

*MARIANA DA CUNHA LOPES DE LIMA*

**MÉTODO SIMPLIFICADO PARA ESTIMATIVA DA FUNÇÃO  
RENAL ABSOLUTA COM DMSA-<sup>99m</sup>Tc: COMPARAÇÃO DIRETA  
COM A RADIOATIVIDADE MEDIDA EM PEÇAS DE  
NEFRECTOMIA**

*CAMPINAS*

*2005*

**MARIANA DA CUNHA LOPES DE LIMA**

**MÉTODO SIMPLIFICADO PARA ESTIMATIVA DA FUNÇÃO  
RENAL ABSOLUTA COM DMSA-<sup>99m</sup>Tc: COMPARAÇÃO DIRETA  
COM A RADIOATIVIDADE MEDIDA EM PEÇAS DE  
NEFRECTOMIA**

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da  
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de  
Campinas para obtenção do título de Mestre em Cirurgia: área  
de concentração em Pesquisa Experimental.*

**ORIENTADOR: Prof. Dr. Ubirajara Ferreira**

**CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Celso Darío Ramos**

**CAMPINAS**

**2005**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA  
UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

L628m Lima, Mariana da Cunha Lopes de  
Método simplificado para estimativa da função renal absoluta com  
DMSA- 99mTc: comparação direta com a radioatividade medida em  
peças de nefrectomia / Mariana da Cunha Lopes de Lima. Campinas,  
SP : [s.n.], 2005.

Orientadores : Ubirajara Ferreira, Celso Darío Ramos  
Dissertação( Mestrado ) Universidade Estadual de Campinas.  
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Radiofármacos. 2. Medicina nuclear. 3. Nefrectomia. 4.  
Radioisótopos. 5. Testes de função renal. I. Ferreira, Ubirajara . II.  
Ramos, Celso Darío . III. Universidade Estadual de Campinas.  
Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

(slp/fcm)

## **BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**ORIENTADOR:** *Prof. Dr. Ubirajara Ferreira*

**CO-ORIENTADOR:** *Prof. Dr. Celso Darío Ramos*

### **MEMBROS DA BANCA EXAMINADORA:**

1. *Prof. Dr. José Goldberg*
2. *Profa. Dra. Elba Cristina Sá de Camargo Etchebehere*
3. *Prof. Dr. Fernando Vilela Salis*
4. *Prof. Dr. Fernandes Denardi*

**Curso de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da  
Universidade Estadual de Campinas**

**DATA:** 31/08/2005

***Dedico esta Tese...***

*... à minha família.*

## ***AGRADECIMENTOS***

---

Ao Prof. Dr. Edwaldo E. Camargo, pelo exemplo de dedicação à vida universitária e pelo incentivo às atividades de pesquisa.

Ao amigo e orientador Prof. Dr. Ubirajara Ferreira, pela orientação e apoio na realização deste estudo.

Ao amigo e co-orientador Prof. Dr. Celso Darío Ramos, pela cooperação e orientação na idealização e realização desta pesquisa.

Ao amigo Prof. Dr. Sérgio Quirino Brunetto, pelo valioso auxílio na elaboração e implantação desta pesquisa.

A minha amiga Carla Raquel Mendes Sansana, pelo inestimável auxílio na realização da pesquisa.

Ao Sr. Antônio José Perina Ferreira, pela eficiência e presteza na realização da análise estatística.

A sra. Maria José Theodora Carreira Rey, pelas dedicação e eficiência nas correções gramaticais e ortográficas do trabalho.

Ao Prof. Dr. Nelson Rodrigues Netto Jr. e a todos os membros da disciplina de Urologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, pela oportunidade na realização do estudo.

Aos amigos e colegas Profa. Dra. Elba Cristina Sá de Camargo Etchebehere e Dr. Allan de Oliveira Santos, pelo apoio e cooperação para que esta pesquisa fosse realizada.

Aos residentes e funcionários do Serviço de Medicina Nuclear, pelo pronto auxílio na realização do estudo.

	<i>Pág</i>
<b>RESUMO</b> .....	<i>xiii</i>
<b>ABSTRACT</b> .....	<i>xvi</i>
<b>1- INTRODUÇÃO</b> .....	19
<b>1.1- Medicina Nuclear na avaliação da fisiologia do trato urinário</b> .....	20
<b>1.2- Radiofármacos renais</b> .....	20
1.2.1- Compostos de mercúrio.....	22
1.2.2- Penicilamina acetazolamida- <sup>99m</sup> Tc e Penicilamina- <sup>99m</sup> Tc.....	23
1.2.3- Ácido dimercaptosuccínico- <sup>99m</sup> Tc.....	24
1.2.3.1- Histórico.....	24
1.2.3.2- Características do DMSA- <sup>99m</sup> Tc.....	25
1.2.3.3- Obtenção das imagens e indicações da cintilografia com DMSA- <sup>99m</sup> Tc.....	30
1.2.3.4- Cálculo da função renal absoluta com DMSA- <sup>99m</sup> Tc e correlação com outros métodos.....	33
<b>2- OBJETIVOS</b> .....	38
<b>3- PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	40
<b>3.1- Pacientes</b> .....	41
<b>3.2- Aspectos éticos e formulários de consentimento</b> .....	41
<b>3.3- Sequência de parâmetros da metodologia</b> .....	43
<b>3.4- Preparo do radiofármaco</b> .....	43

<b>3.5- Imagens das seringas.....</b>	<b>45</b>
3.5.1- Determinação do fator de correção de atenuação do cilindro de chumbo.....	46
<b>3.6- Imagens dos pacientes.....</b>	<b>47</b>
<b>3.7- Processamento das imagens.....</b>	<b>50</b>
<b>3.8- Estimativa da função renal absoluta utilizando-se as imagens.....</b>	<b>52</b>
3.8.1- FRA utilizando-se as imagens in vivo dos rins.....	52
3.8.2- FRA utilizando-se as imagens das peças cirúrgicas (imagens rim ex vivo) .....	52
<b>3.9- Determinação do valor de referência para FRA.....</b>	<b>53</b>
3.10- Arquivo dos dados.....	55
3.11- Análise estatística.....	55
<b>4- RESULTADOS.....</b>	<b>58</b>
<b>5- DISCUSSÃO.....</b>	<b>63</b>
<b>6- CONCLUSÕES.....</b>	<b>68</b>
<b>7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>70</b>
<b>8- ANEXO.....</b>	<b>77</b>
<b>9- APÊNDICE.....</b>	<b>83</b>



## *LISTA DE ABREVIATURAS*

---

Ais	áreas de interesse
cm	centímetro
DMSA- <sup>99m</sup> Tc	ácido dimercaptosuccínico marcado com tecnécio-99m
DTPA- <sup>99m</sup> Tc	ácido dietilenotriaminopentacético marcado com tecnécio-99m
EUA	Estados Unidos da América
FRA	função renal absoluta
<sup>203</sup> Hg	mercúrio-203
<sup>197</sup> Hg	mercúrio-197
<sup>197</sup> HgCl <sub>2</sub>	cloreto de mercúrio-197
<sup>131</sup> I	iodo-131
IPEN	Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
keV	quiloelétron-volt
kg	quilograma
MBq	megabecquerel
mCi	milicurie
mg	miligrama
ml	mililitro
MM	milimolar

mm	milímetro
$^{99}\text{Mo}$	molibdênio-99
OIH- $^{123}\text{I}$	orto-iodo-hippuran marcado com iodo-123
OIH- $^{131}\text{I}$	orto-iodo-hippuran marcado com iodo-131
PAH	ácido para-amino-hipúrico
PVC	cloreto de polivinil
$\text{SnCl}_2$	cloreto estanoso
SPECT	tomografia computadorizada por emissão de fóton único (do inglês, <i>single photon emission computed tomography</i> )
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	tecnécio-99m
TLC-SG	cromatografia de sílica gel de camada delgada
Tm-PAH	transporte máximo de PAH
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas

## ***LISTA DE TABELAS***

---

	<b><i>Pág</i></b>
<b>TABELA 1-</b> Características dos pacientes submetidos a nefrectomia.....	42
<b>TABELA 2-</b> Contagens radioativas medidas nas imagens das seringas com DMSA- <sup>99m</sup> Tc e nas imagens <i>in vivo</i> e <i>ex vivo</i> dos rins e radioatividades das peças cirúrgicas determinadas pelo calibrador de dose.....	54
<b>TABELA 3-</b> Função renal absoluta com DMSA- <sup>99m</sup> Tc: comparação com o valor de referência.....	59

## LISTA DE FIGURAS

---

	<i>Pág</i>
<b>Figura 1-</b> Estrutura química do ácido dimercaptosuccínico (DMSA) e do DMSA- <sup>99m</sup> Tc.....	24
<b>Figura 2-</b> Distribuição de 24 horas de glucoheptonato- <sup>99m</sup> Tc e DMSA- <sup>99m</sup> Tc em coelhos.....	28
<b>Figura 3-</b> Calibrador de dose Capintec CRC-15R.....	44
<b>Figura 4-</b> Exemplo de câmara de cintilação computadorizada.....	45
<b>Figura 5-</b> Cilindro de PVC e chumbo.....	46
<b>Figura 6-</b> Estimativa da FRA em um paciente de 22 anos de idade, com pielonefrites desde a infância, que desenvolveu hipertensão arterial e perda da função renal.....	48
<b>Figura 7-</b> Estimativa da FRA em uma paciente de 28 anos de Idade, com diagnóstico de tumor no pólo inferior do rim direito, diagnosticado por ultra-sonografia e tomografia computadorizada de abdômen.....	49
<b>Figura 8-</b> Exemplo de áreas de interesse ao redor de rim <i>in vivo</i> (linha branca) e da radiação de fundo (linha amarela).....	50
<b>Figura 9-</b> Curva de regressão linear obtida entre o método de referência e as FRA calculadas <i>in vivo</i> .....	60
<b>Figura 10-</b> Curva de regressão linear obtida entre o método de referência e as FRA calculadas <i>ex vivo</i> .....	61
<b>Figura 11-</b> Curva de regressão linear comparando as FRA obtidas com as imagens dos rins antes ( <i>in vivo</i> ) e após ( <i>ex vivo</i> ) a nefrectomia.....	62

## *LISTA DE GRÁFICOS*

---

	<i>Pág</i>
<b>Gráfico 1-</b> Esquema do cálculo de função renal absoluta.....	56

*RESUMO*



Os estudos de Medicina Nuclear são os métodos de imagem mais adequados para se estimar a função renal e adicionam informações funcionais aos estudos anatômicos, como a ultra-sonografia e os métodos radiológicos.

O DMSA-<sup>99m</sup>Tc é o radiofármaco de escolha para imagens de alta resolução do córtex renal, permitindo, também, estimar a massa de parênquima renal funcionante. Os exames atuais medem a função relativa entre os rins, independentemente do nível de creatinina.

Diferentes técnicas para se medir a função renal absoluta (FRA), ou seja, isolada de cada rim, com DMSA-<sup>99m</sup>Tc têm sido descritas utilizando imagens planas e a tomografia computadorizada por emissão de fótons únicos (SPECT). Entretanto, essas técnicas são de difícil execução e implantação na rotina diária.

O objetivo deste trabalho foi testar um método mais simples para se determinar a FRA com DMSA-<sup>99m</sup>Tc antes de nefrectomias e validá-lo utilizando-se as contagens radioativas das próprias peças de nefrectomia como referência.

Foram estudados dezessete pacientes (12 pacientes do sexo feminino e cinco do sexo masculino), com idades variando de 22 a 82 anos (média 50,8 anos), selecionados para a realização de nefrectomia por diferentes indicações. A cintilografia renal foi realizada três a quatro horas após a administração venosa de 185 MBq (05 mCi) de DMSA-<sup>99m</sup>Tc. A captação renal de DMSA-<sup>99m</sup>Tc foi determinada utilizando-se os seguintes parâmetros: a radioatividade da seringa (medida com um calibrador de dose); a imagem da seringa antes da injeção; a imagem do rim três a quatro horas após a injeção do radiofármaco (imagem *in vivo*); a imagem da peça de nefrectomia (imagem *ex vivo*), que não sofre atenuação dos tecidos extra-renais. O valor de referência para a captação de DMSA-<sup>99m</sup>Tc no rim operado foi considerado como aquele determinado medindo-se a radioatividade diretamente na própria peça de nefrectomia utilizando o mesmo calibrador de dose usado para medir a dose de DMSA-<sup>99m</sup>Tc injetada no paciente antes da cirurgia.

As FRA foram calculadas utilizando as imagens *in vivo* e *ex vivo* dos rins. Esses valores foram comparados com os valores de referência (captação de DMSA-<sup>99m</sup>Tc) através de análise de regressão linear.

A média das FRA obtidas com as imagens *in vivo* e *ex vivo* e com o método de referência foram, respectivamente, 5,6%, 6,4% e 6,8%. Os valores de FRA foram muito semelhantes àqueles obtidos com o método de referência, conforme foi demonstrado pela análise de regressão linear, que revelou *r*-quadrado de 0,96 (imagem *in vivo* e método de referência) e 0,99 (imagem *ex vivo* e método de referência).

O método cintilográfico testado para se determinar a função renal absoluta com DMSA-<sup>99m</sup>Tc é simples e aplicável ao uso rotineiro. Esse método apresenta excelente correlação com a medida direta da radioatividade em peças de nefrectomia.



***ABSTRACT***



The studies with radionuclides in Nuclear Medicine are the most adequate imaging methods to estimate the renal function, adding functional information to the anatomic studies, such as ultrasound and X-ray methods.

$^{99m}\text{Tc}$ -DMSA is the radiopharmaceutical of choice for high-resolution imaging of the renal cortex and estimating the functional renal mass. The present studies with DMSA- $^{99m}\text{Tc}$  measure the relative tubular function, independently of the creatinine levels.

Different techniques to measure the absolute uptake of  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA by the kidneys, that is the quantification of isolated renal  $^{99m}\text{Tc}$  -DMSA uptake, have been described using planar and single photon emission tomography (SPECT), but the methods remain quite complicated and not feasible for the routine use.

The aim of this study was to test a simplified method to determine absolute renal function (ARF) with  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA before nephrectomies, using the radioactive counts of nephrectomy specimens as reference.

A total of 17 patients were studied, 12 female and five male, 22 to 82 years old (mean 50.8). All patients had been selected for nephrectomy due to different indications. The renal scintigraphy was performed 3 to 4 hours after the intravenous administration of 185 MBq (05 mCi) of  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA.

The *in vivo* renal uptake of  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA was determined using the radioactivity of the syringe before the injection (measured with a dose calibrator); the image of the syringe before injection; the image of the kidney, obtained three to four hours after the radiopharmaceutical administration (*in vivo* image) and the image of the nephrectomy specimen (*ex vivo* image), which does not have the tissue attenuation. The reference value for renal uptake of  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA was determined by measuring the radioactivity of the nephrectomy specimen with the same dose calibrator.

The ARF values were calculated using the *in vivo* and *ex vivo* images. These values were compared to the reference values ( $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA uptake) applying linear regression.

The mean ARF values obtained with the images *in vivo* and *ex vivo* and with the reference method were, respectively, 5.6%, 6.4% and 6.8%. The ARF values were very similar to those obtained with the reference method, as shown by the linear regression analysis, revealing an *r*-square of 0.96 (*in vivo* image and the reference method) and 0.99 (*ex vivo* image and reference method).

The attenuation correction method used over the *in vivo* images of the kidneys was found to be efficient, since the values obtained with the *in vivo* and *ex vivo* images were very similar, with linear regression analysis revealing an *r*-square of 0.95.

The proposed method to determine the absolute renal function with <sup>99m</sup>Tc-DMSA is simple and feasible for routine clinical use. This method demonstrates excellent correlation with the direct measurement of the radioactive counts of nephrectomy specimens.

## *1- INTRODUÇÃO*

## 1.1- Medicina Nuclear na avaliação da fisiologia do trato urinário

O uso da medicina nuclear na avaliação do trato geniturinário iniciou-se juntamente com as primeiras aplicações dos radionuclídeos no estudo de processos fisiológicos (BLAUFOX, 1994). Entretanto, os primeiros estudos clínicos iniciaram-se em 1956 após os trabalhos de KADE et al.<sup>1</sup> (1956) e KIMBELL<sup>2</sup> (1956), com a introdução do renograma radioisotópico.

Os estudos com radionuclídeos em uro-nefrologia têm como uma das principais utilidades a avaliação da função renal, que é uma informação não muito facilmente obtida com outras modalidades diagnósticas (PIEPSZ, 2002). São, sem dúvida, os métodos de imagem mais adequados para a estimativa da função renal, adicionando informações funcionais aos estudos anatômicos, como a ultra-sonografia e os métodos radiológicos.

HARPER et al.<sup>3</sup> (1962) foram os primeiros a utilizarem o tecnécio-99m (<sup>99m</sup>Tc) como um radiotraçador em Biologia e Medicina em 1962. Desde então, pelas suas excelentes características físicas (energia de 140 keV e meia-vida física de seis horas), apropriadas para as câmaras de cintilação modernas, o <sup>99m</sup>Tc tem sido incorporado em vários fármacos para diferentes finalidades.

## 1.2- Radiofármacos renais

Os radiofármacos para avaliação da função renal podem ser classificados em três grupos: 1 – com excreção por filtração glomerular; 2 – com excreção por secreção tubular e 3 – com fixação nos túbulos renais (BARRON et al., 2003).

O principal exemplo do primeiro grupo é o ácido dietilenotriaminopentacético marcado com <sup>99m</sup>Tc (DTPA-<sup>99m</sup>Tc), que é um radiofármaco quase totalmente filtrado pelo glomérulo, possibilitando a realização do renograma e da medida do ritmo de filtração glomerular (BARRON et al., 2003).

---

<sup>1</sup>KADE et al. *apud* BLAUFOX, M. D. Overview of renal nuclear medicine. In: MURRAY, I. P. C.; ELL, P. J. **Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment**. Nova Iorque: Churchill Livingstone, 1994. p. 193-4.

<sup>2</sup>KIMBEL *apud* BLAUFOX, M. D. Overview of renal nuclear medicine. In: MURRAY, I. P. C.; ELL, P. J. **Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment**. Nova Iorque: Churchill Livingstone, 1994. p. 193-4.

<sup>3</sup>HARPER et al. *apud* ARNOLD, R. W.; SUBRAMANIAN, G.; MCAFEE, J. G.; BLAIR, R. J.; THOMAS, F. D. Comparison of <sup>99m</sup>Tc complexes for renal imaging. **J Nucl Med**, 16:357-67, 1975.

No segundo grupo, os que são secretados pelos túbulos, um dos mais utilizados atualmente é a mercaptoacetilglicina marcada com Tc-99m (MAG3-<sup>99m</sup>Tc), que apresenta maior eficiência de extração em comparação ao DTPA-<sup>99m</sup>Tc, particularmente em pacientes com suspeita de obstrução das vias urinárias ou com déficit de função renal (O'REILLY et al., 1996). O MAG3-<sup>99m</sup>Tc possui *clearance* de aproximadamente 50 a 60% daquele apresentado com o orto-iodo-hippuran-<sup>131</sup>I (OIH-<sup>131</sup>I) (RUSSELL et al., 1996), que é um análogo do para-amino-hipurato, o protótipo das substâncias excretadas por secreção tubular.

Dentre os traçadores do terceiro grupo, que se fixam aos túbulos, consideram-se os compostos de mercúrio, a penicilamina-acetazolamida-<sup>99m</sup>Tc, a penicilamina-<sup>99m</sup>Tc e o ácido dimercaptosuccínico – <sup>99m</sup>Tc (DMSA-<sup>99m</sup>Tc), que é o radiofármaco desse grupo em uso na atualidade. Os radiofármacos deste grupo serão descritos em seções posteriores.

O glucoheptonato marcado com <sup>99m</sup>Tc (GH-<sup>99m</sup>Tc) é considerado um traçador 'misto', sendo parte dele excretada por filtração glomerular e parte fixada nos túbulos renais. Sua taxa de *clearance* sanguíneo é comparável àquela do DTPA-<sup>99m</sup>Tc, porém com somente 39% do radiofármaco presente na urina em uma hora, apresentando ainda 20 a 25% da dose injetada concentrada no córtex renal neste tempo. Há retenção de uma fração de 5 a 10% da dose em cada córtex renal com 24 horas.

Quando se realiza a seleção do radiofármaco para avaliação da função renal, algumas características devem ser consideradas: alta concentração absoluta nos rins (porcentagem da radioatividade administrada dentro de uma a duas horas após a injeção); concentração do radiofármaco em órgãos próximos ao rim deve ser baixa (particularmente o fígado); *clearance* do sangue e do fluido extravascular deve ser rápido, já que o músculo esquelético e os tecidos conectivos se sobrepõem aos rins; concentração do radiofármaco no trato gastrointestinal deve ser baixa; deve ser livre de efeitos farmacológicos e tóxicos e o complexo deve ser estável *in vivo* e *in vitro* (ARNOLD et al., 1975). Considerando-se os radiofármacos anteriormente descritos, o DMSA-<sup>99m</sup>Tc é o que provavelmente mais se encaixa nessas características.

### 1.2.1- Compostos de mercúrio

No século XVI, o médico Paracelsus introduziu o calomel (cloreto de mercúrio) para o tratamento da sífilis. Embora a droga não fosse efetiva no tratamento, induzia uma acentuada diurese, tornando-se por esta razão um dos agentes terapêuticos-padrão dos médicos renascentistas (TAYLOR Jr., 1982). O uso dos compostos de mercúrio persistiu até o século XX, sendo que em 1960 MCAFEE e WAGNER introduziram a clormerodrina marcada com mercúrio-203 ( $^{203}\text{Hg}$ ) como agente para imagens renais.

A clormerodrina- $^{203}\text{Hg}$  apresenta alta ligação proteica, não atravessa os capilares glomerulares para o filtrado glomerular, entra no espaço intersticial peritubular onde é captada, ligando-se às células dos túbulos proximais, e é transportada para a luz do túbulo (CAFRUNY et al.<sup>4</sup>, 1961). A excreção é feita por via urinária (65%) em 24 horas (CALESNICK e WASE, 1963). REBA et al. (1962) sugeriram que a captação renal relativa de  $^{203}\text{Hg}$  poderia prover um índice da função renal relativa. Entretanto, o  $^{203}\text{Hg}$  é um emissor beta, com meia-vida de 46,9 dias, depositando alta dose de radiação nos rins, com energia gama principal de 279 keV.

SCHLEGEL et al. (1966) introduziram o mercúrio-197 ( $^{197}\text{Hg}$ ) associado à clormerodrina, substituindo o  $^{203}\text{Hg}$ , por ser um emissor puramente de raios gama. O  $^{197}\text{Hg}$  é um radionuclídeo emissor de raios gama e com meia-vida aproximada de 65 horas (2,7 dias) (SCHLEGEL et al., 1966). A captação de clormerodrina- $^{197}\text{Hg}$  nos rins foi determinada, sendo obtida a função renal relativa dividindo-se a atividade renal individual de  $^{197}\text{Hg}$  pela atividade de ambos os rins. Os resultados revelaram boa correlação da função relativa com *clearance* relativo de OIH- $^{131}\text{I}$ , medido por cateterização ureteral.

Posteriormente, houve o desenvolvimento do dicloreto- $^{197}\text{Hg}$ , cujo uso pioneiro como um índice quantitativo da função renal individual ocorreu na França. O dicloreto- $^{197}\text{Hg}$  liga-se aos grupos sulfidril nos túbulos proximais mais firmemente que a clormerodrina- $^{197}\text{Hg}$ , com 40% da dose permanecendo no córtex renal 48 horas após a injeção. A captação renal de dicloreto- $^{197}\text{Hg}$  foi determinada por vários dias após a injeção,

---

<sup>4</sup> CAFRUNY et al. *apud* TAYLOR Jr., A. Quantitation of renal function with static imaging agents. **Semin Nucl Med**, 12:330-44, 1982.

efetuando-se ainda correção da profundidade renal e atenuação tecidual, notando-se que havia correlação entre o total de captação do dicloreto- $^{197}\text{Hg}$  e os *clearances* de inulina e ácido para-amino-hipúrico (PAH) e transporte máximo de PAH (Tm-PAH) (RAYNAUD, 1974).

Apesar das vantagens descritas do uso de dicloreto- $^{197}\text{Hg}$ , este método nunca se expandiu, por apresentar dificuldades técnicas, como a dificuldade na diferenciação dos fótons de baixa energia do  $^{197}\text{Hg}$  da radiação espalhada de energias comparáveis, além da meia-vida biológica do radionuclídeo ser longa, resultando em aproximadamente 25 rads nos rins (TAYLOR Jr., 1982).

Agentes diuréticos marcados com  $^{203}\text{Hg}$  ou  $^{197}\text{Hg}$  provaram-se confiáveis na avaliação da função renal e úteis para a imagem da morfologia do córtex renal, sendo os primeiros a serem utilizados com esta finalidade (SCHLEGEL et al., 1966). Infelizmente, a alta dose absorvida de radiação de ambos e a necessidade de se aguardar 24 a 48 horas antes das imagens, limitam o uso destes compostos, restringindo os estudos a poucas e precisas indicações clínicas, além de não serem adequados para crianças (MCAFEE e WAGNER, 1960; REBA et al., 1962).

Atualmente, o dicloreto- $^{197}\text{Hg}$  e a clormerodrina- $^{197}\text{Hg}$  não estão disponíveis para realização de imagens renais, porém estimularam o desenvolvimento dos compostos marcados com  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , que substituíram os diuréticos mercuriais (TAYLOR Jr., 1982).

### 1.2.2- Penicilamina acetazolamida- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e Penicilamina- $^{99\text{m}}\text{Tc}$

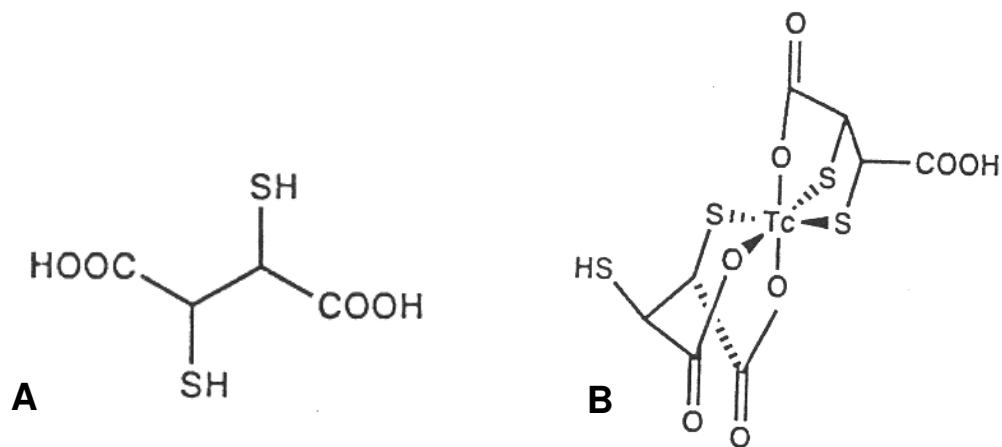
Entre os principais compostos marcados com  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  inicialmente introduzidos, estão a penicilamina-acetazolamida- $^{99\text{m}}\text{Tc}$  e a penicilamina- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , sendo que o segundo predominou por ser mais facilmente preparado e disponível na forma de *kit* (TAYLOR et al., 1977). Estudos em ratos revelaram que a penicilamina- $^{99\text{m}}\text{Tc}$  apresenta comportamento semelhante à clormerodrina- $^{197}\text{Hg}$ , com 34% da dose localizando-se nos rins duas horas após a injeção (HAGAN et al., 1977), apresentando excelente correlação com o *clearance* de creatinina ( $r=0,98$ ) (TAYLOR e TALNER, 1978). Apesar de suas características favoráveis, não apresentou vantagens sobre o DMSA- $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (TAYLOR Jr., 1982), que será descrito a seguir.



### 1.2.3- DMSA-<sup>99m</sup>Tc

#### 1.2.3.1- Histórico

LIN et al. (1974) introduziram o 2,3 ácido dimercaptosuccínico (DMSA) (figura 1) marcado com <sup>99m</sup>Tc (DMSA-<sup>99m</sup>Tc) como um substituto aos agentes renais organomercuriais na realização de imagens do parênquima renal. O DMSA é um quelante de metais com peso molecular 182. Foi usado como tratamento para o envenenamento por antimônio, chumbo ou mercúrio, sendo efetivo sem que efeitos adversos clínicos ou laboratoriais tenham sido notados. O DMSA foi utilizado durante a campanha antiesquistossomose na República Popular da China, onde ocorreram muitos casos de envenenamento por antimônio até mesmo se administrado por via venosa (WANG et al.<sup>5</sup>, 1965).



**Figura 1** – Estrutura química do (A) ácido dimercaptosuccínico (DMSA) e do (B) DMSA-<sup>99m</sup>Tc (CAMPBELL e POWERS, 1995).

LIN et al. (1974) observaram que esse material mimetizava a cinética *in vivo* da clormerodrina-<sup>203</sup>Hg. A marcação rápida era realizada quando se misturava pertecnetato-<sup>99m</sup>Tc com uma parte igual de uma solução de 1mM (milimolar) de cloreto estanoso (SnCl<sub>2</sub>) (0,19 mg/ml) e 3 mM de ácido dimercaptosuccínico (0,547 mg/ml),

<sup>5</sup> WANG et al. *apud* ENLANDER, D.; WEBER, P. M.; DOS REMEDIOS, L. V. Renal cortical imaging in 35 patients: superior quality with <sup>99m</sup>Tc-DMSA. **J Nucl Med**, 15:743-9, 1974.

produzindo o DMSA-<sup>99m</sup>Tc. O radiofármaco foi então injetado em cães e ratos, obtendo-se imagens de corpo inteiro e confirmando a captação quase que restrita ao córtex renal. A biodistribuição nos ratos, uma hora após a administração venosa do radiofármaco, foi similar à clormerodrina-<sup>203</sup>Hg, com 54% da dose localizada nos rins, 7% na bexiga urinária, 5% no fígado e baço e 19% no sangue. Os autores concluíram, então, que este composto poderia substituir os agentes organomercuriais no estudo da morfologia do córtex renal, já que estudos clínicos preliminares do comportamento *in vivo* sugeriam que em humanos o comportamento seria comparável àquele observado nos estudos em animais (LIN et al., 1974). Além disso, havia redução na dose de radiação absorvida e no tempo de exame, sem haver prejuízo na qualidade das imagens (KAWAMURA et al., 1978).

O *clearance* sanguíneo e a captação renal cortical sugeriram que mais de 90% do DMSA-<sup>99m</sup>Tc apresentava-se ligado a proteínas plasmáticas, que impediam a ocorrência de filtração glomerular significativa (HAGAN et al., 1977; LIN et al., 1974; ARNOLD et al., 1975; YEE et al., 1981).

Desde então, o DMSA-<sup>99m</sup>Tc tornou-se o radiofármaco de escolha para imagens do córtex renal com alta resolução, permitindo também estimar a massa de função renal (TAYLOR Jr., 1982).

#### 1.2.3.2- Características do DMSA-<sup>99m</sup>Tc

IKEDA et al. (1977) demonstraram que pelo menos quatro complexos de DMSA são formados. O complexo com a maior captação renal é formado no pH 2,5 (MORETTI et al., 1984), havendo captação de 21,7% após três horas da injeção (IKEDA et al., 1977). A razão molar ideal de DMSA para o estanho durante a manipulação do radiofármaco parece ser de 3 a 4,1 (IKEDA et al., 1977). No caso de haver contato do radiofármaco com o ar durante a preparação, pode ocorrer a degradação do DMSA, alterando a biodistribuição, com decréscimo da captação renal e aumento da captação hepática (TAYLOR Jr. et al., 1980). A estabilidade depende do gerador de <sup>99m</sup>Tc e o fabricante recomenda que o radiofármaco deve ser usado dentro de 30 minutos após seu preparo (MULLER-SUUR, 1994). Assim, variações na composição do DMSA-<sup>99m</sup>Tc podem interferir na determinação da captação absoluta pelos rins.

O DMSA-<sup>99m</sup>Tc acumula-se progressivamente no parênquima renal após a injeção, sendo que 12% da dose injetada é retida após uma hora (ARNOLD et al., 1975). Demonstrou-se, ainda, que a concentração renal de DMSA-<sup>99m</sup>Tc é maior que a de glucoheptonato-<sup>99m</sup>Tc uma hora após a injeção, sendo sua relação rim/fígado mais favorável (ARNOLD et al., 1975).

O DMSA-<sup>99m</sup>Tc apresenta 90% de ligação a proteínas, ocorrendo 65% de excreção por captação peritubular e 35% por filtração glomerular (DE LANGE et al., 1989). A fração livre no plasma é de 24%, com 3% da dose injetada sendo vista como uma fração livre dentro de 15 minutos e 27% dentro de 70 minutos (PETERS et al.<sup>6</sup>, 1988).

A ligação proteica de DMSA-<sup>99m</sup>Tc ocorre bem precocemente após a injeção intravenosa e não se modifica significativamente com o tempo (YEE et al., 1981). A atividade no ultrafiltrado, resultante da baixa filtração glomerular de DMSA-<sup>99m</sup>Tc, corresponde à baixa fração não ligada no plasma, como foi demonstrado por micropunção em glomérulos de ratos (MULLER-SUUR, 1994).

A localização do DMSA-<sup>99m</sup>Tc no rim ocorre principalmente no córtex, com ligeira atividade na papila e na medula. O *clearance* sanguíneo e a excreção urinária são relativamente baixos (ARNOLD et al., 1975). A razão da quantidade de DMSA-<sup>99m</sup>Tc no córtex em relação àquela na medula é excepcionalmente alta, em torno de 22:1, e a razão glomérulo/interstício é de 1:27. A maior parte da atividade de DMSA-<sup>99m</sup>Tc concentra-se no citoplasma das células do túbulo proximal, mas em menor quantidade nos microsossomos e núcleos, além de mínima atividade nos túbulos distais ou alças de Henle, conforme foi demonstrado nos estudos de autoradiografia, segundo HOSOKAWA et al.<sup>7</sup>(1978).

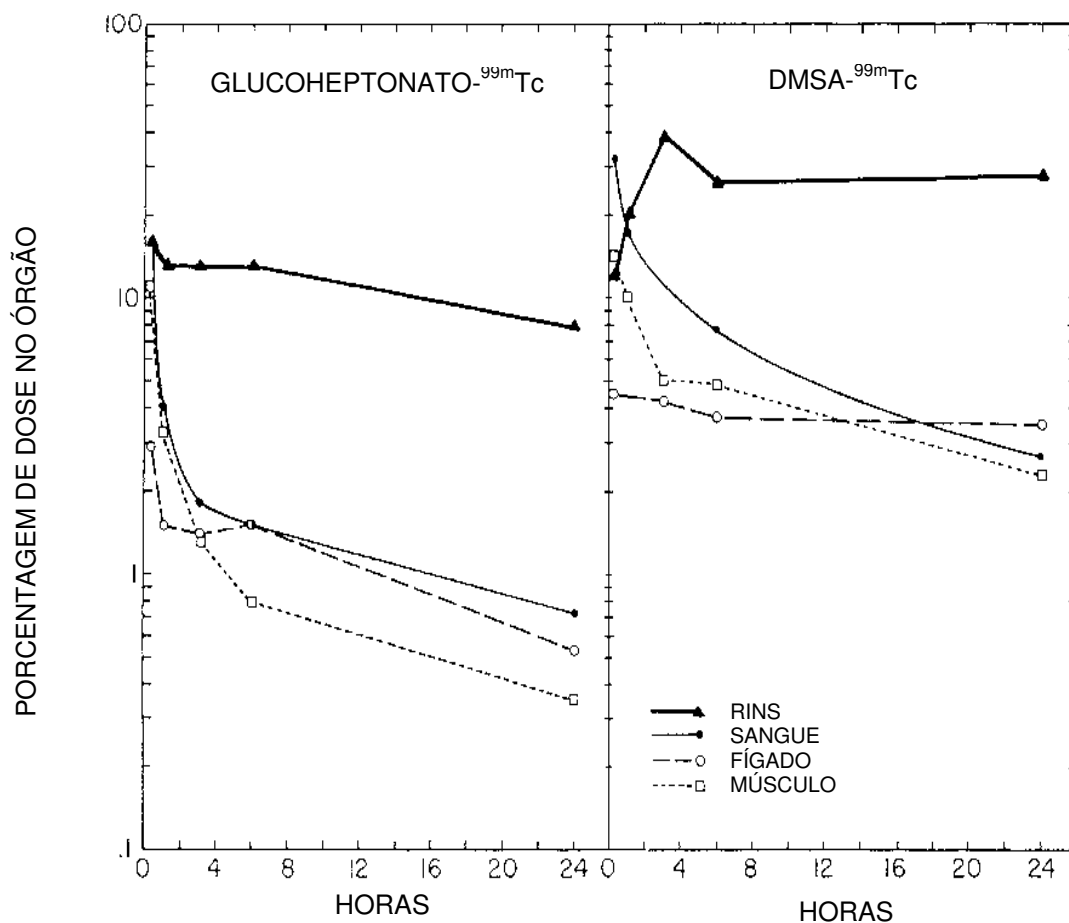
---

<sup>6</sup> PETERS et al. *apud* CAMPBELL, M. G.; POWERS, T. A. Renal Radionuclides and In Vitro Quantification. In: SANDLER, M. P.; COLEMAN, R. E.; WACKERS, F. J. TH.; PATTON, J. A.; GOTTSCHALK, A.; HOFFER, P. B. **Diagnostic Nuclear Medicine**. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1995. p.1177-90.

<sup>7</sup> HOSOKAWA et al. *apud* MULLER-SUUR, R. Radiopharmaceuticals: their intrarenal handling and localization. In: MURRAY, I. P. C.; ELL, P. J. **Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment**. Nova Iorque: Churchill Livingstone, 1994. p. 195-212.

ARNOLD et al. (1975) fizeram uma comparação entre os agentes renais marcados com  $^{99m}\text{Tc}$  em animais e no homem, incluindo o DMSA- $^{99m}\text{Tc}$ . Considerando-se as mudanças na concentração de DMSA- $^{99m}\text{Tc}$  nos rins de coelhos em cinco diferentes intervalos de tempo até 24 horas, a maior concentração de DMSA- $^{99m}\text{Tc}$  foi vista com três horas. A concentração nos rins e outros órgãos em torno de 24 horas caiu apenas ligeiramente (figura 2). As razões entre as quantidades de DMSA- $^{99m}\text{Tc}$  no córtex renal e a camada medular foram extremamente altas, particularmente acima de três horas. Esses autores calcularam também a contribuição da atividade intravascular residual de DMSA- $^{99m}\text{Tc}$  à atividade total dos órgãos, uma hora após a injeção. Considerando-se apenas a atividade intravascular de DMSA- $^{99m}\text{Tc}$  em uma hora, verificaram que esta era de 30% da atividade total do fígado. Para os outros órgãos, incluindo o córtex renal, a atividade intravascular representou somente a menor fração da atividade tecidual total.

A captação renal de DMSA- $^{99m}\text{Tc}$  é saturada por DMSA não radioativo e é inibida pela administração prévia de mercúrio. Certas situações, como desidratação, diurese por manitol e mudanças no pH urinário influenciam na biodistribuição do DMSA- $^{99m}\text{Tc}$ , como foi visto em estudos com ratos Sprague-Dawley (YEE et al., 1981). A quantidade de DMSA- $^{99m}\text{Tc}$  na urina foi significativamente reduzida ( $p < 0,05$ ) no grupo que apresentou desidratação. Considerando-se o grupo com desequilíbrio ácido-básico, houve uma redução estatisticamente significativa de DMSA- $^{99m}\text{Tc}$  (urina alcalina:  $p < 0,05$ ; urina ácida:  $p < 0,1$ ). Havia também um grupo que foi tratado com probenecida, que produz um bloqueio tubular proximal. Neste grupo, não houve mudança renal ou urinária da concentração de DMSA- $^{99m}\text{Tc}$ , o que provavelmente significa que o sistema enzimático renal responsável pela concentração de DMSA- $^{99m}\text{Tc}$  não sofre influência da probenecida (YEE et al., 1981).



**Figura 2** – Distribuição de 24 horas de glucoheptonato-<sup>99m</sup>Tc e DMSA-<sup>99m</sup>Tc em coelhos. Cada ponto representa a média de seis animais (reproduzido de ARNOLD et al., 1975).

Pode ocorrer baixa captação de DMSA-<sup>99m</sup>Tc na presença de captação normal de DTPA-<sup>99m</sup>Tc em pacientes com doença renal túbulo-intersticial, como na acidose tubular proximal, o que demonstrou que o DMSA-<sup>99m</sup>Tc é um indicador da massa tubular funcionante, não seguindo estritamente a taxa de filtração glomerular (YEE et al., 1981).

ENLANDER et al. (1974) estudaram 35 pacientes para avaliar a biocinética do DMSA-<sup>99m</sup>Tc, realizando imagens estáticas uma hora após a injeção em todos esses pacientes, além de imagens adicionais 17 horas após a injeção em seis deles. Amostras de sangue seriadas foram colhidas por 60 minutos em 21 do total de pacientes, sendo também

determinada a dose excretada na urina. As curvas de desaparecimento plasmático de DMSA-<sup>99m</sup>Tc revelaram que o plasma ainda continha 6-9% da dose injetada 14 horas após a injeção. Considerando-se a excreção urinária cumulativa de DMSA-<sup>99m</sup>Tc em cinco pacientes estudados, 4 a 8% da dose injetada foi excretada na primeira hora e 8-17% em torno de duas horas. A excreção urinária de três pacientes ao final do período, cujas amostras foram coletadas por 14 horas ou mais, foi de 26-29%. Imagens seriadas do corpo inteiro após a administração do radiofármaco foram realizadas em dois pacientes estudados, sendo um sem apresentar doença renal significativa e outro com falência renal progressiva e *clearance* de creatinina de 28 ml/min. Os autores observaram um *clearance* renal rápido e progressivo da radioatividade do sangue e a análise quantitativa revelou que mais de 70% da dose injetada foi finalmente encontrada nos rins, sendo que aproximadamente 50% já estava nos rins em torno de uma hora. Os autores também estimaram a fração de extração do DMSA-<sup>99m</sup>Tc em 4-5% a cada passagem renal e que a dissociação entre o DMSA e o <sup>99m</sup>Tc não ocorre até períodos tardios (15 horas) e, mesmo neste tempo, é pequena.

ARNOLD et al. (1975) mostraram que a concentração renal de DMSA-<sup>99m</sup>Tc nos humanos era muito semelhante à da clomerodrina marcada uma hora após a administração venosa e foi quase o dobro daquela observada com o glucoheptonato-<sup>99m</sup>Tc. Assim, os autores concluíram que o DMSA-<sup>99m</sup>Tc é um excelente radiofármaco para a obtenção de imagens do parênquima renal, que não sofre interferência de radioatividade no sistema pielocalicinal, e recomendaram imagens mais tardias para o diagnóstico de lesões focais pequenas, como infartos, massas e cicatrizes de pielonefrites.

Há também excreção de DMSA-<sup>99m</sup>Tc pelo fígado, mantendo a atividade sanguínea durante o período de 24 horas, com menos de 2% da dose injetada tendo sido encontrada no intestino durante o mesmo período (TAYLOR<sup>8</sup>, 1989; TAYLOR Jr. et al., 1980).

---

<sup>8</sup> TAYLOR *apud* MULLER-SUUR, R. Radiopharmaceuticals: their intrarenal handling and localization. In: MURRAY, I. P. C.; ELL, P. J. **Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment**. Nova Iorque: Churchill Livingstone, 1994. p. 195-212.

Apesar de haver inúmeros trabalhos estudando a maneira pela qual o DMSA-<sup>99m</sup>Tc se fixa às células tubulares, o mecanismo exato de captação ainda permanece incerto. Possivelmente, a excreção desse radiofármaco resulta da interação complexa de filtração glomerular, captação peritubular e, provavelmente, secreção tubular. A provável participação desses diversos mecanismos na captação e excreção do DMSA-<sup>99m</sup>Tc foi demonstrada em extensivos estudos, que incluíram técnicas de autoradiografia, medidas de *clearance*, técnicas *in vitro*, estudos de biodistribuição e micropunções (GOLDRAICH et al., 1985; HOVINGA et al., 1984; MCAFEE et al., 1981; MULLER-SUUR, 1994; TAYLOR Jr. e LALLONE, 1985; VAN LUÏK et al., 1983; WENTING et al., 1987; YEE et al., 1981).

#### 1.2.3.3- Obtenção das Imagens e Indicações da Cintilografia com DMSA-<sup>99m</sup>Tc.

A formação da urina resulta da existência de fluxo sanguíneo para o rim, filtração glomerular, secreção tubular e reabsorção tubular. Diferentes radiofármacos refletem parâmetros funcionais renais distintos (TAYLOR Jr., 1982).

O DMSA-<sup>99m</sup>Tc, por ser um excelente agente renal, com localização primariamente nos túbulos proximais, foi testado como índice de função renal e comparado a outros radiofármacos e parâmetros de avaliação de função renal (TAYLOR Jr., 1982).

A captação cortical de DMSA-<sup>99m</sup>Tc é determinada pelo fluxo sanguíneo intra-renal e pela função de transporte da membrana das células dos túbulos proximais. Qualquer doença que altere estes parâmetros pode resultar em áreas de captação diminuída (TAYLOR Jr., 1982).

Em concordância com as características ideais previamente descritas para os radiofármacos utilizados para avaliação da função renal, o DMSA-<sup>99m</sup>Tc tem alta concentração no córtex renal, próxima à dos compostos marcados com mercúrio. O *clearance* do plasma também é similar ao dos compostos mercuriais, mas o *clearance* sanguíneo é mais lento. A excreção renal também é lenta, o que é uma característica favorável, porque faz com que o sistema pielocalicinal não seja visibilizado ou que apresente apenas discreta radioatividade identificável nas imagens (ARNOLD et al., 1975).

Deve-se assegurar do preparo adequado do radiofármaco, que é de extrema importância. Não deve haver exposição ao ar, como foi mencionado previamente, o que pode levar a uma captação renal reduzida e aumento da captação hepática.

A história clínica dos pacientes é essencial, em busca de acidose tubular, o que também pode causar decréscimo na captação renal. A dilatação do sistema pielocalicinal pode levar a possível superestimativa da função tubular relativa. Nesses casos, imagens mais tardias costumam ser úteis para que se obtenha maior precisão da quantificação da função renal.

A captação cortical de DMSA-<sup>99m</sup>Tc é homogênea no rim, exceto por menor concentração nas áreas superpostas aos sistemas coletores. O desenvolvimento de imagens magnificadas de alta resolução nas câmaras de cintilação mais recentes, particularmente com o uso de colimador *pinhole*, comumente evidenciam captação heterogênea devido à proeminência das colunas do córtex e à melhor diferenciação entre córtex e medula. O pólo superior do rim esquerdo pode apresentar-se achatado devido à impressão esplênica. Também podem ocorrer irregularidades devido à presença de lobulação fetal (MAJD e RUSHTON, 1992).

É extremamente importante notar que os estudos com DMSA-<sup>99m</sup>Tc podem ser realizados até mesmo se o paciente apresentar moderada azotemia e que alças intestinais preenchidas com gás ou fezes não interferem na observação dos rins. O DMSA-<sup>99m</sup>Tc é um radiofármaco não tóxico, que não exacerba a disfunção renal e geralmente não é alergênico, até mesmo para pacientes que tenham apresentado reações prévias a contrastes<sup>9</sup> (FREEMAN et al., 1989).

Vários estudos quanto à determinação do tempo ideal de imagem e determinação da função renal foram realizados, concluindo-se que para a análise devem ser esperadas no mínimo duas a quatro horas após a injeção (PIEPSZ et al., 2001; MANDELL et al., 1997). Imagens excelentes podem ser obtidas na maioria dos pacientes em torno de três horas após a injeção de DMSA-<sup>99m</sup>Tc. Os pacientes que apresentam obstrução de vias coletoras e hidronefrose podem ter o radiofármaco retido no sistema pielocalicinal, o que pode interferir na avaliação e quantificação da função renal, levando à falsa interpretação,

---

<sup>9</sup> FREEMAN et al. *apud* OEI, H. Y. Dynamic and static renal imaging. In: MURRAY, I. P. C.; ELL, P. J. **Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment**. Nova Iorque: Churchill Livingstone, 1994. p. 213-27.



pela superestimativa da função do rim dilatado ou obstruído. Neste caso, a função renal relativa pode ser superestimada em até 10% (BINGHAM e MAISEY, 1978; VAN POPPEL et al., 1985). Por isso, é extremamente importante avaliar as imagens de três horas após a injeção para se determinar se há radiofármaco no sistema pielocalicinal. Se houver, imagens tardias de até 24 horas podem ser obtidas para que haja eliminação do material presente nas vias excretoras (PIEPSZ et al., 2001).

A análise da função renal com DMSA-<sup>99m</sup>Tc deve ser realizada quando a relação da radioatividade no rim em comparação à radiação de fundo for a ideal, já que daí haverá pouca influência da radioatividade presente em tecidos extra-renais (TAYLOR Jr., 1982).

A função renal diferencial pode ser calculada por método semiquantitativo durante o estudo com DMSA-<sup>99m</sup>Tc, desenhando-se áreas de interesse (AIs) em torno dos rins (MANDELL et al., 1997).

Nesse caso, deve ser subtraída a radiação de fundo de cada rim, desenhando-se AIs próximas a cada um deles. A função renal diferencial é caracterizada como a quantidade de radiotraçador ligada às células tubulares de cada um dos rins e expressa como porcentagem da radioatividade total presente nos dois rins.

O conhecimento da função renal diferencial ajuda na decisão terapêutica em pacientes candidatos a nefrectomia unilateral (KAWAMURA et al., 1978; TAYLOR Jr. e LALLONE, 1985).

A cintilografia cortical renal com DMSA-<sup>99m</sup>Tc é uma técnica altamente sensível e confiável para o diagnóstico de infecção parenquimatosa renal e deve ser considerada como método padrão de referência no diagnóstico da pielonefrite aguda (MAJD e RUSHTON, 1992). Foi demonstrado que a cintilografia do córtex renal com DMSA-<sup>99m</sup>Tc é capaz de detectar duas vezes mais defeitos corticais que a ultra-sonografia e quatro vezes mais que a urografia excretora (MANDELL et al., 1997).

BINGHAM e MAISEY (1978) estudaram 366 pacientes com cintilografia com DMSA-<sup>99m</sup>Tc e mostraram que este método é útil na análise da morfologia renal e na avaliação de massas cujo resultado era equívoco na urografia excretora. Resultados semelhantes foram vistos por GILL (1980), que mostrou que a cintilografia com

DMSA-<sup>99m</sup>Tc é útil na avaliação de crianças com ureter ectópico associado a rim com função reduzida, que não havia sido diagnosticado pela urografia excretora. O método auxiliou na indicação de nefroureterectomia ou heminefroureterectomia.

Outras indicações dos estudos com DMSA-<sup>99m</sup>Tc incluem a identificação de anormalidades renais, como duplicidade renal, rins ectópicos, rins displásicos, confirmação de rim multicístico não-funcionante e trauma renal. O método pode ser utilizado, ainda, na avaliação de massas (como lobulação fetal e proeminência das colunas de Bertin), diferenciando-as de patologias verdadeiras. Por outro lado, a disponibilidade de técnicas de imagem com resolução superior têm relegado os estudos com DMSA-<sup>99m</sup>Tc a um papel secundário no diagnóstico de tumores renais e traumatismo (OEI, 1994).

#### 1.2.3.4- Cálculo da Função Renal Absoluta com DMSA-<sup>99m</sup>Tc e Correlação com Outros Métodos.

Vários estudos demonstraram a correlação entre a captação de DMSA-<sup>99m</sup>Tc, o *clearance* relativo de creatinina (DALY et al., 1979) e a captação renal relativa de DTPA-<sup>99m</sup>Tc (BINGHAM e MAISEY, 1978). A captação de DMSA-<sup>99m</sup>Tc correlaciona-se, também, com o *clearance* relativo de PAH (HIGASHIHARA et al., 1988) e com fluxo plasmático renal efetivo calculado através de estudos com OIH-<sup>131</sup>I (DALY e HENRY, 1981).

DALY et al. (1979) estudaram 14 cachorros, sendo cinco do grupo controle e nove com doença renal unilateral, injetando DMSA-<sup>99m</sup>Tc numa veia periférica e microesferas marcadas com estrôncio-85 diretamente no ventrículo esquerdo. Os dois ureteres foram cateterizados para medida do *clearance* de creatinina. Houve excelente correlação entre a captação de DMSA-<sup>99m</sup>Tc, o *clearance* relativo de creatinina e o fluxo sanguíneo relativo. Assim, a captação renal de DMSA-<sup>99m</sup>Tc pode ser usada como indicador da função renal relativa.

Estudos realizados em cachorros demonstraram que mudanças na massa renal apresentam um alto grau de correlação com mudanças na distribuição de DMSA-<sup>99m</sup>Tc (DALY et al., 1979). Em pacientes, boa correlação foi observada entre a captação renal relativa de DMSA-<sup>99m</sup>Tc após 24 horas da injeção venosa e o fluxo plasmático renal relativo para cada rim medido com OIH-<sup>123</sup>I (TAYLOR Jr., 1982).

POWERS et al. (1981) realizaram estudo *in vivo* comparando a captação relativa de DMSA-<sup>99m</sup>Tc com o *clearance* relativo de iotalamato-<sup>125</sup>I, que é um radiofármaco que sofre filtração glomerular, com *clearance* semelhante ao da inulina. O *clearance* de iotalamato-<sup>125</sup>I foi obtido por cateterização ureteral em cinco cães normais e em seis cães com infarto renal segmentar unilateral. As imagens de DMSA-<sup>99m</sup>Tc foram obtidas nas projeções anterior e posterior quatro e 24 horas após a injeção venosa do radiofármaco. A captação renal de DMSA-<sup>99m</sup>Tc foi determinada em ambos os rins nas imagens obtidas na projeção posterior, sendo as contagens corrigidas pela radiação de fundo. Além disso, com o objetivo de corrigir a influência da atenuação tecidual, foi realizada a média geométrica das contagens renais nas projeções anterior e posterior. Foi então realizada a comparação dos *clearances* relativos de iotalamato-<sup>125</sup>I com a captação renal corrigida obtida pela projeção posterior e com a captação renal relativa obtida pela média geométrica. Os resultados foram muito interessantes, já que houve excelente correlação dos *clearances* de iotalamato-<sup>125</sup>I tanto com a captação renal relativa obtida pela projeção posterior ( $r = 0,98$ ) quanto com aquela obtida por média geométrica ( $r = 0,99$ ), concluindo que a captação de DMSA-<sup>99m</sup>Tc fornece um bom índice de função relativa e que provavelmente a correção por média geométrica seja desnecessária.

DALY et al. (1978) prosseguiram na avaliação da função tubular relativa de 194 indivíduos normais em posição supina, realizando imagens duas horas após a administração de DMSA-<sup>99m</sup>Tc, porém sem correção da radiação de fundo. Os resultados revelaram que rins normais apresentam massa de função tubular funcionante simétrica, com  $50,3 \pm 3,8\%$  de atividade de DMSA-<sup>99m</sup>Tc no rim esquerdo e  $49,7 \pm 4\%$  no rim direito. Apesar dos resultados satisfatórios, considera-se um erro não se realizar a correção de fundo na avaliação da captação renal de DMSA-<sup>99m</sup>Tc, já que a função dos rins nem sempre é semelhante. Além disso, pacientes com rins de função anormal ou com o rim direito superposto ao fígado podem ter radiação de fundo não uniforme e, por isso, é imprescindível a subtração da radiação de fundo (TAYLOR Jr., 1982).

PRICE et al. (1979) compararam a captação relativa de DMSA-<sup>99m</sup>Tc com correção da radiação de fundo somente pela projeção posterior e pela média geométrica das projeções anterior e posterior com os *clearances* relativos de creatinina, obtidos por

cateterização ureteral. A conclusão foi que a captação de DMSA-<sup>99m</sup>Tc é um excelente índice de função renal relativa e que o cálculo da captação pode ser feito somente com a imagem na projeção posterior, sem haver a necessidade de realizar a média geométrica das contagens pelas projeções anterior e posterior, já que houve excelente correlação nas duas situações ( $r = 0,97$ ).

Embora de fácil obtenção, a medida da captação tubular relativa de DMSA-<sup>99m</sup>Tc, por definição, sempre resulta em 100% quando se soma a função dos dois rins. Por isso, ela tem valor limitado nas doenças renais bilaterais, rins únicos e nos casos em que é necessário o seguimento da função tubular individual, já que a deterioração unilateral não pode ser distingüida de uma hipertrofia contralateral compensatória (VERBER et al., 1988).

A determinação da quantificação absoluta da captação de DMSA-<sup>99m</sup>Tc já foi demonstrada anteriormente, por diferentes técnicas, e permite melhor avaliação da função renal. Diversos métodos para medir a captação renal absoluta de DMSA-<sup>99m</sup>Tc pelos rins têm sido descritos usando imagens planas e a tomografia computadorizada por emissão de fótons únicos (SPECT) (KAWAMURA et al., 1978; GROSHAR et al., 1989). Entretanto, esses métodos apresentam difícil execução e não são facilmente aplicáveis à rotina diária. Além disso, nenhuma destas técnicas para a quantificação *in vivo* da captação renal isolada de DMSA-<sup>99m</sup>Tc foi comparada à determinação *ex vivo* da captação renal.

KAWAMURA et al. (1978) avaliaram a captação renal total de DMSA-<sup>99m</sup>Tc em imagens planas de 205 pacientes como índice de função renal absoluta, baseando-se na dose injetada e corrigindo as contagens de cada rim pela radiação de fundo e pela profundidade renal, estimada por medidas de um padrão em um *phantom*, que é um simulador que permite estimar a absorção e o espalhamento da radiação quando esta atravessa um meio aquoso. A captação renal normal média de DMSA-<sup>99m</sup>Tc foi de  $27,8\% \pm 5,5\%$  para o rim direito e  $26,2\% \pm 6,5\%$  para o rim esquerdo. Esses autores observaram uma relação inversa entre a captação de DMSA-<sup>99m</sup>Tc e os níveis séricos de uréia e creatinina, com boa correlação entre os parâmetros. Além disso, notaram concordância entre a captação relativa de DMSA-<sup>99m</sup>Tc e o fluxo plasmático renal efetivo, medido pelo renograma com OIH-<sup>131</sup>I ( $r = 0,95$ ).

Outro estudo que também utilizou a técnica de imagens planas foi realizado por MORRIS et al. (1995), com a medida da captação renal absoluta de DMSA-<sup>99m</sup>Tc em 160 crianças quatro horas após a administração do radiofármaco. O método baseou-se nas ‘contagens injetadas’ no paciente, obtidas pela subtração das contagens da seringa antes da injeção e da mesma seringa após a injeção. As contagens renais foram determinadas pela média geométrica das projeções anterior e posterior, para correção da atenuação tecidual, classificando-se os rins como anormais se apresentassem cicatrizes e normais se a captação renal relativa de DMSA-<sup>99m</sup>Tc ficasse na faixa de 45-55%. Casos equívocos na análise qualitativa e com funções relativas fora da faixa de 45-55% eram resolvidos por outros métodos de imagem e pelos achados clínicos. Os valores normais médios obtidos foram de 23,4% ± 4,6% para o rim direito e de 24,0% ± 5,1% para o rim esquerdo, sendo que nos pacientes com um rim anormal, os autores observaram considerável compensação pelo rim normal.

Considerando-se o tempo que deve ser aguardado para obtenção das imagens para o cálculo da captação renal absoluta de DMSA-<sup>99m</sup>Tc, alguns autores defendem a realização de imagens com pelo menos seis horas após a injeção do radiofármaco, tempo a partir do qual haveria um platô na captação (GORDON, 1987; BAILLET et al.<sup>10</sup>, 1986). Entretanto, para obtenção de imagens de boa qualidade, com elevado número de contagens, o tempo ideal seria entre duas e quatro horas após a injeção (MOORIN, 2001).

FLOWER et al. (1995) realizou a medida da captação renal absoluta de DMSA-<sup>99m</sup>Tc com duas, quatro e seis horas após a injeção, utilizando a subtração das contagens das imagens da seringa antes e após a injeção (‘contagens injetadas’). Os autores descreveram que as medidas médias e desvios-padrão de captação com duas e quatro horas foram, respectivamente, 0,79±0,06 e 0,94±0,04 da medida de captação com seis horas. A maior diferença observada na medida obtida duas horas após a injeção é esperada, porque neste tempo a captação ainda cresce rapidamente. Por outro lado, houve boa concordância entre os valores de captação com quatro horas, quando comparados aos de seis horas, sendo a diferença entre os dois valores menor que 6%. MOORIN (2001) estudou 44 crianças com

---

<sup>10</sup> BAILLET et al. *apud* MOORIN, R. <sup>99m</sup>Tc-DMSA absolute uptake: normal pediatric values at 2-4 hours. **J Nucl Med Technol**, 29:22-9, 2001.

idades variando de três meses a 16 anos e determinou a captação absoluta em miligramas (mg) de DMSA-<sup>99m</sup>Tc. Os resultados do estudo sugerem que a captação absoluta de DMSA-<sup>99m</sup>Tc pode ser prevista utilizando-se a quantidade do radiofármaco injetado em mg e a idade do paciente, aplicados a uma equação de regressão múltipla. Além disso, o estudo sugere que o tempo de duas e quatro horas entre a injeção e as imagens não tem efeito significativo sobre a captação absoluta de DMSA-<sup>99m</sup>Tc e, além disso, que esta captação pode estar associada à concentração do radiofármaco (mg/Bq). Assim, a autora sugere que a captação de DMSA-<sup>99m</sup>Tc depende da concentração sanguínea do radiotraçador e que menores concentrações podem levar à baixa captação.

Após o desenvolvimento de diferentes métodos com imagens planas, GROSHAR et al. em 1989 propuseram uma técnica que utiliza imagens obtidas por tomografia computadorizada por emissão de fótons (SPECT) em adultos. Esta técnica baseou-se na anteriormente descrita por IOSILEVSKY et al. (1989). Os volumes dos rins e a medida da concentração radioativa foram calculados em dados da reconstrução tomográfica, realizando medidas seriadas de um *phantom* com volume e concentração conhecidos. A captação renal foi então obtida multiplicando-se o volume renal em mililitros (ml) pela porcentagem da dose injetada. Os autores relataram que o método poderia ser considerado confiável, já que houve excelente correlação entre a concentração real em *phantom* renal e a concentração medida por SPECT.

Verifica-se, então, que os métodos já propostos para medida da FRA com DMSA-<sup>99m</sup>Tc são relativamente complexos, em geral, de difícil aplicação na rotina diária. Embora essas técnicas tenham confirmado a boa correlação da captação absoluta desse radiofármaco com outros métodos, como *clearances* de creatinina e de PAH, nenhuma delas foi comparada à medida ‘real’ da radioatividade presente nos rins após a injeção de DMSA-<sup>99m</sup>Tc.

A determinação da FRA de maneira mais prática, segura e confiável representaria auxílio importante em situações como: para pacientes com rim único que vão ser submetidos a nefrectomia parcial, transplantados renais, no controle de sua função em processos de rejeição ou obstrutivos e mesmo em pacientes com ambos os rins ativos, mas com função globalmente diminuída.

## ***2- OBJETIVOS***

1. Testar um método simplificado para a estimativa da função renal absoluta com imagens cintilográficas de DMSA-<sup>99m</sup>Tc;
2. Comparar as estimativas *in vivo* da captação renal absoluta de DMSA-<sup>99m</sup>Tc com os valores de captação obtidos em peças de nefrectomia, considerados como referência.



### ***3- PACIENTES E MÉTODOS***

### **3.1- Pacientes**

Foram estudados 17 pacientes, sendo 12 do sexo feminino e cinco do sexo masculino, com idades variando de 22 a 82 anos (média 50,8 anos). Todos os pacientes estavam sendo acompanhados pela Disciplina de Urologia do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e foram selecionados para o estudo por apresentarem indicação formal de nefrectomia por via aberta ou laparoscópica por pielonefrites crônicas (11 pacientes) ou neoplasias (seis pacientes) (tabela 1). Os pacientes foram convidados a participar da pesquisa e foram incluídos aqueles que concordaram em fazer parte do estudo, assinando o termo de consentimento informado aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição, nº 499/2002 (ANEXO).

O peso em quilogramas (kg) e a altura em centímetros (cm) de todos os pacientes foram mensurados, para serem utilizados na aplicação das equações de Tonnensen que estimam a profundidade renal, necessária para o cálculo da função renal pelo método em estudo (ver item 3.7 processamento das imagens).

### **3.2- Aspectos éticos e formulário de consentimento**

Uma cópia dos formulários de consentimento pós-informação para realização da cintilografia renal com DMSA-<sup>99m</sup>Tc (ANEXO) foi assinada por cada um dos participantes do projeto.

**Tabela 1** – Características dos pacientes submetidos a nefrectomia.

<b>Paciente</b>	<b>Sexo</b>	<b>Idade</b>	<b>Anátomo-patológico</b>
1	F	56	Pielonefrite crônica
2	F	66	Pielonefrite crônica
3	F	28	Angiomiolipoma renal
4	M	82	Carcinoma urotelial da pelve renal e atrofia do parênquima renal
5	M	51	Hidronefrose e pielonefrite crônica
6	M	45	Pielonefrite crônica
7	F	54	Hidronefrose e pielonefrite crônica
8	F	60	Carcinoma de células renais
9	F	45	Pielonefrite crônica e atrofia do parênquima renal
10	F	38	Hidronefrose e pielonefrite crônica
11	F	76	Carcinoma de células renais
12	F	29	Hidronefrose e atrofia do parênquima renal
13	F	33	Hidronefrose e pielonefrite crônica xantogranulomatosa
14	F	34	Hidronefrose e pielonefrite crônica
15	M	67	Carcinoma de células transicionais da pelve renal e ureter
16	F	22	Duplicação ureteral com atrofia acentuada do pólo inferior; hidronefrose e hidroureter da unidade superior
17	M	77	Carcinoma de células renais

### 3.3- Sequência de parâmetros da metodologia

Os procedimentos para execução do estudo tiveram como orientação a elucidação dos seguintes pontos:

1. Saber qual a dose real injetada no paciente em MBq, resultante da subtração da radioatividade da seringa após a administração ao paciente da radioatividade inicial na mesma seringa;
2. Medir a eficiência da câmara de cintilação a partir da imagem da seringa contendo a dose de DMSA-<sup>99m</sup>Tc;
3. Estimar a profundidade renal, a fim de corrigir a atenuação tecidual sobre a radioatividade emitida pelo rim;
4. Efetuar as correções dos dados obtidos pelo decaimento radioativo e pelo tempo;
5. Medir a radioatividade real no rim, obtida a partir das peças de nefrectomia dos próprios pacientes (padrão-ouro).

### 3.4- Preparo do radiofármaco

O radiofármaco foi reconstituído de acordo com as instruções do fabricante (CIS bio International DMSA agent, Gif-sur-Yvette, França). O pertecnetato de sódio-<sup>99m</sup>Tc utilizado na marcação do DMSA foi obtido de geradores de molibdênio-99/tecnécio-99m [<sup>99</sup>Mo-<sup>99m</sup>Tc], produzidos pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN, São Paulo, Brasil).

O frasco de reação contém uma mistura liofilizada de 1 mg de DMSA e 0,41 mg de dihidratado de cloreto estano. A marcação com tecnécio-99m foi realizada adicionando-se uma atividade máxima de 3.700 MBq (100 mCi) de pertecnetato de sódio-<sup>99m</sup>Tc diluído até o volume de 3 ml com solução fisiológica, ao frasco de reação. O

mesmo foi agitado por 10 segundos para dissolução completa do liofilizado e invertido várias vezes por 10 segundos. O pH do radiofármaco obtido foi mantido entre 2,5 e 3,5. O preparado final foi injetado após 30 minutos de sua preparação. O pertecnetato-<sup>99m</sup>Tc adicionado ao frasco com DMSA na presença do redutor cloreto estano e pH ácido promove a formação de um complexo com o estado de oxidação +3 do tecnécio, formando um radiotraçador essencialmente tubular e com captação específica pelo córtex renal (SAHA, 1998a).

A pureza radioquímica, expressa pela eficiência de marcação, foi determinada no material injetado em 11 pacientes, utilizando a cromatografia de sílica gel de camada delgada (TLC-SG) (Merck, Darmstadt, Alemanha) (SAHA, 1998b).

As seringas com as doses de DMSA-<sup>99m</sup>Tc foram medidas em um calibrador de dose (Capintec CRC-15R, Ramsey, New Jersey, EUA – figura 3), sendo que as doses variaram de 173,9 a 207,2 MBq (4,7 a 5,6mCi), sendo a dose média de 188,7 MBq (5,1 mCi). A atividade residual das seringas foi novamente medida após a injeção venosa. As atividades administradas aos pacientes foram calculadas subtraindo-se as atividades residuais das atividades das seringas antes da injeção.



**Figura 3** – Calibrador de dose Capintec CRC-15R.

### 3.5- Imagens das seringas

A imagem da seringa contendo a dose de DMSA-<sup>99m</sup>Tc foi realizada imediatamente antes da administração venosa com o objetivo de se determinar a eficiência do detector da câmara de cintilação. As imagens foram realizadas por 120 segundos (matriz 256x256, zoom 1.8) em uma câmara de cintilação computadorizada de uma cabeça (figura 4) equipada com colimador de alta resolução (SP4 HR Elscint-General Electric, Haifa, Israel).



**Figura 4** – Exemplo de câmara de cintilação computadorizada.

Com o objetivo de manter as atividades das seringas na faixa de linearidade do detector de cintilação, corrigindo o erro devido ao fenômeno de empilhamento (*pile up*), as seringas dos pacientes foram colocadas dentro de um cilindro de chumbo durante a aquisição. O cilindro de chumbo foi desenvolvido em nossa Instituição pela Divisão de Física do Centro de Engenharia Biomédica. Este objeto consiste em um tubo de cloreto de polivinil (PVC) com 3,8 cm (1,5 polegadas) de diâmetro por 2 cm de comprimento, envolto por uma lâmina de chumbo de 1 mm, presa por fita adesiva (figura 5).



**Figura 5** – Cilindro de PVC e chumbo.

O fator de atenuação da radiação foi obtido experimentalmente, conforme descrito a seguir.

### 3.5.1- Determinação do fator de correção de atenuação do cilindro de chumbo

Foram realizadas dez aquisições de cada uma de cinco amostras de tecnécio-99m com diferentes atividades (18.5 MBq; 37 MBq; 74 MBq; 148 MBq; 222 MBq), contidas em seringas de injeção. Essas seringas foram seqüencialmente introduzidas no cilindro de chumbo para que se obtivessem imagens numa mesma câmara de cintilação, sempre com os mesmos parâmetros de aquisição. Todas as cinco imagens foram repetidas sem o cilindro de chumbo.

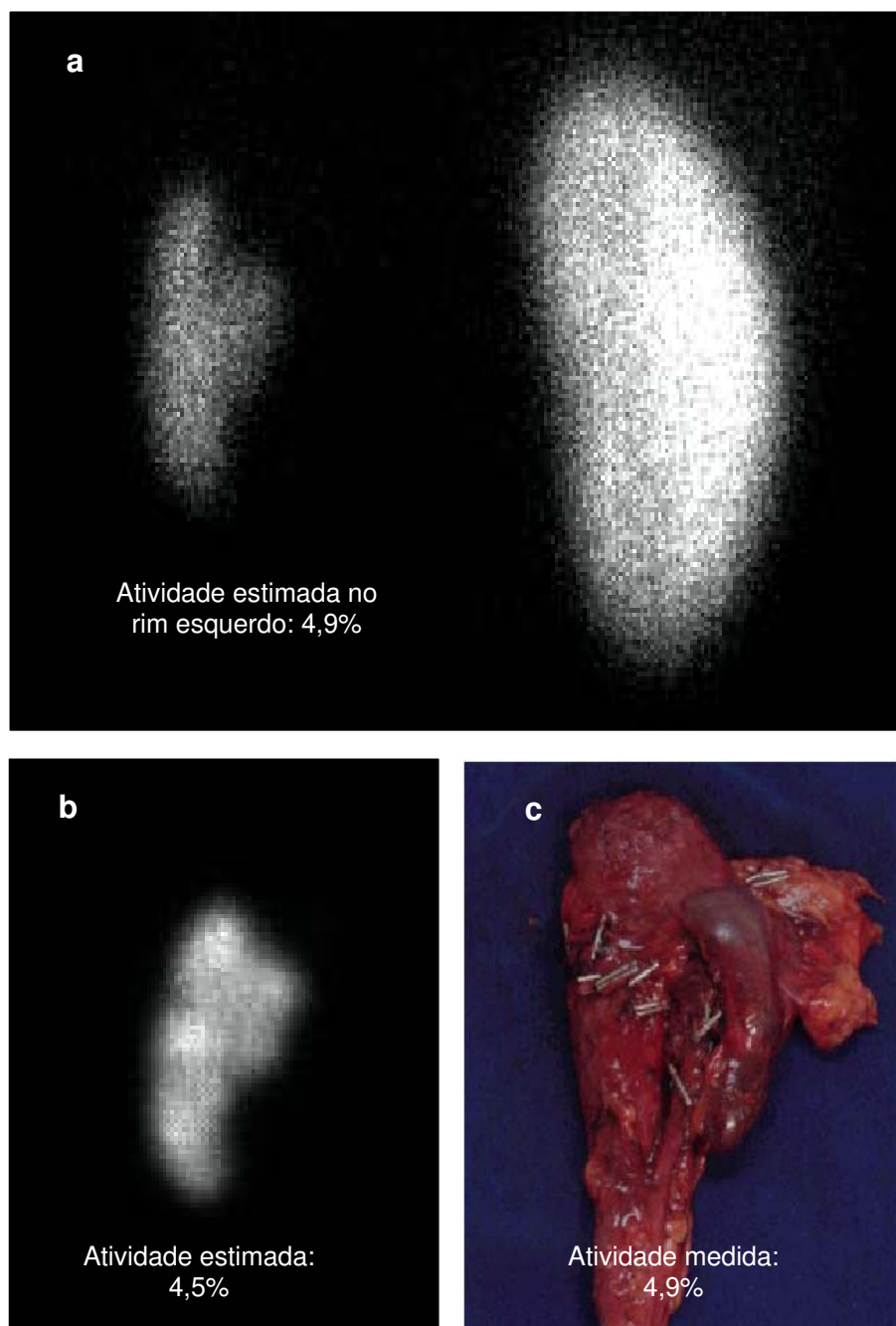
A média das contagens de cada amostra de tecnécio-99m foi determinada após a correção do decaimento radioativo e a subtração da radiação de fundo. Os dados obtidos com e sem o cilindro de chumbo foram colocados em dois gráficos. Regressões lineares foram aplicadas aos gráficos, resultando em duas equações com coeficientes lineares muito pequenos. O fator de correção de atenuação do cilindro de chumbo foi então obtido dividindo-se os dois coeficientes angulares, resultando no fator 2,8087.

### **3.6- Imagens dos pacientes**

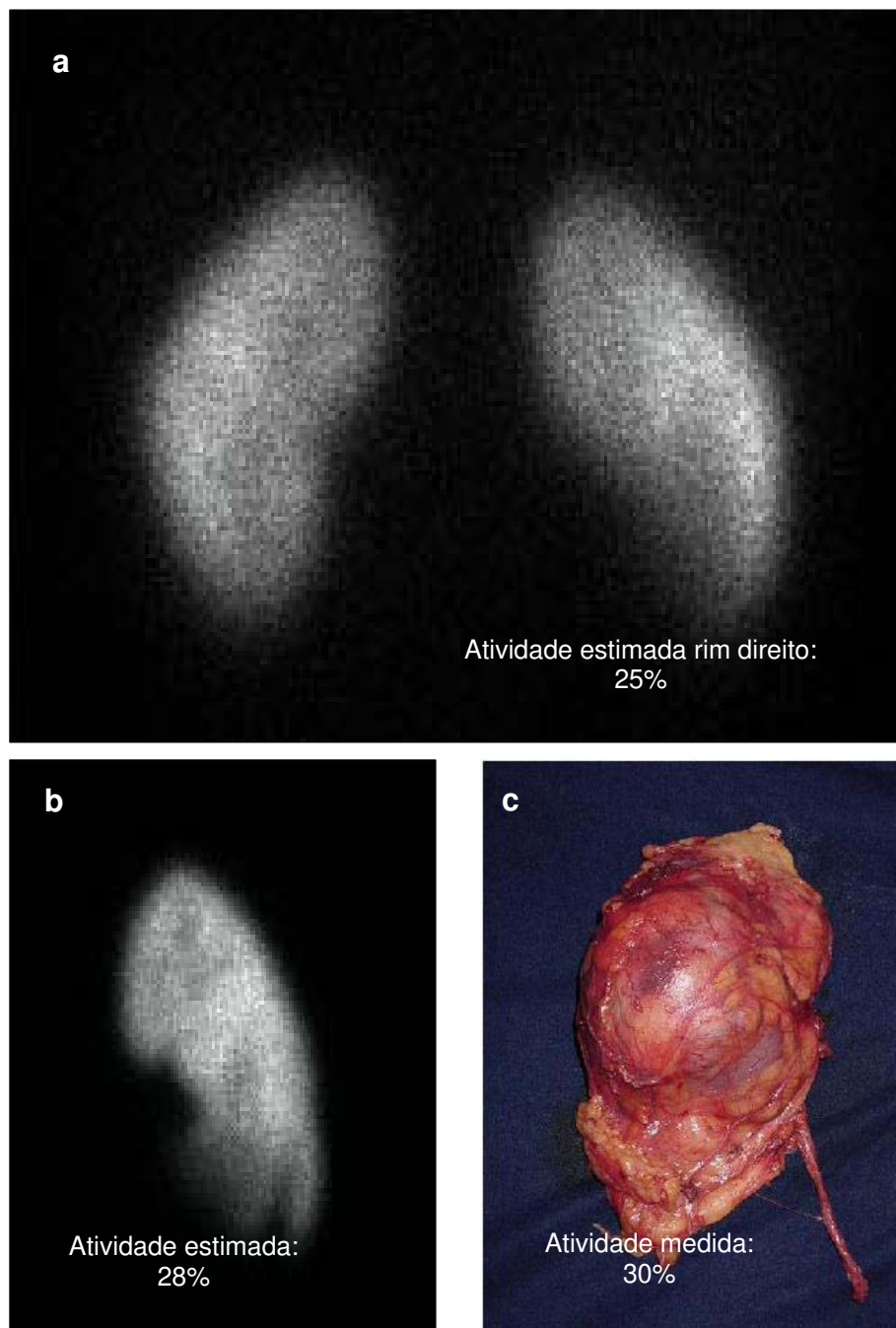
A cintilografia renal foi realizada três a quatro horas após a administração do radiofármaco, seis a 24 horas antes da cirurgia (figuras 6a e 7a). Imagens na projeção posterior com os pacientes em decúbito dorsal horizontal (matriz 256x256, zoom 1.8) foram adquiridas com 800 quilocontagens na mesma câmara de cintilação usada para as imagens das seringas. A ocorrência de extravasamento do radiofármaco durante a injeção para partes moles foi excluída em todos os pacientes realizando-se imagens dos sítios de injeção.

A mesma maca utilizada para as seringas com DMSA-<sup>99m</sup>Tc foi também usada para as aquisições das imagens dos pacientes, objetivando-se a padronização do fator de atenuação.





**Figura 6** – Estimativa da FRA em um paciente de 22 anos de idade com pielonefrites desde a infância, que desenvolveu hipertensão arterial e perda da função renal (a – imagem *in vivo*, projeção posterior; b – imagem *ex vivo*, projeção posterior; c – peça de nefrectomia, projeção anterior).

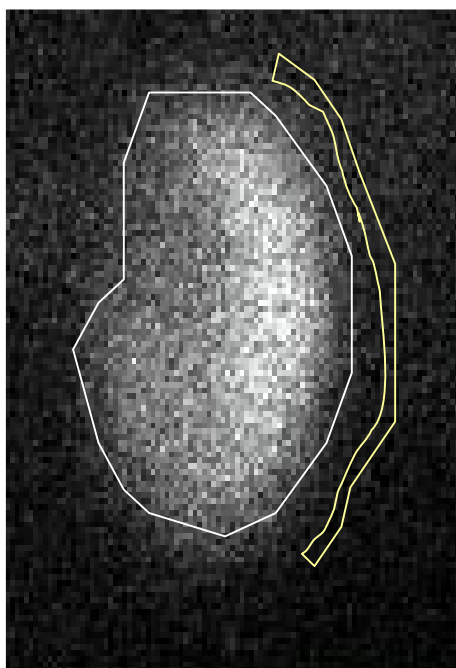


**Figura 7** – Estimativa da FRA em uma paciente de 28 anos de idade com diagnóstico de tumor no pólo inferior do rim direito, diagnosticado por ultra-sonografia e tomografia computadorizada de abdômen (a – imagem *in vivo*, projeção posterior; b – imagem *ex vivo*, projeção posterior; c – peça de nefrectomia, projeção anterior).

### 3.7- Processamento das imagens

- Determinação das contagens renais por segundo não corrigidas:

Áreas de interesse foram desenhadas ao redor dos rins que seriam removidos utilizando-se o método do isocontorno (30%). Determinou-se, então, o número de contagens radioativas por segundo desses rins. A correção da radiação de fundo foi realizada utilizando-se áreas de interesse desenhadas lateralmente aos rins (figura 8). Todos os valores foram corrigidos pelo decaimento radioativo.



**Figura 8** – Exemplo de áreas de interesse ao redor de rim *in vivo* (linha branca) e da radiação de fundo (linha amarela).

- Estimativa da profundidade renal (Pr):

A profundidade dos rins em centímetros foi estimada pelas equações de TONNENSEN et al.<sup>1</sup> (1974), que se baseiam no peso (P) em quilogramas e altura (A) em centímetros de cada paciente, conforme descrito abaixo:

Rim direito:  $Pr = 13,3(P/A) + 0,7$

Rim esquerdo:  $Pr = 13,2(P/A) + 0,7$

- Correção da atenuação da radioatividade dos rins e determinação das contagens radioativas renais por segundo:

A correção da atenuação tecidual da radioatividade foi realizada considerando-se a atenuação dos fótons de tecnécio-99m na água (0,15) (GATES, 1982), que é o valor mais próximo ao do tecido humano. A equação usada foi a seguinte:

$$\begin{array}{l} \text{Contagens radioativas renais} \\ \text{corrigidas por segundo} \end{array} = \frac{\text{contagens renais por segundo não corrigidas}}{e^{-(0,15) \times (Pr)}}$$

- Determinação das contagens radioativas por segundo das seringas:

O número de contagens radioativas por segundo foi obtido das imagens das seringas, realizando-se também a correção do decaimento radioativo (Tabela 2). A correção de atenuação da radioatividade causada pelo cilindro de chumbo foi realizada multiplicando-se as contagens das seringas pelo fator de atenuação (2,8087) (ver item 3.5.1).

---

<sup>1</sup> TONNENSEN et al. *apud* TAYLOR, A.; LEWIS, C.; GIACOMETTI, A.; HALL, E. C.; BAREFIELD, K. . Improved formulas for the estimation of renal depth in adults. **J Nucl Med**, 34:1766-9, 1993.

### 3.8- Estimativa da FRA utilizando-se as imagens

#### 3.8.1- FRA utilizando-se as imagens *in vivo* dos rins

A estimativa da FRA baseou-se na eficiência do detector, que foi determinada em contagens/MBq x segundos, dividindo-se as contagens radioativas por segundo da seringa antes da injeção pela atividade da mesma seringa medida no calibrador de dose (Gráfico 1).

$$\text{Eficiência do detector} = \frac{\text{Contagens por segundo da seringa antes da injeção}}{\text{Atividade da seringa antes da injeção}}$$

A FRA foi então calculada utilizando-se as imagens dos rins antes da nefrectomia:

$$\text{FRA} = \frac{\text{Contagens dos rins corrigidas por segundo / eficiência do detector}}{\text{Atividade administrada ao paciente}} \times 100$$

#### 3.8.2- FRA utilizando-se as imagens das peças cirúrgicas (*imagens ex vivo* dos rins)

Foi realizada imagem da peça cirúrgica imediatamente após a nefrectomia na projeção posterior 6 a 24 horas após a injeção de DMSA-<sup>99m</sup>Tc na mesma câmara de cintilação utilizada para as imagens dos pacientes, utilizando-se os mesmos parâmetros de aquisição (Figuras 6b e 7b). Estas imagens não sofreram influência da atenuação tecidual da radioatividade (exceto a atenuação do próprio parênquima renal), o que permitiu a avaliação da eficácia do método usado para a correção de atenuação tecidual sobre as imagens *in vivo* dos rins.

Todas as FRA *ex vivo* foram então calculadas utilizando-se estas imagens (sem a correção da atenuação tecidual) e a equação descrita no item 3.8.1. Estes valores foram comparados com os valores obtidos com as imagens *in vivo* (veja item 3.11, de análise estatística).

### **3.9- Determinação do Valor de Referência para FRA**

Cada peça cirúrgica foi colocada em um saco plástico e inserida no mesmo calibrador de dose anteriormente descrito para a medida das seringas (Tabela 2). Dois pacientes apresentaram peça cirúrgica maior que o tamanho do recipiente do calibrador, sendo necessário o corte das peças em duas partes, sendo cada uma medida separadamente e os valores obtidos somados.

Após a correção de todas as medidas pelo decaimento radioativo, o valor de referência da FRA foi determinado para cada rim retirado (Figura 6c e 7c) em porcentagem da dose injetada, dividindo-se a atividade da peça cirúrgica pela atividade da dose injetada (em MBq) e multiplicando-se por 100%, conforme descrito abaixo:

Valor de referência da FRA = (atividade da peça cirúrgica / atividade injetada) x 100%

**Tabela 2** – Contagens radioativas corrigidas medidas nas imagens das seringas com DMSA-<sup>99m</sup>Tc e nas imagens *in vivo* e *ex vivo* dos rins e atividades radioativas das peças cirúrgicas determinadas pelo calibrador de dose.

Paciente	Conts Rim in vivo (c/s)	Conts seringa (c/mCi.s)	Conts Rim ex vivo (c/s)	Atividade peça (mCi)
1	564,2	2062,6	689,6	0,02
2	173,1	2303,9	159,4	0,02
3	4560,3	2192,4	5154,7	0,10
4	457,0	2190,6	1219,2	0,18
5	727,1	2355,8	565,9	0,08
6	661,9	2484,8	447,4	0,07
7	1158,2	2239,2	1398,6	0,23
8	2567,2	2057,5	2677,9	0,08
9	54,8	2084,5	64,6	0,01
10	412,3	2073,7	514,6	0,08
11	1512,0	2349,6	1468,2	0,25
12	1136,3	2193,9	1613,9	0,16
13	115,3	2342,7	299,3	0,05
14	1130,3	2356,4	1022,2	0,17
15	184,4	2252,1	99,3	0,01
16	967,8	2395,9	889,6	0,12
17	1546,2	2118,3	2164,4	0,06

### 3.10- Arquivo dos dados

Todos os dados foram gravados no computador acoplado à câmara de cintilação computadorizada e em discos ópticos.

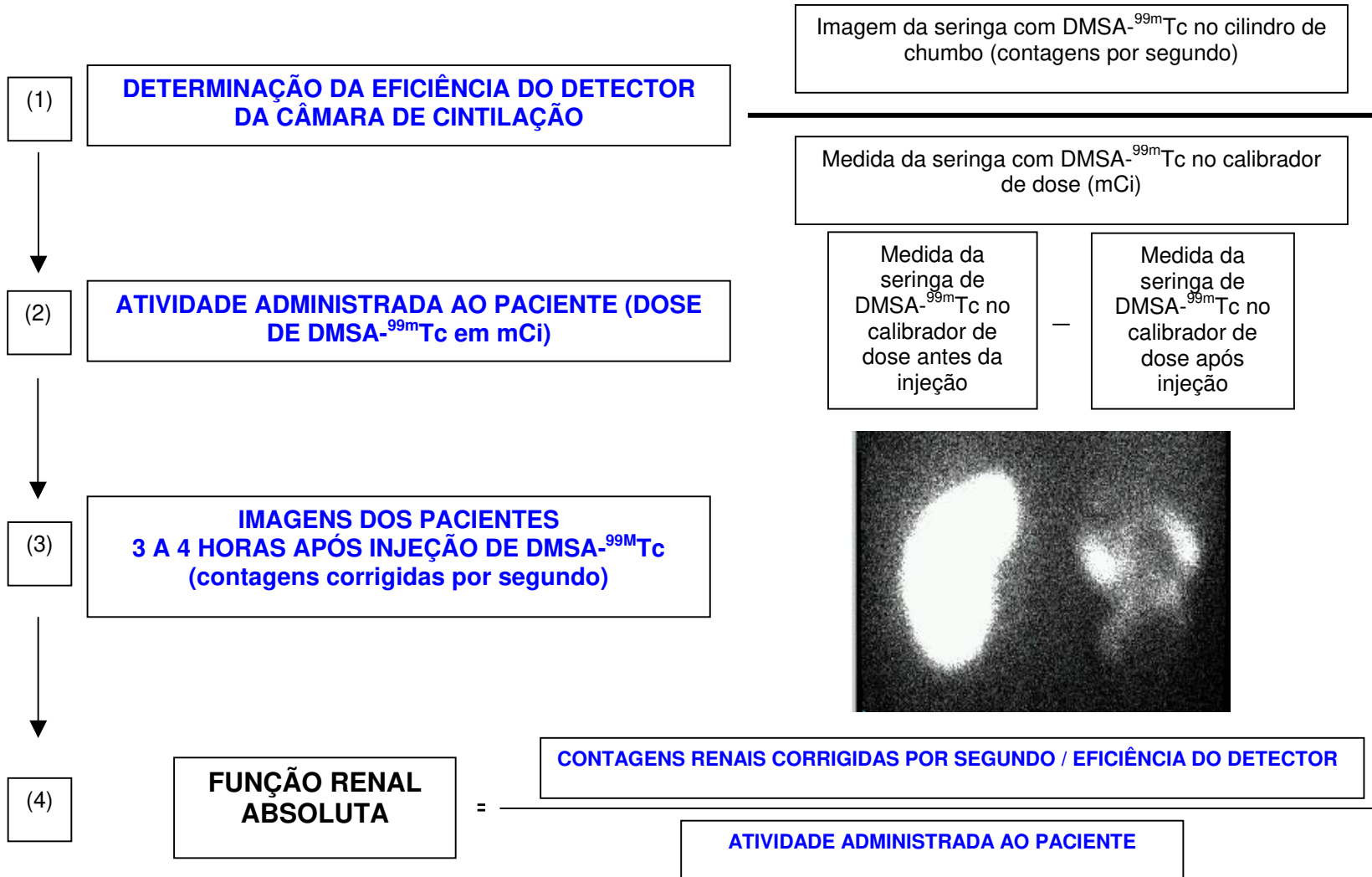
### 3.11 Análise Estatística

A análise de regressão linear foi usada para comparar a FRA calculada usando os valores *in vivo* com o valor de referência.

A regressão linear foi também aplicada para comparar os valores de FRA medidos utilizando as imagens *in vivo* com os obtidos através das imagens *ex vivo*. Isso possibilitou avaliar a similaridade destes valores, que está relacionada à eficácia do método de correção da atenuação da radioatividade usado nas imagens dos rins *in vivo*.



## ESQUEMA DO CÁLCULO DA FUNÇÃO RENAL ABSOLUTA (parte 1)



## ESQUEMA DO CÁLCULO DA FUNÇÃO RENAL ABSOLUTA (parte 2)

(5)

CÁLCULO DA FUNÇÃO RENAL ABSOLUTA (MESMA FÓRMULA DA FRA)  
UTILIZANDO-SE IMAGENS DAS PEÇAS CIRÚRGICAS  
AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO MÉTODO USADO ANTERIORMENTE PARA CORREÇÃO DA  
ATENUAÇÃO TECIDUAL SOBRE AS IMAGENS *IN VIVO* DOS RINS



(6)

DETERMINAÇÃO DO VALOR DE REFERÊNCIA PARA A FRA CALCULADA (MEDIDA DA  
RADIOATIVIDADE DA PEÇA CIRÚRGICA NO CALIBRADOR) – **PADRÃO-OURO DA CAPTAÇÃO  
RENAL ABSOLUTA DE DMSA-<sup>99m</sup>Tc**

(7)

### ANÁLISE ESTATÍSTICA

- COMPARAÇÃO DA FRA *IN VIVO* COM O VALOR DE REFERÊNCIA
- COMPARAÇÃO FRA DAS IMAGENS *IN VIVO* E *EX VIVO*

## ***4- RESULTADOS***

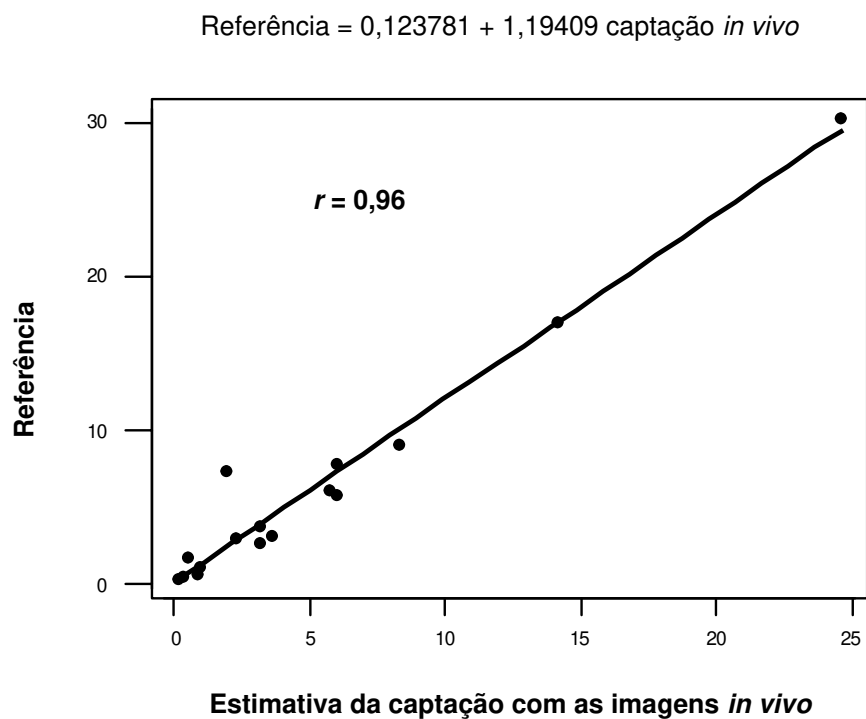
A eficiência de marcação do DMSA-<sup>99m</sup>Tc variou de 98,7% a 99,3%. A pureza radioquímica do DMSA-<sup>99m</sup>Tc trivalente foi de 77,7% a 80,9%, com o principal contaminante sendo o DMSA-<sup>99m</sup>Tc pentavalente (média 20,5%, variando de 18,5% a 24%).

A média das FRAs obtidas com as imagens *in vivo* e *ex vivo* e com o método de referência foram, respectivamente, 5,6%, 6,4% e 6,8%. As FRAs calculadas para todos os pacientes estão descritas na tabela 3.

**Tabela 3** – Função renal absoluta com DMSA-<sup>99m</sup>Tc: comparação com o valor de referência.

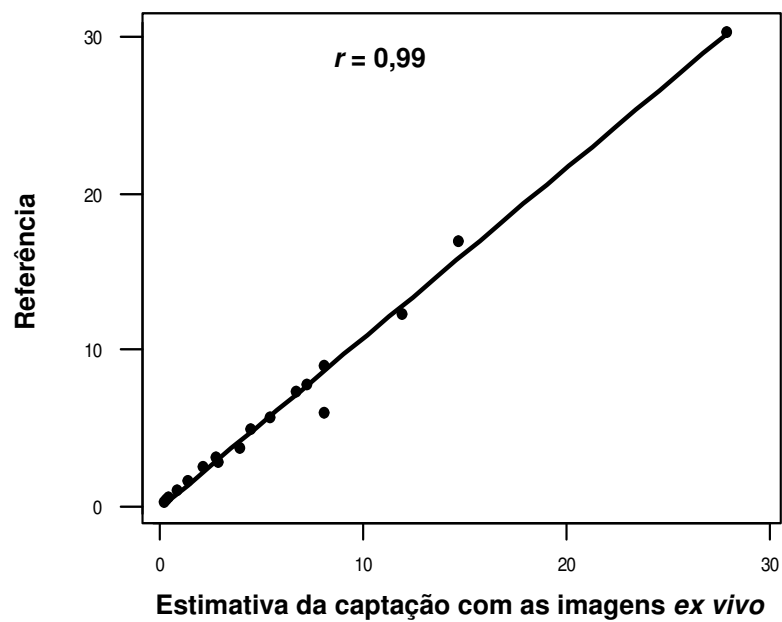
Paciente	FRA - imagem <i>in vivo</i> (%)	FRA - imagem <i>ex vivo</i> (%)	Referência (radioatividade da peça cirúrgica)(%)
1	3,2	3,9	3,8
2	0,9	0,9	1,0
3	24,6	27,8	30,3
4	2,5	6,7	7,3
5	3,6	2,8	3,1
6	3,1	2,1	2,6
7	6,0	7,3	7,7
8	14,1	14,7	17,0
9	0,3	0,4	0,4
10	2,3	2,9	2,9
11	8,3	8,1	9,0
12	5,7	8,1	6,1
13	0,6	1,4	1,7
14	6,0	5,4	5,8
15	0,9	0,5	0,6
16	4,9	4,5	4,9
17	8,5	11,9	12,3

A análise de regressão linear comparando os valores da FRA obtidos com as imagens *in vivo* e *ex vivo* e com o método de referência resultaram em *r*-quadrados de 0,96 (imagem *in vivo* e método de referência, figura 9) e 0,99 (imagem *ex vivo* e método de referência, figura 10).



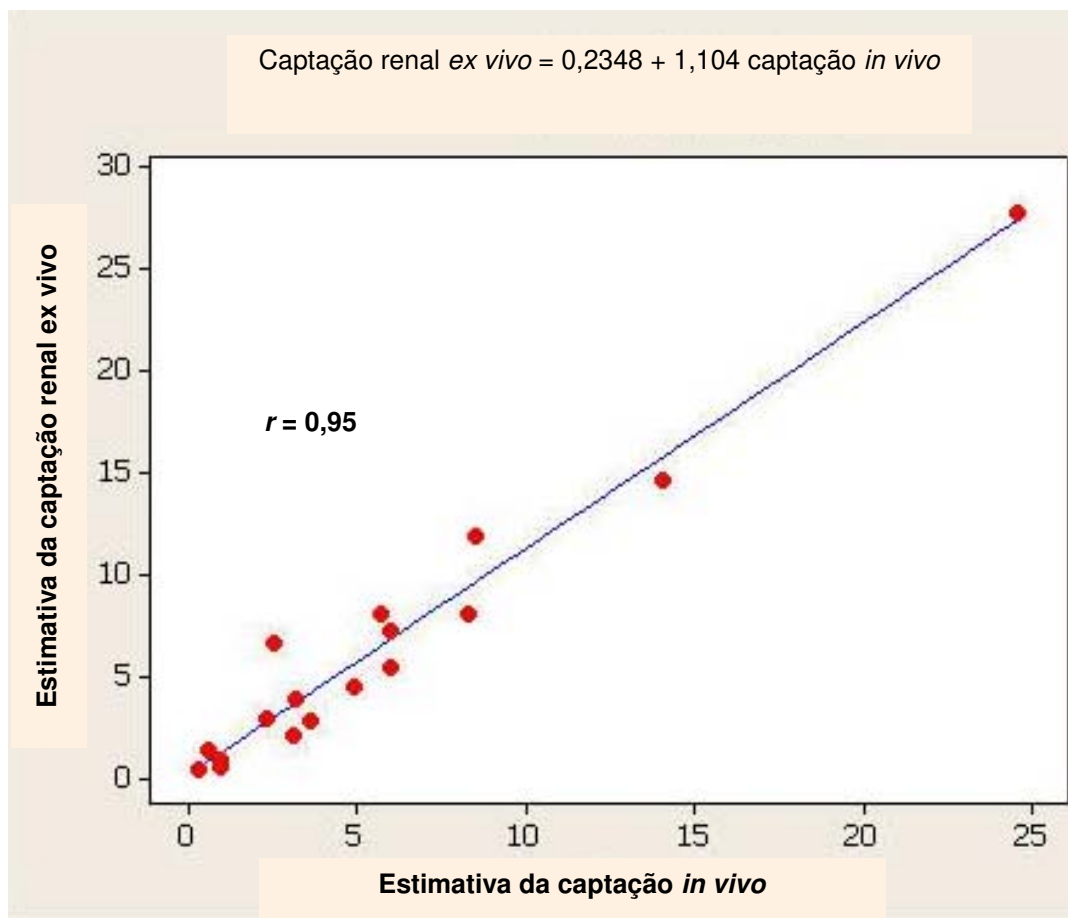
**Figura 9** – Curva de regressão linear obtida entre o método de referência e as FRAs calculadas *in vivo*.

$$\text{Referência} = -0,137464 + 1,08752 \text{ captação } ex \ vivo$$



**Figura 10** – Curva de regressão linear obtida entre o método de referência e as FRAs calculadas *ex vivo*.

O método de correção da atenuação da radioatividade pelos tecidos extra-renais nas imagens dos rins *in vivo* foi eficiente, já que os valores obtidos com as imagens *in vivo* e *ex vivo* foram muito semelhantes, como foi demonstrado pela análise de regressão linear, com *r*-quadrado de 0,95 (figura 11).



**Figura 11** – Curva de regressão linear comparando as FRAs obtidas com as imagens dos rins antes (*in vivo*) e após (*ex vivo*) a nefrectomia.

## *5- DISCUSSÃO*



A determinação da função renal individual é particularmente necessária quando existe a possibilidade da realização de nefrectomia. Muitos estudos têm avaliado diferentes métodos para quantificação individual da captação de DMSA-<sup>99m</sup>Tc (KAWAMURA et al., 1978; GROSHAR et al., 1994). Entretanto, poucos estudos têm especificamente referido o uso da FRA com DMSA-<sup>99m</sup>Tc para avaliar rins candidatos à nefrectomia total. Quando existe a possibilidade deste procedimento, uma medida precisa da FRA é importante, já que a maior complicação clínica após a nefrectomia é a insuficiência renal crônica (MULLERAD et al., 2003). GOLDRAICH et al. (1984) também realizaram a determinação da captação absoluta de DMSA-<sup>99m</sup>Tc em 142 crianças com refluxo vésico-ureteral, baseando-se na porcentagem da dose injetada de DMSA-<sup>99m</sup>Tc, técnica semelhante à descrita por RAYNAUD (1974), usada para captação renal de cloreto de mercúrio-197 (<sup>197</sup>HgCl<sub>2</sub>), um método quantitativo inovador na época, com o objetivo de medir um parâmetro renal funcional. Os autores relataram associação significativa entre a presença de nefropatia de refluxo e perda funcional, medida pela captação de DMSA-<sup>99m</sup>Tc. A técnica, uma tanto complexa, necessitava de um fator de correção de uma atividade padrão para a profundidade renal, calculado de acordo com uma curva exponencial decrescente obtida através de uma série de medidas do padrão contra espessuras crescentes de uma cobertura de *plexiglas*.

MORRIS et al. (1995) mediram a captação renal absoluta de DMSA-<sup>99m</sup>Tc em 160 crianças, baseando-se nas ‘contagens injetadas’, ou seja, na subtração do número de contagens da seringa antes da injeção da seringa após a injeção. A correção da atenuação foi realizada usando a média geométrica das contagens entre a projeção anterior e a projeção posterior, um método prático, porém não tão preciso. Os autores consideraram a espessura do paciente até o centro de cada rim, medida com os pacientes nos decúbitos dorsal e ventral e em posição supina. Os autores, então, determinaram o número de contagens radioativas da seringa antes da injeção, adquirindo uma imagem por somente cinco segundos para evitar a extrapolação do número de contagens radioativas por ponto (*pixels*) no computador. No estudo atual, preferiu-se utilizar um método mais preciso para contornar essa limitação, que foi o uso do dispositivo de chumbo.

Alguns artigos também propõem o uso do método quantitativo com tomografia computadorizada por emissão de fótons únicos (SPECT) para estimar a função renal absoluta (GROSHAR et al., 1994). Este método está embasado numa técnica previamente descrita por IOSILEVSKY et al. (1989), um método sofisticado que evita a necessidade na determinação da profundidade renal. Entretanto, esta técnica é trabalhosa e pouco prática, dependendo de diversas padronizações específicas de cada serviço. Além disso, estes autores não usaram nenhum teste padrão-ouro para a confirmação dos resultados finais.

No estudo atual, realizou-se a correção de atenuação utilizando a profundidade renal estimada pelas equações de TONNENSEN et al.<sup>1</sup> (1974), que são simples para uso rotineiro e que foram testadas por diversos autores. A magnitude do possível erro usando esta aproximação não foi anteriormente descrita. Neste estudo, pode-se verificar a eficiência deste método pela comparação entre a FRA medida nas imagens *in vivo* e a medida nas imagens *ex vivo*. As duas medidas mostraram-se muito semelhantes, com excelente correlação ( $r$ -quadrado = 0,95, figura 11).

O uso do dispositivo cilíndrico, composto de chumbo e PVC, utilizado para atenuar a radioatividade das seringas, é essencial para manter a radioatividade da dose de DMSA-<sup>99m</sup>Tc a ser administrada na faixa de linearidade do detector da câmara de cintilação, corrigindo o erro que esse equipamento apresenta quando existe elevada radioatividade num único ponto. Esse dispositivo pode ser facilmente desenvolvido em cada instituição, conforme foi descrito na seção “Pacientes e Métodos” (item 3.5.1).

No presente estudo, avaliou-se um método simples para se determinar a FRA com DMSA-<sup>99m</sup>Tc antes da cirurgia, usando um valor de referência muito confiável, que é a medida direta da radioatividade da peça de nefrectomia. Os valores obtidos de FRA foram muito semelhantes àqueles obtidos com o método de referência, com um  $r$ -quadrado entre o método proposto e a referência de 0,96. Usando parâmetros simples, que são a medida da radioatividade no calibrador de dose, o número de contagens radioativas na imagem da seringa e o número de contagens radioativas na imagem do rim, este método pode ser

---

<sup>1</sup> TONNENSEN et al. *apud* TAYLOR, A.; LEWIS, C.; GIACOMETTI, A.; HALL, E. C.; BAREFIELD, K. P. Improved formulas for the estimation of renal depth in adults. **J Nucl Med**, 34:1766-9, 1993.

facilmente reproduzido e introduzido na prática clínica. Particularmente, a medida da radioatividade e a imagem da seringa dentro do cilindro de chumbo, utilizadas para se estimar a eficiência do detector, são necessárias somente uma vez ao dia ou até uma vez ao mês se a instituição possuir câmaras de cintilação com controles de qualidade rotineiros cuidadosos e estáveis. Assim, os únicos parâmetros que necessariamente terão de ser obtidos para cada paciente são a medida da dose injetada e o número de contagens do rim.

É importante enfatizar que o método proposto foi utilizado somente em rins tópicos e os resultados não podem ser extrapolados para órgãos ectópicos.

O tempo ideal entre a injeção do radiofármaco e a obtenção da imagem para se determinar a captação renal absoluta de DMSA-<sup>99m</sup>Tc foi relatado como sendo seis horas, tendo sido postulado que neste tempo teria se atingido um platô (GORDON, 1987). Entretanto, para se obterem características ideais de imagem, com elevado número de contagens radioativas, um intervalo de tempo de duas a quatro horas entre a injeção e a imagem seria ideal (MOORIN, 2001). Como nas imagens com duas horas a captação renal de DMSA-<sup>99m</sup>Tc ainda está em ascensão, valores de captação renal absoluta de DMSA-<sup>99m</sup>Tc com 4 horas apresentam boa concordância quando comparados aos de seis horas, sendo a diferença entre os dois valores menor que 6% (FLOWER et al., 1995). No presente estudo, as imagens *in vivo* foram obtidas de três a quatro horas após a administração do radiofármaco, o que poderia representar um erro potencial nos valores *in vivo* da FRA, quando comparados aos valores de FRA na peça cirúrgica, já que se poderia esperar que a captação renal de DMSA-<sup>99m</sup>Tc continuaria ocorrendo até que o rim fosse removido. Entretanto, não foi o que se observou, já que apesar das imagens das peças de nefrectomia terem sido obtidas somente após seis a 24 horas, observou-se uma alta correlação entre os valores de FRA *in vivo* e da peça cirúrgica ( $r$ -quadrado = 0,96), o que indica que não houve significativa mudança na captação renal neste intervalo de tempo, pelo menos neste grupo de pacientes, constituído principalmente por rins de baixa função, que são geralmente os principais candidatos a nefrectomia.

Assim, no presente estudo, um método simplificado foi testado para quantificar a função dos rins que seriam submetidos a nefrectomia. Esse método apresentou boa correlação com o método de referência, que foi a quantificação ‘real’ da captação de DMSA-<sup>99m</sup>Tc pelo rim, determinada na própria peça de nefrectomia.

A partir deste estudo inicial, é possível, como dito anteriormente, nessa mesma linha de pesquisa determinar a função renal absoluta na prática diária em pacientes transplantados, ou com um único rim funcionante, abrindo uma nova cadeia importante de utilização do método na Medicina Nuclear.

## *6- CONCLUSÕES*

- 1) O método testado mostrou-se eficiente para a estimativa da FRA com DMSA-<sup>99m</sup>Tc antes da nefrectomia, sem a necessidade de realizar padronizações complicadas.
- 2) A comparação entre as estimativas *in vivo* da captação renal absoluta de DMSA-<sup>99m</sup>Tc com os valores de referência, que foi a quantificação ‘real’ da captação de DMSA-<sup>99m</sup>Tc pelo rim, não mostrou diferença estatisticamente significativa.

## ***7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

ARNOLD, R. W.; SUBRAMANIAN, G.; MCAFEE, J. G.; BLAIR, R. J.; THOMAS, F. D. Comparison of  $^{99m}\text{Tc}$  complexes for renal imaging. **J Nucl Med**, 16:357-67, 1975.

BARRON, B. J.; KIM, E. E.; LAMKI, L. M. Renal Nuclear Medicine. In: SANDLER, M. P.; COLEMAN, R. E.; PATTON, J. A.; WACKERS, F. J. TH. **Diagnostic Nuclear Medicine**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. p. 865-901.

BINGHAM, J. B.; MAISEY, M. N. An evaluation of the use of  $^{99m}\text{Tc}$ -dimercaptosuccinic acid (DMSA) as a static renal imaging agent. **Br J Radiol**, 51:599-607, 1978.

BLAUFOX, M. D. Overview of renal nuclear medicine. In: MURRAY, I. P. C.; ELL, P. J. **Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment**. Nova Iorque: Churchill Livingstone, 1994. p. 193-4.

CALESNICK, B.; WASE, A. Absorption and excretion of radioactive Hg 203 mercaptomerin sodium in humans. **J Nucl Med**, 4:29-34, 1963.

CAMPBELL, M. G.; POWERS, T. A. Renal Radionuclides and In Vitro Quantification. In: SANDLER, M. P.; COLEMAN, R. E.; WACKERS, F. J. TH.; PATTON, J. A.; GOTTSCHALK, A.; HOFFER, P. B. **Diagnostic Nuclear Medicine**. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1995. p.1177-90.

DALY, M. J.; MILUTINOVIC, J.; RUDD, T. G.; PHILLIPS, L. A.; FLALKOW, P. J. The normal  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA renal image. **Radiology**, 128:701-4, 1978.

DALY, M.J.; JONES, W.; RUDD, T. G.; TREMANN, J. Differential renal function using technetium- $^{99m}$  dimercaptosuccinic acid (DMSA): in vitro correlation. **J Nucl Med**, 20:63-6, 1979.

DALY, M. J.; HENRY, R. E. Defining renal anatomy and function with  $^{99m}\text{Tc}$  dimercaptosuccinic acid: clinical and renographic correlation. **J Urol**, 126:5-9, 1981.

DE LANGE, M. J.; PIERS, D. A.; KOSTERINK, J. G.; VAN LUIJK, W. H.; MEIJER, S.; DE ZEEUW, D. et al. Renal handling of technetium- $^{99m}$  DMSA: evidence for glomerular filtration and peritubular uptake. **J Nucl Med**, 30:1219-23, 1989.



ENLANDER, D.; WEBER, P. M.; DOS REMEDIOS, L. V. Renal cortical imaging in 35 patients: superior quality with  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA. **J Nucl Med**, 15:743-9, 1974.

FLOWER, M. A.; MELLER, S. T.; CHITTENDEN, S. J.; FIELDING, S. L.; EVANS, K.; GORDON, I. Absolute  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA renal uptake in children: optimum time to scan. **Nucl Med Commun**, 16:572-4, 1995.

GATES, G.F. Glomerular filtration rate: estimation from fractional renal accumulation of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA (stannous). **AJR Am J Roentgenol**, 138:565-70, 1982.

GILL, B. Ureteric ectopy in children. **Br J Urol**, 52:257-63, 1980.

GOLDRAICH, N. P.; GOLDRAICH, I. H.; ANSELM, O.E.; RAMOS, O. L. Reflux nephropathy: the clinical picture in South Brazilian children. **Contrib Nephrol**, 39:52-67, 1984.

GOLDRAICH, N. P.; ALVARENGA, A. R.; GOLDRAICH, I. H.; RAMOS, O. L.; SIGULEM, D. Renal accumulation of  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA in the artificially perfused isolated rat kidney. **J Urol**, 134:1282-6, 1985.

GORDON, I. Indications for  $^{99m}\text{Tc}$ -dimercapto-succinic acid scan in children. **J Urol**, 137:464-7, 1987.

GROSHAR, D.; FRANKEL, A.; IOSILEVSKY, G.; ISRAEL, O.; MOSKOVITZ, B.; LEVIN, D. R. et al. Quantitation of renal uptake of technetium- $^{99m}\text{Tc}$  DMSA using SPECT. **J Nucl Med**, 30:246-50, 1989.

GROSHAR, D.; MOSKOVITZ, B.; GORENBERG, M.; FRANKEL, A.; JERUSALMI, J.; LIVNE, P. M. et al. Quantitative SPECT of technetium- $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA uptake in the kidneys of normal children and in kidneys with vesicoureteral reflux: detection of unilateral kidney disease. **J Nucl Med**, 35:445-9, 1994.

HAGAN, P. L.; CHAUNCEY, D. M. JR.; HALPERN, S. E.; AYRES, P. R.  $^{99m}\text{Tc}$ -Thiomalic acid complex: a nonstannous chelate for renal scanning. **J Nucl Med**, 18:353-9, 1977.

HIGASHIHARA, E.; TOKUDA, H.; KISHI, H.; NIJIMA, T.; OKADA, Y.; NISHIKAWA, J. et al. Technetium-99m dimercaptosuccinic acid uptake in long-term catheterized kidney. Comparison with renal function. **Urology**, 31:327-331, 1988.

HOVINGA, T. K.; BEUKHOF, J. R.; VAN LUÏJK, W. H.; PIERS, D. A.; DONKER, A. J. Reversible diminished renal <sup>99m</sup>Tc-DMSA uptake during converting-enzyme inhibition in a patient with renal artery stenosis. **Eur J Nucl Med**, 9:144-6, 1984.

IKEDA, I.; INOUE, O.; KURATA, K. Preparation of various Tc-99m dimercaptosuccinate complexes and their evaluation as radiotracers. **J Nucl Med**, 18:1222-9, 1977.

IOSILEVSKY, G.; ISRAEL, O.; FRENKEL, A.; EVEN-SAPIR, E.; BEN-HAIM, S.; FRONT, A. et al. A practical SPECT technique for quantitation of drug delivery to human tumors and organ absorbed radiation dose. **Semin Nucl Med**, 19:33-46, 1989.

KAWAMURA, J.; HOSOKAWA, S.; YOSHIDA, O.; FUJITA, T.; ISHII, Y.; TORIZUKA, K. Validity of <sup>99m</sup>Tc dimercaptosuccinic acid renal uptake for an assessment for individual kidney function. **J Urol**, 119:305-9, 1978.

LIN, T.H.; KHENTIGAN, A.; WINCHELL, H.S. A <sup>99m</sup>Tc-chelate substitute for organomercurial renal agents. **J Nucl Med**, 15:34-5, 1974.

MAJD, M.; RUSHTON, H. G. Renal cortical scintigraphy in the diagnosis of acute pyelonephritis. **Semin Nucl Med**, 22:98-111, 1992.

MANDELL, G. A.; EGGLI, D. F.; GILDAY, D. L.; HEYMAN, S.; LEONARD, J. C.; MILLER, J. H. et al. Procedure guideline for renal cortical scintigraphy in children. Society of Nuclear Medicine. **J Nucl Med**, 38:1644-6, 1997.

MCAFEE, J. G.; WAGNER, H. N. Jr. Visualization of renal parenchyma by scintiscanning with Hg203 neohydrin. **Radiology**, 75:820-1, 1960.

MCAFEE, J. G.; GROSSMAN, Z. D.; GAGNE, G.; ZENS, A. L.; SUBRAMANIAN, G.; THOMAS, F. D. et al. Comparison of renal extraction efficiencies for radioactive agents in the normal dog. **J Nucl Med**, 22:333-8, 1981.

MOORIN, R.  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA absolute uptake: normal pediatric values at 2-4 hours. **J Nucl Med Technol**, 29:22-9, 2001.

MORETTI, J. L.; RAPIN, J. R.; SACCAVINI, J. C.; LAGERON, A.; LE PONCIN, M.; BARDY, A. 2,3-Dimercaptosuccinic-acid chelates--1. Structure and pharmacokinetic studies. **Int J Nucl Med Biol**, 11:270-4, 1984.

MORRIS, S. C.; CHITTENDEN, S. J.; RIVENS, I.; HEARY, T. A.; VANSTONE, C.; MELLER, S. T. Absolute  $^{99\text{Tc}}$ -DMSA renal uptake in children: a study of 321 kidneys. **Nucl Med Commun**, 16:566-71, 1995.

MULLERAD, M.; KASTIN, A.; ISSAQ, E.; MOSKOVITZ, B.; GROSHAR, D.; NATIV, O. The value of quantitative  $^{99\text{m}}$  technetium dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy for predicting postoperative renal insufficiency in patients undergoing nephrectomy. **J Urol**, 169:24-7, 2003.

MULLER-SUUR, R. Radiopharmaceuticals: their intrarenal handling and localization. In: MURRAY, I. P. C.; ELL, P. J. **Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment**. Nova Iorque: Churchill Livingstone, 1994. p. 195-212.

OEI, H. Y. Dynamic and static renal imaging. In: MURRAY, I. P. C.; ELL, P. J. **Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment**. Nova Iorque: Churchill Livingstone, 1994. p. 213-27.

O'REILLY, P.; AURELL, M.; BRITTON, K.; KLETTER, K.; ROSENTHAL, L.; TESTA, T. Consensus on diuresis renography for investigating the dilated upper urinary tract. Radionuclides in Nephrourology Group. Consensus Committee on Diuresis Renography. **J Nucl Med**, 37:1872-6, 1996.

PIEPSZ, A.; COLARINHA, P.; GORDON, I.; HAHN, K.; OLIVIER, P.; ROCA, I. et al. Guidelines for  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA scintigraphy in children. Paediatric Committee of the European Association of Nuclear Medicine. **Eur J Nucl Med**, 28:BP37-41, 2001.

PIEPSZ, A. Radionuclide studies in paediatric nephro-urology. **Eur J Radiol**, 43:146-53, 2002.

POWERS, T. A.; STONE, W. J.; GROVE, R. B.; PLUNKETT, J. M.; KADIR, S.; PATTON, J. A. et al. Radionuclide measurement of differential glomerular filtration rate. **Invest Radiol**, 16:59-64, 1981.

PRICE, R. R.; BORN, M. L.; JONES, J. P.; TOUYA, J. J.; GROVE, R. B.; NADEAU, R. A. et al. Comparison of differential renal function determination by Tc-99m DMSA, Tc-99m DTPA; I-131 hippuran and ureteral catheterization. In: Society of Nuclear Medicine 26<sup>th</sup> Annual Meeting, 1979, Atlanta. **Abstract**. Atlanta, 1979. *J Nucl Med*, v.20, p.631.

RAYNAUD, C. A technique for the quantitative measurement of the function of each kidney. **Semin Nucl Med**, 4:51-60, 1974.

REBA, R. C.; WAGNER, H. N. Jr.; MCAFEE, J. G. Measurement of Hg203 chlormerodrin accumulation by the kidneys for detection of unilateral renal disease. **Radiology**, 79:134-5, 1962.

RUSSELL C. D.; TAYLOR, A. T.; DUBOVSKY, E. V. Measurement of renal function with technetium-99m-MAG3 in children and adults. **J Nucl Med**, 37:588-93, 1996.

SAHA, G. B. Characteristics of specific radiopharmaceuticals. In: SAHA, G. B. **Fundamental of Nuclear Pharmacy**. 4<sup>a</sup> ed. Nova Iorque: Springer-Verlag, 1998a. p. 113-47.

SAHA, G. B. Quality control of radiopharmaceuticals. In: SAHA, G. B. **Fundamental of Nuclear Pharmacy**. 4<sup>a</sup> ed. Nova Iorque: Springer-Verlag, 1998b. p. 148-71.

SCHLEGEL, J. U.; VARELA, R.; STANTON, J. J. Individual renal plasma flow determination without ureteral catheterization. **J Urol**, 96:20-3, 1966.

TAYLOR, A.; DAVIS, G., HALPERN, S.; ASHBURN, W. <sup>99m</sup>Tc-technetium-penicillamine: a renal cortical scanning agent. **J Urol**, 117:418-20, 1977.

TAYLOR, A.; TALNER, L. B. Relative renal accumulation of Tc-99m penicillamine as an index of differential renal function: concise communication. **J Nucl Med**, 19:178-9, 1978.

TAYLOR Jr., A.; LALLONE, R. L.; HAGAN, P. L. Optimal handling of dimercaptosuccinic acid for quantitative renal scanning. **J Nucl Med**, 21:1190-3, 1980.

TAYLOR Jr., A. Quantitation of renal function with static imaging agents. **Semin Nucl Med**, 12:330-44, 1982.

TAYLOR Jr., A.; LALLONE, R. Differential renal function in unilateral renal injury: possible effects of radiopharmaceutical choice. **J Nucl Med**, 26:77-80, 1985.

TAYLOR, A.; LEWIS, C.; GIACOMETTI, A.; HALL, E. C.; BAREFIELD, K. P. Improved formulas for the estimation of renal depth in adults. **J Nucl Med**, 34:1766-9, 1993.

VAN LUÿK, W. H.; ENSING, G. J.; PIERS, D. A. Low renal uptake of <sup>99m</sup>Tc-DMSA in patients with proximal tubular dysfunction. **Eur J Nucl Med**, 8:404-5, 1983.

VAN POPPEL, H.; VEREECKEN, R.; VEKEMANS, K.; VERDUYN, H.; MORTELMANS, L.; DE ROO, M. Clinical evaluation of <sup>99m</sup>Tc-DMSA renogram. **Urology**, 25:413-7, 1985.

VERBER, I. G.; STRUDLEY, M. R.; MELLER, S. T. <sup>99m</sup>Tc-dimercaptosuccinic acid (DMSA) scan as first investigation of urinary tract infection. **Arch Dis Child**, 63:1320-5, 1988.

WENTING, G. J.; DERKX, F. H.; TAN-TJONG, L. H.; VAN SEYEN, A. J.; MAN IN'T VELD, A. J.; SCHALEKAMP, M. A. Risks of angiotensin converting enzyme inhibition in renal artery stenosis. **Kidney Int Suppl**, 20:S180-3, 1987.

YEE, C. A.; LEE, H. B.; BLAUFOX, M. D. <sup>99m</sup>Tc-DMSA renal uptake: influence of biochemical and physiologic factors. **J Nucl Med**, 22:1054-8, 1981.

***8- ANEXO***



**SERVIÇO DE MEDICINA NUCLEAR**  
**DO DEPARTAMENTO DE RADIOLOGIA**

FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO PARA PESQUISA MÉDICA

**Título do Projeto: DETERMINAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL ABSOLUTA ATRAVÉS DA CINTILOGRAFIA RENAL COM DMSA-<sup>99m</sup>Tc EM PACIENTES SUBMETIDOS A NEFRECTOMIA.**

**Investigador(a) Principal: Dra. Mariana da Cunha Lopes de Lima**

**DADOS DO PACIENTE**

**Nome:** \_\_\_\_\_ **Idade:** \_\_\_\_ **R.G.** \_\_\_\_\_  
**Endereço:** \_\_\_\_\_ **HC:** \_\_\_\_\_

**DADOS DO RESPONSÁVEL LEGAL PELO PACIENTE (SE OUTRO)**

**Nome:** \_\_\_\_\_ **Idade:** \_\_\_\_ **R.G.** \_\_\_\_\_  
**Endereço:** \_\_\_\_\_  
**Grau de parentesco:** \_\_\_\_\_  
**Prova documental da comprobatória da responsabilidade:** \_\_\_\_\_

**Objetivo da Pesquisa:**

Eu entendo que fui convidado(a) a participar de um projeto de pesquisa envolvendo pacientes que serão submetidos a nefrectomia. O objetivo geral deste estudo é verificar a acurácia da cintilografia renal com DMSA-<sup>99m</sup>Tc na determinação da função renal absoluta, comparando o valor obtido in vivo com aquele obtido da peça cirúrgica após nefrectomia. Esses estudos poderão levar à identificação da função renal absoluta no rim normal e no rim alterado, que será retirado na cirurgia. O estudo de cintilografia dos rins e a informação médica a meu respeito poderão ser compartilhados com outros pesquisadores que trabalham com a determinação da função renal, podendo assim serem utilizados para outros fins de pesquisa nesta área. O sigilo será mantido em todos os estudos colaborativos através da utilização de um código para a identificação dos indivíduos participantes.

**Título do Projeto:** Determinação da função renal absoluta através da cintilografia renal com DMSA-<sup>99m</sup>Tc em pacientes submetidos a nefrectomia.

**Investigador Principal:** Dra. Mariana da Cunha Lopes de Lima

**Procedimento :**

Eu entendo que se concordar em participar do estudo, os pesquisadores participantes poderão fazer perguntas a respeito dos meus antecedentes médicos e familiares. Serei submetido(a) a uma cintilografia renal estática.

O procedimento da cintilografia renal estática é semelhante ao de uma tomografia computadorizada de abdômen. Eu fui informado(a) que serei colocado(a) em uma maca, e serei movido(a) lentamente para o aparelho (gama câmara) que fará as imagens cintilográficas 20 minutos e 3 horas após receber uma punção venosa no braço para obter uma via de acesso venoso onde será injetada pequena quantidade de material radioativo, denominado DMSA.

Durante todo o tempo o pessoal médico e paramédico pode me ver e ouvir, e eu posso ser removido(a) se for preciso. O procedimento pode durar 10 e 20 minutos nas primeiras imagens e entre 30 a 60 minutos nas segundas imagens.

**Risco e Desconforto :**

Para o exame de Cintilografia renal estática não é necessário jejum. O único desconforto será o de uma punção venosa. Os riscos associados a esse procedimento são mínimos, podendo ocorrer dor e manchas roxas no local da punção. O desconforto será mínimo pois se trata de uma punção realizada por profissionais treinados e habilitados para realizar este procedimento. Ainda na cintilografia renal, haverá a injeção de pequena quantidade de material radioativo. Não existem efeitos nocivos descritos associados com a cintilografia renal estática dentro das condições utilizadas atualmente. As imagens da função renal são obtidas graças à transformação dos raios gama pelo cristal em um computador.



**Título do Projeto:** Determinação da função renal absoluta através da cintilografia renal com DMSA-<sup>99m</sup>Tc em pacientes submetidos a nefrectomia.

**Investigador Principal:** Dra. Mariana da Cunha Lopes de Lima

**Vantagens :**

Eu entendo que posso ou não obter vantagens com a minha participação nesse estudo e que o meu diagnóstico e tratamento provavelmente não serão modificados. Os resultados destes exames serão disponíveis através do meu acompanhamento nos ambulatórios de Urologia Geral e Urologia Oncológica, que funcionam todas as terças e quintas-feiras das 14:00 às 17:00 no 2º andar do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), tel. (019) 3788 7481. O resultado da cintilografia renal estática também estará disponível no Serviço de Medicina Nuclear do HC-UNICAMP, que funciona de segunda a sexta das 8:00 às 18:00hs.

**Sigilo :**

Eu entendo que toda a informação médica e o resultado do exame de cintilografia renal estática decorrentes deste projeto de pesquisa farão parte do meu prontuário médico e serão submetidos aos regulamentos do HC-UNICAMP referentes ao sigilo de informação médica. Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será utilizado.

**Fornecimento de Informação Adicional :**

Eu entendo que posso requisitar informações adicionais relativas aos estudos de exames de imagem a qualquer momento. A Dra. Mariana da Cunha Lopes de Lima, tel (019) 3788 7825 estará disponível para responder minhas questões e preocupações. Em caso de recurso, dúvidas ou reclamações contatar a secretaria da Comissão de Ética da Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP, tel (019) 3788 7232.

**Título do Projeto:** Determinação da função renal absoluta através da cintilografia renal com DMSA-<sup>99m</sup>Tc em pacientes submetidos a nefrectomia.

**Investigador Principal:** Dra. Mariana da Cunha Lopes de Lima

**Recusa ou Descontinuação da Participação:**

Eu entendo que a minha participação é voluntária e que posso me recusar a participar ou retirar meu consentimento e interromper a minha participação no estudo a qualquer momento sem comprometer os cuidados médicos que recebo atualmente ou receberei no futuro no HC-UNICAMP. Eu reconheço também que a Dra. Mariana da Cunha Lopes de Lima pode interromper a minha participação nesse estudo a qualquer momento que julgar apropriado.

Eu confirmo que o Dr(a). \_\_\_\_\_ me explicou o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido(a) e riscos, desconforto e possíveis vantagens advindas desse projeto de pesquisa. Eu li e/ou me foi explicado, assim como compreendi esse formulário de consentimento e estou de pleno acordo em participar deste estudo.

---

Nome do participante ou responsável

---

Assinatura do participante ou responsável

Data

---

Nome da Testemunha

---

Assinatura da Testemunha

Data

**Título do Projeto:** Determinação da função renal absoluta através da cintilografia renal com DMSA-<sup>99m</sup>Tc em pacientes submetidos a nefrectomia.

**Investigador Principal:** Dra. Mariana da Cunha Lopes de Lima

**Responsabilidade do Pesquisador :**

Eu expliquei a(o) \_\_\_\_\_ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão advir do estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário de consentimento ao participante ou responsável.

---

Nome do Pesquisador ou associado

---

Assinatura do Pesquisador ou associado

Data

***9- APÊNDICE***



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**  
**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

✉ Caixa Postal 6111  
13083-970 Campinas, SP  
☎ (0\_\_19) 3788-8936  
fax (0\_\_19) 3788-8925  
✉ [cep@head.fcm.unicamp.br](mailto:cep@head.fcm.unicamp.br)

CEP, 17/12/02  
(Grupo III)

**PARECER PROJETO: N° 499/2002**

**I-IDENTIFICAÇÃO:**

**PROJETO: “DETERMINAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL ABSOLUTA ATRAVÉS DA CINTILOGRAFIA RENAL COM DMSA-99mTc EM PACIENTES SUBMETIDOS A NEFRECTOMIA”**

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** Mariana da Cunha Lopes de Lima

**INSTITUIÇÃO:** Serviço de Medicina Nuclear/HC/UNICAMP

**APRESENTAÇÃO AO CEP:** 04/11/2002

**II - OBJETIVOS**

Verificar a acurácia da cintilografia renal com DMSA-99mTc na determinação da função renal absoluta comparando o valor obtido *in vivo* com aquele obtido da peça cirúrgica após nefrectomia laparoscópica.

**III - SUMÁRIO**

Serão selecionados 20 pacientes que serão submetidos a nefrectomia por neoplasia, doença inflamatória ou outras condições. Os pacientes serão selecionados nos ambulatórios de Urologia Geral e de Urologia Oncológica sob coordenação do Prof. Marcelo Lopes de Lima. A cintilografia renal é realizada de rotina na avaliação deste pacientes. Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido os pacientes serão incluídos na pesquisa. É um projeto clínico descritivo e os autores colocam que não interfere em custo ou risco adicional para o hospital e o paciente visto que o exame é feito de rotina.

**IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES**

Projeto descritivo sem uso de placebo ou grupo controle, risco adicional não descrito pela pesquisa visto que o exame é realizado de rotina no pré-operatório. É bem

descrita a avaliação da cintilografia. O termo de consentimento livre e esclarecido está adequado e compreensível para pacientes que irão ser submetidos a nefrectomia.

Recomendação: Somente não está identificado no termo de consentimento livre e esclarecido, excetuando-se no título, que o paciente irá ser submetido a nefrectomia e que o exame para avaliação da função renal será realizado também na peça retirada para comparação.

## **V - PARECER DO CEP**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e 251/97, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

## **VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES**

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

**Atenção: Projetos de Grupo I serão encaminhados à CONEP e só poderão ser iniciados após Parecer aprovatório desta.**

**VII - DATA DA REUNIÃO**

Homologado na XII Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 17 de dezembro de 2002.

  
**Prof. Dr. Sebastião Araújo**  
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM / UNICAMP