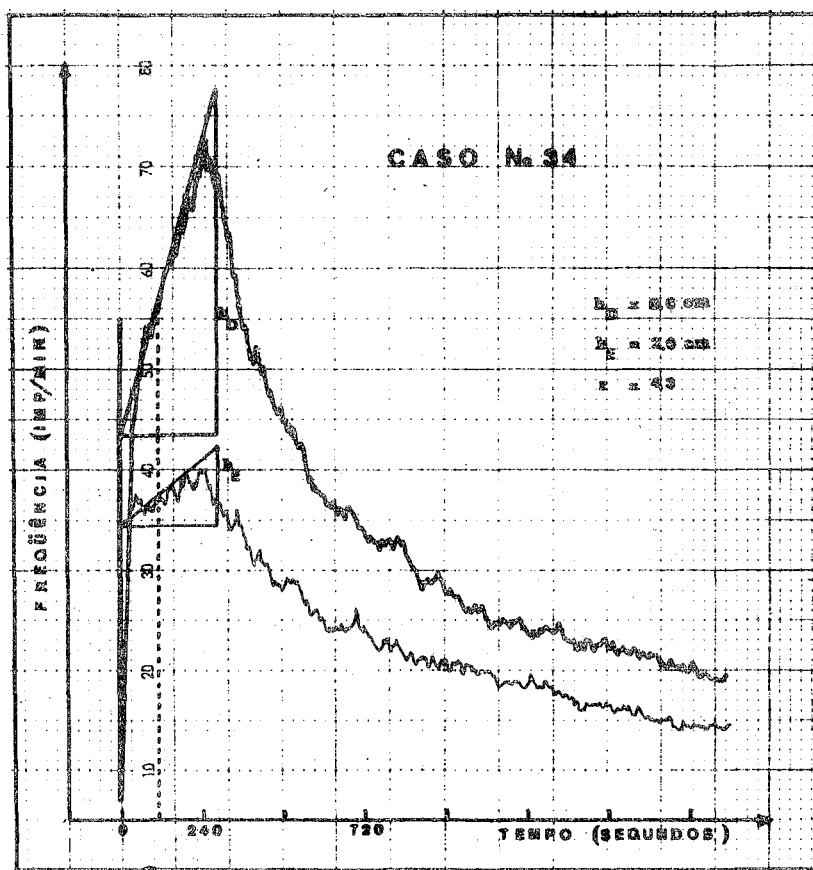


FIGURA 3

Determinação das alturas (h_D e h_E) dos triângulos que têm como hipotenusa as tangentes aos segundos segmentos dos renogramas direito e esquerdo, para cálculo da relação entre os fluxos plasmáticos renais direito e esquerdo

2.3.3. Tratamento estatístico

Em investigações preliminares, considerando-se o tipo de alteração que os parâmetros estudados ($T_{m\bar{x}}$, $T_{1/2}$, T_s , T_{ex} , $FPR_{cor.}$, FPR_D/FPR_E) sofrem sob a ação da furosemida, procurou-se estabelecer quantos casos normais e quantos patológicos seriam necessários na casuística para se obterem dados estatísticos de confiança. Os cálculos mostraram que seriam suficientes 18 casos para o Grupo-Contrôle e 10 para o Grupo Patológico.

Dêste último, somente o Subgrupo I foi submetido a tratamento estatístico, dada a insuficiência numérica da população do Subgrupo II. Portanto, tôdas as comparações estatísticas realizadas, nas quais se menciona Grupo Patológico, referem-se ao seu Subgrupo I.

O tratamento estatístico para os grupos controle e patológico constou do cálculo das médias e respectivos desvios-padrão de todos os parâmetros estudados ($T_{m\bar{a}x}$, $T_{1/2}$, T_s , T_{ex} , $FPR_{cor.}$, FPR_D / FPR_E , FPR_D e FPR_E) nos renogramas direito e esquerdo, antes e após a administração de furosemida.

O teste de média, ao nível de significância de 5% ($p < 0,05$), foi utilizado para estabelecer o contraste entre as médias destes - mesmos parâmetros nas seguintes combinações: indivíduos normais e patológicos, antes da furosemida; normais antes e após furosemida; patológicos antes e após furosemida; normais antes e patológicos após furosemida.

3. R E S U L T A D O S

3.1. ANÁLISE DOS CÁLCULOS ESTATÍSTICOS

Todos os valores obtidos para os parâmetros estudados ($T_{\text{máx}}$, $T_{1/2}$, T_s , T_{ex} , FPR_{cor} , $\text{FPR}_D/\text{FPR}_E$, FPR_D e FPR_E) encontram-se nas Tabelas I e II.

A Tabela I apresenta os resultados do Grupo Contrôle. A pressão arterial não se alterou em nenhum dos integrantes do grupo, feita a ressalva de que, no caso nº 3, ela não foi determinada após a furosemida.

A Tabela II apresenta os resultados do Grupo Patológico. Com exceção dos casos nº 23, 27 e 40, nos quais não foi feita a determinação de fluxo plasmático renal, os demais parâmetros foram estudados em cada paciente. Em todo o grupo não houve diferença entre as pressões arteriais tomadas antes e após furosemida.

Nas Tabelas III e IV encontram-se as médias e os seus desvios-padrão dos parâmetros, respectivamente nos grupos contrôle e patológico.

O estudo comparativo entre as médias de quatro combinações importantes, já mencionadas, foi realizado pelo teste de médias e o seu resultado se acha resumido nas colunas A, B, C e D da Tabela V.

a) Na coluna A, onde se encontra a comparação entre os grupos normal e patológico antes da furosemida, demonstra-se que o primeiro é estatisticamente menor que o segundo, em ambos os rins, para os quatro primeiros parâmetros estudados.

b) Na coluna B, onde se encontra a comparação entre as médias do Grupo Contrôle antes e após administração do diurético, observa-se que esta medicação reduz significativamente os intervalos de tempo estudados, em ambos os rins. Por outro lado, FPR_{cor} e $\text{FPR}_D/\text{FPR}_E$ não diferem entre si, antes e após a utilização da droga, o mesmo ocorrendo, em consequência, com relação ao FPR_D e ao FPR_E .

As Fig. de 4 a 7 ilustram as variações dos 4 parâmetros mencionados em 2 pacientes (casos nº 1 e 18).

c) Na coluna C, onde se encontra a comparação entre as médias do Grupo Patológico antes e após administração da furosemida, observa

se que a droga reduz significativamente os intervalos de tempo estudados, em ambos os rins. Também aqui não houve diferença estatisticamente significativa de $FPR_{cor.}$, FPR_D/FPR_E , FPR_D e FPR_E .

As Fig. 8 a 11 ilustram as variações dos 4 parâmetros em 2 pacientes (casos nº 29 e 37).

d) Na coluna D, onde são comparadas as médias do Grupo Controle antes e do Grupo Patológico depois da administração do diurético, nota-se que $T_{n\grave{a}x}$ e T_s são estatisticamente maiores no primeiro que no segundo grupo, enquanto que $T_{1/2}$ e T_{ex} não diferem significativamente em ambos os grupos.

3.2. ANÁLISE DO SUBGRUPO II

Embora a população deste subgrupo não tenha sido suficiente para uma análise estatística dos valores obtidos, a Tabela II mostra que os quatro primeiros parâmetros estudados, de modo geral, sofreram apreciável redução por influência da furosemida. As Fig. de nº 12 a 15 ilustram as variações destes parâmetros em 2 pacientes (casos nº 39 e 43).

TABELA I

Dozes do orto-iodo-hipurato radioativo e valores obtidos para os diversos parâmetros estudados nos indivíduos do Grupo Controle, em ambos os rins, antes e depois da administração da furosemida

Caso (n ^o)	Fon- tuário (n ^o)	Idade e sexo	Superf. corp. (m ²)	P.A. (cmHg)		Dose (μ Si (a e d))	T _{máx} (s)				T _{1/2} (s)				T ₀ (s)				T _{ex} (s)				FPR (corrigido) (ml/min)		FPR _D /FPR _E		FPR _D (ml/min)		FPR _E (ml/min)		Exame de urina tipo I
				ini- cial	final		a		d		a		d		a		d		a		d		a		d		a		d		
							D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	a	d	a	d	a	d	
01	20542	26,M	1,79	13/8	13/8	22,1	180	228	096	108	354	492	228	228	063	069	033	039	138	222	129	144	817	579	1,07	0,93	422	279	395	300	N
02	20543	34,M	1,77	13/7	13/7	21,6	180	144	162	132	372	336	375	324	048	039	048	036	162	168	153	156	409	378	1,24	0,99	226	188	183	190	N
03	20546	38,M	1,96	-	-	25,3	192	204	156	144	492	474	432	486	054	063	042	039	207	186	231	279	621	509	1,05	1,04	318	260	303	249	N
04	20547	26,M	1,91	11/8	11/8	23,4	192	144	156	096	552	456	378	378	045	036	036	033	339	231	204	213	574	620	0,94	0,97	278	305	296	315	N
05	20548	29,M	1,65	11/8	11/8	18,8	132	144	120	120	456	318	348	276	033	048	030	036	309	141	213	144	676	687	0,76	0,81	292	307	384	380	N
06	20579	34,M	1,65	11/9	11/9	18,8	252	252	108	132	672	468	360	360	081	084	039	039	282	162	192	156	892	569	1,10	1,09	467	307	425	282	N
07	20580	44,M	2,00	10/7	10/7	20,6	252	240	192	156	912	960	684	672	072	069	041	042	582	696	459	465	872	632	0,98	1,30	432	357	440	275	N
08	20583	22,M	1,77	12/7	12/7	16,0	144	180	144	120	756	600	348	336	036	045	030	030	603	267	201	138	836	742	1,30	1,06	473	382	363	360	N
09	20581	35,M	1,85	11/7	11/7	22,3	156	168	120	120	456	372	348	342	042	045	036	027	273	219	177	204	669	700	0,85	1,14	307	373	362	327	N
10	20584	35,F	1,54	11/7	11/7	17,0	150	144	132	132	450	378	480	504	042	036	036	033	252	204	240	255	619	583	1,06	1,04	319	297	300	286	N
11	20609	24,M	1,72	11/7	11/7	14,3	168	204	132	120	456	456	360	276	042	051	039	036	246	192	195	138	929	768	1,15	1,03	497	390	432	378	N
12	20613	30,M	2,04	10/8	10/8	20,0	204	340	156	156	540	828	420	456	069	063	039	048	264	558	273	255	701	694	1,03	1,02	355	350	345	344	N
13	20619	44,M	2,07	10/8	10/8	22,0	144	132	120	120	318	300	336	312	042	036	036	030	153	147	132	144	465	530	1,15	1,05	249	272	216	258	N
14	20681	29,F	1,63	9/7	9/7	36,0	228	216	156	156	540	528	360	372	069	063	033	041	207	252	201	162	554	620	0,92	0,98	266	307	288	313	N
15	20690	33,M	1,94	12/9	12/9	50,0	240	220	180	204	816	690	492	564	048	060	045	051	552	312	288	219	683	651	1,22	1,14	375	347	308	304	N
16	20691	36,M	1,90	12/9	12/9	55,0	132	168	096	120	420	468	372	360	030	042	024	021	228	234	192	346	607	625	0,81	0,87	272	291	335	334	N
17	20694	28,M	1,97	10/8	10/8	60,0	156	156	150	144	444	460	384	400	054	045	045	039	186	231	158	216	652	625	1,11	1,32	343	395	309	300	N
18	20697	35,M	1,67	11/8	11/8	15,0	240	192	144	156	528	510	312	342	063	051	045	039	186	210	162	156	566	578	1,02	1,11	286	304	280	274	N
19	20731	29,M	1,87	12/8	12/8	18,0	276	240	192	168	558	510	552	576	093	075	048	039	216	159	285	267	658	749	1,89	1,97	470	497	228	252	N
20	20732	54,M	1,97	13/9	13/9	20,8	216	204	132	144	570	468	330	312	066	060	048	030	309	180	156	189	501	637	1,36	1,41	269	373	212	264	N
21	20772	31,M	1,59	11/8	11/8	14,0	216	204	132	156	648	756	384	468	051	048	024	018	357	486	135	150	620	689	1,04	1,27	316	386	304	303	N
22	20760	27,F	1,67	12/8	12/8	15,0	144	144	108	120	444	492	324	300	042	048	033	042	180	309	153	204	601	709	0,84	0,99	274	353	327	356	N

Legenda.

a : Antes da administração da furosemida
d : Depois da administração da furosemida
D : Rim direito
E : Rim esquerdo
FPR : Fluxo plasmático renal, expresso em mililitros por minuto

FPR_D : Fluxo plasmático do rim direito, expre-
so em mililitros por minuto
FPR_E : Fluxo plasmático do rim esquerdo, ex-
presso em mililitros por minuto
N : Normal
P.A. : Pressão arterial sistêmica, expressa
em centímetros de mercúrio
T_{máx} : Meia-vida de "excreção" do orto-iodo-hip-
urato radioativo, expressa em segundos

T_{máx} : Tempo de formação do picco do traçado renográfico,
expresso em segundos
T_{1/2} : Tempo necessário para que a amplitude máxima do tra-
çado renográfico se reduza à metade, expresso em
segundos
T₀ : Meia-vida de "secreção" do orto-iodo-hipurato ra-
dioativo, expressa em segundos

TABELA II

Doses do orto-16do-hipurato radioativo e valores obtidos para os diversos parâmetros estudados nos indivíduos do Grupo Patológico, em ambos os rins, antes e depois da administração da furosemida

Sub-grupos	Caso	Fron-tuário (n2)	Idade e sexo	Superf. corp.	P.A. (cmHg)		Dose (µCi) (a e d)	T _{max} (s)				T _{1/2} (s)				T _a (s)				T _{ex} (s)				FPR (corrigido) (ml/min)		FPR _D /FPR _E		FPR _D (ml/min)		FPR _E (ml/min)		Exame de urina tipo I	Diagn.		
					ini-cial	final		a	d	a	d	a	d	a	d	a	d	a	d	a	d	a	d	a	d	a	d	a	d	a	d				
					D	E		D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	a	d	a	d	a	d	a	d				
I	23	20508	38,M	1,58	16/11	16/11	8,7	288	264	120	144	960	792	612	552	063	072	024	027	852	465	528	360	-	-	1,19	3,91	-	-	-	-	-	-	H	H
	24	20577	33,M	2,08	15/10	15/10	28,7	240	276	144	144	924	792	384	324	063	061	042	036	666	570	168	156	802	856	1,95	1,04	530	436	272	420	C+L	FNC		
	25	20549	43,M	1,98	10/8	11/8	26,0	336	288	192	180	792	768	432	444	093	090	057	053	375	372	162	186	533	514	1,69	1,57	335	314	198	200	H	FNC		
	26	20578	29,M	1,70	13/9	12/9	18,7	240	192	084	108	1692	876	300	288	042	048	024	030	822	300	168	153	543	611	0,34	1,01	138	307	405	304	H	FNC		
	27	20627	38,F	1,38	16/10	16/10	7,0	144	168	120	144	432	528	432	420	033	039	030	036	276	306	246	249	-	-	1,00	1,02	-	-	-	-	H	H		
	28	20624	19,F	1,52	11/7	11/7	12,0	252	204	180	156	588	368	336	732	078	063	048	033	201	330	204	348	535	486	3,68	3,24	422	371	114	115	H	HCS		
	29	20628	47,M	1,90	16/11	16/11	52,0	480	348	144	108	684	588	432	488	114	102	050	033	195	337	261	450	711	810	1,23	1,11	377	426	334	384	H	HM		
	30	20684	28,M	1,73	12/9	11/8	39,0	216	348	192	180	480	684	480	528	054	081	045	048	255	246	222	246	725	705	2,18	0,98	497	349	228	356	Ci+L	FNC		
	31	20733	30,M	2,08	14/11	14/11	61,0	216	180	120	132	984	1044	(*)	(*)	051	054	030	024	291	408	246	351	636	689	1,64	1,36	395	397	241	292	He	Ob		
	32	20696	21,F	1,72	16/12	16/12	37,5	408	228	180	192	1152	876	576	780	117	066	057	057	570	384	390	297	666	645	1,10	1,29	349	363	317	282	H	EM		
	33	20758	33,M	1,75	12/9	11/8	17,0	180	180	156	156	720	384	456	408	051	051	048	042	564	135	261	234	644	579	0,83	1,03	292	294	352	285	L	Tr		
	34	20759	35,M	2,30	11/8	11/8	26,7	252	240	216	072	708	1092	552	516	075	036	054	018	213	471	297	459	566	465	4,30	2,86	459	345	107	120	H	FNC		
	35	20762	24,F	1,59	10/7	9/7	15,0	252	288	132	132	612	468	348	444	075	084	042	036	492	160	171	186	456	585	2,06	2,75	307	429	149	156	He+L+Pr	FNC+Ch		
	36	20767	44,M	2,04	19/12	19/12	23,0	360	240	144	156	888	732	504	432	087	078	042	039	558	399	231	285	682	799	0,91	0,98	325	396	357	403	H	EM		
	37	20766	36,F	1,44	14/11	14/11	28,0	312	288	132	144	600	648	420	452	081	081	033	030	426	333	237	234	728	751	1,16	1,28	391	422	337	329	H	EM		
	38	20770	16,F	1,40	16/10	16/10	12,0	204	204	192	120	420	444	924	408	054	048	051	033	186	522	270	282	547	524	1,05	0,97	280	258	267	266	H	EM+H		
	II	39	20541	45,M	1,62	20/13	20/13	45,0	144	216	084	144	1332	828	852	552	027	060	018	033	642	288	585	282	520	465	0,10	0,45	047	144	473	321	L	HCS	
		40	20631	58,M	1,90	17/10	17/10	12,0	180	156	108	108	636	1296	420	456	039	030	024	021	336	444	231	216	-	-	1,76	8,63	-	-	-	-	H	H	
41		20683	28,M	1,97	9/7	10/8	52,0	228	228	180	192	612	612	516	624	054	054	045	042	279	228	249	321	693	677	6,54	3,25	601	518	092	159	H	FNC		
42		20689	42,M	1,91	14/10	13/10	46,0	276	276	144	120	792	948	444	384	066	075	045	033	450	405	213	219	456	525	2,20	0,99	314	261	142	264	H	FNC		
43		20693	67,M	1,87	22/11	22/11	55,0	180	288	156	132	1332	1896	948	1524	024	027	019	018	588	696	405	708	295	352	1,83	5,75	191	300	104	052	Pi+He+Pr	Hidr		

Legenda.

A mesma da Tabela I, acrescida de:

- C : Cetonúria
- Ch : Chagas
- Ci : Cilindrúria
- EMF : Estenose mitral pura
- H : Hipertensão arterial sistêmica leve

- He : Hematúria
- Hidr: Hidrocalicose
- HM : Hipertensão arterial sistêmica de moderada a grave
- L : Leucocitúria
- Ob : Obstrução ureteral

- Pi : Piúria
- FNC : Nefroses crônicas
- Pr : Proteínúria
- HCS : Rim contraído secundário
- Tr : Traumatismo renal

TABELA III

Média e desvios-padrão dos diversos parâmetros, em ambos os rins dos indivíduos do Grupo Controle, antes e depois da administração da furosemida

Parâmetros	Antes da furosemida		Depois da furosemida	
	Rim direito	Rim esquerdo	Rim direito	Rim esquerdo
$T_{m\acute{a}x}$ (s)	190,64 ± 44,05	194,00 ± 49,26	140,18 ± 27,62	137,45 ± 23,92
$T_{1/2}$ (s)	534,27 ± 149,22	514,54 ± 164,43	391,23 ± 94,05	392,91 ± 112,04
T_s (s)	53,86 ± 16,26	53,45 ± 13,47	37,73 ± 7,18	35,82 ± 7,79
T_{ex} (s)	283,23 ± 134,16	262,09 ± 141,07	206,32 ± 73,24	204,54 ± 74,47
FPR_D e FPR_E (ml/min)	340,32 ± 79,65	319,77 ± 71,15	332,73 ± 63,08	302,00 ± 46,42
$FPR_{corrigido}$ (ml/min)	660,09 ± 137,01		634,73 ± 89,84	
FPR_D/FPR_E	1,086 ± 0,237		1,115 ± 0,240	

Legenda

- $T_{m\acute{a}x}$: Tempo de formação do pico, expresso em segundos
 $T_{1/2}$: Tempo necessário para amplitude máxima do traçado se reduzir à metade, expresso em segundos
 T_s : Meia-vida de "secreção", expressa em segundos
 T_{ex} : Meia-vida de "excreção", expressa em segundos
 FPR : Fluxo plasmático renal, expresso em mililitros por minuto.

TABELA IV

Média e desvios-padrão dos diversos parâmetros, em ambos os rins dos indivíduos do Grupo Patológico, antes e depois da administração da furosemida

Parâmetros	Antes da furosemida		Depois da furosemida	
	Rim direito	Rim esquerdo	Rim direito	Rim esquerdo
T _{máx} (s)	273,75 ± 87,33	246,00 ± 57,13	153,00 ± 35,73	141,75 ± 30,43
T _{1/2} (s)	789,75 ± 319,52	755,25 ± 260,54	483,20 ± 147,98	475,73 ± 133,11
T _s (s)	70,69 ± 24,05	65,87 ± 19,16	41,44 ± 10,97	35,94 ± 10,22
T _{ex} (s)	433,87 ± 221,51	394,87 ± 182,33	253,87 ± 93,23	279,75 ± 94,11
FPR _D e FPR _E (ml/min)	364,07 ± 99,48	226,71 ± 94,43	364,78 ± 56,32	279,43 ± 99,72
FPR corrigido (ml/min)	626,78 ± 98,42		644,21 ± 127,34	
FPR _D /FPR _E	1,644 ± 1,043		1,650 ± 0,962	

Legenda

- T_{máx} : Tempo de formação do pico, expresso em segundos
T_{1/2} : Tempo necessário para a amplitude máxima do traçado se reduzir à metade, expresso em segundos
T_s : Meia-vida de "secreção", expressa em segundos
T_{ex} : Meia-vida de "excreção", expressa em segundos
FPR : Fluxo plasmático renal, expresso em mililitros por minuto

TABELA V

Contrastes entre as médias dos diversos parâmetros, nas combinações A, B, C e D, com coeficiente de confiança de 95%

Combinacões Parâmetros	A		B		C		D	
	Normais antes x Patológicos antes		Normais antes x Normais depois		Patológicos antes x Patológicos depois		Normais antes x Patológicos depois	
	Rim direito	Rim esquerdo	Rim direito	Rim esquerdo	Rim direito	Rim esquerdo	Rim direito	Rim esquerdo
$T_{m\acute{a}x}$ (s)	$\bar{N}_a < \bar{P}_a$	$\bar{N}_a < \bar{P}_a$	$\bar{N}_a > \bar{N}_d$	$\bar{N}_a > \bar{N}_d$	$\bar{P}_a > \bar{P}_d$	$\bar{P}_a > \bar{P}_d$	$\bar{N}_a > \bar{P}_d$	$\bar{N}_a > \bar{P}_d$
$T_{1/2}$ (s)	$\bar{N}_a < \bar{P}_a$	$\bar{N}_a < \bar{P}_a$	$\bar{N}_a > \bar{N}_d$	$\bar{N}_a > \bar{N}_d$	$\bar{P}_a > \bar{P}_d$	$\bar{P}_a > \bar{P}_d$	$\bar{N}_a = \bar{P}_d$	$\bar{N}_a = \bar{P}_d$
T_s (s)	$\bar{N}_a < \bar{P}_a$	$\bar{N}_a < \bar{P}_a$	$\bar{N}_a > \bar{N}_d$	$\bar{N}_a > \bar{N}_d$	$\bar{P}_a > \bar{P}_d$	$\bar{P}_a > \bar{P}_d$	$\bar{N}_a > \bar{P}_d$	$\bar{N}_a > \bar{P}_d$
T_{ex} (s)	$\bar{N}_a < \bar{P}_a$	$\bar{N}_a < \bar{P}_a$	$\bar{N}_a > \bar{N}_d$	$\bar{N}_a > \bar{N}_d$	$\bar{P}_a > \bar{P}_d$	$\bar{P}_a > \bar{P}_d$	$\bar{N}_a = \bar{P}_d$	$\bar{N}_a = \bar{P}_d$
FPR_D E FPR_E (ml/min)	---	---	$\bar{N}_a = \bar{N}_d$	$\bar{N}_a = \bar{N}_d$	$\bar{P}_a = \bar{P}_d$	$\bar{P}_a = \bar{P}_d$	---	---
$FPR_{corrigido}$ (ml/min)	-----	-----	$\bar{N}_a = \bar{N}_d$	$\bar{N}_a = \bar{N}_d$	$\bar{P}_a = \bar{P}_d$	$\bar{P}_a = \bar{P}_d$	-----	-----
FPR_D/FPR_E	-----	-----	$\bar{N}_a = \bar{N}_d$	$\bar{N}_a = \bar{N}_d$	$\bar{P}_a = \bar{P}_d$	$\bar{P}_a = \bar{P}_d$	-----	-----

Legenda

A mesma das Tabelas III e IV, acrescida de:

\bar{N}_a = média dos normais antes da administração da furosemida

\bar{N}_d = média dos normais depois da administração da furosemida

\bar{P}_a = média dos patológicos antes da administração da furosemida

\bar{P}_d = média dos patológicos depois da administração da furosemida

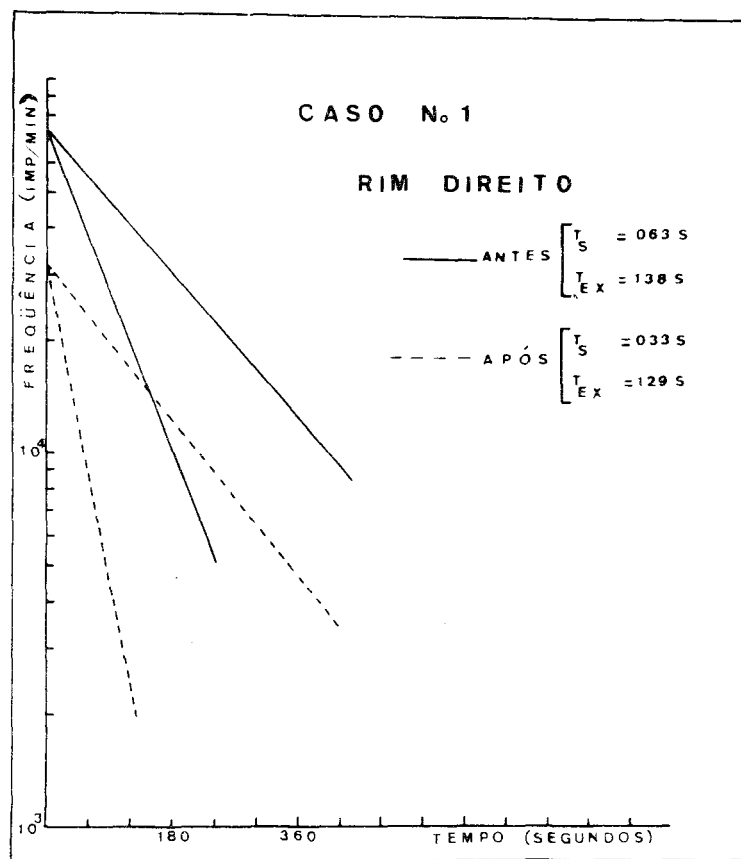
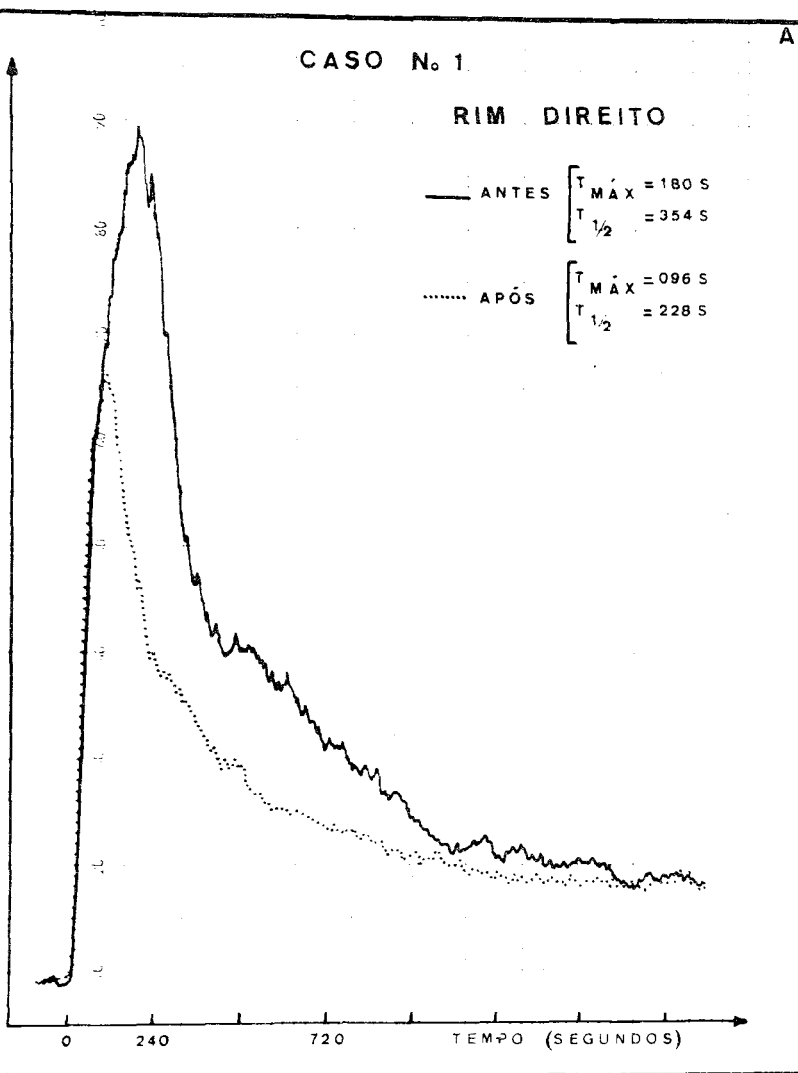


FIGURA 4

A: $T_{m \dot{a}x}$ e $T_{1/2}$ obtidos para o rim direito de um indivíduo do Grupo Controle (caso nº 1), antes e após administração da furosemida

B: T_S e T_{EX} obtidos para o rim direito do mesmo indivíduo, antes e após administração da furosemida

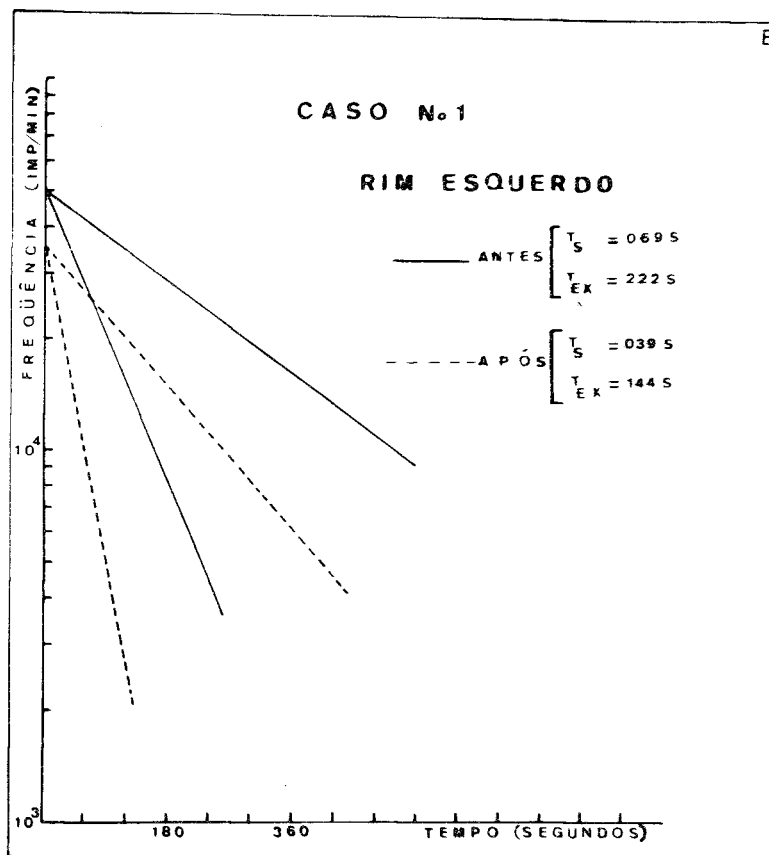
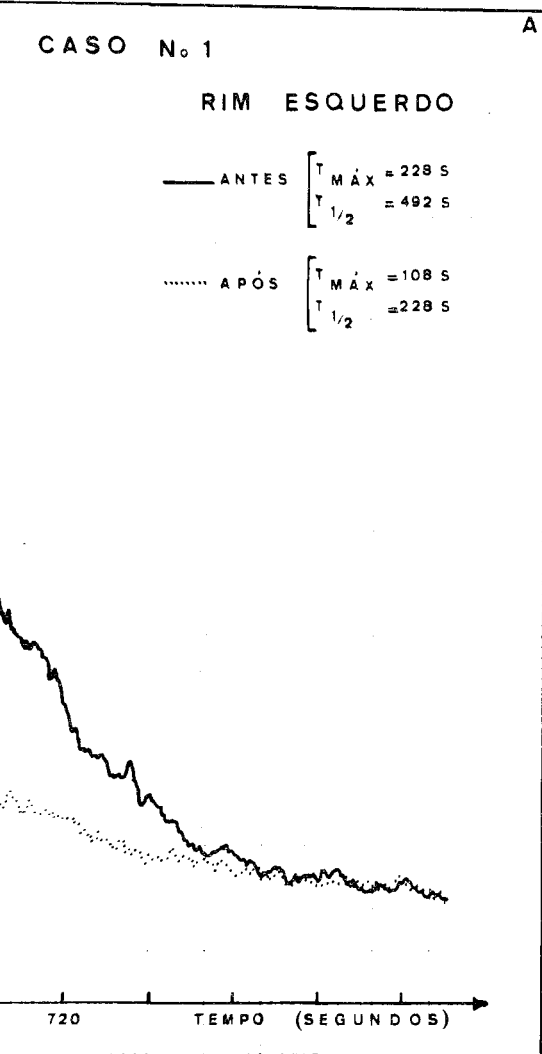


FIGURA 5

- A: $T_{máx}$ e $T_{1/2}$ obtidos para o rim esquerdo de um indivíduo do Grupo Controle (caso nº 1), antes e após administração da furosemida
- B: T_s e T_{ex} obtidos para o rim esquerdo do mesmo indivíduo, antes e após administração da furosemida

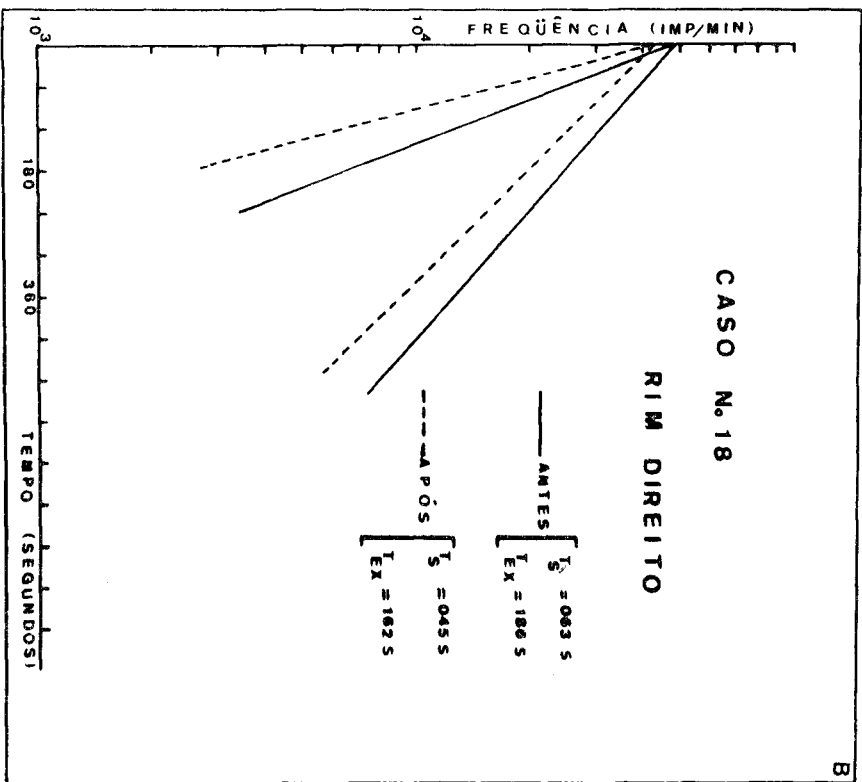
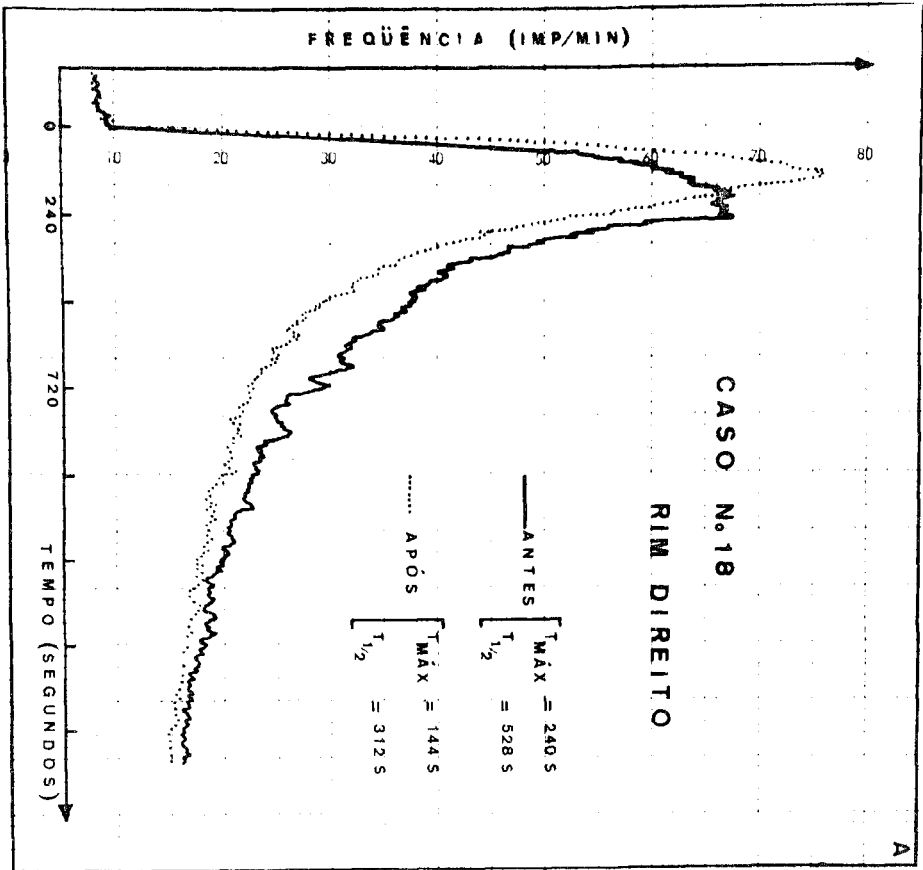


FIGURA 6

A: $T_{\text{MÁX}}$ e $T_{1/2}$ obtidos para o rim direito de um indivíduo do Grupo Controlado (caso n.º 18), antes e após administração da furosemida.
 B: T_{S} e T_{EX} obtidos para o rim direito do mesmo indivíduo, antes e após administração da furosemida.

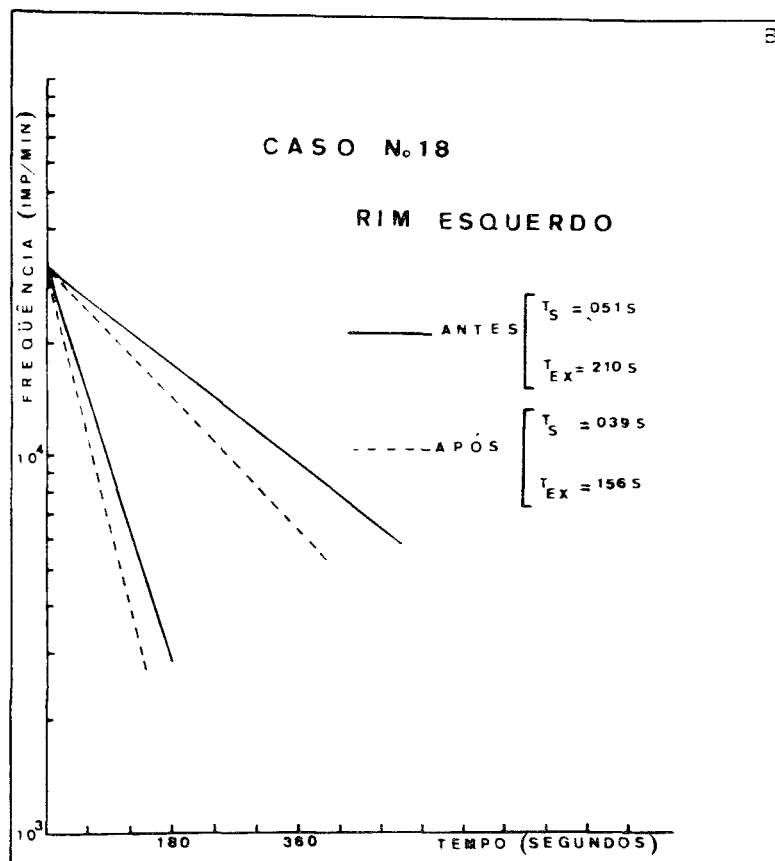
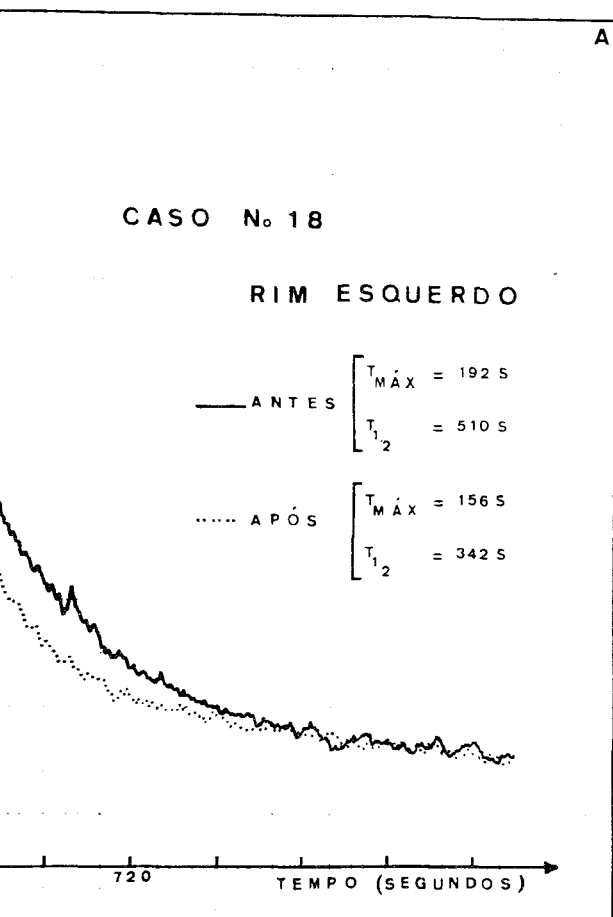


FIGURA 7

- A: $T_{máx}$ e $T_{1/2}$ obtidos para o rim esquerdo de um indivíduo do Grupo Controle (caso nº 18), antes e após administração da furosemida
- B: T_S e T_{EX} obtidos para o rim esquerdo do mesmo indivíduo, antes e após administração da furosemida

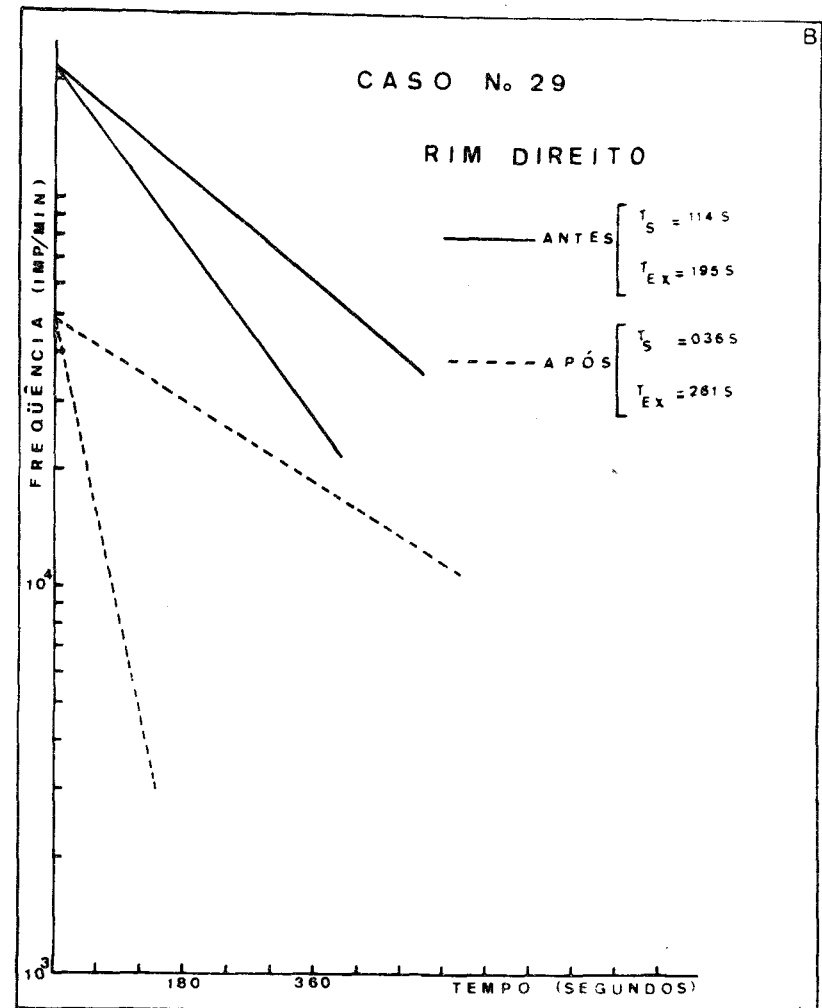
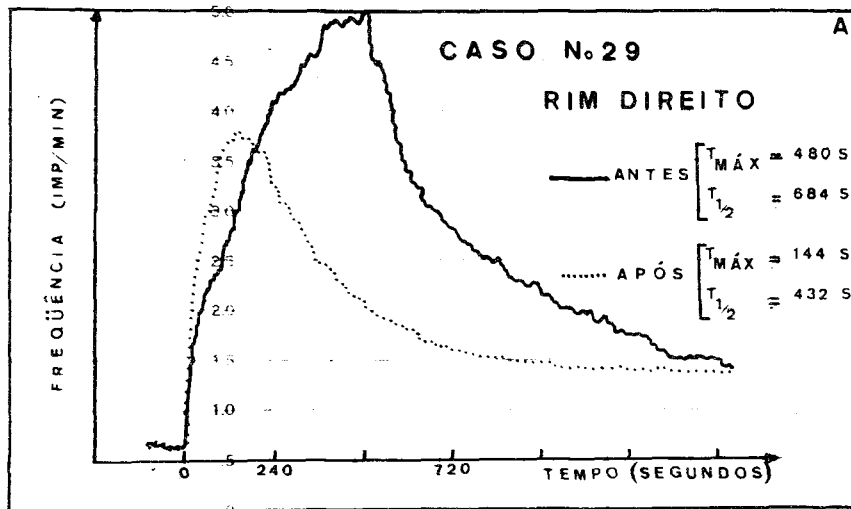


FIGURA 8

A: $T_{máx}$ e $T_{1/2}$ obtidos para o rim direito de um indivíduo do Grupo Patológico (caso nº 29), antes e após administração da furosemida

B: T_S e T_{ex} obtidos para o rim direito do mesmo indivíduo, antes e após administração da furosemida

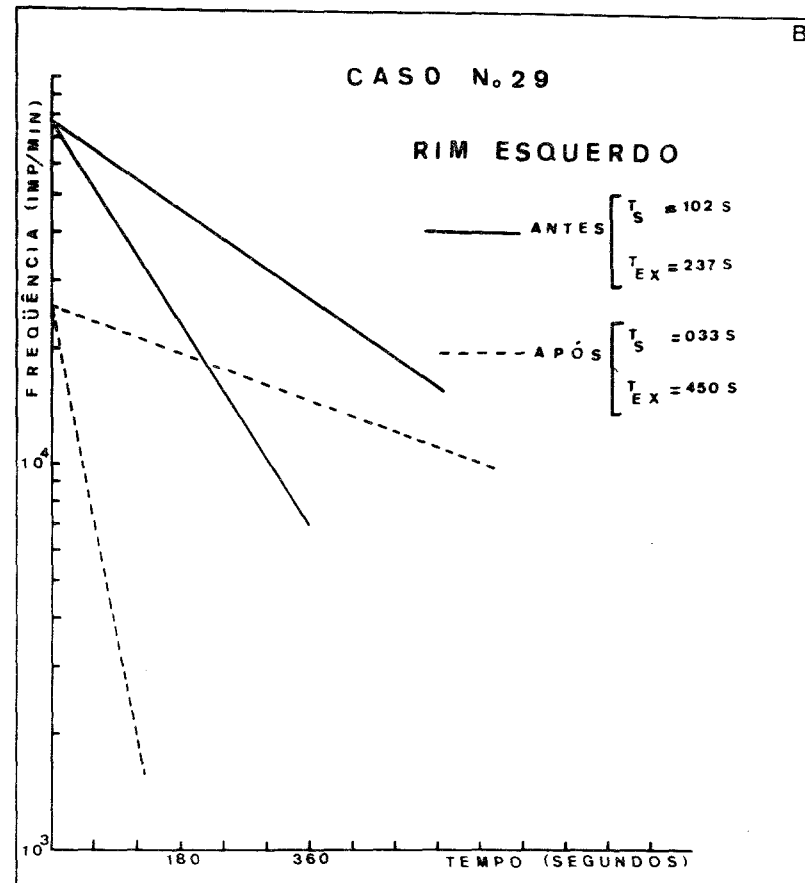
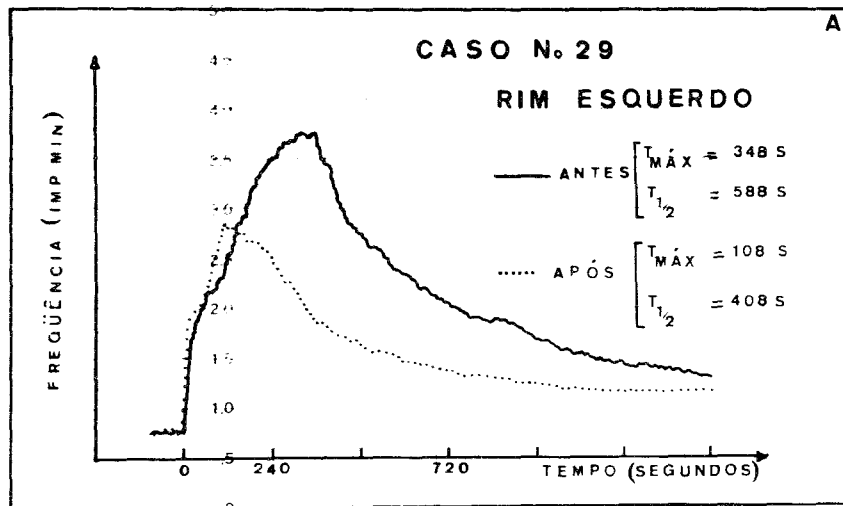


FIGURA 9

A: $T_{máx}$ e $T_{1/2}$ obtidos para o rim esquerdo de um indivíduo do Grupo Patológico (caso nº 29), antes e após administração da furosemida

B: T_S e T_{ex} obtidos para o rim esquerdo do mesmo indivíduo, antes e após administração da furosemida

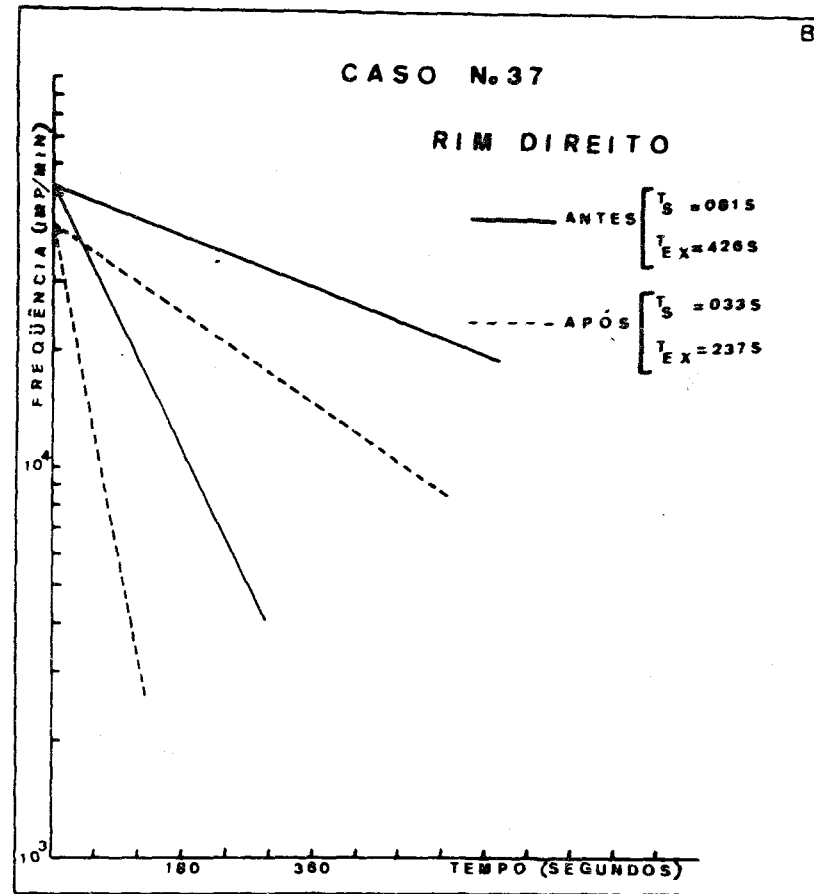
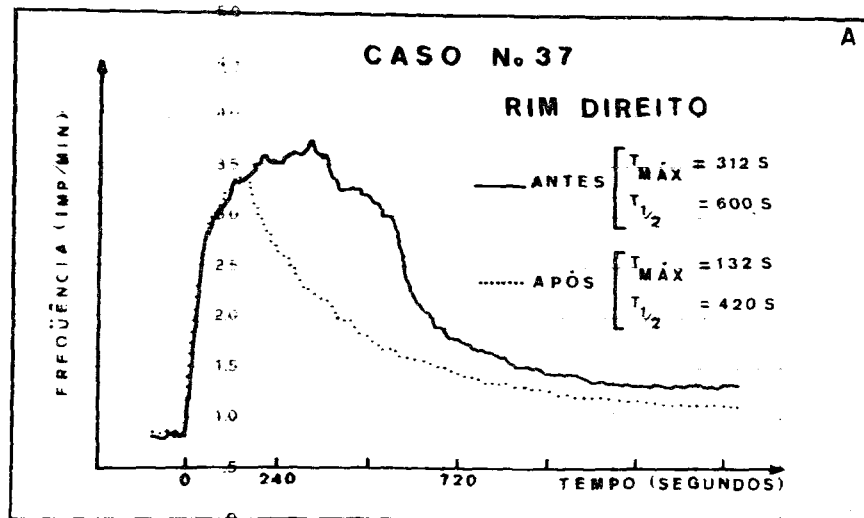


FIGURA 10

A: $T_{MÁX}$ e $T_{1/2}$ obtidos para o rim direito de um indivíduo do Grupo Patológico (caso nº 37), antes e após administração da furosemida

B: T_S e T_{EX} obtidos para o rim direito do mesmo indivíduo, antes e após administração da furosemida

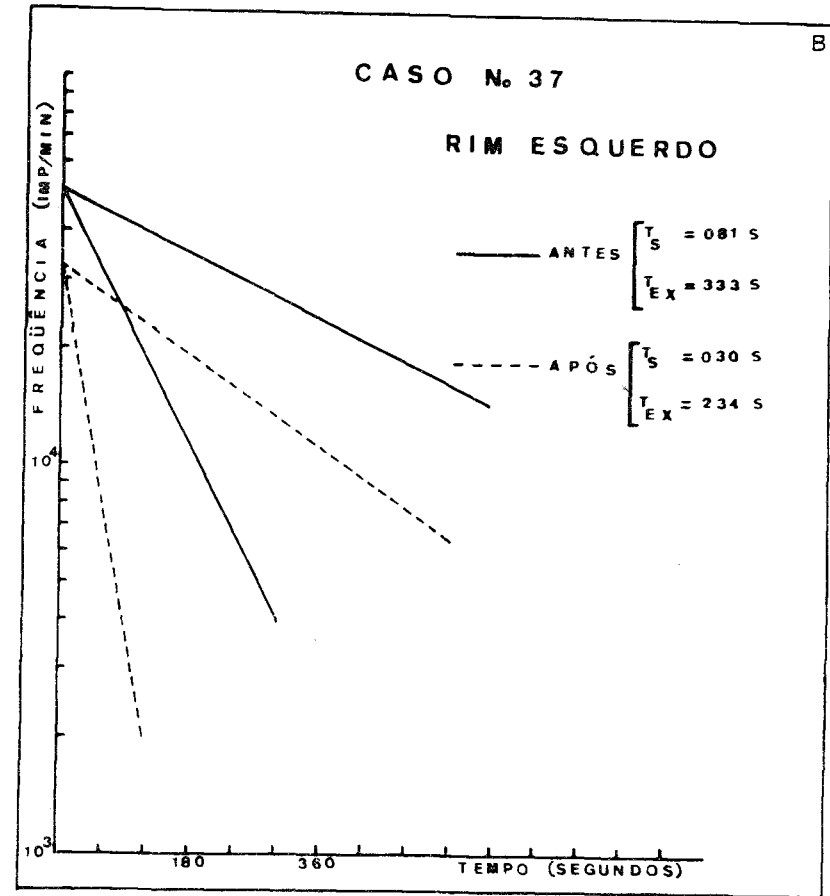
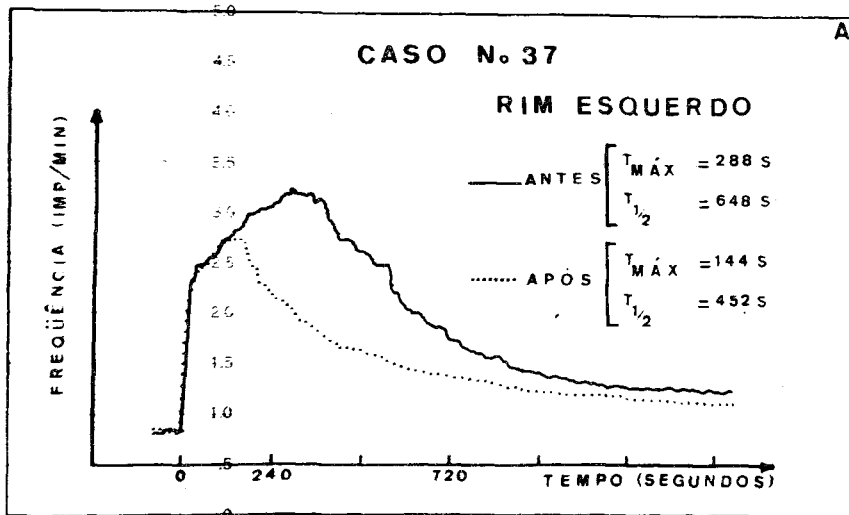


FIGURA 11

A: $T_{máx}$ e $T_{1/2}$ obtidos para o rim esquerdo de um indivíduo do Grupo Patológico (caso n.º 37), antes e após administração da furosemda

B: T_S e T_{ex} obtidos para o rim esquerdo do mesmo indivíduo, antes e após administração da furosemda

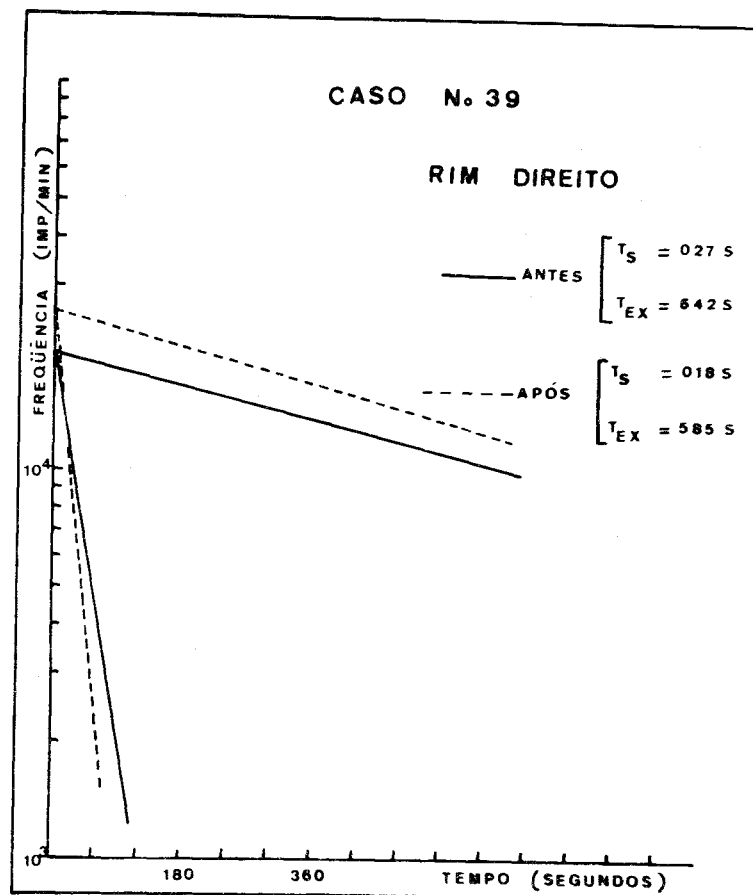
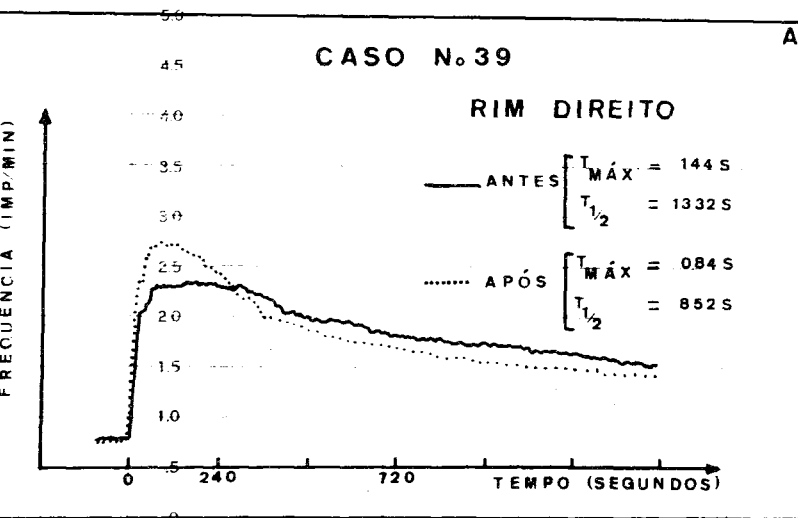


FIGURA 12

A: $T_{MÁX}$ e $T_{1/2}$ obtidos para o rim direito de um indivíduo do Grupo Patológico (caso n.º 39), antes e após administração da furosemida

B: T_S e T_{EX} obtidos para o rim direito do mesmo indivíduo, antes e após administração da furosemida

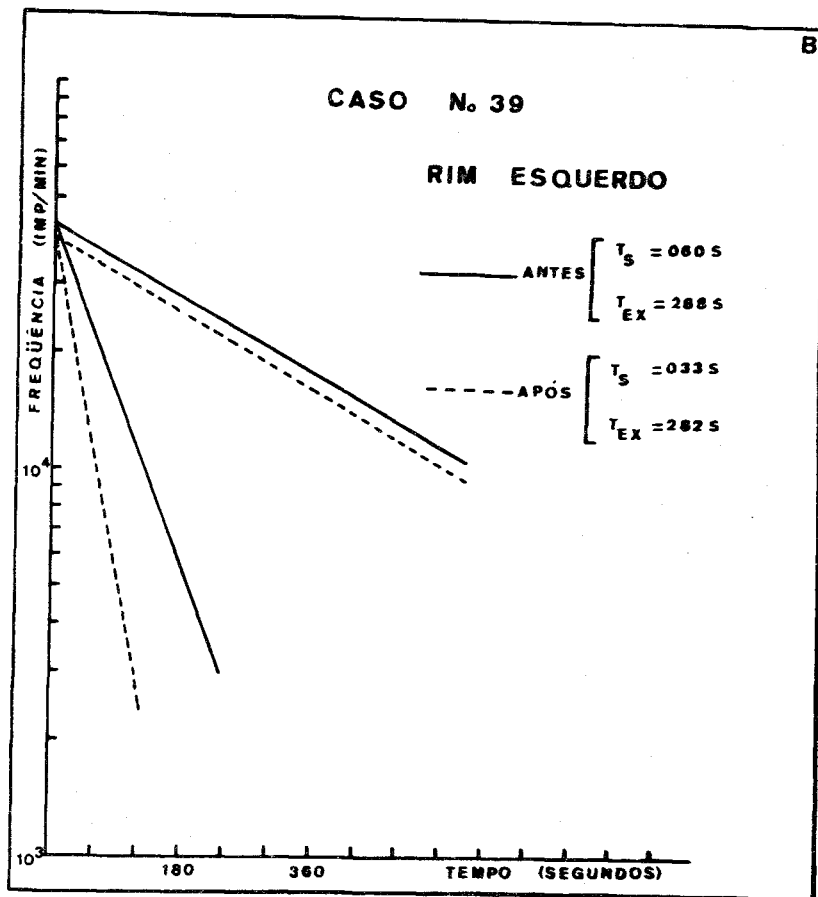
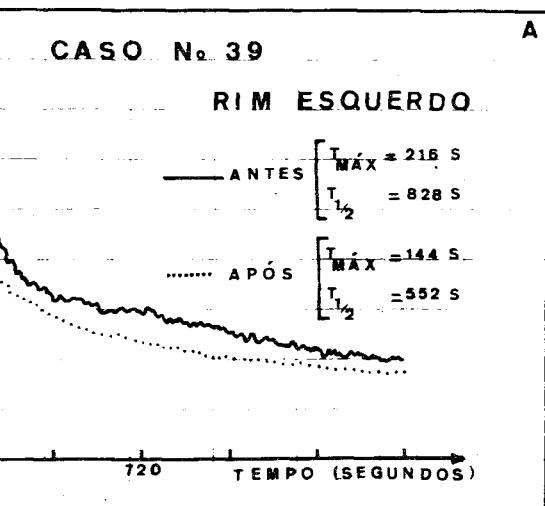


FIGURA 13

A: T_{MAX} e $T_{1/2}$ obtidos para o rim esquerdo de um indivíduo do Grupo Patológico (caso n.º 39), antes e após administração da furosemida

B: T_S e T_{EX} obtidos para o rim esquerdo do mesmo indivíduo, antes e após administração da furosemida

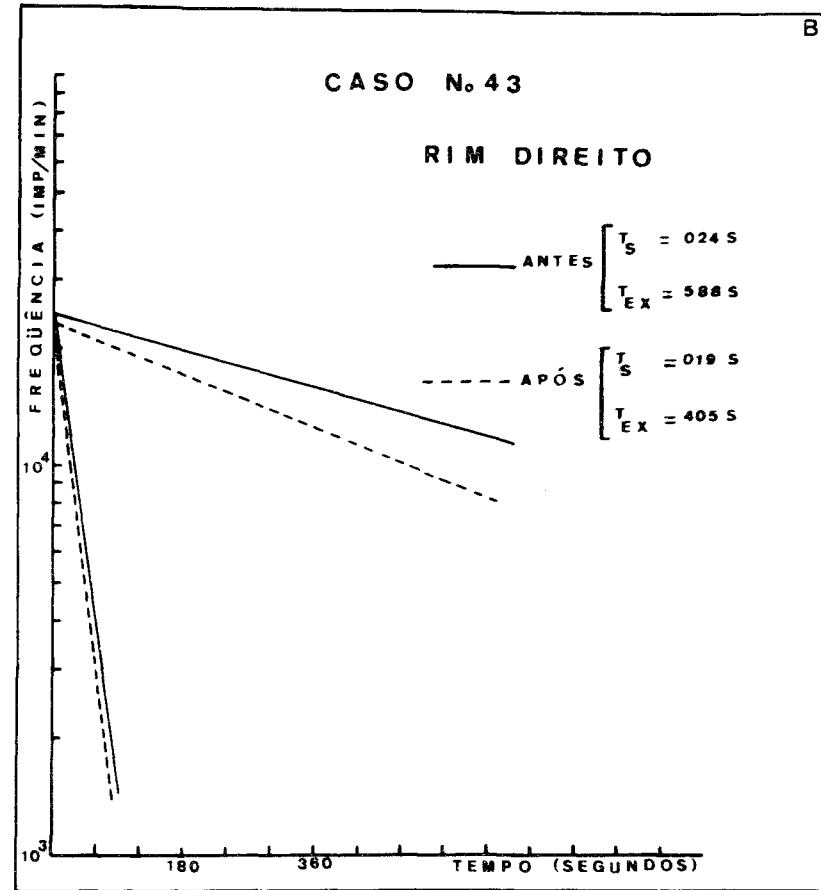
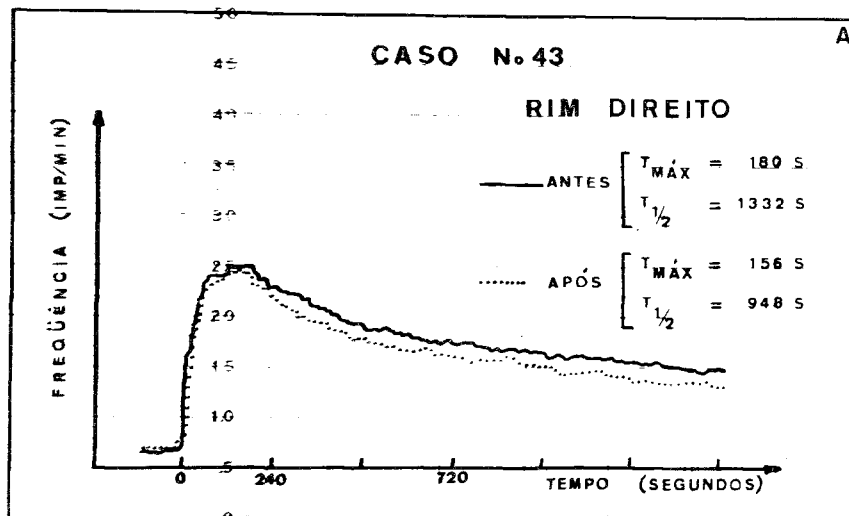


FIGURA 14

A: $T_{MÁX}$ e $T_{1/2}$ obtidos para o rim direito de um indivíduo do Grupo Patológico (caso n.º 43), antes e após administração da furosemida

B: T_S e T_{EX} obtidos para o rim direito do mesmo indivíduo, antes e após administração da furosemida

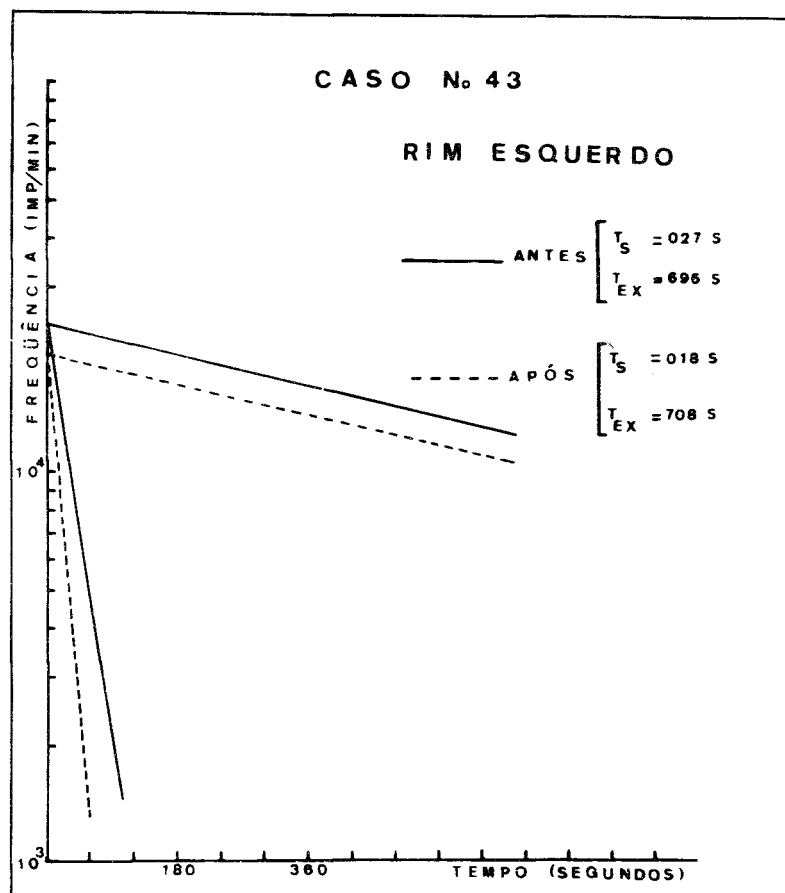
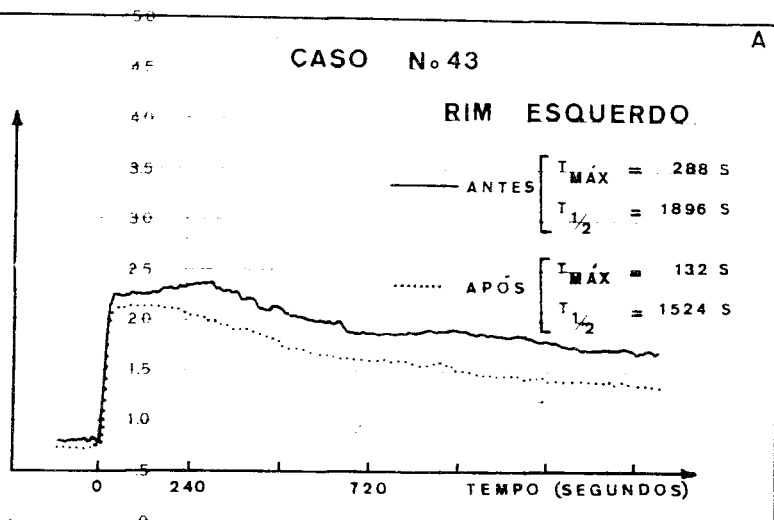


FIGURA 15

- A: $T_{máx}$ e $T_{1/2}$ obtidos para o rim esquerdo de um indivíduo do Grupo Patológico (caso nº 43), antes e após administração da furosemida
- B: T_s e T_{ex} obtidos para o rim esquerdo do mesmo indivíduo, antes e após administração da furosemida

4. D I S C U S S Ã O

Durante os 15 anos de existência da técnica renográfica, vários autores, investigando de diversas formas o valor desta metodologia, puderam comprovar, não apenas a sua reprodutibilidade^{31,70}, como também sua sensibilidade na complementação diagnóstica de um grande número de condições patológicas^{18,37}. Estes predicados têm conferido à renografia um lugar de destaque entre os métodos modernos de investigação clínica e de experimentação laboratorial.

Para sua afirmação como novo exame complementar de grande importância, contribuíram, sem dúvida, os estudos em que esta técnica foi confrontada com outras já consagradas. Dentre estes estudos, devem ser destacados aqueles em que os valores diagnósticos da urografia excretora e da renografia foram comparados^{1,40,81,92}, tendo ficado evidente que esta não é inferior àquela e que deve, até, precedê-la.

A disponibilidade de um exame complementar de execução simples e bem tolerado, como é a renografia, permite, facilmente, discriminar indivíduos normais e patológicos. Talvez seja como exame discriminatório de boa sensibilidade que a renografia venha a encontrar sua aceitação definitiva, em especial porque, quando realizada corretamente, são raros os resultados falsos negativos.

Com base nessas características e pelo fato de já ter sido este método utilizado por mais de 3400 vezes, desde 1959, no Centro de Medicina Nuclear, anexo à Faculdade de Medicina de São Paulo da Universidade de São Paulo, tornou-se possível a escolha dos indivíduos para a composição do Grupo Controle do presente trabalho, através do exame clínico, exame de urina tipo I e renograma de controle, sem outras investigações complementares.

Esta conduta é algo semelhante à de BROWN e col.⁸, que, em uma investigação com 114 pacientes portadores de várias afecções renais, utilizaram, para controle, 22 indivíduos normais, selecionados apenas à base da anamnese e do renograma.

Desde a publicação de BIANCHI e TONI⁵, a propósito de uma metodologia bastante trabalhosa para avaliação do fluxo plasmático renal, estes estudos também têm sido continuamente aperfeiçoados, simplificados^{20,56,63} e sua eficiência devidamente comprovada^{15,42,61,62}. A propósito, o método ora utilizado para este fim tem-se mostrado concordante com outros⁶¹ e bastante reprodutível, mesmo quando comparado com os baseados em apenas duas amostras de plasma⁸⁸, ao invés das quatro descritas no capítulo referente a "Métodos". Assim, nas vezes em que somente se obtêm duas amostras, os valores colocados em papel semilogarítmico simplesmente proporcionam dois pontos e, em consequência, uma única reta; em contrapartida, com maior número de amostras sempre é possível estabelecer-se uma regressão logarítmica com vários pontos, determinando-se, dêsse modo, a reta que melhor se ajuste aos valores obtidos, o que torna o método mais apurado (Gráfico 2).

Alguns autores criticam⁶² o procedimento utilizado, neste trabalho, para avaliação dos fluxos plasmáticos de cada rim de um mesmo indivíduo, pois objetam contra a existência de um relacionamento direto entre a inclinação do segundo segmento e o fluxo plasmático do rim correspondente. Trata-se, sem dúvida, de problema delicado, pois implica na demonstração de que essa inclinação possa ser reproduzida em exames sucessivos no mesmo paciente. Embora a resposta afirmativa a esta questão já tenha sido dada por SPENCER e col.⁷⁰, mostrando que as inclinações e as relações de amplitude são os parâmetros mais reprodutíveis do renograma, convém acrescentar-se que estes fatos já foram adequadamente comprovados no referido Centro de Medicina Nuclear, inclusive pela repetição dos exames no mesmo paciente em dias diferentes.

Por outro lado, não são os autores da crítica⁶², como também outros^{47,79,84,93} — embora estes últimos não tenham discutido especificamente o problema — mostram, através das ilustrações dos seus trabalhos, que a hidratação torna o segundo segmento mais verticalizado. Ora, é sabido que no indivíduo hidratado há um aumento da volemia e portanto do fluxo plasmático renal⁹⁴. Desta forma, quando hidrataram seus pacientes e determinaram, pela segunda vez, os traçados renográficos e os fluxos plasmáticos renais, a verticalização do segundo segmento, apontada⁶² como indicativa da pre-

cariedade do procedimento técnico ora em discussão, expressava, na realidade, o aumento de fluxo plasmático renal produzido pela hidratação. Assim, esses autores indiretamente confirmaram a dependência entre fluxo plasmático renal e inclinação do segundo segmento.

Entretanto, parece estar fora de dúvida que a maneira mais objetiva e definitiva de comprovação desta dependência consiste em se alterar, deliberadamente, na artéria renal, o fluxo plasmático e em se verificar se isto modifica o traçado do segundo segmento. Nisto, aliás, se fundamentaram as investigações de DORE e col.¹⁴: produzindo diversos graus de estenose na artéria renal, observaram que, paralelamente à redução do fluxo plasmático, o segundo segmento se tornava mais achatado, possibilitando o cálculo do novo fluxo, com igual precisão, ou por medida direta ou pela nova inclinação do segundo segmento. Inicialmente executados em cães e coelhos, estes estudos foram transferidos para o homem, tendo sido investigados 36 indivíduos normais e 32 hipertensos com artéria renal comprometida, sempre comprovando o relacionamento direto entre fluxo plasmático renal e inclinação do segundo segmento do renograma do mesmo rim.

Procurando contrariar os resultados obtidos por DORE e col.¹⁴, RAZZAK e col.⁶² estudaram, sem cálculos estatísticos, apenas 15 normais, divididos não muito claramente em um grupo de 5 e em outro de 10 indivíduos, numa caracterização de metodologia insuficiente. Além do mais, parece sugestivo que no estudo estatístico do presente trabalho, a média encontrada para a relação FPR_D/FPR_E do Grupo Controle seja próxima da unidade, conforme assinalaram DORE e col.¹⁴.

As alterações que o traçado renográfico pode apresentar sob a ação de drogas têm sido objeto da atenção de vários autores. São clássicos os estudos de KLAPPROTH e col.³⁴ sobre a ação da noradrenalina, histamina, angiotensina, para-amino-hipurato (PAH) e manitol no traçado renográfico de cães. Merecem ainda citação vários outros estudos importantes, tais como os relacionados com a ação exclusiva do para-amino-hipurato^{12,68}, com a ação do para-amino-hipurato e hidratação (ou manitol)^{17,47,62,79,84,93}, com a ação da angiotensina II⁸⁹, da uréia⁹⁰, do probenecid⁹¹ e do cloreto mercúrico⁹⁹. Outrossim, são de se referir os estudos de SEMPREBENE e

col.⁶⁶ sobre a ação de um hipotensor, o canfossulfonato de trimetafano. Com respeito a estes últimos⁶⁶, também determinaram o fluxo plasmático renal antes e após a administração da droga, tendo verificado que o fluxo plasmático renal diminuía em correspondência com o aumento de $T_{m\acute{a}x}$ conseqüente à hipotensão. Este fato, todavia, está em desacôrdo com o observado no presente trabalho, pois a furosemida, droga não hipotensora (fato comprovado pela constância das pressões arteriais nas Tabelas I e II), embora altere nítidamente o $T_{m\acute{a}x}$, não modifica o fluxo plasmático renal. No entanto, o trabalho acima referido⁶⁶ foi ilustrado com os achados renográficos de apenas um caso, no qual é possível observar-se, durante a hipotensão, um ligeiro achatamento do segundo segmento, mais nítido no rim de artéria estenosada, fato que não foi comentado pelos autores. Caberia perguntar-se, então, se não seria este achatamento o parâmetro primariamente relacionado com a redução do fluxo plasmático renal, e o aumento de $T_{m\acute{a}x}$ uma conseqüência desta redução. Por certo, todavia, claro é que, com um só caso e sem um estudo estatístico, estas considerações se situam apenas em um terreno especulativo.

De qualquer forma, permanece válida a afirmação de que o fluxo plasmático renal se relaciona com a inclinação e não com a duração do segundo segmento.

Embora numerosos os trabalhos relacionados com a influência de várias drogas sobre o traçado renográfico, os atinentes a alterações produzidas especificamente pela furosemida são raros e foram executados apenas pelo grupo de RADÓ^{57,58,59}. Em duas dessas publicações^{57,59}, são destacadas as modificações que este diurético produz no terceiro segmento, principalmente em casos de obstrução de apenas um dos ureteres, circunstância em que o alto fluxo urinário pelo outro rim torna mais acentuada a diferença nos valores de $T_{1/2}$ em ambos os traçados.

No presente trabalho, as alterações observadas no terceiro segmento e estudadas através de $T_{1/2}$ e T_{ex} , nem sempre são concordantes, pois, em alguns casos, estes parâmetros aumentaram. Tais aumentos podem ser explicados pelo fato de os pacientes não terem sido sondados e, em alguns, o alto fluxo urinário produzido pelo diurético provávelmente acumulou um volume vesical suficientemente grande para prejudicar a excreção do traçador⁶². Contudo, a casuística, con

siderada globalmente, mostra apreciável redução de $T_{1/2}$ e T_{ex} sob ação da droga, tanto nos indivíduos normais como nos doentes.

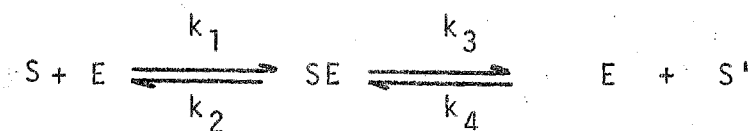
No entanto, RADÓ e col.⁵⁸ realizaram um outro estudo, ainda mais detalhado, das alterações que a furosemida produz no renograma, chegando mesmo a propor o túbulo proximal como local de ação do diurético, com base na depuração osmolar e na reabsorção de água. Por outro lado, estudando $T_{m\acute{a}x}$ e $T_{1/2}$, encontraram, para estes parâmetros, reduções mais acentuadas do que as ora observadas. Estas diferenças têm sua explicação no confronto dos métodos utilizados: enquanto aqueles pesquisadores fizeram hidratação maciça dos seus pacientes (1 litro da solução a 2,5% de cloreto de sódio, injetado em 60 minutos) antes da administração do diurético, no presente trabalho os pacientes foram estudados em suas condições dietéticas habituais. Todavia, já foram citados os diversos estudos^{17,47,79,84,93} mostrando que a hidratação verticaliza o segundo segmento e reduz $T_{m\acute{a}x}$. Assim sendo, no estudo de RADÓ e col.⁵⁸, não é possível analisar a ação exclusiva do diurético, de vez que os resultados obtidos representam os efeitos conjugados de hidratação e ação diurética, ao passo que os resultados do presente trabalho exprimem a ação exclusiva da furosemida.

Estes resultados mostram que, em todos os indivíduos estudados, normais e doentes, a administração desta droga reduziu significativamente as durações de $T_{m\acute{a}x}$, $T_{1/2}$, T_s e T_{ex} (Tabela V). Por este motivo, a descrição da coluna D, nesta mesma Tabela, de monstrou um fato de aplicação clínica imediata: a furosemida reduz de tal modo os parâmetros de tempo estudados nos indivíduos doentes que os seus valores se tornam iguais ou até inferiores aos dos indivíduos normais. Este fato merece maior atenção em pacientes como os que compõem o Subgrupo I, isto é, naqueles em que não havia grave comprometimento da função celular, pois, nestes casos, a ação do diurético confere aos renogramas um aspecto absolutamente normal, havendo, assim, o risco de se interpretar como não patológico o traçado obtido de um paciente que esteja utilizando a droga. Ao contrário, em pacientes como os do Subgrupo II, onde há um comprometimento celular grave, que implica em alterações também morfológicas do traçado, o efeito da furosemida, embora acentuado, não enseja confusões com o padrão normal, porque reduz os

intervalos de tempo até níveis normais, porém, sem alterar a morfologia anômala do traçador.

Pelo exposto, parecer ficado bem esclarecido, não são pelos achados estatísticos deste trabalho, como também pelos estudos de RADÓ e col.⁵⁸, que a furosemida acelera o trânsito renal do traçador, medido através de $T_{m\acute{a}x}$ ou T_s .

Para melhor compreensão dos fatos a serem discutidos a seguir, é importante analisar o provável comportamento do traçador nos rins. É conhecido o fato de o para-amino-hipurato ser eliminado principalmente por secreção no túbulo proximal, sem que seja reabsorvido ou secretado³³ ao longo do restante do néfron^{21,94}. Os estudos de HUANG e LIN²⁶ mostraram que a captação do para-amino-hipurato pelas células tubulares renais obedece ao "esquema cinético de Michaelis-Menten" e o mecanismo de transporte ativo desta substância, desde a luz vascular até à luz tubular, através da célula, provavelmente se relaciona com a transferência de elétrons do grupo carboxílico do para-amino-hipurato para o sistema mediador de transporte de ácidos orgânicos. Parece que o para-amino-hipurato se acumula na célula tubular a expensas de energia e depois passa à urina através de um gradiente de concentração. Também há indicações de que o orto-iôdo-hipurato é captado pelas células tubulares de forma bastante semelhante à descrita para o para-amino-hipurato⁹⁴. Assim, pode admitir-se, por analogia, um semelhante esquema cinético para a secreção tubular do orto-iôdo-hipurato radioativo:



onde S representa o estado inicial do traçador, S' o seu novo estado (após transporte ou secreção), E representa o sistema transportador ou enzima e k_1 , k_2 , k_3 e k_4 são constantes de velocidade de reação. A resolução do sistema, em termos físico-químicos, conduz à expressão:

$$v = \frac{\{S\} \cdot v_m}{\{S\} + K} \quad (1)$$

onde v é a velocidade de formação de S' , v_m o valor máximo possível para v , $\{S\}$ a concentração molar de S , e K uma "constante de afinidade" que, como toda constante de velocidade de reação, depende apenas da temperatura do sistema. A análise desta expressão mostra que é possível, ao menos teoricamente, aumentar-se v por 3 mecanismos: aumentando a concentração molar $\{S\}$, diminuindo o valor da "constante de afinidade (K)" ou pelo efeito conjugado destes dois mecanismos.

São contraditórias as opiniões ^{6,22,28,60} a respeito de como a furosemida age sobre a filtração glomerular e os fluxos plasmático e sanguíneo renais. Daí a importância de um estudo estatístico como o do presente trabalho, que permita analisar mais cuidadosamente o comportamento destes fluxos. Nesta análise, realçaram-se aspectos sugestivos. Assim, a média obtida para o fluxo plasmático renal dos normais coincide com os valores encontrados na literatura ^{21,48,94} e a não variação do fluxo plasmático renal com o diurético, quer nos indivíduos normais, quer nos doentes, é um fato que se ajusta às observações de OCHWADT ⁴⁸ em uma revisão a propósito do comportamento de diuréticos em geral, exceto as xantinas.

A demonstração de que a furosemida, quer nos indivíduos normais, quer nos doentes, não altera, estatisticamente, a relação FPR_D/FPR_E nem os fluxos plasmáticos de cada rim de um mesmo indivíduo (FPR_D e FPR_E) tem grande importância para as conclusões deste estudo. De fato, se os fluxos plasmáticos de cada rim de um mesmo indivíduo não se alteram (consequência matemática das constâncias de FPR_D/FPR_E e de FPR_{cor}), isto provavelmente indica que a massa tubular, responsável pela cinética do traçador ⁷⁷, antes e após o diurético, é a mesma. Aliás, segundo OCHWADT ⁴⁸, "há provas de que, no homem, todos os glomérulos estão permanentemente funcionando e, portanto, a superfície filtrante é também constante". Ora, se o néfron é uma unidade funcional ^{21,94}, possivelmente esta afirmação se já verdadeira também para as suas demais estruturas. Este raciocínio, juntamente com a descrição do comportamento dos fluxos plasmáticos de cada rim de um mesmo indivíduo, poderia indicar, não só que a massa tubular funcionante é a mesma antes e após a droga, mas também que não há massa tubular em repouso ou, se porventura existe, a furosemida não é capaz de colocá-la em atividade. De qualquer for-

ma, os fatos demonstram que o "percurso" do traçador antes e após a droga é o mesmo e, como houve redução acentuada no tempo de trânsito renal (avaliado através de T_s ou de $T_{m\bar{a}x}$), torna-se evidente o aumento da velocidade de passagem do radiofármaco através das células tubulares. É sabido que há um "compromisso" permanente entre o fluxo plasmático renal e a função secretora das células tubulares⁷⁷, pois só é possível avaliar-se aquele através da depuração (secreção tubular) do orto-iôdo-hipurato ou do para-amino-hipurato. Por tanto, ao que tudo indica, o diurético não afeta a forma pela qual se dá a entrada do traçador (desde a luz vascular) na célula, mas acelera, de algum modo, o seu transporte até à luz tubular.

A afirmativa acima, por certo, não esclarece o mecanismo íntimo pelo qual a furosemida agiria. Embora numerosa a literatura referente a esta droga^{6,22,28,39,45,60,64,74}, o seu mecanismo de ação permanece obscuro. Ademais, mesmo a propósito do seu local de ação as opiniões se dividem entre uma atuação apenas no túbulo proximal^{22,60}, neste e na porção ascendente da alça de Henle^{73,74} ou somente nesta última^{6,39}.

Os resultados obtidos no presente trabalho demonstram que este diurético não inibe o sistema transportador do orto-iôdo-hipurato e nem compete com o traçador, pois, de outra forma, não ocorreriam as significativas reduções de T_s observadas tanto nos indivíduos normais como nos doentes. Além do mais, a prova de que a furosemida acelera o transporte (T_s) e a excreção (T_{ex}) de um substrato com especial afinidade pelo túbulo proximal, faz pensar que este diurético deva exercer uma importante ação a este nível do néfron. Outrossim, parece evidente que um acúmulo de água na luz tubular, em uma posição mais distal do néfron (porção ascendente da alça de Henle), em nada favoreceria a excreção de um substrato eliminado a montante (túbulo proximal), mas esta excreção seria facilitada se ambos (água e substrato) fossem eliminados simultaneamente (túbulo proximal). Acrescente-se, ainda, que se o diurético não atuasse no túbulo proximal, a reabsorção de água a este nível provavelmente arrastaria, para o interior da célula tubular, através de um mecanismo passivo⁹⁴, o substrato (traçador) que já tivesse sido eliminado, prejudicando-se o seu transporte tubular.

INSTITUTO DE PESQUISA BIOLÓGICA

Neste passo das apreciações, pode-se caracterizar a seguinte seqüência de fatos: uma substância radioativa (orto-iôdo-hipurato), com especial afinidade pelas células do túbulo proximal, apresenta o seu tempo de trânsito renal apreciavelmente reduzido pela furosemida; ao mesmo tempo, esta droga não modifica os fluxos plasmáticos de cada rim de um mesmo indivíduo, avaliados através de $FPR_{cor.}$ e da relação FPR_D/FPR_E , o que indica que o "percurso" do traçador antes e após o diurético é o mesmo. Portanto, o trânsito renal mais rápido não é devido a um aumento do aporte do traçador (aumento de fluxo) nem a um aumento do número de células que o captam. Esta constatação desloca o centro das atenções de dentro da luz vascular para o citoplasma das células tubulares, onde devem ocorrer os fatos que explicam os resultados obtidos.

A explicação que parece mais aceitável é a de que a furosemida, transportada até à luz tubular, talvez por um mecanismo semelhante ao descrito para a clorotiazida² (eliminação por filtração glomerular e secreção tubular), aí exerce a sua ação diurética, impedindo a reabsorção de sódio e de água⁵⁵, por isto não permitindo a hidratação normal dos citoplasmas destas células.

Quando o orto-iôdo-hipurato penetra numa célula em tais condições, a sua concentração molar que, na célula normalmente hidratada, é $\{S\}$, cresce rapidamente a um novo valor $\{S'\}$. Em consequência, de acordo com a equação (1), aumenta a velocidade de transporte tubular do traçador, que, assim, passa à urina mais rapidamente do que em célula com teor hídrico normal.

Resta verificar-se, contudo, se este raciocínio, sem dúvida mais simples do que a eventual hipótese de alterações da "constante de afinidade (K)", pode ser utilizado diante dos resultados numéricos deste trabalho, sem incidir em absurdo matemático, fisiológico ou físico-químico. Para tanto, considere-se como exemplo o Grupo Contrôlo. Nêle, verificou-se que a furosemida aumenta a velocidade de transporte tubular, em média, 1,5 vezes para ambos os rins. Utilizando-se a equação (1), antes (a) e depois (d) da droga e admitindo-se que a concentração antes $\{S\}$ passa a um valor $\{S'\}$ após o diurético, resulta:

$$v_a = \frac{\{S\} \cdot v_m}{\{S\} + K}$$

e)

$$v_d = \frac{\{S\}' \cdot v_m}{\{S\}' + K}$$

Para uma relação $v_d/v_a \approx 1,5$ este sistema de equações conduz à expressão:

$$\frac{\{S\}'}{\{S\}} = \frac{3K}{2K - \{S\}}$$

$$\therefore \frac{\{S\}'}{\{S\}} > 1 \quad \therefore \text{para } v_d > v_a, \text{ re-}$$

sulta:

$$\{S\}' > \{S\},$$

o que demonstra ser possível explicar o aumento da velocidade de transporte tubular do traçador apenas pelo aumento da sua concentração intracelular, resultante da ação do diurético.

Em síntese, devem ser realçados os seguintes tópicos:

- a) os métodos utilizados neste trabalho são sensíveis e reproduzíveis, permitindo confiança nos resultados obtidos;
- b) ao menos por analogia, pode-se aplicar o "esquema cinético de Michaelis-Menten" ao transporte tubular do orto-iôdo-hipurato radioativo;
- c) este esquema é útil na explicação das alterações renográficas produzidas pela furosemida em toda a casuística (redução das durações de $T_{m\acute{a}x}$, $T_{1/2}$, T_s e T_{ex} e não alteração dos fluxos plasmáticos de cada rim de um mesmo indivíduo);
- d) estas alterações têm interesse clínico;
- e) os resultados obtidos permitem opinar sobre o local de ação do diurético e sobre o seu comportamento no atinente ao sistema transportador do orto-iôdo-hipurato.

5. RESUMO, INFERÊNCIAS E CONCLUSÕES

Este trabalho analisa, estatisticamente, em indivíduos normais e doentes, a ação da furosemida sobre o fluxo plasmático de cada rim de um mesmo indivíduo e sobre os seguintes parâmetros de tempo relacionados com o traçado renográfico: tempo de formação do pico ($T_{m\acute{a}x}$), tempo necessário para que a amplitude máxima do traçado se reduza à metade ($T_{1/2}$), meias-vidas de "secreção" (T_s) e de "excreção" (T_{ex}) do orto-iôdo-hipurato radioativo.

O teste de médias, ao nível de significância de 5%, foi realizado em 4 combinações importantes, expressas na Tabela V (A,B,C,D).

A discussão dos resultados obtidos conduziu às seguintes inferências e conclusões:

- I. Os parâmetros de tempo relacionados com o traçado renográfico são acentuadamente reduzidos pela furosemida, tanto nos indivíduos normais como nos doentes. Dêste fato podem ser feitas as seguintes inferências:
 - a) o diurético não inibe o sistema transportador do orto-iôdo-hipurato;
 - b) o diurético não compete com o orto-iôdo-hipurato.
- II. Os fluxos plasmáticos de cada rim de um mesmo indivíduo (FPR_D e FPR_E) não são alterados pela furosemida, tanto em indivíduos normais como nos doentes. Dêste fato resultam as seguintes inferências:
 - a) o diurético não modifica o ritmo de oferta do traçador, isto é, a sua entrada na célula tubular;
 - b) o diurético não modifica a população celular que capta o traçador;
 - c) o diurético não modifica, portanto, o "caminho" percorrido pelo traçador;
 - d) pode admitir-se que não haja população celular em repouso ou, se existe, a furosemida não consegue colocá-la em atividade.

- III. A furosemida aumenta a velocidade de transporte do traçador e este fenômeno se desenrola no interior do citoplasma das células tubulares, nada tendo a ver com o fluxo plasmático ou com o ritmo de oferta do traçador à célula.
- IV. Há uma condição básica que explica satisfatoriamente o transporte tubular do orto-iôdo-hipurato em qualquer eventualidade: o limiar de concentração intracelular do traçador. Daí, é possível inferir que:
- a) quando este limiar é atingido, são desencadeados outros fenômenos que têm como consequência a passagem do traçador para a luz tubular;
 - b) enquanto as suas concentrações intracelulares estiverem abaixo deste limiar, falta a condição essencial para se iniciar o terceiro segmento do traçado renográfico;
 - c) os mediadores responsáveis por estes fenômenos são suficientemente sensíveis para reconhecer o seu substrato mesmo em quantidades traçadoras;
 - d) na célula normal, esta concentração mínima só é atingida por volta de 4 minutos após a injeção do traçador;
 - e) é admissível, portanto, que nos traçados renográficos cuja anormalidade consista apenas em um aumento de $T_{m\acute{a}x}$, o motivo seja, fundamentalmente, o excesso de líquido intracelular, isto é, o edema celular, impedindo que o limiar de concentração seja atingido no intervalo de tempo normal;
 - f) embora aparentemente paradoxal, na hidratação do indivíduo e na desidratação celular produzida pela ação diurética da furosemida, continua válida a mesma condição básica para explicar a redução de $T_{m\acute{a}x}$ que ocorre em ambas as eventualidades.
- V. Na hidratação, o limiar de concentração é atingido em um intervalo de tempo menor porque há um aumento do fluxo plasmático, que faz o aporte celular do traçador se processar em ritmo mais rápido, por maior oferta de traçador.

- VI. A furosemida, impedindo a reabsorção de água, produz uma desidratação intracelular das células tubulares e, desta forma, faz com que o limiar de concentração do traçador seja atingido mais rapidamente, sem modificar o ritmo de oferta da substância à célula.
- VII. É mais coerente com os resultados deste trabalho admitir-se uma ação importante deste diurético no túbulo proximal, pois, de outro modo, torna-se difícil explicar de que maneira uma substância que aumente o teor hídrico intratubular em uma posição distal do néfron (porção ascendente de alça de Henle) poderia favorecer a excreção de um substrato eliminado a montante (túbulo proximal). Além do mais, se não houvesse ação diurética ao nível do túbulo proximal, a reabsorção de água a este nível dificultaria a excreção do orto-íodo-hipurato. Entretanto, não se pode, com os resultados deste trabalho, excluir uma ação diurética também ao nível da alça de Henle.
- VIII. O fato de a furosemida trazer os parâmetros dos indivíduos doentes a valores iguais ou menores que os dos normais significa, em princípio, que não se deve obter traçados renográficos em pacientes que fazem uso deste diurético, sob pena de se interpretar como normal um traçado que de outra forma seria patológico. Este engano é mais provável em pacientes como os que compõem o Subgrupo I, isto é, onde o comprometimento da função celular não foi suficiente para acrescentar alterações morfológicas às de duração do traçado.
- IX. Conclui-se, então, que seria aconselhável investigar até que ponto o tratamento de indivíduos como os do Subgrupo I com este diurético, eliminando o edema celular, estaria contribuindo para normalizar as funções celulares.
- X. Por outro lado, a obtenção de renogramas anômalos em indivíduos que estiverem usando o medicamento, permite classificá-los como os do Subgrupo II deste trabalho, isto é, pacientes que apresentam dano celular provavelmente não reversível.

XI. Portanto, é aconselhável, na vigência de um renograma anormal de um indivíduo que não faz uso deste diurético, repetir o exame sob a ação da droga, para verificar se as alterações observadas desaparecem ou persistem, com isto se configurando um critério para avaliação da gravidade do comprometimento celular.

00o00

B I B L I O G R A F I A

- ANDREWS, D.; PARSONS, V. & ROEBUCK, E.J. - The radioisotope renogram compared with intravenous pyelography as a screening test for patients with hypertension. Brit. J. Radiol., 38: 527-532, 1965.
- BAER, J.E.; BEYER, K.H.; RUSSO, H.F. & TITUS, D.C. - Renal tubular secretion of chlorothiazide (6-chloro-7-sulfamyl-1,2,4-benzothiadiazine-1, 1-dioxide). Apud Fed. Proc., 17: 346, 1958.
- BATAILE, W.G.; SALAZAR, H.J. & HUNTER JR., O.B. - Correlative clinical studies with the Hippuran renogram. Apud J. nucl. Med., 3: 220, 1962.
- BERGHE, H. van den; ROO, M. de; HAXHE, J.J. & BACKER, E. de - Considérations sur l'interprétation des tracés de rénogramme à l'Hippuran ¹³¹I. Ann. Radiol., 6: 713-718, 1963.
- BIANCHI, C. & TONI, P. - Possibilità di impiego dello o-iodo-ippurato di sodio (Hippuran), marcato con ¹³¹I, per la valutazione della portata renale plasmatica. Minerva nucl., 6: 34-38, 1962.
- BIRTCH, A.G.; ZAKHEIM, R.M.; JONES, L.G. & BARGER, A.C. - Redistribution of renal blood flow produced by furosemide and ethacrynic acid. Circulat. Res, 21: 869-878, 1967.
- BLAUFÖX, M.D. & MERRILL, J. - Compartmental analysis of the Hippuran I-131 renogram in man. Apud Fed. Proc., 24: 405, 1965.
- BROWN, F.A.; GELBER, R.H.; YOUKELES, L.H. & BENNETT, L.R. - Quantitative approach to the I¹³¹ renogram. J. Amer. med. Ass., 186: 211-214, 1963.
- COE, F.L. & BURKE, G. - Renal transit time: its measurement by the ¹³¹I Hippuran renogram. J. Nucl. Med., 6: 269-274, 1965.
- CORBETT, C.E. - Elementos de farmacodinâmica. 39 edição. São Paulo, Artes Médicas, 1971.
- D'ADDABBO, A. & FANFANI, G. - Renografia bilaterale con unico scintillatore: tecnica e studio critico delle curve registrate in soggetti normali e nefropatici. Acta isotop. (Padova), 3: 285-296, 1963.
- DeMARIA, W.J.A.; KRUEGER, R.; SANDERS, A.P. & BAYLIN, G.J. - Tubular loading as a means of improving the radiorenogram. Amer. J. Roentgenol., 90: 157-158, 1963.
- DENNEBERG, T. & NOSSLIN, B. - Clinical evaluation of the Hippuran-¹³¹I renogram. In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM (ON) RADIOISOTOPES IN THE DIAGNOSIS OF DISEASES OF THE KIDNEYS AND THE URINARY TRACT, 1st, Liège, 1967. Proceedings. Amsterdam, Excerpta Medica {c1969} p.472-476.

- 14- DORE, E.K.; TAPLIN, G.V.; JOHNSON, D.E. & COCKETT, A.T. - Quantitative radiorenography in the diagnosis of renal hypertension. J. Urol. (Baltimore), 95: 670-677, 1966.
- 15- DORE, E.K.; TAPLIN, G.V.; JOHNSON, D.E. & KAPLAN, H.S. - Individual renal plasma flow: quantitative methods with radio-Hippuran. Apud J. nucl. Med., 4: 209, 1963.
- 16- EARLY, P.J.; RAZZAK, M.A. & SODEE, D.B. - Textbook of nuclear medicine technology. Saint Louis, Mosby, 1969.
- 17- FARMELANT, M.H.; DUKSTEIN, W. & BURROWS, B.A. - Influence of water and mannitol loads on radio-Hippuran renal function curves. J. nucl. Med., 11: 186-189, 1970.
- 18- FIRUSIAN, N.; PRAT, V.; KONICKOVA, L. & LOSSE, H. - Results of clinical and animal experiments in the radioisotope diagnosis of pyelonephritis. In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM (ON) RADIOISOTOPES IN THE DIAGNOSIS OF DISEASES OF THE KIDNEYS AND THE URINARY TRACT, 1st, Liège, 1967. Proceedings. Amsterdam, Excerpta Medica {c1969} p.374-380.
- 19- FROHLICH, E.D.; FEDOR F.J. & FREIS, E.D. - Renograms using I¹³¹-labelled Diodrast: a test for unilateral renal disease. Apud Clin. Res., 7: 42, 1959.
- 20- GOTT, F.S.; PRITCHARD, W.H.; YOUNG, W.R. & MacINTYRE, W.J. - Renal blood flow measurement from the disappearance of intravenously injected HippuranI-131. J. nucl. Med., 3: 480-486, 1962.
- 21- GUYTON, A.C. - Textbook of medical physiology. 3rd ed. Philadelphia, Saunders {c1966}
- 22- HEIDLAND, A.; KLUTSCH, K. & SUZUKI, F. - The effects of 4-chloro-N-(2-furylmethyl)-5-sulphamoyl-anthranilic acid on renal haemodynamics and water and electrolyte excretion. Arzneimittel-Forsch., 14: 713-716, 1964.
- 23- HINE, G.J.; FARMELANT, M.H.; CARDARELLI, J.A. & BURROWS, B.A. - Four channel magnetic tape recording and digital analysis of radio-Hippuran renal function tests in normal subjects. J. nucl. Med., 4: 371-381, 1963.
- 24- HIRAKAWA, A. & CORCORAN, A.C. - I¹³¹-O-iodohippurate excretion and a quantitative formulation of the radioisotope renogram as indices of bilateral and unilateral renal functions. J. Lab. clin. Med., 61: 795-807, 1963.
- 25- HOPPE, G. - Beitrag zur Physiologie des Diurese-Nephrogramms. Fortschr. Röntgenstr., 107: 727-734, 1967.
- 26- HUANG, K.C. & LIN, D.S.T. - Kinetic studies on transport of PAH and other organic acids in isolated renal tubules. Amer. J. Physiol. 208: 391-396, 1965.

- 27- INTERNATIONAL SYMPOSIUM (ON) RADIOISOTOPES IN THE DIAGNOSIS OF DISEASES OF THE KIDNEYS AND THE URINARY TRACT, 1st, Liège, 1967. Proceedings. Amsterdam, Excerpta Medica {c1969}
- 28- JEWKES, R.F.; BURKI, N. & GUZ, A. - Observations of renal function in patients undergoing therapeutic diuresis with frusemide. Clin. Sci., 38: 439-449, 1970.
- 29- JOHNSON, D.E.; TAPLIN, G.V.; DORE, E.K. & HAYASHI, J. - The radioisotope renocystogram. J. nucl. Med., 2: 8-22, 1961.
- 30- JOHNSON, D.E.; TAPLIN, G.V.; HAYASHI, J. & DORE, E. - The radioisotope renogram: optimal equipment, techniques, and test agent. Apud J. nucl. Med., 1: 118, 1960.
- 31- JOHNSON JR., P.C.; DRISCOLL, T.B. & NASH, F. - Technique of renogram: how detector position influences the curves obtained. Cardiovasc Res. Cent. Bull., 2: 80-86, 1964.
- 32- JOHNSON JR., P.C. & ODOM, D.D. - A diagnostic score useful for evaluating the renogram of hypertensive patients. J. nucl. Med., 5: 180-188, 1964.
- 33- KIIL, F. - Dynamics of renal proximal tubular secretion. Nature (Lond.), 139: 927-928, 1961.
- 34- KLAPPROTH, H.J.; HIRAKAWA, A. & CORCORAN, A.C. - Functional significance of the radioisotope renogram: an experimental study. J. Urol. (Baltimore), 87: 77-84, 1962.
- 35- KRUEGER, R.P.; SANDERS, A.P.; DeMARIA, W. & BAYLIN, G.J. - Analysis of the radio-renogram curve. Amer. J. Roentgenol., 86: 819-822, 1961.
- 36- KUTKA, M.; GILARDI, R. & SEMPREBENE, L. - Theoretical study of radio-Hippuran renogram. Int. J. appl. Radiat., 15: 213-219, 1964.
- 37- LUKE, R.G.; BRIGGS, J.D.; KENNEDY, A.C. & STIRLING, W.B. - The isotope renogram in the detection and assessment of renal artery stenosis. Quart. J. Med., 35: 237-260, 1966.
- 38- MAGNUSSON, G. - Kidney function studies with ¹³¹I-tagged sodium orthoiodohippurate. Acta med. scand., 171 (suppl. 378), 1962.
- 39- MALNIC, G.; ENOKIBARA, H.; MELLO AIRES, M. & LACAZ VIEIRA, F. - Die Wirkung von Furosemid und NaCl-Belastung auf die Chloridausscheidung im Einzelnephron der Rattenniere. Pflüg. Arch. ges. Physiol., 309: 21-37, 1969.
- 40- MARTIN, J.F.; DEYTON, W.E. & GLENN, J.F. - The minute sequence pyelogram. Amer. J. Roentgenol., 90: 55-62, 1963.
- 41- MEADE, R.C.; HORGAN, J.D. & MADDEN, J.A. - Comparison of methods for renogram evaluation. J. nucl. Med., 10: 40-45, 1969.

- 2- MEADE, R.C.; PECINA, I.; HO, W. & RUETZ, P.P. - Radio-Hippuran renal blood flow capabilities and limitations. Apud J. nucl. Med., 7: 388, 1966.
- 3- MELDOLESI, U. & RONCARI, G. - Problems in the quantitative interpretation of the radioisotope renogram. In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM {ON} RADIOISOTOPES IN THE DIAGNOSIS OF DISEASES OF THE KIDNEYS AND URINARY TRACT, 1st, Liège, 1967. Proceedings. Amsterdam, Excerpta Medica {c1969} p.483-488.
- 4- MESCHAN, I.; HOSICK, T.; SCHMID, H. & WATTS, F.C. - Variability in renal clearance rate studies using fresh OI¹³¹HA, purified product, and stored product. J. nucl. Med., 4: 70-77, 1963.
- 5- MUSCHAWECK, R. & HAJDŮ, P. - The saluretic action of 4-chloro-N-(2-furylmethyl)-5-sulfamyl-anthranilic acid. Arzneimittel-Forsch., 14: 44-47, 1964.
- 6- NORDYKE, R.A. - The radio-Hippuran renogram: enhanced reproducibility by changes in collimation, kidney-crystal distance and patient position. Apud J. nucl. Med., 3: 218, 1962.
- 7- NORDYKE, R.A.; TUBIS, M. & BLAHD, W.H. - Use of radioiodinated Hippuran for individual kidney function tests. J. Lab. clin. Med., 56: 438-445, 1960.
- 8- OCHWADT, B. - Relation of renal blood supply to diuresis. Progr. cardiovasc. Dis., 3: 501-510, 1961.
- 9- PARKER, R.H. & BEIERWALTES, W.H. - I¹³¹ Diodrast for the determination of renal clearance and renal tubular mass. J. nucl. Med., 1: 41-49, 1960.
- 0- PAVONI, P.; SCUNCIO, G. & SEMPREBENE, L. - Il "deflection point": valutazione critica della sua importanza nello studio della curva renografica con Radioippuran. Acta isotop. (Padova), 4: 259-268, 1964.
- 1- PAVONI, P.; SEMPREBENE, L. & SCUNCIO, G. - Radiohippuran renography in the diagnosis of nephrovascular hypertension: changes induced by pharmacological stimuli and by water loading. In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM {ON} RADIOISOTOPES IN THE DIAGNOSIS OF DISEASES OF THE KIDNEYS AND THE URINARY TRACT, 1st, Liège, 1967. Proceedings. Amsterdam, Excerpta Medica {c1969} p.432-439
- 2- PEDERSEN, F. & POULSEN, P.E. - Hippuran I-131 renography and clearance measurements used for determination of the individual kidney function. J. Urol. (Baltimore), 97: 180-183, 1967.
- 3- PIRCHER, F.J.; CARR JR., E.A. & PATNO, M.E. - Evaluation of quantitative aspects of the radioisotope renogram. J. nucl. Med., 4: 117-131, 1963.

- 54- PIRCHER, F.J.; WEGST, A.V. & DODSON, V. N. - In vitro analysis of the radioisotope renogram test. J. nucl. Med., 4: 45-53, 1963.
- 55- PITTS, R.F. - A comparison of the modes of action of certain diuretic agents. Progr. cardiovasc. Dis., 3: 537-562, 1961.
- 56- PRITCHARD, W.H.; ECKSTEIN, R.W.; MacINTYRE, W.J. & DABAJ, E. Correlation of renal blood flow determined by the single injection of Hippuran- I^{131} with direct measurements of flow. Amer. Heart J., 70: 789-796, 1965.
- 57- RADÓ, J.P.; BĀNOS, C. & TAKÓ, J. - Frusemide renography. Lancet, 2: 1419-1420, 1967.
- 58- RADÓ, J.P.; BĀNOS, C. & TAKÓ, J. - Radioisotope renography during furosemide (Lasix) diuresis. Nucl.-Med. (Stuttg.), 7: 212-221, 1968.
- 59- RADÓ, J.P.; BĀNOS, C.; TAKÓ, J. & SZENDE, L. - Renographic studies during furosemide diuresis in partial ureteral obstruction. Radiol. clin, biol. (Basel), 38: 132-146, 1969.
- 60- RADÓ, J.P.; TAKÓ, J. & SZABÓ, T. - Site of action of furosemide. J. clin. Pharmacol., 7: 142-149, 1967.
- 61- RAM, M.D.; EVANS, K. & CHISHOLM, G.D. - Results of a single injection technique for measuring effective renal plasma flow. In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM (ON) RADIOISOTOPES IN THE DIAGNOSIS OF DISEASES OF THE KIDNEYS AND THE URINARY TRACT, 1st, Liège, 1967. Proceedings. Amsterdam, Excerpta Medica {c1969} p.185-188.
- 62- RAZZAK, M.A.; BOTTI, R.E. & MacINTYRE, W.J. - Interrelationship between hydration, urine flow, renal blood flow and the radio-Hippuran renogram. J. nucl. Med., 10: 672-675, 1969.
- 63- RAZZAK, M.A.; BOTTI, R.E.; MacINTYRE, W.J. & PRITCHARD, W.H. External monitoring of I^{131} -Hippuran disappearance as a measure for renal blood flow. Int. J. appl. Radiat., 18: 825-828, 1967.
- 64- ROSENKRANZ, A. - Renal water and electrolyte excretion in children, after frusemide. Wien. med. Wschr., 114 (14): 236-239, 1964.
- 65- ROTH, H.W.; MOVARREKHI, H. & WENGER, P. - Le néphrogramme isotopique: méthode, analyse quantitative et utilité clinique. Schweiz. med. Wschr., 90: 286-292, 1960.
- 66- SEMPREBENE, L.; FIORANI, P.; SAMPIETRO, G.; CITONE, G.; BENEDETTI VALENTINI JR., F. & PISTOLESE, G.R. - Lo studio radionefrografico del circolo distrettuale renale durante ipotensione farmacologica relativa: importanza nella diagnosi e prognosi dell'ipertensione nefrovascolare. Acta. isotop. (Padova), 8: 299-314, 1968.

- 7- SEMPREBENE, L.; GHEORGHESCU, B.; SCUNCIO, G. & PAVONI, P. - Lo studio della "elasticità funzionale" del rene a mezzo dell'indagine renografica con Radioippuran prima e dopo stimolazione farmacologica. Acta isotop. (Padova), 5: 211-227, 1965.
- 8- SEMPREBENE, L.; SCUNCIO, G. & KUTKA, M. - L'azione competitiva Acido para-amino-ippurico-Radioippuran: suoi effetti su la curva renografica. Acta isotop. (Padova), 4: 59-66, 1964.
- 9- SHERWOOD, T.; FREEMAN, T. & JOEKES, A.M. - The clinical "renogram" as a guide to renal function. Brit. J. Radiol., 37: 645-652, 1964.
- 10- SPENCER, C.C.; CALLENDINE JR., G.W. & VINCENT, D.J. - Reproducibility of the radioisotope renogram. J. Lab. clin. Med., 57: 350-358, 1961.
- 11- STEKELENBURG, L.H.M. van; AL, N.; TRUIJENS, J.H.J.; VALS, G.H. van & KOOMAN, A. - A quantitative theory of radioisotope renography with Hippuran-¹³¹I. Phys. in Med. Biol., 11: 451-460, 1966.
- 12- STEWART, B.H. & HAYNIE, T.P. - Critical appraisal of the renogram in renal vascular disease. J. Amer. med. Ass., 180: 454-459, 1962.
- 13- SUKI, W.; RECTOR JR., F.C. & SELDIN, D.W. - Localization of the site of action of a new diuretic, Furosemide. Apud Clin. Res., 12: 260, 1964.
- 14- SUKI, W.; RECTOR JR., F.C. & SELDIN, D.W. - The site of action of furosemide and other sulfonamide diuretics in the dog. J. clin. Invest., 44: 1458-1469, 1965.
- 15- SWYNGEDAUF, J. - Le néphrogramme de l'hypertendu. Ann. Biol. clin., 23: 1015-1049, 1965 apud J. Radiol. Electrol., 46: 928, 1965.
- 16- SWYNGEDAUF, J.; GIAUX, G.; GRANIER, A.-M.; WALBECQ, F. & BONNINGUE, N. - Apport qualitatif et quantitatif du néphrogramme isotopique; calcul de la clearance pour le Diodrast. J. Radiol. Electrol., 45: 17-26, 1964.
- 17- SWYNGEDAUF, J. & SULMAN, Ch. - L'exploration de la fonction tubulaire rénale par le néphrogramme a l'Hippuran ¹³¹I. J. Radiol. Electrol., 50: 853-866, 1969.
- 18- TAPLIN, G.V. - Studying organ circulation, function and structure with radioisotopes. Nucleonics, 22(1): 58-60, 1964.
- 19- TAPLIN, G.V.; DORE, E.K. & JOHNSON, D.E. - Hippuran ¹³¹I renocystogram: new techniques, interpretations and experiences. In: RADIOAKTIVE Isotope in Klinik und Forschung; herausgegeben von K. Fellinger und R. Höfer. München, Urban & Schwarzenberg, 1963. v.5, p.256-271

- 80- TAPLIN, G.V.; DORE, E.K. & JOHNSON, D.E. - The quantitative radio-
renogram for total and differential renal blood flow measure-
ments. J. nucl. Med., 4: 404-409, 1963.
- 81- TAPLIN, G.V.; DORE, E.K.; JOHNSON, D.E.; TAN, T.T. & HADDAD, G.N.
Renocystograms and intravenous pyelograms. Appud J. nucl. Med.,
3: 221, 1962.
- 82- TAPLIN, G.V.; MEREDITH JR., O.M.; KADE, H. & WINTER, C.C. - The
radioisotope renogram: an external test for individual kidney
function and upper urinary tract patency. J. Lab. clin. Med.,
48: 886-901, 1956.
- 83- TAUXE, W.N. - An approach to the standardization of the isotope
renogram. Apud J. nucl. Med., 3: 221, 1962.
- 84- TAUXE, W.N.; HUNT, J.C. & BURBANK, M.K. - The radioisotope reno-
gram (ortho-iodohippurate- I^{131}): standardization of technic
and expression of data. Amer. J. clin. Path., 37: 567-578,
1962.
- 85- TUBIS, M.; POSNICK, E. & NORDYKE, R.A. - Preparation and use of
 I^{131} labeled sodium iodohippurate in kidney function tests.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 103: 497-498, 1960.
- 86- TURCO, G.L.; GHEMI, F. & SEGRE, G. - Quantitative renography and
appraisal of circulation of each kidney by means of compart-
mental analysis and the use of digital computers. In: RADIO-
AKTIVE Isotope in Klinik und Forschung; herausgegeben von K.
Fellinger und R. Höfer. München, Urban & Schwarzenberg, 1967,
v.7, p.129-135.
- 87- VIANELLO, A. & BUSNARDO, B. - Considerazioni sull'accuratezza
diagnostica di alcuni parametri di valutazione della curva
radionefrografica. Acta isotop. (Padova), 9: 211-219, 1968.
- 88- VITYĚ, B. & LeBEL, E. - Determination of renal plasma flow by a
single injection of I^{131} -orthoiodohippurate and two blood sam-
ples: evaluation of the precision of this method. J. nucl.
Med. 10: 735-736, 1969.
- 89- WAX, S.H.; AL-HUSSAINI, M. & McDONALD, D.F. - The effect of an-
giotensin on the I^{131} -sodium o-iodohippurate renogram.
Invest. Urol., 3: 520-529, 1966.
- 90- WAX, S.H.; FRANK, I.N. & McDONALD, D.F. - The usefulness of the
radioactive Hippuran renogram in the differential diagnosis
of azotemia. J. Urol. (Baltimore), 88: 433-437, 1962.
- 91- WAX, S.H. & McDONALD, D.F. - Analysis of the I^{131} sodium o-iodo-
hippurate renogram. J. Amer. med. Ass., 179: 140-142, 1962.
- 92- WAX, S.H. & MacDONALD, D.F. - The renogram vs. the pyelogram:
evaluation of the significance of upper urinary tract obs-
truction. J. Urol. (Baltimore), 96: 816 - 827, 1966.
- 93- WEDEEN, R.P.; GOLDSTEIN, M.H. & LEVITT, M.F. - The radioisotope
renogram in normal subjects. Amer. J. Med., 34: 765-774,
1963.

- 94- WESSON JR., L.G. - Physiology of the human kidney. New York, Grune & Stratton [c1959].
- 95- WINTER, C.C. - A clinical study of a new renal function test: the radioactive Diodrast renogram. J. Urol. (Baltimore), 76: 182-196, 1956.
- 96- WINTER, C.C. - Radioisotope renography. Baltimore, Williams & Wilkins, 1963.
- 97- WINTER, C.C. & TAPLIN, G.V. - A clinical comparison and analysis of radioactive Diodrast, Hypaque, Miokon and Urokon renograms as tests of kidney function. J. Urol. (Baltimore), 79: 573-579, 1958.
- 98- WITCOFSKI, R.L.; WHITLEY, J.E.; MESCHAN, I. & PAINTER, W.E. - A method and parameters for the analysis of renal function by external scintillation detector technic. Radiology, 76: 621-627, 1961.
- 99- ZUM WINKEL, K. - Renale Isotopenuntersuchungen unter Belastung. In: RADIOAKTIVE Isotope in Klinik und Forschung; herausgegeben von K. Fellingner und R. Höfer. München, Urban & Schwarzenberg, 1963. v.5, p.291-300
- 100- ZUM WINKEL, K.; BECKER, J. & SCHUBERT, G. - Funktionsdiagnostische und morphologische Studien über die Sublimatniere und Aminonukleosidnephrose der Ratte und deren strahlentherapeutische Beeinflussung. Strahlentherapie, 119: 4-22, 1962.