

**UNIVERSIDADE DE SOROCABA
PRÓ-REITORIA DE PÓS GRADUAÇÃO, PESQUISA, EXTENSÃO E INOVAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

FABIANA TREVISAN

CINTILOGRAFIAS RENAIIS – PROTOCOLO DE UM DIA

**Sorocaba/SP
2019**

FABIANA TREVISAN

**CINTILOGRAFIAS RENAIIS – PROTOCOLO DE UM DIA
RENAL SCAN – SAME DAY PROTOCOL**

Dissertação apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba, como exigência parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. José Martins de Oliveira Junior

**Sorocaba/SP
2019**

Ficha Catalográfica

Trevisan, Fabiana
T739c Cintilografias renais : protocolo de um dia = Renal scan : same
day protocol / Fabiana Trevisan. – 2019.
79 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. José Martins de Oliveira Junior
Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) –
Universidade de Sorocaba, Sorocaba, SP, 2019.

1. Rins – Cintilografia. 2. Medicina nuclear. 3. Radiofármacos. I.
Oliveira Junior, José Martins de, orient. II. Universidade de Sorocaba.
III. Título.

FABIANA TREVISAN

**CINTILOGRAFIAS RENAIIS – PROTOCOLO DE UM DIA
RENAL SCAN – SAME DAY PROTOCOL**

Dissertação apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba, como exigência parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovado em: 25\01\2019

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Eric Diego Barioni
Universidade de Sorocaba

Prof. Dr. José Martins de Oliveira Junior
Universidade de Sorocaba

Prof.(a) Dra. Raquel de Mendonça Rosa Castro
Universidade de Sorocaba

Dedico este estudo aos amantes das
ciências nucleares e aos pacientes
pediátricos

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus pela vida e sabedoria.

Ao orientador Prof. Dr. José Martins de Oliveira Junior por confiar em mim e elucidar minhas dúvidas em momentos importantes.

Agradeço à CAPES, pelo fornecimento da bolsa taxa.

Ao grupo IDs, sem o qual esse sonho não seria possível. Em especial à Dra. Beatriz Birelli do Nascimento, por sempre me apoiar e ser minha companheira de aventuras. A todo time de Medicina Nuclear, o pessoal da enfermagem Lucas Bueno, Nathalie Santos e Eduardo Fonda, às recepcionistas Carla Leite e Fernanda Janolla, às Biomédicas Iara Sanches, Thalita Brunatto e Larissa Santos, ao médico nuclear Dr. José Geraldo de Almeida e Dr. Daniel Orlando, sem vocês eu não conseguiria! Por todos os sábados e domingos que passamos juntos, serão inesquecíveis.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação de Ciências Farmacêuticas, por todo o conhecimento e luz desta jornada, em especial à Profa. Dra. Yoko Oshima Franco.

Á todos os grandes mestres que tive e me fizeram amar a Ciência Nuclear, Dra. Anneliese Fisher Thom, Dra. Solange Amorin Nogueira, Marycel Barbosa, Dora Fonseca, Sildomar de Lima.

Aos Biomédicos que compartilham comigo a apaixonada profissão.

Aos médicos nefrologistas que confiaram no protocolo e encaminharam os pacientes Dra. Juliana Matucci, Dr. Gustavo Neves.

Ao Bruno Mori, meu amor, por toda a paciência e dedicação, principalmente na elaboração do GIBI.

A toda minha família e amigos que atravessaram este período, sempre contribuindo.

A Debora Antuneto minha querida colega que dividia as frustrações e alegrias dessa jornada na vida de mestrandos.

Em especial, agradeço aos pacientes e seus responsáveis por permitirem e confiarem neste estudo.

Importante não é ver o que ninguém nunca viu, mas sim, pensar o que ninguém nunca pensou sobre algo que todo mundo vê.
Arthur Schopenhauer

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os rins são um dos mais importantes órgãos dos seres vertebrados, em especial o ser humano, logo os estudos que envolvem suas patologias, possui grande relevância. São inúmeros os meios diagnósticos e, dentre os exames com maior sensibilidade e especificidade para tais acometimentos, destacam-se a cintilografia renal dinâmica (CRD) e a cintilografia renal estática (CRE), cujos protocolos atuais são realizados em dois dias. Necessitam-se duas punções venosas, além da necessidade de deslocamento e disponibilidade em dias separados. **OBJETIVO:** Avaliar a possibilidade de os estudos de CRD e CRE serem realizados em um único dia, sem prejuízo clínico ao paciente. Diminuir o número de punções endovenosas, e ainda, apresenta como objetivo comprovar a não inferioridade desta nova metodologia, quando comparada ao protocolo de dois dias, já bem estabelecida na literatura. **MÉTODO:** O trabalho foi submetido ao Comitê de Ética da UNISO, com parecer número 2.328.023, tendo recebido autorização em outubro de 2017. Foram avaliados 25 pacientes (50 rins), de ambos os sexos, com idade mínima de 2 anos e máxima de 18 anos completos, com solicitações médicas prévias de CRD e CRE. Os mesmos foram submetidos a um exame de CRD com DTPA-^{99m}Tc seguido da injeção de DMSA-^{99m}Tc para a realização da CRE. Após os intervalos de 3 e 6 horas foram realizadas imagens estáticas nas projeções anterior, posterior, oblíquas anteriores e posteriores. Também realizaram-se imagens estáticas após 24 horas, as quais foram tratadas como padrão ouro para análise estatística (ANOVA/T-Student) e classificação clínica. As imagens foram adquiridas em aparelho SPECT/CT Symbia T2 – Siemens, no Instituto de Diagnósticos Sorocaba – IDS. As imagens de CRD foram analisadas de forma independente, fornecendo as informações relativas à estados obstrutivos ou não, por dois médicos nucleares. As imagens estáticas de 3 horas, 6 horas e 24 horas foram classificadas em quatro grupos de acordo com a função tubular relativa (FTR) em: 0-15% - exclusão funcional, 16-25% - deprimido em grau acentuado, 26-35% - deprimido em grau moderado, 36-45% - deprimido em grau leve, >46% – normal. Estes pacientes foram analisados em relação à mudança de categoria clínica, atualmente os valores normais para quantificação relativa dos rins na CRE é de 45-55%, sendo considerada alteração quando houver 10% a diferença entre os valores. **RESULTADOS:** Foram analisados 25 pacientes (50 Rins), dos quais 78% eram prévios, 6% Obstruídos, 6% com padrão indeterminado e 10% com exclusão funcional. Entre os pacientes, foi encontrado 28% de dilatação pielocalicial. Os pacientes foram comparados clínica e estatisticamente nas imagens estáticas de 3-6-24 horas, com 44,5% de variação estatística entre as imagens e 5,6% de variação clínica. Quando comparadas as imagens de 3-6 horas e de 6-24 horas, observou-se uma variabilidade estatística significativa entre as imagens de 3-6 (38,9%), porém sem variação clínica significativa (5,6%). Já nas imagens de 6-24 horas a variação estatística foi de 22,2% e não se observou variação clínica significativa. **CONCLUSÃO:** O protocolo de um dia com imagens adquiridas após 6 horas da administração do radiofármaco DMSA-^{99m}Tc apresentou-se confiável estatística e clinicamente.

PALAVRAS CHAVE: Cintilografia Renal, DMSA-^{99m}Tc, DTPA-^{99m}Tc, Medicina Nuclear, Flebite pediátrica.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The kidneys are one of the most important organs of vertebrate beings, especially to the human being, so the studies that involve their pathologies, have great relevance. There are many diagnostic tools and the most sensitive and specific tests for such disorders are Dynamic Renal Scintigraphy (DRS) and Static Renal Scintigraphy (SRS), whose current protocols are performed in two days. In this way, two venous punctures are necessary, besides the necessity of displacement and availability on separate days. **OBJECTIVE:** To evaluate the possibility of DRS and SRS studies being performed in a single day, without clinical harm to the patient. To reduce the number of intravenous punctures, and also, aims to prove the non-inferiority of this new methodology, when compared to the protocol of two days, already well established in the literature. **METHODS:** The work was submitted to the UNISO Ethics Committee, receiving the authorization 2.328.023 in October 2017. Twenty-five patients of both sexes, with a minimum age of 2 years and a maximum of 18 years, were assessed with previous medical requests for Dynamic and Static Renal Scintigraphy. They underwent a dynamic renal scintigraphy study with DTPA (^{99m}Tc -DTPA) followed by the injection of DMSA (^{99m}Tc -DMSA) for the performance of static renal scintigraphy. After the 3 and 6 hour intervals, static images were performed on anterior, posterior, oblique anterior and posterior projections. Static images were also performed after 24 hours, which were treated as gold standard for statistical analysis (ANOVA / T-Student) and clinical classification. The images were acquired in the Symbia T2 - Siemens SPECT/CT device at the Sorocaba Institute of Diagnostics - IDS. The DRS images were analyzed independently, providing information regarding obstructive states or not, by two nuclear physicians. Static images of 3 hours, 6 hours and 24 hours were classified into four groups according to relative tubular function in: 0-15% - functional exclusion, 16-25% - depressed in marked degree, 26-35% - depressed in moderate degree, 36-45% - depressed in mild degree, > 46% - normal. These patients were analyzed in relation to the change of clinical category, currently the normal values for relative quantification of the kidneys in the SRS are 45-55%, being considered of 10% the difference between the values. **RESULTS:** Twenty-five patients (50 Kidneys) were analyzed, of which 78% were patent, 6% blocked, 6% with undetermined pattern and 10% with functional exclusion. Among the patients, 28% of the pelvical dilation was found. The patients were compared clinically and statistically in the static images of 3-6-24 hours, with 44,5% of statistical variation between the images and 5.6% of clinical variation. When comparing the images of 3-6 hours and 6-24 hours, a significant statistical variability was observed between the images of 3-6 (38,9%), but without significant clinical variation (5.6%). However, in the images of 6-24 hours, no statistically significant variation was observed, nor were they clinically significant, being 22,2% and 0%, respectively. **CONCLUSION:** The one-day protocol with images acquired after 6 hours of DMSA- ^{99m}Tc radiopharmaceutical administration was statistically and clinically reliable.

Keywords: Renal Scintigraphy, ^{99m}Tc -DMSA, ^{99m}Tc -DTPA, Nuclear Medicine, Pediatric Phlebitis.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

α	Radiação corpuscular alfa
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
B	Radiação corpuscular beta
BPF	Boas Práticas de Fabricação
Bq	Bequerel
CCD	Cromatografia de Camada Delgada
CNEN	Comissão Nacional de Energia Nuclear
CRD	Cintilografia Renal Dinâmica
CRE	Cintilografia Renal Estática
DRC	Doença Renal Crônica
DL ₅₀	Dose Letal Mediana
DMSA- ^{99m} Tc	Ácido 2,3-dimercaptosuccínico marcado com o elemento químico Tecnécio, com massa de 99 u.m.a e no estado metaestável
DTPA- ^{99m} Tc	Ácido dietileno-triamino-pentacético marcado com o elemento químico Tecnécio, com massa de 99 u.m.a e no estado metaestável
^{99m} Tc	Elemento químico Tecnécio, com massa de 99 u.m.a e no estado metaestável
EANM	Sociedade Europeia de Medicina Nuclear
FTR	Função Tubular Relativa
Kcts	Kilo contagens
SNMMI	Sociedade Americana de Medicina Nuclear
SBMN	Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear
¹³¹ I	Elemento químico Iodo, com massa 131 u.m.a
¹¹¹ In	Elemento químico Índio, com massa 111 u.m.a
IPEN	Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
IRA	Insuficiência Renal Aguda
ITU	Infecção Trato Urinário
mCi	mili Curie
MN	Medicina Nuclear
Rf	Razão entre a distância percorrida pela espécie radioquímica e a frente de solvente
RVU	Refluxo vesico ureteral
SPECT-C	Single photon emission computed tomography computed tomography

^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$	Gerador de Molibidênio-99/Tecnécio-99-metaestável
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TLC-SC	Thin-layer chromatography – Silica Gel
$T_{1/2}$	Tempo de meia vida
u.m.a	Unidade de Massa Atômica
USP	Universidade de São Paulo
^{90}Y	Elemento químico Ytrio, com massa atômica 90

LISTA FIGURAS

Figura 1.1	Fotografia de aparelho cintilográfico gama câmara - SPECT-CT.....	16
Figura 4.1.1	Comparativo de exames de cintilografia da tireóide.....	
	A: 1970 / B: 2018 demonstrando o avanço tecnológico.....	26
Figura 4.3.1	Fotografia Fachada Unidade 12 - Medicina Nuclear IDS.....	29
Figura 4.5.1	A: Fotografia de gerador de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - IPEN. B: Esquematização do interior do gerador.....	35
Figura 4.6.1	Esquematização básica da rotina de clínicas de MN.....	37
Figura 4.7.1.1	Capela de Fluxo Laminar Blindada.....	40
Figura 4.7.1.2	Apresentação de Kits Liofilizados DTPA – DMSA.....	41
Figura 4.7.1.3	A:Fotografia de cuba cromatográfica. B: Representação de Cromatografia.....	
	Camada Delgada para controle Radioquímico de DTPA- $^{99\text{m}}\text{Tc}$	42
Figura 4.8.5.1	A: Fotografia de exame de cintilografia renal dinâmica com DTPA- $^{99\text{m}}\text{Tc}$	
	B:Representação do Renograma	46
Figura 4.9.5.1	Cintilografia renal estática com DMSA- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ considerada normal.....	50
Figura 4.10.1	Esquematização básica do protocolo de dois dias. 1) Procedimentos da CRD. 2) Procedimentos CRE.....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.4.1	Características de alguns radioisótopos.....	33
Tabela 5.4.1	Parâmetros dos exames de Cintilografias Renais deste estudo.....	58
Tabela 6.1	Amostragem dos dados fornecidos pela CRD e CRE em rim direito.....	64
Tabela 6.2	Amostragem dos dados fornecidos pela CRD e CRE em rim esquerdo.....	65

LISTA DE QUADROS

Quadro 6.1	Distribuição por sexo e faixa etária.....	60
Quadro 6.2	Idade X Número de punções.....	61
Quadro 6.3	Distribuição de diagnóstico/indicação clínica deste estudo.....	62
Quadro 6.4	A: Renograma sem alterações. B: CRE sem alterações.....	66
Quadro 6.5	A: Renograma de paciente 23 evidenciando a dilatação..... em rim direito(verde) B: Imagens de CRE demonstrando a presença de..... material em ureter direito na em de 3 horas (seta).....	67
Quadro 6.6	A: Renograma com obstrução em rim esquerdo (vermelho). B: CRE..... sem alteração clínica e/ou estatística.....	68
Quadro 6.7	A: Renograma de paciente 5 com obstrução em rim esquerdo (vermelho)..... B: CRE evidenciando rim em ferradura sem alteração no padrão de..... imagens observado.....	69

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	JUSTIFICATIVA.....	21
3	OBJETIVOS	23
4	REFERENCIAL TEÓRICO	24
4.1	Histórico Geral	24
4.2	A Medicina Nuclear no Brasil.....	27
4.3	IDS – Instituto de Diagnósticos	28
4.4	O átomo e as radiações nucleares	29
4.5	Gerador de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$	33
4.6	A Radiofarmácia	35
4.7	Radiofármacos	37
4.7.1	Controle de Qualidade de Radiofármacos.....	39
4.8	Avaliação da função e trânsito renal com DTPA- $^{99\text{m}}\text{Tc}$	43
4.8.1	Radiofármaco DTPA- $^{99\text{m}}\text{Tc}$	43
4.8.2	Mecanismo de captação do traçador DTPA- $^{99\text{m}}\text{Tc}$	43
4.8.3	Indicações clínicas CRD	44
4.8.4	Dosimetria	44
4.8.5	Protocolo e Interpretação básica de imagens CRD	45
4.9	Imagem renal cortical com DMSA- $^{99\text{m}}\text{Tc}$	47
4.9.1	Radiofármaco DMSA- $^{99\text{m}}\text{Tc}$	47
4.9.2	Mecanismo de captação do traçador DMSA- $^{99\text{m}}\text{Tc}$	47
4.9.3	Indicações clínicas CRE.....	48
4.9.4	Dosimetria	48
4.9.5	Protocolo e Interpretação básica de imagens CRE	49
4.10	Protocolo de dois dias <i>versus</i> Protocolo de um dia.....	50
5	MATERIAL E MÉTODOS.....	54
5.1	Critérios de Elegibilidade	54
5.2	Critérios de exclusão	54
5.3	Critérios de encerramento da pesquisa	54
5.4	Procedimentos	54
5.4.1	Exame Cintilografia dinâmica com DTPA- $^{99\text{m}}\text{Tc}$:	55
5.4.2	Exame Cintilografia renal estática com DMSA- $^{99\text{m}}\text{Tc}$:	56
5.4.3	Análise de dados	58
6	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	60

7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	70
8	BIBLIOGRAFIA	71
	ANEXO A –	76
	ANEXO B –	78

1 INTRODUÇÃO

A Medicina Nuclear (MN) é uma especialidade de diagnóstico por imagem e terapia que deriva dos anos 1940, têm por princípio a utilização de radioisótopos marcados com biomoléculas (THOM e SMANIO 2007). A característica principal da formação da imagem de MN, que pode ser chamada de Cintilografia, fundamenta-se sendo a fonte de radiação o próprio paciente, ao contrário de outras modalidades diagnósticas que utilizam, por exemplo, fontes de raios-X externas (HARVEY; O'MALLEY; THRALL, 2014).

As Cintilografias possuem como objetivo avaliar o metabolismo dos órgãos e tecidos através de imagens, enquanto outras técnicas buscam principalmente a anatomia e suas alterações (COMET e VIDAL, 1998). As Cintilografias são adquiridas em um aparelho denominado gama câmara, podendo ser dotado de tecnologia híbrida, como por exemplo, tomografia computadorizada, sendo neste caso a tomografia computadorizada de emissão de fóton único ou do inglês *Single photon emission computed tomography – SPECT-CT* (Figura 1.1) (HIRONAKA, et al. 2017)

Figura 1.1 – Fotografia de aparelho cintilográfico gama câmara - SPECT-CT



Fonte: Aatoria própria.

Como mencionado, a formação da imagem de MN dá-se através do uso de radiofármacos e sua fixação no órgão alvo (HIRONAKA, et al. 2017). Segundo Saha (2010), radiofármacos são compostos sem ação farmacológica, que possuem em sua estrutura um radionuclídeo emissor de radiação gama e são utilizados em MN para diagnóstico e terapia de várias doenças. Não são considerados contrastes, mas sim traçadores radioativos, uma vez que não causam reações adversas graves (HARVEY; O'MALLEY; THRALL, 2014).

As características físico-químicas dos radiofármacos determinam a sua farmacocinética (órgão alvo, metabolização e eliminação do organismo) e, suas características físicas indicam sua aplicação em diagnóstico ou terapia (ARAUJO, 2005). Os substratos para radiofármacos são geralmente compostos orgânicos, mas também podem constituir-se de espécies coloidais ou particuladas, proteínas (anticorpos ou peptídeos) ou mesmo células, como as células vermelhas e brancas do sangue (WELCH e REDVANLY 2003).

Atualmente, o radionuclídeo mais utilizado para o uso como radiofármaco, com finalidade diagnóstica é o elemento químico Tecnécio, cujo número atômico é 43. O Tecnécio possui vários isótopos, sendo os mais estáveis tendo massa atômica entre 95 e 99 u.m.a. O Tecnécio com massa 99 u.m.a e no estado metaestável (^{99m}Tc), é um elemento radioativo sintético, emissor de raios gama com energia de 140 keV e tempo de meia-vida de 6,02h (HARVEY, O'MALLEY, THRALL, 2014)(ARAUJO,2005). Este apresenta características físicas ideais para utilização em medicina nuclear diagnóstica: é mono emissor de radiação gama, de baixa energia (140 keV), possui tempo de meia-vida físico relativamente curto (6,02h) e não emite radiação do tipo particulada (α ou β)(ARAUJO,2005). Todas as características físicas, em conjunto, possibilitam a aquisição de imagens cintilográficas com excelente resolução, utilizando-se os equipamentos de detecção de radiação atualmente disponíveis, sem comprometimento dosimétrico para o paciente (SAHA, 2010).

Inúmeras são as diretrizes que guiam a utilização destes compostos para uso humano, sendo seguidas principalmente aquelas da Sociedade Europeia de Medicina Nuclear (EANM) (PIEPSZ, COLARINHA e VELZEN 2009), Sociedade Americana de Medicina Nuclear (SNMMI) (MANDELL et al, 2009) e Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN).

As principais cintilografias realizadas em um serviço de MN são: as do miocárdio, ósseas e as renais (BUCHPIGUEL e SAPIENZA 2010).

A prevenção, diagnóstico e terapia das patologias que envolvem o sistema urinário são de grande importância em saúde pública. Estima-se a existência de mais de 100.000 pacientes dialíticos no ano de 2016 no Brasil, sendo estes representados principalmente pelo sexo masculino com idade entre 19 e 64 anos. Em todo mundo 500 milhões de pessoas estão diagnosticadas com alguma patologia renal e 1,5 milhão estão realizando diálise. Análise do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) demonstrou que cerca de 10% da população adulta dos EUA apresenta algum grau de perda de função renal (SNYDER, FOLEY e COLLINS 2006) (HIRONAKA, et al. 2017).

No Brasil a fila de espera para transplante renal é de aproximadamente 32000 pacientes, com uma elevada taxa de mortalidade. O Sistema Único de Saúde (SUS) é maciçamente a maior fonte pagadora de tratamentos em pacientes renais crônicos (SBN, Censo 2014).

A prevenção e combate às patologias renais iniciam-se na vida intrauterina e segue-se na infância onde Pediatras e Nefrologistas buscam melhores diagnósticos e tratamentos (GORDON, PIEPSZ e SIXT 2011).

As patologias renais afetam quatro compartimentos: glomérulos, túbulos, interstício e vasos sanguíneos, sendo as mais frequentes a Síndrome nefrítica aguda, a síndrome febrílica, infecção renal aguda, infecção renal crônica, distúrbios eletrolíticos e nefrolitíase (JUNIOR; ZERATTI FILHO; BORGES DOS REIS, 2010).

Faz parte do diagnóstico de patologias renais, exames laboratoriais de sangue e urina, exames de imagem e histológicos (biópsias). O tratamento é realizado com o diagnóstico estabelecido, variando desde os mais simples como antibioticoterapia até os mais complexos como transplante renal. São utilizados os métodos de imagem convencionais e destacam-se àqueles realizados por ultrassonografia, radiologia convencional (com ou sem contraste), tomografia computadorizada e ressonância magnética (FRANCOIS et al, 2009) (BUCHPIGUEL e SAPIENZA 2010).

A MN ganhou espaço na nefrologia, principalmente por se tratar de um método que avalia o metabolismo, sendo assim, é possível “quantificar” o grau de prejuízo que aquela alteração anatômica traz consigo, como por exemplo, o ultrassom de um paciente com hidronefrose que não apresenta obstrução no estudo

de cintilografia renal dinâmica (JUNIOR; ZERATTI FILHO; BORGES DOS REIS, 2010) e (TAYLOR, et al., 2018).

Desta forma, destina-se à MN, principalmente a análise das informações quantitativas, normalmente relativas, e funcionais dos rins fundamentadas no baixo índice de efeitos colaterais, na ausência de prejuízos funcionais mesmo em pacientes renais crônicos e na baixa exposição à radiação ionizante (HARVEY, OMALLEY, THRALL, 2014) (EANM 2010).

Os exames de MN destinados à avaliação renal obedecem ao princípio fisiológico renal glomérulo-tubular, sendo classificados em três grandes grupos: os chamados agentes de filtração glomerular, os agentes de secreção tubular e àqueles que apresentam algum grau significativo de fixação ao parênquima cortical renal (BUCHPIGUEL E SAPIENZA 2010).

O radiofármaco com ação de filtragem glomerular e de maior utilização clínica no Brasil é o DTPA-^{99m}Tc (ácido dietilenotriaminopentacético marcado com o isótopo do Tecnécio de massa 99 u.m.a e no estado metaestável), não tendo secreção ou reabsorção tubular (ETCHEBEHERE, RAMOS e CAMARGO 2007).

Este radiofármaco teve os primeiros estudos realizados nas décadas de 1960-70 (HAUSER et al., 1970). O DTPA-^{99m}Tc semelhante à inulina circula no sangue com ligação insignificante às proteínas plasmáticas e não penetra nas células vermelhas, é filtrado de forma simples no glomérulo e segundo Hauser (1970) e Arnold, Blair e Thomas (1974) a curva de desaparecimento do plasma do DTPA-^{99m}Tc demonstra que em 24 horas o remanescente é de somente 5-10% da dose injetada, e em 06 horas 80% da dose injetada está acumulada na urina (EANM 2010)(COMMET e VIDAL, 1998).

A cintilografia renal dinâmica com DTPA-^{99m}Tc é utilizada para pesquisas relacionadas à estados obstrutivos renais (HIRONAKA et al, 2017) (EANM 2010).

Em contra partida, o Ácido 2,3-dimercaptosuccínico marcado com o elemento químico Tecnécio, com massa de 99 u.m.a e no estado metaestável (DMSA-^{99m}Tc), destina-se a análises de morfologia e pesquisa de cicatrizes renais, normalmente ocasionadas por repetidas infecções urinárias, desta forma necessita de fixação no parênquima renal, foi introduzido na prática clínica em 1974 por Lin et al, assim o chamado succimer DMSA-^{99m}Tc, possui acúmulo preferencial pelo córtex renal e permite a obtenção de imagens bem definidas do parênquima renal na cintilografia renal estática com DMSA-^{99m}Tc (BUCHPIGUEL e SAPIENZA 2010) (EANM 2010).

O DMSA-^{99m}Tc possui desaparecimento plasmático mais lento quando comparado à outros agentes renais (ARNOLD, BLAIR e THOMAS 1974). Segundo a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) a cintilografia renal estática (CRE) com DMSA-^{99m}Tc é exame padrão ouro na detecção da cicatriz renal e deve ser realizada em pacientes pediátricos que apresentem febre ou não (SBP, 2016)(MANDELL et al, 2009). A cintilografia renal dinâmica (CRD) com o radiofármaco DTPA-^{99m}Tc é de extrema importância para a conduta cirúrgica nos casos de pacientes com estenose de junção pieloureteral, avaliando a necessidade de pieoloplastia e ureteroplastia, ou seja, destinado às pesquisas de estados obstrutivos renais (SBP 2016).

Muitas vezes ambos os exames CRD e CRE, são solicitados em conjunto por nefrologistas para avaliar a perviabilidade das vias urinárias, através da CRD e seu estado morfológico pela CRE (ETCHEBEHERE, RAMOS e CAMARGO 2007). Nos protocolos disponíveis atualmente estes exames devem ser realizados em dias separados (BIASSONI, 2015), uma vez que as imagens da CRD nos pacientes com graus elevados de obstrução podem interferir nas imagens corticais da CRE (MAN, TROCH e DOBBELEIR 2015) (GORDON, PIEPSZ e SIXT 2011) (ARNOLD, BLAIR e THOMAS 1974). O maior público atendido para estes exames é o pediátrico, justamente o qual possui maior índice de complicações derivadas da punção venosa periférica (TORRES 2003)(MORENO; CARVALHO e PAZ, 2014).

2 JUSTIFICATIVA

A prevenção e diagnóstico de patologias renais, inicia-se intra-útero (CHRISTENSEN E SHAW, 2004) (GORDON, PIEPSZ e SIXT 2011). Observa-se uma grande preocupação da classe médica pediátrica com os temas relacionados à obstrução de vias urinárias e ITU, sendo possível evitar complicações à longo prazo (INGELFINGER et al, 2016)(.

A CRD torna-se necessária na avaliação de condutas direcionadas à necessidade cirúrgica em quadros graves de hidronefroses e doenças obstrutivas renais de maneira geral. A CRE busca análises direcionadas à pesquisa de cicatrizes renais, causada muitas vezes por infecção do trato urinário por repetição (SBP, 2016). O objetivo principal da investigação de infecções renais na pediatria é a prevenção de complicações em longo prazo como hipertensão, insuficiência renal e complicações durante a gravidez (LIMA, 2007). O diagnóstico por imagem permite identificar precocemente os pacientes com risco de desenvolverem cicatriz renal, especialmente crianças após a primeira ITU, e até mesmo em exames pre-natal que detectam hidronefroses (TOPOROVSKI et al, 2006)(PREDA et al, 2007)(SBP, 2016).

Os radiofármacos para estudos renais DTPA-^{99m}Tc e DMSA-^{99m}Tc, são os únicos disponíveis para comercialização atualmente no Brasil (IPEN, 2016). Utilizados inicialmente no tratamento à intoxicação com metais pesados (administrado por via oral e em gramas), posteriormente passaram a ser usados como marcadores para estudos renais (administrado por via endovenosa e em miligramas)(HANDMAKE, LOWENSTEIN, 1973).

A solicitação médica de exames renais cintilográficos costuma ocorrer aos pares com estudos que avaliam tanto a patência das vias excretoras (DTPA-^{99m}Tc), quanto à presença ou não de cicatrizes e função renal relativa (DMSA-^{99m}Tc), uma vez que, as informações isoladas frequentemente não possibilitam uma definição terapêutica (ETCHEBEHERE, RAMOS e CAMARGO 2007). Caso sejam solicitados ambos os exames, nos protocolos atuais, os pacientes precisam realizá-los em dois dias separados (EANM 2010).

Primeiramente a cintilografia renal dinâmica (CRD) usando DTPA-^{99m}Tc, por tratar-se de um agente para verificação da função glomerular, inicia-se a imagem imediatamente após a administração do radiofármaco, com tempo de aproximadamente uma hora de aquisição de imagens, já que é necessário observar

todo o clareamento renal. Após cerca de 24 horas da realização da CRD inicia-se o exame de cintilografia renal estática (CRE) usando DMSA-^{99m}Tc, com administração do material que deverá metabolizar por 2-3 horas, seguida de aquisição de imagens com duração média de 40 minutos (EANM 2010). Este protocolo é utilizado atualmente em várias clínicas pelo Brasil, inclusive no IDS, local onde ocorreu este estudo.

Os protocolos de aquisição de imagens atuais inferem um intervalo de aproximadamente de 24 horas entre estes exames, já que vários autores citam que neste tempo haverá quase que total eliminação do radiofármaco DTPA-^{99m}Tc em indivíduos sem patologias, porém as indicações para a realização desta cintilografia estão relacionada à estados obstrutivos renais (BIASSONI 2015) (PIEPSZ, COLARINHA e VELZEN 2009). Desta forma, deseja-se que o remanescente de DTPA-^{99m}Tc não interfira nas imagens de CRE, assim respeita-se este intervalo (EANM, 2010).

Assim, existe a necessidade de dois acessos venosos periféricos, disponibilidade de dois dias para a aquisição das imagens, fatores estes que impactam tanto a população pediátrica quanto a adulta, pois é natural quando realizam os exames terem que se ausentar do trabalho, além do deslocamento até o serviço de MN (MORETE et al, 2010) (BUCHPIGUEL e SAPIENZA 2010) (ABDUL-HAK e BARROS 2014).

Não foram encontrados viés de exclusão de ambos exames serem realizados no mesmo dia quando realizados sob ação de diuréticos. A quantidade de exposição à radiação que estes pacientes se submetem, não ultrapassaria os limites diários exigidos pelos protocolos (GORDON, PIEPSZ e SIXT 2011) (EANM 2010) (MAN, TROCH e DOBBELEIR 2015). Visando a comodidade para o paciente na redução do tempo dos exames bem como da quantidade de punções venosas, aventamos a possibilidade de realizar ambos os estudos em um único dia.

3 OBJETIVOS

O presente estudo teve como objetivo principal avaliar a possibilidade de os estudos de cintilografia renal dinâmica (CRD) com DTPA-^{99m}Tc e cintilografia renal estática (CRE) com DMSA-^{99m}Tc, poderem ser realizados em um único dia, sem prejuízo clínico para o paciente, não alterando desta forma o seu prognóstico através da análise da função tubular relativa, fornecida pela cintilografia renal estática. Como objetivo secundário comprovar a não inferioridade desta nova metodologia quando comparada ao protocolo de dois dias, já bem estabelecido na literatura, demonstrando estatisticamente que o mesmo pode ser implantado, alterando assim os protocolos disponíveis atualmente.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 Histórico Geral

Em 2018 Marie Skłodowska Curie foi eleita à mulher mais influente da história, segundo o canal televisivo *BBC History*, a descoberta dos elementos radioativos naturais Rádio e Polônio em 1896 e os dois prêmios Nobels em física e química foram as principais condecorações desta cientista que dedicou sua vida ao estudo das energias nucleares, em parceria com seu esposo Pierre Curie, sendo influenciados pelo já então renomado Henri Becquerel. Não obstante a Medicina Nuclear (MN) é a segunda ciência mais antiga, daquelas que deram origem hoje às chamadas especialidades de diagnóstico por imagem, precedidas apenas pela radiologia convencional. Esta data dos últimos anos do século XIX; a MN surgiria por volta de 1940. Somente após um quarto de século novas descobertas e desenvolvimentos trouxeram as demais técnicas, a começar pelo ultrassom (1975), para o arsenal da propedêutica armada (THOM e SMANIO 2007).

Precursos desta especialidade foram às descobertas revolucionárias no campo da Física no fim do século XIX e início do século XX, um dos períodos mais férteis e fascinantes da história da Ciência: a descoberta dos raios-X por Wilhelm C. Roentgen em 1895, a descoberta do fenômeno da radioatividade por Henri Becquerel em 1896, e como já citado a descoberta dos elementos radioativos naturais polônio e rádio por Pierre e Marie Curie em 1898, a identificação do nêutron por Chadwick em 1932, e finalmente a descoberta, em 1934, por Frederic e Irene Joliot-Curie, filha de Marie e Pierre, da técnica de produção artificial de isótopos radioativos dos elementos de baixo número atômico, os quais em sua maioria não possuem isótopos radioativos naturais (THOM e SMANIO 2007). Para se obter um isótopo de um elemento químico, há necessidade de se modificar o núcleo do átomo, e para isso geralmente usa-se alguma técnica artificial. As próprias emissões dos isótopos radioativos naturais têm a capacidade de liberar partículas do núcleo de outros átomos com os quais fiquem em íntimo contato. O nêutron, uma das partículas intranucleares assim liberadas, viria a ser o principal artefato para bombardear, por sua vez, núcleos de átomos pesados, produzindo os elementos artificiais transurânicos ou provocando a fissão nuclear (COMET e VIDAL 1998).

O fenômeno da fissão consiste literalmente na quebra de um núcleo pesado com produção de novos elementos, na eventual liberação de nêutrons acelerados e na possibilidade de dar partida a uma reação em cadeia de bombardeamento de núcleos atômicos com a produção de grande quantidade de energia. É o princípio de funcionamento dos reatores nucleares e também das bombas atômicas.

Em 1942, na Universidade de Chicago, Estados Unidos foi ativado o primeiro reator nuclear. Destinava-se a produzir o elemento físsil Plutônio de massa 239 u.m.a (^{239}Pu), que posteriormente foi usado na fabricação da tragicamente famosa primeira bomba atômica. Com o fim da II Guerra Mundial, a função do reator passou a ser direcionada para a obtenção de isótopos radioativos para pesquisa. Viriam a ter grande interesse para os estudos da fisiologia humana os radioisótopos do elemento Iodo (^{131}I , ^{132}I , ^{133}I), alguns já antes obtidos em cíclotrons e que passaram a ser produzidos nos reatores. Por meio deles foi possível traçar toda a fisiologia da produção, ação biológica e degradação dos hormônios da tireoide (SEIDLIN, MARINELLI e OSHRY 1946), até então pouco conhecida. Em 1946 Seidlin ministrou a primeira dose de ^{131}I a um paciente com carcinoma metastático da tireoide, com a finalidade de obter a ablação das metástases diferenciadas, que haviam mostrado capacidade de captar o iodeto. O sucesso do tratamento vinculou a este episódio e aos primeiros anos da década de 1940 o nascimento de uma nova especialidade médica, que por utilizar as emissões intranucleares para fins diagnósticos e terapêuticos, passou a chamar-se Medicina Nuclear.

No entanto, confere-se a Herman Blumgart o mérito de ser o primeiro a utilizar substâncias radioativas para fins clínicos, quando em 1927, concebeu uma forma de medir a velocidade sanguínea por meio de um traçador radioativo: uma pequena dose do elemento químico Radium foi injetada em um tempo T_0 na veia cubital de um dos braços de um paciente, e sua chegada no antebraço colateral foi registrada no tempo T_x com o auxílio de uma câmara de ionização. O tempo de circulação braço/braço encontrado foi de 18 segundos; este tempo se mostrava aumentado em cardiopatas. Pela mesma técnica determinaram-se ainda o tempo de circulação pulmonar, assim como a influência de cardiopatias e mesmo de outras doenças sistêmicas sobre esses parâmetros (BLUMGART e WEISS 1927). Por seu pioneirismo Blumgart é considerado o pai da Medicina Nuclear Clínica.

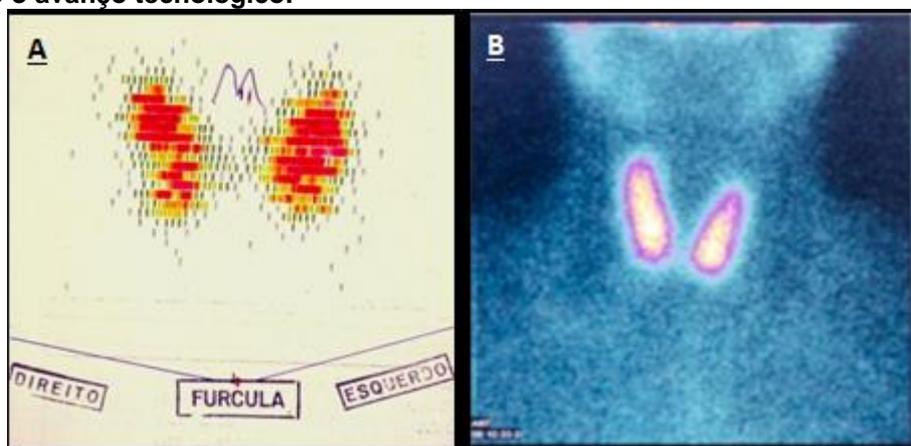
A concepção do uso de um elemento radioativo como traçador de um fenômeno biológico fora, no entanto, ainda anterior à Blumgart e é devida ao

cientista húngaro Georg de Hevesy. Em 1923, Hevesy “adubou” um grupo de plantas com um isótopo do chumbo e mediu posteriormente a radioatividade acumulada nas várias partes das plantas, levando-o a tirar conclusões sobre o metabolismo do elemento cálcio. O radioisótopo do chumbo foi, portanto, um traçador do metabolismo do cálcio. Desta teoria valeu-se Blumgart para idealizar uma aplicação clínica. Hevesy o idealizador da teoria dos traçadores é, assim, considerado o avô da Medicina Nuclear.

As primeiras cintilografias, como foram chamadas as imagens da distribuição de radiofármacos específicos nos órgãos, começaram a ser feitas na segunda metade da década de 1950, nos Estados Unidos, no mapeador linear idealizado por Benedict Cassen em 1951. Consistia de uma sonda de detecção colimada que varria a região de interesse do corpo e registrava a radioatividade detectada, ponto por ponto, sobre papel, por meio de pequenos traços que formavam o “mapa” do órgão, daí o nome popular de “pica-pau”. No começo da década de 1960 ocorreu o primeiro forte auge dos procedimentos de Medicina Nuclear. Hal Anger desenvolvera anos antes em 1956, a câmara de cintilação e Harper introduziu o gerador químico Molibdênio-99-Tecnécio-99m ($\text{Mo-}^{99\text{m}}\text{Tc}$). O radionuclídeo artificial $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Tecnécio de massa 99 u.m.a no estado metaestável) foi descoberto em 1938 pelos químicos americanos Seaborg e Segre.

A Figura 4.1.1, mostra uma imagem típica de cintilografia de tireoide, obtida usando-se $^{99\text{m}}\text{Tc}$, que emite raios gama de baixa energia e possui tempo de meia vida adequada para exames cintilográficos em medicina.

Figura 4.1.1 – Comparativo de exames de cintilografia da tireóide A: 1970 / B: 2018 demonstrando o avanço tecnológico.



Fonte: Centro de Medicina Nuclear de Santa Maria – Brasil. Disponível em: <<http://joaoeduirion.blogspot.com/2014/01/a-terceira-fase-da-historia>>. Acesso em 30 mar. 2018.

Durante os anos de 1970, a informática começou a incorporar-se à tecnologia médica geral. Na especialidade, o segundo grande impulso aconteceu com a digitalização das câmaras de cintilação, a expansão do uso dos computadores e a revolução na tecnologia de software. Tornava-se agora possível registrar e quantificar, por meio de cintilografias sequenciais e do computador, fenômenos biológicos tão rápidos quanto o fluxo sanguíneo através das cavidades cardíacas. De outro lado, os processamentos de imagens digitais em computadores, com softwares em constante aperfeiçoamento, levavam a uma crescente excelência de qualidade, rapidez e sofisticação de apresentação.

4.2 A Medicina Nuclear no Brasil

A nova tecnologia de Medicina Nuclear chegou ao Brasil em 1946, trazidos pelo casal de cientistas Tede Eston e Verônica Rapp de Eston, após especializarem-se em metodologia nuclear no Canadá. Instalaram um Laboratório de Isótopos na cadeira de Química Fisiológica da Faculdade de Medicina da USP. Em 1959 foi por este casal fundado também o Centro de Medicina Nuclear, que tornaria-se o núcleo de excelência para a formação das próximas gerações de médicos nucleares. Em 1954 o instituto Dante Pazzanese de Cardiologia iniciava em pequena escala e equipamentos limitados estudos com radioisótopos (THOM e SMANIO 2007).

Em janeiro de 1958, foi inaugurado, na cidade Universitária da USP, o primeiro reator atômico da América do Sul, com que se iniciou a produção nacional de isótopos radioativos para uso médico, industrial e de pesquisa. E entre as décadas de 1960-1970 difundiram-se clínicas por todo o país, sempre equipadas com o velho “pica-pau”, o mapeador cintilográfico linear. Somente em 1976 viria operar rotineiramente em São Paulo, a primeira gama-câmara, graças ao radiologista Marcos Lederman, do Instituto de Radioterapia Oswaldo Cruz. Em 1977 no Hospital das clínicas em São Paulo, Dr. Julio Kieffer, Dra Anneliese Fischer Thom e Dr. Claudio Meneghetti ensaiavam as primeiras cintilografias do miocárdio com pirofosfato-^{99m}Tc em pacientes infartados.

Desde 1956 até 2006, o monopólio de produção de radioisótopos e radiofármacos pertenceu à Comissão Nacional de Energia Nuclear, pela promulgação na Constituição do Brasil. A Emenda Constitucional n. 49, de 8 de fevereiro de 2006 (Brasil, 2006) excluiu do monopólio da União a produção, a

comercialização e a utilização de radioisótopos de meia-vida curta, para usos médicos, agrícolas e industriais. A mais recente modificação da Constituição brasileira de 1988 se deu pela alteração da redação da alínea b, acréscimo de uma alínea c ao inciso XXIII do caput do artigo 21 e pela nova redação dada ao inciso V do caput do artigo 177. Nascida da PEC (Proposta de Emenda Constitucional) 199/03, que retira da União o monopólio da produção, comercialização e da utilização de radioisótopos de meia-vida curta, a EC n. 49 facilitou a criação de novos centros de medicina nuclear que ofereçam o serviço de tomografia à população. Os radioisótopos de meia-vida curta são produzidos por institutos da CNEN (Comissão Nacional de Energia Nuclear) como o IEN (Instituto de Engenharia Nuclear), o IPEN (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares) e futuramente no CRCN-NE (Centro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste) (SANTOS-OLIVEIRA e CARNEIRO-LEAO 2008).

No ano de 2018 iniciou-se a preparação do terreno, em área contígua ao Centro Experimental da Marinha em São Paulo - ARAMAR, para a construção do Reator Multipropósito Brasileiro (RMB) que dará autonomia ao país na produção de radioisótopos e ampliará a capacidade nacional em pesquisa de técnicas nucleares, além de gerar recursos para o governo. Esses são alguns benefícios enumerados segundo o coordenador do projeto na Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), José Augusto Perrotta, em apresentação a dirigentes e gestores do governo federal, no Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações (MCTIC), em audiência pública. O RMB será um reator para diversos usos, dentre eles para produção de radioisótopos – elementos ativos dos radiofármacos. As aplicações se estendem à agricultura, indústria e meio ambiente. A cargo da CNEN, que é vinculada ao MCTIC, o empreendimento será construído em Iperó (Estado de São Paulo) ao lado de Centro Experimental da Marinha em São Paulo - ARAMAR, onde está sendo construído outro reator nuclear, que será o protótipo do reator nuclear a ser instalado no futuro submarino nuclear brasileiro.

4.3 IDS – Instituto de Diagnósticos

Fundado em 1996, na cidade de Sorocaba – SP, pelos médicos radiologistas Dr. Nelson Bitencourt do Nascimento, Dr. Claudio Miranda, Dr. Chen Yao Huei, o IDS – Instituto de Diagnósticos é um dos maiores centros de medicina diagnóstica

do interior de São Paulo. Antes destinado apenas a exames ultrassonográficos, atualmente o IDs possui amplo serviço de diagnósticos com Ressonância Magnética, Tomografia Helicoidal, Raios X, Ultrassonografia, Densitometria Óssea, Mamografia, Anatomia Patológica, Endoscopia, Colonoscopia, Medicina Fetal e completo Laboratório de Análises Clínicas. A Figura 4.3.1 mostra a fotografia da fachada da Unidade 12 do IDs – Medicina Nuclear localizada na Rua Sir Alexander Fleming, 260 – Jardim Emília em Sorocaba-SP, fundado em 2016, sob direção da médica nuclear Dra. Beatriz Birelli do Nascimento. Esta unidade conta em 2018 com os equipamentos Gama Câmara Symbia-T2 e PET-CT Biograph True Point, ambos da marca Siemens, além de Radiofarmácia Hospitalar. Neste prédio situa-se também o laboratório de análises clínicas.

Figura 4.3.1 – Fotografia da fachada do prédio da Unidade 12 - Medicina Nuclear - IDS



Fonte: Arquivo próprio IDs (2017)

4.4 O átomo e as radiações nucleares

Apesar de não ser o menor constituinte da matéria, pois hoje se conhece um número muito grande de partículas menores que ele, o átomo, descrito semiclassicamente como um núcleo envolto por uma “nuvem” de elétrons, ainda é uma representação adequada da componente básica da matéria para a Química e a Medicina Nuclear. O átomo possui um diâmetro típico da ordem de 10^{-10} m, enquanto que o do núcleo é de 10^{-15} m. Nesta representação, o núcleo é composto por dois tipos de partículas ou núcleons: o próton, com carga elétrica positiva, e o nêutron, sem carga elétrica, com massa ligeiramente maior que a do próton. Ao

redor do núcleo do átomo orbitam partículas com cargas elétricas negativas, extremamente menores que o próton (cerca de 2000 vezes), os chamados elétrons. Essa grande diferença entre as massas dos núcleons e dos elétrons mostra que a densidade da matéria nuclear é muito grande no núcleo do átomo, aproximadamente 10^{17} kg/m^3 , quando comparada a “nuvem eletrônica”, que é quase nula (HIRONAKA, et al. 2017).

Entende-se o número atômico (Z) pelo número total de prótons presentes no núcleo do átomo, que também é igual ao número de elétrons que o orbitam, tornando assim o átomo eletricamente neutro. A soma de prótons e nêutrons que formam o núcleo define o número de massa (A). A diferença A-Z dá o número de nêutrons (N). Assim, podemos denotar cada átomo X por ${}^A_Z\text{X}_N$. (THOM e SMANIO 2007)

O número de elétrons orbitais e sua configuração determinam as características químicas de cada átomo, isto é, a sua capacidade em se combinar com outros átomos para formar sistemas mais complexos, as moléculas. Desta forma, o número atômico (Z) também caracteriza o elemento químico ao qual pertence o átomo X. Por outro lado, o número de massa (A) pode variar. Por exemplo, o elemento químico Iodo (I) possui Z= 53 e diferentes valores para A = 123, 125, 127, 131 etc., isto é, ${}^{123}_{53}\text{I}_{70}$, ${}^{125}_{53}\text{I}_{72}$, ${}^{127}_{53}\text{I}_{74}$, ${}^{131}_{53}\text{I}_{78}$. A variação do número de massa se deve à presença de diferentes quantidades de nêutrons no núcleo.

Os diferentes átomos de cada elemento formam seus isótopos. Os isótopos de um elemento possuem idênticas propriedades químicas, mas suas propriedades nucleares e, em consequência, as suas propriedades físicas são diferentes entre si. Cada isótopo ou átomo possui uma configuração de núcleons no seu núcleo, à qual corresponde a uma quantidade de energia bem definida que o caracteriza. Por outro lado, a quantidade de energia contida no núcleo de alguns átomos pode ser maior que a necessária para sua existência, de tal forma que eles podem eliminar esse excesso e se transformarem em átomos de outros elementos, depois de certo intervalo de tempo. Desta forma, os radioisótopos emitem radiações, para passarem a estados energéticos mais baixos. A radiação emitida pode ser ondulatória, constituída por ondas eletromagnéticas (denominados raios gama), ou corpusculares, na forma de partículas (as principais são: neutrinos, antineutrinos, partículas beta ou pósitrons, prótons, nêutrons, partículas alfa).

A radiação eletromagnética é composta por ondas eletromagnéticas, isto é, campos elétricos e magnéticos oscilantes acoplados que se propagam no espaço. A velocidade de propagação da onda eletromagnética no vácuo é a velocidade da luz (c), igual a 3×10^8 m/s; sua velocidade varia de acordo com as propriedades do meio que estiver atravessando. Exemplos de radiações eletromagnéticas são as ondas de rádio, a luz visível, a radiação ultravioleta, os raios-X e a radiação gama. A energia de uma onda eletromagnética é proporcional à sua frequência (f): $E=hf$, onde h é a constante de Planck e vale $6,63 \times 10^{-34}$ J/s (joule/segundo). Costuma-se mensurar a energia da radiação eletromagnética emitida por um núcleo (radiação gama), em elétron-volt, denotado pela sigla eV, ou por seus múltiplos, keV (quilo eletron-volt = 10^3 eV) e o MeV (mega eletron-volt = 10^6 eV). (WELCH e REDVANLY 2003)

As radiações corpusculares são constituídas por partículas que possuem energia suficiente para atravessar a matéria e interagir com seus constituintes. Essa energia também costuma ser dada em keV ou MeV. As radiações corpusculares podem ser: radiação alfa ou partícula alfa (α), que é o núcleo do átomo de hélio, com dois prótons e dois nêutrons; radiação beta ou partícula beta (β) que pode ser o elétron (β^-) quando a carga elétrica é negativa ou o pósitron (β^+) quando a carga elétrica for positiva, nêutron (n) que é o núcleon sem carga elétrica; próton (p), que é o núcleon de carga elétrica positiva; outras partículas como os neutrinos e anti-neutrinos, os píons, núcleos de átomos com número atômico $Z > 2$, dentre outros. (THOM e SMANIO 2007)

A emissão de energia por um núcleo instável, ou radioativo, o radionuclídeo, ocorre de acordo com certas regras de seleção, que vão determinar o seu modo de decaimento. Radionuclídeos são instáveis devido à composição inapropriada de nêutrons e prótons ou excesso de energia e, portanto, ocorre o decaimento por emissão de radiação, tais como: partículas alfa, beta, captura eletrônica ou transição isomérica. O núcleo radioativo inicial é denominado nuclídeo-pai e o núcleo para o qual ele decai é o nuclídeo-filho. Caso o nuclídeo-filho ainda não seja estável, ele pode emitir energia para chegar a outro radionuclídeo e assim sucessivamente, até atingir um estado estável (SAHA, 2010).

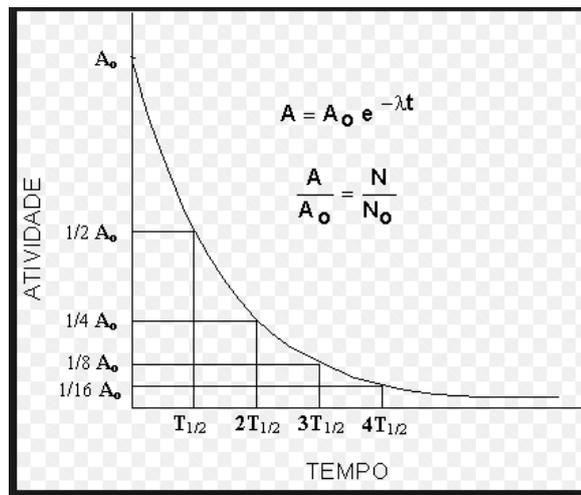
Na natureza, existem muitos núcleos estáveis, que são predominantemente núcleos de elementos leves, enquanto os radionuclídeos naturais se encontram em grande parte na extremidade dos elementos mais pesados. Em especial, todos os núcleos com número atômico superior a 82 (Chumbo) são radioativos e se

desintegram até chegar a um núcleo estável de chumbo. A probabilidade por unidade de tempo, de um radionuclídeo decair é dada pela constante de decaimento λ (s^{-1}). A atividade A (número de desintegrações por unidade de tempo) de uma amostra de radionuclídeo, no tempo t , pode ser obtida pela equação 4.4.1.

$$A_t = A_0 e^{-\lambda t} \quad (4.4.1),$$

sendo A_0 a atividade no tempo $t=0s$ e λ a constante de decaimento. Conhecendo-se a atividade A_0 e a constante de decaimento, a atividade no tempo t pode ser calculada. Chama-se meia-vida ($T_{1/2}$) o intervalo de tempo após o qual a metade dos núcleos radioativos presentes numa amostra terem se desintegrado. Assim, se esta variação na quantidade de radionuclídeos a cada meia-vida for representado num gráfico, à curva resultante será uma exponencial, conforme mostra a Figura 4.4.1.

Figura 4.4.1 – Curva atividade versus tempo de meia-vida



Fonte: Figura de internet, ANVISA, Disponível em :<http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2954708/Radiofármacos.pdf>

Como a constante de decaimento depende do radionuclídeo e é única para cada radionuclídeo, a mesma está relacionada à constante de decaimento através da equação 4.4.2.

$$\lambda = \frac{0.693}{t_{1/2}} \quad (4.4.2)$$

A unidade de medida de Atividade no Sistema Internacional de Unidades é o Becquerel (Bq) definido como uma desintegração por segundo. Outra unidade largamente utilizada é o Curie (Ci), igual a $3,7 \times 10^{10}$ desintegrações por segundo, ou seja, $1 \text{ Ci} = 3,7 \times 10^{10} \text{ Bq}$ (THOM e SMANIO 2007). Cada radionuclídeo possui um conjunto de características que lhe são próprias: o modo de decaimento e as emissões associadas, a energia de transição e a sua meia-vida física (WELCH E REDVANLY 2003), conforme mostra a tabela 4.4.1 para alguns radionuclídeos.

Tabela 4.4.1 - Características de alguns radioisótopos

Características dos elementos radioativos		
Radioisótopo	Energia (keV)	$T_{1/2}$ (meia-vida)
^{99m}Tc	140	6,02 horas
^{131}I	364	8,02 dias
^{18}F	511	110 minutos
^{137}Cs	662	30 anos

Todos os radionuclídeos utilizados em Medicina Nuclear são produzidos artificialmente, isto é, núcleos de elementos estáveis têm seus estados energéticos elevados por algum processo de ativação nuclear. Isso pode ser feito mediante “bombardeamento” por nêutrons, em reatores nucleares, ou partículas eletricamente carregadas, em aceleradores de partículas.

4.5 Gerador de ^{99}Mo - ^{99m}Tc

O radionuclídeo mais utilizado na Medicina Nuclear é o Tecnécio de massa 99 u.m.a no seu estado metaestável (^{99m}Tc). Este radionuclídeo apresenta características extremamente favoráveis à sua utilização, uma vez que possui tempo de meia-vida relativamente longo e administrável, é gama emissor puro, possui energia média de 140 keV, considerada baixa, alta afinidade química para um número grande de moléculas que podem ser marcadas, e possui um sistema de geração bastante eficiente.

O ^{99m}Tc é obtido via decaimento do elemento químico Molibdênio de massa 99 u.m.a (^{99}Mo), uma vez que o ^{99}Mo possui excesso de nêutrons no seu núcleo, tornando-se instável, com decaimento radioativo via emissão de elétrons (partícula β^-). A equação 4.5.1 representa a reação de transmutação nuclear, onde um nêutron se transforma num próton mais uma partícula beta e um antineutrino.



sendo: n^0 o nêutron com carga elétrica nula, p^+ o próton com carga elétrica positiva, β^- o elétron (partícula β^-) de carga elétrica negativa e $\bar{\nu}$ o antineutrino que possui massa quase nula e não tem carga elétrica. Analisando-se a reação representada pela equação 4.5.1, percebe-se que o núcleo final terá a mesma quantidade de núcleons do núcleo inicial (por isso temos Molibidênio de massa 99 u.m.a passando para Tecnécio de massa 99 u.m.a), porém com acréscimo de uma unidade no número de prótons, criando assim um novo elemento químico o Tecnécio ($Z=43$), que possui um próton a mais que o Molibdênio ($Z=42$).

O processo atualmente usado para produzir o ^{99m}Tc , denominado gerador de ^{99m}Tc foi desenvolvido nos laboratórios do *Brookhaven National Laboratory*, em Nova York (E.U.A), principalmente por Walter Tucker e Margaret Geene em 1958 e seu uso na área médica foi promovido por Powell Richards, sendo que o primeiro pesquisador médico a usar o ^{99m}Tc foi Calire Shellbarger do Departamento Médico de Brookhavem no início de 1960 (IPEN 2016) (RICHARDS, 1989).

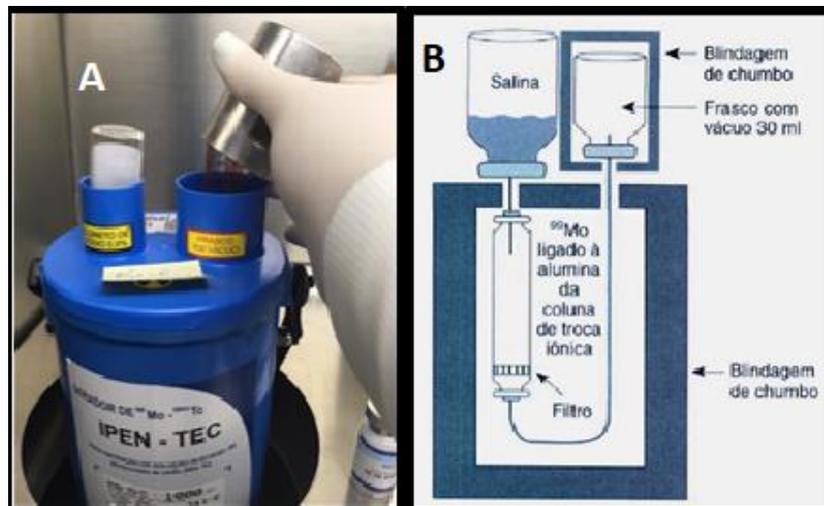
O gerador de radionuclídeo ^{99}Mo - ^{99m}Tc (sistema de decaimento “pai-filho”), é um sistema compacto que passa por um procedimento químico simples chamado *eluição*, o elemento-filho pode ser separado e disponibilizado para procedimentos médicos. Consiste em uma coluna cromatográfica, contendo alumina como suporte, no qual é adsorvido o ^{99}Mo de fissão. Este nuclídeo-pai ($T_{1/2}=66\text{h}$) decai para o filho ^{99m}Tc ($T_{1/2}=6,04\text{h}$). Como a meia-vida do ^{99m}Tc é muito mais curta, os dois radioisótopos atingem o equilíbrio secular e assim a taxa de produção do ^{99m}Tc é aproximadamente constante. O gerador é composto por uma coluna cromatográfica empacotada com alumina (Al_2O_3) onde encontra-se adsorvido, por afinidade eletrônica, o ^{99}Mo , na forma de molibdato ($^{99}\text{MoO}_4$). Quando o ^{99}Mo decai para ^{99m}Tc , forma-se o composto pertecnetato ($^{99m}\text{TcO}_4$) (CAMARGO, 2007).

O pertecnetato tem baixa afinidade pela alumina e é posteriormente extraído na forma química de pertecnetato de sódio (NaTcO_4), a partir da injeção de uma solução salina (NaCl 0,9%) no gerador. A coluna é fechada em ambas as extremidades e possui duas agulhas que permitem a entrada e saída do eluente (NaCl). O frasco do eluente é então conectado à agulha de entrada e o frasco

coletor (estéril) que está, inicialmente, em vácuo é conectado à agulha de saída. Dessa forma, a diferença de pressão, empurra o eluente pela coluna de alumina, sendo, posteriormente, recolhido no frasco coletor. O gerador é blindado com chumbo para evitar exposições acidentais e proteger o operador. Tipicamente, o tempo de eluição é da ordem de 1 minuto e o volume eluído é de 6 ml. A máxima concentração radioativa de ^{99m}Tc é alcançada após um intervalo de 24h entre as eluições. Porém, eluições em intervalos menores também são possíveis, em média a cada 6 horas. (PODGORSAK,2010)(MARQUES, OKAMOTO E BUCHPIGUEL, 2001) e (IPEN, 2016).

O produto desta eluição, o pertecnetato de sódio, será utilizado para a marcação dos kits liofilizados, dos mais variados tipos, para então formar o radiofármaco, embora o próprio eluato possa ser utilizado para rastreamento de patologias voltadas às glândulas, em especial a glândula tireoide e as salivares. A Figura 4.5.1 mostra um gerador de ^{99}Mo - ^{99m}Tc , produzido pelo Instituto de Pesquisa Energéticas e Nucleares – IPEN

Figura 4.5.1 – A: Fotografia de gerador de ^{99}Mo - ^{99m}Tc - IPEN. B: Esquemática do interior do gerador.



Fonte: Adaptado, Camargo (2007)

4.6 A Radiofarmácia

A Radiofarmácia ocupa-se da ciência para pesquisa e desenvolvimento, produção, controle de qualidade, garantia da qualidade e demais aspectos relacionados aos Radiofármacos (SAHA, 2010).

Desde 1956 até 2006, o monopólio de produção de radioisótopos e radiofármacos sempre pertenceram à Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), pela promulgação na Constituição do Brasil (OLIVEIRA e LEÃO, 2008). Em 2006, com a flexibilização do monopólio pela Emenda Constitucional 49 (BRASIL, 2006), e devido a iniciativa conjunta entre a CNEN e a CPRFB (Comissão Permanente de Revisão da Farmacopeia Brasileira) foi criada a Subcomissão de Radiofarmácia, publicada na Portaria N° 471 de 12 de setembro de 2006 (OLIVEIRA e LEÃO, 2008) da ANVISA. Esta subcomissão foi incumbida de realizar as primeiras monografias, assim como atualizar a parte teórica da farmacopeia sobre radiofármacos. De acordo com a Diretoria Colegiada da ANVISA, RDCs 063/09 e RDC 064/09, a ANVISA dispõe sobre atribuições para regulamentação de radiofármacos no Brasil. A RDC nº 64, de 18 de dezembro de 2009 tem como principal objetivo estabelecer os requisitos mínimos para o registro de radiofármacos no país visando garantir a qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos (BRASIL, 2009). A RDC 063/09 possui o objetivo de estabelecer requisitos de Boas Práticas para funcionamento de serviços de saúde, fundamentados na qualificação, na humanização da atenção e gestão, e na redução e controle de riscos aos usuários e meio (BRASIL, 2009).

Diferentes modelos de radiofarmacia produzirão diferentes tipos de radiofármacos e exercerão diferentes complexidades de Controle de Qualidade.

A Radiofarmacia Industrial produz e distribui radiofármacos para grandes regiões, como exemplo o IPEN – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, situado em São Paulo, capital, é uma autarquia vinculada à Secretaria de Desenvolvimento Econômico, Ciência, Tecnologia e Inovação do Governo do Estado de São Paulo e gerida técnica e administrativamente pela CNEN, órgão do Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovação e Comunicação (MCTIC), do Governo Federal. Localizado no campus da Universidade de São Paulo (USP), produz geradores e radionuclídeos com venda e distribuição a nível nacional (CAMARGO, 2007).

A Radiofarmácia centralizada, que atualmente não existe no Brasil, distribui doses específicas para determinadas regiões. Através de doses únicas e individuais.

A Radiofarmácia Hospitalar situa-se em hospitais e clínicas de Medicina Nuclear, com produção e controle de qualidade *in loco* dos radiofármacos, através do uso de kits liofilizados e radionuclídeos provindos das Radiofarmácias Industriais.

Basicamente a rotina diária da clínica médica nuclear inicia-se na Radiofarmácia Hospitalar onde há o preparo do radiofármaco, seguido do controle de qualidade deste material, posteriormente é administrado ao paciente com doses de acordo com o peso deste, então o radiofármaco é metabolizado e as imagens são adquiridas em equipamentos chamados de Gamas Câmaras, para então serem laudados por médicos nucleares. A esquematização básica da rotina de uma clínica de Medicina Nuclear está na Figura 4.6.1.

Figura 4.6.1 – Esquematização básica da rotina de clínicas de MN



Fonte: Autoria própria.

4.7 Radiofármacos

Sem os radiofármacos, procedimentos radiodiagnósticos e radioterapêuticos não poderiam ser realizados. Os radiofármacos são compostos, sem ação farmacológica, que possuem na sua composição um radionuclídeo e uma substância química carreadora, são utilizados em Medicina Nuclear para diagnóstico e terapia de várias doenças (SAHA, 2010).

As características físico-químicas do radiofármaco determinam a sua farmacocinética, isto é, a sua fixação no órgão alvo, metabolização e eliminação do organismo, enquanto que as características físicas do radionuclídeo determinam a aplicação do composto em diagnóstico ou terapia. Estão em uso em todo o mundo

e, são os mesmos salvo algumas exceções relacionadas à pesquisa e ao desenvolvimento de novos radiofármacos. São substâncias radiomarcadas e destinam-se à avaliações de ordem fisiológica.

Os radiofármacos podem ser:

- a) isótopos radioativos de elementos em forma iônica, como o Tálcio-201 (cloreto de tálcio), e Tecnécio-99m (pertenetato de sódio);
- b) moléculas ou complexos químicos, em cuja fórmula um átomo foi substituído por um isótopo radioativo (moléculas marcadas), são exemplos a 2-metoxi-isobutil-isonitrila-^{99m}Tc ou MIBI-^{99m}Tc;
- c) elementos biológicos como células sanguíneas ou mesmo anticorpos, aos quais se incorporam isótopos radioativos, exemplos são as hemácias marcadas com ^{99m}Tc e os leucócitos radiomarcados (THOM e SMANIO 2007).

Os Radiofármacos abordados neste estudo são do tipo complexo químico, DTPA-^{99m}Tc (ácido dietileno-triamino-pentacético-^{99m}Tc) e DMSA-^{99m}Tc (ácido 2,3-dimercaptosuccínico-^{99m}Tc).

A preparação de um produto final radioativo, a separação da dose a ser administrada e a infusão dessa dose ao paciente devem ser feitas no menor intervalo de tempo possível, ocorrendo em torno de uma hora. Todas essas etapas devem respeitar parâmetros de qualidade e eficácia, segundo as normas das Boas Práticas de Fabricação exigidas pelas leis vigentes. Para tanto, profissionais devidamente treinados e capacitados devem realizar as etapas dessa tarefa.

O processo de radiomarcagem consiste, por exemplo, em introduzir uma alíquota de pertencetato de sódio, recém eluído do gerador de ⁹⁹Mo-^{99m}Tc (cerca de 3-5mL) no kit liofilizado desejável. Existem inúmeros kits liofilizados, que variam de acordo com a patologia e/ou órgão a ser analisado, neste estudo utilizamos os da indústria farmacêutica RPH®. Cada um com propriedades específicas como tempo de incubação de radiomarcagem, que podem variar de 15 a 30 minutos, alguns necessitam de tempo de incubação sob altas temperaturas (banhos-maria a 100°C) e controle de qualidade específicos.

A MN obtém as imagens através da administração de radiofármacos e medindo externamente a radiação emitida que atravessa o organismo, contrário das técnicas radiológicas convencionais, que medem a absorção da radiação aplicada externamente ao paciente. A dose de um radiofármaco necessária para realizar-se um exame é muito mais baixa, quando comparada à dose de agentes de contraste

utilizada em outras técnicas de diagnóstico, tais como a radiografia (HIRONAKA, et al. 2017). Assim, em MN os efeitos farmacológicos são mínimos, a técnica é pouco invasiva permitindo a avaliação não apenas da função, bem como a morfologia do órgão. Do ponto de vista do paciente, as técnicas são simples e apenas requerem administração endovenosa, oral ou inalatória de um radiofármaco e as reações adversas são excepcionais (SMITH et al, 1997).

Os radiofármacos utilizados para diagnóstico estão classificados em radiofármacos de perfusão (ou 1ª geração) e radiofármacos específicos (ou 2ª geração). Os radiofármacos de perfusão são transportados no sangue e atingem o órgão alvo na proporção do fluxo sanguíneo. Não possuem locais específicos de ligação e pensa-se que são distribuídos de acordo com tamanho e carga do composto (SAHA, 2010). Neste estudo foram utilizados somente radiofármacos de primeira geração, distribuídos de acordo com o aporte sanguíneo ao sistema renal.

4.7.1 Controle de Qualidade de Radiofármacos

Na manipulação e preparo dos radiofármacos, é imprescindível a realização do controle de qualidade logo após a radiomarcagem, é necessário garantir que mais de 90% do composto preparado corresponda à forma química desejada. Existem alguns fatores muito importantes a serem considerados na preparação de um radiofármaco: eficiência do processo de marcação, estabilidade química do composto, condições físico-químicas da marcação, condições de armazenamento, radiólise (dissociação de moléculas por radiação), prazo de validade. Todos estes quesitos devem ser considerados em respeito às Boas Práticas de Fabricação (BPF) (TAVARES et al, 2015) (SAHA, 2010). A preparação radiofarmacêutica conservar-se-á, após a marcação nas condições necessárias, segundo cada caso, durante o prazo de validade da mesma. Este prazo de validade é variável, indo desde os 30 minutos até 6 horas de validade, que normalmente aceitam-se para os radiofármacos de tecnécio. Durante este período podem-se retirar doses sucessivas dos frascos, cada uma delas adequada para a administração no paciente, variam de acordo com o peso. Todos os materiais devem ser preparados em capela de fluxo laminar, devidamente blindada, atendendo à requisitos da RDC38, conforme mostra a Figura 4.7.1.1.

Figura 4.7.1.1 – Fotografia de Capela de Fluxo Laminar Blindada – Radiofarmácia Hospitalar - IDS



Fonte: Autoria própria

A principal diferença entre medicamentos não radioativos e preparações radiofarmacêuticas reside no prazo de validade que muitas vezes é de horas ou alguns dias para estes últimos. O cumprimento das boas práticas de fabricação é essencial uma vez que, por vezes, o radiofármaco é administrado sem os resultados dos testes de esterilidade e apirogenicidade (SAHA, 2010). Devido à introdução dos “kits” liofilizados - demonstrado na Figura 4.7.1.2 - ao curto tempo de meia-vida de alguns radionuclídeos utilizados, ao uso de geradores e radionuclídeos produzidos em ciclotron, tornou-se necessária a produção dos radiofármacos no local onde serão administrados, nas chamadas Radiofarmacias Hospitalares.

Figura 4.7.1.2- Fotografia de kits liofilizados DTPA – DMSA utilizados em cintilografias



Fonte: Autoria própria

Os controles de qualidades essenciais que devem ser realizados em radiofármacos são: controle de parâmetros específicos relacionados à natureza radioativa do radiofármaco: atividade total (quantidade de isótopo radioativo existente no radiofármaco; exprime-se em Bq ou Ci), atividade específica (atividade por unidade de massa do composto marcado, ou dos isótopos presentes; exprime-se em Bq/mg), concentração radioativa (atividade por unidade de volume; exprime-se em Bq/mL), pureza radionuclídica (porcentagem de atividade do radionuclídeo considerado relativamente à atividade total, que pode ser devida à contaminação por outros radionuclídeos), e a principal verificação que consiste em analisar a pureza radioquímica (expressa pela percentagem de atividade de um dado radionuclídeo na forma química que se pretende, relativamente à atividade total) e controle de pH (COMET E VIDAL, 1998)

As impurezas radioquímicas têm origem na decomposição dos radiofármacos, devido à ação do solvente, temperatura, pH, luz, presença de agentes oxidantes ou redutores, radiólise. No caso dos radiofármacos de tecnécio, as impurezas radioquímicas mais comuns são $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (pertechnetato em estados oxidados) ou formas hidrolisadas de tecnécio. A presença de impurezas radioquímicas nas preparações radiofarmacêuticas diminui a qualidade da imagem e aumenta a dose de radiação para o paciente (WELCH e REDVANLY 2003).

As impurezas radioquímicas são determinadas por métodos analíticos, tais como cromatografia em papel, camada delgada, gel, troca iônica, electroforese ou

extração com solventes e CLAE (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência) (SAHA, 2010).

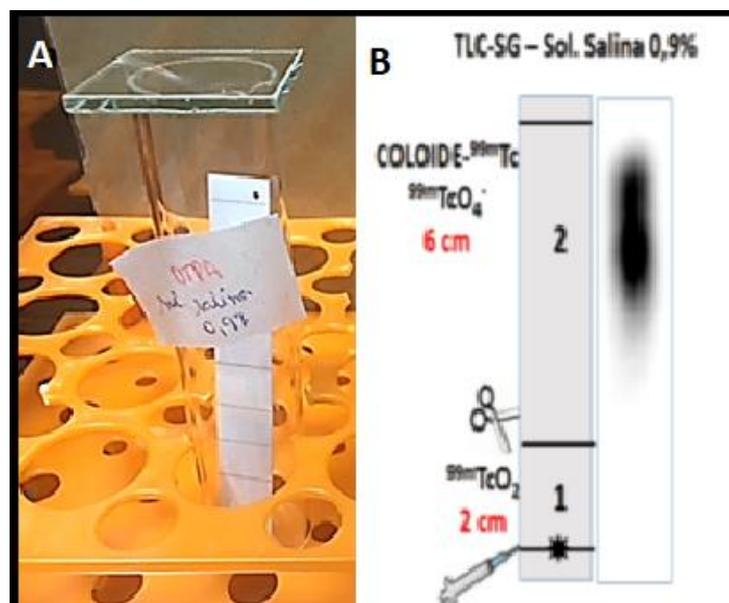
O controle radioquímico mais utilizado nos serviços de MN é a Cromatografia em Camada Delgada (CCD), consiste na separação dos constituintes da mistura por interação com a fase estacionária e diferente solubilidade na fase móvel. Caracterização por R_f – razão entre a distância percorrida pela espécie radioquímica e a frente de solvente. Para o cálculo referente à porcentagem de radiomarcação realiza-se a contagem da atividade específica encontrada em cada fração do papel da corrida cromatográfica. Deve-se realizar o cálculo de pureza seguindo a seguinte equação:

$$Placa\ 1\ \% \ ^{99m}\text{TcO}_4^- = \frac{\text{atividade\ fração\ 1}}{\text{atividade\ fração\ 1+2}} \times 100 = \leq 5\%$$

$$Placa\ 2\ \% \ ^{99m}\text{TcO}_2 = \frac{\text{atividade\ fração\ 2}}{\text{atividade\ fração\ 1 + 2}} \times 100 = \leq 10\%$$

A Figura 4.7.1.3 retrata uma CCD para controle de qualidade Radioquímico do Radiofármaco DTPA- ^{99m}Tc , através de placa de cromatografia contendo TLC-SG onde o solvente é a solução salina 0,9% e também com papel Whatman 3mm em solvente acetona.

Figura 4.7.1.3- A: Fotografia de cuba cromatográfica. B: Representação de Cromatografia em Camada Delgada para controle Radioquímico de DTPA- ^{99m}Tc



Fonte: Autoria própria.

4.8 Avaliação da função e trânsito renal com DTPA-^{99m}Tc

4.8.1 Radiofármaco DTPA-^{99m}Tc

O ácido dietileno-triamino-pentacético (DTPA) é um composto químico classificado como agente quelante, possui forte afinidade pelo ferro, mas também apresenta afinidade por outros metais pesados, sendo assim, é utilizado e administrado em gramas no tratamento de doenças de armazenamento de ferro e intoxicação por metais pesados, radioativos ou não, além de apresentar utilização em cosméticos para uso tópico. Apresenta-se como um pó, possui fórmula molecular $C_{14}H_{23}N_3O_{10}$ (PUBCHEM s.d.).

Em 1970 foi introduzido na Medicina Nuclear por Houser et al, como um novo agente quelante possível de ser radiomarcado com ^{99m}Tc e utilizado para visualização de imagens do cérebro e dos rins, tonando-se assim o Ácido dietileno-triamino-pentacético marcado com o elemento químico Tecnécio, com massa de 99 u.m.a e no estado metaestável (DTPA-^{99m}Tc), largamente utilizado em todo o mundo, os autores retrataram também ser possível a radiomarcagem com outros radionúclídeos como ¹³¹I, ¹¹¹In, ⁹⁰Y.

O DTPA-^{99m}Tc pode ser administrado via endovenosa, ventilatória e intratecal, com estabilidade de aproximadamente 04 horas após a sua radiomarcagem. (HAUSER, et al. 1970). Possui toxicidade testada em modelos animais, sendo sua dose letal mediana (DL₅₀) intraperitoneal em ratos de 585 mg/kg. (BENES e BURNETT 2008).

4.8.2 Mecanismo de captação do traçador DTPA-^{99m}Tc

O DTPA-^{99m}Tc é uma molécula pequena que possui livre difusão no espaço extracelular, não tendo ligação significativa às proteínas plasmáticas, desta forma possibilita excelente avaliação da filtração glomerular, além do fluxo sanguíneo renal e função do parênquima. A correlação entre a depuração de DTPA-^{99m}Tc e a inulina é excelente e linear (ETCHEBEHERE, RAMOS e CAMARGO 2007).

Segundo Hauser et al (1970), a análise da curva de desaparecimento do plasma de DTPA-^{99m}Tc após a sua administração em humanos, evidencia três

componentes. O primeiro com $T_{1/2}$ de 12 minutos é atribuído ao tempo necessário para a mistura uniforme do composto em seu volume de distribuição, que é assumido como o espaço extracelular. O segundo componente com $T_{1/2}$ de 98 minutos é atribuído à depuração renal. É eliminado quase que exclusivamente por filtração glomerular, sem secreção ou reabsorção tubular, com somente 5% de eliminação fecal o restante é eliminado na urina (BUCHPIGUEL e SAPIENZA 2010). Em cerca de 6 horas após sua administração 80% do composto é encontrado na urina e cerca de 95% do composto é eliminado pelos rins em até 24 horas em indivíduos normais (HAUSER, et al. 1970) (HIRONAKA, et al. 2017) (FRANCOIS, et al. 2009).

4.8.3 Indicações clínicas CRD

O radiofármaco DTPA-^{99m}Tc é indicado para avaliar estados obstrutivos renais através do exame de CRD, as principais patologias envolvidas são hidronefroses e dilatação de vias excretoras, seguida de investigação inicial de refluxo vesicoureteral. Hidronefroses podem ser caracterizadas como obstrutivas e não obstrutivas. Nas obstrutivas, a possibilidade de boa recuperação ou de interrupção da perda de função renal após correção da obstrução torna importante o diagnóstico precoce dessa condição, sendo a pediatria a área médica mais beneficiada das referidas técnicas (JUNIOR, FILHO e REIS 2010) (GORDON, PIEPSZ e SIXT 2011).

4.8.4 Dosimetria

A atividade sugerida para a administração deste traçador varia de acordo com os guias seguidos das Sociedades internacionais de MN (MAN, TROCH e DOBBELEIR 2015), neste estudo utilizamos doses recomendadas, sendo em média 100-400 MBq (cerca de 10 mCi) (EANM 2010). A dose de radiação absorvida é de 0,042 rad/mCi pelos rins e 0,555 rad/mCi pela bexiga, considerada baixa (HAUSER, et al. 1970) (HIRONAKA, et al. 2017).

4.8.5 Protocolo e Interpretação básica de imagens CRD

O exame cintilografia renal dinâmica (CRD) com DTPA-^{99m}Tc permite avaliar a excreção do radiofármaco pelos rins ao longo do tempo, realizando-se as chamadas imagens dinâmicas em aparelho gama câmara. De maneira geral, os protocolos atuais descrevem que o paciente deve estar bastante hidratado, a bexiga urinária deve estar vazia no início do exame, realiza-se então punção venosa periférica e inicia-se a aquisição de imagens dinâmicas imediatamente após a administração do radiofármaco (T=0). As imagens são coletadas em Gama Câmara, com posicionamento anterior e posterior do abdome, embora as imagens posteriores sejam as mais utilizadas para análises qualitativas e quantitativas devido ao posicionamento anatômico dos rins. Em indivíduos normais ao final do tempo máximo de uma hora após administração de DTPA-^{99m}Tc, não devem restar remanescentes do material no córtex renal, o radiofármaco deve estar sumariamente na bexiga urinária (MANDELL et al, 1999).

O uso de diuréticos, em especial, a Furosemida é recomendado a fim de eliminar a suspeita de estase funcional e estados obstrutivos renais. Os tempos para a utilização do diurético variam. Neste estudo utilizamos o tempo de vinte minutos após a administração da traçador, conhecido como protocolo F+20 (GORDON, PIEPSZ E SIXT, 2011) (ETCHEBEHERE, RAMOS e CAMARGO 2007). Segundo o guia para cintilografias renais em pacientes pediátricos, da Sociedade Européia de Medicina Nuclear (EANM) e da Sociedade Americana de Medicina Nuclear, a dose de furosemida recomendada para CRD em pediatria é de 1mg/Kg com máximo de 20mg (GORDON, PIEPSZ E SIXT, 2011)(EANM, 2010) (MANDELL et al, 2009). As contra indicações para o uso do diurético Furosemida incluem insuficiência renal com anúria; pré-coma e coma associado com encefalopatia hepática; hipopotassemia severa; hiponatremia severa; hipovolemia (com ou sem hipotensão) ou desidratação; hipersensibilidade à furosemida, às sulfonamidas ou a qualquer componente da fórmula (ACHE, 2017).

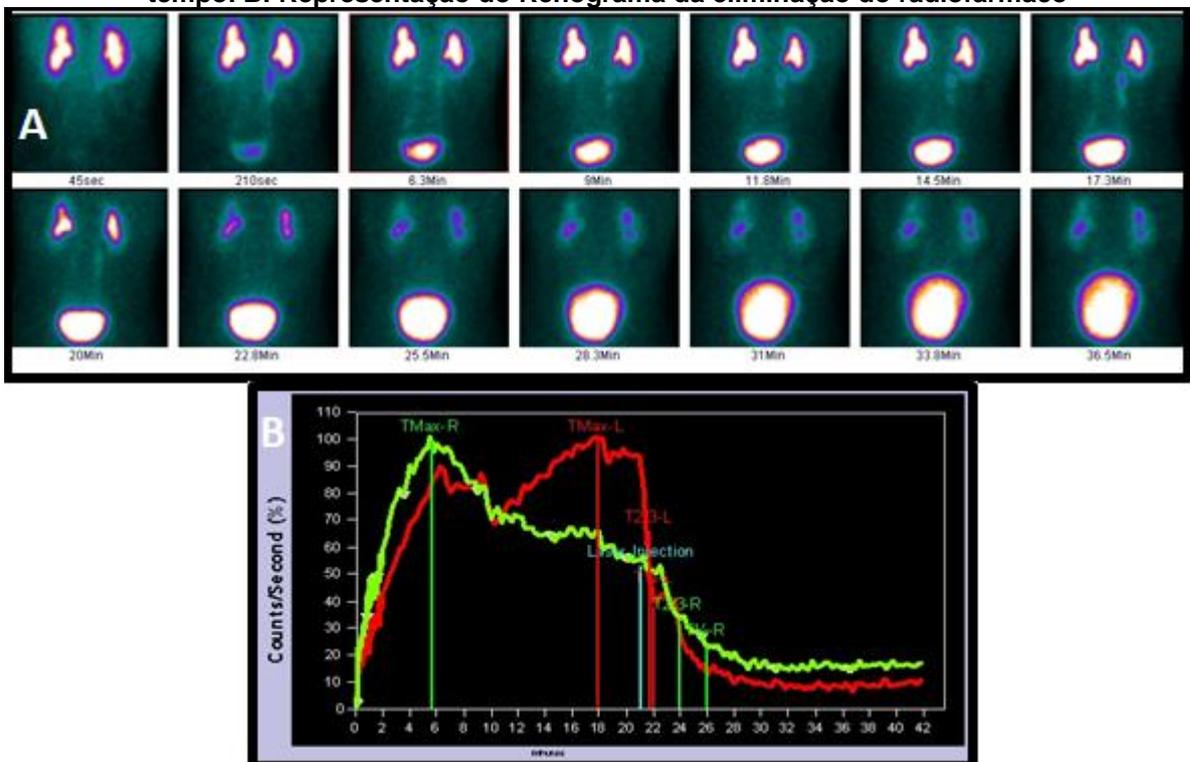
Segundo Biassoni (2015), as limitações e artefatos das cintilografias renais incluem alta atividade de fundo, atividade no sistema coletor, variações anatômicas, movimentação, infecções renais, desidratação.

Após análise visual (qualitativa) é possível traçar áreas de interesse (ROI) ao redor dos rins e através de softwares disponíveis, são obtidos os chamados

renogramas que demonstram basicamente medidas de função renal relativas, que irão condizer ou não com achados visuais.

A Figura 4.8.5.1, mostra uma imagem típica de aquisição dinâmica em Gama Câmara do exame de CRD considerado normal. É possível visualizar, pela projeção posterior, os rins direito e esquerdo, além da bexiga urinária. Imediatamente após a administração endovenosa do traçador há acúmulo do $\text{DTPA-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ no cortex renal e conforme se passa o tempo, verifica-se a eliminação do material para a bexiga urinária, que ao final de aproximadamente 40 minutos possui grande concentração deste traçador. Delimitando-se regiões de interesse (ROIs) ao redor dos rins (vermelho = rim direito, verde = rim esquerdo), obtém-se o renograma, um software de computador processa os dados que fornecem a curva de eliminação do material pelo tempo, devendo esta ser linear e retratar a quase total eliminação do radiofármaco em indivíduos normais como demonstrado a seguir.

Figura 4.8.5.1 – A: Fotografia de exame de cintilografia renal dinâmica com $\text{DTPA-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ onde observa-se total eliminação do traçador do córtex renal para bexiga urinária ao longo do tempo. B: Representação do Renograma da eliminação do radiofármaco



Fonte: Autoria própria em estação de trabalho Symbia – Net

4.9 Imagem renal cortical com DMSA-^{99m}Tc

4.9.1 Radiofármaco DMSA-^{99m}Tc

O ácido 2,3-dimercaptosuccínico (DMSA) é um ácido mercaptodicarboxílico ou também conhecido como succimer, largamente utilizado como antídoto à intoxicação por metais pesados, devido à formação de quelatos fortes, ativos oralmente. Possui fórmula molecular C₄H₆O₄S₂. Sua dose letal mediana (DL₅₀) oral em ratos é 5011 mg/kg. Dados limitados indicam que o succimer é dialisável. Em 1973 foi publicado por Lin e colaboradores, a substituição do elemento ²⁰³Hg, até então amplamente utilizado em exames de MN, pelo Ácido 2,3-dimercaptosuccínico marcado com o elemento químico Tecnécio, com massa de 99 u.m.a e no estado metaestável (DMSA-^{99m}Tc), causando grande impacto. É utilizado largamente em todo o mundo. Possui indicação principalmente após repetidas infecções do trato urinário, com especial atenção na pediatria (GOLDRAICH e GOLDRAICH, 1995)

4.9.2 Mecanismo de captação do traçador DMSA-^{99m}Tc

Após a administração endovenosa do DMSA-^{99m}Tc este liga-se principalmente no túbulo proximal do córtex renal, sem interferência importante do fluxo urinário neste mecanismo de captação, após 2-3 horas atinge concentração tubular máxima (WEYER e NIELSEN, 2013). O acúmulo preferencial pelo córtex renal permite que o traçador permaneça durante cerca de varias horas nesta região, tornando possível a obtenção de imagens bem definidas na cintilografia renal estática com DMSA-^{99m}Tc, associando a caracterização funcional à avaliação morfológica do parênquima renal. Sabe-se que o DMSA-^{99m}Tc é altamente acumulado no córtex do rim, mas o mecanismo para o alvo renal do traçador não foi estabelecido (HARVEY, O'MALLEY e THRALL, 2014) (ONO,SAPIENZA, BUCHPIGUEL, 2006)(CHIRIAC, MITITELU, LEPUS, 2015).

Segundo Arnold, Blair e Thomas (1974), o clareamento plasmático sanguíneo do DMSA-^{99m}Tc quando comparado à outros agentes renais é mais lento, devido principalmente à sua fixação no córtex renal.

A extração renal deste radiofármaco é de 4–5% por passagem renal, sendo que os rins concentram aproximadamente 50% da dose injetada após uma hora. A

excreção urinária de DMSA-^{99m}Tc varia de 4% a 8% da dose injetada no final de uma hora, de 8% a 17% no final da segunda hora e de 26% a 30% após 14 horas. (ONO,SAPIENZA, BUCHPIGUEL, 2006) (WEYER e NIELSEN, 2013).

. Observa-se desta forma que em 06 horas após a administração do succimer há material suficiente no parênquima renal para boa aquisição de imagens. Enquanto que o agente DTPA-^{99m}Tc no mesmo tempo (após 06 horas de administração), possui mais de 80% da dose injetada em bexiga urinária, sendo eliminado rapidamente.

4.9.3 Indicações clínicas CRE

Destinado à análises da morfologia renal, o DMSA-^{99m}Tc também é conhecido como agente de imagem cortical renal (VERBOVEN et al, 1990). Através da Cintilografia renal estática (CRE) obtém-se informações referentes ao tamanho e forma, presença ou não de cicatrizes derivadas de repetidas afecções renais, como a infecção do trato urinário, anomalias congênitas de fusão renais (rim em ferradura), e quantificação de funções renais relativas. Repetidas infecções do trato urinário (ITU) é causa bastante comum de afecção renal em pacientes pediátricos, sua recorrência causam cicatrizes no córtex renal, levando a perda de função parcial ou até mesmo total deste órgão (GUIDONI et al, 2001). Podem ocorrer devido à inúmeros fatores, entre eles hidronefroses e dilatações das vias urinárias. Não obstante é extremamente importante e utilizado nos diagnósticos de nefrologia pediátrica (INGELFINGER, et al., 2016) (GORDON, PIEPSZ e SIXT 2011).

4.9.4 Dosimetria

Da mesma forma que ocorre com o DTPA-^{99m}Tc, há variações nas doses recomendadas pelos guias para o uso de DMSA-^{99m}Tc. Neste estudo utilizamos a dose máxima de 200 MBq (cerca de 5 mCi) que corresponde à dose absorvida pelos rins de 180uGy/MBq, sendo a dose efetiva de 0,62mSv por procedimento (MAN, TROCH e DOBBELEIR 2015) (EANM,2010).

4.9.5 Protocolo e Interpretação básica de imagens CRE

A Cintilografia renal estática (CRE) permite avaliar anormalidades relacionadas à morfologia renal. O paciente é injetado via endovenosa e adquirem-se imagens estáticas após cerca de 2-3 horas, segundo os protocolos atuais (EANM 2010). Estas imagens são realizadas em posições anterior e posterior, além das oblíquas de ambos os rins. Duram no total cerca de 30 minutos. É comum a realização de imagens mais tardias, podendo haver retorno de imagens com 24 horas após a administração do radiofármaco. Analiza-se visualmente e através de quantificações renais relativas, obtidas traçando-se ROIs ao redor de ambos os rins. O índice mais empregado é a Função renal diferencial relativa, também chamada de Função Tubular Relativa (FTR) definida como a porcentagem de captação por cada rim em relação ao total da captação renal (BUCHPIGUEL e SAPIENZA 2010). A FTR pode ser calculada através da média geométrica das contagens obtidas nas projeções anterior e posterior, procedimento que corrige as diferenças de atenuação entre os rins. (HANDMAKE e LOWENSTEIN 1973) (BUCHPIGUEL e SAPIENZA 2010). A somatória destas deve ser sempre 100%, considerado normal a função relativa de 45-55% em cada rim e variações a cada 10%, alteram a classificação clínica (HIRONAKA, et al. 2017). Segundo Biassoni (2015), as limitações e artefatos das cintilografias renais incluem alta atividade de fundo, atividade no sistema coletor, variações anatômicas, movimentação, infecções renais, desidratação, entre outros.

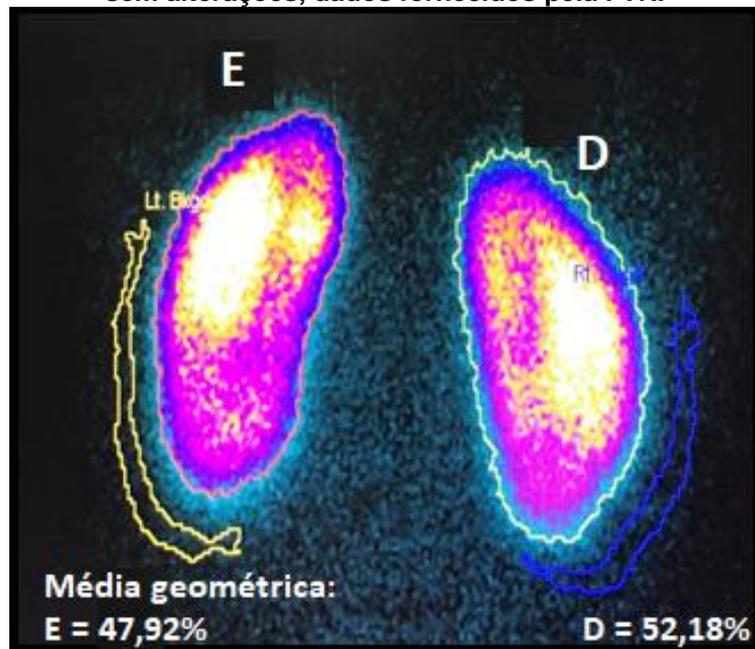
As imagens estáticas devem ser quantificadas, a fim de se minimizar diferenças, que poderiam aparecer se a análise fosse apenas visual. Para tal, o observador deve indicar qual a região que será analisada ou Região de Interesse (ROI) e na sequência softwares apropriados podem avaliar a quantidade de radiação recebida no interior da ROI. Por exemplo, se escolhermos uma ROI do tamanho de cada rim, poderemos calcular quanto de radiação chegou, passou ou ficou armazenada em cada rim e compará-los entre si (EANM 2010).

É possível classificar os achados da FTR em: 0-15% - exclusão funcional; 16-25%- deprimido em grau acentuado; 26-35% - deprimido em grau moderado; 36-45% - deprimido em grau leve e >46% – Normal (ETCHEBEHERE, RAMOS e CAMARGO 2007) (EANM 2010).

A Figura 4.9.5.1 mostra uma imagem típica de aquisição estática obtida por uma gama câmara. Trata-se de uma cintilografia renal estática (CRE) com DMSA-

^{99m}Tc . Numa análise visual, demonstra-se que a imagem da esquerda (rim esquerdo), quando comparada à imagem da direita (rim direito), possui distribuição normal do radiofármaco. A comprovação disto deve ser feita via software, traçando-se uma ROI em torno da imagem de cada rim, e calculando o número de fótons presentes na imagem, que pode ser expressa em número de contagens de fótons ou por porcentagem de quantificação. Este cálculo é realizado automaticamente pelo software do equipamento, neste caso, plataforma Siemens, equipamento Symbia-T2, estação de trabalho Symbia-Net, observa-se que a média geométrica do rim esquerdo é de aproximadamente 47,92% e a do rim direito 52,18%.

Figura 4.9.5.1 – Fotografia de exame cintilografia renal estática com DMSA- ^{99m}Tc considerada sem alterações, dados fornecidos pela FTR.



Fonte: Autoria própria em plataforma Symbia-Net – Siemens. Arquivo IDs

4.10 Protocolo de dois dias *versus* Protocolo de um dia

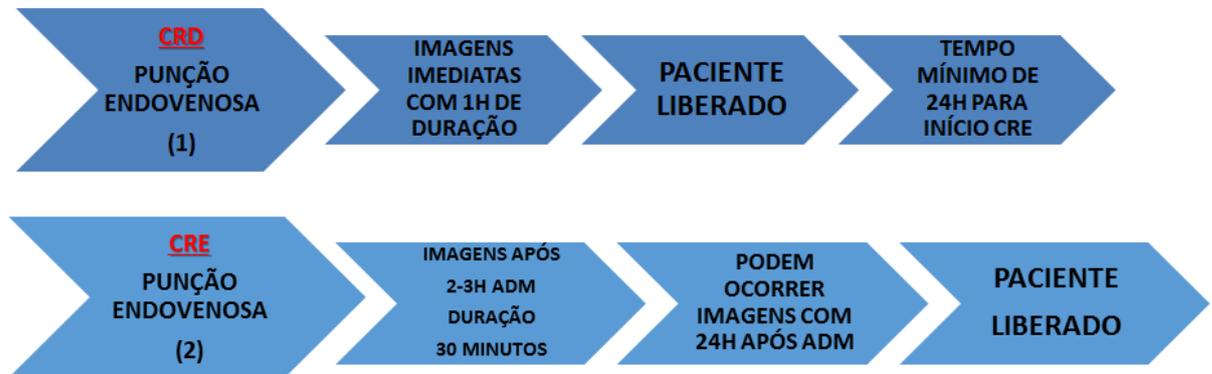
Os serviços de MN recebem muitas vezes solicitações de exames de Cintilografias renais aos pares. Nefrologistas solicitam em conjunto cintilografia renal dinâmica com DTPA- ^{99m}Tc e cintilografia renal estática com DMSA- ^{99m}Tc para o mesmo paciente, já que em muitos é necessário avaliar a perviedade das vias urinárias através da CRD e a morfologia renal através da CRE. Os primeiros protocolos propostos para estes exames datam de 1970-1980, tendo sofrido poucas

modificações. A Sociedade Americana de Medicina Nuclear, Sociedade Europeia de Medicina Nuclear e a Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear, possuem diretrizes próprias de recomendação perante o uso destes materiais e as mais diversas Cintilografias. No entanto, existem algumas variações no que se refere à quantidade de dose a ser administrada, duração das imagens, uso ou não de agentes diuréticos e o melhor tempo de retorno para aquisição de imagens (MAN, TROCH e DOBBELEIR 2015).

Atualmente estes exames são agendados e realizados em dois dias separados. Primeiramente a CRD, com duração de aproximadamente uma hora após imediata administração do radiofármaco, finalizado este tempo o paciente é liberado. Após no mínimo 24 horas da realização do exame com DTPA-^{99m}Tc, agenda-se a CRE com DMSA-^{99m}Tc. O paciente retorna ao serviço de MN e injeta-se em outro acesso venoso periférico o DMSA-^{99m}Tc, é necessária a metabolização deste material no organismo a fim de fixar-se no córtex renal, então após 2-3 horas obtém-se as imagens, que duram aproximadamente 30 minutos. Observa-se no protocolo de dois dias a necessidade de deslocamento para a realização dos exames em dias separados, além da realização de no mínimo duas punções endovenosas. Esta prática é bastante limitante, principalmente no público mais atendido para estes exames, o pediátrico (DANSKI E JOHANN, 2016). A esquematização básica do protocolo de dois dias utilizado largamente em todo mundo está representado na Figura 4.10.1 a seguir.

Acredita-se que esta conduta seja realizada a fim de evitar remanescente de DTPA-^{99m}Tc nas imagens de CRE. Como as indicações relacionam-se com diagnósticos de patologias renais obstrutivas, este tipo de artefato de imagem pode ocorrer. Não obstante, utilizam-se diuréticos na CRD, que irão promover maior diurese renal, diminuindo as chances de interferência nas imagens de morfologia renal (EANM 2010) (BIASSONI 2015).

Figura 4.10.1 – Esquemática básica do protocolo de dois dias. 1) Procedimentos da CRD. 2) Procedimentos CRE



Legenda: CRD – Cintilografia renal dinâmica. CRE – Cintilografia renal estática

Fonte: Autoria própria

O intuito de realizar-se as Cintilografias renais dinâmica e estática em único dia surgiu a partir da necessidade clínica diária. Os pacientes pediátricos muitas vezes não são colaborativos para a prática da punção endovenosa, sendo as intervenções mecânicas e muitas vezes lúdicas necessárias. É corriqueiro o insucesso das punções e aumenta-se o risco relacionado à flebites (NEGRI, et al. 2012).

Desta forma, aventou-se a possibilidade de realizar a CRD e a CRE em um único dia. O principal impedimento para a realização deste protocolo em um único dia seria a retenção do traçador na pelve de pacientes obstruídos ou dilatados. Entretanto, com base em estudos de farmacocinética e farmacodinâmica, acredita-se que o DTPA-^{99m}Tc teria 80% da sua atividade na bexiga e não mais na pelve renal (ARNOLD, BLAIR e THOMAS 1974) (MAN, TROCH e DOBBELEIR 2015).

Atualmente, as imagens de 24 horas são usadas nos pacientes em que se suspeita de retenção do traçador na pelve renal nas imagens precoce; pois acredita-se que após 24 horas não exista mais remanescente pélvico. Por este motivo, a imagem de 24 horas foi escolhida como padrão ouro deste estudo.

O uso de diuréticos neste protocolo aceleraria a eliminação do DTPA-^{99m}Tc, mesmo naqueles pacientes com obstruções renais. Desta forma, coletaram-se imagens com 03 horas da administração do radiofármaco DMSA-^{99m}Tc já que com este tempo segundo estudos há a máxima taxa de concentração do traçador nos túbulos renais; com 06 horas da administração do DMSA-^{99m}Tc por possuir ainda

grande fixação no córtex (túbulo) renal e estudos apontarem mais de 80% de eliminação do agente de filtração glomerular já utilizado anteriormente e imagens de 24 horas que estariam livres de qualquer interferência de DTPA-^{99m}Tc, uma vez que é sabido que há eliminação de mais de 95% deste traçador no tempo referido (padrão ouro)(EANM, 2010)

Desta forma, procurou-se comparar os resultados obtidos através das médias dos processamentos de imagens renais (traçando-se ROIs) adquiridas 03 horas, 06 horas e 24 horas após administração de DMSA-^{99m}Tc. A hipótese seria aceita, caso todas as médias das contagens renais fossem iguais estatisticamente. Para diminuir as chances de interferência do operador nas análises das imagens, solicitamos a 05 observadores para realizarem o processamento das regiões de interesse nos rins e analisamos as médias e os desvios padrões obtidos a partir destes.

Porém, seria necessária a comprovação estatística dessas amostras. Neste estudo consideramos o teste estatístico Análise de Variância (ANOVA), que consiste em comparar médias em um único teste e visa identificar a existência de ao menos uma diferença entre grupos, se alguma existir. Realizamos a comparação das médias dos ROIs dos rins dos pacientes, para aquisições realizadas com 03 horas, 06 horas e 24 horas após administração de DMSA-^{99m}Tc.

Para conseguirmos análises das médias com 03-06 horas e 06-24 horas, utilizamos o teste-t de Student, que também compara médias de amostras, sendo possível porém a análise de 02 médias. Seria a hipótese aceita caso não fossem demonstradas diferença estatística significativa entre as médias analisadas.

Não foram encontrados viés de exclusão para realização destes exames em um único dia. As doses radioativas administradas para ambos os exames não ultrapassa limites exigidos nos guias internacionais (ARNOLD, BLAIR e THOMAS 1974) (HAUSER, et al. 1970) (GORDON, PIEPSZ e SIXT 2011) (EANM 2010).

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Critérios de Elegibilidade

Foram aceitos um total de 25 pacientes, ambos os sexos com idade mínima de 2 anos e máximo de 18 anos, com solicitação médica prévia de cintilografias renais estática e dinâmica, usando DMSA-^{99m}Tc e DTPA-^{99m}Tc. Desta forma observa-se que tais pacientes já haviam passado por análise clínica médica prévia, sendo indicadas a realizarem estes exames de imagem para seguimento clínico.

Os mesmos foram encaminhados a partir da rede pública de saúde, sendo realizado os exames na Medicina Nuclear do IDS em Sorocaba, unidade 12, situada na Rua Sir Alexander Fleming, 260, sem nenhum custo aos mesmos, observa-se que o tempo de espera para realização de tais exames na rede pública de saúde é de cerca de seis meses.

5.2 Critérios de exclusão

Não foram aceitos pacientes que não possuíam pedido médico prévio de cintilografia renal dinâmica e estática. Pacientes com idade inferior a 02 anos ou superior a 18 anos e mulheres grávidas.

5.3 Critérios de encerramento da pesquisa

Não recebimento de pedidos médicos e/ou pacientes para a pesquisa. Não fornecimento de kits de DMSA e DTPA pela indústria farmacêutica RPH®. Retirada de permissão de execução pelo IDs e/ou cancelamento da verba para a pesquisa.

5.4 Procedimentos

Após autorização do Comitê de Ética em pesquisa da Universidade de Sorocaba – UNISO, parecer número 2.328.023/outubro de 2017, todos os pacientes elegíveis receberam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo A). Aos pacientes com idade entre 07 e 12 anos, foi apresentado o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) (Anexo B), em linguagem adequada, conforme exigências apontadas na Resolução 466/12 CNS. Para este trabalho

desenvolvemos um gibi, que foi apresentado aos participantes de maneira impressa, estando disponível também pelo link.: <https://pixton.com/hq:yr0pebcv>. Após aprovação foram encaminhados aos procedimentos. Todos os exames foram realizados no IDS- unidade 12.

Os pacientes foram submetidos a um estudo de cintilografia renal dinâmica com DTPA -^{99m}Tc que iniciou-se após 30-40 minutos da administração de 03 copos de 200 mL de água, sendo dotado de duas fases: dinâmica pré e pós diurético. Foi utilizada a Furosemida no tempo de 20 minutos (F+20) após início da CRD com dosagem de 1mg/Kg máximo de 20mg (GORDON, PIEPSZ E SIXT, 2011). Os protocolos base para este estudo foram analisados e aprovados por médicos nucleares do IDS-Sorocaba, seguindo conceitos propostos por diretrizes europeias e americanas. Com a aplicação de protocolos atualizados, que fazem uso de agentes diuréticos na CRD.

Após o termino do exame de CRD seguiu-se da imediata injeção de DMSA-^{99m}Tc para a realização da cintilografia renal estática (CRE), com aquisição das imagens estáticas nas projeções anterior, posterior, oblíquas anteriores e posteriores 3, 6 e 24 horas após a administração do radiofármaco DMSA-^{99m}Tc. As imagens foram adquiridas em um aparelho gama câmara SPECT/CT Symbia T – Siemens, número de série 2012.

Todos os kits liofilizados utilizados neste estudo são da indústria farmacêutica RPH® e foram doados. Realizamos os controles de qualidade radioquímico e radiofísico, exigidos pela RDC38.

Não houve a comparação dos protocolos de um dia *versus* protocolo de dois dias, uma vez que não se justificaria a exposição à radiação ionizante de pacientes pediátricos. Seriam necessários quatro exames em um período curto de tempo. Optou-se por justificar os achados através de análises estatísticas das imagens estáticas com 24 horas após a administração de DMSA-^{99m}Tc.

5.4.1 Exame Cintilografia dinâmica com DTPA-^{99m}Tc:

O kit liofilizado DTPA da marca RPH® foi retirado da geladeira, acondicionado na temperatura ambiente e radiomarcado com cerca de 60 mCi de pertecnetato de sódio, recém eluído de gerador de Mo^{99m} – Tc^{99m}. Aguardou-se o tempo de incubação de 15 minutos seguindo orientações da bula do fabricante, retirou-se

alíquota de 0,2 ml para o controle de qualidade radioquímico. A cromatografia em papel para comprovar a efetividade de radiomarcção foi feita utilizando-se papel Whatman 3MM (1,5 x 8,0 cm) e acetona, seguido de papel TLC-SG (1,5 x 8,0 cm) e solução salina 0,9%. Após corrida cromatográfica efetuamos o cálculo para determinação da pureza radioquímica. Todos os controles foram superiores à 90% de efetividade de radiomarcção.

Para a administração do radiofármaco que foi realizada de forma endovenosa, utilizamos seringa de 03 mL, dotada de agulha 19-22G, foi feita assepsia local, ambos materiais da marca BD®.

Seguindo parâmetros propostos por guias internacionais, a dose média de DTPA-^{99m}Tc administrada foi de 3,7 MBq/Kg (100µCi/Kg), com mínimo de 37MBq (1mCi). A dose estimada para os rins é de 0,0069 mSv/MBq e para a bexiga urinária de 0,0052 mSv/MBq (BIASSONI 2015).

Parâmetros de aquisição de imagens em Gama Câmara utilizados foram: matriz de 64x64, colimador de baixa energia alta resolução fotopico de 140 KeV, zoom ajustável, colimador em posição anterior e posterior (EANM 2010).

Imagens dinâmicas 2 segundos por frame, total de 60 frames, seguidas de imagens de 15 segundos por frame, total de 160 frames, totalizando 42 minutos de exame. Após 20 minutos da injeção do radiofármaco foi administrado furosemida (dosagem de 1 mg/Kg, máximo de 20 mg)(GORDON, PIEPSZ E SIXT, 2011). Seguiu-se de imagem estática pré-miccional, matriz 256X256, 1000 kcts. Além de imagem estática pós-miccional, matriz 256X256, 1000 kcts (EANM 2010).

5.4.2 Exame Cintilografia renal estática com DMSA-^{99m}Tc:

Imediatamente após o estudo de CRD com DTPA-^{99m}Tc, foi administrada a dose de DMSA-^{99m}Tc de acordo com o peso do paciente, de 1,5 MBq/Kg (0,05 mCi/Kg), com no máximo de 200 MBq (5 mCi). A dose estimada para os rins é de 0,089 mSV/MBq e de 0,039 mSV/MBq para a bexiga (COMET e VIDAL,1998).

O kit liofilizado DMSA da indústria farmacêutica RPH® foi retirado da geladeira, acondicionado na temperatura ambiente e radiomarcado com cerca de 60 mCi de pertecnetato de sódio. Aguardou-se o tempo de incubação de 30 minutos à temperatura ambiente seguindo orientações da bula do fabricante, retirou-se alíquota de 0,2ml para o controle de qualidade radioquímico. A cromatografia em

papel foi feita utilizando-se papel Whatman 3MM (1,5 x 8,0 cm) e acetona, seguido de papel TLC-SG (1,5 x 8,0 cm) e solução salina 0,9%. Após corrida cromatográfica efetuamos o cálculo para controle de pureza radioquímica. Todos os controles foram superiores à 90% de efetividade de radiomarcção.

Para a administração do radiofármaco que foi realizada de forma endovenosa, no mesmo acesso venoso periférico já efetuado para o estudo anterior, realizou-se assepsia local e então administrado o novo radiofármaco DMSA-^{99m}Tc.

Parâmetros de aquisição de imagens: Foram realizadas imagens de 03, 06 e 24 horas após a administração do radiofármaco DMSA-^{99m}Tc. Matriz de 256x256, colimador de baixa energia alta resolução, fotopico de 140 KeV, zoom ajustável, 1000 kcts ou 10 minutos. Incidências: anteroposterior (AP), oblíqua anterior direita (OAD), oblíqua posterior esquerda (OPE), oblíqua posterior direita (OPD), oblíqua anterior esquerda (OAE), lateral direita (LD), lateral esquerda (LE) (EANM 2010). Todas as imagens foram processadas em estação de trabalho Siemens, Symbia-Net 2016, utilizando-se de métodos de quantificação disponíveis (EANM 2010).

O protocolo seguiu-se da seguinte forma, no tempo 0 ocorreu a administração do DTPA-^{99m}Tc com coleta de imagens por aproximadamente 40 minutos, imediatamente após este exame houve a injeção do DMSA-^{99m}Tc e coleta das imagens nos tempos de 03 horas, 06 horas e 24 horas após a administração do DMSA-^{99m}Tc, cada uma destas imagens duraram cerca de 30 minutos.

Para este estudo utilizamos os dados fornecidos pela Função Tubular Relativa (FTR), que consiste em determinar a porcentagem de captação de DMSA-^{99m}Tc em cada rim em relação ao total captado por ambos os rins. Portanto, a soma das captações de ambos os rins é sempre igual a 100% e aceita-se como normal uma diferença máxima de 10% entre os dois rins (40-45% a 50-55%) (PIEPSZ, COLARINHA e VELZEN 2009) (ETCHEBEHERE, RAMOS e CAMARGO 2007) Por este motivo nos pacientes em que há exclusão funcional de algum rim torna-se impossível a quantificação renal por FTR (ONO, et al. 2006).

O resumo dos protocolos de exames de CRD e CRE deste estudo está na Tabela 5.4.1.

Tabela 5.4.1 – Parâmetros dos exames de Cintilografias Renais deste estudo

	CRD	CRE
Radiofármaco	DTPA- ^{99m} Tc	DMSA- ^{99m} Tc
Tempo de Radiomarcção	15 min	30 min
pH	4,0-5,0	2,0-4,0
Controle de qualidade Radioquímico	Whatman 3MM (1,5 x 8,0cm) Fase móvel: acetona TLC-SC (1,5 x 8,0cm) Fase móvel: Sol. Salina 0,9% VR=>90%	Whatman 3MM (1,5 x 8,0cm) Fase móvel: acetona TLC-SC (1,5 x 8,0cm) Fase móvel: Sol. Salina 0,9% VR=>90%
Dose Radioativa	3,7 MBq/Kg (100uCi/Kg)	1,5 MBq/Kg (0,05 mCi/Kg) Máximo de 180 MBq (5 mCi)
Tempos de aquisição imagens	T=0 T=40min	T=3h T=6h T=24h
Colimador	Baixa energia \ Alta resolução	Baixa energia \ Alta resolução
Fotopico	140 KeV	140 KeV
Matriz	64x64 256x256	256x256
Modos de aquisição de Imagens	2 seg\frame 15 seg\frame Pré-mic Pós-mic ANT\POST	1000kts ou 10min OAD\OPE \LD\ANT\OAE \OPD\LE\POST

5.4.3 Análise de dados

As imagens foram processadas em estação de trabalho Symbia-Net, através de softwares disponíveis. Cinco observadores, a fim de eliminar possíveis manipulações, seguindo parâmetros impostos pela EANM, delimitaram as regiões de interesse (ROI) ao redor dos rins, as quais forneceram dados. As médias obtidas a partir dessas quantificações foram comparadas entre si em métodos estatísticos (ANOVA e T-student).

Na CRD obteve-se o renograma (curva de eliminação do radiofármaco pelo tempo). Foram classificados em estados obstrutivos e púrvios, dilatados ou não.

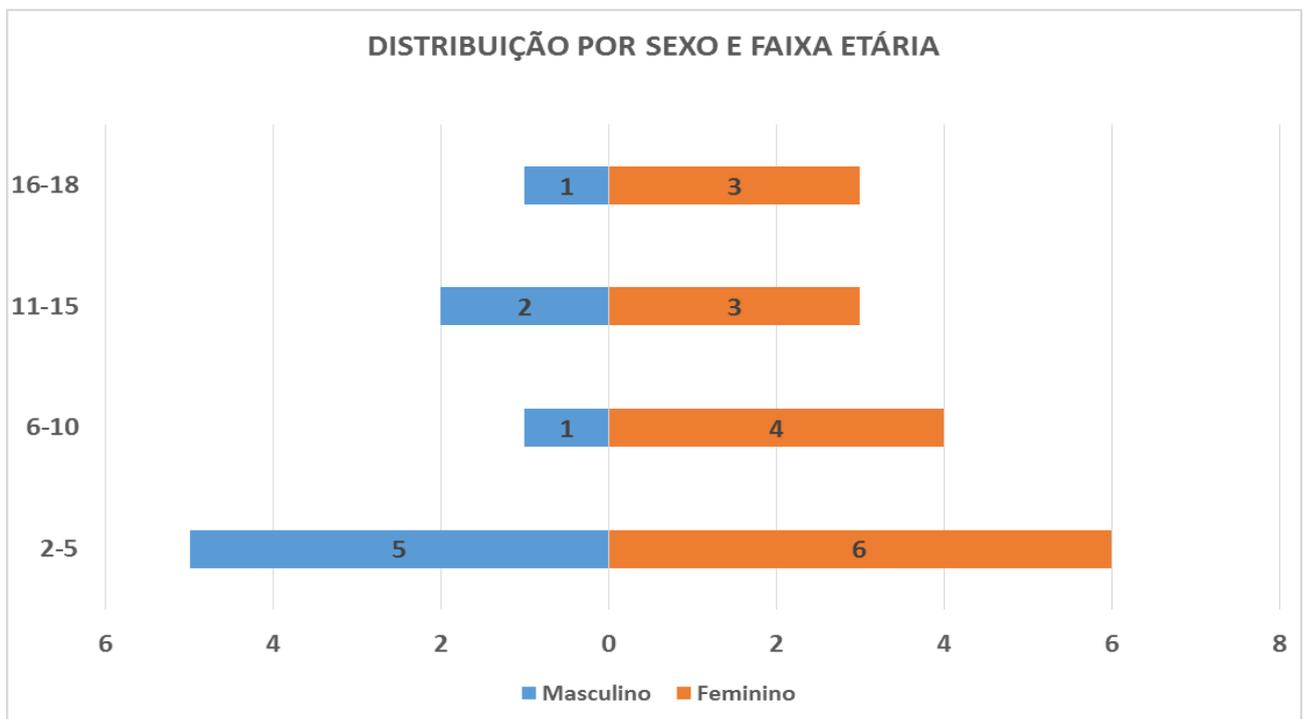
Para a CRE observou-se a presença de cicatrizes e foram classificados segundo a quantificação da função tubular relativa de cada rim. A classificação clínica seguiu-se da seguinte forma: 0-15% - exclusão funcional (EF); 16-25%-deprimido em grau acentuado (DA); 26-35% - deprimido em grau moderado(DM); 36-45% - deprimido em grau leve (DL) e >46% – Normal (NL) (EANM 2010).

Foram realizadas análises estatísticas ANOVA, comparando as imagens de CRE de 03 horas, 06 horas e 24 horas. Além do teste T-student para as imagens de 3 - 6 horas e 6 - 24 horas de CRE, procurou-se obter significância estatística $p < 0,05$ (95%). Todos os exames e imagens foram acompanhados e avaliados por médicos nucleares.

6 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Todos os 25 pacientes foram encaminhados a partir da rede pública de saúde, com pedidos médicos prévios de exames de CRD e CRE. Obtivemos um total de 9 pacientes do sexo masculino (36%) e 16 pacientes do sexo feminino (64%). A média de idade foi de 8,44 anos (desvio padrão 5,91). A Figura 6.1 mostra a distribuição por faixa etária obtida, a maior população foi a situada nos 2-5 anos, sendo 5 pacientes do sexo masculino e 6 do sexo feminino.

Quadro 6.1- Amostragem do número de pacientes distribuídos por sexo e faixa etária nos exames de cintilografias renais-protocolo de um dia

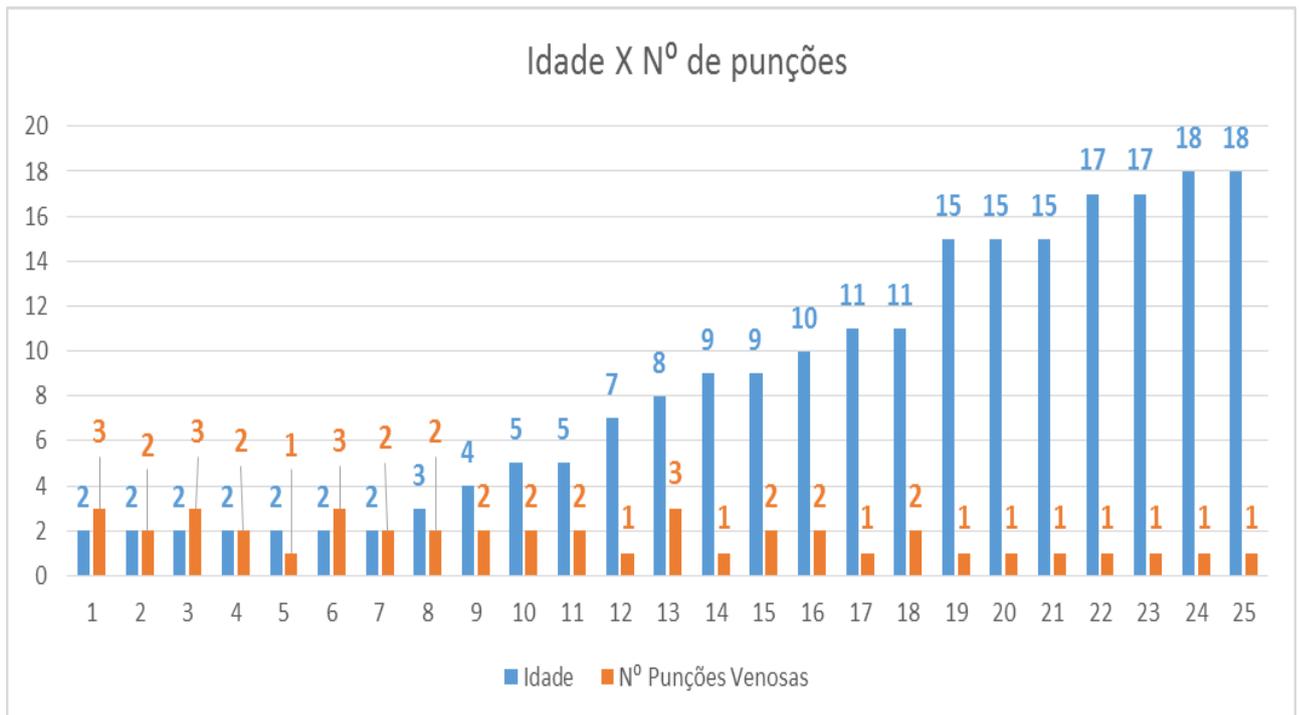


Legenda: Masculino – Azul. Feminino Laranja.

Fonte: Autoria própria

Quanto menor a idade, maior o número de punções, representamos os achados em nosso estudo que obteve média de 1,72 punções (desvio padrão 0,73), considerado alto, conforme mostra o Quadro 6.2

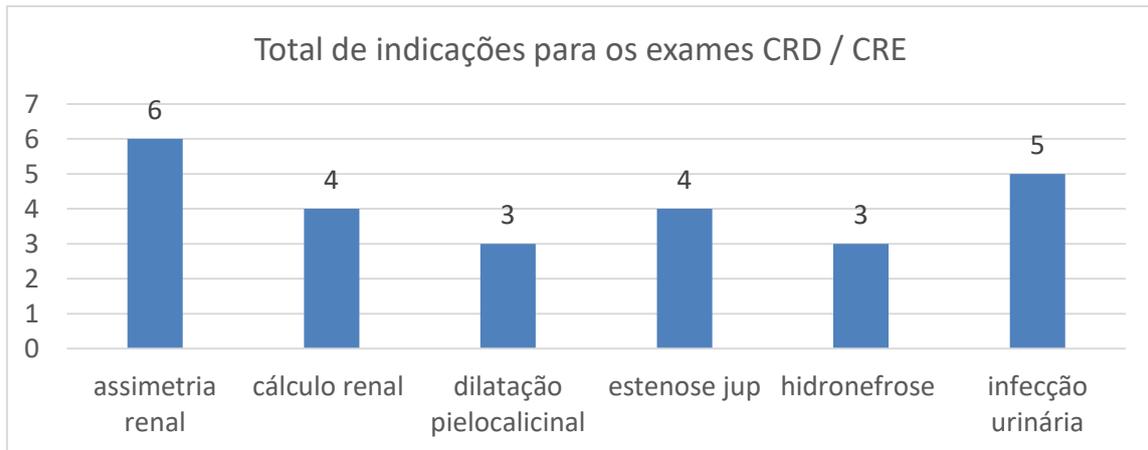
Quadro 6.2 – Idade (azul) X Número de punções (laranja) demonstrando o insucesso na população com menor idade



Fonte: Autoria própria

O valor médio do kit de punção endovenosa é de R\$1,50, o qual contém seringa de 3mL, agulha 20x70G, algodão, álcool 70% e *blood stop*. Observa-se uma média de 1,72 punções, podendo esta ser maior nas investidas de protocolos de dois dias, portanto, além do benefício clínico e psicológico observamos uma redução no custo do procedimento.

A distribuição de diagnósticos/indicação clínica dos pacientes deste estudo está mostrada no Quadro 6.3, verifica-se maior indicação para investigação de assimetrias renais (6), seguido de infecção de trato urinário (5).

Quadro 6.3 - Distribuição de diagnóstico/indicação clínica deste estudo x número de pacientes

Fonte: Autoria própria

Foram analisados 50 rins. Destes a CRD forneceu dados a respeito dos estados obstrutivos dos pacientes, além da presença ou não de dilatações renais, obtivemos um total de 03 rins com laudo de obstrução renal, 39 pÉrvios (sendo 9 destes com dilatação), 03 indeterminados e 05 com exclusão funcional.

Inferimos que as imagens coletadas após 24 horas da administração do DMSA-^{99m}Tc estariam possivelmente livres de DTPA-^{99m}Tc na pelve renal.

Os dados do DMSA-^{99m}Tc, que foram coletados nos tempos de 3 horas 6 horas e 24 horas após a administração de DMSA-^{99m}Tc, permitiram classificar os rins clinicamente de acordo com a função tubular relativa (FTR) em: 0-15% - Exclusão funcional (EF); 16-25%- Deprimido em grau acentuado (DA); 26-35% - Deprimido em grau moderado (DM); 36-45% - Deprimido em grau leve (DL); >46% – Normal (NL) (EANM 2010).

Sendo a FTR relativa, ou seja, a somatória da função renal de ambos rins deve corresponder à 100%, não foi possível analisar estatisticamente os rins que obtiveram a classificação de exclusão funcional (EX), observa-se este padrão por exemplo, no paciente 1 (P1) da tabela 6.1 e tabela 6.2 a seguir.

Os achados referentes à indicação clínica, resultados obtidos na CRD e CRE estão demonstrados nas tabelas 6.1 e 6.2 abaixo.

Procurou-se obter resultados sem variação estatística, mesmo em pacientes com problemas obstrutivos, conforme observado no paciente 05 (P5) da tabela 6.2 a seguir. Este possuiu indicação clínica para pesquisa de cálculo renal, demonstrou-se obstruído no exame de CRD e obteve média de função tubular relativa, demonstrada pela CRE sem alteração estatística.

Em relação aos achados da CRD, dos 50 rins analisados 78% eram p ervios, 6% obstru idos, 6% com padrão indeterminado e 10% com exclusão funcional. Dos 50 pacientes 14 poss am dilata o pielocalicinal.

Os pacientes foram comparados clínica e estatisticamente nas imagens est ticas (DMSA-^{99m}Tc) de 3-6-24 horas.

Em rela o   altera o clínica, foi comparado se houve mudança na categoria de FTR, como por exemplo, ocorre com o paciente 23 (P23), demonstrado na tabela 6.1 abaixo. Este possuía indica o para avalia o de dilata o pielocalicinal. Nas imagens de 3 horas após a administra o do radiofármaco recebeu classifica o em rim direito normal (NL) uma vez que a CRE resultou em 49,8%, no entanto esta classifica o alterou-se para deprimido em grau leve (DL), já que a CRE foi de 35,91% na imagem de 6 horas e 35,10% na imagem de 24 horas após inje o de DMSA-^{99m}Tc.

Foi observado varia o de 5,6% nos diagnósticos clínicos de compara o entre os pacientes estudados, alisando-se a FTR.

As análises estatísticas comparando os resultados alcançados através do teste estatístico ANOVA, o qual compara três médias, neste caso as obtidas nas aquisi es de 3 horas 6 horas e 24 horas após a administra o de DMSA-^{99m}Tc, não foram satisfatórias, já que obtivemos 44,5% de diferença estatística. Inferimos que as imagens de 3 horas poderiam ainda conter remanescente de material derivado da CRD (DTPA-^{99m}Tc). Desta forma, foram realizados novos testes estatísticos, o T-student, comparando as médias obtidas das imagens de 3-6 horas e 6-24 horas.

A análise estatística de T-student nas médias de 3-6 horas demonstrou varia o estatística em 38,9% da amostra. Enquanto que nas imagens de 6-24 horas foi analisado apenas 22,2% de varia o estatística.

  importante ressaltar que mesmo obtendo varia o estatística em 22,2% da amostra nas imagens de 6-24 horas, a classifica o clínica, baseada na FTR destes pacientes não se alterou.

Tabela 6.1 – Amostragem dos dados fornecidos pela CRD e CRE em rim direito, com indicações de estados obstrutivos renais (CRD), FTR e classificação clínica (CRE) além de análise estatística ANOVA e T-student.

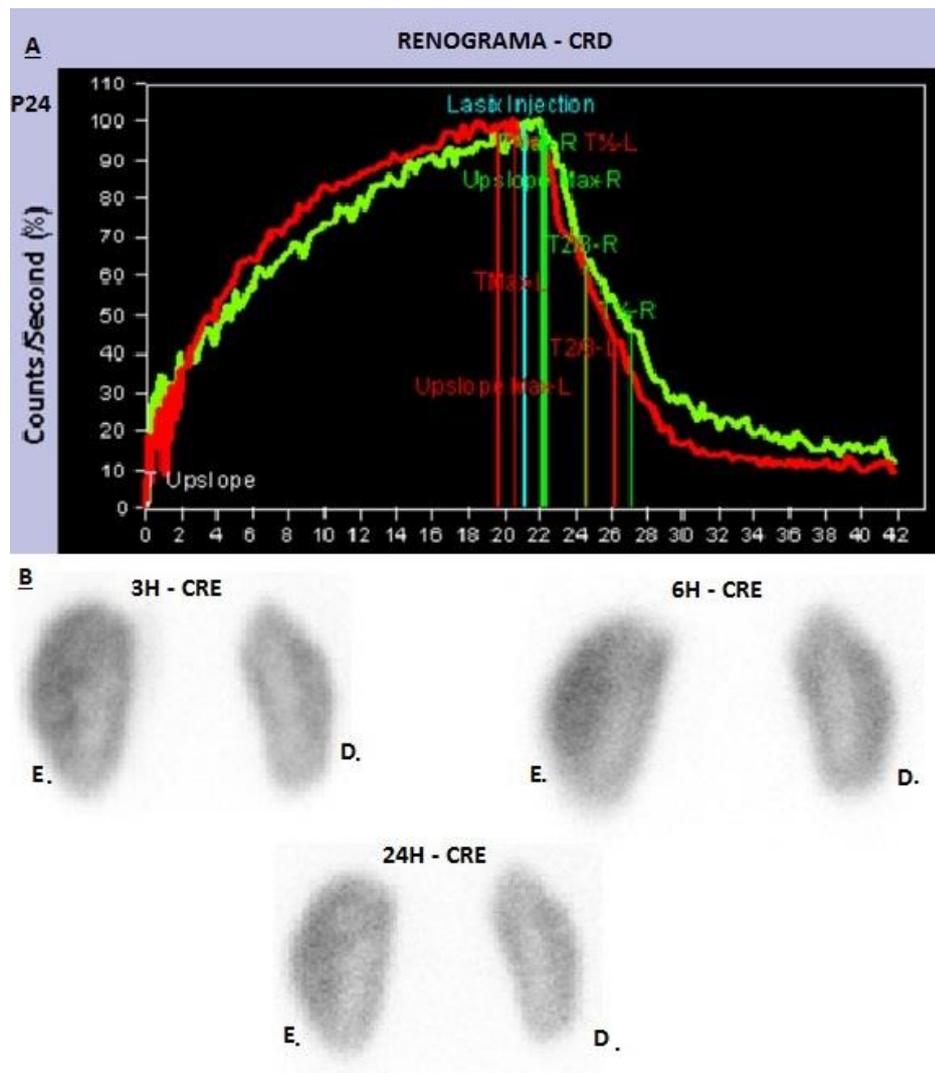
RIM DIREITO		CRD (DTPA-Tc-99m)	CRD (DTPA-Tc-99m)	CRE-Médias 3H (DMSA-Tc-99m)	CRE-Médias 6H (DMSA-Tc-99m)	CRE-Médias 24H (DMSA-Tc-99m)	Estadística ANOVA	Estadística T-student	Estadística T-student						
PACIENTE	Indicação Clínica	Classificação dos Rins	Dilatação	ROI±σ (%) Função Tubular Relativa	ROI±σ (%) Função Tubular Relativa	ROI±σ (%) Função Tubular Relativa	Médias 3H-6H-24H Valor p	Médias 3H-6H Valor p	Médias 6H-24H Valor p						
P1	Cálculo Renal	EF	S	0±0	EF	0±0	EF	-	-	-	-	-	-		
P2	Estenose JUP	I	N	7.7±0.1	EF	4.1±0.1	EF	7.1±0.05	EF	-	-	-	-	-	
P3	Cálculo Renal	I	S	48.8±1.1	NL	45.8±1.0	NL	41.5±0.6	DL	≠	0	≠	0	≠	0
P4	Assimetria Renal	P	S	45.7±0.2	NL	50.2±1.4	NL	50.0±0.5	NL	≠	0	≠	0	=	0.7
P5	Cálculo Renal	P	N	43.1±3.7	DL	44±4.6	DL	49.1±0.4	NL	=	0.1	=	0.8	=	0.09
P6	Hidronefrose	P	N	72.2±3.1	NL	76.2±3.8	NL	87.1±2.7	NL	≠	0	≠	0	≠	0
P7	Estenose JUP	P	N	45.8±2.0	NL	46.4±2.5	NL	46.3±2.3	NL	=	0.9	=	0.7	=	0.9
P8	Assimetria Renal	P	N	45.2±2.1	NL	45.3±2	NL	47.9±0.5	NL	=	0.1	=	0.9	=	0.06
P9	Dilatação pielocalicinal	P	S	31.1±0.7	DM	27.7±0.6	DM	28.7±0.7	DM	≠	0.02	≠	0.01	=	0.3
P10	Estenose JUP	P	N	34.3±1.7	DM	33.5±2.5	DM	33.2±1.9	DM	=	0.9	=	0.8	=	0.9
P11	Assimetria Renal	P	N	34.7±3.9	DM	34.8±4.2	DM	33.2±3.9	DM	=	0.9	=	1.0	=	0.7
P12	Infecção Urinária	P	N	49.4±0.4	NL	51.7±0.9	NL	48.2±0.4	NL	≠	0	≠	0	≠	0
P13	Estenose JUP	P	N	100±0	NL	100±0	NL	100±0	NL	-	-	-	-	-	-
P14	Assimetria Renal	P	N	61.6±5.8	NL	64.2±1.8	NL	66.9±3.9	NL	≠	0.02	=	0.2	≠	0.02
P15	Hidronefrose	P	N	49.2±0.6	NL	49.4±0.5	NL	48.3±1.2	NL	=	0.18	=	0.7	=	0.1
P16	Hidronefrose	P	S	100±0	NL	100±0	NL	100±0	NL	-	-	-	-	-	-
P17	Assimetria Renal	P	N	51.8±1.6	NL	52.9±1.0	NL	53.7±0.7	NL	=	0.06	=	0.2	=	0.1
P18	Infecção Urinária	P	N	52.4±1.8	NL	52.2±0.7	NL	53.0±1.6	NL	=	0.6	=	0.8	=	0.3
P19	Assimetria Renal	P	N	30.4±0.3	DM	27±0.3	DM	28.5±0.7	DM	≠	0.01	≠	0	=	0.1
P20	Infecção Urinária	P	N	100±0	NL	100±0	NL	100±0	NL	-	-	-	-	-	-
P21	Infecção Urinária	P	N	100±0	NL	100±0	NL	100±0	NL	-	-	-	-	-	-
P22	Cálculo Renal	P	S	47.5±1.5	NL	49.6±1.5	NL	48.0±1.1	NL	=	0.1	=	0.1	=	0.1
P23	Dilatação pielocalicinal	P	N	49.8±4.8	NL	38.8±0.9	DL	40.6±0.7	DL	≠	0	≠	0	=	0.06
P24	Dilatação pielocalicinal	P	S	35.6±0.8	DM	35.9±0.4	DM	35.1±0.6	DM	=	0.5	=	0.6	=	0.2
P25	Infecção Urinária	P	N	0±0	EF	0±0	EF	0±0	EF	-	-	-	-	-	-
Total igual (=) (p>0.05)							10 (55.5%) 8 (44.5%)	11 (61.1%) 7 (38.9%)	14 (77.8%) 4 (22.2%)						
Total diferente (≠) (p<0.05)															

Tabela 6.2 - Amostragem dos dados fornecidos pela CRD e CRE em rim esquerdos, com indicações de estados obstrutivos renais (CRD), FTR e classificação clínica (CRE) além de análise estatística ANOVA e T-student.

RIM ESQUERDO		CRD (DTPA-Tc-99m)	CRD (DTPA-Tc-99m)	CRE-Médias 3H (DMSA-Tc-99m)	CRE-Médias 6H (DMSA-Tc-99m)	CRE-Médias 24H (DMSA-Tc-99m)	Estadística ANOVA	Estadística T-student	Estadística T-student				
PACIENTE	Indicação Clínica	Classificação dos Rins	Dilatação	ROI±σ (%)	Função Tubular Relativa	ROI±σ (%)	Função Tubular Relativa	Médias 3H-6H-24H	Valor p	Médias 3H-6H	Valor p	Médias 6H-24H	Valor p
P1	Cálculo Renal	O	N	100±0	NL	100±0	NL	-	-	-	-	-	-
P2	Estenose JUP	P	N	92.3±0.5	NL	95.9±0.8	NL	-	-	-	-	-	-
P3	Cálculo Renal	P	N	51.2±1.1	NL	54.2±1.2	NL	≠	0	≠	0	≠	0
P4	Assimetria Renal	P	N	54.3±0.3	NL	49.8±1.4	NL	≠	0	≠	0	=	0.7
P5	Cálculo Renal	O	S	56.9±4.9	NL	56.0±5.8	NL	=	0.1	=	0.8	=	0.1
P6	Hidronefrose	I	N	27.8±1.2	DM	23.8±1.2	DA	≠	0	≠	0	≠	0
P7	Estenose JUP	P	N	54.2±2.4	NL	53.6±2.9	NL	=	0.9	=	0.7	=	1.0
P8	Assimetria Renal	P	S	54.8±2.6	NL	54.7±2.4	NL	=	0.12	=	0.9	=	0.06
P9	Dilatação pielocalicinal	P	N	68.9±1.6	NL	72.3±1.6	NL	≠	0.02	≠	0.01	=	0.3
P10	Estenose JUP	P	S	65.7±3.3	NL	66.5±4.9	NL	=	0.9	=	0.7	=	0.9
P11	Assimetria Renal	P	N	65.3±7.4	NL	65.2±7.8	NL	=	0.9	=	1.0	=	0.7
P12	Infecção Urinária	P	S	50.6±0.4	NL	48.3±0.8	NL	≠	0	≠	0	≠	0
P13	Estenose JUP	EF	N	0±0	EF	0±0	EF	-	-	-	-	-	-
P14	Assimetria Renal	O	S	38.4±3.6	DL	35.8±1.0	DM	≠	0.02	=	0.2	≠	0.02
P15	Hidronefrose	P	N	50.8±0.6	NL	50.6±0.5	NL	=	0.2	=	0.7	=	0.14
P16	Hidronefrose	EF	N	0±0	EF	0±0	EF	-	-	-	-	-	-
P17	Assimetria Renal	P	N	48.2±1.5	NL	47.1±0.9	NL	=	0.06	=	0.2	=	0.14
P18	Infecção Urinária	P	N	47.6±1.7	NL	47.8±0.6	NL	=	0.6	=	0.8	=	0.3
P19	Assimetria Renal	P	S	69.6±0.8	NL	73.0±0.7	NL	≠	0.01	≠	0	=	0.15
P20	Infecção Urinária	EF	N	0±0	EF	0±0	EF	-	-	-	-	-	-
P21	Infecção Urinária	EF	N	0±0	EF	0±0	EF	-	-	-	-	-	-
P22	Cálculo Renal	P	N	52.5±1.7	NL	50.4±1.5	NL	=	0.1	=	0.07	=	0.1
P23	Dilatação pielocalicinal	P	N	50.2±4.8	NL	61.2±1.4	NL	≠	0	≠	0	=	0.05
P24	Dilatação pielocalicinal	P	S	64.4±1.4	NL	64.1±0.7	NL	=	0.5	=	0.6	=	0.21
P25	Infecção Urinária	P	N	100±0	NL	100±0	NL	-	-	-	-	-	-
Total igual (=) (p>0.05)								10 (55.5%)	11 (61.1%)	14 (77.8%)			
Total diferente (≠) (p<0.05)								8 (44.5%)	7 (38.9%)	4 (22.2%)			

Os pacientes que não apresentavam nenhum tipo de alteração nas cintilografias renais mostraram-se sem alterações clínicas ou estatísticas neste protocolo. Conforme é observado no Quadro 6.4 do paciente 24 (P24) a seguir. Com indicação clínica de dilatação pielocalicinal, demonstrou-se pérvio ao estudo de CRD. As imagens obtiveram o mesmo padrão em todas as aquisições estáticas de CRE. Não foi encontrada variação estatística significativa neste paciente.

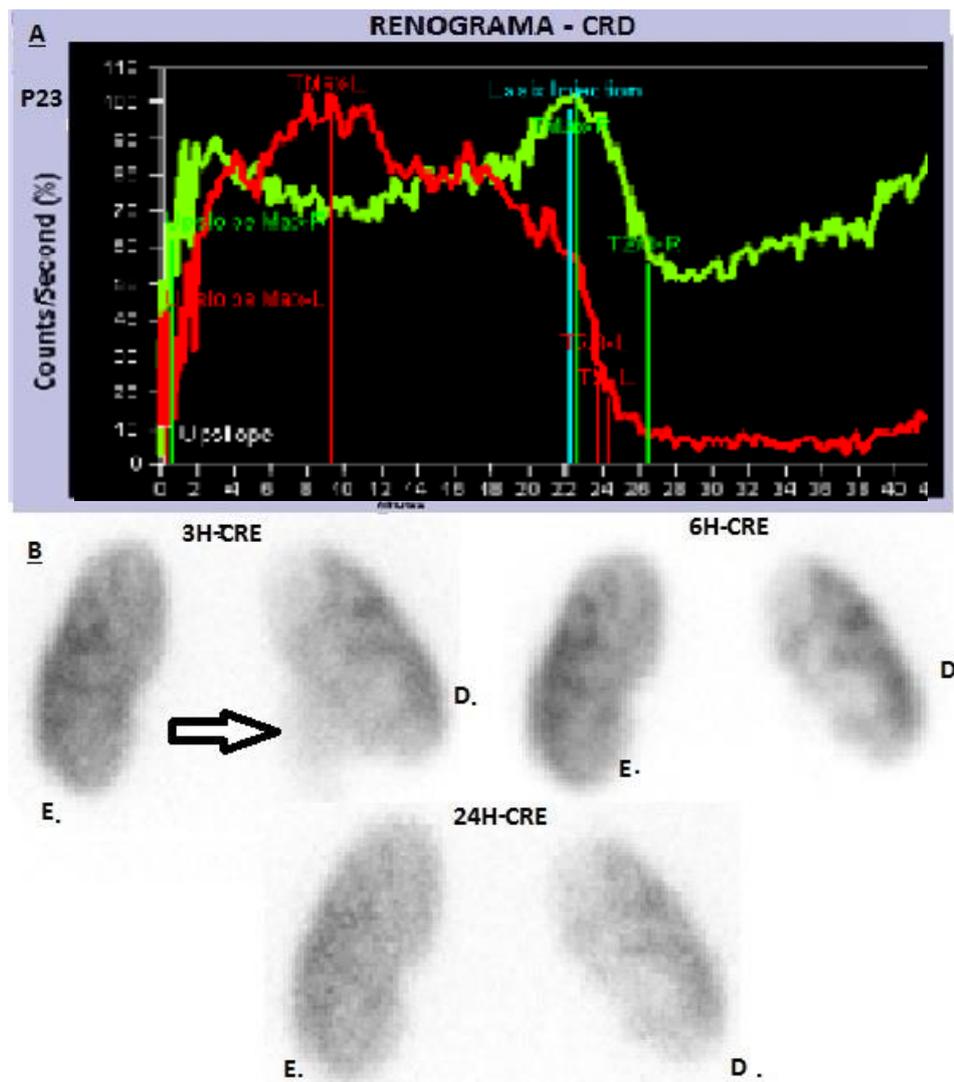
Quadro 6.4 - A: Renograma sem alterações. B: CRE sem alterações.



O principal artefato que poderia ser encontrado na aplicação do protocolo de um dia das cintilografias renais, seria a presença de material remanescente da cintilografia renal dinâmica (DTPA- ^{99m}Tc) na cintilografia renal estática (DMSA- ^{99m}Tc).

Análise importante pôde ser observada no paciente 23 (P23), o qual demonstrou haver material remanescente DTPA-^{99m}Tc nas imagens de 3 horas após administração do DMSA-^{99m}Tc. O Quadro 6.5 retrata os achados do referido paciente, o qual possuía indicação clínica de dilatação pielocalicinal em rim direito. A CRD demonstrou-se pérvia, no entanto foi confirmada a dilatação pielocalicinal. A FTR apontou este rim sendo deprimido em grau leve na CRE. Observa-se na imagem de 03 horas após a administração do radiofármaco DMSA-^{99m}Tc que ainda há sinal de radiofármaco DTPA-^{99m}Tc na pelve renal e no ureter direito (seta), o que corrobora com a hipótese de neste tempo ser precoce a aquisição das imagens de CRE. No entanto, nas imagens de 6 horas e 24 horas de CRE o remanescente não é mais observado. Não houve variação estatística nas imagens de 6-24 horas.

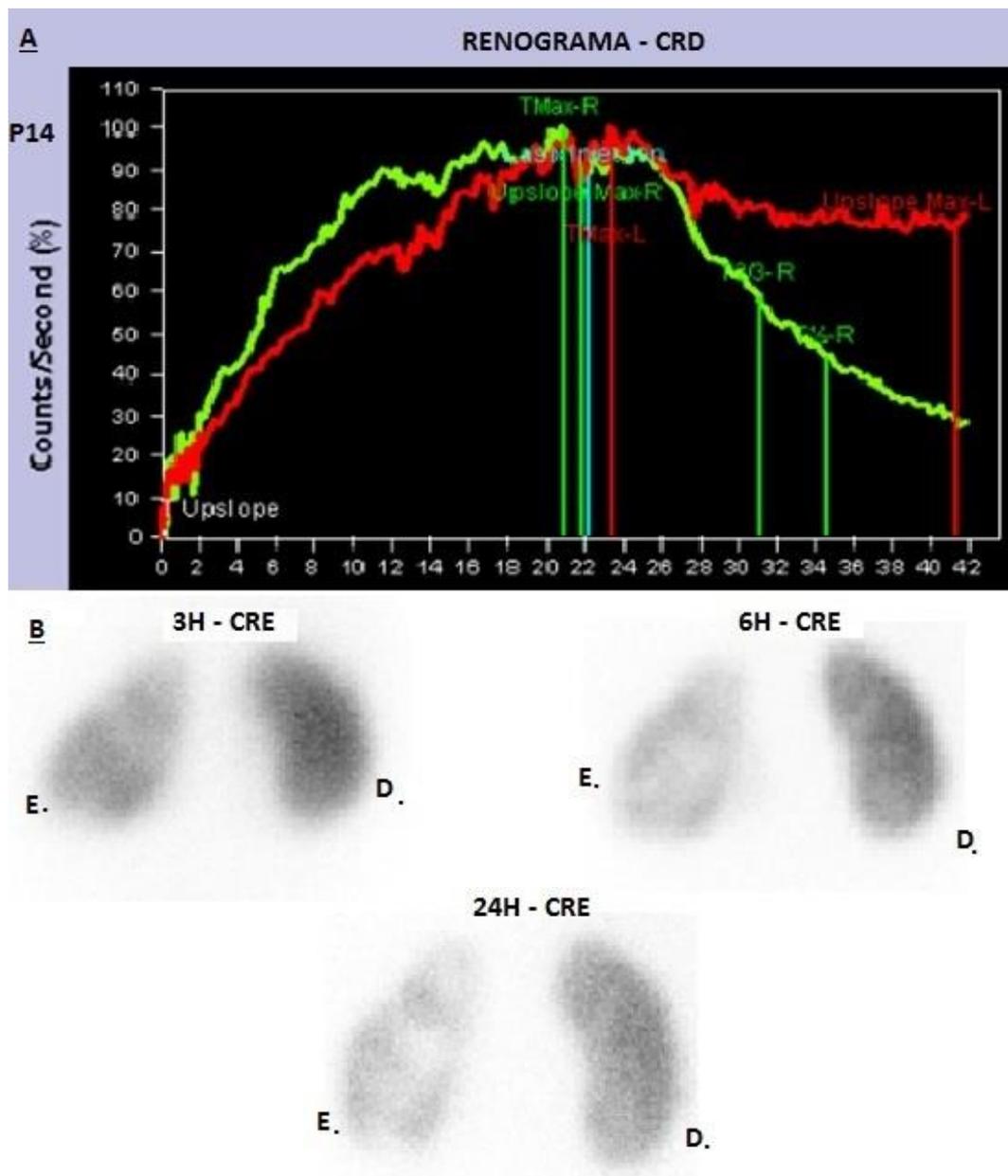
Quadro 6.5 - A: Renograma de paciente 23 evidenciando a dilatação em rim direito (verde). B: Imagens de CRE demonstrando a presença de material em ureter direito na imagem de 3 horas (seta)



Em pacientes com CRD apontando obstrução, conforme se observa no rim esquerdo do paciente 14 (P14), obtivemos dados da CRE sem alteração estatística e/ou clínica.

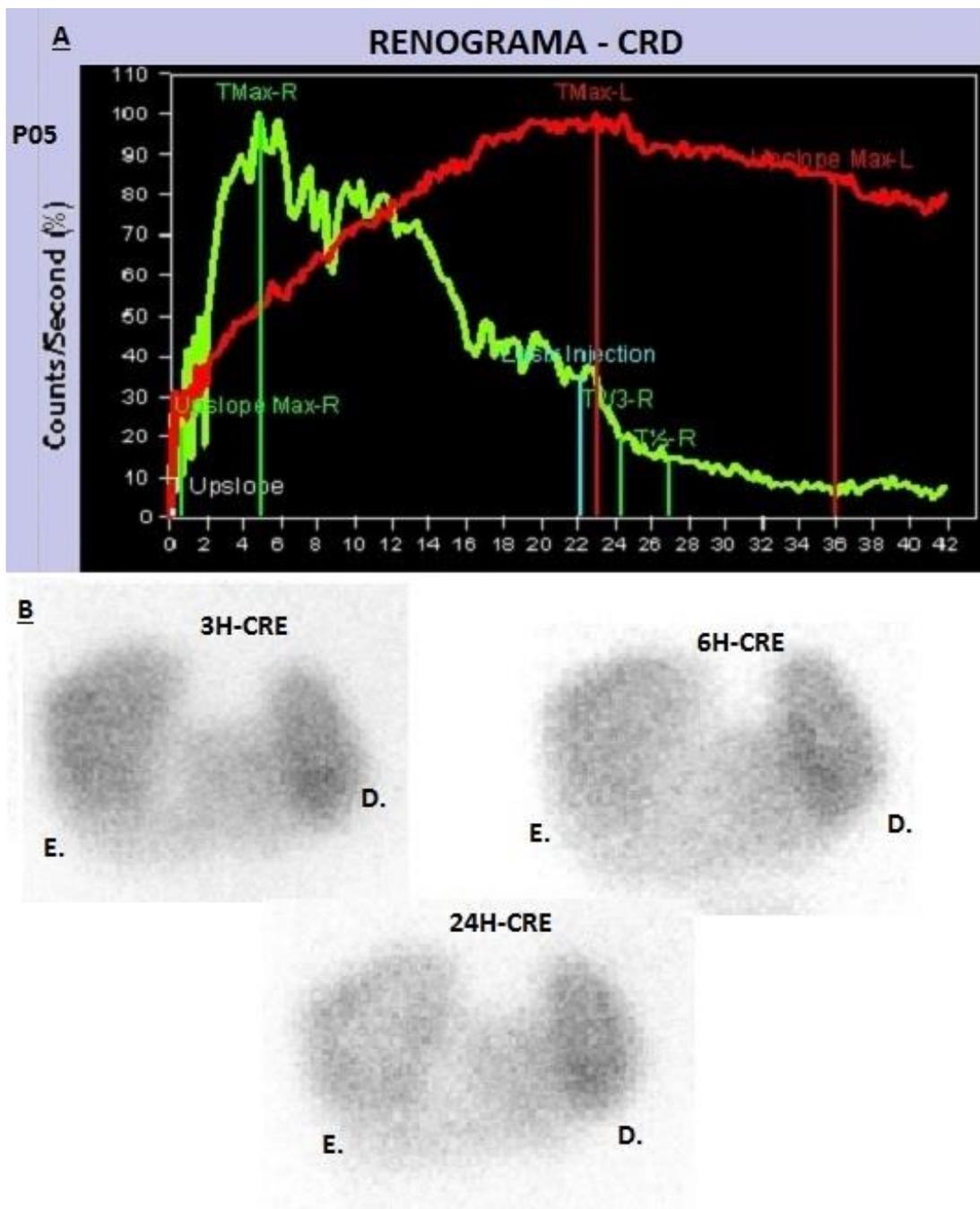
O Quadro 6.6 demonstra o P14 com indicação clínica de assimetria renal em rim esquerdo. A CRD apresentou obstrução em rim esquerdo mesmo após prova de furosemida. A CRE apresentou FTR em rim esquerdo deprimido em grau moderado em nas imagens de 6 e 24 horas após administração do radiofármaco DMSA-^{99m}Tc. Não houve variação estatística nas imagens de 6-24horas.

Quadro 6.6 - A: Renograma com obstrução em rim esquerdo (vermelho). B: CRE sem alteração clínica e/ou estatística.



Mesmo padrão pôde ser observado no paciente 5 (P5), retratado no Quadro 6.7 que apresentava anomalia de fusão renal (rim em ferradura), associado à cálculo renal. A CRD apresentou obstrução em rim esquerdo. No entanto, não obtivemos variação estatística significativa nas imagens de CRE. A FTR evidenciou normalidade em ambos os rins.

Quadro 6.7 - A: Renograma de paciente 5 com obstrução em rim esquerdo (vermelho). B: CRE evidenciando rim em ferradura sem alteração no padrão de imagens observado.



7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Concluimos que o protocolo de cintilografias renais de um dia mostrou-se eficiente, não tendo alteração estatisticamente significativa nas imagens de DMSA-^{99m}Tc de 06 horas e 24 horas, além de não alterar a classificação clínica destes pacientes. Desta forma, o número de punções endovenosas pode ser reduzido, além do tempo de exame que passa a ser realizado em apenas um dia. É possível haver uma economia nos insumos utilizados nos exames, além da segurança das imagens poderem ser realizadas com 24 horas caso ainda restem dúvidas sobre os remanescentes de DTPA-^{99m}Tc. O protocolo de 1 dia com imagens adquiridas após 6 horas da administração do radiofármaco DMSA-^{99m}Tc apresentou-se confiável estatística e clinicamente. Não obstante acreditamos que apesar dos dados fortemente sugestivos da eficácia deste protocolo, estudos com um número maior de pacientes seriam bem-vindos.

Baseado nos dados deste trabalho é possível propor um novo protocolo para os exames de cintilografias renais, pois considerando as imagens de 6 horas e 24 horas e índice de confiabilidade de 95% ($p < 0,05$) obtivemos 77,8% de resultados idênticos quando analisamos as imagens de 6 horas e de 24 horas, indicando, portanto, que não há necessidade de se realizar o exame em dois dias, podendo o mesmo ser executado num único dia. Sendo assim, finalizamos o trabalho defendendo que a partir de agora há subsídios suficientes para a adoção do protocolo de 1 dia.

8 BIBLIOGRAFIA

ABDUL-HAK, Charif K; BARROS, Angela F; Incidência de flebite em uma unidade de clínica médica. **Texto Contexto Enferm.** 1-6. 2014

ACHE. FUROSEMIDA, injetável. Responsável técnico Alberto Jorge Garcia Guimarães. São Paulo., 2017. Bula de remédio.

ARAUJO, Elaine Bortoleti. A utilização do elemento tecnecio-99m no diagnóstico de patologias e disfunções dos seres vivos. **Cadernos temáticos de química nova escolar.** 31-35. 2005

ARNOLD, Richard; BLAIR, Richard.; THOMAS, Deaver. Comparison of ^{99m}Tc complexes for renal imaging. **Journal of Nuclear Medicine**, p357-367, 1974.

BENES, D.M.; BURNETT, C.L.; Final report on the safety assessment of pentasodium pentetate and pentetic acid as used in cosmetics. **Int J Toxicol.** 71-93. 2008.

BIASSONI, Lorenzo; Pitfalls and Limitations of Radionuclide Renal Imaging in Pediatrics.” **Seminars ins Nuclear Medicine**, p411-427, 2015.

BLUMGART, H, e S WEISS; Studies in velocity of blood flow. **Journal clinical Investigation.** 4-15, 1927.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Censo. Brasília, DF, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Saúde renal. Brasília, DF, 2009.

BUCHPIGUEL, CA, e MT SAPIENZA. Princípios e Aplicações da Medicina Nuclear em Urologia. **Urologia Fundamental**, 2010

CAMARGO, Ana Claudia. **Otimização dos procedimentos de preparação, marcação e controle de qualidade do glucarato-Tc99m para diagnóstico do infarto agudo do miocárdio.** 2007. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Nuclear - Aplicações) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007. doi:10.11606/D.85.2007.tde-29112007-154504. Acesso em: 2018-06-12.

CHIRIAC, Iulia A.; MITITELU, Raluca M.; LEPUS, Mihaela G; Scintigraphic evaluation of the kidney. **Romanian Journal of Military Medicine**, 26-32. 2015.

CHRISTENSEN, A M; SHAW, K. Urinary Tract Infection in Childhood. **Pediatric Nephrology and Urology. The Requisites in Pediatrics.** Philadelphia, Elsevier, 2004.

COMET, M; VIDAL, M. Radiopharmaceutiques - chimie des radiotraceurs et applications biologiques. **Grenoble: Presses Universitaires de Grenoble**, 1998.

DANSKI, Mitzzy T Reichembach; JOHANN, Derdried Athanasio; Complicações relacionadas ao uso do cateter venoso periférico: ensaio clínico randomizado. **Acta Paulista de Enfermagem**, 84-92, 2016.

EANM. Dynamic renal imaging in obstructive renal pathology. 2010.

ETCHEBEHERE, Elba C S C; RAMOS, CD; CAMARGO, EE. Medicina Nuclear em Urologia. **Urologia Prática**, de Pedro Luiz Macedo Cortado, 29-43. São Paulo: Atheneu, 2007.

FRANCOIS, Hans; DENNAN, Suzanne; BOUBAKER, Ariane; LAPEIRRE, Greet; HEUVEL, Iris Van; MCCULLOUGH, Campbell; Dynamic renal imaging in obstructive renal pathology. **EANM A Technologist's Guide**. p1-23. 2009

GOLDRAICH, Noemia P; GOLDRAICH, Isidoro H;.Update on dimereaptosueeinie acid renal scanning in children with urinary tract infection. **Pediatr Nephrol**. 221-226. 1995

GORDON, Isky; PIEPSZ, Amy e SIXT, Rune; Guidelines for standard and diuretic renogram in children. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, 2011.

GUIDONI, Eliana B.M.; MARONI, Marilia M.S; MIMICA, Igor M.;TOPOROVSKI, Julio. Cintilografia renal com ácido dimercaptossuccínico marcado com tecnécio no diagnóstico da pielonefrite na infância: estudo de 17 casos. **Jornal de Pediatria**. 119-123. 2001

HANDMAKE, Hirsch; LOWENSTEIN, Jerold M. Clinical Experience whit ^{99m}Tc-DMSA, a new renal imaging agent. **Journal of Nuclear Medicine**, 28-32, August de 1973:.

HARVEY A. Z.; O'MALLEY, Janis P., THRALL; James H. **Nuclear Medicine: The Requisites**. Vol. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2014.

HAUSER, W; ATKINS; H L; NELSON, K G e RICHARDS, B S P. Technetium-99m DTPA: A New Radiopharmaceutical for Brain and Kidney Scanningq. **Radiology**,: 679-684, March de 1970.

HIRONAKA, F H; ONO, C R; BUCHPIGUEL, C A; SAPIENZA, M T; LIMA, M S.; **Medicina Nuclear Princípios e Aplicações**. 2. São Paulo: Atheneu, 2017.

INGELFINGER, Julie R.; KALANTAR-ZADEH, Kaymar; GARCIA-GARCIA, Guillermo; SCHAEFER, Schaefer; In time: averting the legacy of kidney disease --- focus on childhood. **Revista Paulista de Pediatria**, 5-10, 2016.

IPEN, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares -. “ «Gerador IPEN-TEC» (PDF). Bula para o profissional de saúde.” de 2016 . www.ipen.org.br (acesso em janeiro de 2018).

JUNIOR, Archimedes Nardoza; ZERATI FILHO, Miguel;, e BORGES DOS REIS, Rodolfo; **Urologia Fundamental - Sociedade Brasileira de Urologia**. Brasil: Editora PlanMark, 2010.

LIMA, Eleonora Moreira. Infecção Urinária na Infância. **Pediatr Neprol** , 2007.
LIN H. T.; KHENTIGAN, A.; WINCHEL, H.S. **A ⁹⁹Tc-Chelate substitute for organoradiomercurial renal agents**. Journal of Nuclear Medicine, 34-35, 1973

MAN, K.E. DE; TROCH, M. E.; e DOBBELEIR, André A.; Comparison of the EANM and SNM guidelines on diuretic renography in children. **Nuclear Medicine Communications**, 486-488, 31 de dez de 2015.

MANDELL, Gerald A.; COOPER, Jeffrey A.; LEONARD, Joe; MAJD, Massoud; MILLER, John; PARISI, Marguerite; SFAKIANAKYS , George N.; Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Diuretic Renography in Children. **SOCIETY OF NUCLEAR MEDICINE PROCEDURE GUIDELINES MANUAL**. EUA, 2009.

MARQUES, F.L.N.; OKAMOTO, M.R.Y.; e BUCHPIGUEL, C.A.; Alguns aspectos sobre geradores e radiofármacos de tecnécio-99m e seus controles de qualidade. **Radiologia Brasileira**, 2001.

MORENO, Eduardo Amavel Castro; CARVALHO, Amancio Antonio; PAZ, Elisabete Pimenta Araujo; Dor na criança submetida à punção venosa periférica: efeito de um creme anestésico. Escola Anna Nery de Enfermagem, 392-399, 2014.

MORETE, Márcia Carla; MARIANO, Lisabelle Rossato; VILAR, Priscila Oliveira; MARQUES, Thiago da Cruz; e FERNANDES, Milena; Avaliação da dor do escolar diante da punção venosa periférica. **Rev Dor**, 145-149, 2010.

NEGRI, Daniela Cavalcante de; AVELAR, Ariane Ferreira Machado; ANDREONI , Solange; e PEDREIRA, Mavilde da Luz Gonçalves. Fatores predisponentes para insucesso da punção intravenosa periférica em crianças. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, 2012.

OLIVEIRA, Ralph Santos; LEÃO, Ana Maria Carneiro; História da Radiofarmácia e as implicações da Emenda Constitucional n. 49. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. 377-382, 2008.

ONO, Carla Rachel; SAPIENZA, Marcelo Tati; e BUCHPIGUEL , Carlos Alberto. Padronização do método para cálculo da captação renal absoluta do ^{99m}Tc-DMSA em crianças. **Radiologia Brasileira** , : 33-38, 10 de 06 de 2006.

PIEPSZ, Amy; COLARINHA , Paula; e VELZEN , Jeannette van. Guidelines on ^{99m}Tc-DMSA scintigraphy in children. **Revised Guidelines on ^{99m}Tc-DMSA Scintigraphy in Children**. 2009.

RICHARDS, Powell. Technetium-99m: The Early Days (em inglês). **Brookhaven National Laboratory** - BNL 43197. 15 páginas. 1989. Consultado em 26 de janeiro de 2018.

PODGORSAK, Ervin B;. **Production of radionuclides. Radiation Physics for Medical Physicists** (*em inglês*). New York: Springer., 2010.

PREDA, I; JODAL, U; SIXT, R; STOKLAND, E; HANSSON, S. Normal dimercaptosuccinic acid scintigraphy makes voiding cystourethrography unnecessary after urinary tract infection. **J Pediatr**. 581-584, 2007

PUBCHEM. *PUBCHEM NCBI*. s.d.

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3053#section=Top> (acesso em 20 de Maio de 2017).

RICHARD, Arnold W; GOPAL, Subramanian; MCAFEE, John G.; BLAIR, J Richard; e THOMAS, F. Deaver;. Comparison of 99mTc complexes for renal imaging. **Journal of Nuclear Medicine**, 357-367, 8 de august de 1974.

SAHA, Gopal B; **Fundamentals of nuclear pharmacy**. Vol. 4ª ed. Whelch EUA: Springer, Vol. 4ª ed. Whelch EUA, 2010.

SANTOS-OLIVEIRA, Ralph; e CARNEIRO-LEAO, Ana Maria dos Anjos; História da radiofarmácia e as implicações da Emenda Constitucional N. 49. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, 377-382, 2008.

SBP, SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Documento Científico - Infecção do Trato Urinário." *Departamento Científico de Nefrologia*. 2016.

SEIDLIN, SM; MARINELLI ,LD; e OSHRY, E. Radioactive iodine therapy, effect on functioning metatases of adenocarcinoma of the thyroid. *JAMA*: 838-847, 1946.

SMITH, Terry; GORDON, Isky; EVANS, Kenneth; ANDERSON, Peter; LYTHGOE. Development of a radiopharmaceutical activity schedule for technetium-99m dimercaptosuccinic acid in children based on image quality criteria. **European Journal of Nuclear Medicine**. 1362-1368, 1997)

SNYDER, JJ; FOLEY, RN; e COLLINS, AJ. Prevalence of CKD in the United States: A Sensitivity Analysis Using the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am J Kidney Dis*, 218-228, 2006.

TAVARES, Jamille A. Lopes; SANTOS Marcus Aurélio P.; LIRA, Renata F.; Avaliação do controle de qualidade de radiofármacos em serviço de medicina nuclear. **Braz. J. Rad. Sci.** 26-29, 2015.

TAYLOR, Andrew T., et al. "SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Diuretic Renal Scintigraphy in Adults With Suspected Upper Urinary Tract Obstruction 1.0. *Seminars in Nuclear Medicine*, 377-390, 2018.

THOM, Anneliese Fischer; e SMANIO, Paola Emanuela Poggio. *Medicina Nuclear em Cardiologia*. São Paulo: Atheneu, 2007.

TOPOROVSKI Julio; MELLO, Valdez Raposo; BENINI, Vanda; ANDRADE, Olberes Vitor Braga,. Nefrologia Pediátrica; Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 2006; ISBN 85-277-1205-9

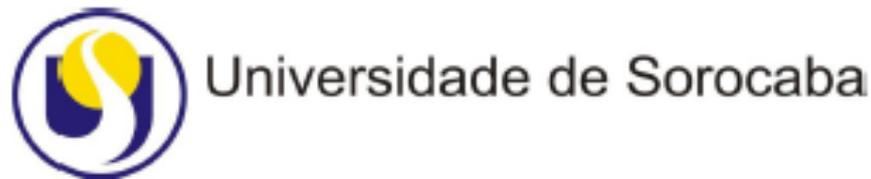
TORRES, Maricy Morbin. Punção Venosa Periférica: avaliação do desempenho dos profissionais de enfermagem de um hospital geral do interior paulista. *USP Dissertação de Mestrado*. 2003.

VERBOVEN, M; INGELS, M; DELREE, M; PIEPSZ, A. 99m Tc-DMSA scintigraphy in acute urinary tract infection in children. *Pediatr Radiol*.540-542. 1990

WELCH, M J; e REDVANLY , C S;. **Handbook of Radiopharmaceuticals: Radiochemistry and Applications**. 2003.

WEYER, Kathrin; NIELSEN, Rikke; BIRN, Henrik; Renal Uptake of 99mTc Dimercaptosuccinic Acid Is Dependent on Normal Proximal Tubule Receptor Mediated Endocytosis. *J Nucl Med*, 159-165, 2013.

ANEXO A –



Universidade de Sorocaba

TCLE - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr.(a) está sendo convidado(a) a participar como voluntário(a) desta pesquisa. A sua participação não é obrigatória, e, a qualquer momento, poderá desistir e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador (a) ou com a Instituição.

O Sr.(a) receberá uma via original deste termo onde constam o telefone e endereço do pesquisador(a) responsável e equipe de pesquisa, podendo tirar dúvidas do projeto e de sua participação.

TÍTULO DA PESQUISA: Cintilografias Renais: Protocolo de um dia

PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL: Fabiana Trevisan

ENDEREÇO: Rua Sir Alexander Fleming 260 – Jd Emilia – Sorocaba -SP

TELEFONE: + 55 13 30360100

PESQUISADOR PARTICIPANTE: Prof Dr Jose Martins de Oliveira Junior

ENDEREÇO: Rod. Raposo Tavares, Km 92,5 – Sorocaba -SP

TELEFONE: + 55 13 21017068

PESQUISADOR PARTICIPANTE: Dra Beatriz Birelli Do Nascimento

ENDEREÇO: Rua Sir Alexander Fleming 260 – Jd Emilia – Sorocaba -SP

TELEFONE: + 55 13 30360100

OBJETIVOS: : Avaliar a possibilidade de os estudos de cintilografia renal dinâmica (DTPA-^{99m}Tc) e estática (DMSA-^{99m}Tc), poderem ser adquiridos em um único dia, sem prejuízo clínico para o paciente. Ainda, apresenta como objetivo secundário comprovar a não inferioridade desta nova metodologia quando comparada ao protocolo de dois dias, já bem estabelecido na literatura.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO: Serão realizados dois exames cintilografia renal dinâmica (DTPA-^{99m}Tc) e estática (DMSA-^{99m}Tc) com imagens de 3, 6 e 24 horas.

RISCOS E DESCONFORTOS: Será necessária a utilização de radiação ionizante e acesso venoso periférico, realizado de forma asséptica. Os radiofármacos não causam nenhum tipo de reação adversa grave.

BENEFÍCIOS: Ao participar desta pesquisa você não terá nenhum benefício direto. Entretanto, esperamos que este estudo contribua com informações importantes que deve acrescentar elementos importantes à literatura, onde o pesquisador se compromete a divulgar os resultados obtidos.



Universidade de Sorocaba

CUSTO/REEMBOLSO PARA O PARTICIPANTE: Você não terá nenhum tipo de despesa ao autorizar sua participação nesta pesquisa, bem como nada será pago pela participação.

CONFIDENCIALIDADE DA PESQUISA: Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Os dados de(o) voluntária(o) serão identificados com um código, e não com o nome. Apenas os membros da pesquisa terão conhecimento dos dados, assegurando assim sua privacidade.

Assinatura do Pesquisador Responsável:

CONSENTIMENTO DE PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, _____, RG _____, CPF _____,

declaro que li as informações contidas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do projeto intitulado "Cintilografias Renais: Protocolo de um dia", que tem como pesquisador(a) responsável Fabiana Trevisan e equipe de pesquisa Prof. Dr. José Martins de Oliveira Júnior e Dra. Beatriz Binelli do Nascimento e, fui devidamente informado(a) dos procedimentos que serão utilizados, riscos e desconfortos, benefícios, custo/reembolso dos participantes, confidencialidade da pesquisa e concordo em participar.

Foi-me garantido também que posso retirar o consentimento a qualquer momento, sem que isso leve a qualquer penalidade.

Declaro ainda que recebi uma via do Termo de Consentimento.

Sorocaba, _____ de _____ de 2017.

NOME E ASSINATURA DO SUJEITO OU RESPONSÁVEL:

(Nome por extenso)

(Assinatura)

**ANEXO B –
O dia em que fiz uma cintilografia..**

