

**MARIANA DA CUNHA LOPES DE LIMA**

**ETILENODICISTEÍNA-<sup>99m</sup>Tc É UM RADIOFÁRMACO MAIS EFETIVO QUE O ÁCIDO DIETILENOTRIAMINOPENTACÉTICO-<sup>99m</sup>Tc PARA EXCLUIR OBSTRUÇÃO EM PACIENTES COM DILATAÇÃO DAS VIAS URINÁRIAS.**

**CAMPINAS**

**2010**

**MARIANA DA CUNHA LOPES DE LIMA**

**ETILENODICISTEÍNA-<sup>99m</sup>Tc É UM RADIOFÁRMACO MAIS EFETIVO QUE O ÁCIDO DIETILENOTRIAMINOPENTACÉTICO-<sup>99m</sup>Tc PARA EXCLUIR OBSTRUÇÃO EM PACIENTES COM DILATAÇÃO DAS VIAS URINÁRIAS.**

*Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de doutor em Ciências.*

*Área de concentração: Fisiopatologia Cirúrgica.*

**Orientador:** *Prof. Dr. Celso Darío Ramos*

**UNICAMP, 2010**

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

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

L628e      Lima, Mariana da Cunha Lopes de  
Etilenodicisteína -99m Tc é um radiofármaco mais efetivo que o ácido dietilenotriaminopentacético -99m Tc para excluir obstrução em pacientes com dilatação das vias urinárias / Mariana da Cunha Lopes de Lima. Campinas, SP : [s.n.], 2010.

Orientador : Celso Darío Ramos  
Tese ( Doutorado ) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Radiofármacos. 2. Medicina nuclear. 3. Testes de função renal. I. Ramos, Celso Darío. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

**Título em inglês : Technetium-99m-L,L-Ethylenedicysteine is More Effective than Technetium-99m Diethylenetriamine Penta-acetic Acid for Excluding Obstruction in Patients with Pyelocalicinal Dilation**

**Keywords:** • Radiopharmaceutical  
• Nuclear medicine  
• Renal function tests

**Titulação: Doutor em Ciências**  
**Área de concentração: Fisiopatologia Cirúrgica**

**Banca examinadora:**

**Prof. Dr. Celso Darío Ramos**  
**Profa. Dra. Elba Cristina Sá de Camargo Etchebehere**  
**Profa. Dra. Irene Harumi Kamata Barcelos**  
**Prof. Dr. Carlos Alberto Buchpiguel**  
**Prof. Dr. Ricardo Jordão Duarte**

**Data da defesa: 05-10-2010**

---

# Banca Examinadora da Defesa de Doutorado

Mariana da Cunha Lopes de Lima

---

---

Orientador: Prof. Dr. Celso Dario Ramos

---

---

## Membros:

---

1. Prof. Dr. Celso Dario Ramos -



---

2. Prof. Dr. Carlos Alberto Buchpiguél -



---

3. Prof. Dr. Ricardo Jordão Duarte -



---

2. Profa.Dra. Elba Cristina de Sá de Camargo Etchebehere -



---

3. Profa. Dra. Irene Harumi Kamata Barcelos -



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

---

Data: 05/10/2010

---

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

*... à minha família.*

# ***Agradecimentos***

Ao amigo e orientador Prof. Dr. Celso Darío Ramos, pela orientação e apoio na idealização e realização deste estudo.

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

Ao amigo Prof. Dr. Sérgio Quirino Brunetto, pelo valioso auxílio na análise desta pesquisa.

Ao médico residente Carlos F. V. Pepe, pelo inestimável auxílio na realização da pesquisa.

Ao Prof. Dr. Paulo César Palma 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, Prof. Dr. Allan de Oliveira Santos e Prof. Dra. Bárbara Juarez Amorim, 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.

Ao Fundo de Apoio ao Ensino, à Pesquisa e à Extensão (FAEPEX), pelo apoio financeiro a essa pesquisa.

## SUMÁRIO

|                                                                   |        |
|-------------------------------------------------------------------|--------|
| Lista de Figuras.....                                             | viii   |
| Lista de Tabelas.....                                             | ix     |
| Abreviaturas.....                                                 | x      |
| Resumo.....                                                       | xii    |
| <i>Abstract</i> .....                                             | xiv    |
| <br>1. INTRODUÇÃO                                                 | <br>16 |
| 1.1 Medicina Nuclear na avaliação da fisiologia do trato urinário | 16     |
| 1.2 Radiofármacos renais                                          | 17     |
| 1.2.1 Ácido orto-iodo-hipúrico                                    | 18     |
| 1.2.2 Radiofármacos ligados ao tecnécio-99m                       | 19     |
| 1.2.2.1 Mercaptoacetiltriglicina- <sup>99m</sup> Tc               | 20     |
| 1.2.2.2 DTPA- <sup>99m</sup> Tc                                   | 20     |
| 1.2.2.3 EC- <sup>99m</sup> Tc                                     | 22     |
| 1.2.2.3.1 Uso clínico do EC- <sup>99m</sup> Tc                    | 30     |
| 2. OBJETIVOS                                                      | 32     |
| 2.1 Objetivo geral                                                | 32     |
| 2.2 Objetivos específicos                                         | 32     |
| 3. PACIENTES E MÉTODOS                                            | 33     |
| 3.1 Pacientes                                                     | 33     |
| 3.2 Aspectos éticos e formulários de consentimento                | 34     |

|                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.3 ERDD com DTPA- <sup>99m</sup> Tc                                               | 34 |
| 3.3.1 Preparo do radiofármaco                                                      | 34 |
| 3.3.2 Preparo para o exame                                                         | 35 |
| 3.3.3 Protocolo de Aquisição da Cintilografia Renal com<br>DTPA- <sup>99m</sup> Tc | 36 |
| 3.3.4 Processamento das imagens                                                    | 37 |
| 3.3.5 Análises Qualitativa e Semiquantitativa                                      | 39 |
| 3.4 ERDD com EC- <sup>99m</sup> Tc                                                 | 40 |
| 3.4.1 Preparo do radiofármaco                                                      | 40 |
| 3.4.2 Preparo para o exame                                                         | 41 |
| 3.4.3 Protocolo de Aquisição da Cintilografia Renal com EC- <sup>99m</sup> Tc      | 42 |
| 3.4.4 Processamento das imagens                                                    | 42 |
| 3.4.5 Análises Qualitativa e Semiquantitativa                                      | 43 |
| 3.5 Arquivo dos dados                                                              | 44 |
| 3.6 Análise Estatística                                                            | 44 |
| 4. RESULTADOS                                                                      | 45 |
| 5. DISCUSSÃO                                                                       | 53 |
| 6. CONCLUSÕES                                                                      | 57 |
| 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS                                                      | 58 |
| 8. ANEXO E APÊNDICE                                                                | 70 |

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>FIGURA 1</b> – Estrutura química do OIH.                                                                                                                                                           | 18 |
| <b>FIGURA 2</b> – Estrutura da molécula EC- <sup>99m</sup> Tc.                                                                                                                                        | 23 |
| <b>FIGURA 3</b> – Os quatro isômeros da molécula EC.                                                                                                                                                  | 27 |
| <b>FIGURA 4</b> – Calibrador de dose Capintec CRC-15R.                                                                                                                                                | 35 |
| <b>FIGURA 5</b> – Comparação das imagens de EC- <sup>99m</sup> Tc e DTPA- <sup>99m</sup> Tc em uma paciente submetida a pieloplastia do rim esquerdo, apresentando dilatação pielocalicinal residual. | 46 |
| <b>FIGURA 6</b> – Padrão indeterminado para obstrução na cintilografia renal com DTPA- <sup>99m</sup> Tc e com EC- <sup>99m</sup> Tc.                                                                 | 51 |
| <b>FIGURA 7</b> – Cintilografias com DTPA- <sup>99m</sup> Tc e EC- <sup>99m</sup> Tc em um paciente de um ano com síndrome de <i>prune belly</i> e acentuada dilatação bilateral do trato urinário.   | 52 |

## **LISTA DE TABELAS**

**TABELA 1** - Comparação entre os rins com padrões indeterminado e obstruído pelo ERDD com DTPA-<sup>99m</sup>Tc e os resultados pela cintilografia com EC-<sup>99m</sup>Tc. 45

**TABELA 2** - Valores de excreção de rins com resultados positivo e indeterminado para obstrução pelo ERDD com DTPA-<sup>99m</sup>Tc, que tiveram o padrão cintilográfico modificado pelo ERDD com EC-<sup>99m</sup>Tc. 48

## LISTA DE ABREVIATURAS

- Als – áreas de interesse
- *Anti*-D,L-EC – estereoisômero anti-dextro,levógiro-etilenodicisteína
- COOH – ácido carboxílico
- CO<sub>2</sub>DADS-<sup>99m</sup>Tc – N,N'-bis-(mercaptoacetil)-2,3-diaminopropanoato marcado com tecnécio-99m
- CO-NH-CH<sub>2</sub>-COOH – carbonil glicina
- DADT – família diaminoditiol, N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>
- *DDRS* – *diuretic dynamic renal scintigraphy*
- DTPA – ácido dietilenotriaminopentacético
- DTPA-<sup>99m</sup>Tc – ácido dietilenotriaminopentacético marcado com tecnécio-99m
- EC – etilenodicisteína
- D,D-EC – estereoisômero dextrógiro-etilenodicisteína
- *Syn*-D,L-EC – estereoisômero syn-dextro,levógiro-etilenodicisteína
- L,L-EC – estereoisômero levógiro-etilenodicisteína
- EC-<sup>99m</sup>Tc – L,L-etilenodicisteína marcada com tecnécio-99m
- ECD-<sup>99m</sup>Tc – etilenodicisteína dietilester marcada com tecnécio-99m
- EDTA-<sup>51</sup>Cr – etileno-diamino-tetra-acetato marcado com cromo-51
- ERDD – estudo renal dinâmico com diurético
- EUA – Estados Unidos da América
- FPRE – fluxo plasmático renal efetivo
- <sup>131</sup>I – iodo-131
- IPEN – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
- keV – quiloelétron-volt
- kg – quilograma
- LEAP – colimadores de baixa energia *all purpose*.

- $\text{MAG}_3\text{-}^{99\text{m}}\text{Tc}$  – mercapto-acetiltriglicina marcada com tecnécio-99m
- MBq – megabecquerel
- mCi – milicurie
- mg – miligrama
- ml – mililitro
- $^{99}\text{Mo}$  – molibdênio-99
- $\text{N}_2\text{S}_2$  – família diaminoditiol
- NaCl – cloreto de sódio
- $\text{NH}_2$  – amino
- OH – hidroxila
- OIH – ácido orto-iodo-hipúrico
- $\text{OIH-}^{123}\text{I}$  – ácido orto-iodo-hipúrico marcado com iodo-123
- $\text{OIH-}^{131}\text{I}$  – ácido orto-iodo-hipúrico marcado com iodo-131
- PABA – ácido paraminobenzóico
- PAH – ácido para-amino-hipúrico
- Qsp – quantidade suficiente para
- RF – radiação de fundo
- SH – mercaptan
- *Syn* – definição topológica do mesmo lado da molécula
- $\text{Tc(V)O}$  – pentóxido de tecnécio
- $\text{TcO-NH-CH}_2\text{-COOH}$  – glicina-oxotecnécio
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$  – tecnécio-99m
- $T_{1/2}$  – tempo em que 50% do radiofármaco foi excretado pelos rins
- $T_{\text{max}}$  – tempo para atingir a máxima atividade renal
- $T_{\text{max}/2}$  – tempo do máximo a 50% do pico da atividade renal
- UNICAMP – Universidade Estadual de Campinas

## RESUMO

A diferenciação entre obstrução mecânica e dilatação das vias urinárias sem obstrução é extremamente importante para se determinar o tratamento correto.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a utilidade do estudo renal dinâmico com diurético (ERDD) com L,L-etilenodicisteína marcada com tecnécio-99m ( $EC-^{99m}Tc$ ) em pacientes com resultados indeterminados ou possíveis falso-positivos para obstrução no ERDD com ácido dietilenotriaminopentacético marcado com  $^{99m}Tc$  (DTPA- $^{99m}Tc$ ).

Noventa e dois pacientes foram estudados, sendo 63 do sexo masculino e 29 do sexo feminino, com idades variando de um mês a 74 anos (média 16,6 +/-21,25 anos), num total de 103 rins com padrão cintilográfico indeterminado (20/103) ou possível resultado falso-positivo para obstrução atribuível à função glomerular reduzida ou dilatação acentuada das vias excretoras (83/103) no ERDD com DTPA- $^{99m}Tc$  (<60% de excreção do radiofármaco em 20 minutos – tempo em que 50% do radiofármaco foi excretado pelos rins ( $T_{1/2}$ ) >15 minutos). Os pacientes foram então submetidos a ERDD com  $EC-^{99m}Tc$ , sendo realizadas imagens dinâmicas antes e após a

administração venosa de furosemida e seguindo-se o mesmo protocolo de aquisição de imagens utilizado com DTPA-<sup>99m</sup>Tc. O intervalo de tempo entre os ERDD com DTPA-<sup>99m</sup>Tc e com EC-<sup>99m</sup>Tc variou de 2 a 64 dias. As taxas de excreção aos 20 minutos após a injeção de furosemida foram calculadas para ambos radiofármacos e foram estatisticamente comparadas utilizando-se o teste t pareado.

A porcentagem de excreção após a administração de furosemida foi de 25,3% +/- 18,2% para DTPA-<sup>99m</sup>Tc e de 41,2 +/- 26,1% para EC-<sup>99m</sup>Tc ( $p < 0,0001$ ). Utilizando-se EC-<sup>99m</sup>Tc, obstrução foi excluída em 36 de 103 rins, com excreção >60%. Dez dos 83 rins (12,0%) que apresentavam padrão obstrutivo ao DTPA-<sup>99m</sup>Tc revelaram-se indeterminados no ERDD com EC-<sup>99m</sup>Tc. Houve concordância nos resultados do ERDD com EC-<sup>99m</sup>Tc e com DTPA-<sup>99m</sup>Tc em 54/83 rins com padrão obstrutivo (65,1%) e em 3/20 rins com padrão indeterminado (15,0%).

O estudo com EC-<sup>99m</sup>Tc é mais efetivo que o com DTPA-<sup>99m</sup>Tc na exclusão de obstrução das vias urinárias, apresentando menos resultados falso-positivos e indeterminados. O radiofármaco EC-<sup>99m</sup>Tc pode substituir o DTPA-<sup>99m</sup>Tc na avaliação de pacientes com dilatação do trato urinário.

**ABSTRACT**

The differentiation between mechanic obstruction and dilation without obstruction is critical to determine the correct treatment approach.

The aim of this study was to evaluate the utility of diuretic dynamic renal scintigraphy (DDRS) with  $^{99m}\text{Tc}$ -EC in patients with indeterminate or possible false-positive results for urinary obstruction by  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA DDRS.

A total of ninety-two patients (63 male; mean age  $16.6 \pm 21.25$  years) were studied, with a total of 103 kidneys presenting indeterminate (20/103) or possible false-positive results for obstruction attributable to reduced renal function or severe kidney dilation (83/103) by  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA DDRS (<60% of radiopharmaceutical excreted in 20 minutes - half-time clearance ( $T_{1/2}$ ) >15 minutes).

Patients were reimaged after intravenous injection of  $^{99m}\text{Tc}$ -EC, with dynamic images before and after furosemide administration using the same acquisition parameters applied in the previous  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA study. Time interval between  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA and  $^{99m}\text{Tc}$ -EC renograms was 2 to 64 days. The percentage of excreted material 20 minutes

after furosemide was calculated using both radiopharmaceuticals, and were statistically compared using the paired samples t test.

The excretion after furosemide injection was  $25.3\% \pm 18.2\%$  for  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA and  $41.2 \pm 26.1\%$  for  $^{99m}\text{Tc}$ -EC, with a statistically significant difference between both radiopharmaceuticals ( $p < 0.0001$ ). Using  $^{99m}\text{Tc}$ -EC obstruction was excluded in 36 of 103 kidneys, which excreted  $> 60\%$ . A total of 10 of 83 kidneys (12.0%) with an obstructive pattern by  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA study turned out to be indeterminate by  $^{99m}\text{Tc}$ -EC DDRS. There was an agreement between  $^{99m}\text{Tc}$ -EC and  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA studies in 54 of 83 kidneys with obstructive (65.1%) and in 3 of 20 (15.0%) with indeterminate patterns.

$^{99m}\text{Tc}$ -EC is more effective than  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA for excluding obstruction, presenting less false-positive and indeterminate results.  $^{99m}\text{Tc}$ -EC can substitute  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA to evaluate patients with urinary tract dilation.

## 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 (1). Entretanto, os primeiros estudos clínicos iniciaram-se em 1956 após os trabalhos de KADE et al. *apud* Blafox (1) e KIMBELL *apud* Blafox (1), com a introdução do renograma radioisotópico.

Os estudos com radionuclídeos em urologia e nefrologia têm como uma das principais utilidades a avaliação da função renal, que é uma informação não muito facilmente obtida com outras modalidades diagnósticas (2). São, sem dúvida, os métodos de imagem mais adequados para a estimativa da função renal, adicionando informações funcionais aos estudos anatômicos, como a ultrassonografia e os métodos radiológicos.

Harper et al. *apud* Arnold et al. (3) (1962) foram os primeiros a utilizarem o tecnécio-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) 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  $^{99m}\text{Tc}$  tem sido incorporado em vários fármacos para diferentes finalidades.

A obstrução urinária é uma importante causa de disfunção renal. A diferenciação entre obstrução mecânica e dilatação sem obstrução é de extrema importância na determinação do tratamento mais adequado (4). Nessa doença, a avaliação anatômica dos rins pode ser

realizada por vários exames radiológicos. Entretanto, para a determinação da função diferencial de cada unidade renal e para a pesquisa de obstrução das vias urinárias, o exame não-invasivo de escolha é a cintilografia renal, que pode utilizar vários radiofármacos.

O principal método diagnóstico para essa diferenciação é o estudo renal dinâmico com diurético (ERDD), que possibilita a medida da função renal e a localização da obstrução do trato urinário superior (5).

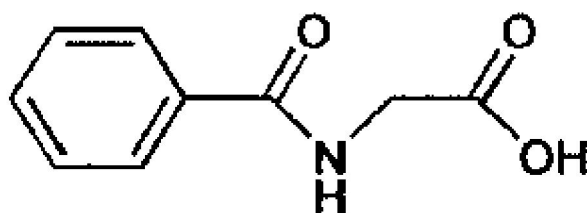
## 1.2 Radiofármacos renais

Vários radiofármacos podem ser utilizados no ERDD, incluindo traçadores de filtração glomerular (ácido dietilenotriaminopentacético marcado com tecnécio-99mTc – DTPA-<sup>99m</sup>Tc) e de secreção tubular (ácido orto-iodo-hipúrico marcado com iodo-131 ou iodo-123 – OIH-<sup>131</sup>I/<sup>123</sup>I; mercaptoacetiltriglicina marcada com tecnécio-99m – MAG<sub>3</sub>-<sup>99m</sup>Tc; e L,L-etilenodicisteína marcada com tecnécio-99m – EC-<sup>99m</sup>Tc).

O radiofármaco ideal para a medida do fluxo plasmático renal deveria ser completamente extraído pelos rins após a primeira passagem pelas artérias renais. Somente o ácido para-amino-hipúrico (PAH) apresenta extração renal quase completa, porém a medida do fluxo plasmático renal efetivo (FPRE) com este radiofármaco é demorada e complexa, além do fato de ele não permitir a realização de imagens clínicas (6).

### 1.2.1 Ácido orto-iodo-hipúrico

Tubis et al. *apud* Fine (7) desenvolveram o OIH (figura 1), um análogo do PAH que permite tanto a medida do FPRE como a realização de imagens.



**Figura 1** – Estrutura do OIH (6).

O OIH-<sup>131</sup>I é considerado o radiofármaco tubular de referência (8, 9), especialmente em pacientes com decréscimo de função renal, pois seu alto *clearance* plasmático permite a medida do fluxo plasmático renal efetivo, com alta extração plasmática, e a aquisição de imagens (10). Entretanto, há limitações ao seu uso na rotina clínica.

Embora o OIH-<sup>131</sup>I proporcione uma boa aproximação do valor do fluxo plasmático renal, suas características físicas desfavoráveis (emissão de fótons de 364 keV pelo iodeto-<sup>131</sup>I, meia-vida longa de

aproximadamente de oito dias e a emissão de partículas beta) levam a uma maior exposição do paciente à radiação (6,11).

O OIH marcado com iodeto- $^{123}\text{I}$  (OIH- $^{123}\text{I}$ ) foi posteriormente desenvolvido, resultando em características físicas mais favoráveis, imagens de melhor qualidade e menores taxas de radiação ao paciente, porém também não foi incorporado à rotina pela baixa disponibilidade, alto custo de produção, meia-vida curta e dificuldades na síntese (6,11).

### **1.2.2 Radiofármacos ligados ao tecnécio-99m**

A busca de um radiofármaco renal ideal sempre foi almejada na Medicina Nuclear, desde seu início. Como o tecnécio-99m apresenta características físicas favoráveis, como a emissão de fótons de baixa energia (140 keV), baixa meia-vida física (6 horas), baixo custo e disponibilidade, a maior parte das pesquisas voltaram-se para o desenvolvimento de um fármaco baseado nesse radioisótopo (6).

O tecnécio-99m forma geralmente complexos estáveis com ligantes que contêm grupos funcionais como ácido carboxílico (-COOH), hidroxila (-OH), amino (-NH<sub>2</sub>) e mercaptan (-SH). Fritzberg et al. desenvolveram a classe dos mercaptídeos triamidos (N<sub>3</sub>S), que são agentes quelantes do complexo do tecnécio-99m (12).

### 1.2.2.1 Mercaptoacetiltriglicina-<sup>99m</sup>Tc

O ligante N<sub>3</sub>S mais conhecido é a mercaptoacetiltriglicina, que ligada ao tecnécio-99m resulta no MAG<sub>3</sub>-<sup>99m</sup>Tc, que é um dos radiofármacos mais utilizados na avaliação do transplante renal, necrose tubular e da função renal em Medicina Nuclear. O MAG<sub>3</sub>-<sup>99m</sup>Tc foi desenvolvido para substituir o OIH-<sup>123</sup>I, apresentando propriedades farmacocinéticas e renograma similares (12). Entretanto, não é o radiofármaco ideal para substituir o OIH devido à alta ligação com proteínas plasmáticas (60% a 80%), com apenas 60% a 65% do valor do *clearance* do OIH em humanos, tornando imprecisa a determinação do FPRE. Outro inconveniente na preparação do kit de MAG<sub>3</sub>-<sup>99m</sup>Tc é a necessidade de aquecer por 10 minutos a 100° C (6). Talvez, a principal limitação do MAG<sub>3</sub>-<sup>99m</sup>Tc seja seu alto custo (8), o que pode inviabilizar o seu uso na prática clínica em muitos países.

### 1.2.2.2 DTPA-<sup>99m</sup>Tc

O radiofármaco mais utilizado em vários países para o ERDD é o DTPA-<sup>99m</sup>Tc, principalmente pelas facilidades no preparo do kit, disponibilidade e baixo custo. O DTPA-<sup>99m</sup>Tc foi introduzido na Medicina Nuclear em 1970 (13), quando se descobriu que agentes quelantes usados na intoxicação por metais tóxicos são eliminados por filtração glomerular, sem sofrer qualquer alteração metabólica. É um radiofármaco factível para a medida da filtração glomerular (14), porém apresenta várias limitações, como a variabilidade na ligação proteica (15,16,17). Fornece valores de filtração glomerular ligeiramente

inferiores aos da inulina, porém suas vantagens são o baixo custo, simplicidade na preparação do kit, disponibilidade e boa reprodutibilidade do *clearance*, independentemente da técnica usada (14).

O DTPA-<sup>99m</sup>Tc é disponível em kits comerciais, resultando da adição de pertecnetato-<sup>99m</sup>Tc ao liofilizado de DTPA, na presença de cloreto estanoso (16,17). Apresenta dupla carga negativa, sendo que a razão estanho/tecnécio é importante para uma biodistribuição ideal, pureza radioquímica (17) e estabilidade (14).

Após a injeção venosa, o DTPA-<sup>99m</sup>Tc se distribui pelo fluido extra-celular, sendo necessárias uma a duas horas para que entre em todos os compartimentos extra-celulares e atinja o equilíbrio, com algum atraso na presença de edema (18). Não consegue entrar na célula [Ikeda et al. *apud* Muller-Suur e Pringent (14)] devido à sua carga negativa e à insolubilidade lipídica [Kempi e Persson *apud* Muller-Suur e Pringent (14)], podendo apresentar ligação proteica variável de até 10%, dependendo do kit utilizado (16,17). A porção de DTPA-<sup>99m</sup>Tc não ligada a proteínas é retirada da circulação quase exclusivamente por filtração glomerular, havendo somente pequena parte nos tecidos após 24 horas [Chervu e Blaufox *apud* Muller-Suur e Pringent (14)]. Não apresenta reabsorção tubular ou secreção, conforme foi demonstrado por experimentos de micropunção *in vivo* e de microperfusão em ratos (19).

O DTPA-<sup>99m</sup>Tc apresenta excelente correlação linear com outros traçadores de filtração glomerular, incluindo inulina, iotalamato-<sup>125</sup>I e etileno-diamino-tetra-acetato ligado ao cromo-51 (EDTA-<sup>51</sup>Cr), tanto em animais quanto humanos (15,20,21,22). Entretanto, a variável

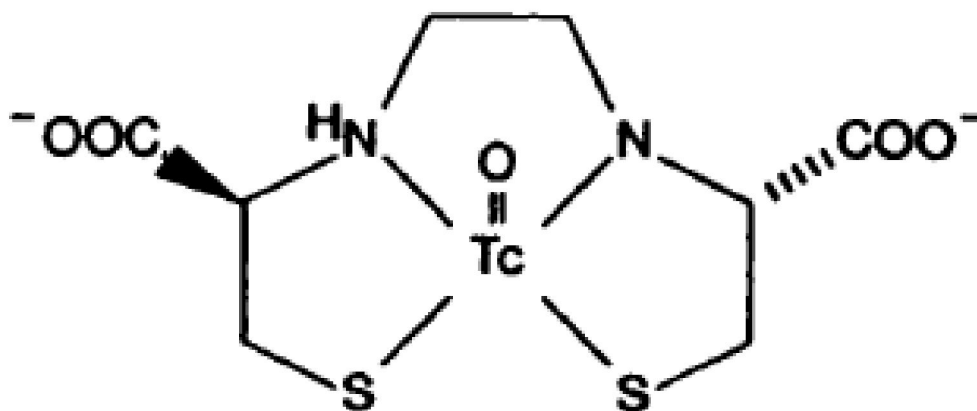
ligação a proteínas plasmáticas pode resultar em erros no cálculo da filtração glomerular (14).

Como o DTPA-<sup>99m</sup>Tc sofre apenas filtração glomerular, que é mais lenta que a secreção tubular, há baixa relação alvo-irradiação de fundo em pacientes com decréscimo de função renal, levando a dificuldades no processamento das imagens e na geração das curvas e a respostas mais lentas ao diurético. Assim, se o paciente apresentar déficit de função renal, a interpretação do ERDD com DTPA-<sup>99m</sup>Tc torna-se menos confiável e acurada, quando comparada aos ERDD com OIH-<sup>123</sup>I ou MAG<sub>3</sub>-<sup>99m</sup>Tc, resultando em imagens de qualidade inferior (14,23).

O principal problema prático na utilização do DTPA-<sup>99m</sup>Tc são as altas taxas de resultados indeterminados ou falso-positivos para obstrução, atribuíveis à função renal reduzida ou acentuada dilatação das vias urinárias (23).

#### **1.2.2.3. EC-<sup>99m</sup>Tc**

A molécula L,L-etilenodicisteína (L,L-EC) foi primeiro sintetizada por Blondeau et al. em 1967 (24), porém somente nos anos noventa é que foi desenvolvido o complexo com o tecnécio-99m (EC-<sup>99m</sup>Tc, figura 2).



**Figura 2** – Estrutura da molécula EC-<sup>99m</sup>Tc (9).

O radiofármaco EC-<sup>99m</sup>Tc pertence à família diaminoditiol (DADT, N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>) de agentes quelantes que contêm dois grupos funcionais de aminas e dois de tiol. Os compostos DADT têm demonstrado a formação de complexos muito estáveis com o núcleo pentóxido de tecnécio [Tc(V)O] através da ligação dos dois átomos tiosulfúricos e dos dois de nitrogênio amina. A maioria dos ligantes DADT pode facilmente ligar-se ao tecnécio-99m a um pH fisiológico (6,9).

Em 1990, Verbruggen et al. *apud* Moran (6) perceberam que o metabólito polar EC-<sup>99m</sup>Tc do radiofármaco cerebral L,L-etilenodicisteína dietilester marcado com tecnécio-99m (ECD-<sup>99m</sup>Tc) era rápida e eficientemente excretado na urina de ratos, criando a idéia de se tornar um possível radiofármaco renal. Considerou-se que a formação do diácido EC-<sup>99m</sup>Tc resulta da de-esterificação do L,L-ECD-<sup>99m</sup>Tc.

Outros autores também relataram que a injeção intravenosa de L,L-ECD-<sup>99m</sup>Tc em humanos leva à excreção urinária significativa do radiofármaco devido à formação *in vivo* de metabólitos de-esterificados mais polares, incluindo o diácido (25,26).

Quanto às condições de reação que resultam na mais alta produção de EC-<sup>99m</sup>Tc, notou-se que a um pH 7.0 somente se obtém 50% da radioatividade na forma desejada, enquanto que a um pH da solução de 10 a 12, a taxa de marcação sobe para 97% a 99%. A causa das baixas taxas de marcação a um pH abaixo de 10 é devida à protonação dos nitrogênios amina, havendo uma competição dos prótons com o tecnécio na ligação aos átomos de nitrogênio. Conforme há um aumento no pH, os nitrogênios amina são desprotonados, permitindo o complexo com o tecnécio-99m. Uma vez que os complexos de EC-<sup>99m</sup>Tc são formados a um pH alto, o pH da solução pode ser ajustado a 7.4 sem que ocorra a dissociação do tecnécio-99m da etilenodicitrateína. Após a neutralização, o EC-<sup>99m</sup>Tc pode ser estocado a temperatura ambiente por até 8 horas, sem qualquer degradação detectável pela análise de cromatografia líquida de alta eficiência (9).

Submetendo a solução a um pH superior a 12, o complexo se forma rapidamente, com taxas de 99% de eficiência em 2 minutos. Outros fatores otimizados por Verbruggen et al. (9) incluem a quantidade de etilenodicitrateína e de cloreto estânico (1 mg e 10 µg, respectivamente) para eficiência radioquímica maior que 99%.

Várias espécies animais foram estudadas com EC-<sup>99m</sup>Tc. Estudos iniciais em ratos revelaram que o EC-<sup>99m</sup>Tc apresenta excreção urinária ligeiramente superior aos 10 e 30 minutos após a

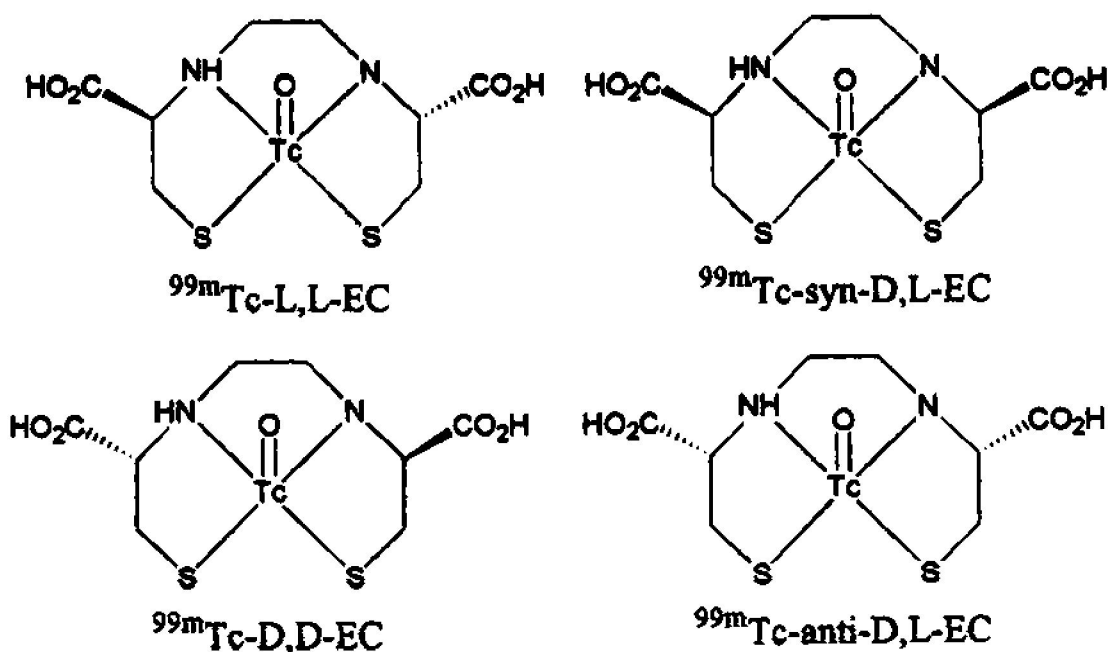
injeção em relação ao  $\text{MAG}_3\text{-}^{99\text{m}}\text{Tc}$  e que seu *clearance* urinário é o que mais se aproxima do valor apresentado pelo  $\text{OIH-}^{131}\text{I}$  (9). As captações intestinal e hepática do  $\text{EC-}^{99\text{m}}\text{Tc}$  foram significativamente menores que os valores apresentados pelo  $\text{MAG}_3\text{-}^{99\text{m}}\text{Tc}$  ( $1,86 \pm 0,19\%$  versus  $3,40 \pm 1,49\%$  e  $1,35 \pm 0,17\%$  versus  $2,07 \pm 0,94\%$  da dose injetada, respectivamente), porém não significativamente diferentes dos valores apresentados pelo  $\text{OIH}$  (9).

Estudos foram realizados para se avaliar se o  $\text{EC-}^{99\text{m}}\text{Tc}$  é primariamente excretado por transporte tubular ativo, determinando-se o *clearance* em ratos após a administração de 25 mg/kg de probenecida 10 minutos antes da administração de  $\text{EC-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ . A probenecida é transportada pelos túbulos renais e é usada em ensaios de inibição competitiva. Em animais tratados com probenecida, houve uma redução de 25% na excreção urinária de  $\text{EC-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ , variando de  $78,71 \pm 2,53\%$  a  $53,11 \pm 2,16\%$  da dose injetada. Em função do decréscimo de excreção urinária, a excreção hepatobiliar aumentou ( $1,86 \pm 0,19\%$  versus  $4,11 \pm 0,58\%$  da dose injetada) e o *clearance* sanguíneo reduziu ( $1,97 \pm 0,24\%$  versus  $6,79 \pm 0,48\%$  da dose injetada). Esses resultados indicam que o  $\text{EC-}^{99\text{m}}\text{Tc}$  é provavelmente transportado pelas mesmas proteínas carreadoras responsáveis pela excreção do ânion hipurato (9).

Os agentes tubulares renais  $\text{MAG}_3\text{-}^{99\text{m}}\text{Tc}$  e o N,N'-bis-(mercaptoacetil)-2,3-diaminopropanoato ligado ao tecnécio-99m ( $\text{CO}_2\text{DADS-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) contêm um componente de carbonil-glicina ( $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ), que se acredita ser essencial para o reconhecimento desses compostos pelos receptores de proteínas do sistema de transporte tubular [Despopoulos *apud* Verbruggen (9)], mimetizando a

cadeia lateral do OIH, o que permite que esses compostos sejam secretados pelos túbulos. Entretanto, observa-se que EC-<sup>99m</sup>Tc não contém a carbonil-glicina, mas sim duas seqüências glicina-oxotecnécio (TcO-NH-CH<sub>2</sub>-COOH), que também parecem mimetizar a cadeia lateral do hippuran. Concluiu-se, assim, que a presença de um carboxilato livre é um dos requisitos necessários para que haja reconhecimento do complexo pelo receptor de transporte. Além disso, o carboxilato deve estar do mesmo lado da molécula (*syn*) em relação ao grupo oxo do núcleo oxotecnécio. O MAG<sub>3</sub>-<sup>99m</sup>Tc apresenta um grupo carboxilato terminal que pode livremente rodar, permitindo que o carboxilato assuma uma orientação *syn* em relação ao grupo oxo, enquanto que no CO<sub>2</sub>DADS-<sup>99m</sup>Tc podem existir tanto o carboxilato com configuração *syn* ou *anti*, embora somente a primeira seja reconhecida pelos receptores de transporte tubular (27).

A molécula EC apresenta dois centros opticamente ativos, ou seja, quatro diferentes estereoisômeros possíveis (L,L-EC; D,D-EC; *syn*-D,L-EC; e *anti*-D,L-EC, figura 3). Ambos isômeros L,L-EC e D,D-EC contêm um carboxilato em posição *syn* em relação ao grupo oxo, enquanto que o isômero *syn*-D,L-EC contém dois carboxilatos nessa posição em relação ao grupo oxo e o isômero *anti*-D,L-EC não apresenta nenhum carboxilato nessa condição (6).



**Figura 3** – Os quatro isômeros da molécula de EC (9).

Taylor et al. (28) analisaram o *clearance* em ratos dos isômeros  $\text{L,L-}^{99m}\text{Tc}$ ,  $\text{D,D-EC-}^{99m}\text{Tc}$  e  $\text{syn-D,L-EC-}^{99m}\text{Tc}$ , observando que o isômero D,D- apresentou os maiores índices, seguido dos isômeros *syn*-D, e do L,L-. Ambos isômeros L,L- e D,D- apresentaram ligação proteica plasmática semelhante (66% e 64%, respectivamente), enquanto que a ligação proteica do isômero *syn*-D,L foi de 74%. O *clearance* do isômero D,D- em relação ao OIH foi de 108%, o que é significativamente maior que o *clearance* dos isômeros L,L- e D,L- (60% e 67%, respectivamente). Possível explicação para as diferenças nos *clearances* pode ser a maior retenção de atividade nos rins após 22 minutos de injeção tanto para o L,L- como para o *syn*-D,L- (24,4% e

19,3% da dose injetada, respectivamente), contra 5,4% da dose injetada do isômero D,D-.

Ozker et al. (29) foram os únicos a relatar um *clearance* urinário de EC-<sup>99m</sup>Tc em comparação ao de MAG<sub>3</sub>-<sup>99m</sup>Tc. Os autores estudaram coelhos e encontraram que o *clearance* de EC-<sup>99m</sup>Tc foi de 81% do *clearance* de OIH e o de MAG<sub>3</sub>-<sup>99m</sup>Tc foi de 93%. Entretanto, o valor do *clearance* de MAG<sub>3</sub>-<sup>99m</sup>Tc é significativamente maior que o geralmente reportado, enquanto que o valor do *clearance* de EC-<sup>99m</sup>Tc é semelhante ao que foi encontrado em outras espécies. A ligação proteica plasmática do EC-<sup>99m</sup>Tc foi a mesma do OIH (51%), sendo significativamente menor que a do MAG<sub>3</sub>-<sup>99m</sup>Tc (75%).

Considerando-se o tempo para atingir a máxima atividade renal (Tmax) e o tempo do máximo a 50% do pico (Tmax/2) em babuínos com EC-<sup>99m</sup>Tc e MAG<sub>3</sub>-<sup>99m</sup>Tc, os valores foram semelhantes para os dois índices (2,0 minutos versus 2,5 minutos e 1,7 minutos versus 2,2 minutos, respectivamente). Entretanto, a ligação a proteínas plasmáticas foi significativamente menor para o EC-<sup>99m</sup>Tc (28% versus 92%), resultando em um maior volume de distribuição desse radiofármaco (1964 ml versus 789 ml), em comparação com o MAG<sub>3</sub>-<sup>99m</sup>Tc. Assim, houve um maior *clearance* de EC-<sup>99m</sup>Tc em comparação com o MAG<sub>3</sub>-<sup>99m</sup>Tc (541 versus 320 ml/minuto/1,73 m<sup>3</sup>). Comparando-se com o padrão-ouro OIH, o *clearance* de EC-<sup>99m</sup>Tc foi de 75,4% do *clearance* de OIH medido nos mesmos animais, valor significativamente maior que os 51,7% do *clearance* de MAG<sub>3</sub>-<sup>99m</sup>Tc relativo ao OIH [Verbruggen et al. *apud* Moran (6)]. Estudos em voluntários comparando-se os radiofármacos EC-<sup>99m</sup>Tc e MAG<sub>3</sub>-<sup>99m</sup>Tc mostraram que não há diferenças significativas nos renogramas de

ambos (30). As maiores diferenças observadas foram quanto às taxas de ligação proteica, sendo o EC-<sup>99m</sup>Tc significativamente menor que a do MAG<sub>3</sub>-<sup>99m</sup>Tc ( $31 \pm 6,8\%$  versus  $88 \pm 5,2\%$ ) e aproximadamente metade do valor do OIH ( $68 \pm 3,4\%$ ). Com isso, observou-se quase o dobro do volume de distribuição do EC-<sup>99m</sup>Tc em comparação com o volume de MAG<sub>3</sub>-<sup>99m</sup>Tc ( $8194 \pm 2742$  ml, versus  $4305 \pm 559$  ml, respectivamente), com maior *clearance* do primeiro ( $473,4 \pm 21,8$  versus  $382,9 \pm 17,1$  ml/minuto/ $1,73 \text{ m}^2$ , respectivamente), mas somente 75% do *clearance* de OIH. O *clearance* plasmático do EC-<sup>99m</sup>Tc nos primeiros 2 minutos foi aproximadamente 1,5 vezes maior que o *clearance* plasmático de MAG<sub>3</sub>-<sup>99m</sup>Tc e foi semelhante ao *clearance* do OIH. O *clearance* plasmático dos 35 aos 60 minutos de EC-<sup>99m</sup>Tc e de MAG<sub>3</sub>-<sup>99m</sup>Tc não foram significativamente diferentes. O alto *clearance* plasmático de EC-<sup>99m</sup>Tc nos primeiros minutos pode ser parcialmente explicado pela maior taxa de filtração glomerular devido à baixa ligação proteica (30).

Comparando-se três isômeros da molécula EC em voluntários normais (L,L-EC-<sup>99m</sup>Tc, D,D-EC-<sup>99m</sup>Tc e *syn*-D,L-EC-<sup>99m</sup>Tc), observaram-se renogramas semelhantes (28). Considerando-se a ligação proteica, o isômero D,D- apresentou a menor taxa (28%), enquanto que o isômero *syn*-D,L revelou 72% de ligação proteica, valor mais próximo ao do MAG<sub>3</sub>-<sup>99m</sup>Tc e do OIH. O isômero L,L- apresentou taxa também significativamente menor que do MAG<sub>3</sub>-<sup>99m</sup>Tc e do OIH (47%). Como as mais altas taxas de *clearance* resultam de uma menor ligação proteica, o maior *clearance* observado foi com o isômero D,D- (82% do *clearance* de OIH), seguido do isômero L,L-

(70% do *clearance* de OIH *clearance*) e do *syn*-D,L- (40% do *clearance* de OIH) (30).

Comparando-se o EC-<sup>99m</sup>Tc com os radiofármacos MAG<sub>3</sub>-<sup>99m</sup>Tc e OIH-<sup>123</sup>I em voluntários normais, os renogramas foram semelhantes, inclusive em crianças (31,32). O EC-<sup>99m</sup>Tc apresenta peso molecular semelhante ao do OIH (8,9).

Não houve relatos de reações adversas em quaisquer dos voluntários normais estudados após a injeção venosa de EC-<sup>99m</sup>Tc (6).

#### 1.2.2.3.1 Uso clínico do EC-<sup>99m</sup>Tc

Avaliando-se o comportamento do EC-<sup>99m</sup>Tc em pacientes com doenças renais e comparando-se a outros radiofármacos como o OIH-<sup>123</sup>I e o MAG<sub>3</sub>-<sup>99m</sup>Tc, não se observaram diferenças significativas nos renogramas desses traçadores, exceto um maior acúmulo hepático de MAG<sub>3</sub>-<sup>99m</sup>Tc em relação aos outros dois (31).

O EC-<sup>99m</sup>Tc apresenta ainda boa concordância com os achados clínicos em diversas doenças renais, como nefropatia obstrutiva, suspeita de hipertensão renovascular e falência renal aguda (33).

Kibar et al. (32) avaliaram a utilidade do EC-<sup>99m</sup>Tc em 27 crianças com várias doenças renais, incluindo infecção do trato urinário, estenose da junção pieloureteral, refluxo vésico-ureteral, agenesia renal, nefrolitíase e bexiga neurogênica, comparando também com MAG<sub>3</sub>-<sup>99m</sup>Tc. As imagens de ambos os radiofármacos foram semelhantes, embora o delineamento dos rins foi melhor com EC-<sup>99m</sup>Tc devido à menor radiação de fundo. Além disso, os autores acreditam que em pacientes com insuficiência renal crônica, mesmo

com baixas taxas de filtração glomerular, o EC-<sup>99m</sup>Tc fornece imagens de melhor qualidade, devendo ser considerado o radiofármaco de escolha.

Outra aplicação interessante do EC-<sup>99m</sup>Tc é na avaliação do transplante renal, já que sua marcação de alta eficiência e à temperatura ambiente favorece o seu rápido preparo nos casos em que há certa urgência em realizar o exame. Assim, nesses casos, ele se torna uma alternativa promissora para substituir o OIH-<sup>123</sup>I ou o MAG<sub>3</sub>-<sup>99m</sup>Tc. A avaliação de rins transplantados, mesmo nos casos com função renal instável por transplante recente ou com complicações pós-transplante, pode ser feita com vantagens utilizando-se o EC-<sup>99m</sup>Tc, já que as imagens mesmo em pacientes com déficit de função renal apresentam melhor qualidade em comparação com MAG<sub>3</sub>-<sup>99m</sup>Tc, sem radioatividade significativa intestinal ou na vesícula biliar e mínima atividade hepática (34).

O EC-<sup>99m</sup>Tc tem sido usado como substituto ao DTPA-<sup>99m</sup>Tc (35), com resultados aparentemente mais acurados. Poucos estudos avaliaram a utilidade do EC-<sup>99m</sup>Tc na doença obstrutiva urinária (5,31), porém com resultados promissores, incluindo as mesmas características favoráveis encontradas no MAG<sub>3</sub>-<sup>99m</sup>Tc, como imagens de alta qualidade e baixa taxa de radiação ao paciente (31).

Entretanto, não está claro se existe vantagem clínica real na utilização do EC-<sup>99m</sup>Tc ao invés do DTPA-<sup>99m</sup>Tc na doença obstrutiva renal, especialmente em pacientes com função renal reduzida ou acentuada dilatação das vias excretoras urinárias, nos quais há alta probabilidade de se obter resultados indeterminados ou falso-positivos para obstrução.

## **2.0 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Comparar a excreção de EC-<sup>99m</sup>Tc e de DTPA-<sup>99m</sup>Tc após a injeção venosa de furosemida, utilizando-se exatamente o mesmo protocolo de imagens em pacientes com padrão indeterminado ou possível estudo falso-positivo para obstrução, atribuível à redução da função renal ou dilatação acentuada das vias excretoras.

### **2.2 Objetivos específicos**

1 – Comparar a porcentagem excretada de EC-<sup>99m</sup>Tc com a de DTPA-<sup>99m</sup>Tc após a injeção venosa de furosemida nesses pacientes com suspeita de obstrução das vias urinárias.

2 – Verificar a capacidade da cintilografia renal com EC-<sup>99m</sup>Tc em excluir obstrução nesses pacientes.

### 3. PACIENTES E MÉTODOS

#### 3.1 Pacientes

Foram estudados 92 pacientes, sendo 29 do sexo feminino e 63 do sexo masculino, com idades variando de um mês a 74 anos (média 16,6  $\pm$  21,25 anos). Os pacientes foram selecionados daqueles encaminhados ao Serviço de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) no período de 2007 a 2009 para a realização de estudo renal dinâmico com diurético com DTPA-<sup>99m</sup>Tc. Somente foram incluídos pacientes que apresentassem padrões cintilográficos indeterminado ou possível falso-positivo para obstrução no ERDD com DTPA-<sup>99m</sup>Tc, atribuíveis à redução da função renal ou dilatação acentuada das vias excretoras, resultando em 92 pacientes, com um total de 103 rins avaliados. 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 246/2007 (ANEXO).

Nenhum paciente com ERDD com DTPA-<sup>99m</sup>Tc com resultado não-obstrutivo foi selecionado para o estudo.

Os pacientes escolhidos foram então submetidos a ERDD com EC-<sup>99m</sup>Tc em intervalo de 2 a 64 dias (mediana de 15,5 dias) entre os dois exames, seguindo exatamente o mesmo protocolo de aquisição de imagens nos dois momentos. Nenhum paciente foi submetido a qualquer intervenção cirúrgica entre os dois exames.

### 3.2 Aspectos éticos e formulário de consentimento

Uma cópia dos formulários de consentimento pós-informação para realização da cintilografia renal com EC- $^{99m}\text{Tc}$  (ANEXO) foi assinada por cada um dos participantes do projeto.

### 3.3 ERDD com DTPA- $^{99m}\text{Tc}$

#### 3.3.1 Preparo do radiofármaco

O conjunto de reagente liofilizado para preparar DTPA- $^{99m}\text{Tc}$  foi reconstituído de acordo com as instruções do fabricante “Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares” (IPEN), São Paulo, Brasil. O pertecnetato de sódio- $^{99m}\text{Tc}$  utilizado na marcação do DTPA foi obtido de geradores de molibdênio-99/tecnécio-99m [ $^{99}\text{Mo}$ - $^{99m}\text{Tc}$ ], produzidos também pelo IPEN.

O frasco de reação contém uma mistura liofilizada de 10 mg de DTPA e 1,0 mg de cloreto estanoso diidratado e 2,0 mg de ácido paraminobenzóico (PABA). A marcação com tecnécio-99m foi realizada adicionando-se uma atividade máxima de 3.700 MBq (100 mCi) de pertecnetato de sódio- $^{99m}\text{Tc}$  diluído até o volume de 3 ml com solução fisiológica, ao frasco de reação. O mesmo foi agitado suavemente por 10 segundos para dissolução completa do liofilizado e invertido várias vezes por 10 segundos e deixado à temperatura ambiente por 15 minutos para a completa reação. O preparado final foi injetado após os 15 minutos de sua preparação.

As seringas com as doses de DTPA-<sup>99m</sup>Tc foram medidas em um calibrador de dose (Capintec CRC-15R, Ramsey, New Jersey, EUA – figura 4), sendo que as doses variaram de 37,0 a 370,0 MBq (1,0 a 10 mCi), sendo a dose média de  $181,1 \pm 141,3$  MBq ( $5,8 \pm 3,1$  mCi).



**Figura 4** - Calibrador de dose Capintec CRC-15R.

A dose recomendada para adultos é de 370 MBq (10 mCi) de DTPA-<sup>99m</sup>Tc e 4,2 MBq/kg (0,12 mCi/kg) para crianças (36,37<sup>1</sup>).

### 3.3.2 Preparo para o exame

Os pacientes foram orientados a realizarem hidratação oral com 500 ml de água 1 hora antes do início do exame, exceto crianças abaixo de um ano, que foram hidratadas por via venosa (10–15 ml/kg de cloreto de sódio a 0,9%, NaCl 0,9%) por trinta minutos antes da administração do radiofármaco (38). Todos os pacientes foram

---

<sup>1</sup> [http://interactive.snm.org/docs/pg\\_ch16\\_0403.pdf](http://interactive.snm.org/docs/pg_ch16_0403.pdf)

orientados a realizar a micção imediatamente antes do início do exame.

### 3.3.3 Protocolo de Aquisição da Cintilografia Renal com DTPA-<sup>99m</sup>Tc

O ERDD com DTPA-<sup>99m</sup>Tc foi realizado em câmaras de cintilação de uma cabeça (SP4-HR Elscint-General Electric, Haifa, Israel) ou de duas cabeças (HELIX Elscint-General Electric, Haifa, Israel), equipadas com colimadores de baixa energia *all purpose* (LEAP).

Foram adquiridas imagens dinâmicas com profundidade do *pixel* de 16 *bits* (2 *bytes*) por 25 minutos dos pacientes na posição supina, na projeção posterior do abdomen, utilizando-se matriz 64 x 64, com *zoom* variável dependendo do tamanho do paciente (sem *zoom* até *zoom* de 3 vezes). As imagens iniciaram-se imediatamente após a administração venosa em *bolus* do radiofármaco e consistiam de duas fases de aquisições dinâmicas, a primeira obtendo-se uma imagem a cada 2 segundos por 80 segundos (fase de fluxo sanguíneo) e a segunda com uma imagem a cada 15 segundos por 25 minutos (fase funcional). Imagens estáticas na mesma projeção e com o mesmo *zoom*, antes e após a micção, foram também adquiridas com o objetivo de quantificar a excreção do radiofármaco. A aquisição dessas imagens estáticas foi feita pelo mesmo tempo, determinado de tal forma que o *pixel* de máxima contagem na aquisição apresente valor menor ou igual a 255 contagens, sendo o tempo máximo de 60 segundos. Após a micção, foi administrado por via venosa o diurético furosemida (1mg/kg, dose máxima de 20mg) (36), e novas imagens

dinâmicas na mesma projeção e com os mesmos parâmetros de aquisição das primeiras imagens dinâmicas foram adquiridas por 20 minutos. Novas imagens estáticas na mesma projeção e também com os mesmos parâmetros de aquisição das primeiras imagens estáticas, antes e após a micção, foram também adquiridas com o objetivo de quantificar a excreção do radiofármaco após a administração do diurético. Ao término das primeiras imagens dinâmicas, foi também adquirida imagem estática na projeção anterior da cabeça e região cervical por 60 segundos com *zoom* variável dependendo do tamanho do paciente (sem *zoom* até *zoom* de 3 vezes), com o objetivo de descartar eventual desmarcação dos kits, representada pela presença de pertecnetato- $^{99m}\text{Tc}$  livre.

Não foi realizado cateterismo vesical de rotina, sendo este somente indicado em crianças não-colaborativas. Todos os pacientes não-cateterizados foram orientados novamente a realizar a micção após as imagens dinâmicas, pois a presença de bexiga repleta pode gerar aumento de pressão retrógrada sobre os ureteres, ocasionando resultados falso-positivos para obstrução. Por essa razão, considerou-se mais adequado o cálculo da porcentagem de urina radioativa excretada após a administração do diurético e da micção, ao invés do cálculo a partir das curvas de eliminação do tempo em que 50% do radiofármaco foram excretados ( $T_{1/2}$ ).

### 3.3.4 Processamento das imagens

Áreas de interesse (AIs) foram traçadas ao redor de cada rim e da aorta nas imagens dinâmicas da fase de fluxo, obtendo-se curvas

de tempo-atividade, representando as contagens radioativas do fluxo sanguíneo para cada rim *versus* o tempo em segundos.

As imagens dinâmicas da fase funcional foram agrupadas a cada dois minutos e Als foram desenhadas ao redor de cada rim e dos sistemas coletores na imagem de dois a três minutos. A subtração da radiação de fundo (RF) foi realizada utilizando-se Als automaticamente definidas ao redor do perímetro externo da AI de cada rim. Os dados obtidos permitiram a quantificação da função glomerular relativa e a obtenção do renograma (curvas de tempo-atividade para cada rim, representando as contagens radioativas em cada rim *versus* o tempo em segundos).

A porcentagem de excreção de DTPA-<sup>99m</sup>Tc pelos rins foi calculada traçando-se Als ao redor das pelves renais, sistemas coletores e ureteres (estes últimos somente quando apresentavam retenção do radiofármaco) nas primeiras imagens estáticas antes da micção e nas imagens estáticas após a micção e administração do diurético.

Curvas de tempo-atividade após a administração do diurético (contagens radioativas das vias excretoras de cada rim *versus* o tempo em segundos) foram também obtidas traçando-se Als ao redor das pelves renais, sistemas coletores e ureteres (estes últimos somente quando apresentavam retenção do radiofármaco) nas imagens dinâmicas obtidas por 20 minutos após a administração de furosemida.

### 3.3.5 Análises Qualitativa e Semiquantitativa

Cento e três rins foram avaliados em 92 pacientes. A análise qualitativa visual foi feita avaliando-se o fluxo sanguíneo renal e a captação, concentração e excreção do radiofármaco pelos rins.

A fase de fluxo sanguíneo foi analisada qualitativamente utilizando-se a aorta abdominal como referência. O fluxo sanguíneo foi considerado normal quando, dentro de seis segundos do pico de radioatividade na aorta, o pico de radioatividade no rim era maior que o pico da radioatividade na aorta. A classificação do fluxo sanguíneo como deprimido em grau discreto, moderado ou acentuado foi feita também pela análise visual.

A interpretação da fase funcional também foi realizada qualitativamente, avaliando-se as imagens e as curvas do renograma. A análise incluiu a fase de acúmulo, na qual a extração do radiofármaco da corrente sanguínea foi avaliada nos primeiros três minutos; a fase de concentração, quando a capacidade de concentrar a urina (reabsorção de água) foi avaliada; e a fase de excreção, avaliando-se o trânsito do radiofármaco pelo sistema pielocalicinal e ureteres até a bexiga.

A classificação da função glomerular como normal, discreta, moderada ou acentuadamente deprimida foi feita de acordo com o grau de redução do acúmulo e concentração, também por análise visual.

A avaliação da porcentagem de DTPA-<sup>99m</sup>Tc excretado foi adaptada do método do  $T_{1/2}$  (7). O ERDD foi considerado obstrutivo se a excreção fosse abaixo de 50% aos 20 minutos, correspondendo a

um  $T_{1/2}$  acima de 20 minutos; não-obstrutivo quando a excreção fosse igual ou acima de 60% aos 20 minutos ( $T_{1/2}$  abaixo de 15 minutos); e indeterminado quando a excreção fosse entre 50% e 60% aos 20 minutos (7,39). Esses valores de excreção foram utilizados tanto para pacientes adultos quanto pediátricos, conforme previamente descrito na literatura (7).

Oitenta e três rins (80,6%) apresentavam padrão cintilográfico obstrutivo e 20 (19,4%) eram indeterminados nas imagens com DTPA- $^{99m}\text{Tc}$ . A maioria dos rins obstruídos (73,5%) apresentava função glomerular deprimida em grau moderado a acentuado (44,6% e 28,9%, respectivamente). Os demais rins apresentavam função normal ou discretamente reduzida (26,5%), porém associada a acentuada dilatação do sistema excretor urinário.

### **3.4 ERDD com EC- $^{99m}\text{Tc}$**

#### **3.4.1 Preparo do radiofármaco**

O radiofármaco EC- $^{99m}\text{Tc}$  foi preparado de acordo com as instruções do fabricante (IPEN). O pertecnetato de sódio- $^{99m}\text{Tc}$  utilizado na marcação do EC foi obtido de geradores de  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99m}\text{Tc}$ , produzidos também pelo IPEN.

O conjunto de reagente liofilizado para preparar EC- $^{99m}\text{Tc}$  constitui-se de dois frascos. O frasco “A” contém o reagente liofilizado com 0,5 mg de EC, 0,3 mg de cloreto estânico diidratado, 10,0 mg de fosfato de sódio dibásico e 0,3 mg de fosfato de sódio tribásico dodeca-hidratado. O frasco “B” contém uma solução tampão pH 4,5

com 109,2 mg de fosfato de sódio monobásico diidratado e 1,5 ml de água injetável em “quantidade suficiente para” (qsp).

A marcação do radiofármaco foi feita adicionando-se ao frasco “A” pertecnetato de sódio- $^{99m}\text{Tc}$  diluído até o volume máximo de 1,0 ml com solução fisiológica, eluído há menos de 2 horas e com radioatividade máxima de 1110 MBq (30 mCi). O frasco foi então agitado suavemente por 10 segundos para dissolução completa do liofilizado e invertido várias vezes por 10 segundos. O frasco foi deixado em repouso por 30 minutos em temperatura ambiente. Após esse tempo, adicionou-se 1 ml de solução tampão (frasco “B”), agitando-se suavemente por 10 segundos para homogeneizar. A partir desse momento, o radiofármaco era administrado ao paciente, permanecendo estável por até 3 horas.

As seringas com as doses de EC- $^{99m}\text{Tc}$  foram medidas no calibrador de dose (Capintec CRC-15R, Ramsey, New Jersey, EUA), variando de 37,0 a 370 MBq (1,0 a 10 mCi), com dose média de  $180,5 \pm 141,0$  MBq ( $4,9 \pm 3,8$  mCi).

A cintilografia renal foi realizada imediatamente após a administração venosa de 370 MBq (10 mCi) de EC- $^{99m}$  (38) para adultos, e 4,2 MBq/kg (0,12 mCi/kg) (36) para crianças. A dose para crianças é a mesma recomendada para o  $\text{MAG}_3$ - $^{99m}\text{Tc}$  (36).

### 3.4.2 Preparo para o exame

Os pacientes foram orientados a realizarem hidratação oral e a esvaziar a bexiga, da mesma maneira como feito no estudo com DTPA- $^{99m}\text{Tc}$ , descrito no item 3.3.2.

### 3.4.3 Protocolo de Aquisição da Cintilografia Renal com EC-<sup>99m</sup>Tc

O ERDD com EC-<sup>99m</sup>Tc foi realizado nas mesmas câmaras de cintilação, equipadas com mesmos colimadores, utilizando-se exatamente o mesmo protocolo de aquisição do ERDD com DTPA-<sup>99m</sup>Tc. Todas as imagens dinâmicas e as imagens estáticas obtidas antes e após micção, para controle de marcação dos kits e todas as imagens obtidas após diurético foram realizadas utilizando-se os mesmos parâmetros utilizados nas imagens de DTPA-<sup>99m</sup>Tc, descritos no item 3.3.3, incluindo posição do paciente, matriz e *zoom* das imagens, tempo de aquisição e dose do diurético. O cateterismo vesical também só foi utilizado nos mesmos pacientes não colaborativos identificados durante a realização do estudo com DTPA-<sup>99m</sup>Tc. As imagens planas também foram utilizadas para o cálculo da porcentagem de urina radioativa excretada após a administração do diurético e da micção.

### 3.4.4 Processamento das imagens

O processamento das imagens de EC-<sup>99m</sup>Tc foi feito de modo idêntico ao realizado nas imagens de DTPA-<sup>99m</sup>Tc, descrito no item 3.3.4, incluindo o desenho das AIs, a obtenção das curvas de tempo-atividade e o cálculo da porcentagem de excreção de EC-<sup>99m</sup>Tc pelos rins.

### 3.4.5 Análises Qualitativa e Semiquantitativa

Todos os cento e três rins dos 92 pacientes estudados com DTPA-<sup>99m</sup>Tc foram avaliados de maneira muito semelhante utilizando-se o radiofármaco EC-<sup>99m</sup>Tc, como descrito no item 3.3.5. A análise qualitativa visual também foi feita avaliando-se o fluxo sanguíneo renal, a captação, concentração e excreção do radiofármaco pelos rins.

A fase de fluxo sanguíneo também foi analisada qualitativamente utilizando-se a aorta abdominal como referência.

A interpretação da fase funcional também foi realizada qualitativamente, avaliando-se as imagens e as curvas do renograma. A análise incluiu a fase de acúmulo, na qual a extração do radiofármaco da corrente sanguínea foi avaliada nos primeiros três minutos; a fase de concentração, quando a capacidade de concentrar a urina (reabsorção de água) foi avaliada; e a fase de excreção, avaliando-se o trânsito do radiofármaco pelo sistema pielocalicinal e ureteres até a bexiga.

A classificação da função tubular como normal, discreta, moderada ou acentuadamente deprimida foi feita de acordo com o grau da redução de acúmulo e concentração também pela análise visual.

A avaliação da porcentagem de EC-<sup>99m</sup>Tc excretado foi realizada utilizando-se os mesmos parâmetros descritos no ERDD com DTPA-<sup>99m</sup>Tc, e classificada da mesma maneira como: padrão obstrutivo (eliminação abaixo de 50% em 20 minutos), não-obstrutivo (eliminação

acima de 60%) e padrão indeterminado (eliminação entre 50% e 60% aos 20 minutos), do mesmo modo descrito no item 3.3.5.

### **3.5 Arquivo dos dados**

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

### **3.6 Análise Estatística**

A porcentagem de excreção de EC-<sup>99m</sup>Tc pelos rins foi comparada aos valores obtidos no ERDD com DTPA-<sup>99m</sup>Tc utilizando-se o teste t pareado, sendo considerado o  $p < 0,05$  como estatisticamente significativo.

#### 4. RESULTADOS

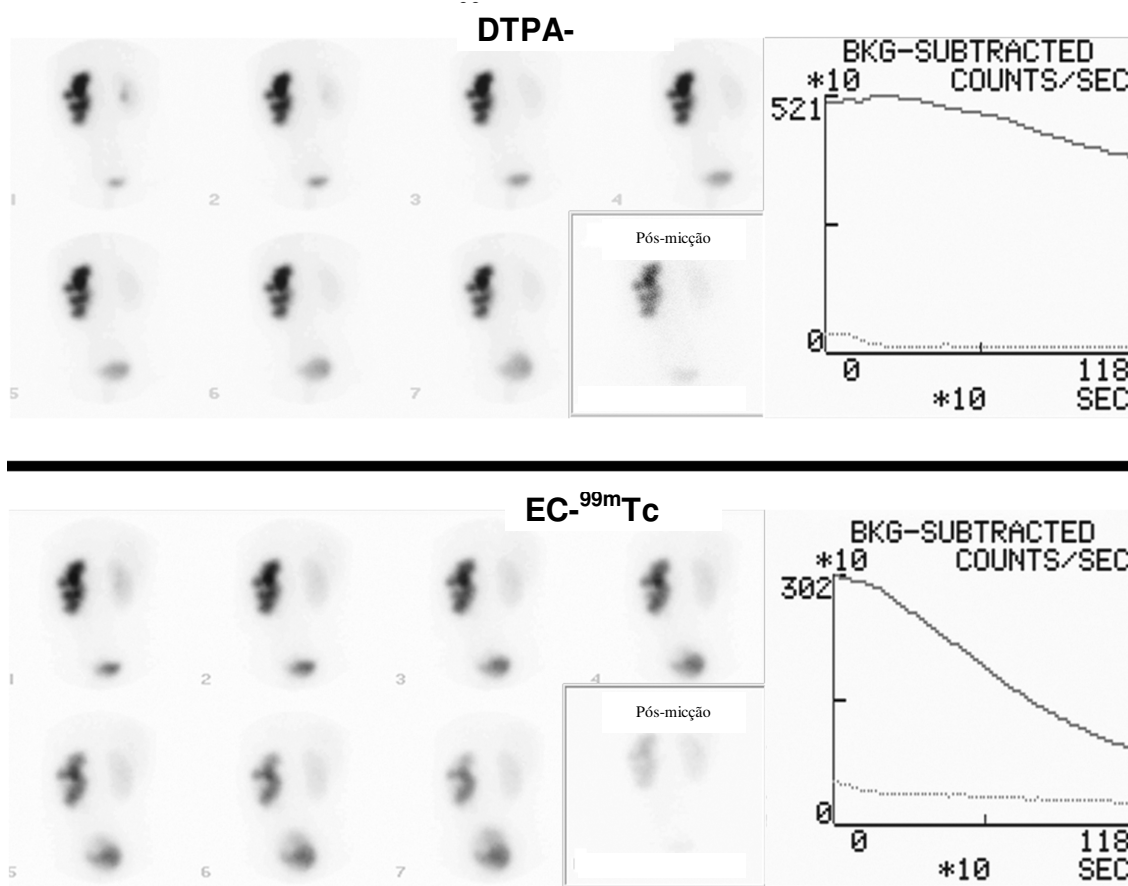
A média e o desvio-padrão da porcentagem de radiofármaco excretado após a injeção de furosemida e da micção foi de  $25,3\% \pm 18,2\%$  para o DTPA- $^{99m}\text{Tc}$  e de  $41,2 \pm 26,1\%$  para o EC- $^{99m}\text{Tc}$  ( $p < 0,0001$ ).

A tabela 1 mostra a classificação dos rins analisados como obstruídos ou com padrão indeterminado no estudo com DTPA- $^{99m}\text{Tc}$  e a nova classificação (obstruídos, indeterminados e não-obstruídos) obtida no estudo com EC- $^{99m}\text{Tc}$ . Notar que essa classificação foi feita seguindo os critérios descritos no item 3.3.5.

Utilizando-se o EC- $^{99m}\text{Tc}$ , obstrução foi excluída em 36 (35%) dos 103 rins porque excretaram mais que 60% do material retido (o que equivale a  $T_{1/2} < 15$  minutos) (Figura 5). Desses 36 rins, 17 (47,2%) haviam sido classificados como indeterminados e 19 (52,8%) como obstruídos no ERDD com DTPA- $^{99m}\text{Tc}$ .

**Tabela 1** – Comparação entre os rins com padrões indeterminado e obstruído pelo ERDD com DTPA- $^{99m}\text{Tc}$  e os resultados pela cintilografia com EC- $^{99m}\text{Tc}$ .

|                         |               | EC- $^{99m}\text{Tc}$ |               |               |
|-------------------------|---------------|-----------------------|---------------|---------------|
|                         |               | Obstruído             | Indeterminado | Não-obstruído |
| DTPA- $^{99m}\text{Tc}$ | Obstruído     | 54                    | 10            | 19            |
|                         | Indeterminado | 0                     | 3             | 17            |



**Figura 5** – Comparação das imagens de EC-<sup>99m</sup>Tc e DTPA-<sup>99m</sup>Tc em uma paciente feminina de 25 anos submetida a pieloplastia do rim esquerdo, apresentando dilatação pielocalicinal residual. A cintilografia com DTPA-<sup>99m</sup>Tc revelou obstrução do rim esquerdo (22% de excreção de DTPA-<sup>99m</sup>Tc). A cintilografia com EC-<sup>99m</sup>Tc mostrou resultado não-obstrutivo (70% de eliminação de EC-<sup>99m</sup>Tc). Os gráficos se iniciam no momento da injeção do diurético e representam somente a fase de excreção renal.

Após a cintilografia renal com EC-<sup>99m</sup>Tc, apenas 54 (52,4%) dos rins permaneceram obstruídos e 13 (12,6%) foram considerados indeterminados para obstrução (Tabela 1).

A tabela 2 mostra, comparativamente, as porcentagens de excreção após diurético de DTPA-<sup>99m</sup>Tc e EC-<sup>99m</sup>Tc, das unidades renais que tiveram seu padrão cintilográfico modificado pela utilização desse último radiofármaco (de padrão obstrutivo ou indeterminado para não-obstrutivo ou então de obstrutivo para padrão indeterminado).

Dez (12,0%) de um total de 83 rins com padrão obstrutivo no ERDD com DTPA-<sup>99m</sup>Tc revelaram-se indeterminados na cintilografia com EC-<sup>99m</sup>Tc (Tabela 2). Houve concordância entre os ERDD com EC-<sup>99m</sup>Tc e DTPA-<sup>99m</sup>Tc em 54/83 rins obstruídos (65,1%) e em 3/20 (15,0%) rins com padrão indeterminado.

**Tabela 2** – Valores de excreção de rins com resultados positivo e indeterminado para obstrução pelo ERDD com DTPA-<sup>99m</sup>Tc, que tiveram o padrão cintilográfico modificado pelo ERDD com EC-<sup>99m</sup>Tc.

| Rim | Idade do paciente | DTPA- <sup>99m</sup> Tc | EC- <sup>99m</sup> Tc   |
|-----|-------------------|-------------------------|-------------------------|
|     |                   | Porcentagem de excreção | Porcentagem de excreção |
| 1   | 74 a              | 40,0% (O)               | 60,0% (N)               |
| 2   | 70 a              | 36,0% (O)               | 60,0% (N)               |
| 3   | 69 a              | 51,0% (I)               | 60,0% (N)               |
| 4   | 4 m               | 50,0% (I)               | 60,0% (N)               |
| 5   | 1 m               | 40,0% (O)               | 80,0% (N)               |
| 6   | 1 a               | 50,0% (I)               | 78,0% (N)               |
| 7   | 30 a              | 50,0% (I)               | 64,0% (N)               |
| 8   | 5 a               | 50,0% (I)               | 62,0% (N)               |
| 9   | 1 a               | 41,0% (O)               | 60,0% (N)               |
| 10  | 12 a              | 51,0% (I)               | 66,0% (N)               |
| 11  | 4 a               | 23,0% (O)               | 60,0% (N)               |
| 12  | 4 a               | 45,0% (O)               | 70,0% (N)               |
| 13  | 1 a               | 51,0% (I)               | 92,0% (N)               |
| 14  | 11 a              | 40,0% (O)               | 67,0% (N)               |
| 15  | 3 a               | 55,0% (I)               | 80,0% (N)               |
| 16  | 3 a               | 54,0% (I)               | 80,0% (N)               |
| 17  | 7 a               | 28,0% (O)               | 62,0% (N)               |
| 18  | 45 a              | 40,0% (O)               | 65,0% (N)               |

|    |      |           |           |
|----|------|-----------|-----------|
| 19 | 4 m  | 50,0% (I) | 68,0% (N) |
| 20 | 7 a  | 50,0% (I) | 80,0% (N) |
| 21 | 64 a | 32,0% (O) | 63,0% (N) |
| 22 | 1 m  | 53,0% (I) | 63,0% (N) |
| 23 | 1 a  | 21,0% (O) | 69,0% (N) |
| 24 | 1 a  | 32,0% (O) | 74,0% (N) |
| 25 | 30 a | 39,0% (O) | 68,0% (N) |
| 26 | 15 a | 51,0% (I) | 70,0% (N) |
| 27 | 4 m  | 50,0% (I) | 65,0% (N) |
| 28 | 1 a  | 51,0% (I) | 76,0% (N) |
| 29 | 5 a  | 50,0% (I) | 84,0% (N) |
| 30 | 40 a | 30,0% (O) | 71,0% (N) |
| 31 | 42 a | 50,0% (I) | 70,0% (N) |
| 32 | 25 a | 22,0% (O) | 70,0% (N) |
| 33 | 62 a | 30,0% (O) | 66,0% (N) |
| 34 | 2 m  | 35,0% (O) | 71,0% (N) |
| 35 | 1 a  | 40,0% (O) | 87,0% (N) |
| 36 | 64 a | 41,0% (O) | 74,0% (N) |
| 37 | 4 m  | 30,0% (O) | 50,0% (I) |
| 38 | 9 a  | 29,0% (O) | 50,0% (I) |
| 39 | 1 a  | 19,0% (O) | 51,0% (I) |
| 40 | 2 a  | 20,0% (O) | 50,0% (I) |
| 41 | 6 a  | 13,0% (O) | 50,0% (I) |
| 42 | 4 a  | 35,0% (O) | 52,0% (I) |

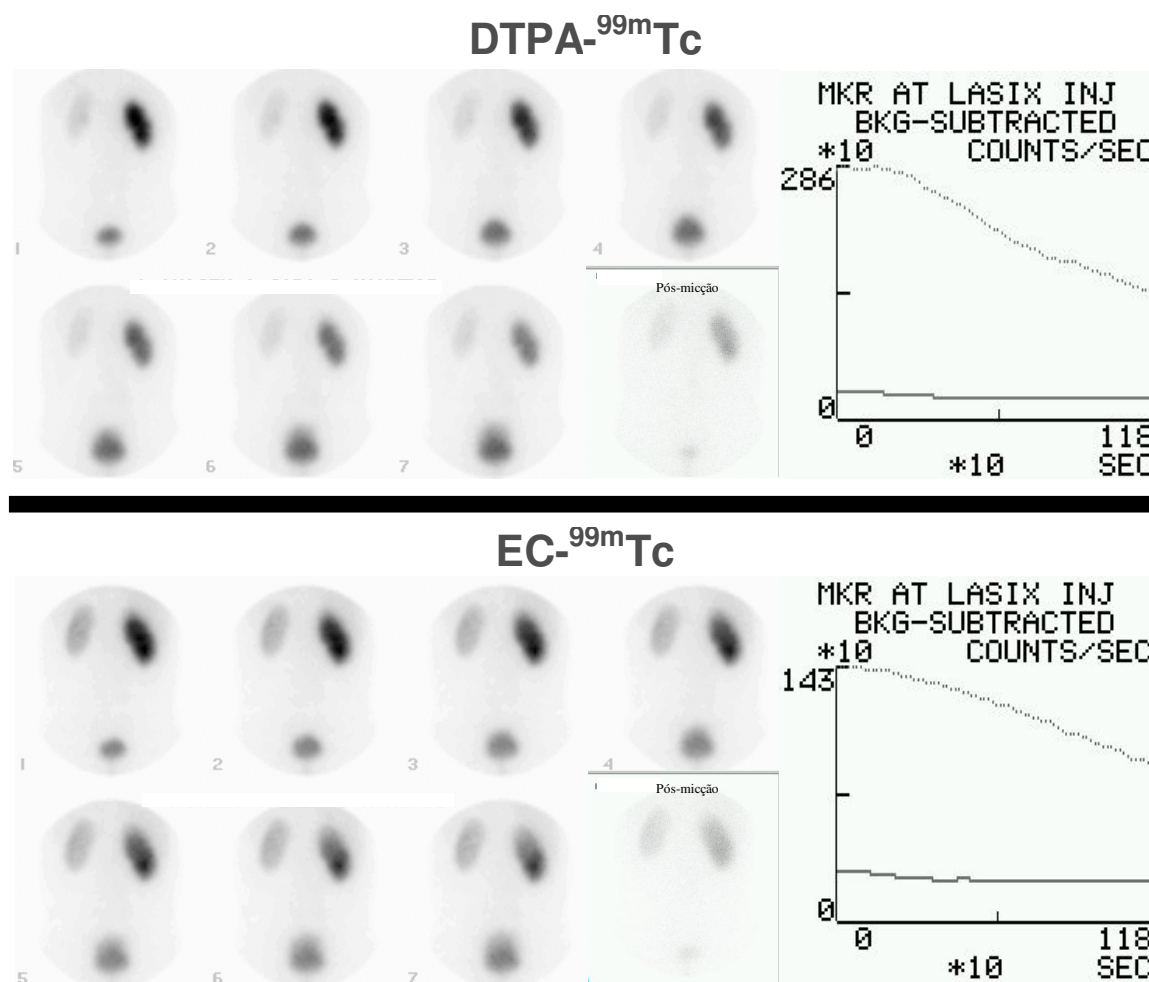
|    |      |           |           |
|----|------|-----------|-----------|
| 43 | 1 a  | 31,0% (O) | 50,0% (I) |
| 44 | 11 m | 21,0% (O) | 51,0% (I) |
| 45 | 15 a | 23,0% (O) | 53,0% (I) |
| 46 | 27 a | 40,0% (O) | 50,0% (I) |

**Abreviaturas: a = anos; m = meses; O = obstruído; I = indeterminado; N = não-obstruído.**

A maioria dos rins que também se apresentavam obstruídos no ERDD com EC-<sup>99m</sup>Tc (54/103 rins) apresentavam função glomerular deprimida em grau moderado a acentuado (61,1%), sendo que os 38,9% rins restantes tinham função glomerular normal a discretamente reduzida, porém com acentuada dilatação das vias excretoras associada.

Os resultados indeterminados pelo DTPA-<sup>99m</sup>Tc (20/103 rins - 19,4%) foram classificados como não-obstruídos em 17 (85,0%) e ainda indeterminados em 3 (15,0%) rins no ERDD com EC-<sup>99m</sup>Tc (Figura 6). Nenhum dos rins com padrão indeterminado pelo DTPA-<sup>99m</sup>Tc apresentou-se obstruído pelo EC-<sup>99m</sup>Tc.

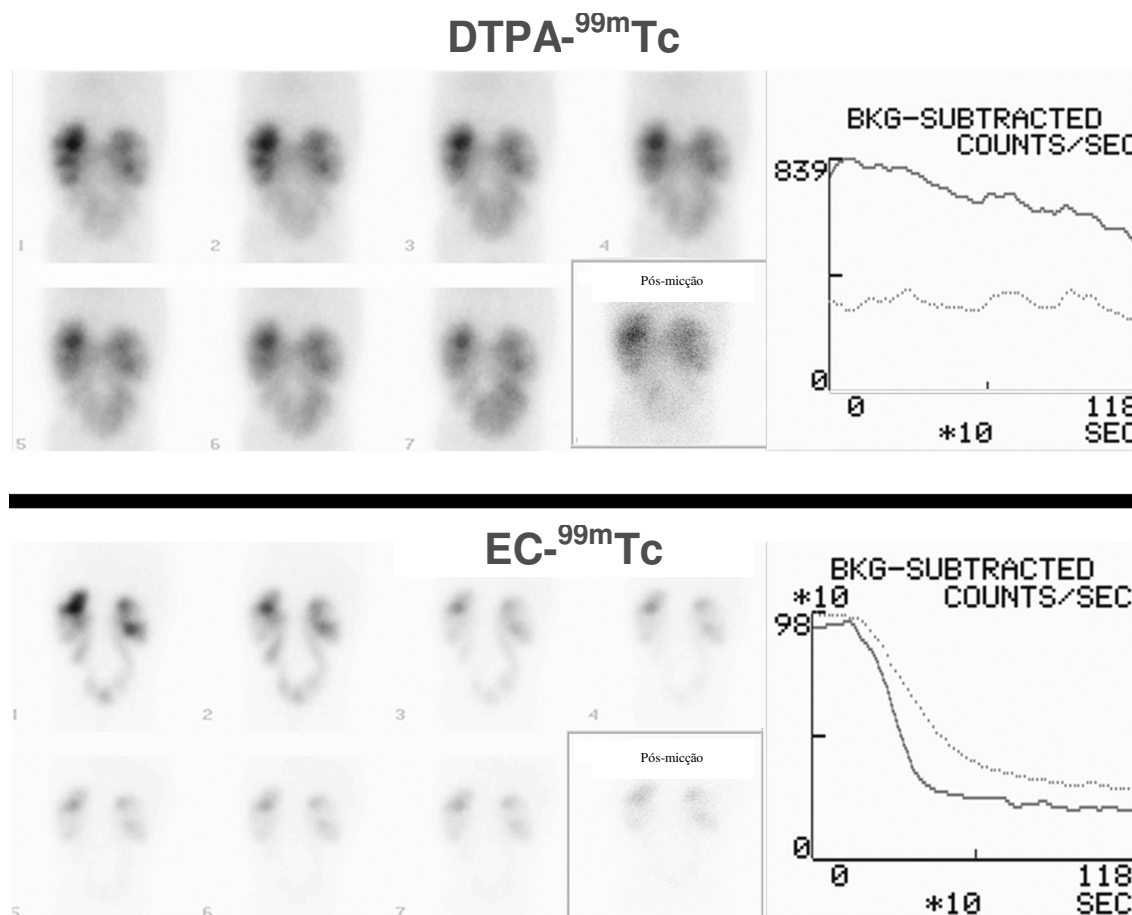
Destaca-se que nenhum dos pacientes estudados apresentou qualquer reação adversa ao uso do kit de liofilizado EC.



**Figura 6** – Padrão indeterminado para obstrução na cintilografia renal com DTPA-<sup>99m</sup>Tc em um paciente de 49 anos de idade com suspeita de obstrução renal à direita. As imagens com EC-<sup>99m</sup>Tc revelaram o mesmo padrão cintilográfico, com 50% de eliminação para ambos os radiofármacos.

Considerando-se os rins não-obstruídos pelo estudo com EC-<sup>99m</sup>Tc, previamente classificados como obstruídos pelo ERD com DTPA-<sup>99m</sup>Tc (19/36 rins – 52,8%), dois (10,5%) apresentavam função

normal, três com função deprimida em grau discreto (15,8%), 11 (57,9%) deprimida em grau moderado (Figura 7) e três em grau acentuado (15,8%).



**Figura 7** – Paciente de um ano com síndrome de *prune belly* e acentuada dilatação bilateral do trato urinário, em investigação de obstrução urinária. A cintilografia renal com DTPA-<sup>99m</sup>Tc revelou obstrução renal bilateral (21% de eliminação pelo rim direito e 32% pelo rim esquerdo); as imagens com EC-<sup>99m</sup>Tc mostraram padrão não-obstrutivo (69% de eliminação pelo rim direito e 74% de eliminação pelo rim esquerdo). Os gráficos se iniciam no momento da injeção do diurético.

## 5. DISCUSSÃO

Vários fármacos renais marcados com tecnécio-99m têm sido utilizados para a avaliação de uropatias obstrutivas (12). O DTPA-<sup>99m</sup>Tc é um dos radiofármacos mais utilizados na rotina clínica para a realização de cintilografia renal dinâmica na avaliação da função renal de pacientes com suspeita de obstrução urinária, com excreção predominantemente por filtração glomerular. Entretanto, quando há perda de função glomerular, sua excreção é frequentemente retardada, o que pode levar a resultados inconclusivos quanto à presença de obstrução. Assim, os resultados do ERDD com DTPA-<sup>99m</sup>Tc são frequentemente mais difíceis de se interpretar em comparação àqueles obtidos com OIH-<sup>123</sup>I, MAG<sub>3</sub>-<sup>99m</sup>Tc e EC-<sup>99m</sup>Tc (8,40).

Como não há exame de imagem considerado padrão-ouro para o diagnóstico de obstrução urinária, a cintilografia renal dinâmica com diurético é usada para orientar a decisão terapêutica, evitando-se procedimentos cirúrgicos invasivos desnecessários, tais como o teste de *Whitaker* ou cirurgia, representando o melhor meio de se avaliar a função renal e a excreção urinária (38).

O radiofármaco EC-<sup>99m</sup>Tc tem sido usado como substituto do DTPA-<sup>99m</sup>Tc, com resultados aparentemente mais acurados (38). EC-<sup>99m</sup>Tc é rapidamente excretado por ser eliminado através de secreção tubular ativa (9), com baixa retenção renal e menor captação hepática em comparação àquela apresentada pelo MAG<sub>3</sub>-<sup>99m</sup>Tc (10), com resultados promissores na avaliação da função renal (9). Estudos farmacocinéticos mostram que o traçador EC-<sup>99m</sup>Tc é captado de

modo semelhante ao OIH (9), com taxas de clareamento similares em voluntários normais e em pacientes com doença renal (30,33,41,42). A excreção de EC-<sup>99m</sup>Tc é comparável à do MAG<sub>3</sub>-<sup>99m</sup>Tc e do OIH-<sup>131</sup>I (30,31,34,41). O clareamento renal de EC-<sup>99m</sup>Tc varia de 70 a 76% do valor da taxa de clareamento apresentada pelo OIH-<sup>131</sup>I (10,28,30,28,41).

Estudos iniciais com EC-<sup>99m</sup>Tc em voluntários e pacientes revelaram que esse radiofármaco é apropriado para a substituição do OIH-<sup>131</sup>I e fornece imagens de alta qualidade, com baixas doses de radiação ao paciente (43). As curvas do renograma com EC-<sup>99m</sup>Tc apresentam qualidade superior às curvas do MAG<sub>3</sub>-<sup>99m</sup>Tc, principalmente devido à baixa radiação de fundo e baixa atividade hepática (31).

Há poucos relatos na literatura sobre a utilidade das imagens do EC-<sup>99m</sup>Tc na doença renal obstrutiva (5,31,35,44). Esses estudos revelam que esse radiofármaco é adequado para substituir o OIH nas cintilografias renais da rotina, com as mesmas características favoráveis do MAG<sub>3</sub>-<sup>99m</sup>Tc (31,45). Outra vantagem do kit liofilizado de L,L-EC é a facilidade e rapidez da marcação com <sup>99m</sup>Tc, que pode ser obtida a temperatura ambiente. O material marcado permanece estável por até 6 horas (10,46).

No estudo atual, utilizando-se os mesmos parâmetros de aquisição usados no ERDD com DTPA-<sup>99m</sup>Tc, o estudo com EC-<sup>99m</sup>Tc excluiu obstrução urinária em 35,0% dos rins considerados obstruídos ou indeterminados pela cintilografia com DTPA-<sup>99m</sup>Tc, resolvendo a maior parte dos resultados indeterminados para obstrução (17/20 rins indeterminados – 85,0%). Houve uma diferença estatisticamente

significativa entre as porcentagens de excreção de DTPA-<sup>99m</sup>Tc e de EC-<sup>99m</sup>Tc ( $p < 0,0001$ ). Isso pode ser explicado pela maior extração e mais rápida excreção de EC-<sup>99m</sup>Tc em comparação com o DTPA-<sup>99m</sup>Tc (5,8). Essa diferença também pode ser devida aos mecanismos diferentes de excreção: filtração glomerular para DTPA-<sup>99m</sup>Tc e secreção tubular para EC-<sup>99m</sup>Tc. Embora esses dois mecanismos de excreção renal estejam fortemente correlacionados, os pacientes podem apresentar maior decréscimo em um deles (47,48).

Nenhum dos rins com padrão indeterminado pelo DTPA-<sup>99m</sup>Tc foi classificado como obstruído no ERDD com EC-<sup>99m</sup>Tc. Assim, a possibilidade de se utilizar o EC-<sup>99m</sup>Tc nos estudos inconclusivos quanto à presença de obstrução pode auxiliar a equipe urológica na escolha adequada do tratamento, evitando-se procedimentos cirúrgicos desnecessários, com possível redução da morbidade desses procedimentos e melhorando a avaliação da função renal.

Shahrokh e cols. (5) também compararam os radiofármacos EC-<sup>99m</sup>Tc e DTPA-<sup>99m</sup>Tc, demonstrando que a taxa média de captação da substância radioativa nos tecidos extra-renais foi consideravelmente menor e a excreção renal mais rápida na cintilografia com EC-<sup>99m</sup>Tc. Os autores também demonstraram que a razão média de captação alvo-irradiação de fundo dos dois radiofármacos foi maior no estudo com EC-<sup>99m</sup>Tc, com maior resolução da imagem em comparação ao DTPA-<sup>99m</sup>Tc, independentemente dos níveis de creatinina. No presente estudo, observou-se que essas características favorecem a utilização do EC-<sup>99m</sup>Tc na doença obstrutiva renal, especialmente em pacientes com função renal reduzida ou dilatação renal acentuada, casos em

que há alta probabilidade de ocorrerem resultados indeterminados ou falso-positivos para obstrução.

## 6. CONCLUSÕES

- 1) A porcentagem excretada de EC-<sup>99m</sup>Tc após furosemida venosa é significativamente maior que a de DTPA-<sup>99m</sup>Tc em pacientes com padrão cintilográfico indeterminado ou possível estudo falso-positivo para obstrução, atribuível à redução da função renal ou dilatação acentuada das vias excretoras.
- 2) O ERDD com EC-<sup>99m</sup>Tc exclui obstrução em uma porcentagem significativa desses pacientes, revelando menos resultados falso-positivos e indeterminados para obstrução em comparação ao DTPA-<sup>99m</sup>Tc.
- 3) O EC-<sup>99m</sup>Tc pode substituir o DTPA-<sup>99m</sup>Tc na avaliação de pacientes com dilatação do trato urinário, com baixo custo e imagens de melhor qualidade.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blaufox, MD. Overview of renal nuclear medicine. In: MURRAY, IPC; ELL, PJ (org.). Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. Nova Iorque: Churchill Livingstone; 1994. pp. 193-4.
2. Piepsz, A. Radionuclide studies in paediatric nephro-urology. Eur J Radiol. 2002 Aug, 43(2):146-53.
3. Arnold R W, Subramanian G, McAfee JG, Blair RJ, Thomas FD. Comparison of  $^{99m}\text{Tc}$  complexes for renal imaging. J Nucl Med. 1975 May; 16(5):357-67.
4. Liu Y, Ghesani NV, Skurnick JH, Zuckier LS. The F + 0 protocol for diuretic renography results in fewer interrupted studies due to voiding than the F - 15 protocol. J Nucl Med. 2005 Aug;46(8):1317-20.
5. Shahrokh H, Movahhed M, Zargar Shoshtari MA, Orafa AM, Hekmat S. Ethylenedicysteine versus diethylenetriamine pentaacetic acid as

the carrier of technetium Tc 99m in diuretic renography for patients with upper urinary tract obstruction. Urol J. 2006 Spring;3(2):97-103.

6. Moran, JK. Technetium-99m-EC and other potential new agents in renal nuclear medicine. Semin Nucl Med. 1999 Apr;29(2):91-101.

7. Fine, EJ. Interventions in renal scintigraphy. Semin Nucl Med. 1999 Apr;29(2):128-45.

8. Kabasakal, L. Technetium-99m ethylene dicysteine: a new renal tubular function agent. Eur J Nucl Med 2000 Mar; 27(3): 351-7.

9. Verbruggen AM, Nosco DL, Van Nerom CG, Bormans GM, Adriaens PJ, De Roo MJ. Technetium-99m-L,L-ethylenedicysteine: a renal imaging agent. I. Labeling and evaluation in animals. J Nucl Med. 1992 Apr;33(4):551-7.

10. Stadalnik RC, Vogel JM, Jansholt AL, Krohn KA, Matolo NM, Lagunas-Solar MC et al. Renal clearance and extraction parameters of

ortho-iodohippurate (I-123) compared with OIH(I-131) and PAH. J Nucl Med. 1980 Feb;21(2):168-70.

11. Thakur ML, Chauser BM, Hudson RF. Letter: The preparation of iodine-123 labelled sodium ortho-iodo hippurate and its clearance by the rat kidneys. Int J Appl Radiat Isot. 1975 May;26(5):319-20.

12. Fritzberg AR, Kasina S, Eshima D, Johnson DL. Synthesis and biological evaluation of technetium-99m MAG3 as a hippuran replacement. J Nucl Med. 1986 Jan;27(1):111-6.

13. Eckelman W, Richards P. Instant 99mTc-DTPA. J Nucl Med. 1970 Dec;11(12):761.

14. Muller-Suur R, Pringent A. Radiopharmaceuticals: their intrarenal localization and handling. In: Ell PJ, Gambhir SS (eds.). Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. 3ª edição. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004. pp. 1501-15.

15. Kloppper JF, Hauser W, Atkins HL, Eckelman WC, Richards P.  
Evaluation of <sup>99m</sup>Tc-DTPA for the measurement of glomerular  
filtration rate. J Nucl Med. 1972 Jan;13(1):107-10.
16. Russell CD, Bischoff PG, Rowell KL, Kontzen F, Lloyd LK, Tauxe  
WN et al. Quality control of Tc-<sup>99m</sup> DTPA for measurement of  
glomerular filtration: concise communication. J Nucl Med. 1983  
Aug;24(8):722-7.
17. Russell CD, Rowell K, Scott JW. Quality control of technetium-<sup>99m</sup>  
DTPA: correlation of analytic tests with in vivo protein binding in man. J  
Nucl Med. 1986 Apr;27(4):560-2.
18. McAfee JG, Gagne G, Atkins HL, Kirchner PT, Reba RC, Blaufox  
MD et al. Biological distribution and excretion of DTPA labeled with Tc-  
<sup>99m</sup> and In-111. J Nucl Med. 1979 Dec;20(12):1273-8.
19. Müller-Suur R, Gutsche HU. Tubular reabsorption of technetium-  
<sup>99m</sup>-DMSA. J Nucl Med. 1995 Sep;36(9):1654-8.

20. Chervu LR, Lee HB, Goyal Q, Blaufox MD. Use of  $^{99m}\text{Tc}$ -Cu-DTPA complex as a renal function agent. *J Nucl Med.* 1977 Jan;18(1):62-6.
21. Barbour GL, Crumb CK, Boyd CM, Reeves RD, Rastogi SP, Patterson RM. Comparison of inulin, iothalamate, and  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA for measurement of glomerular filtration rate. *J Nucl Med.* 1976 Apr;17(4):317-20.
22. Fleming JS, Wilkinson J, Oliver RM, Ackery DM, Blake GM, Waller DG. Comparison of radionuclide estimation of glomerular filtration rate using technetium  $^{99m}$  diethylenetriaminepentaacetic acid and chromium 51 ethylenediaminetetraacetic acid. *Eur J Nucl Med.* 1991;18(6):391-5.
23. Blaufox, MD. Overview of renal nuclear medicine. In: Ell PJ, Gambhir SS (eds). *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment.* New York: Churchill Livingstone, 2004. pp. 1497-99.

24. Blondeau P, Berse C, Gravel D. Dimerization of an intermediate during the sodium in liquid ammonia reduction of L-thiazolidine-4-carboxylic acid. *Can. J. Chem.* 1967;45(1):49–52.
25. Vallabhajosula S, Zimmerman RE, Picard M, Stritzke P, Mena I, Hellman RS et al. Technetium-99m ECD: a new brain imaging agent: in vivo kinetics and biodistribution studies in normal human subjects. *J Nucl Med.* 1989 May;30(5):599-604.
26. Léveillé J, Demonceau G, De Roo M, Rigo P, Taillefer R, Morgan RA et al. Characterization of technetium-99m-L,L-ECD for brain perfusion imaging, Part 2: Biodistribution and brain imaging in humans. *J Nucl Med.* 1989 Nov;30(11):1902-10.
27. Fritzberg AR, Kuni CC, Klingensmith WC 3rd, Stevens J, Whitney WP. Synthesis and biological evaluation of Tc-99m N,N'-bis(mercaptoacetyl)-2,3-diaminopropanoate: a potential replacement for [131I]o-iodohippurate. *J Nucl Med.* 1982 Jul;23(7):592-8.

28. Taylor A, Hansen L, Eshima D, Malveaux E, Folks R, Shattuck L et al. Comparison of technetium-99m-L,L-EC isomers in rats and humans. J Nucl Med. 1997 May;38(5):821-6.

29. Ozker K, Kabasakal L, Liu Y, Hellman RS, Isitman A, Krasnow AZ et al. Evaluation of 99Tcm-bicisate as a renal imaging agent. Nucl Med Commun. 1997 Aug;18(8):771-5.

30. Van Nerom CG, Bormans GM, De Roo MJ, Verbruggen AM. First experience in healthy volunteers with technetium-99m L,L-ethylenedicysteine, a new renal imaging agent. Eur J Nucl Med. 1993 Sep;20(9):738-46.

31. Ozker K, Onsel C, Kabasakal L, Sayman HB, Uslu I, Bozluolçay S et al. Technetium-99m-N,N ethylenedicysteine - a comparative study of renal scintigraphy with technetium-99m-MAG3 and iodine-131-OIH in patients with obstructive renal disease. J Nucl Med. 1994 May;35(5):840-5.

32. Kibar M, Noyan A, Anarat A. <sup>99</sup>Tcm-N,N-ethylenedicysteine scintigraphy in children with various renal disorders: a comparative study with <sup>99</sup>Tcm-MAG3. Nucl Med Commun. 1997 Jan;18(1):44-52.
33. Gupta NK, Bomanji JB, Waddington W, Lui D, Costa DC, Verbruggen AM et al. Technetium-99m-L,L-ethylenedicysteine scintigraphy in patients with renal disorders. Eur J Nucl Med. 1995 Jul;22(7):617-24.
34. Stoffel M, Jamar F, Van Nerom C, Verbruggen A, Mourad M, Leners N et al. Evaluation of technetium-99m-L,L-EC in renal transplant recipients: a comparative study with technetium-99m-MAG3 and iodine-125-OIH. J Nucl Med. 1994 Dec;35(12):1951-8.
35. Domingues FC, Fujikawa GY, Decker H, Alonso G, Pereira JC, Duarte PS. Comparison of relative renal function measured with either <sup>99m</sup>Tc-DTPA or <sup>99m</sup>Tc-EC dynamic scintigraphies with that measured with <sup>99m</sup>Tc-DMSA static scintigraphy. Int Braz J Urol. 2006 Jul-Aug;32(4):405-9.

36. Mandell GA, Cooper JA, Leonard JC, Majd M, Miller JH, Parisi MT et al. Procedure guideline for diuretic renography in children. Society of Nuclear Medicine. J Nucl Med. 1997 Oct;38(10):1647-50.
37. Taylor Jr AT, Blaufox MD, Dubovsky EV, Fine EJ, Fommei E, Granerus G et al. Society of Nuclear Medicine Procedure Guidelines for diagnosis of renovascular hypertension version 3.0. Society of Nuclear Medicine 2003 [acesso em 24 março 2010]. Disponível em: URL: [http://interactive.snm.org/docs/pg\\_ch16\\_0403.pdf](http://interactive.snm.org/docs/pg_ch16_0403.pdf)
38. Conway JJ, Maizels M. The "well tempered" diuretic renogram: a standard method to examine the asymptomatic neonate with hydronephrosis or hydroureteronephrosis. A report from combined meetings of The Society for Fetal Urology and members of The Pediatric Nuclear Medicine Council -The Society of Nuclear Medicine. J Nucl Med. 1992 Nov;33(11):2047-51.
39. Roarke MC, Sandler CM. Provocative imaging. Diuretic renography. Urol Clin North Am 1998 May; 25(2): 227-49.

40. Abramson SJ, Papanicolaou N, Treves S, Colodny AH, Bauer SB, Retik AB. Diuretic renography in the assessment of urinary tract dilatation in children. *Pediatr Radiol* 1983; 13(6): 319-23.

41. Kabasakal L, Turoğlu HT, Onsel C, Ozker K, Uslu I, Atay S et al. Clinical comparison of technetium-99m-EC, technetium-99m-MAG3 and iodine-131-OIH in renal disorders. *J Nucl Med* 1995 Feb; 36(2): 224-8.

42. Kabasakal L, Atay S, Vural VA, Ozker K, Sönmezoglu K, Demir M et al. Evaluation of technetium-99m-ethylenedicysteine in renal disorders and determination of extraction ratio. *J Nucl Med* 1995 Aug; 36(8): 1398-403.

43. Kabasakal L, Halaç M, Yapar AF, Alkan E, Kanmaz B, Onsel C et al. Prospective validation of single plasma sample 99mTc-ethylenedicysteine clearance in adults. *J Nucl Med* 1999 Mar; 40(3): 429-31.

44. Uğur O, Serdengeçti M, Karaçalioğlu O, Peksoy I, Cekirge S, Aslan N et al. Comparison of Tc-99m EC and Tc-99m DTPA captopril scintigraphy to diagnose renal artery stenosis. Clin Nucl Med 1999 Aug; 24(8): 553-60.

45. Prvulovich EM, Bomanji JB, Waddington WA, Rudrasingham P, Verbruggen AM, Ell PJ. Clinical evaluation of technetium-99m-L,L-ethylenedicysteine in patients with chronic renal failure. J Nucl Med 1997 May; 38(5): 809-14.

46. Surma MJ, Wiewiora J, Liniecki J. Usefulness of 99Tcm-N,N'-ethylene-1-dicysteine complex for dynamic kidney investigations. Nucl Med Commun 1994 Aug; 15(8): 628-35.

47. De Geeter F, Saelens E, Van Steelandt H, Degomme P. Differential renal uptake of technetium-99m-DMSA and technetium-99m-DTPA. J Nucl Med 1993 Jul; 34(7): 1217-8.

48. Quinn RJ, Elder GJ. Poor technetium-99m-DMSA renal uptake with near normal technetium-99m-DTPA uptake caused by tubulointerstitial renal disease. J Nucl Med 1991 Dec; 32(12): 2273-4.

## **8. ANEXO E APÊNDICE**



**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PACIENTES QUE SERÃO SUBMETIDOS À CINTILOGRAFIA RENAL COM EC-<sup>99m</sup>Tc.**

**DADOS DO PACIENTE**

Nome: \_\_\_\_\_ HC: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_  
Endereço: \_\_\_\_\_

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

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

Declaro que hoje fui entrevistado(a) pelo Dr. \_\_\_\_\_  
que solicitou minha participação no projeto de pesquisa “CINTILOGRAFIA RENAL DINÂMICA COM ETILENODICISTEÍNA-<sup>99m</sup>Tc NA OBSTRUÇÃO DAS VIAS URINÁRIAS”.

O médico da Medicina Nuclear esclareceu que:

1. Fui convidado(a) a participar da pesquisa científica “CINTILOGRAFIA RENAL DINÂMICA COM ETILENODICISTEÍNA-<sup>99m</sup>Tc NA OBSTRUÇÃO DAS VIAS URINÁRIAS” para ver a função dos meus rins e avaliar a presença de obstrução. Fui esclarecido (a) que essa pesquisa está relacionada à presença de obstrução das vias urinárias no estudo dos rins com DTPA-<sup>99m</sup>Tc, solicitado rotineiramente nesses casos.
2. Para participar deste protocolo, terei que realizar uma cintilografia renal com EC-<sup>99m</sup>Tc dois a 30 dias após o exame com DTPA-<sup>99m</sup>Tc.
3. Eu entendo que se concordar em participar do estudo, os pesquisadores participantes poderão fazer perguntas a respeito dos meus antecedentes médicos e familiares.
4. Para realizar a cintilografia renal, 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 imediatamente após receber uma injeção em veia periférica no braço de uma medicação chamada EC-<sup>99m</sup>Tc, que emite uma pequena radiação, parecida com a de uma radiografia da coluna lombar. Esta pequena exposição à radiação não afetará minha saúde. Se houver necessidade, será também feita uma injeção em veia periférica no braço de uma medicação diurética, chamada furosemida.
5. 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 de 30 a 60 minutos.
6. Para o exame de Cintilografia renal com EC-<sup>99m</sup>Tc 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.

5. Não sou obrigado a participar deste projeto.
6. Depois de aceitar participar, eu posso mudar de idéia e sair do projeto.
7. Se eu me recusar a participar do projeto, os meus exames e tratamentos médicos não serão prejudicados.
8. O meu nome não será divulgado e os dados obtidos serão codificados e apenas os pesquisadores terão acesso a essa codificação.
9. Em caso de dúvidas, posso procurar a Dra. Mariana C. Lopes de Lima, médica responsável pelo projeto, no Serviço de Medicina Nuclear do HC da UNICAMP, telefone: 19-3521-7801 ou o Comitê de Ética em Pesquisa (19-3521-8936).
10. Este formulário foi lido em voz alta para mim e a minha assinatura abaixo significa que entendi o que está escrito e concordei em participar.

MÉDICO: \_\_\_\_\_ PACIENTE: \_\_\_\_\_

## **APÊNDICE**



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

[www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html](http://www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html)

CEP, 14/06/07.  
(Grupo III)

**PARECER CEP:** Nº 246/2007 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)  
**CAAE:** 0176.0.146.000 -07

#### **I-IDENTIFICAÇÃO:**

**PROJETO: “CINTILOGRAFIA RENAL DINÂMICA COM ETILENODICISTEÍNA-99mTc NA OBSTRUÇÃO DAS VIAS URINÁRIAS”**

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** Mariana Da Cunha Lopes De Lima

**INSTITUIÇÃO:** HC/UNICAMP

**APRESENTAÇÃO AO CEP:** 04/05/2007

**APRESENTAR RELATÓRIO EM:** 22/05/08 (O formulário encontra-se no *site* acima)

#### **II - OBJETIVOS**

Verificar a acurácia do estudo renal dinâmico com EC-99mTc na avaliação da doença renal obstrutiva, comparando-se aos resultados da cintilografia renal dinâmica com DTPA-99mTc, considerado método não invasivo de referência.

#### **III - SUMÁRIO**

O estudo será prospectivo, em que serão avaliados 40 pacientes que tenham obtido padrão cintilográfico de obstrução das vias urinárias no estudo renal dinâmico com diurético com DTPA-99mTc. Na Medicina Nuclear, esses pacientes serão selecionados a partir daqueles previamente agendados, encaminhados por diferentes ambulatórios e especialidade, que tenham apresentado padrão cintilográfico de obstrução das vias urinárias. Os pacientes realizarão cintilografia renal dinâmica com EC-99mTc, para determinação do grau de função renal tubular e avaliação da patência das vias urinárias. Os resultados serão obtidos serão comparados àqueles da cintilografia renal dinâmica com DTPA-99mTc. O conhecimento do comportamento do EC-99mTc pode possibilitar a redução de possíveis resultados falso-positivos para obstrução, quando comparado ao DPA-99mTc, principalmente nos pacientes com função renal deprimida ou dilatação acentuada das vias excretoras. A distinção entre obstrução mecânica e dilatação sem obstrução é crítica para determinar a conduta correta.

#### **IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES**

Trata-se de um estudo de aplicação de um novo radiofármaco EC-99mTc em pacientes com obstrução de vias urinárias detectada pelo DTPA-99mTc, comparando os resultados obtidos para verificar se há melhores resultado do que o já existente. Isto diminuiria custo e pela hipótese apresentada teria uma melhor definição entre obstrução mecânica e dilatação sem obstrução.



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

[www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html](http://www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html)

## **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 complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

## **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.

## **VII - DATA DA REUNIÃO**

Homologado na V Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 22 de maio de 2007.

  
**Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo**  
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM / UNICAMP