

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

Cintilografia como auxílio no diagnóstico precoce da doença renal em felinos domésticos

Mariana de Mattos Brose

PORTO ALEGRE

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

Cintilografia como auxílio no diagnóstico precoce da doença renal em felinos domésticos

Autor: Mariana de Mattos Brose

**Tese apresentada como requisito parcial para
obtenção do grau de Doutor em Ciências
Veterinárias na área de Morfologia, Clínica,
Cirurgia e Reprodução Animal**

Orientador: Profº Dr. Márcio Poletto Ferreira

PORTO ALEGRE

2021

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

CIP - Catalogação na Publicação

Brose, Mariana de Mattos
Cintilografia como auxílio no diagnóstico precoce da doença renal em felinos domésticos / Mariana de Mattos Brose. -- 2021.
122 f.
Orientador: Márcio Poletto Ferreira.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Cintilografia renal. 2. Nefropatia. 3. Taxa de filtração glomerular. 4. Felinos domésticos. I. Ferreira, Márcio Poletto, orient. II. Título.

Mariana de Mattos Brose

CINTILOGRAFIA COMO AUXÍLIO NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA DOENÇA RENAL
EM FELINOS DOMÉSTICOS

Aprovada em 27 de MAIO de 2021

APROVADA POR:

Prof. Dr. Márcio Poletto Ferreira

Orientador e Presidente da Comissão

Prof. Dr. Emerson Antonio Contesini

Membro da Comissão

Dr. Eduardo Herz Berdichevski

Membro da Comissão

Dra. Tatiane da Silva Mottin

Membro da Comissão

RESUMO

Introdução: A doença renal é muito frequente em animais, principalmente nos felinos domésticos, e o diagnóstico geralmente é realizado pelo exame clínico, testes bioquímicos e de imagem, sendo a radiografia e ultrassonografia os mais disponíveis na prática veterinária. Porém, o diagnóstico da doença renal muitas vezes é tardio porque a doença pode não apresentar sinais clínicos evidentes e os exames bioquímicos detectam as alterações já no estágio avançado. A cintilografia renal possui algumas vantagens em relação aos métodos diagnósticos rotineiramente utilizados na avaliação dos rins dos felinos domésticos, pois além de gerar diversas informações funcionais, permite de maneira não invasiva, indicar o valor da taxa de filtração glomerular, estabelecida como o padrão ouro no diagnóstico da doença renal crônica. **Objetivo:** Analisar a aplicabilidade e eficiência de dois protocolos de cintilografia renal no diagnóstico precoce da doença renal em felinos domésticos. **Metodologia:** Trata-se de um estudo transversal, com felinos domésticos oriundos da rotina de um Hospital Veterinário Universitário, de ambos os sexos e faixa etária ampla. Para seleção da amostra foram realizados exame clínico, exames de imagem (radiografia e ultrassonografia abdominais), e análise bioquímica de creatinina. Os animais foram então submetidos a exames de cintilografia renal dinâmica com ^{99m}Tc -DTPA e cintilografia renal estática com ^{99m}Tc -DMSA e distribuídos em três grupos para as análises: animais saudáveis, animais com alteração nos exames de imagem e animais com creatinina sérica acima de 1,6 mg/dL. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 43 animais, sendo 58,1% fêmeas e 41,9% machos, com idade média de 4,8 anos, peso médio de 3,77 kg e altura média de 67,16 cm. O principal parâmetro avaliado na cintilografia renal dinâmica com ^{99m}Tc -DTPA foi a taxa de filtração glomerular, a mesma divergiu entre os grupos saudável e com creatinina acima de 1,6 mg/dL e, portanto, pontos de corte para avaliar a sensibilidade e especificidade do teste foram estabelecidos. Na cintilografia renal estática com ^{99m}Tc -DMSA o principal parâmetro avaliado foi a função renal absoluta e apesar dos valores das médias divergirem entre os grupos, não foi possível estabelecer os valores de referência para afirmar com precisão a divisão entre animais saudáveis e doentes. Para comparar os dois exames, uma correlação entre os valores de função renal relativa foi realizada e mostrou-se forte, $r=0,78$. **Conclusões:** A realização de exames de cintilografia renal na rotina clínica tornou-se possível através desse estudo. Os dois exames apresentaram elementos distintos e

complementares, tornando a comparação difícil entre eles, porém a cintilografia renal dinâmica, mostrou-se mais eficaz na diferenciação entre animais saudáveis e com algum grau de doença renal, antes mesmo de surgirem alterações nos exames complementares utilizados em nossa metodologia.

Palavras-chave: Cintilografia renal. Nefropatia. Taxa de filtração glomerular. Gatos.

ABSTRACT

Introduction: Renal disease is a common clinical disease in small animal practice especially in feline medicine. Diagnose is based on clinical examination, biochemistry results and imaging findings. Radiographic examination and ultrasonography are the most available ancillary tests. Unfortunately most of the time the final diagnosis is achieved in a late state on the renal disease due to the lack of specific clinical signs and low sensibility of the biochemical analysis. Renal scintigraphy is superior to other evaluation methods due to its non-invasive properties and functional evaluation. Furthermore it allows to measure the glomerular filtration rate, the golden standard to diagnose chronic renal disease. **Objective:** Analyze the applicability and efficiency of two protocols of renal scintigraphy in order to the precocious diagnosis of domestic feline renal disease. **Methodology:** Transversal study with domestic felines from the veterinary teaching hospital. The patients were included independent age and sex. Excluding criteria were clinical examination, radiographic exams, ultrasound, serum creatinine. A dynamic renal scintigraphy with ^{99m}Tc -DTPA and static renal scintigraphy with ^{99m}Tc -DMSA were performed in all patients. The patients were divided in the groups: healthy patients, patients with abnormal imaging and patients with creatinine serum levels over 1,6mg/dL. **Results:** 43 patients were included, 58,1% female and 41,9% male, medium age 4,8 years, medium weight 3,77kg e medium height of 67,16cm. The main parameter evaluated in the dynamic renal scintigraphy with ^{99m}Tc -DTPA was the glomerular filtration rate. There was difference between the healthy patient and patient with creatinine levels above 1,6mg/dL. this data were used to establish the limits to evaluate the sensibility and specificity. In the static renal scintigraphy with ^{99m}Tc -DMSA, the main parameter evaluated was the absolute renal function and although the mean values differ between the groups, it was not possible to establish the reference values to accurately affirm the division between healthy and sick animals. To compare the two exams, a correlation between the values of relative renal function was performed and was shown to be strong, $r = 0.78$. **Conclusion:** The performance of renal scintigraphy in the clinical practice was feasible, each exam brought distinct information and complementary information that made it difficult to compare the methods. The dynamic renal scintigraphy was superior to differentiated healthy animals and initial renal disease that otherwise would be labeled as normal due to lack of abnormal findings.

Keywords: *Renal scintigraphy. Nephropathy. Glomerular filtration rate. Cats.*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | | |
|--------------------|--|-----------|
| Figura 1 - | Desenho esquemático da anatomia do trato urinário..... | 11 |
| Figura 2 - | Desenho esquemático da anatomia interior do rim esquerdo..... | 13 |
| Figura 3 - | Primeiro passo segundo a IRIS: passos para o diagnóstico da doença renal crônica..... | 16 |
| Figura 4 - | Segundo passo segundo a IRIS: parâmetros dos exames utilizados para o estadiamento da doença renal crônica..... | 17 |
| Figura 5 - | Desenho esquemático e foto do Gerador de Molibdênio (^{99}Mo) /Tecnécio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)..... | 25 |
| Figura 6 - | Gama-câmara marca Ohio Nuclear, modelo Sigma 410..... | 28 |
| Figura 7 - | Foto da contagem das seringas para cálculo da taxa de filtração glomerular.. | 31 |
| Figura 8 - | Fotos dos animais posicionados para a cintilografia renal dinâmica..... | 42 |
| Figura 9 - | Imagens seriadas resultantes de um estudo cintilográfico renal dinâmico... | 42 |
| Figura 10 - | Animal posicionado para a cintilografia renal estática..... | 44 |
| Figura 11 - | <i>Phantom</i> utilizado para dose padrão da cintilografia renal estática..... | 44 |
| Figura 12 - | Imagens resultantes de um estudo cintilográfico renal estático..... | 45 |
| Figura 13 - | Resultados do Teste de Uniformidade..... | 47 |
| Figura 14 - | Controle de qualidade Análise Cromatográfica..... | 48 |
| Figura 15 - | Controle de qualidade Análise do pH..... | 49 |
| Figura 16 - | Imagens resultantes do processamento da cintilografia renal dinâmica..... | 51 |
| Figura 17 - | Imagens resultantes do processamento da cintilografia renal estática..... | 53 |
| Figura 18 - | Tela inicial do programa DMSA FileMaker Pro Trial..... | 54 |
| Figura 19 - | Alojamentos do gatil do Hospital de Clínicas Veterinárias..... | 56 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-------------------|--|------------|
| Tabela 1 - | Frequências de animais incluídos no estudo, conforme o sexo e a idade, dentro dos grupos: saudável (grupo I), com alteração de imagem (II) e com creatinina acima de 1,6 (III)..... | 61 |
| Tabela 2 - | Distribuição dos parâmetros função relativa, tempo de pico e tempo meio máximo dos animais incluídos no estudo, dentro dos grupos: saudável (grupo I), com alteração de imagem (II) e com creatinina acima de 1,6 (III)..... | 64 |
| Tabela 3 - | Frequências de animais incluídos no estudo, com refluxo vesico-ureteral, dentro dos grupos: saudável (grupo I), com alteração de imagem (II) e com creatinina acima de 1,6 (III)..... | 68 |
| Tabela 4 - | Alterações descritas nos laudos de cintilografia renal dinâmica com com 99mTc-DTPA, em cada grupo: saudável (grupo I), com alteração de imagem (II) e com creatinina acima de 1,6 (III)..... | 69 |
| Tabela 5 - | Alterações descritas nos laudos de cintilografia renal estática com com 99mTc-DMSA, em cada grupo: saudável (grupo I), com alteração de imagem (II) e com creatinina acima de 1,6 (III)..... | 74 |
| Tabela 6 - | Grau de severidade dos procedimentos realizados nos felinos no presente estudo..... | 101 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | | |
|---------------------|--|-----------|
| Gráfico 1 - | Resultados da TGF no processamento semiautomático..... | 65 |
| Gráfico 2 - | Resultados da TGF no processamento manual..... | 66 |
| Gráfico 3 - | Correlação entre a TFG nas duas metodologias..... | 67 |
| Gráfico 4 - | Resultados da função absoluta no rim direito pelo exame de cintilografia renal estática com 99mTc-DMSA..... | 71 |
| Gráfico 5 - | Resultados da função absoluta no rim esquerdo pelo exame de cintilografia renal estática com 99mTc-DMSA..... | 72 |
| Gráfico 6 - | Soma dos resultados da função absoluta em ambos os rins pelo exame de cintilografia renal estática com 99mTc-DMSA..... | 73 |
| Gráfico 7 - | Correlação entre a função relativa do rim direito nos exames de cintilografia renal com 99mTc-DTPA e 99mTc-DMSA..... | 75 |
| Gráfico 8 - | Correlação entre a função relativa do rim esquerdo nos exames de cintilografia renal com 99mTc-DTPA e 99mTc-DMSA..... | 76 |
| Gráfico 9 - | Curva ROC, valores de sensibilidade e especificidade nos pontos de corte, e índice de Youden no primeiro modelo do processamento semiautomático. | 78 |
| Gráfico 10 - | Distribuição acumulada pelo teste KS no primeiro modelo do processamento semiautomático..... | 79 |
| Gráfico 11 - | Curva ROC, valores de sensibilidade e especificidade nos pontos de corte, e índice de Youden no primeiro modelo do processamento manual..... | 80 |
| Gráfico 12 - | Distribuição acumulada pelo teste KS no primeiro modelo do processamento manual..... | 81 |
| Gráfico 13 - | Curva ROC, valores de sensibilidade e especificidade nos pontos de corte, e índice de Youden no segundo modelo do processamento semiautomático.. | 82 |
| Gráfico 14 - | Distribuição acumulada pelo teste KS no segundo modelo do processamento semiautomático..... | 82 |
| Gráfico 15 - | Curva ROC, valores de sensibilidade e especificidade nos pontos de corte, e índice de Youden no segundo modelo do processamento manual..... | 84 |

| | | |
|---------------------|--|-----------|
| Gráfico 16 - | Distribuição acumulada pelo teste KS no segundo modelo do processamento manual..... | 85 |
| Gráfico 17 - | Distribuição dos animais nos grupos no processamento semiautomático.... | 86 |
| Gráfico 18 - | Distribuição dos animais nos grupos no processamento manual..... | 86 |
| Gráfico 19 - | Curva ROC, valores de sensibilidade e especificidade nos pontos de corte, e índice de Youden no terceiro modelo do processamento semiautomático... | 87 |
| Gráfico 20 - | Distribuição acumulada pelo teste KS no terceiro modelo do processamento semiautomático..... | 88 |
| Gráfico 21 - | Curva ROC, valores de sensibilidade e especificidade nos pontos de corte, e índice de Youden no terceiro modelo do processamento manual..... | 89 |
| Gráfico 22 - | Distribuição acumulada pelo teste KS no terceiro modelo do processamento manual..... | 90 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-----------------|--|
| 99mTc | Tecnécio 99 metaestável |
| BG | Background - Radiação de fundo |
| CNEN | Comissão Nacional de Energia Nuclear |
| CT | Computed Tomography - Tomografia Computadorizada |
| DMSA | Ácido dimercaptosuccínico |
| DRC | Doença Renal Crônica |
| DTPA | Ácido dietiltriaminopentoacético |
| ECC | Escore de Condição Corporal |
| EMM | Escore de Massa Muscular |
| HCV | Hospital de Clínicas Veterinárias |
| IM | Intramuscular |
| IRC | Insuficiência Renal Crônica |
| IRIS | International Renal Interest Society - Sociedade Internacional de Interesse Renal |
| IV | Intravenosa |
| LLD | Látero-lateral direito |
| PAS | Pressão Arterial Sistólica |
| PET | Positron Emission Tomography - Tomografia por Emissão de Pósitrons |
| ROC | Receiver Operating Characteristic Curve |
| ROI | Region of interest – Região de Interesse |
| RVU | Refluxo vesico-ureteral |
| SPECT | Single Photon Emission Computed Tomography - Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton único |
| T máximo | Tempo de pico |
| T50% | Tempo meio máximo |
| TFG | Taxa de Filtração Glomerular |
| UFRGS | Universidade Federal do Rio Grande do Sul |
| VD | Ventro-dorsal |

SUMÁRIO

| | | |
|----------------|--|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 07 |
| 2 | OBJETIVOS | 09 |
| 2.1 | Objetivo geral | 09 |
| 2.2 | Objetivos específicos | 09 |
| 3 | REVISÃO DA LITERATURA | 10 |
| 3.1 | Anatomia e fisiologia do sistema urinário | 10 |
| 3.2 | Flúidos corporais | 14 |
| 3.3 | Doença renal crônica | 14 |
| 3.3.1 | Estadiamento da doença renal crônica | 15 |
| 3.3.2 | Taxa de filtração glomerular | 18 |
| 3.4 | Diagnóstico por imagem | 19 |
| 3.4.1 | Exame radiográfico | 19 |
| 3.4.2 | Exame radiográfico contrastado | 20 |
| 3.4.3 | Ultrassonografia | 20 |
| 3.4.4 | Tomografia computadorizada | 21 |
| 3.5 | Medicina nuclear | 22 |
| 3.5.1 | Radionuclídeos | 23 |
| 3.5.2 | Radiofármacos | 26 |
| 3.5.3 | Gâma-camara | 27 |
| 3.5.4 | Cintilografia renal | 29 |
| 3.5.4.1 | Cintilografia renal dinâmica | 30 |
| 3.5.4.2 | Cintilografia renal estática | 32 |
| 4 | MATERIAL E MÉTODOS | 33 |
| 4.1 | Amostra e delineamento | 33 |
| 4.1.1 | Critérios de inclusão | 33 |
| 4.1.2 | Critérios de exclusão | 34 |
| 4.1.3 | Cálculo do tamanho amostral | 34 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| 4.2 | Seleção dos animais | 34 |
| 4.2.1 | Exame clínico | 35 |
| 4.2.2 | Aferição da pressão arterial sistólica | 35 |
| 4.2.3 | Ultrassonografia abdominal | 36 |
| 4.2.3.1 | Avaliação ultrassonográfica do trato urinário | 36 |
| 4.2.4 | Coleta de urina (cistocentese guiada por ultrassonografia) | 37 |
| 4.2.5 | Radiografia abdominal | 37 |
| 4.2.5.1 | Avaliação radiográfica do trato urinário | 38 |
| 4.2.6 | Coleta de material biológico | 38 |
| 4.2.7 | Análise do material biológico | 39 |
| 4.3 | Recepção e manutenção dos animais para os exames de cintilografia | 39 |
| 4.4 | Descrição da técnica | 41 |
| 4.4.1 | Cintilografia renal dinâmica | 41 |
| 4.4.2 | Cintilografia renal estática | 43 |
| 4.5 | Controle de qualidade | 45 |
| 4.5.1 | Controle de qualidade da gama-câmara | 46 |
| 4.5.2 | Controle de qualidade do radiofármaco | 48 |
| 4.6 | Análise e processamento das imagens | 49 |
| 4.6.1 | Processamento semiautomático do exame de cintilografia renal dinâmica | 49 |
| 4.6.2 | Processamento manual do exame de cintilografia renal dinâmica | 51 |
| 4.6.3 | Processamento do exame de cintilografia renal estática | 54 |
| 4.7 | Manejo pós-experimento | 55 |
| 4.8 | Tratamento dos resíduos químicos e biológicos | 56 |
| 4.9 | Castração dos animais do grupo controle | 57 |
| 4.10 | Análise dos dados | 58 |
| 4.10.1 | Classificação dos grupos | 58 |
| 4.10.2 | Análise estatística | 59 |
| 5 | RESULTADOS | 61 |
| 5.1 | Cintilografia renal dinâmica com ^{99m}Tc-DTPA | 62 |
| 5.2 | Cintilografia renal estática com ^{99m}Tc-DMSA | 69 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 5.3 | Modelos de Curva ROC e KS | 77 |
| 5.3.1 | Primeiro Modelo | 78 |
| 5.3.1.1 | Processamento Semiautomático | 78 |
| 5.3.1.2 | Processamento Manual | 80 |
| 5.3.2 | Segundo Modelo | 82 |
| 5.3.2.1 | Processamento Semiautomático | 82 |
| 5.3.2.2 | Processamento Manual | 84 |
| 5.3.3 | Terceiro Modelo | 87 |
| 5.3.3.1 | Processamento Semiautomático | 87 |
| 5.3.3.2 | Processamento Manual | 89 |
| 6 | DISCUSSÃO | 91 |
| 7 | CONSIDERAÇÕES ÉTICAS | 100 |
| 7.1 | Nível de severidade dos procedimentos envolvidos | 100 |
| 8 | CONCLUSÕES | 102 |
| | REFERÊNCIAS | 103 |
| | ANEXO A – Carta de aprovação do CEUA (Comitê de Ética no Uso de Animais) - UFRGS | 109 |
| | APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) | 110 |
| | APÊNDICE B – Registro de Testes de Controle de Qualidade Diário | 112 |

1 INTRODUÇÃO

Assim como em humanos, a doença renal é muito frequente em animais, principalmente nos felinos domésticos. Para o diagnóstico, o médico veterinário geralmente utiliza além do exame físico, testes bioquímicos e de imagem. Porém as alterações nos níveis de creatinina, por exemplo, são detectadas tardiamente, quando a doença já está em estágio avançado.

Dentre os exames de imagem, o mais frequentemente solicitado é a ultrassonografia, que proporciona maior detalhamento anatômico/estrutural em relação ao exame radiográfico, possibilitando diferenciar córtex e medula renal, além de visibilizar pelve e ureter quando dilatados.

Outro exame de imagem amplamente utilizado é o exame radiográfico simples, devido ao fácil acesso e custo relativamente baixo. No entanto, o diagnóstico pode ficar limitado às alterações anatômicas, como tamanho e forma dos rins e alterações na opacidade.

Urografia excretora e tomografia computadorizada também são utilizados, fornecem maior detalhamento anatômico e a avaliação funcional dos rins é realizada de maneira global e estimada, porém exigem maior preparo em relação ao raio-x e a ultrassonografia e possuem custo mais elevado.

Enquanto outros métodos de diagnóstico por imagem podem fornecer informações anátomo-morfológicas do rim, a cintilografia nuclear foi estabelecida como a modalidade de imagem preferida para determinar a função renal.

A cintilografia renal possui vantagens e desvantagens na avaliação de rins de pequenos animais. Apesar de fornecer poucas informações morfológicas, ser um método radioativo e ter disponibilidade limitada (devido ao alto custo do material e equipamento, associado às exigências técnicas relacionadas ao uso de radioisótopos), este método representa modalidade de diagnóstico por imagem importante, já que é simples, não promove estresse e não é invasiva. Determina a função renal global e individual, avalia afecções renais subclínicas, efeitos dos agentes nefrotóxicos e sucesso do transplante renal. Pode monitorar a obstrução renal e não é prejudicada pela presença de líquido, ingesta, falta de gordura e desidratação, como na ultrassonografia e no exame radiográfico.

A avaliação clínica da disfunção renal apresenta-se como um desafio na prática clínica veterinária, no entanto, o estabelecimento de diagnóstico definitivo de forma mais precoce é

desejável, já que oportuniza a utilização de terapias para desaceleração da progressão da doença renal e permite ainda o prognóstico no curso da doença.

Por não apresentar sinais clínicos evidentes, e os exames bioquímicos detectarem as alterações já no estágio avançado, o diagnóstico da doença renal pode ser tardio em felinos domésticos. A cintilografia renal tem maior sensibilidade na detecção de alterações funcionais e isso contribui para melhor conduta no tratamento e melhor prognóstico da doença renal em gatos. A cintilografia é pouco difundida na Medicina Veterinária no Brasil, sendo necessário ainda treinamento técnico nesta complexa modalidade de imagem.

Ainda existe escassez de dados consistentes na literatura no que se refere à avaliação renal de felinos domésticos por meio de exames de cintilografia, possivelmente pela falta de disponibilidade do exame na Medicina Veterinária. Considerando esse fator, o presente estudo teve como objetivo analisar a aplicabilidade e eficiência de dois protocolos de cintilografia renal no diagnóstico precoce da doença renal em felinos domésticos clinicamente sadios e com doença renal crônica, utilizando o exame radiográfico simples, a ultrassonografia e a creatinina sérica, como parâmetros para classificar esses grupos.

2 OBJETIVOS

Apresentam-se, a seguir os objetivos do presente trabalho.

2.1 Objetivo geral

Analisar a aplicabilidade e eficiência de dois protocolos de cintilografia renal no diagnóstico precoce da doença renal em felinos domésticos.

2.2 Objetivos específicos

Padronizar protocolos de aquisição e análise de dois exames de cintilografia.

Determinar os valores de função renal normal em felinos domésticos hígidos por meio de dois exames de cintilografia.

Avaliar a capacidade da técnica de cintilografia renal dinâmica com ^{99m}Tc -DTPA em detectar processos obstrutivos, determinando sensibilidade e especificidade com base na taxa de filtração glomerular dos rins em felinos domésticos.

Comparar a taxa de filtração glomerular normal entre felinos domésticos hígidos e aqueles com doença renal crônica, por meio da cintilografia renal dinâmica com ^{99m}Tc -DTPA.

Avaliar a capacidade da técnica de cintilografia renal estática com ^{99m}Tc -DMSA em avaliar função tubular e a estrutura anatômica do córtex renal e em detectar perda de função renal subclínica em felinos domésticos.

Comparar as técnicas de cintilografia renal estática e dinâmica na avaliação da função renal de gatos hígidos e gatos com doença renal crônica.

3 REVISÃO DA LITERATURA

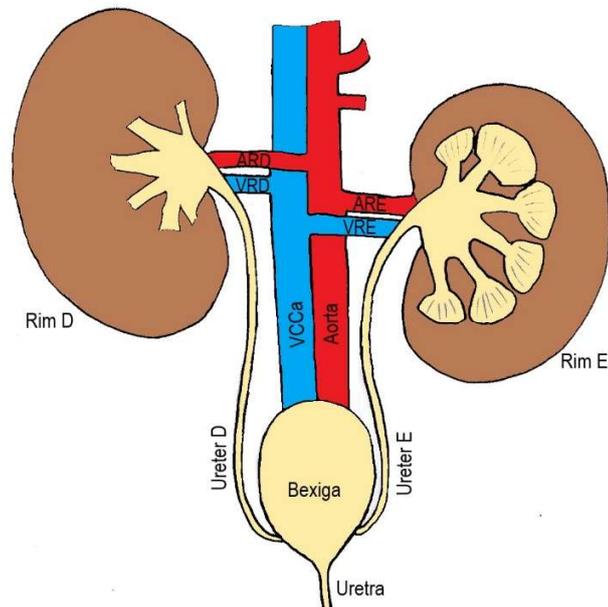
Apresenta-se, a seguir a revisão da literatura do presente trabalho.

3.1 Anatomia e fisiologia do sistema urinário

O sistema urinário é formado pelos rins, ureteres, vesícula urinária (bexiga) e uretra, além das artérias e veias renais (Figura 1). Ele é responsável por filtrar o sangue, regular o equilíbrio de água e eletrólitos, absorver substâncias importantes para o organismo e excretar substâncias indesejadas como uréia e creatinina.

Realizar a manutenção da homeostase da água e equilíbrio eletrolítico é essencial para a manutenção da saúde e da vida. Nos mamíferos, os rins podem ajustar a concentração da urina em resposta ao estado de hidratação; conservação da água através da concentração a urina quando o corpo está desidratado e diluir a urina quando a água está em excesso (NAWATA, 2018).

Figura 1 – Desenho esquemático da anatomia do trato urinário de um felino



ARD= artéria renal direita, VRD= veia renal direita, ARE= artéria renal esquerda, VRE= veia renal esquerda, VCCa= veia cava caudal. Fonte: Integrante do projeto.

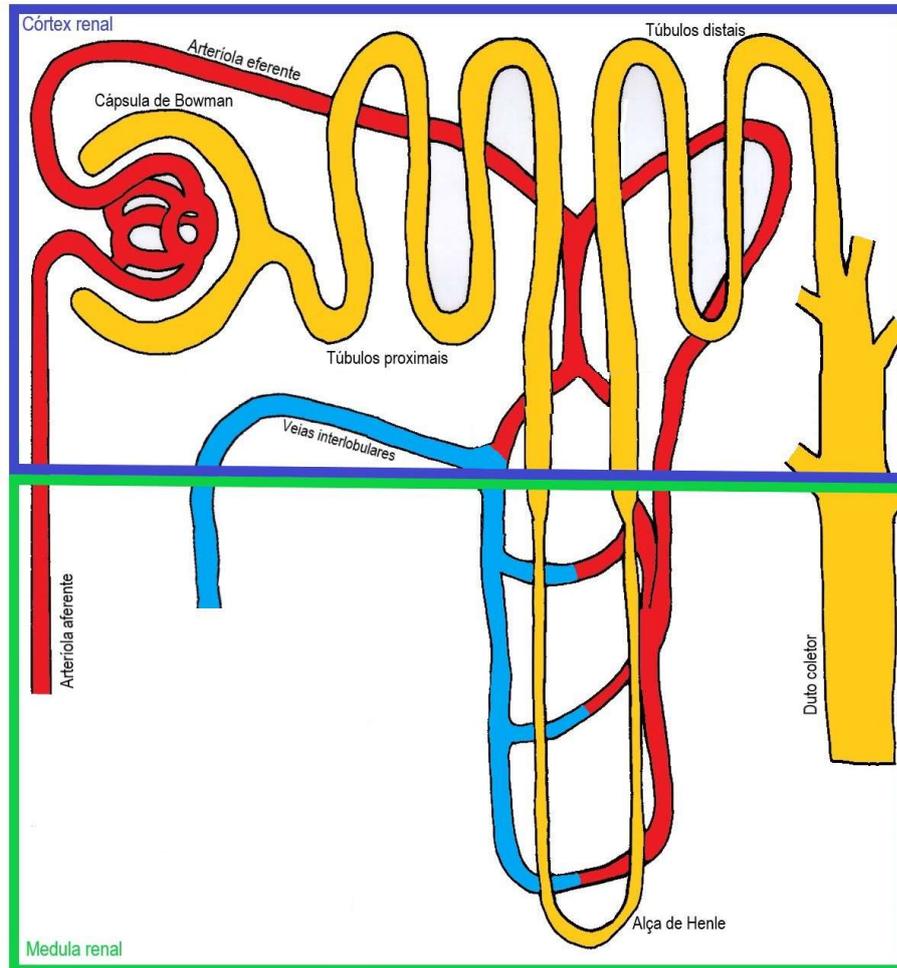
Os rins do cão e do gato são semelhantes em estrutura e dimensão, ajustada ao tamanho do animal. São emparelhados, em forma de feijão, e localizados dorsalmente na cavidade abdominal. No gato, ambos os rins são pendulares, móveis e mais caudalmente localizados do que no cão. O rim direito felino é posicionado ao nível das vértebras L1 a L4, e o rim esquerdo ao nível de L2 a L5. O rim direito é posicionado cranialmente ao esquerdo, com o seu polo cranial situado junto ao lobo caudal do fígado (CLARKSON; FLETCHER, 2011).

O rim pode ser separado em duas regiões principais: o córtex, parte mais externa que podemos chamar de parte funcional e a medula, parte interna responsável pela formação da urina (FINCH, 2014). Na medula estão as pirâmides e os cálices renais. A borda medial do rim é recortada por abertura oval, chamada hilo, através da qual passam a artéria renal, a veia renal, os vasos linfáticos e nervos; e localiza-se também a pelve renal, que é uma dilatação da extremidade proximal do ureter (MARAIS, 1987).

O rim recebe o fornecimento de sangue das artérias renais que se dividem em artérias interlobares ao entrar no rim. Os vasos interlobares irradiam através da medula até à junção corticomedular, onde se formam as artérias arqueadas. Estas artérias arqueadas originam as artérias interlobulares que correm de forma perpendicular através do córtex e formam as numerosas arteríolas aferentes, formando o tubo capilar glomerular do qual derivam as arteríolas eferentes (MARAIS, 1987). As arteríolas aferentes entram no néfron, a unidade funcional do rim, composto por rede de microtúbulos enrolados por capilares sanguíneos, que compreendem o glomérulo, dentro da cápsula de Bowman, o túbulo proximal, a alça de Henle, o túbulo distal e duto coletor. O glomérulo e a cápsula de Bowman estão localizados no córtex renal e os túbulos percorrem entre o córtex e a medula (Figura 2). O rim felino contém aproximadamente 200.000 néfrons (FINCH, 2014).

O rim remove os resíduos através da filtração do sangue seguida por reabsorção tubular e excreção (CLARKSON; FLETCHER, 2011). O ultrafiltrado entra no túbulo proximal a partir da cápsula de Bowman e passa para a alça de Henle, que tem dois ramos um ascendente que reabsorve principalmente cloreto de sódio, e um ramo descendente, que reabsorve especialmente a água. Posteriormente, o ultrafiltrado flui através do túbulo distal, e finalmente passa para o duto coletor que se estende até os cálices renais, pelve renal e ureter para ser excretado para a bexiga e formar a urina que é eliminada pela uretra (FINCH, 2014).

Figura 2 – Desenho esquemático da anatomia interior do rim esquerdo



A figura demonstra de maneira ampliada as estruturas que formam o córtex e a medula renais. Fonte: Integrante do projeto.

3.2 Fluidos corporais

Em um animal adulto, aproximadamente 60% do corpo é composto por água, em filhotes esse percentual pode chegar a 80%, sendo assim, a maior parte do corpo é composta por água. Estima-se que o volume sanguíneo do gato, seja entre 62 e 66 mL/kg o que corresponde a aproximadamente 6% e 7% do peso corporal, com o volume do plasma entre 37 e 49 mL/kg. Um felino com 5 kg teria aproximadamente 320 mL de sangue, dos quais 250 mL seriam plasma (DIBARTOLA, 2012).

Em um ser humano adulto de tamanho médio, o volume sanguíneo total é aproximadamente 5 litros e o fluxo sanguíneo renal é aproximadamente 500 mL/min por rim, o que é aproximadamente 20% do débito cardíaco. A perfusão renal é de 300-350 mL/min/100 g, o volume de sangue em cada rim aproximadamente 50 mL e o fluxo de plasma renal entre 250-300 mL/min por rim (JARRETTA; BOMBONATO; MARTIN, 2010). Nos felinos domésticos, os rins recebem 25% ou mais do débito cardíaco (DIBARTOLA, 2012). Em termos práticos, poderia ser considerado que o volume de sangue nos rins do gato seria aproximadamente 16 mL/min, considerando um animal de 5kg, teria um volume de 3 mL/min/kg.

Os glomérulos dos rins filtram grande volume de água do plasma e os túbulos reabsorvem a maior parte desta água juntamente com solutos vitais, para que apenas um pequeno volume de água e solutos desnecessários sejam excretados como urina.

3.3 Doença renal crônica

A insuficiência renal crônica (IRC) ocorre quando os mecanismos compensatórios das doenças renais não são capazes de manter as funções adequadas para excretar os resíduos, regular os eletrólitos, a água e a homeostase. Trata-se da segunda causa mais comum de morte em gatos e a terceira em cães com doenças crônicas (CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2011), sendo que certas raças de gatos, como Maine Coon, Abissínio, Persa e Birmanês, têm risco significativamente elevado de desenvolvê-la (TYSON; DANIEL, 2014).

A doença renal estará presente muito antes que os sinais clínicos e as alterações nos exames bioquímicos sejam identificadas. A mensuração da ureia e creatinina séricas podem determinar a função renal, porém, possuem baixa sensibilidade, já que a azotemia renal está presente somente quando cerca de 75% dos néfrons estão comprometidos, não havendo especificidade com relação à função individual dos rins (JARRETTA; BOMBONATO; MARTIN, 2010).

A doença renal crônica (DRC) acomete aproximadamente 35% dos gatos e 10% dos cães atendidos nos hospitais de referência e é mais frequentemente identificada em felinos idosos, com idade média de 12,6 anos (TYSON; DANIEL, 2014).

3.3.1 Estadiamento da doença renal crônica

A Sociedade Internacional de Interesse Renal (International Renal Interest Society – IRIS), foi criada para promover o conhecimento científico das doenças renais em pequenos animais. A principal missão da IRIS é ajudar os médicos veterinários a diagnosticar, entender e tratar melhor as doenças renais em gatos e cães.

Para facilitar a realização desta missão educacional, o conselho da IRIS desenvolveu sistema de diagnóstico e estadiamento para DRC em cães e gatos, destinado a facilitar a comunicação sobre o diagnóstico e manejo dessa síndrome complexa entre médicos veterinários. O primeiro passo deste sistema é fazer o diagnóstico através dos sinais clínicos, do exame físico no paciente e das alterações encontradas nos exames de imagem e bioquímicos (IRIS, 2019).

Figura 3: Primeiro passo segundo a IRIS: passos para o diagnóstico da doença renal crônica

Step 1: Diagnose CKD

Clinical signs and physical examination findings worsen with increasing severity of kidney disease

Clinical presentation

Consider age, sex, breed predispositions, and relevant historical information, including medication history, toxin/toxicant exposure, and diet.

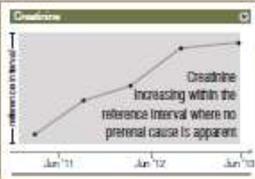
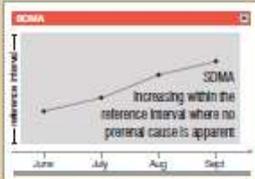
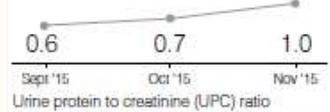
Can be subclinical in early stage CKD. Signs may include polyuria, polydipsia, weight loss, decreased appetite, lethargy, dehydration, vomiting, and bad breath.

Physical examination findings

Can be normal in early stage CKD. Findings may include palpable kidney abnormalities, evidence of weight loss, dehydration, pale mucous membranes, uremic ulcers, evidence of hypertension, i.e., retinal hemorrhages/detachment.

To diagnose Stage 1 and early Stage 2 CKD

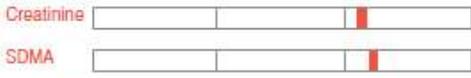
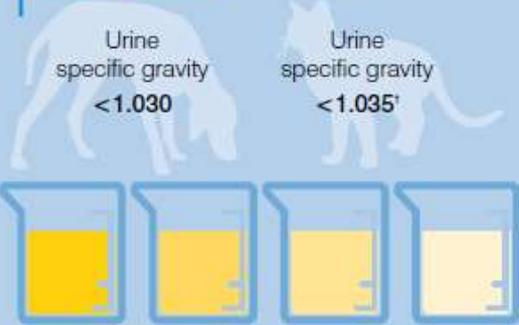
One or more of these diagnostic findings:

- 1  
- 2 Persistent increased SDMA* > 14 µg/dL
- 3 Abnormal kidney imaging 
- 4 Persistent renal proteinuria
UPC > 0.5 in dogs; UPC > 0.4 in cats 

OR

To diagnose more advanced CKD (late Stage 2–4)

Both of these diagnostic findings:

- 1 Increased creatinine and SDMA concentrations 
Results of both tests should be interpreted in light of patient's hydration status.
- 2 
Urine specific gravity < 1.030 (Dog) / < 1.035* (Cat)

| | | |
|-------|--------|-------|
| 1.030 | Canine | 1.008 |
| 1.035 | Feline | 1.008 |

See www.iris-kidney.com for more detailed staging, therapeutic, and management guidelines.

*Note that some cats can produce hypersthenuric urine in the face of renal azotemia.

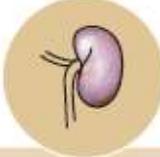
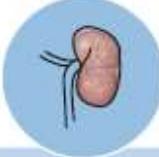
Fonte: IRIS (2019).

Após o diagnóstico ser confirmado é necessário fazer o estadiamento. Esse estadiamento determina através de alguns parâmetros em qual estágio se encontra o paciente que apresenta a

doença renal crônica. Os estágios são classificados do 1 ao 4, sendo o estágio 1 com menor grau de gravidade e o estágio 4 maior gravidade (IRIS, 2019).

Figura 4: Segundo passo segundo a IRIS: parâmetros dos exames utilizados para o estadiamento da doença renal crônica

Step 2: Stage CKD

| | |  |  |  |  |
|---|---|---|---|--|---|
| | | Stage 1 No azotemia (Normal creatinine) | Stage 2 Mild azotemia (Normal or mildly elevated creatinine) | Stage 3 Moderate azotemia | Stage 4 Severe azotemia |
| Creatinine in mg/dL Stage based on stable creatinine | Canine | Less than 1.4 (125 µmol/L) | 1.4–2.8 (125–250 µmol/L) | 2.9–5.0 (251–440 µmol/L) | Greater than 5.0 (440 µmol/L) |
| | Feline | Less than 1.6 (140 µmol/L) | 1.6–2.8 (140–250 µmol/L) | 2.9–5.0 (251–440 µmol/L) | Greater than 5.0 (440 µmol/L) |
| SDMA* in µg/dL Stage based on stable SDMA | Canine | Less than 18 | 18–35 | 36–54 | Greater than 54 |
| | Feline | Less than 18 | 18–25 | 26–38 | Greater than 38 |
| UPC ratio Substage based on proteinuria | Canine | Nonproteinuric <0.2 | | Borderline proteinuric 0.2–0.5 | Proteinuric >0.5 |
| | Feline | Nonproteinuric <0.2 | | Borderline proteinuric 0.2–0.4 | Proteinuric >0.4 |
| Systolic blood pressure in mm Hg Substage based on blood pressure | Normotensive <140 | | | | |
| | Prehypertensive 140–159 Hypertensive 160–179 Severely hypertensive ≥180 | | | | |

Note: In the case of staging discrepancy between creatinine and SDMA, consider patient muscle mass and retesting both in 2–4 weeks. If values are persistently discordant, consider assigning the patient to the higher stage.

SDMA = IDEXX SDMA Test

See www.iris-kidney.com for more detailed staging, therapeutic, and management guidelines.

Fonte: IRIS (2019).

3.3.2 Taxa de filtração glomerular

A taxa de filtração glomerular (TFG) é diretamente relacionada à massa renal funcional, por isso é o padrão-ouro para a avaliação da função renal e detecção da progressão da nefropatia (CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2011).

A TFG é a medida da filtração renal e excreção que pode detectar diminuições na função orgânica mais cedo do que os marcadores mais utilizados da função renal. Apesar da superioridade para detectar disfunção renal de forma precoce, medição da TFG continua a ser ferramenta subutilizada no diagnóstico e gestão da doença renal em Medicina Veterinária (HENDY-WILLSON; PRESSLER, 2011).

A medição da TFG fornece a avaliação mais precisa da função renal, e pode ser avaliada de várias maneiras. Na rotina clínica, a principal aplicação para a medição da TFG é identificar disfunção renal em cão ou gato isostenúrico (ocorre quando há lesões que afetam mais de 66% do parênquima renal - insuficiência renal), mas ainda não azotêmico (ocorre quando mais de 75% dos rins tenham sido lesionados - falha renal) (KERL; COOK, 2005). Pode ser utilizada ainda para avaliar a resposta à terapia na doença renal.

Para a dosagem da filtração glomerular, é realizada a depuração do plasma de uma substância que é eliminada exclusivamente por filtração renal. Essa substância pode ser natural (por exemplo, a creatinina) ou administrada exogenamente (por exemplo, inulina, radiocontrastes e radioisótopos) (HENDY-WILLSON; PRESSLER, 2011).

As características ideais da substância para essas medidas incluem ausência de metabolismo sistêmico, filtração livre através do glomérulo e ausência de secreção ou absorção da substância por meio dos túbulos renais. Substância como ureia seria escolha fraca para a avaliação da TFG porque aproximadamente 50% da ureia é filtrada no glomérulo e reabsorvida nos túbulos renais. O desaparecimento do plasma e/ou aparência na urina da substância pode ser medida ao longo do tempo por variedade de métodos. Alguns métodos requerem quantificação da urina durante o período do teste, enquanto outros métodos utilizam a medição do sangue ou estudos de imagem radiográfica para avaliar as alterações da substância excretada pelo rim (HENDY-WILLSON; PRESSLER, 2011).

Embora várias técnicas tenham sido validadas em diversas pesquisas e na rotina clínica, ainda há necessidade na Medicina Veterinária de método amplamente disponível para determinar a TFG que seja fácil de ser realizado. Os métodos atualmente disponíveis: depuração da inulina na urina, depuração de creatinina endógena na urina, depuração de creatinina exógena na urina, depuração de creatinina exógena no plasma e iohexol no plasma, acabam se tornando difíceis, caros ou exigem múltiplas amostras de sangue ou urina em intervalos de 24 horas. Além disso, o estabelecimento de um único intervalo de referência para uso em todos os cães e gatos pode ser inadequado porque a TFG é influenciada por vários fatores extra renais, incluindo sexo, idade, raça, ingestão de proteína dietética, estado de hidratação, equilíbrio de sódio e ritmo circadiano do dia-a-dia (HENDY-WILLSON; PRESSLER, 2011).

3.4 Diagnóstico por imagem

3.4.1 Exame radiográfico

Devido a maior disponibilidade, o exame radiográfico é a modalidade de imagem mais utilizada para avaliação de obstrução e pesquisa de cálculos no trato urinário (TYSON; DANIEL, 2014). Para o exame radiográfico adequado, o animal deve ser preparado apropriadamente por meio de jejum e enema para limpeza do cólon, porém isso muito vezes não é possível na rotina clínica (CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2011).

O exame radiográfico está limitado à avaliação de tamanho renal, forma e alterações na opacidade, no entanto, o tamanho normal dos rins não garante que o parênquima esteja normal (CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2011). A avaliação das mudanças no padrão de opacificação cortical renal já foram utilizadas como método para avaliação qualitativa de função renal (TYSON; DANIEL, 2014), porém como o grau dessas mudanças depende da subjetividade do avaliador e do tipo de equipamento disponível, a função renal só foi possível ser estimada grosseiramente (THRALL, 2015).

3.4.2 Exame radiográfico contrastado

A urografia excretora é realizada obtendo-se radiografias abdominais sequenciais após administração intravenosa de contraste iodado, sendo útil na avaliação de anormalidades do tamanho, forma e localização renal. Defeitos de preenchimento (cálculos) na pelve ou ureteres, defeitos congênitos, renomegalia, pielonefrite aguda, ruptura do trato urinário superior e ureteres ectópicos podem ser diagnosticados. Com o uso do contraste é possível também realizar uretrografia e cistografia (CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2011).

Apesar da urografia excretora ser método rápido, pouco dispendioso e não possuir limitações quanto ao material e equipamento necessários, este método radiográfico contrastado faz uma avaliação funcional dos rins de forma subjetiva (RIVERS; JOHNSTON, 1996).

Além disso, o procedimento pode muitas vezes ser extenuante pela quantidade de imagens a serem adquiridas, e os meios de contraste radiográficos podem ser nefrotóxicos. Portanto, esses agentes devem ser usados com cuidado em pacientes com suspeita de doença renal e devem ser evitados em pacientes com função renal gravemente diminuída. (VANDERMEULEN, *et al.*, 2011).

3.4.3 Ultrassonografia

A imagem ultrassonográfica tornou-se amplamente disponível e é rotineiramente realizada em clínicas veterinárias, sendo a segunda modalidade de imagem mais utilizada em Medicina Veterinária. Na maioria dos pacientes, o ultrassom é realizado sem o uso de sedação ou anestesia, fornecendo mais informação sobre a morfologia renal do que o exame radiográfico, uma vez que permite visibilização do córtex, medula, pelve, ureter (quando dilatado) e fluxo sanguíneo. Anormalidades comuns identificadas incluem alteração do tamanho renal, infartos, nefrólitos, cistos, pielonefrite, hidronefrose, insuficiência renal aguda, e presença de massa. Além disso, pode servir de orientação para procedimentos como citologia por aspiração e biópsias renais (MATTON; NYLAND, 2002).

A ultrassonografia com Doppler colorido pode ser usada para determinar a patência das artérias renais, avaliar áreas focais de fluxo sanguíneo diminuído e avaliar áreas de aumento do fluxo sanguíneo (CHEW; DIBARTOLA; SCHENCK, 2011).

É importante ressaltar que a radiografia e a ultrassonografia fornecem informações limitadas sobre a função renal e com pouca precocidade na detecção de alterações (TYSON; DANIEL, 2014).

3.4.4 Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada (TC) vem sendo usada com maior frequência para obter imagem do rim. As indicações são essencialmente as mesmas de uma urografia excretora, mas a TC possui a vantagem de que todo o trato urinário pode ser visualizado sem sobreposição de qualquer outra estrutura. Uma dose reduzida do meio de contraste (400 mm I/kg de peso corporal) resulta em uma qualidade de imagem adequada, o que pode ser vantajoso em pacientes com comprometimento da função renal. As reconstruções multiplanares e 3D podem adicionar informações valiosas. Tal como acontece com a urografia excretora, as limitações incluem a necessidade de anestesia ou sedação e a administração intravenosa do meio de contraste (THRALL, 2015).

A TC é ocasionalmente utilizada para avaliar insuficiência renal, mas está disponível apenas em hospitais de ensino veterinário ou clínicas de referência especializadas, em grandes centros urbanos. O uso é limitado pelo custo e a necessidade de sedação para realizar a procedimento. Alguns pesquisadores já usaram a tomografia computadorizada renal dinâmica para estimar a função renal global em porcos, cães e gatos (TYSON; DANIEL, 2014).

3.5 Medicina nuclear

Enquanto o exame radiográfico e a ultrassonografia podem fornecer informações morfológicas sobre o rim, a cintilografia nuclear foi estabelecida como a modalidade de imagem indicada para medir a função renal em gatos.

A descoberta da radioatividade ocorreu aproximadamente no mesmo período da história da ciência em que se descobriu o raio-X, em 1896. Henry Becquerel e o casal Curie foram pioneiros na descoberta e na pesquisa da radioatividade. Eles observaram que o urânio emitia radiação com alto poder de penetração (TINOIS, 2005).

Algumas décadas mais tarde, Hal Anger, criou equipamento capaz de realizar imagens da distribuição de substâncias metabolizadas nos órgãos. Para tanto, as substâncias têm, adicionadas à sua estrutura molecular, isótopo radioativo emissor de radiação gama. O princípio de funcionamento do equipamento desenvolvido por Anger, conhecido inicialmente por Câmara Anger e, mais tarde, por Câmara de Cintilação, era transformar a energia da radiação gama em energia luminosa em um cristal (fenômeno chamado de cintilação). Um conjunto de fotomultiplicadoras transforma a energia luminosa em elétrica e, em seguida, um conjunto de circuitos forma a imagem. Esse equipamento representou grande avanço para a área da medicina diagnóstica, conhecida como Medicina Nuclear (TINOIS, 2005).

Esse equipamento foi aprimorado, tornando-se possível realizar imagens da distribuição do material radioativo ligado a substância química metabolizada preferencialmente no órgão alvo. Essa composição química denomina-se radiofármaco, que é administrado e, aguardando-se o tempo suficiente para a metabolização, ocorre a fixação no órgão em estudo. Certos exames são feitos dinamicamente, isto é, realiza-se sequência temporal de imagens para saber a concentração espacial em função do tempo (TINOIS, 2005).

Essas técnicas podem identificar anormalidades ainda em fase inicial, significativamente antes do que outros tipos de exames consigam detectá-los (HARVEY; THRALL, 1995). Esta identificação precoce permite que ocorra o tratamento da doença na fase em que há maior chance de sucesso.

Ao contrário das técnicas radiológicas convencionais, que medem a absorção da radiação aplicada externamente, a cintilografia mede a radiação emitida pelo organismo, necessitando, portanto, de dose mais baixa do que a dose de agentes de contraste utilizada em outras técnicas de diagnóstico, tais como o exame radiográfico e a ressonância magnética nuclear. Assim, em Medicina Nuclear, não ocorrem efeitos farmacológicos adversos observados por exemplo na tomografia computadorizada, sendo técnica não invasiva que permite avaliar a função e não só a morfologia do órgão. No entanto tem a desvantagem de fornecer imagens com menor detalhe anatômico (CLARKE *et al.*, 1999; DILWORTH; PARROTT, 1998).

Do ponto de vista do paciente, as técnicas são simples e apenas requerem administração intravenosa, oral ou inalatória de radiofármaco. As reações adversas são mínimas, não se provocando, em geral, reação alérgica ou toxicidade (DILWORTH; PARROTT, 1998; CLARKE *et al.*, 1999).

Apesar do início da utilização na Medicina Veterinária datar de 1970, a cintilografia possui limitações quanto ao emprego na rotina clínica, uma vez que o uso de material radioativo é controlado e o custo do equipamento é relativamente elevado, tornando-se restrito aos grandes centros de estudo (JARRETTA; BOMBONATO; MARTIN, 2010).

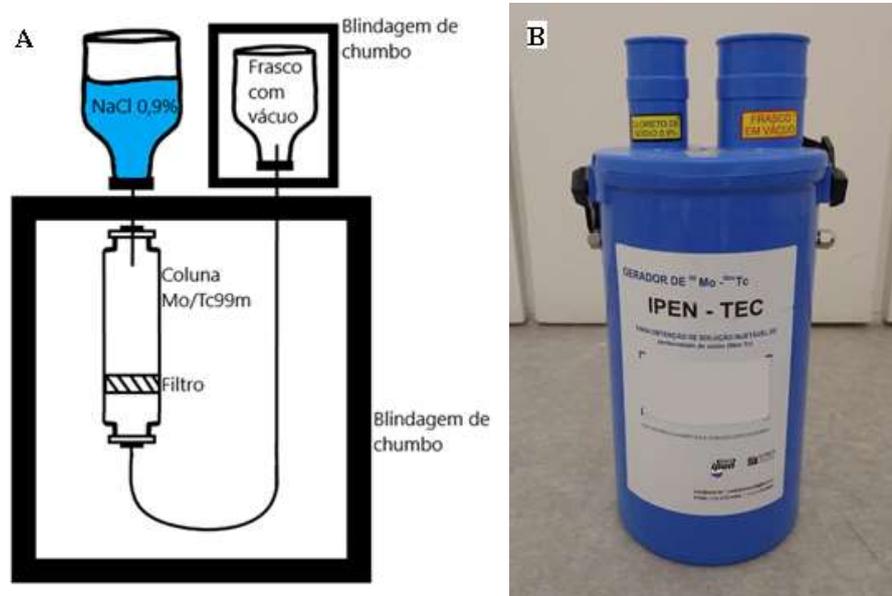
Não há grande disponibilidade, no Brasil, de centros de Medicina Nuclear que realizam exames cintilográficos em pequenos animais, pois além do equipamento especializado, é necessário local apropriado para o preparo e a legislação para a licença de materiais radioativos utilizados na técnica é rigorosa (JARRETTA; BOMBONATO; MARTIN, 2010; TYSON; DANIEL, 2014).

3.5.1 Radionuclídeos

Os radionuclídeos usados em Medicina Nuclear para diagnóstico e terapia são produzidos artificialmente em reatores ou aceleradores de partículas. Podem, ainda, ser acessíveis através de geradores de radioisótopos, que permitem a utilização de radionuclídeos de tempo de meia vida ($t_{1/2}$) curto, a partir do decaimento de um radionuclídeo com $t_{1/2}$ longo (SAHA, 1998).

Os geradores são constituídos por coluna de alumina ou por resina de troca iônica, na qual se fixa o radionuclídeo “pai” de tempo de meia-vida longo. Por decaimento deste último, forma-se o radionuclídeo “filho”, que é separado por eluição. O eluído pode ser utilizado diretamente em aplicações clínicas, constituindo, neste caso, a substância radiofarmacêutica, ou pode servir para preparar radiofármacos mais complexos. O eluído deve ser obtido na forma estéril, devendo a utilização do gerador ser feita de forma a nunca se perder a esterilidade (OLIVEIRA *et al.*, 2006).

Figura 5 – Desenho esquemático e foto do Gerador de Molibdênio (^{99}Mo) /Tecnécio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)



A: Desenho esquemático da parte interna do gerador de Molibdênio (^{99}Mo) /Tecnécio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), é possível observar que ao conectar o frasco contendo o eluente, solução salina (NaCl 0,9%) pela agulha de entrada, o mesmo passa pela coluna contendo o ^{99}Mo e o seu decaimento radioativo é transformado em $^{99\text{m}}\text{Tc}$ que é coletado pelo frasco à vácuo que está conectado pela agulha na outra extremidade. B: Foto do gerador de Molibdênio (^{99}Mo) /Tecnécio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) comercializado pelo IPEN.

Fonte: Próprio autor.

A escolha do radionuclídeo para o desenvolvimento do radiofármaco e aplicação em diagnóstico ou terapia em Medicina Nuclear depende principalmente das características físicas, nomeadamente o tipo de emissão nuclear, tempo de meia-vida e energia das partículas e/ou radiação eletromagnética emitida (OLIVEIRA *et al.*, 2006).

A energia do fóton gama (γ) emitido pelo radionuclídeo, que entra na composição do radiofármaco para diagnóstico deve situar-se entre os 80-300 keV (SAHA, 1998). Isto porque os raios γ com energia inferior a 80 keV são absorvidos pelos tecidos e não são detectados exteriormente. Por outro lado, quando a energia é superior a 300 keV a eficiência dos detectores

atualmente existentes fica baixa e resultam em imagens de má qualidade. Em qualquer dos casos, o $t_{1/2}$ deve ser suficiente para preparar o radiofármaco, administrar ao paciente e realizar a imagem (OLIVEIRA *et al.*, 2006).

Dos radiofármacos utilizados para diagnóstico, o mais frequente é o tecnécio 99 meta estável (^{99m}Tc), devido às suas características físicas, como: tempo de meia-vida de 6 horas, emissão γ com energia adequada de 140 keV e o fato de ser disponível em gerador de baixo custo (DILWORTH; PARROTT, 1998; JURISSON *et al.*, 1993). O tempo de meia-vida de ^{99m}Tc é suficientemente longo para a preparação dos radiofármacos, administração e aquisição das imagens e suficientemente curto para minimizar a dose de radiação para o paciente (OLIVEIRA *et al.*, 2006).

3.5.2 Radiofármacos

Traçadores radioativos ou radiofármacos são estruturas, geralmente de natureza molecular, que apresentam em sua constituição um radionuclídeo e um fármaco. São compostos sem ação farmacológica, utilizados em Medicina Nuclear para diagnóstico e terapia de várias doenças (OLIVEIRA *et al.*, 2006).

O radiofármaco é uma molécula marcada com um radioisótopo e administrada em pacientes humanos e animais (JARRETTA; BOMBONATO; MARTIN, 2010). Na designação do radiofármaco, o fármaco é escolhido baseando-se na localização preferencial em dado órgão ou da participação na função fisiológica de um órgão específico. Os radiofármacos devem ser estéreis, livre de pirógenos e precisam ser submetidos a controles de qualidade (SAHA, 1998; WAARDE, 2000).

As características físico-químicas do radiofármaco determinam sua farmacocinética, isto é, a 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 (OLIVEIRA *et al.*, 2006).

O radionuclídeo apropriado incorporado ao fármaco escolhido emitirá radiação de interesse para o diagnóstico e/ou tratamento de doenças. Após a administração oral, intravenosa, inalatória ou subcutânea do radiofármaco no paciente, as radiações emitidas por ele são detectadas

por detector de radiação permitindo a aquisição de imagens cintilográficas. Assim, a análise dos processos bioquímicos e o estudo da fisiologia e fisiopatologia de órgãos e sistemas, podem ser realizadas com radiofármacos específicos (FREITAS *et al.*, 2015).

A excreção do radiofármaco faz-se por meio dos mecanismos fisiológicos (excreção renal, biliar ou outro) e segue lei exponencial semelhante ao decaimento do radionuclídeo, de forma que o tempo necessário para que a quantidade de radiofármaco existente no organismo se reduza à metade denomina-se tempo de meia-vida biológica.

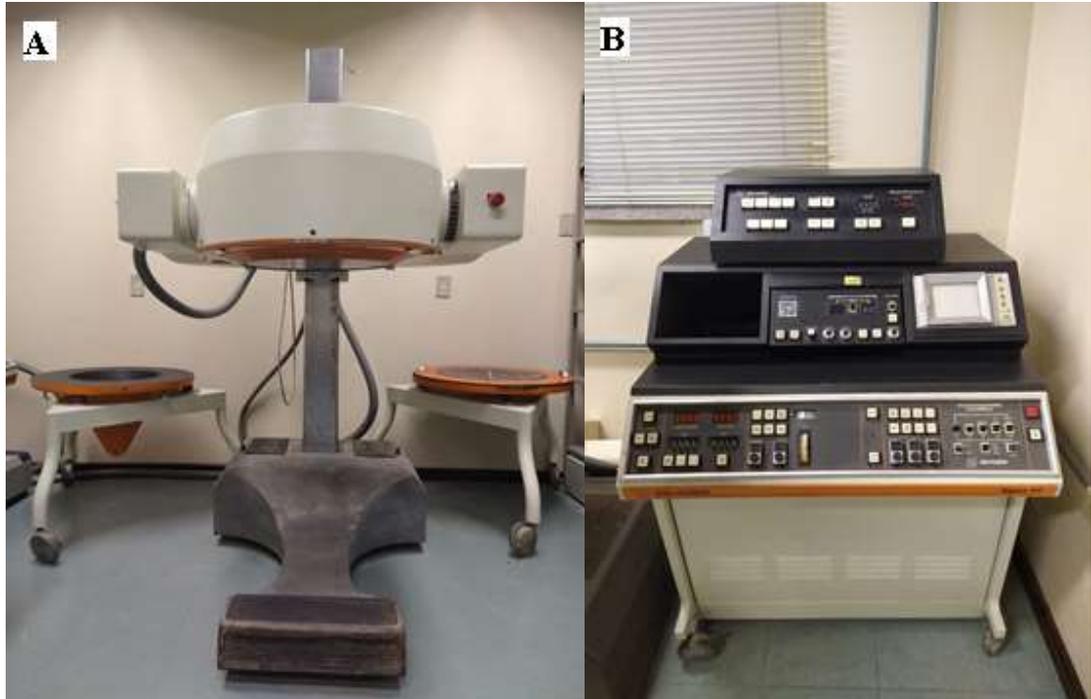
3.5.3 Gama-câmara

A gama câmara é um equipamento que possui uma série de ferramentas, que juntas fazem a detecção dos fótons gama, seleção dos mesmos, conversão em sinal analógico, conversão em sinal eletrônico e a imagem propriamente dita.

Ao ser administrado o material radioativo no paciente, o mesmo vira fonte radioativa temporária, e começa a emitir fótons gama correspondente à energia do material radioativo e em todas as direções.

Para a boa qualidade da imagem usam-se colimadores, que geralmente são feitos de chumbo e possuem septos que servem para direcionar os fótons. Ao passar pelo colimador, os fótons interagem com o cristal, geralmente de iodeto de sódio (NaI) ativado com tálio (Tl), que absorve os fótons e converte em luz visível (sinal analógico), conhecido como evento cintilador. Existem quatro tipos de colimadores empregados em Medicina Nuclear: os de septos paralelos, pin hole (furo único), de septos convergentes e de septos divergentes. Os colimadores podem ser de baixa, média ou alta energia e a escolha depende do tipo de radiação que está sendo utilizada (FILHO *et al.*, 2012).

Figura 6 – Gama-câmara marca Ohio Nuclear, modelo Sigma 410



A: Gama câmara ao centro com colimador de baixa energia, ao fundo outros dois colimadores, pin hole à esquerda e colimador de alta energia à direita. B: Painel de comando do equipamento.

Fonte: Próprio autor.

O brilho de cada emissão é proporcional à energia depositada no cristal, que, por sua vez é proporcional à energia do fóton incidente. O brilho que é liberado pelo cristal é de pouca contagem, inapropriado para formação de imagem. Para melhorar esse processo de formação de imagem, acima do cristal cintilador, existe sistema eletrônico chamado de tubo fotomultiplicador que é constituído por fotocátodo que quando estimulado por fótons luminosos, libera elétrons (FILHO *et al.*, 2012). As fotomultiplicadoras não somente detectam o brilho como também amplificam os elétrons produzidos, convertendo-os em pulso elétrico e em sinal digital que é analisado em uma estação de trabalho onde é formada a imagem digital.

As aplicações em medicina nuclear envolvem estudos planares (estáticos e dinâmicos) e estudos tomográficos (SPECT, SPECT-CT e PET-CT).

3.5.4 Cintilografia renal

A cintilografia renal pode ser realizada em cães e gatos, assim como em outras espécies (equinos, répteis, roedores, entre outros). As indicações para a cintilografia renal em animais são semelhantes a das pessoas (TYSON; DANIEL, 2014), aonde o uso de radionuclídeos em estudos renais fornecem diversas informações, com relação à fisiologia, procedimentos cirúrgicos, determinação da função residual dos rins, e monitoramento da atividade renal (FREITAS *et al.*, 2015).

O exame cintilográfico renal é um método de diagnóstico por imagem que apresenta a grande vantagem de determinar a função renal global e individual de cada rim, pelo cálculo da taxa de filtração glomerular e fluxo plasmático renal efetivo, além de avaliar a taxa de excreção renal. Essas informações são fornecidas de maneira quantitativa, ou seja, por meio de valores numéricos é determinada a taxa de filtração glomerular e a taxa de excreção renal de cada rim, individualmente (JARRETTA; BOMBONATO; MARTIN, 2010).

Informações sobre a morfologia renal também podem ser obtidas por meio da cintilografia, porém devido à menor resolução espacial, essas informações são de qualidade inferior, se comparadas a outras técnicas de imagem. Sabe-se que a avaliação morfológica não traduz a função renal, pois rins morfológicamente normais podem ter a função comprometida e rins com arquitetura alterada podem ser funcionalmente normais (JARRETTA; BOMBONATO; MARTIN, 2010).

Na cintilografia renal, os rins são os órgãos-alvo, assim denominados por receberem a maior dose de radiação do radiofármaco utilizado. Existem basicamente dois tipos de exames cintilográficos renais: a cintilografia renal dinâmica e a cintilografia renal estática.

3.5.4.1 Cintilografia renal dinâmica

A cintilografia renal dinâmica é realizada para determinar a TFG e excreção renal, com a utilização do fármaco DTPA (ácido dietiltriainopentoacético), ligado ao radioisótopo tecnécio-99m (99mTc). A adequação do 99mTc-DTPA para medir a TFG varia entre espécies animais devido à ligação de proteínas *in vivo*. Se grande quantidade de dose injetada de 99mTc-DTPA fosse ligada às proteínas plasmáticas, não seria possível medir a filtração glomerular, pois teria redução falsa da medida ou afetaria a qualidade morfológica da imagem renal. No cão e no gato, há mínima quantidade (6% -7%) de ligação à proteína de 99mTc-DTPA, o que não influencia significativamente a absorção renal.

É um radiotraçador renal versátil, que possibilita avaliar o fluxo sanguíneo renal, a função do parênquima e a permeabilidade do sistema coletor intra e extrarenais. É um composto fisiologicamente inerte que se difunde rapidamente após a administração endovenosa, e na fase vascular arterial permite acessar a perfusão renal em nível capilar (Grupo RPH, 2020).

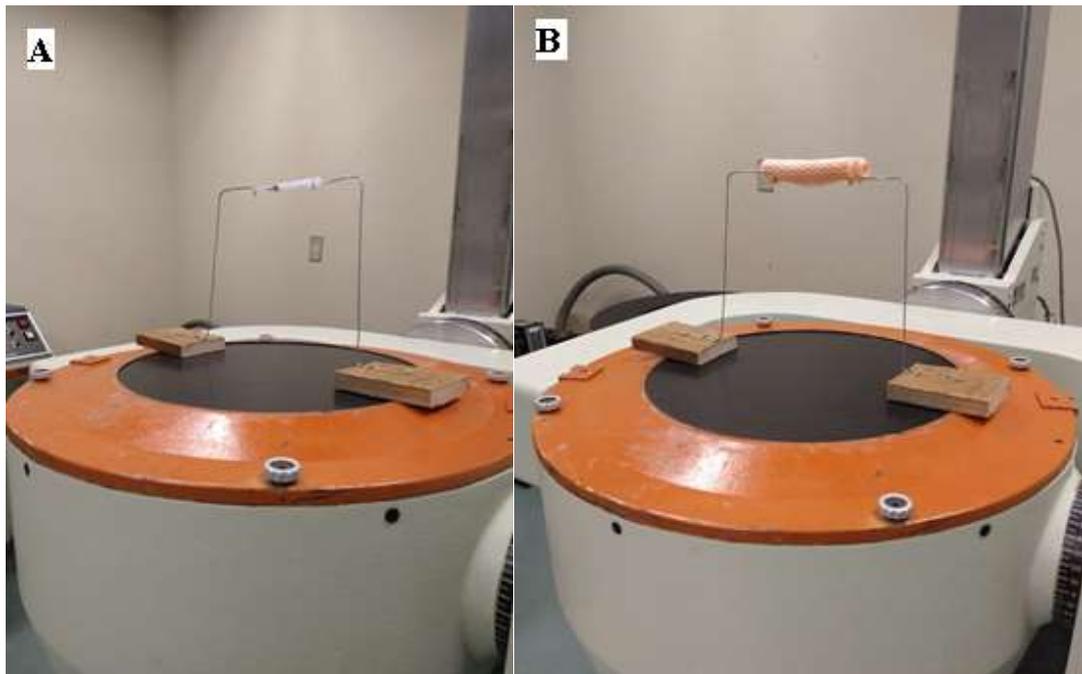
A meia-vida biológica é menor que 2,5 horas e, 24 horas após a administração, 95% do total do composto administrado é excretado. Fração menor que 5% é transportada ligada às proteínas plasmáticas. É clareado do plasma por filtração glomerular, sendo o clareamento plasmático semelhante ao clareamento renal. Apresenta rápido trânsito através do córtex renal com a identificação de atividade no sistema coletor apenas alguns minutos após a administração. Não é reabsorvido ou secretado pelos rins (IPEN, 2017).

Durante o processamento do exame são gerados renogramas, que são gráficos da curva de atividade tempo para cada rim. Estes são analisados em três fases, a primeira corresponde aos segundos iniciais após a injeção do radiofármaco, que representa a chegada da atividade aos rins, denominada de fase vascular ou fase de fluxo. A segunda fase é representada pelo aumento da concentração da atividade nas lojas renais, onde atinge o tempo de pico, denominado T máximo, essa fase é chamada de fase perfusional. Então, injeta-se diurético para estimular a última fase, na qual a radioatividade começa a deixar o parênquima renal e a aumentar a concentração na vesícula urinária, que é a fase de excreção. A taxa de excreção urinária é calculada como o tempo

necessário para o acúmulo máximo da atividade ser reduzido pela metade, o T meio (T50%) (JARRETTA; BOMBONATO; MARTIN, 2010).

Para determinar a TFG através da cintilografia é necessário mensurar a radiação efetiva administrada no paciente e, para isso é realizada a contagem da seringa pré-aplicação no paciente a distância de 26 cm do colimador da gama-câmara e após a dose ser injetada a mesma é novamente posicionada a mesma distância e realiza-se nova contagem, agora da seringa vazia. As duas imagens são realizadas com os mesmos parâmetros de tempo e matriz (KRAWIEC et al., 1988; URIBE, D. et al., 1992). A subtração dos valores de seringa cheia e seringa vazia permite determinar a dose efetiva administrada no paciente, porque sempre algum resquício do material radioativo permanecerá na seringa no momento da injeção.

Figura 7 – Foto da contagem das seringas para cálculo da taxa de filtração glomerular



A: Seringa cheia colocada em suporte adaptado com 26 cm de distância do colimador. B: Seringa vazia envolta por material impermeável, colocada em suporte adaptado com 26 cm de distância do colimador.

Fonte: Próprio autor.

3.5.4.2 Cintilografia renal estática

A cintilografia renal estática é realizada para determinar a função e morfologia renal individual (de cada rim de um mesmo animal) utilizando o fármaco DMSA (ácido dimercaptosuccínico), ligado ao radioisótopo tecnécio-99m (^{99m}Tc). O DMSA trivalente marcado com ^{99m}Tc (^{99m}Tc -DMSA) é o radiofármaco usado em exames cintilográficos para a avaliação do córtex e da função do parênquima renal, podendo estimar a massa renal funcional, (GROSHAR, 1998). Acumula-se principalmente na região cortical nos túbulos contorcidos proximais e distais dos rins e reflete a captação nas células tubulares funcionais. (FREITAS *et al.*, 2015).

É indicado para obtenção de dados qualitativos ou quantitativos da função renal relativa ou absoluta de cada rim, individualmente. Possibilita a detecção de lesões expansivas como tumores, cistos, hematomas e abscessos renais, bem como a detecção de infarto e de cicatrizes renais após infecção. É considerado, atualmente, o padrão de referência para o diagnóstico de pielonefrite aguda. Possibilita também a detecção de malformações congênitas, tais como: rim ectópico, rim multicístico, fusão renal, entre outros (Grupo RPH, 2020).

É um agente renal que apresenta alta ligação às proteínas plasmáticas (75%), sendo excretado por filtração glomerular e secreção tubular. É avidamente captado pelas células do tubo proximal, com localização de aproximadamente 35% da atividade total injetada no córtex renal uma hora após a administração. A partir daí a captação renal continua a crescer, sendo a atividade clareada do plasma com meia-vida de aproximadamente 60 minutos e 50% do total da atividade injetada se concentra no córtex renal seis horas após a administração. Aproximadamente 16% da atividade é excretada na urina em duas horas, sendo o restante excretado por outros órgãos, principalmente fígado e baço (IPEN, 2015).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Amostra e delineamento

Trata-se de estudo quantitativo, observacional, do tipo transversal.

Foram utilizados 45 felinos, machos e fêmeas, com idade média de 4,8 anos (mínima de 7 meses e máxima de 13 anos), provenientes da rotina hospitalar do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCV-UFRGS), separados nos seguintes grupos, de acordo com o protocolo de triagem descrito abaixo:

Grupo I: animais hígdos que se apresentaram ao hospital para avaliação renal de rotina ou castração eletiva (grupo controle);

Grupo II: animais que se apresentaram ao hospital para atendimento e os exames de imagem (ultrassonografia e/ou radiografia abdominais) foram compatíveis com alterações renais e/ou exame bioquímico de creatinina sérica acima de 1,6 mg/dL;

4.1.1 Critérios de inclusão

Todos os animais do estudo encontravam-se livres de doença cardíaca/circulatória e sem contraindicação ao procedimento anestésico.

Concordância do tutor em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido do projeto (Apêndice A).

4.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os animais que apresentaram doença cardíaca ou renal avançada, quadro clínico instável, ou outras doenças que poderiam alterar a função renal.

Temperamento do animal: animais agitados, indóceis ou agressivos também foram excluídos.

4.1.3 Cálculo do tamanho amostral

Para determinar o tamanho da amostra (n) para a metodologia a ser aplicada, o cálculo foi realizado com auxílio do programa WINPEPI v11. 65. (ABRAMSON, J.H., 2011), no qual foi determinado que com 22 gatos em cada grupo seria possível detectar diferença entre as médias de animais saudáveis e doentes de aproximadamente um desvio padrão (tamanho de efeito grande) considerando alfa de 0,05 e um poder de 90%.

Portanto, para o presente estudo foi necessário amostra (n) com 44 gatos. Ressaltando que os 22 animais do Grupo II (animais já com alterações renais) foram os mesmos utilizados no projeto concomitante: “Avaliação dos parâmetros clínicos e laboratoriais de gatos com doença renal crônica ou com obstrução ureteral submetidos à cintilografia renal”, o qual foi aprovado sob o número 35152 em 6 de agosto de 2018 pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

4.2 Seleção dos animais

Para serem incluídos no projeto, inicialmente foi obtido o histórico do animal através de anamnese detalhada e, na sequência, realizado exame clínico completo, com aferição da pressão arterial sistólica (PAS), ultrassonografia abdominal, coleta de urina por cistocentese, radiografia de abdômen e coleta de amostra sanguínea. Para todos esses procedimentos foi solicitado jejum de 12 horas.

4.2.1 Exame clínico

O exame clínico compreendeu a avaliação das mucosas, tempo de perfusão capilar, palpação de linfonodos (mandibulares, pré-escapulares, axilares, inguinais superficiais e poplíteos), hidratação, ausculta cardiorrespiratória, palpação abdominal, inspeção da cavidade oral, auricular, olhos, pele, locomoção e temperatura retal.

O escore de condição corporal (ECC) empregou escalas numéricas de um a nove, com o objetivo de avaliar, subjetiva e semi-quantitativamente, a composição corporal. Este método leva em consideração a palpação e a visualização da silhueta para classificar o indivíduo dentre nove pontos que variam de caquético a obeso (GERMAN et al., 2006). O escore de massa muscular (EMM) tem como objetivo detectar perda de massa muscular e utilizou a escala de quatro pontos (de zero a três) indo de normal a perda severa de massa muscular (MICHEL et al., 2009). Os escores foram realizados sempre pelo mesmo profissional/avaliador treinado para evitar possíveis erros devido à subjetividade das escalas.

4.2.2 Aferição de pressão arterial sistólica

Os animais tiveram a PAS mensurada pelo método indireto e não invasivo Doppler vascular, de acordo com as orientações do consenso do Colégio Americano de Medicina Veterinária Interna (BROWN et al., 2007). Para aferição da PAS, o animal foi colocado sobre a mesa de atendimento em decúbito esternal ou lateral direito. Foi utilizada a artéria palmar distal do membro torácico esquerdo para a detecção do pulso arterial, com o auxílio do aparelho Doppler. O manguito foi colocado no antebraço esquerdo e o escolhido foi o que apresentou largura de 30% a 40% da circunferência do antebraço. O membro torácico permaneceu na altura do átrio direito. O manguito foi inflado com o auxílio do esfigmomanômetro de 10 a 20 mmHg acima do valor observado no momento da ausência de som do fluxo sanguíneo. O valor marcado no esfigmomanômetro no momento do retorno do som do fluxo sanguíneo foi considerado o valor da PAS. Foram realizadas cinco aferições, o valor mais baixo e mais alto descartados e a PAS determinada foi a média aritmética das demais aferições.

4.2.3 Ultrassonografia abdominal

Os exames ultrassonográficos foram realizados pelo mesmo avaliador, com dois equipamentos de ultrassonografia: 1 - Esaote MyLab 40®, com transdutor microconvexo de 5,5 a 8 MHz e linear de 7,5 a 12 MHz. 2 - Samsung HS50®, com transdutor microconvexo de 4 a 9 MHz e linear de 3 a 16 MHz.

O objetivo foi avaliar a ecogenicidade, topografia, margens, dimensões, simetria e arquitetura dos órgãos abdominais, com ênfase em trato urinário.

Os animais foram colocados sobre a mesa de exame, em cima de colchão de espuma coberto por material impermeável. A remoção dos pelos abdominais foi realizada com a máquina de tricotomia na região abdominal ventral, desde o apêndice xifoide até região da virilha. Posteriormente foi colocado gel ultrassonográfico na região abdominal ventral e com auxílio dos transdutores, realizadas as avaliações dos órgãos e estruturas abdominais, incluindo rins, bexiga, baço, fígado, pâncreas, estômago, intestino (jejuno, duodeno, íleo e cólon), linfonodos intra-abdominais, mesentério, e no caso das fêmeas, caso não fossem previamente castradas, ovários e útero.

4.2.3.1. Avaliação ultrassonográfica do trato urinário

Durante a avaliação do trato urinário foram avaliados:

Rins – ecogenicidade da região cortical, corticomedular e medular; relação e definição corticomedular; regularidade ou não da superfície externa (cápsula); tamanho no eixo longitudinal; presença ou não de: dilatação de pelve, imagens císticas ou, compatíveis com áreas de infarto renal (aumento de ecogenicidade cortical em formato de cunha ou linear) ou outro tipo de alteração parenquimatosa focal ou generalizada; arquitetura, e; espaço perinéfrico, quanto à presença de líquido, alteração de ecogenicidade ou massas.

Ureteres – sinal de alteração a topografia de referência, como de dilatação, cálculo ou massa.

Bexiga – espessura e regularidade da parede, grau de distensão e característica do conteúdo intraluminal.

Uretra – sinal de dilatação ou alteração na topografia de referência, como cálculo ou massa.

4.2.4. Coleta de urina (cistocentese guiada por ultrassonografia)

O animal foi posicionado em decúbito dorsal. Foi colocado gel no transdutor linear e o mesmo foi envolvido com látex (luva de procedimento), visando evitar o contato direto do transdutor com o antisséptico/pele. Em seguida foi realizada limpeza do abdômen inferior com gaze embebida em solução anti-séptica (álcool 70% e posteriormente clorexidine 0,5%), aplicado mais álcool na pele, posicionado o transdutor no abdômen ventral inferior, visibilizada a bexiga pelo ultrassom e inserida agulha calibre 25 x 0,7mm acoplada em uma seringa de 10 ml em direção à bexiga. Após visibilizar com o ultrassom que a agulha atravessou a parede ventral da bexiga, foi tracionado o êmbolo e obtido a urina para posterior urinálise.

4.2.5 Radiografia abdominal

As radiografias de abdômen foram realizadas em aparelho de raios-x convencional da marca Siemens, modelo Multix B - 500mA, e as imagens foram obtidas em chassis de leitura computadorizada (placa de imagem) tamanho 35cm x 43cm AGFA e scanner de digitalização da AGFA, modelo CR-30.

Para o exame de raio-x foram realizadas as projeções: ventro-dorsal (VD), com o animal posicionado em decúbito dorsal, com os membros anteriores estendidos cranialmente e os membros pélvicos estendidos caudalmente, em cima de calha de espuma fina, coberta por tecido impermeável, ambos radiotransparentes; e látero-lateral direita (LLD), com o animal posicionado em decúbito lateral direito, com os membros anteriores estendidos cranialmente e os membros pélvicos estendidos caudalmente.

Toda cavidade abdominal foi incluída na imagem, o campo de colimação se estendeu desde a porção cranial do diafragma até as articulações coxofemorais. Animais que ao realizar o exame radiográfico apresentavam gás no trato gastrointestinal sobrepondo a topografia de trato urinário, dificultando assim a adequada avaliação, foram submetidos ao estudo radiológico novamente no dia seguinte, após jejum de 12 horas e administração de antifisético (Simeticona, via oral, na dose de uma gota/kg). A aquisição e interpretação das imagens radiográficas foram realizadas sempre pelo mesmo avaliador.

4.2.5.1. Avaliação radiográfica do trato urinário

Durante a avaliação do trato urinário foram avaliados:

Rins – Tamanho, formato, posição anatômica, bem como presença ou ausência de imagens sugestivas de cálculos e se existia sobreposição de outros órgãos. O comprimento renal normal tem sido descrito em relação ao comprimento da segunda vértebra lombar, nos felinos domésticos, sendo o normal 2,4 a 3,0 vezes o comprimento de L2.

Ureteres – Presença ou ausência de imagens sugestivas de cálculos ureterais, principalmente nas imagens laterais.

Bexiga – Tamanho, formato, posição, opacidades anormais, presença ou ausência de imagens sugestivas de cálculos e sobreposição de opacidades nas estruturas adjacentes.

Uretra – presença ou ausência de cálculos no interior da uretra, podendo estar, no casos dos machos na uretra peniana.

4.2.6 Coleta de material biológico

O sangue foi coletado por meio de punção da veia jugular, cefálica ou safena medial. Após tricotomia do local, foi realizada antissepsia com álcool 70% e punção venosa com auxílio de

agulha 21G ou escalpe 23G, sendo colocados 2,0 mL em tubo seco com gel ativador de coagulação para as provas bioquímicas e 1,0 mL em tubo com anticoagulante (EDTA-K2) para hemograma. A hemostasia pós-coleta foi realizada por meio de pressão manual do local puncionado, com auxílio de gaze ou algodão.

4.2.7 Análise do material biológico

O material biológico obtido foi processado no Laboratório de Análises Clínicas Veterinárias (LAVET) da UFRGS, de acordo com as técnicas empregadas rotineiramente.

O hemograma foi realizado em analisador hematológico automático (Idexx Procyte DX, Idexx Laboratories, Westbrook, USA), o hematócrito determinado pelo método de microhematócrito e a contagem diferencial por meio da análise do esfregaço sanguíneo por microscopia óptica.

Para a análise bioquímica (dosagem sérica de creatinina, relação proteína/creatinina urinária e relação GGT (gama glutamil transferase/creatinina urinária), foram obtidos os valores médios pelo ensaio cinético em equipamento automático (CM 200, Wiener Lab Group, Rosário, Argentina). A dosagem sérica de SDMA (dimetilarginina simétrica) foi realizada com o teste IDEXX-SDMA (IDEXX Laboratories, Westbrook, USA).

O exame químico da urina foi realizado por meio de tiras reagentes (Combur Test, Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) e a análise do sedimento urinário após a centrifugação de 10 mL de urina, por 5 minutos, a 1500 rpm e a observação da amostra por microscopia. A densidade urinária foi realizada por refratometria.

4.3 Recepção e manutenção dos animais para os exames de cintilografia

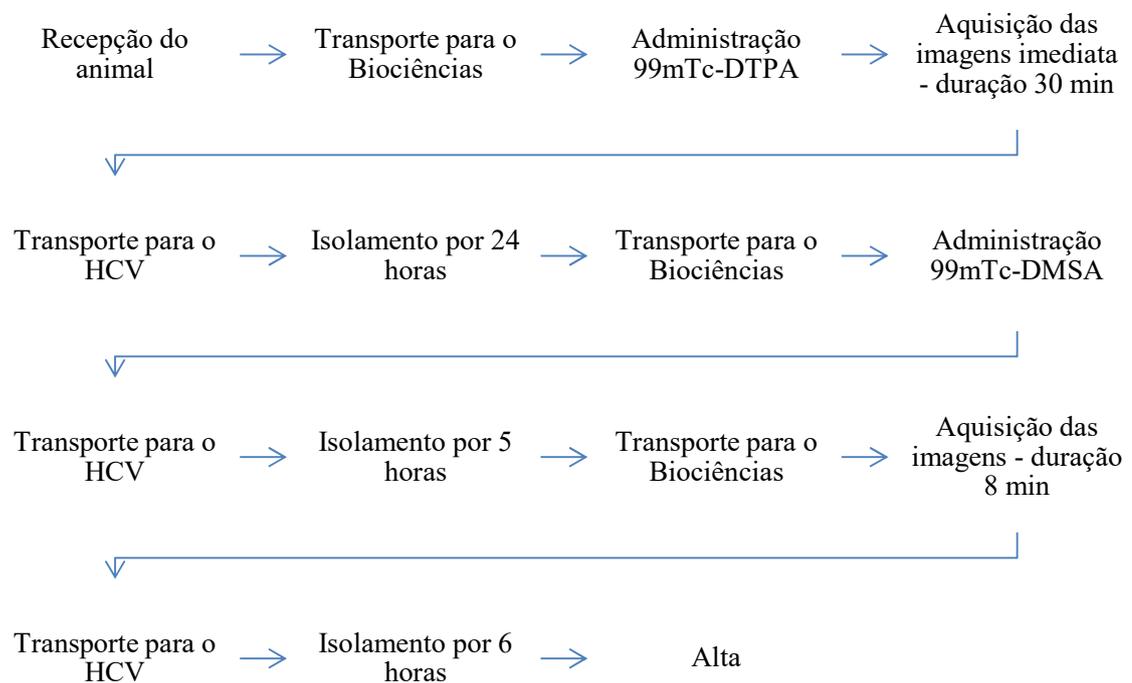
Após prévia seleção dos animais que foram incluídos no experimento, os mesmos foram recepcionados no dia do exame cintilográfico, sendo mantidos em condições de temperatura e

ventilação adequadas e com luminosidade interna e externa. Os animais estavam em jejum alimentar de 12 horas para nova coleta de sangue, sedação e posterior anestesia.

Os animais permaneceram em alojamentos no HCV - UFRGS, os quais eram individuais, projetados de forma a propiciar acessibilidade, conforto e segurança, minimizando possíveis interferências nas avaliações. A limpeza das instalações dos animais e dos fômites foi realizada no mínimo duas vezes por dia, sendo mais frequente caso fosse verificada necessidade. Ocorreram avaliações contínuas de condições de sanidade dos animais, e quando necessário receberam atendimento médico veterinário adequado.

As cintilografias foram realizadas no Laboratório de Biociências Nucleares, Instituto de Biociências da UFRGS.

Fluxograma de todas as etapas do procedimento realizada em cada felino doméstico do projeto



Fonte: Próprio autor.

4.4 Descrição da técnica

Os animais foram levados até o Instituto de Biociências em caixas de transportes específicas para felinos, com medidas de 0,50 x 0,50 x 0,70 (altura x largura x comprimento).

4.4.1 Cintilografia renal dinâmica

Nos animais de ambos os grupos, foi realizada a tricotomia para a colocação de um cateter intravenoso na veia cefálica ao nível do antebraço e tricotomia para avaliação peri-anestésica da pressão arterial sistólica não invasiva (através de Doppler vascular Parks Medical ® EUA, modelo 811-B e esfigmomanômetro aneróide Incoterm® Porto Alegre, RS, Brasil, modelo EC500). Os pacientes foram anestesiados usando tiletamina e zolazepam (Zoletil ® - Virbac) na dose de 2mg/kg pela via intravenosa (IV). Quando necessário, foram administrados novamente, em bolus, na dose de 1 mg/kg IV do mesmo fármaco até a conclusão do exame de imagem.

Para realização da cintilografia renal dinâmica, foi utilizado o radiofármaco ^{99m}Tc -DTPA (RPH Pharma®) na dose média de 111MBq (3mCi), e gama-câmara da marca Ohio Nuclear, modelo Sigma 410, com colimador de baixa energia. Antes de iniciar o procedimento foi adquirida uma imagem estática, na distância de 26 cm do centro da gama-câmara, com duração de 60 segundos para contagem da seringa cheia.

Com o animal em decúbito dorsal e o detector posicionado dorsalmente ao animal, o campo de imagem incluiu desde a décima terceira vértebra torácica até o púbis. Foi aplicado, no acesso venoso, o radiofármaco ^{99m}Tc -DTPA (RPH Pharma®), seguido de 5 mL de solução salina (NaCl 0,9%). A aquisição das imagens iniciou imediatamente após a injeção, em duas fases, a fase de fluxo (ou vascular) com duração de 1 minuto, sendo adquiridas 60 imagens de 1 segundo, e a fase de perfusão, com obtenção de 116 imagens, com duração de 15 segundos cada, totalizando 30 minutos de exame. Foi utilizada matriz de 128x128 e zoom de 1,5. Nos 15 minutos do exame foi realizado estímulo diurético com furosemida na dose de 1 mg/kg.

Figura 8 – Fotos dos animais posicionados para a cintilografia renal dinâmica

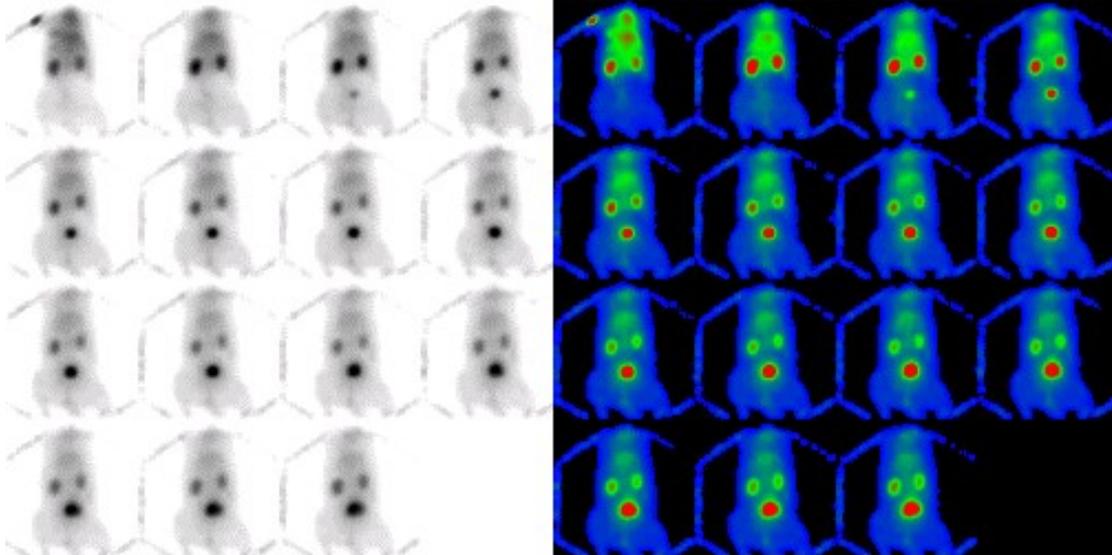


Animal em decúbito dorsal, sobre calha de espuma, com presença de equipamentos de monitoramento, fornecimento de oxigênio e acesso venoso periférico.

Fonte: Próprio autor.

Ao término do exame foi adquirida uma imagem estática, a mesma distância de 26 cm do centro da gama-câmara, com duração de 60 segundos para contagem da seringa vazia.

Figura 9 - Imagens seriadas resultantes de um estudo cintilográfico renal dinâmico



Os frames representam a sequência de imagens geradas pelo estudo dinâmico, nota-se que nas imagens iniciais o traçador concentra apenas nas lojas renais, porém, no final do exame se observa atividade na vesícula urinária. As imagens da esquerda e direita diferem somente pela escala de cores selecionadas para visualização. O equipamento possibilita a visualização em diversas escalas de cores.

Fonte: Próprio autor.

4.4.2 Cintilografia renal estática

Para realização da cintilografia renal estática, foi utilizado o radiofármaco ^{99m}Tc -DMSA (RPH Pharma®) na dose média de 74MBq (2mCi), e gama-câmara da marca Ohio Nuclear, modelo Sigma 410, com colimador de baixa energia.

Antes de iniciar o procedimento, foram anotados os valores de contagens da seringa cheia e, após administração intravenosa do radiofármaco, da seringa vazia. Uma dose padrão, com atividade semelhante a dose dos pacientes foi preparada e a seringa cheia e depois vazia, também foi contada. Para ambas as contagens foi utilizado o curiômetro (calibrador de dose) da marca Capintec CRC®15R.

O tempo de espera médio necessário entre a aplicação do radiofármaco e a aquisição das imagens para realização da cintilografia renal estática foi de cinco horas. Neste período, o animal retornou ao HCV, em caixas de transportes específicas para felinos e ficou isolado, nos mesmos alojamentos, aguardando em gaiolas específicas para raça felina, com água e alimentação *ad libitum* e caixa sanitária com granulado higiênico. Para estimular a hidratação, imediatamente após a administração do radiofármaco, foi oferecida ração úmida diluída em água para os animais. Passado este período, o animal retornou ao Instituto de Biociências.

Com o animal em decúbito dorsal e o detector posicionado embaixo da maca, o campo de imagem incluiu desde a décima terceira vértebra torácica até o púbis. Neste segundo exame, no mesmo animal não se fez necessária sedação, apenas contenção física, pois o tempo de aquisição das imagens foi menor. Foram adquiridas três imagens, com matriz 256x256, zoom de 1,5, de 300.000 contagens, com duração média de dois minutos cada, nas projeções dorsal, oblíqua dorsal direita e oblíqua dorsal esquerda, totalizando seis minutos de exame.

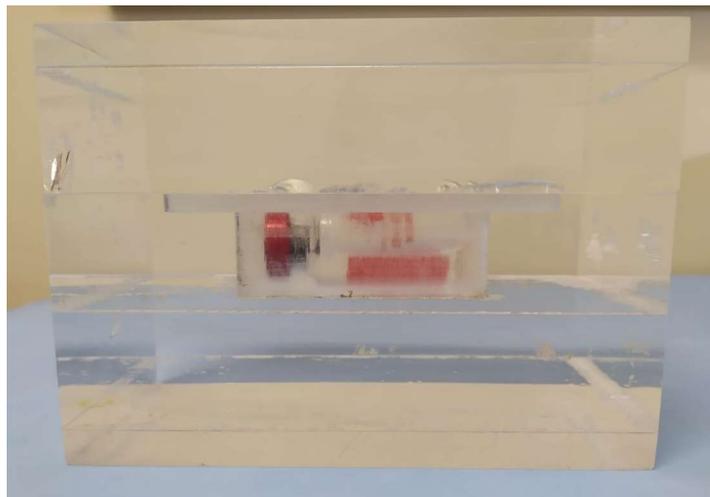
Figura 10 – Animal posicionado para a cintilografia renal estática



Animal em decúbito dorsal, com contenção nos membros torácicos e pélvicos para evitar movimento e sobreposição de estruturas.
Fonte: Próprio autor.

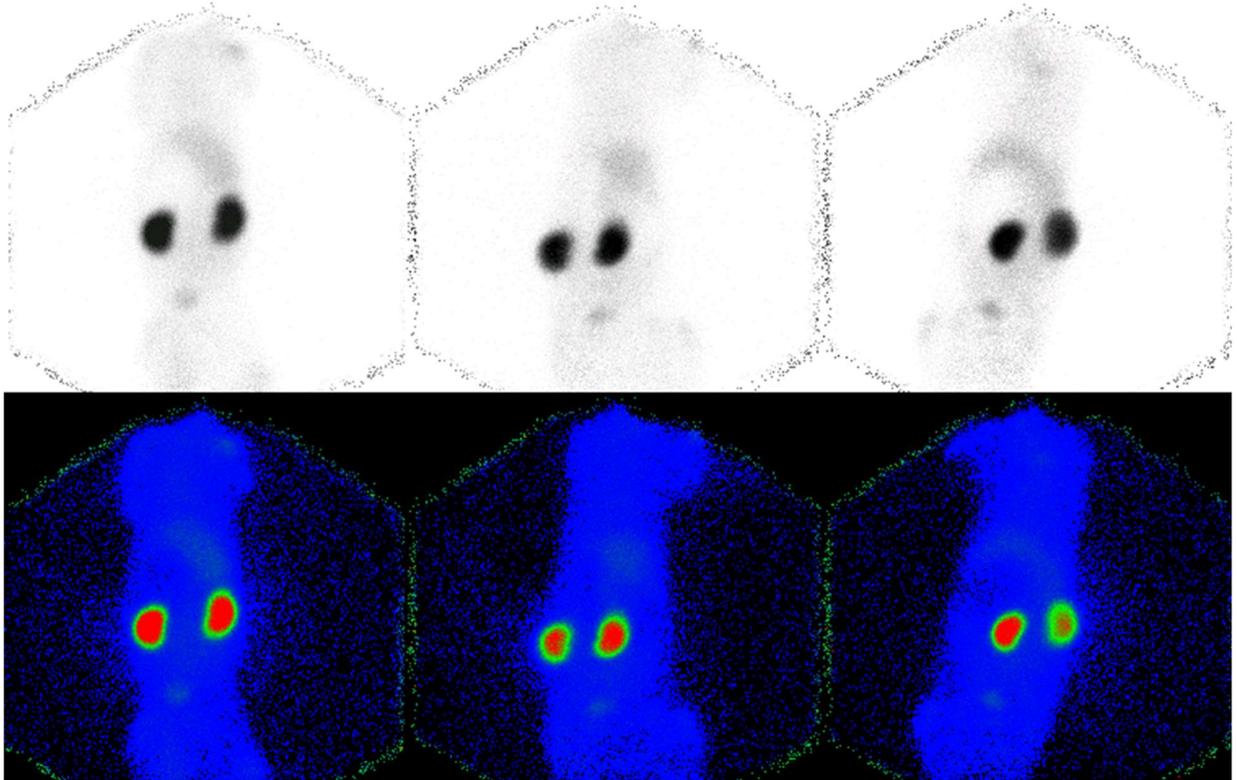
Foram também realizadas uma imagem estática na projeção posterior com duração de 60 segundos para o cálculo da função renal relativa e absoluta e outra imagem da dose padrão colocada dentro de frasco de vidro, encaixado em um *phantom* de acrílico com dimensões 15 cm x 10 cm x 10 cm.

Figura 11 – *Phantom* utilizado para dose padrão da cintilografia renal estática



Frasco de vidro, contendo dose padrão de ^{99m}Tc -DMSA inserido em *phantom* de acrílico, com dimensões 15 cm x 10 cm x 10 cm, para cálculo da função renal.
Fonte: Próprio autor.

Figura 12 - Imagens resultantes de um estudo cintilográfico renal estático



Série de imagens nas projeções dorsal, oblíqua dorsal direita e oblíqua dorsal esquerda. As imagens acima e abaixo diferem somente pela escala de cores selecionadas para visualização. O equipamento possibilita a visualização em diversas escalas de cores.

Fonte: Próprio autor.

4.5 Controle de qualidade

Na medicina nuclear, é imprescindível realizar periodicamente um conjunto de testes de segurança e desempenho, a fim de avaliar se o instrumento de medição da radiação ou equipamento de diagnóstico está atendendo aos requisitos das resoluções da CNEN e das demais normas nacionais e internacionais e aos valores de referência estabelecidos durante os testes de aceitação.

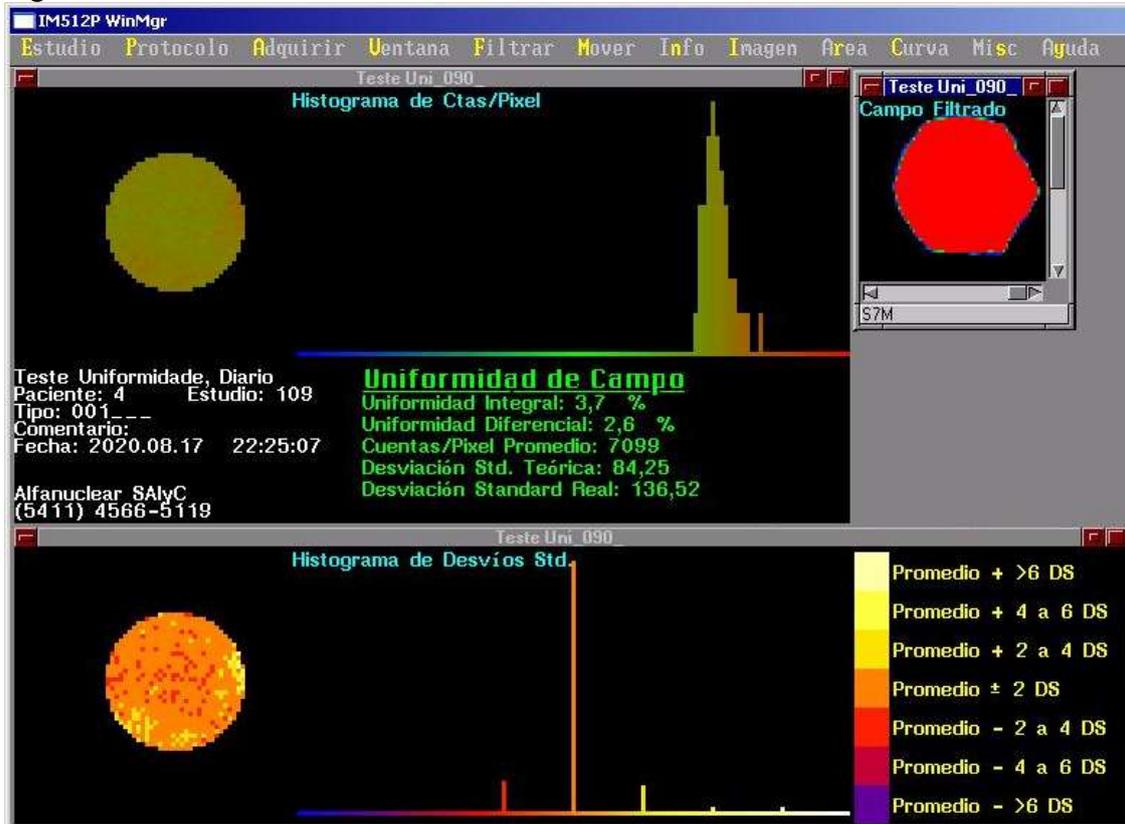
Os procedimentos estabelecidos para a realização dos testes de aceitação e de controle de qualidade dos instrumentos de medição de radiação e equipamentos de diagnóstico estão descritos

detalhadamente no Plano de Proteção Radiológica, incluindo os valores de referência indicados pelo fabricante ou os obtidos durante a realização dos testes de aceitação (CNEN, 2013).

4.5.1 Controles de qualidade da gama-câmara

O primeiro teste a ser realizado é a Uniformidade Intrínseca ou Extrínseca, de campo integral e diferencial para baixa densidade de contagem, com periodicidade diária e tem como objetivo testar a resposta da câmara cintilográfica para fluxo espacialmente uniforme de fótons incidentes sobre o campo de visão, usando janela simétrica de energia centralizada sobre o fotopico para baixas densidades de contagens. Para realização desse teste é necessário providenciar uma fonte pontual de ^{99m}Tc de 100 microCurie, retirar o colimador e adquirir imagem até chegar a 10.000 contagens. A análise desse teste é realizada através do software e, se os valores não estiverem dentro dos limites esperados é necessário realizar o Mapa de Correção. Esse teste foi realizado em todos os dias do projeto e a planilha com os registros está no Apêndice C.

Figura 13 – Resultados do Teste de Uniformidade



Valores resultantes do teste de uniformidade.

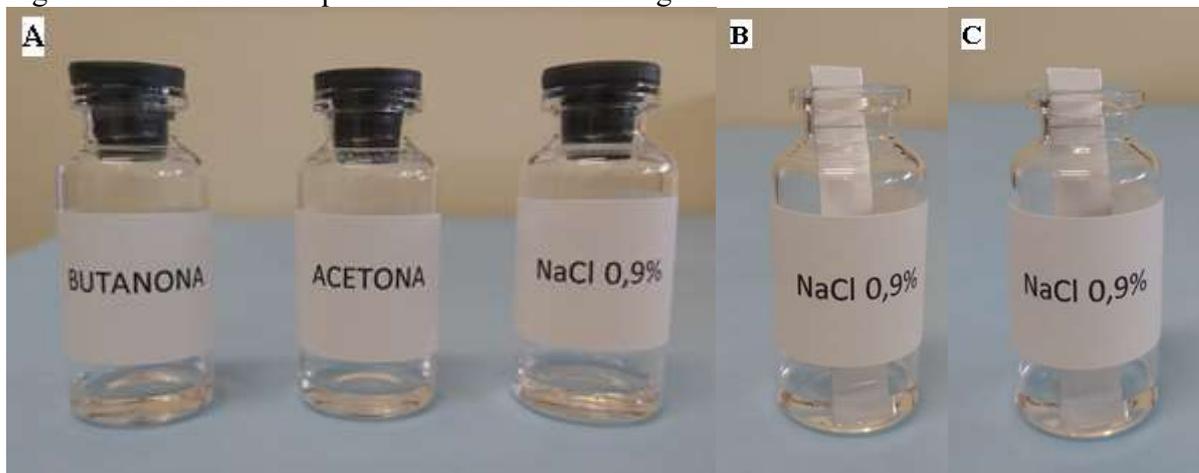
Fonte: Próprio autor.

O segundo teste é a Resolução e Linearidade Espacial Intrínsecas, com periodicidade semestral e tem como objetivo testar a resolução espacial intrínseca da câmara cintilográfica através da largura à meia-altura (FWHM) e sua linearidade. Para realização desse teste é necessário providenciar uma fonte pontual de ^{99m}Tc de 1 miliCurie, retirar o colimador, posicionar essa fonte a 1,5 m do detector, colocar o *phantom* de barras composto por quatro conjuntos de barras com espessuras diferentes, em cima do detector e adquirir uma imagem estática. A análise desse teste é realizada de maneira visual, determinando padrões de barras.

4.5.2 Controles de qualidade dos radiofármacos

Para assegurar a eficiência da marcação dos radiofármacos é necessário fazer dois testes, o primeiro é a Análise Cromatográfica, que avalia a pureza radioquímica e é realizado pingando uma gota do material já marcado e após ter transcorrido o tempo de incubação da complexação, em uma placa de papel, colocar em frasco de vidro contendo solução, esperar o solvente migrar até a outra extremidade do papel e fazer os cálculos conforme as fórmulas e especificações definidas na bula pelo fabricante (Grupo RPH, 2020).

Figura 14 – Controle de qualidade Análise Cromatográfica

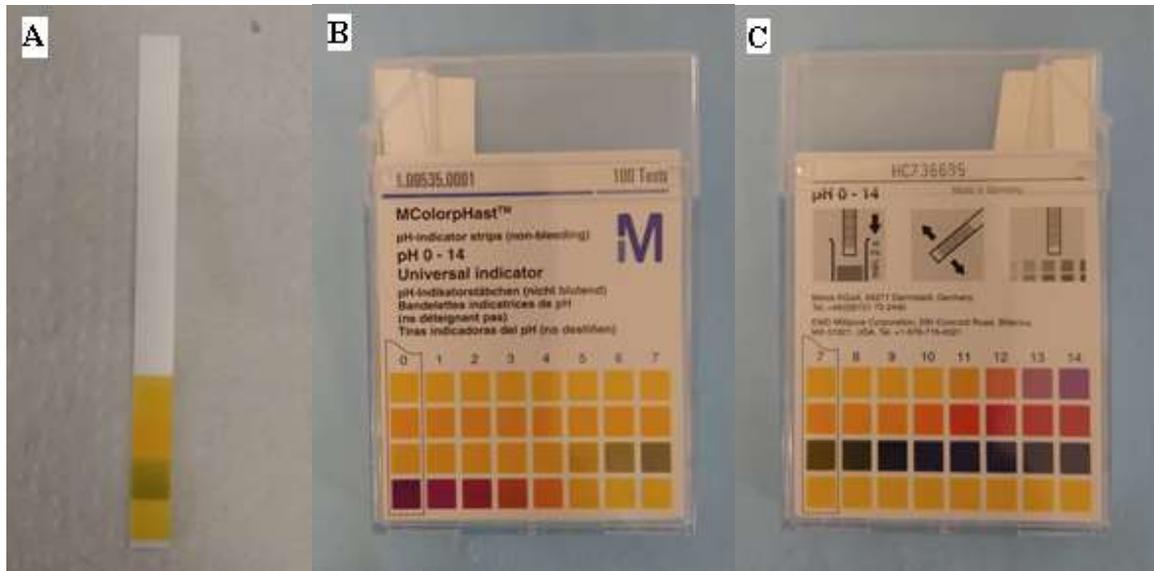


A: Frascos de vidro com os solventes butanona, acetona e NaCl 0,9%, recomendados pelo fabricante para a cromatografia dos radiofármacos ^{99m}Tc -DTPA e ^{99m}Tc -DMSA. B: Frasco contendo solução salina (NaCl 0,9%) e placa de papel com a gota do radiofármaco. C: Migração completa do solvente até a linha superior da placa de papel.

Fonte: Próprio autor.

O segundo é a análise do pH. Para realizá-lo é preciso aplicar uma amostra do radiofármaco sobre o papel indicador da fita de pH, aguardar alguns segundos e comparar a cor adquirida pela fita com os parâmetros constantes na caixa desta, a qual contém faixas de cores e os correspondentes valores de pH. Cada radiofármaco precisa estar na faixa de pH determinada pelo fabricante (Grupo RPH, 2020).

Figura 15 – Controle de qualidade Análise do pH



A: Papel indicador do pH já com a amostra do radiofármaco aplicada. B e C: Frente e verso da embalagem do fabricante contendo a faixa de cores e valores de pH.
Fonte: Próprio autor.

4.6 Análise e processamento das imagens

As imagens foram adquiridas, armazenadas e processadas através do software Alfanuclear IM512P versão 2.0 já devidamente acoplado à gama-câmara da marca Ohio Nuclear, modelo Sigma 410.

O processamento do exame de cintilografia renal dinâmica foi realizado de duas formas: semiautomático e manual.

4.6.1 Processamento semiautomático do exame de cintilografia renal dinâmica

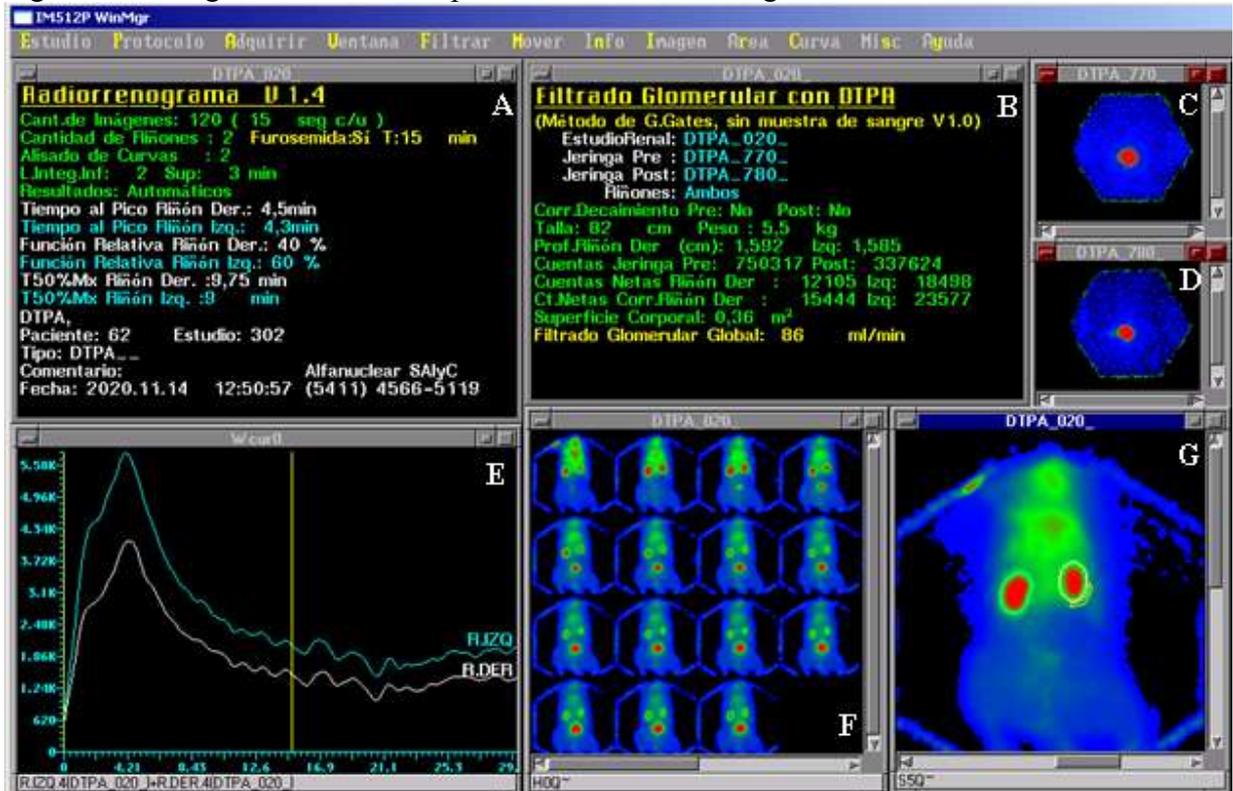
Para geração dos renogramas, que são os gráficos da curva de atividade tempo para cada rim, foi utilizada metodologia semiautomática (software da Alfanuclear) a partir das imagens brutas obtidas na gama-câmara. Inicialmente uma região de interesse (region of interest - ROI)

foi delimitada manualmente, com o auxílio de um mouse, ao redor de cada rim e outra imediatamente abaixo do rim direito para determinar radiação de fundo, (background - BG) sendo essa correção sugerida por Taylor e colaboradores (1997). Logo em seguida, as informações de peso e altura do paciente foram preenchidas e ROIs foram desenhados nas imagens estáticas da seringa cheia e seringa vazia para estabelecer a dose efetiva a partir da subtração das mesmas determinando a TFG segundo o Método de Gates (GATES, 1982; GATES, 1983).

Esse processamento foi realizado sobre o estudo dinâmico (Figura 12) de forma a obter os gráficos da variação das taxas de contagens radioativas em função do tempo de aquisição, sendo este resultante da resposta dos rins à passagem do radiofármaco. Este é um importante instrumento de avaliação da função renal.

Nos renogramas podem ser identificadas duas fases: a primeira representando a chegada do radiofármaco à vasculatura do rim (perfusão) e a segunda refletindo a perda do radiofármaco através da excreção dos rins para a bexiga. Além da geração das curvas o processamento semiautomático traz diversas informações quantitativas como profundidade renal, superfície corporal, tempo de pico, tempo meio máximo, tempo do diurético e função relativa de cada rim.

Figura 16 – Imagens resultantes do processamento da cintilografia renal dinâmica



A: Resultados quantitativos do exame dinâmico. B: Resultados da taxa de filtração glomerular. C: Imagem da seringa cheia. D: Imagem da seringa vazia. E: Renograma com a curva de cada rim, (esquerdo na cor azul e direito na cor branca) e linha amarela vertical indicando tempo de administração do diurético. F: Frames do estudo dinâmico. G: Imagem ampliada de um frame mostrando os ROIs em ambos os rins (esquerdo na cor azul e direito na cor branca) e o BG imediatamente abaixo do rim direito (cor amarela).
Fonte: Próprio autor.

4.6.2 Processamento manual do exame de cintilografia renal dinâmica

Para determinar a TFG, segundo o Método de Gates modificado por Twardock, *et al.* (1991) e por Uribe, *et al.* (1992), para uso em gatos, é necessário desenhar manualmente os ROIs, com o auxílio de um mouse, ao redor de cada rim e outras duas imediatamente abaixo de cada rim para determinar o BG, do 1º ao 3º minuto do exame. Posteriormente a isso, aplicar a seguinte fórmula:

$$\text{net kidney count} = (\text{kidney ROI count} - \text{kidney background ROI count}) \times \frac{\text{pixels in kidney ROI}}{\text{pixels in background ROI}}$$

Posteriormente, foi desenhado ROIs nas imagens estáticas da seringa cheia e seringa vazia e aplicada uma segunda fórmula para determinar a porcentagem de dose absorvida em cada rim:

$$\% \text{ dose in the kidney} = \frac{\text{net kidney count}}{(\text{predose count} - \text{postdose count})} \times 100$$

A partir da porcentagem de dose em cada rim, ao somar os valores foi obtido a porcentagem de dose global e então foi necessário aplicar regressão linear que foi determinada a partir da depuração de inulina por 24 horas e obteve $r=0,81$:

$$\text{GFR (ml/min/kg)} = 0.284 (\text{percentage dose}) - 0.164$$

Ou da depuração da creatinina por 24 horas e obteve $r=0,77$:

$$\text{GFR (ml/min/kg)} = 0.174 (\text{percentage dose}) - 0.127$$

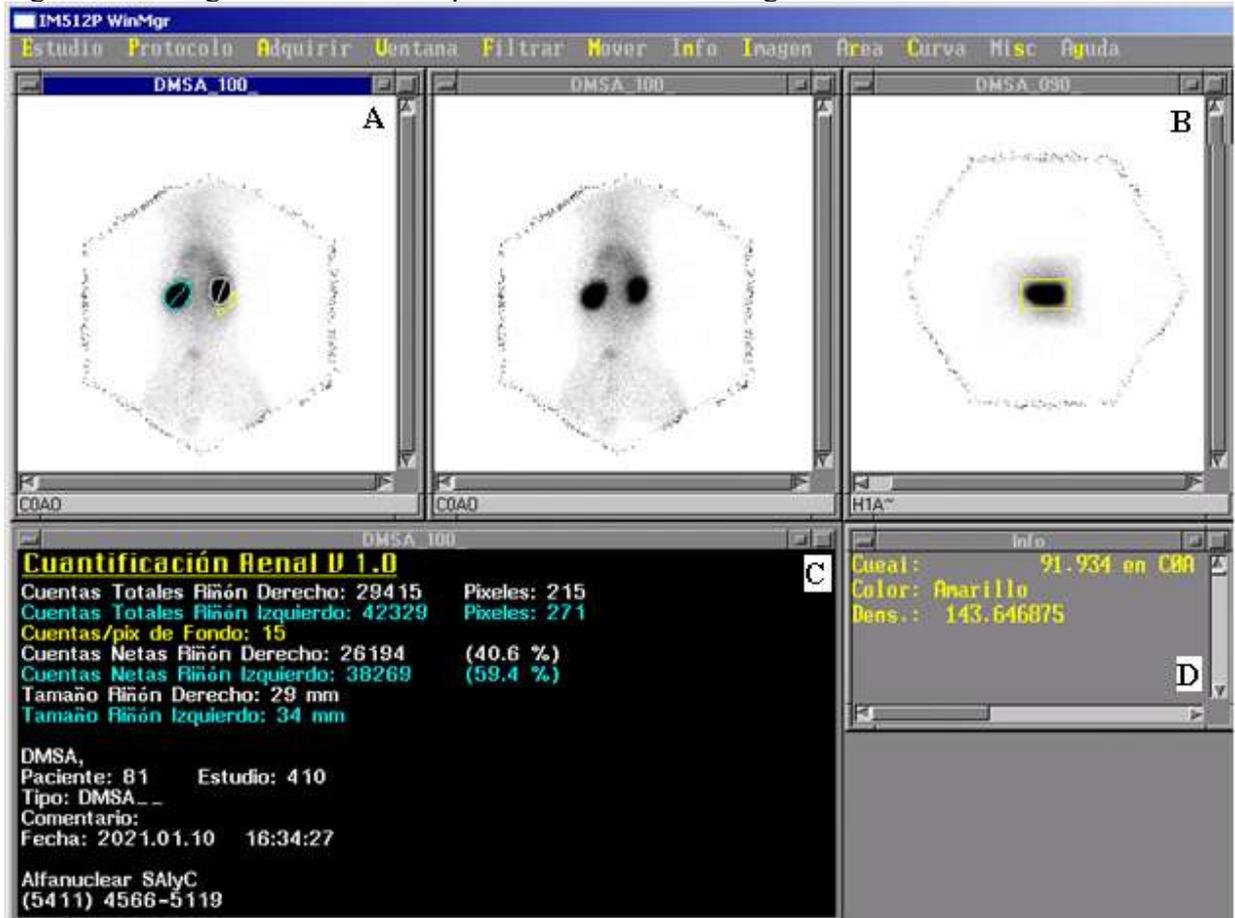
Obtendo então, de maneira manual os valores para TFG por ml/min/kg em gatos.

4.6.3 Processamento do exame de cintilografia renal estática

Para o processamento da quantificação renal no estudo estático, através do software da Alfanuclear, ROIs foram delimitados manualmente, com o auxílio de um mouse, ao redor de cada rim e outra imediatamente abaixo do rim direito para determinar o BG. Outro ROI também foi

desenhado na imagem da dose padrão que estava dentro do *phantom* de acrílico e posteriormente as informações do paciente foram preenchidas no programa DMSA FileMaker Pro Trial 6.0 versão 1 © 1984-2002, para quantificação da função renal relativa e absoluta de cada rim.

Figura 17 – Imagens resultantes do processamento da cintilografia renal estática



A: ROIs nas regiões de interesse, rim esquerdo (cor azul), rim direito (cor branca), BG (cor amarela). B: ROI na contagem da dose padrão (retângulo amarelo). C: Resultados quantitativos dos ROIs nos rins e no BG. D: Resultados quantitativos dos ROI na contagem da dose padrão.

Fonte: Próprio autor

Figura 18 – Tela inicial do programa DMSA FileMaker Pro Trial

Interface do programa utilizado para cálculo das funções renais relativa e absoluta da cintilografia renal estática, onde é possível preencher com os dados do paciente.
Fonte: Próprio autor.

O processamento dos exames foi feito sempre pelo mesmo operador e para reduzir possíveis erros, este operador desconhecia a qual grupo pertencia cada animal no momento da

avaliação. O procedimento foi repetido três vezes, pelo mesmo operador, com intervalo de uma semana, sendo os resultados definidos pela média entre as três análises.

Após o processamento das imagens os exames foram laudados por um médico doutor especialista em Medicina Nuclear.

4.7 Manejo pós-experimento

Após o término dos exames, os gatos foram mantidos isolados por doze horas nos mesmos alojamentos do HCV, com ração comercial tipo premium, com quantidade regulada pelo peso vivo de cada animal, seguindo as orientações do fabricante e água fornecida *ad libitum*, além de caixa sanitária com granulado higiênico. Este tempo foi necessário para o decaimento do material radioativo, que é eliminado por meio da urina. De maneira a atender à legislação nacional em termos de radioproteção, a taxa de dose medida a dois metros, deveria ser inferior a 30 micro Sv/h, detectada através de contador Geiger-Muller. Após este período, os animais tiveram alta.

Figura 19 – Alojamentos do gatil do Hospital de Clínicas Veterinárias



Gaiolas onde os felinos ficaram internados durante o isolamento. Nota-se presença de placa indicativa de área controlada.

Fonte: Próprio autor.

4.8 Tratamento dos resíduos químicos e biológicos

Os rejeitos radioativos (urina e fezes) dos animais foram eliminados no sistema de coleta do lixo urbano (rejeitos sólidos) ou na rede de esgotos (rejeitos líquidos) somente quando as atividades específicas estavam inferiores aos limites para descarte determinados em norma específica da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN).

O material contaminado, também após decaimento radioativo, foi descartado por meio de serviço especializado de coleta e descarte de resíduos. Os perfurocortantes foram acondicionados

em caixas Descarpack[®] rígidas (que não permitam rupturas) até que atingissem 2/3 da capacidade. As caixas foram semanalmente recolhidas pela Comissão de Saúde e Ambiente de Trabalho da Unidade.

Os resíduos químicos gerados foram separados, rotulados e encaminhados para o Centro de Gestão e Tratamento de Resíduos Químicos (CGTRQ) da UFRGS para os devidos procedimentos de reciclagem e/ou descarte de material químico.

Após a saída de cada paciente, a gaiola foi desinfetada com solução de hipoclorito, enxaguando somente após 10 minutos (CAVENEY *et al.*, 2012).

4.9 Castração dos animais do grupo controle

Para estimular a participação no projeto e conseqüente realização do exame cintilográfico sob sedação nos animais hígidos, foi ofertado aos tutores, em contrapartida, a castração a baixo custo. Então, após o período de isolamento de 24 horas, os animais do grupo controle foram encaminhados à cirurgia de ovariosalpingohisterectomia (OSH) ou orquiectomia.

No dia do procedimento cirúrgico, os animais foram anestesiados utilizando como medicação pré-anestésica morfina 1% na dose de 0,2 mg/kg pela via intramuscular (IM). Foi realizada, então, a indução com propofol 1% na dose necessária para permitir a intubação orotraqueal (aproximadamente 4 mg/kg) pela via IV, e a manutenção anestésica foi realizada com isoflurano na dose necessária para manter os animais em plano anestésico adequado para cirurgia (estágio II, planos 2° e/ou 3° pelos conceitos estabelecidos por Guedel). Nos machos foi realizado bloqueio intratesticular com lidocaína 2%, com dose total de 2 mg/kg distribuída em partes iguais em cada testículo. Nas fêmeas foi realizado bloqueio intraperitoneal prévio à OSH com bupivacaina 0,5% na dose total de 3 mg/kg. Todos os animais foram operados por cirurgião experiente, segundo a técnica descrita por Fossum (2015), no Bloco Cirúrgico do Hospital de Clínicas Veterinárias.

No pós-operatório imediato, foi administrado meloxicam 0,2% na dose de 0,05 mg/kg pela via IV, tramadol na dose de 2,5mg/kg pela via SC e, adicionalmente nas fêmeas, dipirona 50% na dose de 25 mg/kg via IV. Após término do procedimento, os animais foram avaliados por Médico Veterinário e quando indicado, receberam alta. As orientações pós-operatórias consistiram em: limpeza da ferida cirúrgica com solução salina isotônica diariamente e uso de colar elisabetano ou roupa cirúrgica, mantendo as medicações, meloxicam a cada 24 horas por mais dois dias e dipirona a cada 12 horas por mais 3 dias. As fêmeas retornaram em sete dias para retirada dos pontos.

4.10 Análise dos dados

4.10.1 Classificação dos grupos

Inicialmente foi realizada inspeção visual dos dados com o objetivo de garantir a correta classificação dos grupos, e então surgiu a necessidade de realocar alguns pacientes e criar um terceiro grupo, devido ao expressivo número de animais com alterações nos exames de imagem, porém sem a dosagem da creatinina estar igual ou superior aos limites estabelecidos pela classificação da IRIS, ou seja esses animais ainda estariam no estágio 1 da doença renal crônica. Os grupos foram então agregados da seguinte maneira:

Grupo I - Saudáveis: animais saudáveis sem qualquer alteração de imagem, nos exames de radiografia e ultrassonografia abdominais e exame bioquímico de creatinina sérica inferior a 1,6 mg/dL;

Grupo II – Alteração de Imagem: animais nos quais foi possível identificar alterações renais nos exames de imagem, radiografia e ultrassonografia abdominais, porém com exame bioquímico de creatinina inferior a 1,6 mg/dL (estágio 1 da IRIS).

Grupo III – Creatinina sérica acima de 1,6 mg/dL: animais com exame bioquímicos de creatinina iguais ou superiores a 1,6 mg/dL com ou sem alterações renais nos exames de imagem, radiografia e/ou ultrassonografia abdominais associadas (estágio 2 da IRIS).

4.10.2 Análise estatística

Os dados foram tabulados em planilha de dados no programa *Microsoft Office Excel* e posteriormente exportados para o software *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versão 23.0 para *Windows* para realização de análise estatística.

Variáveis categóricas foram descritas por frequências e percentuais. Variáveis quantitativas que tinham distribuição simétrica foram descritas pela média e o desvio padrão e as com distribuição assimétrica pela mediana e valores mínimo e máximo.

Para testar a suposição de normalidade dos dados, necessária aos testes de comparação dos grupos, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk ($p > 0,05$).

Após teste de normalidade positivo, as médias dos grupos foram comparadas utilizando análise de variância (ANOVA) para amostras independentes e, quando necessário, realizado teste post-hoc Tukey para determinar quais grupos apresentaram diferença significativa. Para todos os testes estatísticos foi considerado um nível de significância de 5%.

Para avaliar a relação entre algumas variáveis quantitativas relevantes ao trabalho, foi apresentada a correlação de Pearson (r) que foi considerada moderada quando $r > 0,5$, forte quando $r > 0,7$ e muito forte quando $r > 0,9$.

Para analisar e definir os pontos de corte da TFG, foram utilizadas a curva ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) com o índice de Youden e o teste de Kolmogorov-Smirnov (KS). A curva ROC indica a sensibilidade e especificidade de cada ponto de corte, necessitando avaliação de pessoa especializada no tema de estudo para que sejam definidos pontos de corte que considerem a melhor parcimônia entre sensibilidade e especificidade. O índice de Youden é usado em conjunto com a análise da ROC, que é definido para todos os pontos de uma curva

ROC, e o valor máximo do índice pode ser usado como critério para selecionar o ponto de corte ideal quando o teste diagnóstico fornece resultado numérico em vez de dicotômico. A estatística KS apoia a construção dos pontos de corte, pois indica qual faixa de valor da variável TFG que possui a maior capacidade de separação entre pacientes doentes e saudáveis, conforme a definição do que são esses desfechos.

5 RESULTADOS

Foram realizados todos os exames em 45 animais, dos quais um foi o piloto para definir os parâmetros técnicos tanto da aquisição das imagens cintilográficas, quanto do protocolo anestésico. Esse animal foi excluído das análises por não ter os exames de ultrassonografia e radiografia abdominais.

Os resultados foram divididos em:

- Resultados da cintilografia renal dinâmica com ^{99m}Tc -DTPA.
- Resultados da cintilografia renal estática com ^{99m}Tc -DMSA.
- Modelos de Curva ROC e KS para estabelecer relações entre sensibilidade e especificidade da TFG na cintilografia renal dinâmica.
- Relato de caso - Renal scintigraphy as an early and efficient method for detecting loss of renal function in a cat O animal relatado nesse artigo também não foi incluído na análise geral.

Foram incluídos nas análises 43 animais, sendo 25 fêmeas (58,1%) e 18 machos (41,9%), com peso médio de 3,77 kg ($\pm 1,13$ kg), altura 67,16 cm ($\pm 7,41$ cm), superfície corporal 0,26 m² ($\pm 0,04$ m²), PAS 133,26 mmHg ($\pm 21,68$ mmHg), ECC 5,02 ($\pm 0,77$) e EMM 2,79 ($\pm 0,46$) estando distribuídos nos grupos da seguinte maneira:

Grupo I - Saudáveis: 14 animais (32,6%)

Grupo II – Alteração de Imagem: 19 animais (44,2%)

Grupo III – Creatinina sérica acima de 1,6 mg/dL: 10 animais (23,3%)

A tabela 1 abaixo demonstra as frequências das variáveis sexo e idade nos grupos. As categorias de idade foram divididas conforme recomendações do AAHA/AAFP Feline Life Stage Guidelines (2021).

Tabela 1 – Frequências de animais incluídos no estudo, conforme o sexo e a idade, dentro dos grupos: saudável (grupo I), com alteração de imagem (II) e com creatinina sérica acima de 1,6 (III)

| | | Grupo | | | | | |
|-------|-------------------|----------|-------|---------------------|-------|-------------------------|-------|
| | | Saudável | | Alteração de Imagem | | Creatinina acima de 1,6 | |
| | | N | % | N | % | N | % |
| Sexo | Fêmea | 11 | 78,6% | 10 | 52,6% | 4 | 40,0% |
| | Macho | 3 | 21,4% | 9 | 47,4% | 6 | 60,0% |
| Idade | Até 1 ano | 5 | 35,7% | 1 | 5,3% | 0 | 0,0% |
| | Entre 1 e 6 anos | 8 | 57,1% | 13 | 68,4% | 3 | 30,0% |
| | Entre 7 e 10 anos | 0 | 0,0% | 4 | 21,1% | 4 | 40,0% |
| | Acima de 10 anos | 1 | 7,1% | 1 | 5,3% | 3 | 30,0% |

N: número de animais. %: porcentagem.

Fonte: Próprio autor.

5.1 Cintilografia renal dinâmica com $^{99m}\text{Tc-DTPA}$

Os parâmetros avaliados na cintilografia renal dinâmica incluíram: função renal relativa, tempo de pico (T máximo), tempo meio máximo (T50%), TFG e refluxo vesico ureteral.

A função renal relativa, é descrita em porcentagem e revela quanto cada rim proporcionalmente funciona sendo a soma de ambos sempre 100%. No grupo saudável as médias da função relativa ficaram 46,36% ($\pm 5,59\%$) à direita e 53,64% ($\pm 5,59\%$) à esquerda, no grupo com alterações de imagem 51,89% ($\pm 11,50\%$) à direita e 48,11% ($\pm 11,50\%$) à esquerda e no grupo com creatinina sérica acima de 1,6 mg/dL 50,30% ($\pm 12,47\%$) à direita e 49,70% ($\pm 12,47\%$) à esquerda. Não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, $p = 0,317$ em ambos os lados.

O tempo de pico (T máximo), é apresentado em minutos e mostra o tempo em que a radioatividade atingiu seu acúmulo máximo em cada rim. No grupo saudável a média ficou em 2,85 min ($\pm 1,05$ min) no rim direito e 2,83 min ($\pm 0,80$) no rim esquerdo, no grupo com alterações

de imagem 3,77 min ($\pm 1,19$ min) no rim direito e 4,24 min ($\pm 2,19$ min) no rim esquerdo e no grupo com creatinina acima de 1,6 mg/dL 5,38 min ($\pm 3,66$ min) no rim direito e 5,01 min ($\pm 2,40$ min) no rim esquerdo.

Houve diferença estatisticamente significativa para ambos os rins, $p=0,015$ no rim direito e $p=0,030$ no rim esquerdo, ao realizar o teste post-hoc de Tukey, verificou-se que há diferença entre as médias entre os grupos saudável e creatinina sérica acima de 1,6, indicando que animais saudáveis possuem tempo de pico médio menor do que animais com a creatinina sérica acima de 1,6 mg/dL, conforme tabela de grupos homogêneos. Através do Tukey verificou-se adicionalmente, que o grupo de animais que apresentou alteração de imagem não se diferenciou dos animais saudáveis ou dos animais doentes, para ambos os rins.

O tempo necessário para a atividade renal ser reduzida à metade, denominada tempo meio máximo (T50%), também é apresentada no renograma em minutos. No grupo saudável a média ficou em 10,53 min ($\pm 5,36$ min) no rim direito e 10,34 min ($\pm 5,25$) no rim esquerdo, o grupo com alterações de imagem 13,84 min ($\pm 4,53$ min) no rim direito e 13,51 min ($\pm 5,35$ min) no rim esquerdo e no grupo com creatinina acima de 1,6 mg/dL 14,09 min ($\pm 7,14$ min) no rim direito e 13,43 min ($\pm 7,17$ min) no rim esquerdo. Não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, $p=0,176$ no rim direito e $p=0,279$ no rim esquerdo.

Tabela 2 – Distribuição dos parâmetros função relativa, tempo de pico e tempo meio máximo dos animais incluídos no estudo, dentro dos grupos: saudável (grupo I), com alteração de imagem (II) e com creatinina sérica acima de 1,6 (III). Os dados estão expressos em média, desvio padrão e valores mínimo e máximo

| | | N | Média | Desvio Padrão | Mínimo | Máximo | P-valor |
|---------------------------------|-------------------------|----|--------|------------------|--------|--------|---------|
| Função Relativa Rim Direito | Saudável | 14 | 46,36% | 5,59% | 38% | 55% | 0,317 |
| | Alteração de Imagem | 18 | 51,89% | 11,50% | 23% | 72% | |
| | Creatinina acima de 1,6 | 10 | 50,30% | 12,47% | 32% | 74% | |
| Função Relativa Rim Esquerdo | Saudável | 14 | 53,64% | 5,59% | 45% | 62% | 0,317 |
| | Alteração de Imagem | 18 | 48,11% | 11,50% | 28% | 77% | |
| | Creatinina acima de 1,6 | 10 | 49,70% | 12,47% | 26% | 68% | |
| T máximo Rim Direito | Saudável | 14 | 2,85 | 1,05 | 1,50 | 5,00 | 0,015* |
| | Alteração de Imagem | 19 | 3,77 | 1,19 | 1,80 | 6,50 | |
| | Creatinina acima de 1,6 | 10 | 5,38 | 3,66 | 1,50 | 14,80 | |
| T máximo Rim Esquerdo | Saudável | 13 | 2,83 | 0,80 | 1,80 | 4,30 | 0,030* |
| | Alteração de Imagem | 19 | 4,24 | 2,19 | 2,00 | 10,80 | |
| | Creatinina acima de 1,6 | 10 | 5,01 | 2,40 | 1,80 | 10,00 | |
| T50% Rim Direito | Saudável | 14 | 10,53 | 5,36 | 5,25 | 18,80 | 0,176 |
| | Alteração de Imagem | 19 | 13,84 | 4,53 | 7,00 | 24,80 | |
| | Creatinina acima de 1,6 | 10 | 14,09 | 7,14 | 6,00 | 30,00 | |
| T50% Rim Esquerdo | Saudável | 13 | 10,34 | 5,25 | 5,00 | 18,30 | 0,279 |
| | Alteração de Imagem | 19 | 13,51 | 5,35 | 5,75 | 24,80 | |
| | Creatinina acima de 1,6 | 10 | 13,43 | 7,17 | 4,75 | 27,00 | |

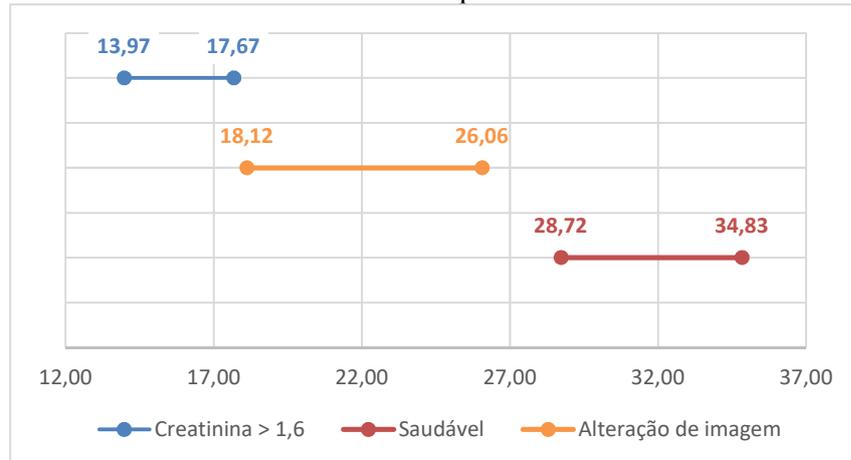
N: número de animais. T máximo: Tempo de pico. T50%: Tempo meio máximo. *Significância estatística considerada de $p \leq 0.050$. Teste ANOVA.

Fonte: Próprio autor.

A TFG foi determinada por duas metodologias distintas, na primeira com o processamento semiautomático, foram encontrados valores de média no grupo saudável 31,9 mL/min/kg ($\pm 6,10$ mL/min/kg), no grupo com alterações de imagem 21,81 mL/min/kg ($\pm 9,17$ mL/min/kg) e no grupo com creatinina sérica acima de 1,6 mg/dL 15,59 mL/min/kg ($\pm 3,15$ mL/min/kg). Houve diferença estatisticamente significativa, $p < 0,05$ e ao realizar teste post-hoc de Tukey, verificou-

se que o grupo saudável se diferencia tanto do grupo com alteração de imagem quanto do grupo com a creatinina sérica acima de 1,6 mg/dL, porém não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com, alteração de imagem e creatinina sérica acima de 1,6 mg/dL. O gráfico abaixo expressa os intervalos de confiança de cada grupo e demonstra a proximidade dos valores entre os grupos II e III.

Gráfico 1 – Resultados da TFG no processamento semiautomático

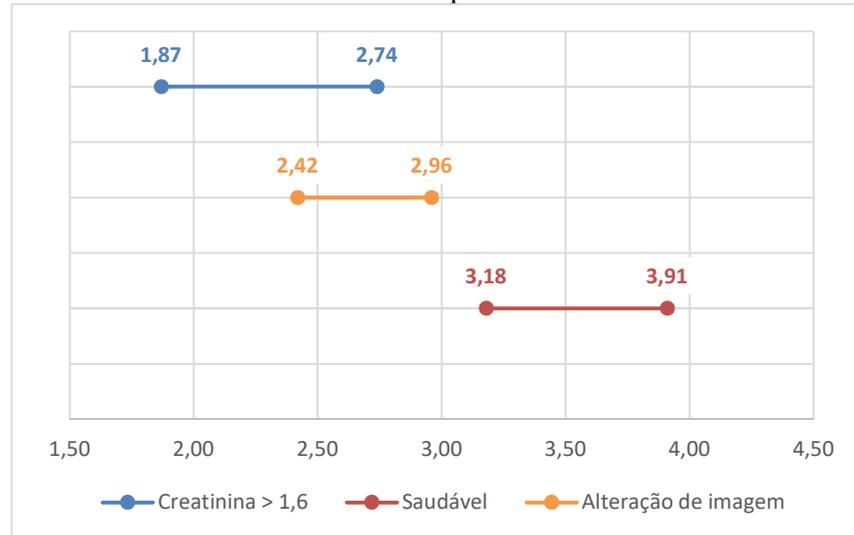


Intervalos de confiança dos grupos: saudável (grupo I), com alteração de imagem (II) e com creatinina acima de 1,6 (III) com os resultados dos valores de TGF através do processamento semiautomático.

Fonte: Próprio autor.

Na segunda metodologia de avaliação da TFG, com processamento manual, o valor médio no grupo saudável foi 3,51 mL/min/kg ($\pm 0,73$ mL/min/kg), no grupo com alterações de imagem 2,69 mL/min/kg ($\pm 0,63$ mL/min/kg) e no grupo com creatinina sérica acima de 1,6 mg/dL 2,31 mL/min/kg ($\pm 0,76$ mL/min/kg). Tanto a ANOVA, quanto o post-hoc Tukey demonstraram cenário semelhante ao anterior, $p < 0,05$, e diferença entre o grupo saudável e os outros dois, porém sem diferença estatisticamente significativa entre os animais com alteração de imagem e creatinina sérica acima de 1,6 mg/dL.

Gráfico 2 – Resultados da TGF no processamento manual



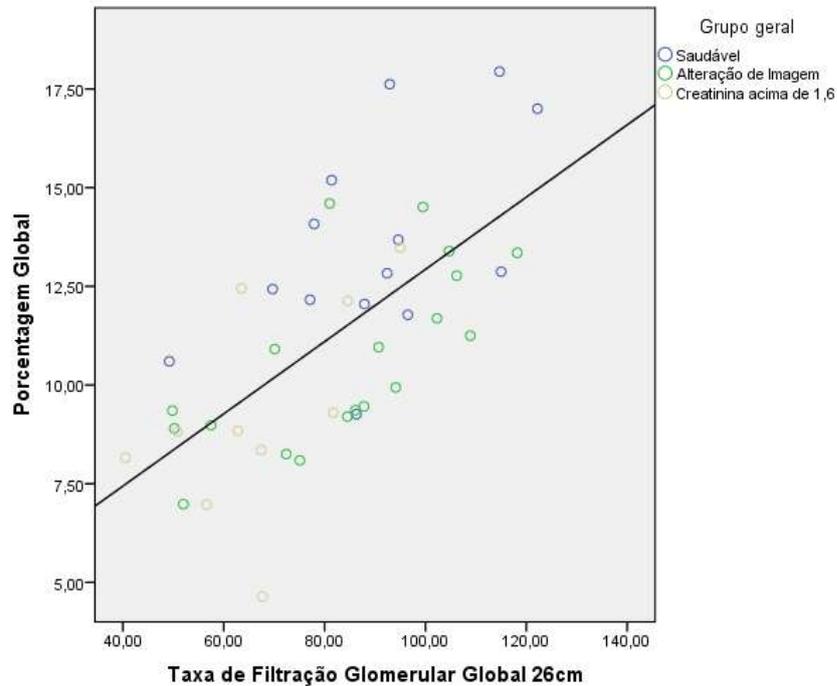
Intervalos de confiança dos grupos: saudável (grupo I), com alteração de imagem (II) e com creatinina sérica acima de 1,6 (III) com os resultados dos valores de TGF através do processamento manual.

Fonte: Próprio autor.

Para poder estimar os valores da TFG através do processamento manual, foi necessário calcular a dose individualmente de cada rim, somá-las para termos o valor global e então aplicar as fórmulas das regressões. Os valores globais da TFG foram 13,53 mL/min/kg ($\pm 2,59$ mL/min/kg) entre os saudáveis, no grupo com alterações de imagem 10,62 mL/min/kg ($\pm 2,24$ mL/min/kg) e no grupo com creatinina sérica acima de 1,6 mg/dL 9,31 mL/min/kg ($\pm 2,69$ mL/min/kg). Confirmou-se o padrão observado na metodologia semiautomática dos grupos II e III diferirem estatisticamente dos animais saudáveis, $p < 0,05$, porém não há diferença estatisticamente significativa no teste post-hoc de Tukey.

Para comparar as duas metodologias de análises da TFG, calculou-se a correlação entre a porcentagem global (soma dos valores do rim direito e esquerdo) e a TFG global informada pelo renograma, conforme segue:

Gráfico 3 – Correlação entre a TFG nas duas metodologias



Correlação de Pearson ($r=0,652$) entre os valores da TFG através das duas metodologias de processamento: semiautomático e manual. Os pontos indicam os pacientes e as cores os grupos: saudável (grupo I), com alteração de imagem (II) e com creatinina sérica acima de 1,6 (III).

Fonte: Próprio autor.

O valor da correlação foi moderado, $r= 0,652$, indicando que as duas variáveis aumentam de forma diretamente proporcional, mas não de forma perfeita. Em termos práticos 65% dos resultados estariam semelhantes nas duas formas de expressar os dados.

O último parâmetro avaliado pelo renograma foi a presença de refluxo vesico-ureteral (RVU) e ele esteve presente em 37 dos 43 animais avaliados, correspondendo a 86% dos casos, estando presente em 13 animais do grupo saudável, 17 animais do grupo com alteração de imagem e 7 animais no grupo com creatinina sérica acima de 1,6 mg/dL.

Tabela 3 – Frequências de animais incluídos no estudo, com refluxo vesico-ureteral, dentro dos grupos: saudável (grupo I), com alteração de imagem (II) e com creatinina sérica acima de 1,6 mg/dL (III)

| Refluxo vesico-ureteral | | | | | |
|--------------------------------|-----|----------|---------------------|-------------------------|-------|
| | | Grupo | | | Total |
| | | Saudável | Alteração de Imagem | Creatinina acima de 1,6 | |
| Refluxo vesico-ureteral | Não | 1 | 2 | 3 | 6 |
| | Sim | 13 | 17 | 7 | 37 |
| Total | | 14 | 19 | 10 | 43 |

Fonte: Próprio autor.

Nos laudos de cintilografia renal dinâmica foi descrito assimetria funcional, assimetria de tamanho renal, déficit funcional leve e/ou moderado, redução da atividade ou concentração em loja renal, muito baixa concentração do radiofármaco, retardo no tempo de atividade máxima nos rins, estase transitória, lentidão no aspecto excretório, dilatação dos sistemas coletores, pelve extra renal, sobreposição de atividade vesical em rim e refluxo vesico ureteral.

Tabela 4 – Alterações descritas nos laudos de cintilografia renal dinâmica com ^{99m}Tc -DTPA, em cada grupo: saudável (grupo I), com alteração de imagem (II) e com creatinina sérica acima de 1,6 mg/dL (III)

| Alterações | Grupos | | | Total |
|---|--------|----|-----|-------|
| | I | II | III | |
| Assimetria funcional | 3 | 5 | 3 | 11 |
| Assimetria no tamanho renal | - | 5 | - | 5 |
| Déficit funcional leve | 4 | 2 | 2 | 8 |
| Déficit funcional moderado | 1 | 3 | 1 | 5 |
| Redução da atividade ou concentração em loja renal | - | - | 1 | 1 |
| Muito baixa concentração do radiofármaco | - | - | 1 | 1 |
| Retardo no tempo de atividade máxima em ambos os rins | - | 2 | - | 2 |
| Estase transitória/lentidão no aspecto excretório | 1 | 3 | 2 | 6 |
| Dilatação dos sistemas coletores | 1 | 1 | 2 | 4 |
| Pelve extra renal | - | - | 1 | 1 |
| Sobreposição de atividade vesical em rim | 1 | - | - | 1 |
| Refluxo vesico-ureteral | 13 | 17 | 7 | 37 |

I: Saudáveis. II: Alteração de Imagem. III: Creatinina sérica acima de 1,6 mg/dL. Alguns animais apresentaram mais de uma das alterações.

Fonte: Próprio autor.

5.2 Cintilografia renal estática com ^{99m}Tc -DMSA

Os parâmetros avaliados na cintilografia renal estática incluíram a avaliação renal relativa e função renal absoluta.

Assim como na avaliação da função renal relativa mensurada na cintilografia renal dinâmica, na cintilografia renal estática essa função é, descrita em porcentagem, revelando quanto cada rim proporcionalmente funciona. A soma de ambos precisa ser 100%. No grupo saudável as médias da função relativa ficaram 48,84% ($\pm 5,35\%$) à direita e 51,16% ($\pm 5,35\%$) à esquerda, no

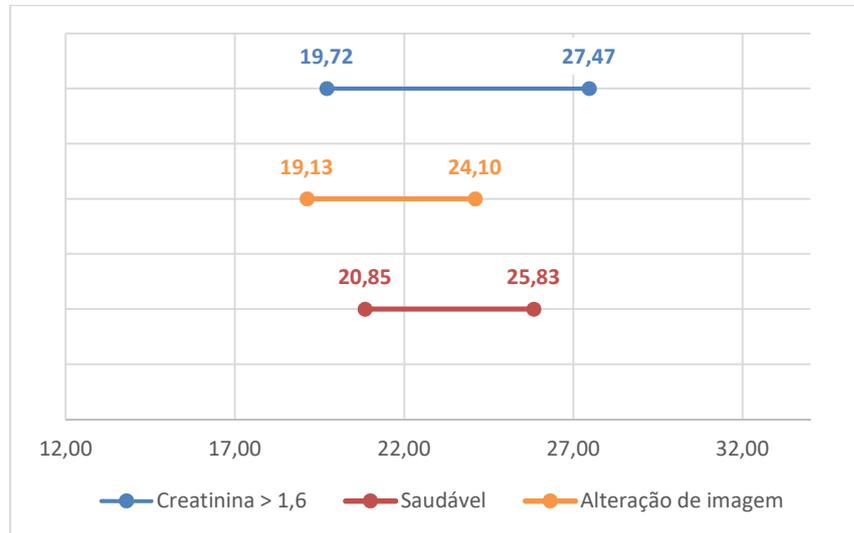
grupo com alterações de imagem 49,59% ($\pm 10,23\%$) à direita e 50,41% ($\pm 10,24\%$) à esquerda e no grupo com creatinina sérica acima de 1,6 mg/dL 50,07% ($\pm 12,13\%$) à direita e 49,93% ($\pm 12,13\%$) à esquerda. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos, $p= 0,952$ em ambos os lados.

O segundo parâmetro avaliado foi a função absoluta de cada rim, no grupo saudável as médias d função absoluta ficaram 23,47% ($\pm 4,79\%$) à direita e 24,66% ($\pm 4,83\%$) à esquerda, no grupo com alterações de imagem 21,74% ($\pm 5,51\%$) à direita e 22,47% ($\pm 6,83\%$) à esquerda e no grupo com creatinina sérica acima de 1,6 mg/dL 23,37% ($\pm 6,49\%$) à direita e 23,68% ($\pm 7,24\%$) à esquerda. Não houve diferença significativa para ambos os grupos em ambos os lados, $p=0,629$ e $p=0,624$.

Os valores mínimo e máximo das funções absolutas foram no grupo saudável 15,47% e 29,76% à direita e 12,32 e 29,02% à esquerda. No grupo com alteração de imagem 9,39% e 36,11% à direita e 9,52 e 37,54% à esquerda e no grupo com creatinina sérica acima de 1,6 mg/dL 16,67% e 31,81% à direita e 10,81 e 33,38% à esquerda.

Os gráficos abaixo demonstram o intervalo de confiança de cada grupo em ambos os lados:

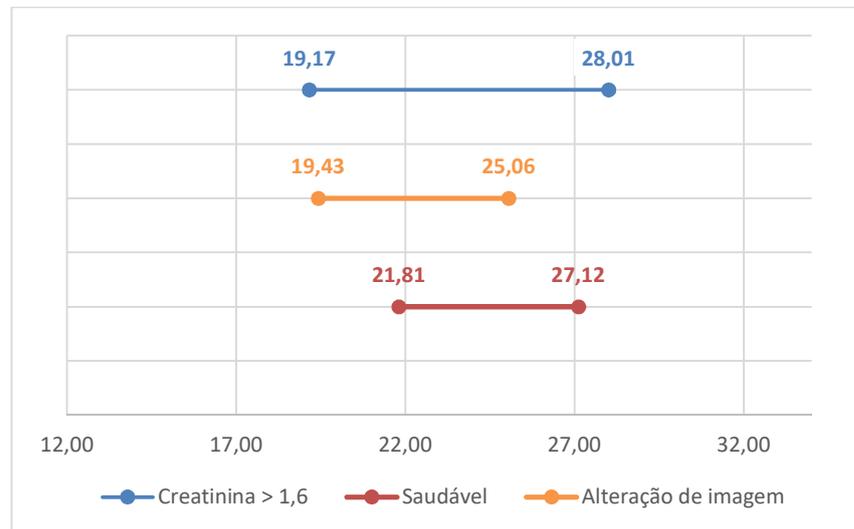
Gráfico 4 – Resultados da função absoluta no rim direito pelo exame de cintilografia renal estática com ^{99m}Tc -DMSA



Intervalos de confiança dos grupos: saudável (grupo I), com alteração de imagem (II) e com creatinina acima de 1,6 (III) nos resultados da função absoluta no rim direito.

Fonte: Próprio autor.

Gráfico 5 – Resultados da função absoluta no rim esquerdo pelo exame de cintilografia renal estática com 99mTc-DMSA

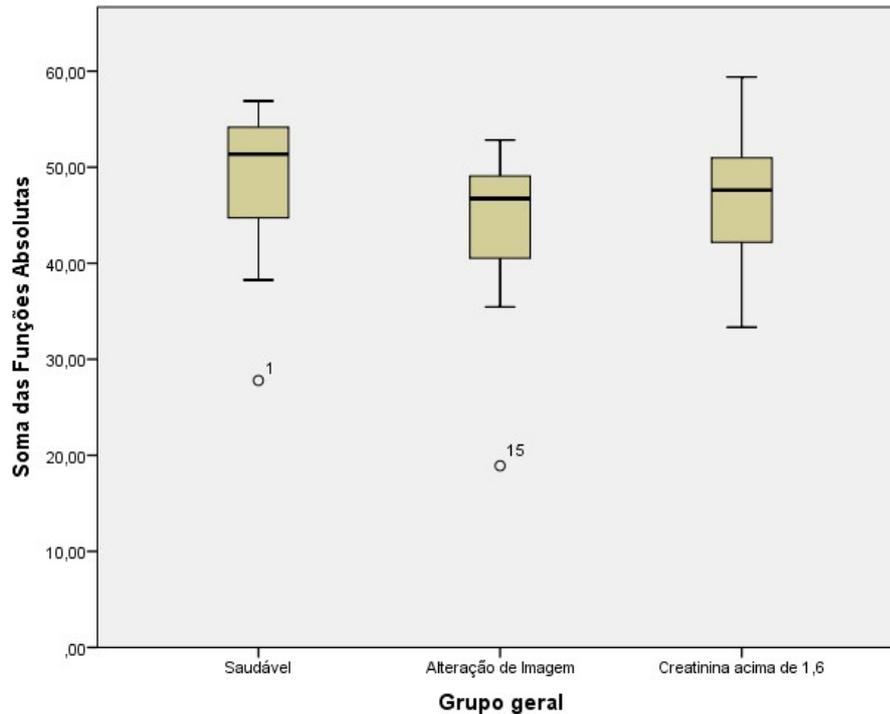


Intervalos de confiança dos grupos: saudável (grupo I), com alteração de imagem (II) e com creatinina sérica acima de 1,6 mg/dL (III) nos resultados da função absoluta no rim esquerdo.

Fonte: Próprio autor.

Na soma dos lados direito e esquerdo e a média no grupo saudável foi 48,14% ($\pm 8,33\%$), no grupo com alterações de imagem 44,21% ($\pm 8,01\%$) e no grupo com creatinina sérica acima de 1,6 mg/dL 47,06% ($\pm 8,48\%$). Os valores permaneceram não sendo significativamente diferentes, com $p=0,390$.

Gráfico 6 – Soma dos resultados da função absoluta em ambos os rins pelo exame de cintilografia renal estática com ^{99m}Tc -DMSA



Varição dos valores da soma da função absoluta em ambos os rins nos grupos: saudável (grupo I), com alteração de imagem (II) e com creatinina sérica acima de 1,6 mg/dL (III).

Fonte: Próprio autor.

Os achados descritos nos laudos de cintilografia renal estática foram: assimetria funcional, assimetria de tamanho renal, déficit de função leve, moderado e/ou severo, redução da atividade em loja renal, hipertrofia funcional compensatória, defeito cortical focal em polo superior, menor atividade em porção medial, redução da atividade em polo inferior do rim e redução difusa do parênquima.

Tabela 5 – Alterações descritas nos laudos de cintilografia renal estática com ^{99m}Tc -DMSA, em cada grupo: saudável (grupo I), com alteração de imagem (II) e com creatinina sérica acima de 1,6 mg/dL (III)

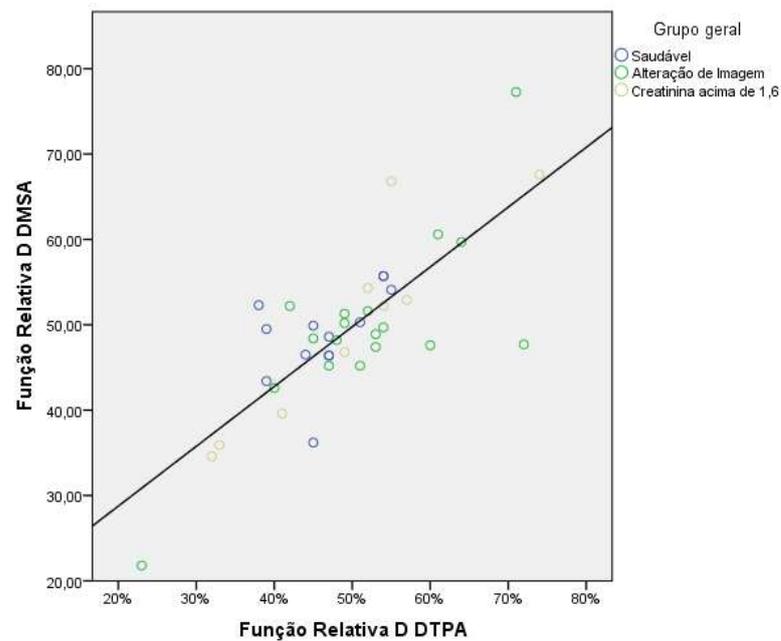
| Alterações | Grupos | | | Total |
|---|--------|----|-----|-------|
| | I | II | III | |
| Déficit de função moderado | 1 | 5 | 1 | 7 |
| Déficit de função severo | - | 1 | 2 | 3 |
| Déficit de função leve | 1 | - | 2 | 3 |
| Assimetria renal | 3 | 3 | 3 | 9 |
| Assimetria no tamanho renal | - | 4 | - | 4 |
| Redução da atividade em loja renal | - | 1 | - | 1 |
| Hipertrofia funcional compensatória | - | 2 | 1 | 3 |
| Redução difusa do parênquima | 1 | 1 | 1 | 3 |
| Redução da atividade em polo caudal do rim | - | - | 1 | 1 |
| Defeito cortical focal em polo cranial do rim | 1 | - | 1 | 2 |
| Menor atividade em porção medial | - | - | 1 | 1 |

I: Saudáveis. II: Alteração de Imagem. III: Creatinina sérica acima de 1,6 mg/dL Alguns animais apresentaram mais de uma das alterações.

Fonte: Próprio autor.

Com o objetivo de comparar os dois exames de cintilografia renal (dinâmica e estática), optou-se por fazer correlações entre as funções relativas, e foi observada correlação forte, $r=0,78$, podendo concluir que em 78% dos casos as funções relativas em ambos os lados dos rins são semelhantes.

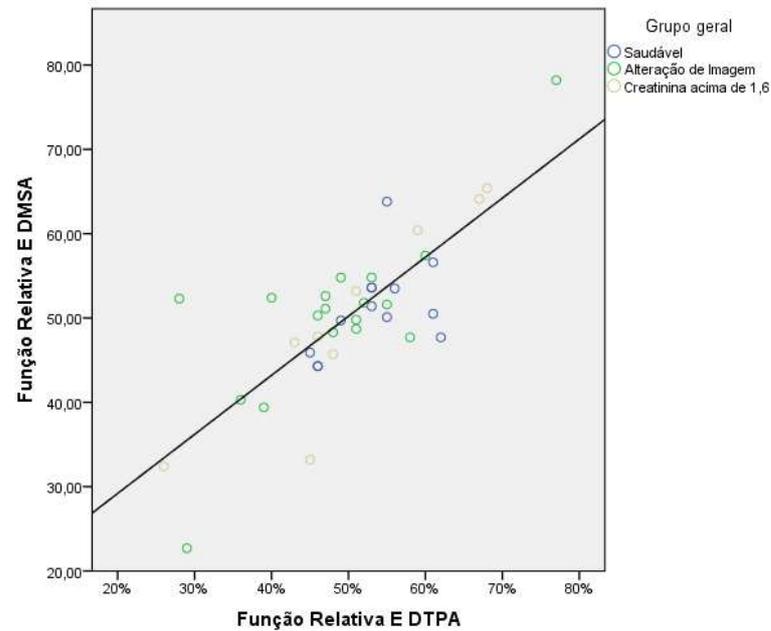
Gráfico 7 – Correlação entre a função relativa do rim direito nos exames de cintilografia renal com ^{99m}Tc -DTPA e ^{99m}Tc -DMSA



Correlação de Pearson ($r=0,78$) entre os valores de função renal relativa no rim direito nos dois exames de cintilografia. Os pontos indicam os pacientes e as cores os grupos: saudável (grupo I), com alteração de imagem (II) e com creatinina sérica acima de 1,6 mg/dL (III).

Fonte: Próprio autor.

Gráfico 8 – Correlação entre a função relativa do rim esquerdo nos exames de cintilografia renal com ^{99m}Tc -DTPA e ^{99m}Tc -DMSA



Correlação de Pearson ($r=0,78$) entre os valores de função renal relativa no rim esquerdo nos dois exames de cintilografia. Os pontos indicam os pacientes e as cores os grupos: saudável (grupo I), com alteração de imagem (II) e com creatinina sérica acima de 1,6 mg/dL (III).

Fonte: Próprio autor.

5.3 Modelos de Curva ROC e KS

Para indicar a sensibilidade e especificidade de cada ponto de corte da TFG, foi desenhada a curva ROC, com o valor do índice de Youden e o teste KS, para indicar qual faixa de valor da variável de interesse possui a maior capacidade de separação entre pacientes doentes e saudáveis. Esses testes foram realizados nas duas metodologias de análise (semiautomática e manual) e inicialmente com dois modelos estatísticos distintos:

- No primeiro modelo foram comparados os animais saudáveis (Grupo I) e os animais com alteração de imagem (estágio 1 da IRIS – Grupo II) contra animais com creatinina sérica acima de 1,6 mg/dL (estágio 2 da IRIS – Grupo III).

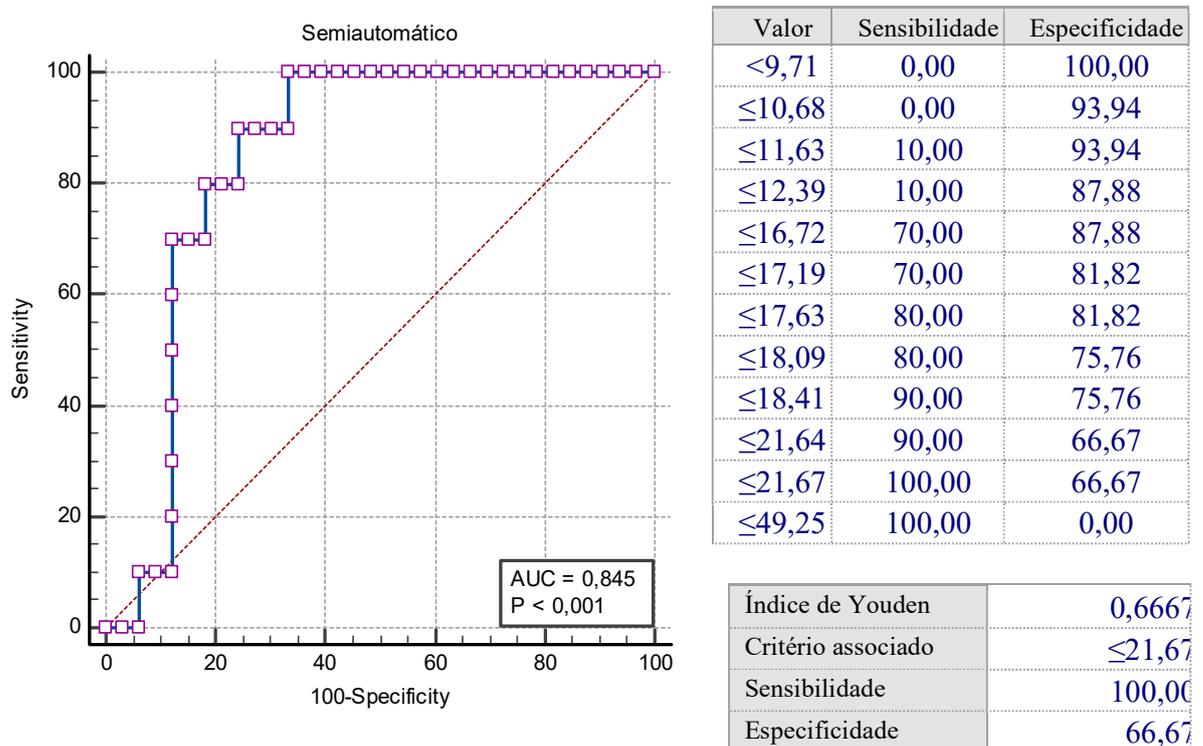
- No segundo modelo a comparação foi entre os animais saudáveis (Grupo I) contra os animais com alteração de imagem (Grupo II) e os animais com creatinina sérica acima de 1,6 mg/dL (Grupo III).

5.3.1 Primeiro Modelo (Grupos I e II comparados com o Grupo III)

5.3.1.1 Processamento Semiautomático

Nos gráficos e tabelas abaixo temos a curva ROC com os valores de sensibilidade e especificidade para cada ponto de corte e o índice de Youden.

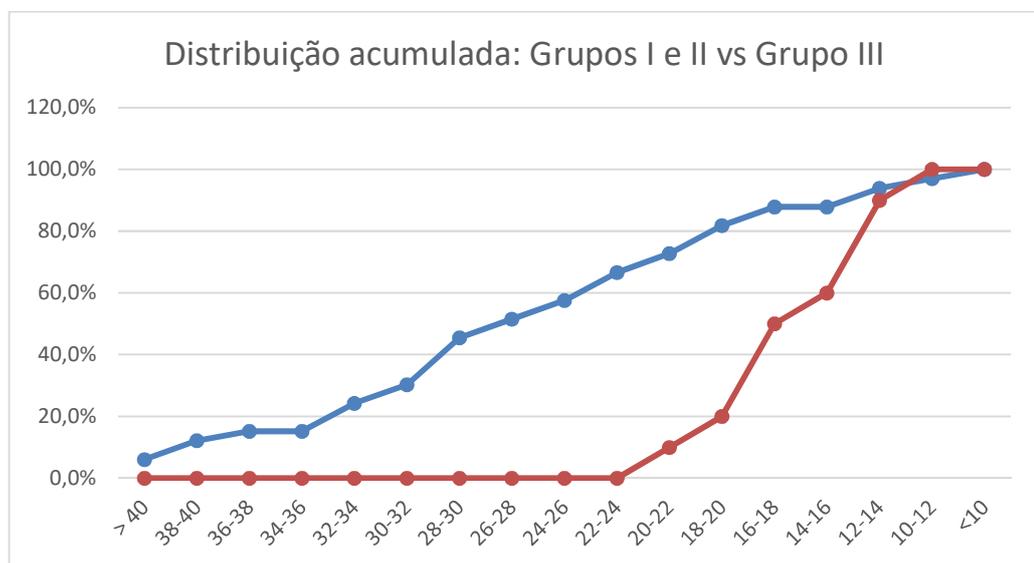
Gráfico 9 – Curva ROC, valores de sensibilidade e especificidade nos pontos de corte, e índice de Youden no primeiro modelo do processamento semiautomático.



Para cada ponto de corte foram calculados os valores de sensibilidade e especificidade, e estão dispostos no gráfico à esquerda. Se considerarmos o ponto de corte de $\leq 21,67$ que é o valor indicado pelo Índice de Youden, temos o valor de sensibilidade de 100% e 100-especificidade de 33,33%. Ou seja 100% dos animais com valores normais de TFG seriam corretamente identificadas e 33,33% dos animais sem valores normais de TFG poderiam ser incorretamente identificados como normais (66,67% de especificidade).

No processamento semiautomático, o ponto de corte com 100% de sensibilidade para afirmar que os animais são totalmente saudáveis é 21,67 ml/min/kg que também é o valor máximo definido pelo índice de Youden. Esse valor é próximo da maior diferença na distribuição acumulada definida pelo teste KS:

Gráfico 10 – Distribuição acumulada pelo teste KS no primeiro modelo do processamento semiautomático.

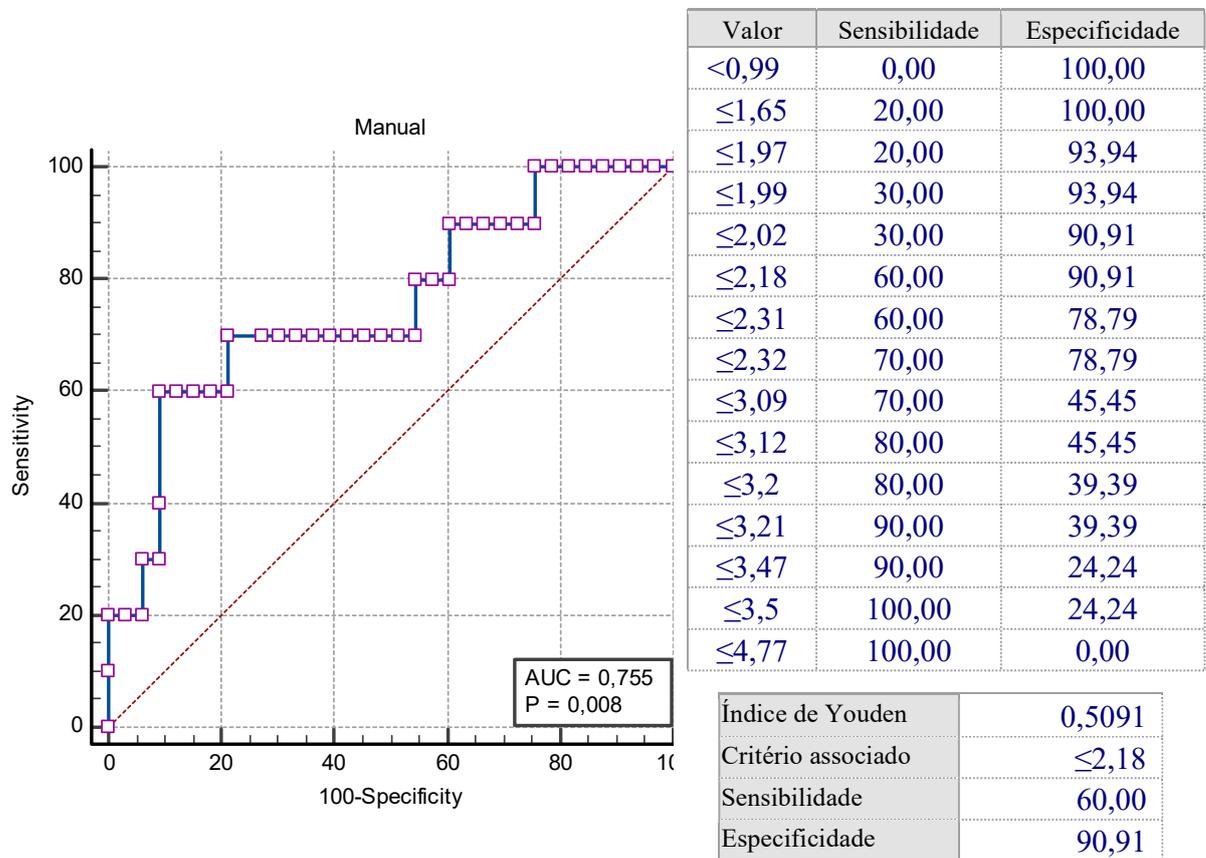


Os pontos em azul indicam os pacientes dos grupos saudável (grupo I) e com alteração de imagem (grupo II) e os pontos em vermelho indicam os pacientes com creatinina acima de 1,6 (III) no processamento semiautomático. No intervalo 22-24 ml/min/kg temos a maior diferença entre os pontos, o que expressa o ponto onde temos a maior chance de distinguir os animais que tem a TFG normal dos que tem a mesma alterada.

5.3.1.2 Processamento Manual

Nos gráficos e tabelas abaixo temos a curva ROC com os valores de sensibilidade e especificidade para cada ponto de corte e o índice de Youden.

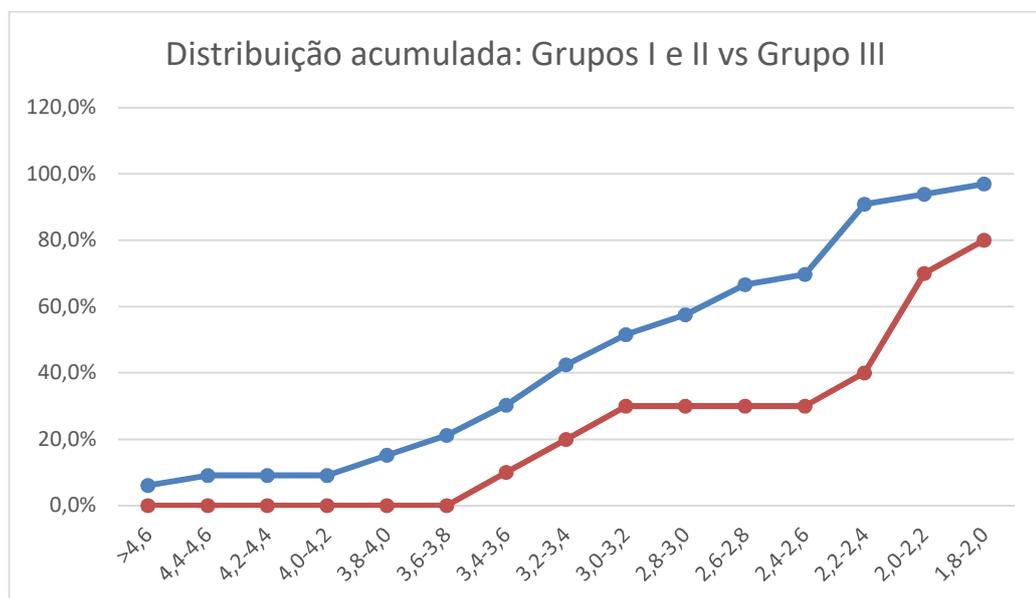
Gráfico 11 – Curva ROC, valores de sensibilidade e especificidade nos pontos de corte, e índice de Youden no primeiro modelo do processamento manual.



Para cada ponto de corte foram calculados os valores de sensibilidade e especificidade, e estão dispostos no gráfico à esquerda. Se considerarmos o ponto de corte de $\leq 2,18$ que é o valor indicado pelo Índice de Youden, temos o valor de sensibilidade de 60% e 100-especificidade de 9,09%. Ou seja 60% dos animais com valores normais de TFG seriam corretamente identificadas e 9,09% dos animais sem valores normais de TFG poderiam ser incorretamente identificados como normais (90,91% de especificidade).

No processamento manual, o ponto de corte com 100% de sensibilidade para afirmar que os animais são totalmente saudáveis é 3,5 ml/min/kg, porém o índice de Youden indica que no ponto 2,18 ml/min/kg temos o seu valor máximo. Esse valor é próximo da maior diferença na distribuição acumulada definida pelo teste KS:

Gráfico 12 – Distribuição acumulada pelo teste KS no primeiro modelo do processamento manual.



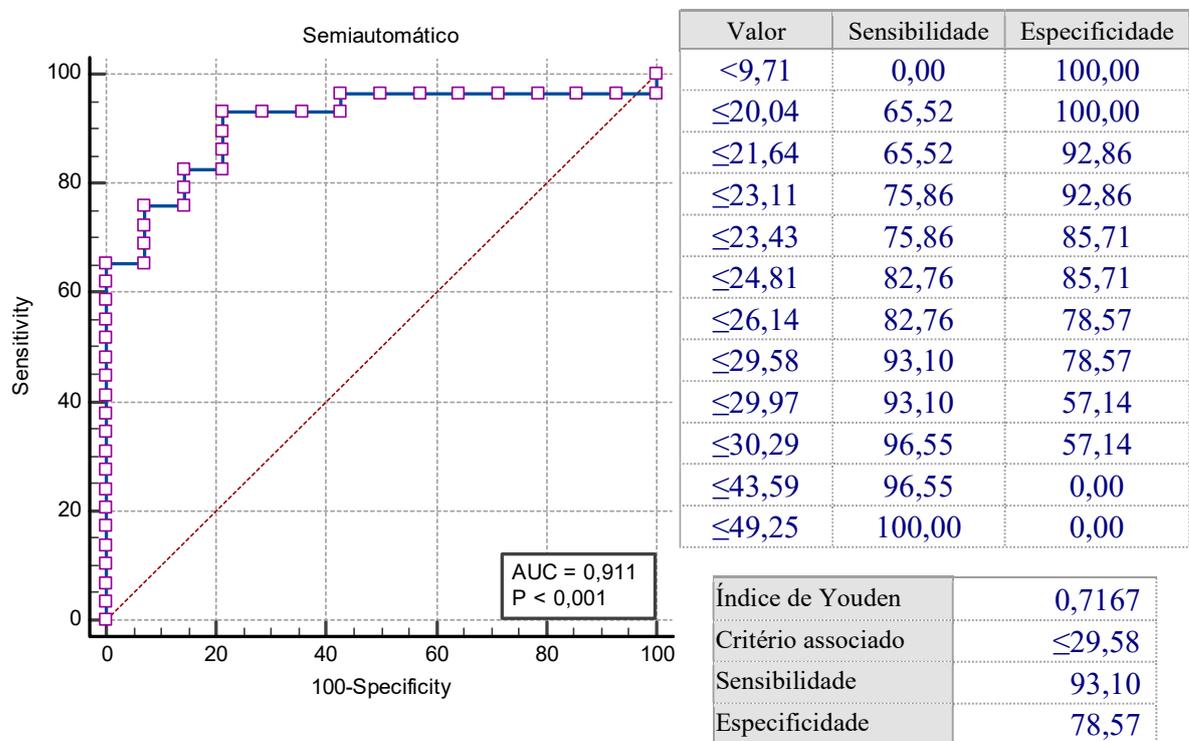
Os pontos em azul indicam os pacientes dos grupos saudável (grupo I) e com alteração de imagem (grupo II) e os pontos em vermelho indicam os pacientes com creatinina acima de 1,6 (III) no processamento manual. No intervalo 2,2-2,4 ml/min/kg temos a maior diferença entre os pontos, o que expressa o ponto onde temos a maior chance de distinguir os animais que tem a TFG normal dos que tem a mesma alterada.

5.3.2 Segundo Modelo (Grupo I comparado com o Grupo II e III)

5.3.2.1 Processamento Semiautomático

Nos gráficos e tabelas abaixo temos a curva ROC com os valores de sensibilidade e especificidade para cada ponto de corte e o índice de Youden.

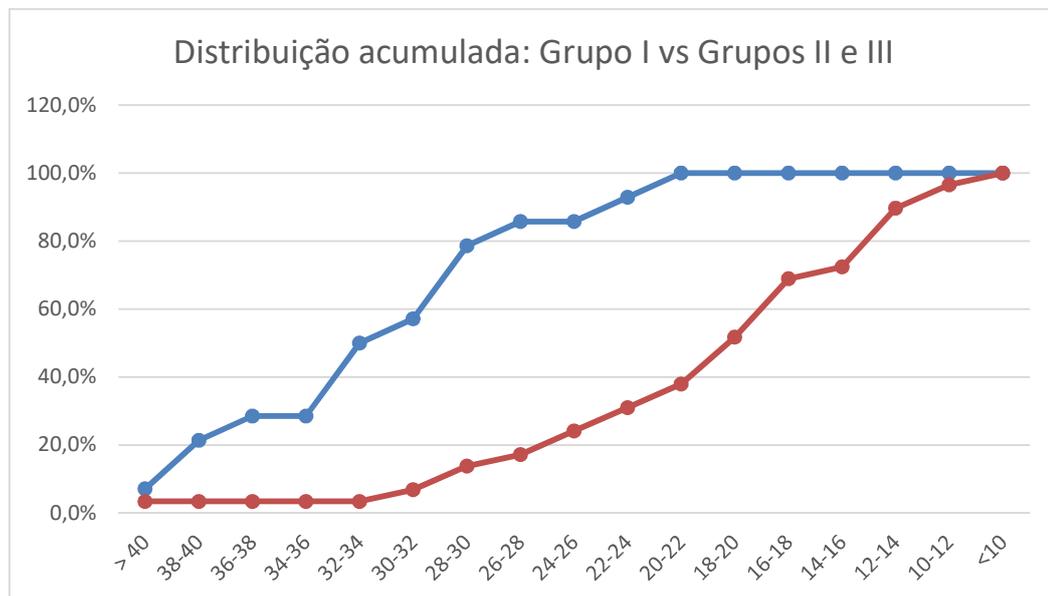
Gráfico 13 – Curva ROC, valores de sensibilidade e especificidade nos pontos de corte, e índice de Youden no segundo modelo do processamento semiautomático.



Para cada ponto de corte foram calculados os valores de sensibilidade e especificidade, e estão dispostos no gráfico à esquerda. Se considerarmos o ponto de corte de ≤29,58 que é o valor indicado pelo Índice de Youden, temos o valor de sensibilidade de 93,10% e 100-especificidade de 21,43%. Ou seja 93,10% dos animais com valores normais de TFG seriam corretamente identificadas e 21,43% dos animais sem valores normais de TFG poderiam ser incorretamente identificados como normais (78,57% de especificidade).

No processamento semiautomático, o ponto de corte com 100% de sensibilidade para afirmar que os animais são totalmente saudáveis é 49,25 mL/min/kg, porém o índice de Youden indica que no ponto 29,58 mL/min/kg temos o seu valor máximo. Esse valor é próximo da maior diferença na distribuição acumulada definida pelo teste KS:

Gráfico 14 – Distribuição acumulada pelo teste KS no segundo modelo do processamento semiautomático.

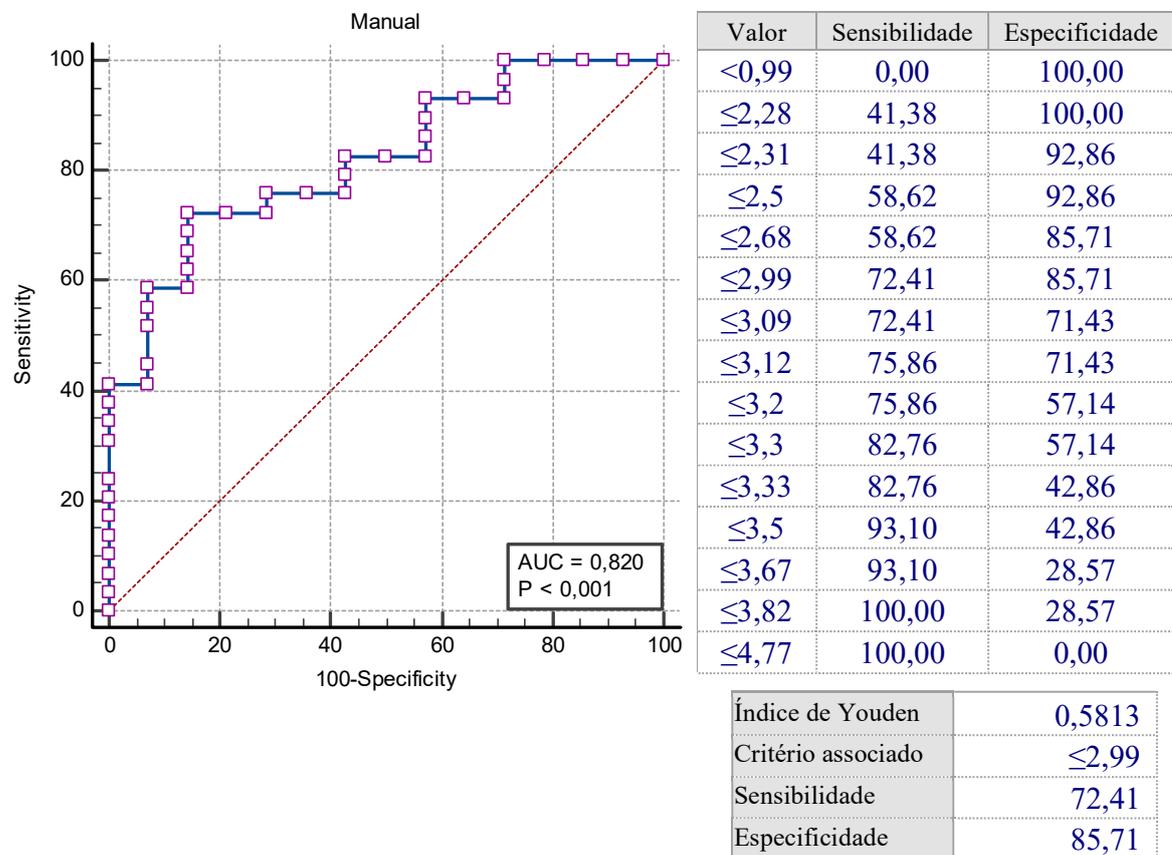


Os pontos em azul indicam os pacientes dos grupos saudável (grupo I) e os pontos em vermelho indicam os pacientes com alteração de imagem (grupo II) e com creatinina acima de 1,6 (III) no processamento semiautomático. No intervalo 26-28 mL/min/kg temos a maior diferença entre os pontos, o que expressa o ponto onde temos a maior chance de distinguir os animais que tem a TFG normal dos que tem a mesma alterada.

5.3.2.2 Processamento Manual

Nos gráficos e tabelas abaixo temos a curva ROC com os valores de sensibilidade e especificidade para cada ponto de corte e o índice de Youden.

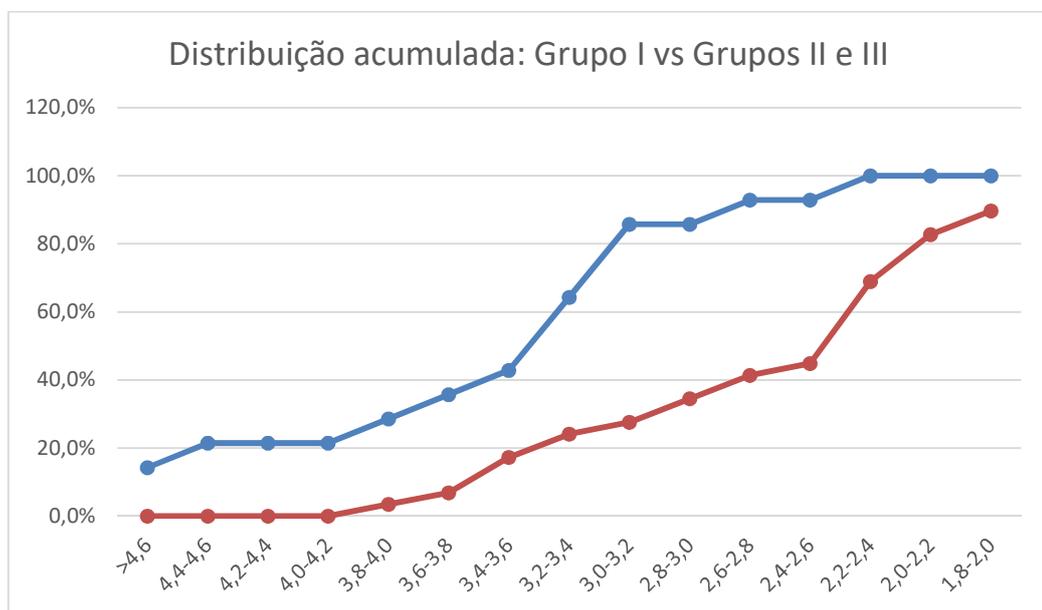
Gráfico 15 – Curva ROC, valores de sensibilidade e especificidade nos pontos de corte, e índice de Youden no segundo modelo do processamento manual.



Para cada ponto de corte foram calculados os valores de sensibilidade e especificidade, e estão dispostos no gráfico à esquerda. Se considerarmos o ponto de corte de ≤2,99 que é o valor indicado pelo Índice de Youden, temos o valor de sensibilidade de 72,41% e 100-especificidade de 14,29%. Ou seja 72,41% dos animais com valores normais de TFG seriam corretamente identificadas e 14,29% dos animais sem valores normais de TFG poderiam ser incorretamente identificados como normais (85,71% de especificidade).

No processamento manual, o ponto de corte com 100% de sensibilidade para afirmar que os animais são totalmente saudáveis é 3,82 mL/min/kg, porém o índice de Youden indica que no ponto 2,99 mL/min/kg temos o seu valor máximo. Esse valor é próximo da maior diferença na distribuição acumulada definida pelo teste KS:

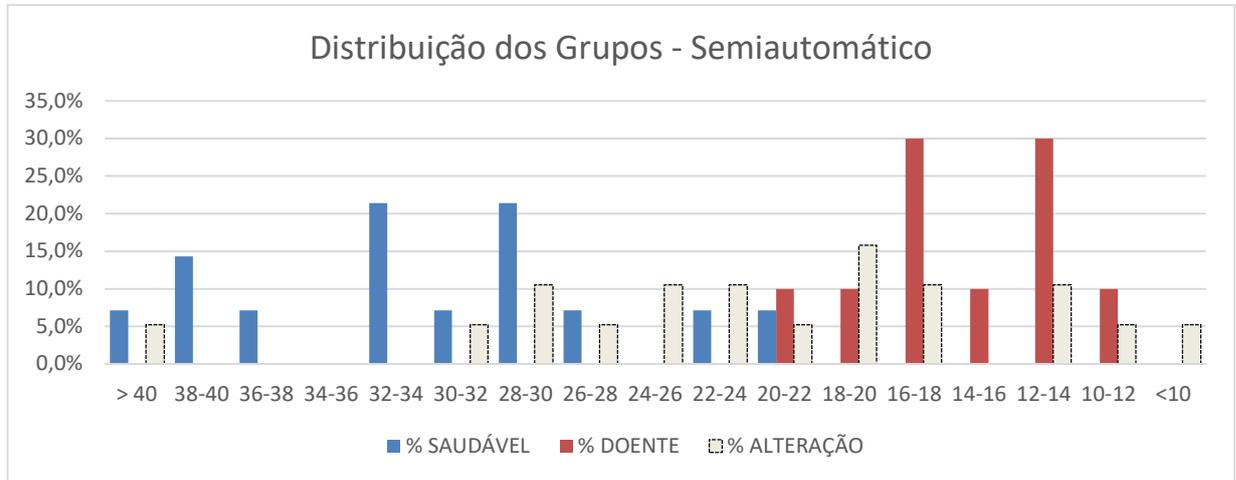
Gráfico 16 – Distribuição acumulada pelo teste KS no segundo modelo do processamento manual.



Os pontos em azul indicam os pacientes dos grupos saudável (grupo I) e os pontos em vermelho indicam os pacientes com alteração de imagem (grupo II) e com creatinina acima de 1,6 (III) no processamento manual. No intervalo 3,0-3,2 mL/min/kg temos a maior diferença entre os pontos, o que expressa o ponto onde temos a maior chance de distinguir os animais que tem a TFG normal dos que tem a mesma alterada.

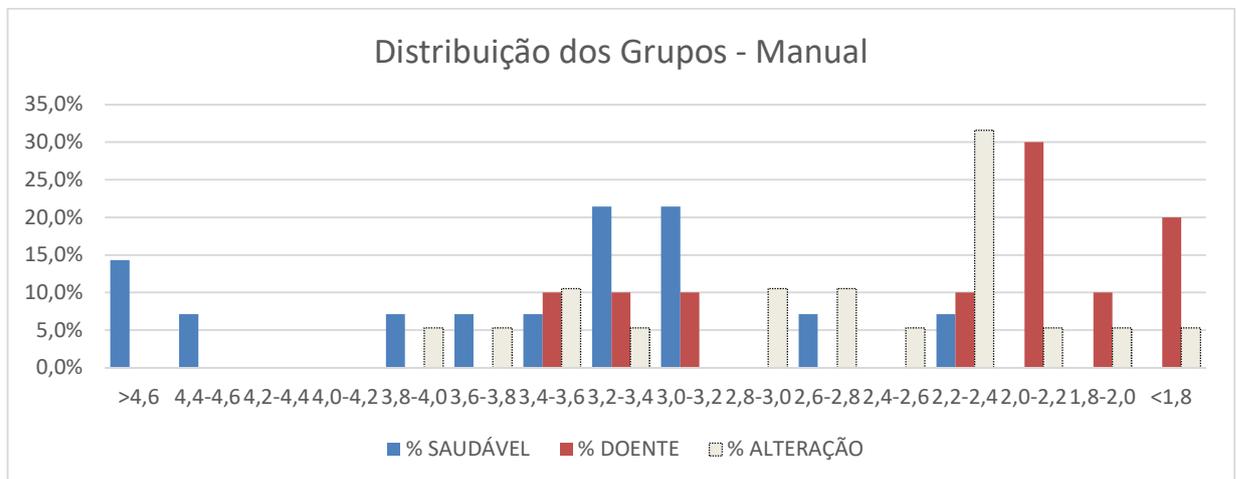
Nos gráficos abaixo, percebemos que o grupo com alterações de imagem está distribuído em todo o intervalo de valores, tanto nos resultados obtidos pelo processamento semiautomático quanto pelo manual:

Gráfico 17 – Distribuição dos animais nos grupos no processamento semiautomático.



Porcentagem da distribuição dos animais nos grupos saudável (grupo I), com alteração de imagem (II) e com creatinina acima de 1,6 (III) em todo o intervalo de valores apresentado.

Gráfico 18 – Distribuição dos animais nos grupos no processamento manual.



Porcentagem da distribuição dos animais nos grupos saudável (grupo I), com alteração de imagem (II) e com creatinina acima de 1,6 (III) em todo o intervalo de valores apresentado.

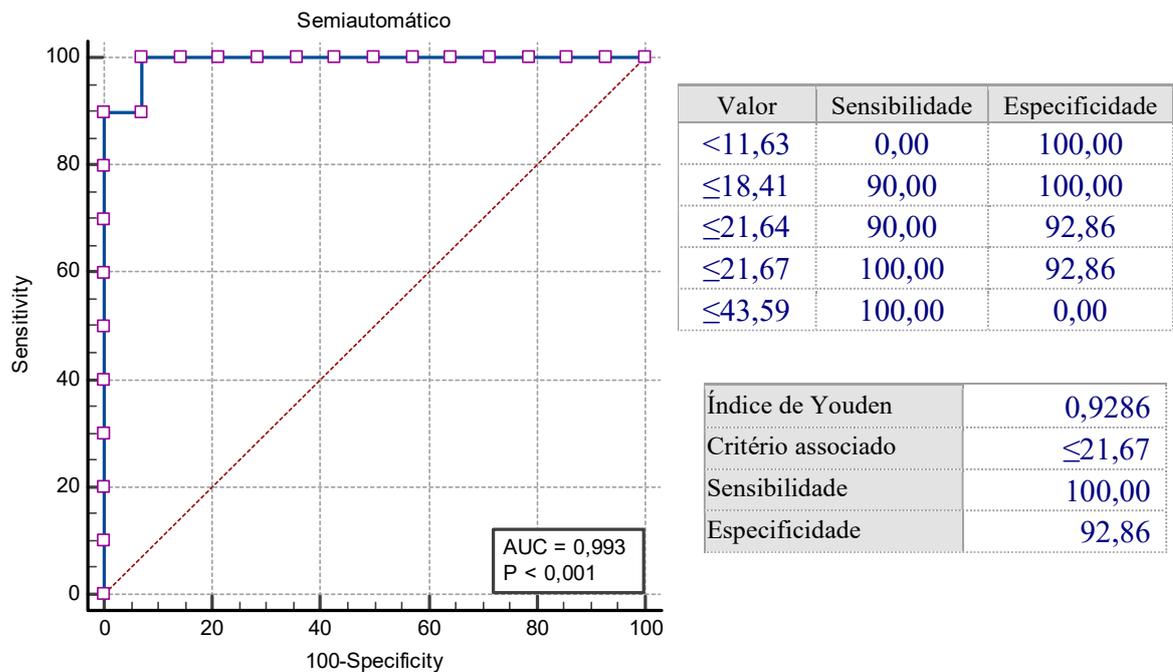
Por essa razão, resolvemos fazer o terceiro modelo, para encontrar os valores de ponto de corte considerando somente animais totalmente saudáveis e os doentes renais estágio 2 da IRIS.

5.3.3 Terceiro Modelo (Grupo I comparado com o Grupo III)

5.3.3.1 Semiautomático

Nos gráficos e tabelas abaixo temos a curva ROC com os valores de sensibilidade e especificidade para cada ponto de corte e o índice de Youden.

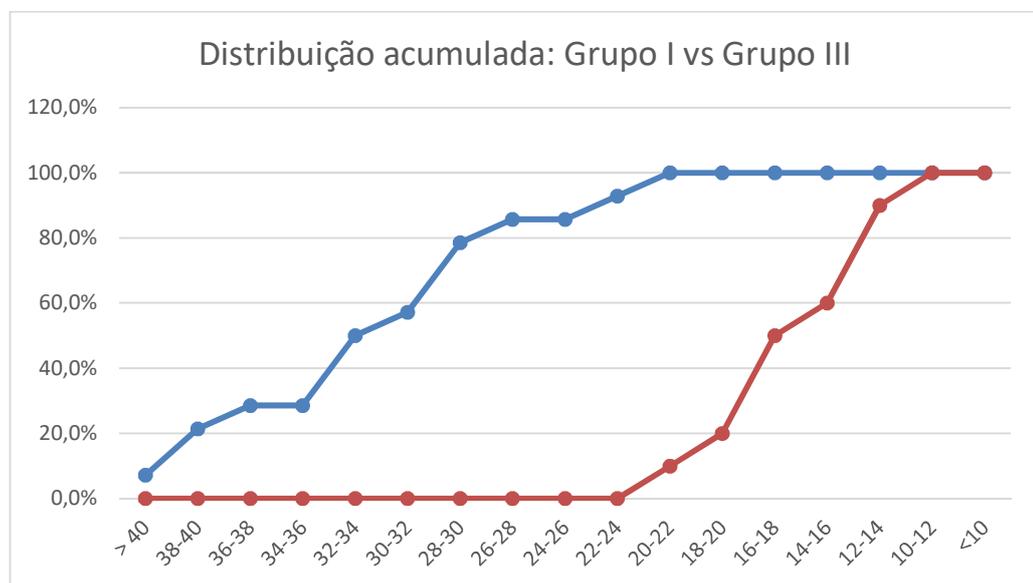
Gráfico 19 – Curva ROC, valores de sensibilidade e especificidade nos pontos de corte, e índice de Youden no terceiro modelo do processamento semiautomático.



Para cada ponto de corte foram calculados os valores de sensibilidade e especificidade, e estão dispostos no gráfico à esquerda. Se considerarmos o ponto de corte de $\leq 21,67$ que é o valor indicado pelo Índice de Youden, temos o valor de sensibilidade de 100% e 100-especificidade de 7,14%. Ou seja 100% dos animais com valores normais de TFG seriam corretamente identificadas e 7,14% dos animais sem valores normais de TFG poderiam ser incorretamente identificados como normais (92,86% de especificidade).

No processamento semiautomático, o ponto de corte com 100% de sensibilidade para afirmar que os animais são totalmente saudáveis é 21,67 ml/min/kg, que também é o valor máximo definido pelo índice de Youden. Esse valor é próximo da maior diferença na distribuição acumulada definida pelo teste KS:

Gráfico 20 – Distribuição acumulada pelo teste KS no terceiro modelo do processamento semiautomático.



Os pontos em azul indicam os pacientes dos grupos saudável (grupo I) e os pontos em vermelho indicam os pacientes com creatinina acima de 1,6 (III) no processamento semiautomático. No intervalo 22-24 ml/min/kg temos a maior diferença entre os pontos, o que expressa o ponto onde temos a maior chance de distinguir os animais que tem a TFG normal dos que tem a mesma alterada.

5.3.3.2 Processamento Manual

Nos gráficos e tabelas abaixo temos a curva ROC com os valores de sensibilidade e especificidade para cada ponto de corte e o índice de Youden.

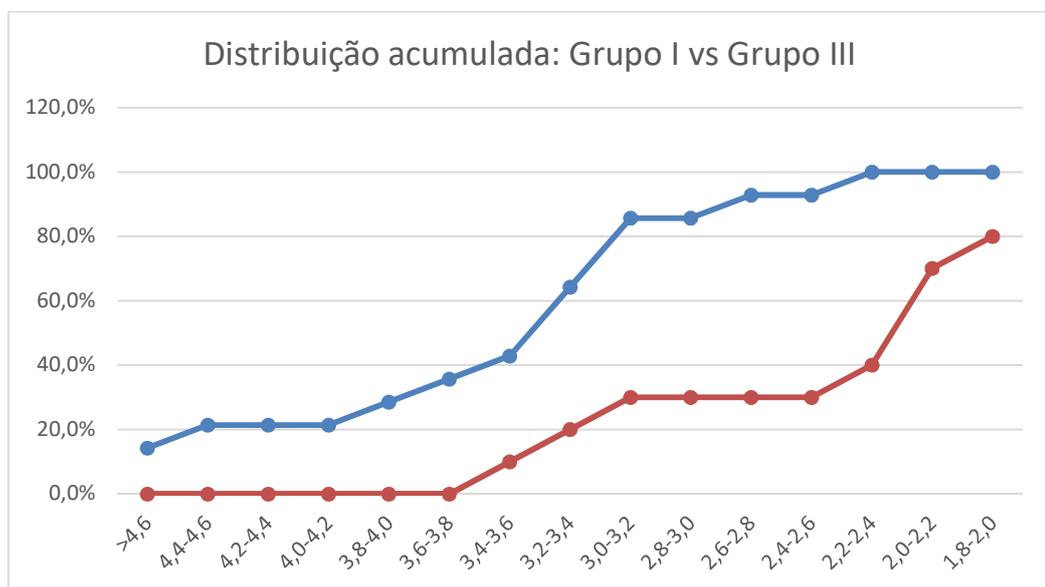
Gráfico 21 – Curva ROC, valores de sensibilidade e especificidade nos pontos de corte, e índice de Youden no terceiro modelo do processamento manual.



Para cada ponto de corte foram calculados os valores de sensibilidade e especificidade, e estão dispostos no gráfico à esquerda. Se considerarmos o ponto de corte de $\leq 2,32$ que é o valor indicado pelo Índice de Youden, temos o valor de sensibilidade de 70% e 100-especificidade de 7,14%. Ou seja 70% dos animais com valores normais de TFG seriam corretamente identificadas e 7,14% dos animais sem valores normais de TFG poderiam ser incorretamente identificados como normais (92,86% de especificidade).

No processamento manual, o ponto de corte com 100% de sensibilidade para afirmar que os animais são totalmente saudáveis é 3,5 ml/min/kg, porém o índice de Youden indica que no ponto 2,32 ml/min/kg temos o seu valor máximo. Esse valor é próximo da maior diferença na distribuição acumulada definida pelo teste KS:

Gráfico 22 – Distribuição acumulada pelo teste KS no terceiro modelo do processamento manual.



Os pontos em azul indicam os pacientes dos grupos saudável (grupo I) e os pontos em vermelho indicam os pacientes com creatinina acima de 1,6 (III) no processamento manual. No intervalo 2,6-2,8 ml/min/kg temos a maior diferença entre os pontos, o que expressa o ponto onde temos a maior chance de distinguir os animais que tem a TFG normal dos que tem a mesma alterada

6 DISCUSSÃO

Ao proporcionar o acesso a um novo método diagnóstico, é necessário estabelecer uma série de protocolos a serem seguidos, principalmente quando se trata de uma área tão complexa quanto a Medicina Nuclear, sendo padronizar protocolos de cintilografia renal uma das principais motivações deste estudo.

O projeto contou com amostra heterogênea, nas variáveis sexo, superfície corporal e idade, o que além de auxiliar na distribuição das frequências, pôde contribuir para estabelecer desfechos posteriores, como a relação entre os achados descritos nos laudos com sexo e idade. Outro item importante foi realizar os exames não somente em felinos domésticos saudáveis, mas nos que já tinham presença ou indicativo de desenvolvimento futuro de doença renal, como exame de ultrassonografia evidenciando alterações como contorno renal irregular, aumento da ecogenicidade do córtex e/ou medula e perda da distinção corticomedular (DEBRUYN, *et al.*, 2013; CORDELLA, *et al.*, 2020).

O primeiro passo foi tornar clara e objetiva a separação dos grupos de pacientes e a partir disso determinar as análises e comparações. Segundo a IRIS, é considerado doente renal o animal com qualquer alteração nos exames de imagem, porém, ele somente é classificado como insuficiente quando alterações ficam evidentes nos exames bioquímicos (IRIS, 2019). Alguns estudos (URIBE, *et al.*, 1992; WINTER; MILES; RIEDESEL, 2011; ASSADNASSAB; OSKOEI, 2015) utilizaram como parâmetros somente os exames laboratoriais na seleção, com esta metodologia animais doentes podem ser classificados como saudáveis, segundos a IRIS.

Segundo dados da literatura, para determinar a assimetria renal, utilizam-se os seguintes valores de captação renal relativa (TAYLOR, 1999; MORRIS, *et al.*, 1995):

Normal (rim direito vs rim esquerdo): 50%-50% à 56%-44%

Limítrofe (rim direito vs rim esquerdo): 57%-43% à 59%-41%

Assimetria (rim direito vs rim esquerdo): 60%-40% ou superior

Neste estudo, apesar dos valores de função relativa nos dois estudos de cintilografia (estático e dinâmico) não terem evidenciado diferença significativa entre os grupos no parâmetro assimetria renal, pode ser sugerido que, pelo maior valor do desvio padrão nos grupos II e III, que estes apresentam uma tendência de que ocorra assimetria renal. Outro motivo que pode explicar é o fato de três pacientes saudáveis apresentarem assimetria renal pela cintilografia e um estar com os valores limítrofes. Isso pode ter ocorrido porque o diagnóstico de assimetria renal pelo raio-x e ultrassom é baseado apenas na mensuração do tamanho dos rins (DEBRUYN, *et al.*, 2013), a avaliação funcional é feita de forma subjetiva (RIVERS; JOHNSTON, 1996) diferentemente da cintilografia onde são apresentados valores de função renal.

No exame do DTPA, os valores de T máximo foram estatisticamente significativos e concluiu-se que em animais saudáveis a concentração do traçador pelo rim é feita de maneira mais rápida em comparação aos outros dois grupos. Os valores de T50% não foram estatisticamente significativos porém os valores médios ficaram na casa dos 10 minutos nos pacientes saudáveis enquanto que nos pacientes com alteração de imagem e creatinina acima de 1,6 mg/dL entre 13 e 14 minutos, mostrando lentidão na excreção. Quando Jarretta, Bombonato, Martin (2010), avaliaram esses parâmetros em animais saudáveis, encontraram valor de T máximo médio de 3,05 minutos (variando de 2 à 4 minutos) e valor de T50% médio 5,48 minutos (variando de 3,73 à 8,91 minutos), consideravelmente menores que os observados nos grupos II e III deste trabalho.

O posicionamento adotado durante as cintilografias permitiu que o detector estivesse o mais próximo possível dos órgãos de interesse, aumentando a estatística de contagem e a resolução espacial da imagem, permitindo, assim, que os órgãos pudessem ser visibilizados próximo ao seu tamanho real. O detector também foi posicionado dorsalmente por Krawiec *et al.* (1986, 1988) e Uribe, *et al.* (1992), porém os animais foram posicionados em decúbito lateral. Manter o animal em decúbito dorsal facilitou não só o posicionamento, mas a manipulação do mesmo durante aquisição ao administrar os fármacos e monitorar os parâmetros.

Jarretta, Bombonato, Martin (2010), sugeriram que o tempo para o exame deveria ser de 30 minutos, o qual foi adotado neste trabalho, sendo comprovado como suficiente no estudo apresentado aqui, porque apesar do T50% médio ser de 12,82 min à direita e 12,51 min à

esquerda, nas médias gerais, sem considerar a separação dos grupos, o intervalo ficou entre 4,75 minutos e 30 minutos. Isso demonstra que, se o tempo do exame fosse menor, talvez pudesse alterar o diagnóstico de algum paciente, podendo sugerir obstrução e não apenas lentidão no aspecto excretório.

Por esta razão também se optou por anestesiá-los os animais, uma vez que o comportamento dos felinos tende a ser mais agitado, tornando difícil manter os animais durante 30 minutos imóveis. A movimentação pode trazer prejuízos na avaliação dos renogramas, e não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros avaliados entre os animais que foram anestesiados e os que permaneceram acordados durante o exame de cintilografia. (HECHT, *et al.* 2008; JARRETTA; BOMBONATO; MARTIN, 2010; ASSADNASSAB; OSKOEI, 2015). Se o exame for realizado somente para cálculo da TFG o tempo de duração sugerido é 6 minutos e nesse caso, poderia ser possível realizar sem sedação (TYSON; DANIEL, 2014).

O protocolo de aquisição foi definido com base em outros trabalhos (TYSON; DANIEL, 2014; ZIESSMAN; O'MALLEY; THRALL, 2015), fase vascular que representa a chegada do radiotraçador aos rins e fase perfusional que compreende sua concentração e excreção, e se mostrou eficaz. Neste estudo foi alterado o tempo de injeção do diurético, uma vez que Hecht *et al.* (2008) administraram em 4,5 minutos e aqui a furosemida foi administrada após 15 minutos. É difícil afirmar se ocorreria a excreção no tempo normal, ou se a mesma seria estimulada pela furosemida com tempo menor (4-5 minutos). Com isso ao administrar aos 15 minutos há maior precisão para determinar quais animais tiveram retardo no sistema excretor.

Destacou-se a grande porcentagem de animais com diagnóstico de refluxo vesico-ureteral no final do estudo cintilográfico, e essa característica não é muito relatada na veterinária, sendo encontrado dois estudos, um somente com cães e outro com cães e gatos. O primeiro avaliou através da cistografia retrógrada, Christie (1973), o qual destacou que o refluxo vesico-ureteral parece ser um fenômeno transitório normal, principalmente em animais jovens. Na maioria dos casos não causa efeitos indesejados no sistema urinário, porém pequenos focos de inflamação podem ser encontrados na junção ureterorenal e podem estar associadas a pielonefrite. Feeney, Osborne, Johnston, (1983) usaram como metodologia a realização de compressão manual da

bexiga após a infusão do contraste por sonda para cistografia retrógrada e encontrou alta incidência de RVU, sugerindo que a pressão necessária para forçar o esvaziamento da bexiga, induzida pela resistência da uretra, pode ser suficiente para induzir a urina a refluir para o ureter. Neste estudo foi salientado também que o uso de agentes sedativos e anestésicos durante o procedimento, pode influenciar neste evento, pois os pacientes estariam sem o reflexo dos músculos que circundam a região, principalmente, o músculo detrusor. Acredita-se que os casos encontrados nos gatos desse trabalho, não tenham afecção associada, mas sim, como inclusive sugeriram os laudos, estejam associados a plenitude vesical. Os animais não urinaram durante todo o estudo dinâmico talvez por estar sob efeitos dos anestésicos (FEENEY; OSBORNE; JOHNSTON, 1983). Em um caso especialmente a bexiga ficou tão repleta que sobrepôs o rim e não foi possível uma avaliação precisa de alguns parâmetros no renograma deste animal.

A TFG é o padrão-ouro na avaliação da doença renal crônica e pode ser mensurada por diversas técnicas, como depuração da inulina, creatinina endógena ou exógena na urina, depuração de creatinina exógena no plasma, iohexol no plasma; algumas mais práticas outras mais complexas (HENDY-WILLSON; PRESSLER, 2011). Para ser considerada boa ferramenta de avaliação, é preciso que satisfaça os seguintes critérios: deve ser filtrada livremente pelos glomérulos, não deve ser reabsorvida ou segregada pelo túbulo renal, não pode ser metabolizada ou produzida pelo rim e não pode alterar seu valor. A mensuração no projeto desta tese foi através da cintilografia renal com ^{99m}Tc -DTPA e mostrou-se técnica fácil, eficaz, não invasiva, gerando pouco estresse e em acordo com os critérios determinados por Bartges, Polzin, (2011).

Como possível limitante dessa técnica pode ser citado o estado de hidratação do paciente, que pode influenciar o resultado (ZIESSMAN; O'MALLEY; THRALL, 2015). A ingestão espontânea de líquidos em felinos domésticos é um desafio, para minimizar esse problema foi oferecida ração úmida durante todo o período em que o animal estava internado. Porém, ao anestésiar o animal para realizar o DTPA foi necessário jejum alimentar de 12 horas e, por esse motivo não podemos afirmar qual era o estado de hidratação dos animais no momento da cintilografia.

Outra limitação dessa técnica é o resultado representar o momento em que está sendo realizada. Técnicas onde é necessário fazer diversas coletas de amostras dos pacientes são

consideradas mais precisas por permitir calcular a média das amostras pelo intervalo de tempo, porém provocam mais estresse para os animais e são mais propensas a erros de metodologia, uma vez que diversos detalhes precisam ser rigidamente seguidos, como o tempo exato de cada coleta, a correção do decaimento radioativo e a integridade das amostras (TAYLOR, 2014).

Valores normais de TFG no gato estão acima de 2,5 mL/min/kg, insuficiência renal subclínica estão na faixa entre 1,2 e 2,5 mL/min/kg e animais com azotemia evidenciada por exames bioquímicos terão valores abaixo de 1,0 a 1,3 mL/min/kg (DANIEL, *et al.*, 1999). Foi observado neste estudo que a média da TFG pelo método manual, nos animais saudáveis ficou em 3,51 mL/min/kg, nos com alterações nos exames de imagem 2,69 mL/min/kg e nos renais crônicos 2,31 mL/min/kg, o que mostra nitidamente que as médias dos grupos I e III acompanham os valores da literatura e isso foi importante para assegurar que a metodologia aplicada neste trabalho foi adequada. Ficam destacados os valores médios do grupo II estar normais, o que faz questionar o quanto essas alterações devem ser valorizadas na prática clínica. Porém, como o intervalo dos valores mínimo e máximo foi de 1,66 mL/min/kg a 3,82 mL/min/kg, percebe-se que neste grupo já existem animais que tem a TFG reduzida.

Utilizando a metodologia semiautomática foram encontrados valores brutos significativamente maiores, não sendo possível correlacionar com a literatura e acredita-se que isso aconteceu porque o software utilizado é de uso em humanos e não realiza a modificação sugerida por Twardock, *et al.* (1991) e Uribe, *et al.* (1992), para uso em gatos. Apesar de não ter sido encontrada correlação forte, $r=0,652$, entre os dois métodos de análise do TFG, como os resultados das médias dos grupos indicaram a mesma resposta, sugere-se realizar primeiramente o método de processamento semiautomático. No caso de dúvida, pelo fato dos valores ficarem próximos dos limites superiores ou inferiores do intervalo de confiança, realiza-se então a metodologia manual, que é mais trabalhosa.

No exame do DMSA, o tempo aguardado entre a injeção e a aquisição das imagens foi, em média, 5 horas. Esse tempo é necessário para o radiofármaco se fixar nas células parietais dos túbulos, principalmente os proximais, fornecendo imagens que refletem o córtex renal funcionante. (TYSON; DANIEL, 2014). A captação máxima é alcançada por volta de 6 horas após a administração endovenosa, e a função absoluta é calculada pela quantificação da atividade

em cada rim em relação à dose que foi administrada. A aplicabilidade em gatos já tinha sido testada e demonstrou-se eficiente (VANDERMEULEN, *et al.*, 2011).

Inicialmente, foram realizadas as imagens para diagnóstico. Optou-se por realizar a projeção dorsal seguida de duas projeções oblíquas também dorsais com o animal rotado aproximadamente 45° para cada lado (direito e esquerdo). A projeção dorsal torna-se a mais importante para a avaliação, porém as imagens oblíquas podem auxiliar a visibilizar melhor algumas alterações. Podem ser utilizadas imagens laterais, mas estas podem não ser úteis pois a atividade de um lado pode sobrepor o outro (VANDERMEULEN, *et al.*, 2011).

A interpretação das imagens na cintilografia com DMSA, incluem a avaliação renal, sua forma, tamanho, localização e a identificação de defeitos como cicatrizes, cistos, tumores e área de infarto (KERAMIDA, *et al.*, 2015). Dentre estas, foram encontradas nesta pesquisa: redução difusa do parênquima, hipertrofia funcional compensatória, defeitos corticais focais e redução da atividade em porções específicas do rim.

Devido às melhores estatísticas de contagem, calcular a função renal através do DMSA tornou-se superior (KERAMIDA, *et al.*, 2015). A metodologia de cálculo da função, neste estudo, foi escolhida pensando no conforto para o animal. Vandermeulen *et al.* (2011), afirmou não haver diferença estatisticamente em fazer os ROIs na imagem anterior ou posterior, desde que seja feita a correção da atenuação e realizada a subtração das contagens da seringa antes da injeção e da mesma seringa após a injeção para determinar a dose efetiva. Foram observadas essas orientações e realizada a correção da atenuação dos tecidos e do decaimento do ^{99m}Tc , utilizando a dose padrão dentro do *phantom* de acrílico. Os cálculos foram feitos sem a necessidade de adquirir outra imagem na projeção anterior. Outra orientação é fazer a correção do BG para não sobrestimar a função absoluta (VANDERMEULEN, *et al.*, 2011), o que também foi realizado na análise.

Os valores das médias das funções absolutas não divergiram de forma significativa entre os grupos, porém a variância nos grupos com alteração de imagem e com creatinina acima de 1,6 mg/dL foi ligeiramente maior. Isto pode indicar que estes animais poderiam ter hipertrofia renal compensatória, e ao sobrepor as funções absolutas para fazer os cálculos, os valores médios

podem mascarar os valores de função renal absoluta em um rim comprometido. Outras duas hipóteses podem explicar esta ausência de significância, o número pequeno de animais no grupo saudável e a redução da função absoluta em alguns desses animais, uma vez que os mesmos poderiam já estar com a função renal comprometida sem a mesma ter sido detectada nos exames escolhidos na metodologia deste trabalho.

Lobban (1955) estudou as principais lesões identificadas na necropsia de felinos domésticos e observou que existia alta ocorrência de depósitos de lipídeos intracelulares. Em todos os gatos adultos onde os lipídios intracelulares estavam presentes, estes foram normalmente encontrados nos néfrons, na junção do túbulo proximal com o ramo descendente da alça de Henle e nos túbulos distais. Pouca quantidade de gordura foi encontrada nas células do córtex renal dos filhotes, porém acredita-se que com o aumento da idade os lipídios se depositariam nos glomérulos.

Como o DMSA é marcador dos túbulos renais, pacientes com infiltração gordurosa poderiam já ter disfunção tubular e apresentar perda da função renal absoluta, mesmo estando com a TFG normal e sem alteração nos exames de imagem de raio-x e ultrassom. Banzato *et al.* (2017) afirmaram que em gatos, apesar da maior influência de lesões renais na ecogenicidade cortical renal, as mudanças patológicas são evidentes apenas nas fases crônicas da doença, limitando assim a ultrassonografia na detecção de doenças renais leves.

Foi decidido montar dois modelos de curva ROC e KS ao perceber que em outras metodologias (URIBE, *et al.*, 1992; WINTER; MILES; RIEDESEL, 2011; ASSADNASSAB; OSKOEI, 2015) foram utilizados somente os exames bioquímicos para classificar os animais como saudáveis e doentes, sendo assim, os animais do grupo com alteração de imagem poderiam ser classificados como saudáveis. Essa avaliação foi desenhada para determinar valores de pontos de corte que podem auxiliar o clínico na tomada de decisão, ficando a cargo de ele decidir o melhor equilíbrio entre sensibilidade e especificidade. Por esse motivo foi apresentado várias faixas de corte e somente indicamos os pontos de 100% de sensibilidade e resultado do índice gerado pelo teste. Aumentar a sensibilidade do teste garante diagnosticar os verdadeiramente positivos, animais que realmente tem presença da doença. Por outro lado, aumentar a

especificidade, garante afirmar os verdadeiramente negativos, pacientes sem a presença da doença.

Ao considerar os pacientes com alteração de imagem como doentes, o valor do ponto de corte foi aumentado e isso reduziu a especificidade em detectar esses animais. Nesse caso poderia haver conduta terapêutica desnecessária. Por outro lado, considera-los como saudáveis diminuiu o valor do ponto de corte e reduz a sensibilidade em detectar esses animais, podendo deixar de tratar animais que necessitam de intervenção terapêutica. Dessa forma foi construído o terceiro modelo, que mostrou ser mais razoável, na medida que utiliza critérios mais rígidos para diagnosticar o animal com doença renal crônica.

Com esse modelo o valor de corte da TFG pela metodologia semiautomática foi 21,67 mL/min/kg, 10 animais (52,6%) com alteração de imagem seriam classificados como doentes e 9 animais (47,4%) como saudáveis. Na metodologia manual o ponto de corte foi 2,32 mL/min/kg, 13 animais (68,4%) estariam classificados como saudáveis enquanto que 6 animais (31,6%) como doentes. Dentre os animais saudáveis 2 tiveram valor de TFG igual a 2,33 mL/kg/min.

A classificação determinada pela IRIS, separa os animais doentes dos insuficientes. As alterações de imagem classificariam o animal como doente, e ele só seria insuficiente quando os valores de creatinina ultrapassassem os valores de referência, sendo seguro indicar a perda de pelo menos 65-75% da massa funcional renal (BARTGES; POLZIN, 2011). A ocorrência de anormalidades que afetam os rins em gatos sem azotemia não é surpreendente, justamente porque ela ocorre apenas quando uma grande proporção de néfrons funcionais foram perdidos (LAMB; DIRRIG; CORTELLINI, 2017). Por esse motivo, achados ultrassonográficos e/ou radiográficos nos animais do grupo II, sem o comprometimento da TFG, podem não ter relevância na prática clínica.

Embora a ultrassonografia seja recomendada para investigação de felinos domésticos com DRC, não é recomendado que o exame seja feito como teste de triagem pois os achados no exame ultrassonográfico têm correlação baixa com a função renal (LAMB; DIRRIG; CORTELLINI, 2017). Rins morfologicamente comprometidos no exame ultrassonográfico podem não ter função alterada e vice-versa. Alterações sutis como o aumento da ecogenicidade cortical, por exemplo, podem não ser relevantes, Banzato *et al.* (2017) destacaram que todos os estudos veterinários *in vivo* anteriores relatados na literatura para avaliar objetivamente a ecogenicidade cortical renal

foram realizados em animais saudáveis. Lamb, Dirrig, Cortellini, (2017) discutiram a influência do conhecimento prévio dos ultrassonografistas de azotemia nos pacientes analisados, ao perceber anormalidades que não estariam presentes (falsos positivos). A avaliação da hiperecogenicidade do córtex renal e da perda da diferenciação corticomedular poderia ser subjetiva, influenciada pelas estruturas adjacentes, como o fígado ou pelo equipamento ou tipo de transdutor utilizado.

As particularidades da raça felina, em especial dos felinos domésticos, precisam ser levadas em conta no momento de interpretar os resultados dos exames diagnósticos. A taxa de filtração glomerular é o padrão ouro no diagnóstico da doença renal crônica, mas nem sempre está disponível na prática clínica, por isso, outros métodos de diagnóstico acabam sendo utilizados tanto para fazer a classificação dos estágios da doença renal crônica quanto para decidir a conduta terapêutica.

Pensando nisso, esta pesquisa objetivou trazer para a prática de um hospital veterinário universitário o acesso a uma nova área do diagnóstico por imagem, que além de possibilitar de maneira simples e não invasiva ter os resultados do padrão ouro de testagem, trará também outras informações que os exames de cintilografia renal permitem para auxiliar o diagnóstico precoce das patologias do trato urinário.

Fazem-se necessários uma investigação mais precisa das alterações encontradas nos exames de imagem e estudos adicionais, com universo maior de pacientes saudáveis. Porém fica comprovado que as cintilografias renais com ^{99m}Tc -DTPA e ^{99m}Tc -DMSA, por serem técnicas simples e fáceis de utilizar, se incluídos na rotina de avaliação dos pacientes com suspeita de doença renal, trariam informações significativas tanto na avaliação prévia, identificando alterações não detectadas pelos exames rotineiros, bem como no curso do tratamento, evidenciando mais cedo alterações que poderiam evoluir de forma mais desfavorável.

7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este projeto inicialmente foi encaminhado para a Comissão de Pesquisa (COMPESQ) da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, onde foi feita a avaliação metodológica e de mérito científico do projeto e foi aprovado em 12 de abril de 2019.

Posteriormente o projeto foi submetido à Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (CEUA/UFRGS) e foi aprovado em 07 de junho de 2019 sob o parecer número 36288.

Os tutores dos animais participantes do estudo foram informados da finalidade do estudo, e foi solicitado por escrito consentimento dos mesmos por meio de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) onde os objetivos, benefícios e riscos do presente estudo foram esclarecidos, bem como consentimento para avaliação cintilográfica e para anestesia.

7.1 Nível de severidade dos procedimentos envolvidos

Com relação ao grau severidade do experimento, não houve qualquer tipo de desconforto ou sofrimento físico duradouro experimentado pelos animais. Mesmo assim, a severidade dos procedimentos experimentais está descrita na Tabela 3. A classificação foi realizada conforme documentação fornecida pela CEUA – UFRGS.

Tabela 6 – Grau de severidade dos procedimentos realizados nos felinos no presente estudo.

| Procedimento a ser realizado | Grau de severidade |
|--|----------------------------------|
| Cirurgia sob anestesia geral e analgesia apropriada – Para os animais do grupo controle que foram submetidos à castração | Moderado |
| Coleta de sangue | Leve |
| Coleta de urina | Abaixo do limiar inferior a leve |
| Exame clínico | Abaixo do limiar inferior |
| Exames de imagem com sedação ou anestesia apropriadas | Leve |
| Jejum alimentar de 12 horas | Abaixo do limiar inferior |

8 CONCLUSÕES

No exame de cintilografia renal dinâmica, foi possível avaliar a perviedade das vias urinárias, a expressiva presença de refluxo-vesico ureteral nos animais, e foram determinados os valores de referência e pontos de corte para a taxa de filtração glomerular esperada em animais saudáveis, através de duas metodologias distintas. Os valores médios pela metodologia semiautomática foram 31,9 mL/min/kg para os animais do grupo saudável, 21,8 mL/min/kg para os animais do grupo com alterações de imagem e 15,6 mL/min/kg nos animais com creatinina acima de 1,6 mg/dL. Já na metodologia manual 3,51 mL/min/kg para os animais do grupo saudável, 2,69 mL/min/kg para os animais do grupo com alterações de imagem e 2,31 mL/min/kg nos animais do grupo com creatinina acima de 1,6 mg/dL

No terceiro modelo apresentado da curva ROC e KS, onde foram comparados os animais saudáveis com os que a creatinina estava acima de 1,6 mg/dL, os valores de ponto de corte para determinar a presença ou ausência de alteração na TFG com 100% de sensibilidade foram 21,67 mL/min/kg e 2,32 mL/min/kg na metodologia manual.

No exame de cintilografia renal estática, foi possível avaliar alterações morfológicas nos rins, entretanto não foi possível determinar os valores de referência para diferenciar animais saudáveis dos doentes, tendo como hipóteses principais para causa, o número pequeno de animais do grupo saudável, a hipertrofia renal compensatória e a redução da função absoluta em alguns animais do grupo controle.

Os dois exames de cintilografia renal trouxeram elementos distintos e complementares, tornando a comparação difícil entre eles, porém com as condições e limitações desse estudo, a cintilografia renal dinâmica, mostrou-se mais eficaz na diferenciação de animais saudáveis e com algum grau de doença renal. Fica evidente a importância de aprofundar a atenção para a correta relevância das alterações encontradas nos exames de imagem, no intuito de diagnosticar precocemente a doença renal crônica.

REFERÊNCIAS

- QUIMBY, J. *et al.* AAHA/AAFP feline life stage guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 23, n. 3, p. 211-233, Mar. 2021. DOI: 10.1177/1098612X21993657.
- ABRAMSON, J. H. WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential. **Epidemiologic Perspectives & Innovations: EP+I**, London, v. 8, n. 1, p. 1, Feb. 2011. DOI: 10.1186/1742-5573-8-1.
- ASSADNASSAB, G.; OSKOEI, S. D. Application of ^{99m}Tc-DTPA radiotracer in Persian cat's renal scintigraphy. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**. v. 14, n. 9, p. 1691-1694, 2015. DOI: 10.4314/tjpr.v14i9.21.
- BANZATO, T.; BONSEMBIANTE, F.; ARESU, L.; ZOTTI, A. Relationship of diagnostic accuracy of renal cortical echogenicity with renal histopathology in dogs and cats, a quantitative study. **BMC Veterinary Research**. p. 13-24. 2017.
- BROWN, S. *et al.* Guidelines for the Identification, Evaluation, and Management of Systemic Hypertension in Dogs and Cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 21, p. 542–558. 2007.
- BARTGES, J., POLZIN, D. J. **Nephrology and urology of small animals**. Oxford: Wiley-Blackwell, 2011.
- CAVENEY, L.; JONAS, B., ELLIS, K. Chemical disinfectants. **Veterinary infection, prevention and control**. Oxford: Willey-Blackwell, 2012. p. 129-144.
- CHEW, D. J.; DIBARTOLA, S. P.; SCHENCK, P. A. **Urologia e nefrologia do cão e do gato**. 2. ed. Rio de Janeiro: Saunders Elsevier, 2011.
- CHRISTIE, B. A. Vesicoureteral Reflux in Dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v. 162, n. 9, p. 772-776. 1973.
- CLARKE, M. J.; SADLER, P. J.; ALESSIO, E. **Metallopharmaceuticals II: diagnosis and therapy**. (ed.) New York: Springer, 1999. v. 2, p. 48-49.
- CLARKSON, C. E.; FLETCHER, T. F. Anatomy of the kidney and proximal ureter. In: CLARKSON, C. E.; FLETCHER, T. F. **Nephrology and urology of small animals**. Oxford: Blackwell Publishing, 2011. v. 1, cap. 1, p. 3-9.
- COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR **Norma CNEN NN 3.05**: requisitos de segurança e proteção radiológica para serviços de medicina nuclear. São Paulo: Comissão Nacional de Energia Nuclear, 2013. Disponível em: <http://appasp.cnen.gov.br/seguranca/normas/pdf/Nrm305.pdf>. Acesso em 17 maio 2021.

CORDELLA, A. *et al.* The ultrasonographic medullary “rim sign” versus medullary “band sign” in cats and their association with renal disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. p. 1-8. 2020.

DANIEL, G. B.; MITCHELL, S. K.; MAWBY, D.; SACKMAN, J. E.; SCHMIDT, D. Renal Nuclear Medicine: A Review. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 40, n. 6, p. 572-587. 1999.

DEBRUYN, K.; VANDERMEULEN, E.; SAUNDERS, J. H.; DOBBELEIR, A. A.; HAM, H. R.; PEREMANS, K. Effect of background region of interest and time-interval selection on glomerular filtration ratio estimation by percentage dose uptake of ^{99m}Tc -DTPA in comparison with ^{51}Cr -EDTA clearance in healthy cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, p. 698-705, 2013.

DIBARTOLA, S. P. Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice. 4. ed. Columbus: Saunders Elsevier, 2012.

DILWORTH, J.R.; PARROT, S.J. The biomedical chemistry of technetium and rhenium. **Chemical Society Reviews**, v. 27, p. 43-55, 1998.

DMSA. Succímer 1,0 mg/frasco [Bula]. Porto Alegre: Grupo RPH - MJM Produtos Farmacêuticos e de Radioproteção Ltda.

DTPA. Ácido pentético 10,0 mg/frasco [Bula]. Porto Alegre: Grupo RPH - MJM Produtos Farmacêuticos e de Radioproteção Ltda.

FEENEY, D. A.; OSBORNE, C. A.; JOHNSTON, G. R. Vesicoureteral reflux induced by manual compression of the urinary bladder of dogs and cats. **Journal the American Veterinary Medical Association**, v. 182, n. 8, p. 795-797. 1983.

ARAGÃO FILHO, G. L. *et al.* Excelência das imagens cintilográficas a partir do controle de qualidade das gama câmaras. *In*: CONGRESSO NORTE NORDESTE DE PESQUISA E INOVAÇÃO, 7., Palmas, 2012. **VII CONNEPI: ciência, tecnologia e educação: ações sustentáveis para o desenvolvimento regional**. Palmas: Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Tocantins, 2012. 7 p. Disponível em: <https://propi.ifto.edu.br/ocs/index.php/connepi/vii/paper/viewFile/1505/1746>. Acesso em: 17 maio 2021.

FINCH, N. Measurement of Glomerular Filtration Rate in Cats Methods and advantages over routine markers of renal function. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. v. 16, p. 736–748. 2014.

FREITAS, R. S. *et al.* **Estudo in vivo e in vitro da ligação do radiofármaco ^{99m}Tc -DMSA aos elementos sanguíneos**. Rio de Janeiro, 2015. 5 p.

GATES, G.F. Glomerular Filtration Rate: Estimation from Fractional Renal Accumulation of ^{99m}Tc-DTPA (Stannous). **A J R.** v. 38, p. 565-570. 1982.

GATES, G.F. Split Renal Function Testing Using Tc-99m DTPA A Rapid Technique for Determining Differential Glomerular Filtration. **Clinical Nuclear Medicine.** v.8, n.9, p. 400-407. 1983.

GERMAN, A. J. et al. A simple, reliable tool for owners to assess the body condition of their dog or cat. **The Journal of nutrition,** v. 136, n. 7 Suppl, p. 2031S–2033S. 2006.

GROSHAR, D., GORENBERG, M. E., OSAMAH, H., Quantitative SPET ^{99m}Tc-DMSA Uptake by the kidneys: Age-related Decline in Healthy Males, **Nuclear Medicine Communications,** v. 19, p. 893-897, 1998.

HARVEY, A. Z.; THRALL, J. H. **Nuclear medicine:** the requisites. Maryland: Mosby, 1995.

HECHT, S.; LANE, I. F.; DANIEL, G. B.; MORANDI, F.; SHARP, D. E. Diuretic Renal Scintigraphy in Normal Cats. **Veterinary Radiology & Ultrasound,** v. 49, n. 6, p. 589–594. 2008.

HENDY-WILLSON, V. E. V.; PRESSLER, B. M. An overview of glomerular filtration rate testing in dogs and cats. **The Veterinary Journal.** v. 188, p. 156–165. 2011.

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGETICAS E NUCLEARES - IPEN. DMSA-TEC®. Comissão Nacional de Energia Nuclear. São Paulo: IPEN-CNEN/SP, 2015.

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGETICAS E NUCLEARES - IPEN. DTPA-TEC®. Comissão Nacional de Energia Nuclear. São Paulo: IPEN-CNEN/SP, 2017.

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY. **IRIS Staging of CKD (modified 2019).** United Kingdom: IRIS, 2019. Disponível em: http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_Staging_of_CKD_modified_2019.pdf. Acesso em: 10 maio 2021.

JARRETTA, G. B.; BOMBONATO, P.P.; MARTIN, B. W. Estudo do tempo de excreção renal pela cintilografia em felinos domésticos. **Braz. J. vet. Res. anim. Sci.,** São Paulo, v. 47, n. 1, p. 13-22, 2010.

JURISSON, S.; BERNING, D.; JIA, W.; MA, D. Coordination compounds in nuclear medicine. **Chem. Rev.,** v. 93, p. 1137-1156, 1993.

KERAMIDA, G.; JAMES, J. M.; PRESCOTT, M. C.; PETERS, A. M. Pitfalls and Limitations of Radionuclide Renal Imaging in Adults. **Seminars in Nuclear Medicine.** Elsevier Inc. v. 45, p. 428-439, 2015.

KERL, M. E.; COOK, C.R. Glomerular Filtration Rate and Renal Scintigraphy. **Clinical Techniques Small Animal Practice.** v. 20, p. 31-38. 2005.

KRAWIEC, D. R.; BADERTSCHER, R. R.; TWARDOCK, A. R.; RUBIN, S. I.; GELBERG, H. B. Evaluation of ^{99m}Tc -diethylenetriaminepentacetic acid nuclear imaging for quantitative determination of the glomerular filtration rate of dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 47, n. 10, p. 2175-2179, 1986.

KRAWIEC, D. R. ; TWARDOCK, A. R. ; BADERTSCHER, R. R.; DANIEL, G. B.; DUGAN, S. J. Use of ^{99m}Tc -diethylenetriaminepentacetic acid for assessment of renal function in dogs with suspected renal disease. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 192, n. 8, p. 1077-1080, 1988.

LAMB, C. R.; DIRRIG, H.; CORTELLINI, S. Comparison of ultrasonographic findings in cats with and without azotaemia. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. p. 1–7. 2017.

LOBBAN, M. C. Some observations on the intracellular lipid in the kidney of the cat. **Journal of Anatomy**. v. 89, pt. 1, p. 92–99. 1955.

MARAIS, J. Cortical microvasculature of the feline kidney. **Acta anatómica**, Basel, v. 130, n. 2, p. 127-131, 1987. DOI: 10.1159/000146434.

MATTON, J. S.; NYLAND, T. G. **Small animal ultrasound**. 2. ed. Philadelphia: Saunders, 2002.

MICHEL, K. E. et al. Validation of a subjective muscle mass scoring system for cats. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 93, p. 806–807. 2009.

MORRIS, S. C.; CHITTENDEN, S. J.; RIVENS, I.; HEARY, T. A.; VANSTONE, C.; MELLER, S. T. Absolute ^{99m}Tc -DMSA renal uptake in children: A study of 321 kidneys. **Nuclear Medicine Communications**. v. 16, p. 566-571. 1995.

NARCISO, L.D.L. **RenalQuant: Desenvolvimento de um plugin de quantificação da função renal para o software livre Imagej**. 2014. 119 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Física Médica) – Faculdade de Física, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.

NAWATA, M. C.; PANNABECKER, T. L. Mammalian urine concentration: a review of renal medullary architecture and membrane transporters. **Journal of Comparative Physiology B**. Germany, 14 May 2018.

OLIVEIRA, R. et al. Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 42, n. 2, p. 151-165, abr./jun., 2006. 10.1590/S1516-93322006000200002.

RIVERS, B. J.; JOHNSTON, G. R. Diagnostic imaging strategies in small animal nephrology. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 26, n. 6, p. 1505-1517, 1996.

SAHA, G. B. **Fundamentals of nuclear pharmacy**. New York: Springer, 1998.

THRALL, D. E. Rins e ureteres. *In*: THRALL, D. E. **Diagnóstico de radiologia veterinária**. 6. ed. São Paulo: Elsevier, 2015. v. 1, cap. 38, p. 1516-1558.

TAYLOR, A.; THAKORE, K.J.; FOLKS, R.; HALKAR, R.; MANATUNGA, A. Background subtraction in technetium-99m-MAG3 renography. **Journal of Nuclear Medicine**, Reston, v. 38, n. 1, p. 74-79, Jan. 1997.

TAYLOR, A. T. Radionuclides in nephrourology, part 1: radiopharmaceuticals, quality control, and quantitative indices. **Journal of Nuclear Medicine**, Reston, v. 55, n. 4, p. 608-615, Apr. 2014a. DOI: 10.2967/jnumed.113.133447.

TAYLOR, A. T. Radionuclides in nephrourology, part 2: pitfalls and diagnostic applications. **Journal of Nuclear Medicine**, Reston, v. 55, n. 5, p. 786-798, May 2014b. DOI: 10.2967/jnumed.113.133454.

TAYLOR, A. Radionuclide renography: a personal approach. **Seminars in Nuclear Medicine**, Philadelphia, v. 29, n. 2, p 102-127, Apr. 1999. DOI: 10.1016/s0001-2998(99)80003-8.

TINOIS, E. Imagem funcional: PET e fMRI. **MultiCiência: tecnologia para a saúde**, [s.l.], v. 5, p. 1-14, 2005.

TWARDOCK, A. R.; KRAWIEC, D. R.; LAMB, C. R. Kidney scintigraphy. **Seminars in veterinary Medicine and Surgery**, v. 6, n. 2, p. 164-169, 1991.

TYSON, R.; DANIEL, G. B. Renal scintigraphy in veterinary medicine. **Seminars in Nuclear Medicine**, v. 44, p. 35-46. 2014.

URIBE, D.; KRAWIEC, D. R.; TWARDOCK, A. R.; GELBERG, H. B. Quantitative renal scintigraphy determination of the glomerular filtration rate in cats with normal and abnormal kidney function, using 99mTcdiethylenetriaminepentacetic acid. **American Journal of Veterinary Research**, v. 53, n. 7, p. 1101-1107, 1992.

VANDERMEULEN, E.; HAM, H. R.; DOBBELEIR, A. A.; SADELEER, C. D.; PIEPSZ, A.; WAELBERS, T.; VERMEIRE, S. T.; SLEGGERS, G.; PEREMANS, K. Y. 99mTc – DMSA absolute and relative renal uptake in cats: procedure and normal values. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 13, p. 387-392, 2011.

WAARDE, A. V. Measuring receptor occupancy with PET. **Current Pharmaceutical Design**, Beijing, v. 6, n. 16, p. 1593-1610, Dec. 2000. DOI:10.2174/1381612003398951.

WINTER, M. D.; MILES, K. G.; RIEDESEL, D. H.; Effect of sedation protocol on glomerular filtration rate in cats as determined by use of quantitative renal scintigraphy. **AJVR**, v. 72, p. 1222-1225, 2011.

ZIESSMAN, H. A.; O'MALLEY, J. P.; THRALL, J. H. **Medicina nuclear**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

ANEXO A – Carta de aprovação do CEUA (Comitê de Ética no Uso de Animais) - UFRGS



UFRGS
UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA
Comissão De Ética No Uso De Animais



CARTA DE APROVAÇÃO

Comissão De Ética No Uso De Animais analisou o projeto:

Número: 36288

Título: CINTILOGRAFIA COMO AUXÍLIO NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA DOENÇA RENAL EM FELINOS DOMÉSTICOS

Vigência: 01/01/2019 à 28/02/2021

Pesquisadores:

Equipe UFRGS:

MÁRCIO POLETTO FERREIRA - coordenador desde 01/01/2019
ANGELICA ROSAT CONSIGLIO - pesquisador desde 01/01/2019
PAULA CRISTINA SIECZKOWSKI GONZALEZ - pesquisador desde 01/01/2019
FABIOLA PEIXOTO DA SILVA MELLO - pesquisador desde 01/01/2019
FERNANDA VIEIRA AMORIM DA COSTA - pesquisador desde 01/01/2019
AMANDA MOREIRA CEZAR JUNQUEIRA - Aluno de Mestrado desde 01/01/2019
MARIANA DE MATTOS BROSE - Aluno de Doutorado desde 01/01/2019
José Ricardo Herrera Becerra - Aluno de Doutorado desde 01/01/2019
Gabriela da Cruz Schaefer - Aluno de Doutorado desde 01/01/2019
Rafael Kretzer Carneiro - Aluno de Mestrado desde 01/01/2019

Comissão De Ética No Uso De Animais aprovou o mesmo em seus aspectos éticos e metodológicos, para a utilização de 44 gatos, de ambos os sexos, adultos, provenientes da rotina hospitalar do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; de acordo com os preceitos das Diretrizes e Normas Nacionais e Internacionais, especialmente a Lei 11.794 de 08 de novembro de 2008, o Decreto 6899 de 15 de julho de 2009, e as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), que disciplinam a produção, manutenção e/ou utilização de animais do filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem) em atividade de ensino ou pesquisa.

Porto Alegre, Sexta-Feira, 7 de Junho de 2019

ALEXANDRE TAVARES DUARTE DE OLIVEIRA
Coordenador da comissão de ética

APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

Eu _____, tutor do paciente _____, registrado sob ficha clínica no HCV-UFRGS número _____, da espécie felina, raça _____, do sexo _____, estou ciente de que o animal de minha propriedade estará participando do projeto de pesquisa: “AVALIAÇÃO DA CINTILOGRAFIA RENAL COMO MÉTODO DE DIAGNÓSTICO PRECOCE EM GATOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA OU COM OBSTRUÇÃO URETERAL” e “CINTILOGRAFIA COMO AUXÍLIO NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA DOENÇA RENAL EM FELINOS DOMÉSTICOS”. A doença renal crônica e a obstrução ureteral são doenças que ocorrem frequentemente em gatos e, quando não tratadas, tendem a progredir mais rápido, podendo levar ao óbito. A cintilografia renal é um exame de imagem que auxilia na avaliação da função renal, bem como no diagnóstico das obstruções ureterais. O projeto irá avaliar as alterações clínicas, laboratoriais e de imagem dos pacientes que se apresentarem para atendimento com estas doenças, bem como animais saudáveis que servirão como grupo controle. A cintilografia renal é um exame que não está disponível na rotina clínica, apenas a nível experimental, e ajudará a complementar o diagnóstico e prognóstico de pacientes com doença renal crônica e obstrução ureteral, auxiliando também na tomada de decisão de medidas terapêuticas. O exame realizado em pacientes saudáveis, nesse caso, é importante para determinar parâmetros técnicos do protocolo de realização do exame. Este não apresenta nenhum risco para o paciente, há apenas os riscos inerentes a sedação/anestesia. Esperamos que o estudo traga informações importantes sobre o uso da cintilografia renal em felinos e contribua com a saúde individual dos participantes.

Autorizo a realização das coletas de sangue e urina (por cistocentese), assim como a aferição da pressão arterial sistólica (por método não invasivo) e dos exames de imagem no animal do qual sou tutor, incluindo o uso de sedação/anestesia, quando indicado. Autorizo a realização da cintilografia renal, que inclui a aplicação de um radiofármaco no paciente, substância que não trará efeitos colaterais para o animal. Da mesma forma, estou ciente que os dados obtidos neste projeto serão utilizados para novos estudos, publicações e/ou divulgação no meio científico, em qualquer tempo. Comprometo-me a trazer o animal para as avaliações/procedimentos, quando necessário. No entanto, estou ciente de que posso desistir da

participação do projeto a qualquer momento, sem que haja qualquer prejuízo ao meu animal. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos princípios éticos no uso de animais, elaborados pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), sobre a utilização de animais em atividades educacionais e em experimentos que envolvam espécies definidas na Lei 11.794/2008. A avaliação clínica e o exame de cintilografia renal não terão custos para o tutor. Os demais exames serão cobrados como de rotina, assim como os materiais utilizados nos procedimentos.

Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar da pesquisa.

Nome do Tutor:

CPF/RG:

Data: ____/____/____

Pesquisador Responsável: Prof. Márcio Ferreira (MV)
Responsáveis: Mariana Brose (Tecnóloga em Radiologia) e Gabriela Schaefer (MV)
Outros participantes: Profs. Angélica Rosat Consiglio (Física) e Fernanda Amorim da Costa (MV)
E-mails: mariana.radiologia@gmail.com;
gabrielacschaefer@gmail.com.
Endereço: Av. Bento Gonçalves 9090, Porto Alegre - RS
Fone: (51) 3308-9645 - Celular: (51) 98153-5310

APÊNDICE B – Registro de Testes de Controle de Qualidade Diário

| REGISTRO DE TESTES DE CONTROLE DE QUALIDADE DIÁRIO | | | | | | |  | | | |
|--|---------|---|---|---------------------------|---|-----------------------------------|---|------------------------------|-----------------------------|----------|
| CÂMARA CINTILOGRÁFICA | | | | | | | | | | |
| OHIO NUCLEAR – SIGMA 410 | | | | | | | | | | |
| Instituto de Biociências – Laboratório de Biofísica Nuclear / Matrícula CNEN: 14623 | | | | | | | | | | |
| Testes: Inspeção visual da integridade física do sistema, uniformidade intrínseca, centralização e largura da janela energética. | | | | | | | | | | |
| Objetivos: <ol style="list-style-type: none"> 1) Analisar visualmente o sistema, estação de aquisição e de processamento, e os dispositivos de armazenamento de dados e verificar a ocorrência de danos ocasionados pelo transporte, falhas de fabricação e de instalação. 2) Verificar se a janela de pulso está centrada para os radionuclídeos utilizados na rotina clínica. 3) Verificar a resposta para o fluxo de fótons no campo de visão usando uma janela simétrica de energia centralizada para baixas densidades. | | | | | | | | | | |
| Instrumentação Necessária: Fonte Pontual de 500-700 μ Ci (0,55-0,93MBq) | | | | | Valores de Referência: CFOV UFOV Int. <10,0% <10,0% | | | | | |
| Data | Horário | Integridade Física do Sistema | Centralização e Largura da Janela Energética | Uniformidade Integral (%) | Uniformidade Diferencial (%) | Realizado Mapa de Correção? (S/N) | Novos Valores: | | Equipamento liberado? (S/N) | Executor |
| | | | | | | | Uniformidade Integral (%) | Uniformidade Diferencial (%) | | |
| 03/10/19 | 20:49 | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | 5,4 | 3,5 | N | — | — | S | EB3 |
| 11/08/20 | 21:12 | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | 2,3 | 1,8 | S | 3,7 | 2,6 | S | EB3 |
| 11/09/20 | 10:29 | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | 17,4 | 11,9 | S | 4,6 | 2,9 | S | EB3 |
| 12/09/20 | 09:28 | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | 6 | 4,5 | N | — | — | S | EB3 |
| 13/09/20 | 09:59 | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | 15,1 | 10,7 | S | 6,1 | 2,9 | S | EB3 |
| 02/10/20 | 10:40 | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | 59,2 | 31,3 | S | 11 | 6,6 | S | EB3 |
| 03/10/20 | 10:30 | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | 27,3 | 19,5 | S | 10,7 | 6,6 | S | EB3 |
| 04/10/20 | 11:32 | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | 44,3 | 24,9 | N | — | — | N | EB3 |
| 10/10/20 | 10:38 | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | 10,5 | 7,4 | S | 7,1 | 4,1 | S | EB3 |
| 19/10/20 | 22:11 | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | 13 | 9,7 | S | 5,4 | 4,6 | S | EB3 |
| 23/10/20 | 12:32 | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | 31,5 | 18,7 | S | 10 | 6,5 | S | EB3 |
| 24/10/20 | 09:26 | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | 16,2 | 13,5 | S | 14 | 9,3 | N | EB3 |
| 25/10/20 | 12:45 | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | 14,9 | 7,4 | S | 9,7 | 6 | S | EB3 |
| 13/11/20 | 11:01 | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | 14,4 | 12 | S | 10,7 | 2,9 | S | EB3 |

| Data | Horário | Integridade Física do Sistema <input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | Centralização e Largura da Janela Energética <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | Uniformidade Integral (%) | Uniformidade Diferencial (%) | Realizado Mapa de Correção? (S/N) | Novos Valores: | | Equipamento liberado? (S/N) | Executor |
|----------|---------|---|---|---------------------------|------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|------------------------------|-----------------------------|----------|
| | | | | | | | Uniformidade Integral (%) | Uniformidade Diferencial (%) | | |
| 14/11/20 | 09:49 | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | 16,8 | 9,4 | S | 19,8 | 7,3 | S | EB |
| 15/11/20 | 15:53 | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | 15,5 | 8,2 | S | 10,9 | 7,1 | S | EB |
| 18/12/20 | 09:46 | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | 21,1 | 12,8 | S | 6,2 | 3,2 | S | EB |
| 19/12/20 | 08:50 | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | 34,7 | 17,8 | S | 9,6 | 5,4 | S | EB |
| 20/12/20 | 12:11 | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | 12,9 | 8,1 | S | 5,9 | 3,4 | S | EB |
| 08/10/21 | 12:07 | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | 18,5 | 12,3 | S | 9,2 | 5,9 | S | EB |
| 09/10/21 | 09:03 | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | 21,7 | 13,9 | S | 21,8 | 15,5 | N | EB |
| 10/10/21 | 12:09 | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | 21,5 | 14,2 | S | 9,3 | 5,1 | S | EB |
| 16/10/21 | 16:07 | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | 12,6 | 9 | S | 7,6 | 4,4 | S | EB |
| 17/10/21 | 16:29 | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | 26,9 | 15,9 | S | 8,3 | 5 | S | EB |
| 17/10/21 | 21:15 | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | 7,4 | 4,5 | N | - | - | S | EB |
| 30/10/21 | 15:24 | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | 7,9 | 6,1 | N | - | - | S | EB |
| 05/12/21 | 09:22 | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | 20,2 | 14,8 | S | 13,1 | 8,3 | N | EB |
| 06/12/21 | 17:11 | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | 11,2 | 7,1 | N | - | - | S | EB |
| 12/12/21 | 10:11 | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | 20,1 | 14,8 | S | 8,7 | 5,9 | S | EB |
| 20/10/21 | 09:06 | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | 33,8 | 23,8 | S | 5,7 | 3,2 | S | EB |
| 21/10/21 | 09:11 | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input checked="" type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | 8,4 | 4,9 | N | - | - | S | EB |
| | | <input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | | | | | | | |
| | | <input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | | | | | | | |
| | | <input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | | | | | | | |
| | | <input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | | | | | | | |
| | | <input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | | | | | | | |
| | | <input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | | | | | | | |
| | | <input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | | | | | | | |
| | | <input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | | | | | | | |
| | | <input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | | | | | | | |
| | | <input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | <input type="checkbox"/> Conforme <input type="checkbox"/> Não Conforme | | | | | | | |