

Determinação da clearance do ^{99m}Tc -DTPA por registo externo e por contagem da actividade sanguínea*

J. J. PEDROSO DE LIMA⁽¹⁾, J. RODRIGUES BRANCO⁽²⁾, M. CAMPOS⁽³⁾, C. M. FERREIRA⁽⁴⁾, M. M. GONDAR⁽⁴⁾, M. P. CRAVINHO⁽⁵⁾, M. C. RUAS⁽⁴⁾, A. F. ANTUNES⁽⁶⁾, J. LIMA⁽⁴⁾, J. P. SOUSA⁽⁴⁾, R. C. MARTINS⁽⁴⁾ e A. MARQUES⁽²⁾

LABORATÓRIO DE RADIOISÓTOPOS DA FACULDADE DE MEDICINA DE COIMBRA
(Director: Prof. J. RODRIGUES BRANCO)

SERVIÇO DE NEFROLOGIA DOS HOSPITAIS DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
(Director: Prof. ADELINO MARQUES)

RESUMO

Apresentam-se e discutem-se os resultados da comparação dos períodos e das constantes de depuração do ^{99m}Tc -DTPA, após injeção intravenosa única, estabelecidos para a segunda componente exponencial das curvas de decrescimento da sua actividade sanguínea obtidas em 29 pacientes simultaneamente por detecção externa e por colheita de sangue. Referem-se igualmente os resultados da comparação dos valores da clearance do ^{99m}Tc -DTPA com os da clearance da creatinina endógena. Aponta-se a necessidade de estudos mais aprofundados que esclareçam alguns aspectos do comportamento de uma substância que se tem revelado muito promissora para a avaliação da função glomerular.

SUMMARY

In 29 patients the correlation between the ^{99m}Tc -DTPA clearance determined by external detection plus a unique blood sample and the clearance obtained by blood sampling till 90 minutes after injection has been studied.

In a smaller number of patients the correlation with the creatinine clearance values simultaneously obtained was also studied.

The results emphasize the interest of the method of ^{99m}Tc -DTPA clearance determination by external detection.

* Comunicação ao 2.º Congresso Português de Medicina Nuclear (Porto, 14-16 de Junho de 1983).

⁽¹⁾ Professor da Faculdade de Ciências e Tecnologia de Coimbra.

⁽²⁾ Professor da Faculdade de Medicina.

⁽³⁾ Assistente Hospitalar de Nefrologia.

⁽⁴⁾ Interno Complementar de Nefrologia.

⁽⁵⁾ Médico Generalista.

⁽⁶⁾ Interno Complementar de Medicina Nuclear.

INTRODUÇÃO

Possui reconhecido interesse o desenvolvimento de técnicas que permitam a determinação do coeficiente da filtração glomerular de maneira rápida, razoavelmente exacta, pouco incómoda para o doente e sem especiais dificuldades de execução, podendo dispensar a medida, por vezes aleatória, dos volumes de diurese. Este objectivo pode ser alcançado, em larga medida, através da injeção intravenosa de substâncias «glomerulares» marcadas com radionuclídeos, pela análise matemática da curva de decrescimento da sua concentração sanguínea, especialmente quando se efectua a detecção externa, o que apenas exigirá uma só colheita de sangue; a exiguidade da carga radioactiva administrada garante, por outro lado, um nível correcto de segurança, uma vez que se utilizem radionuclídeos de período bastante breve.

Deve-se a Newman e cols. [9] o estudo das relações entre o filtrado glomerular, o volume do espaço extra-celular e a concentração plasmática de uma substância glomerular após uma só injeção; verificaram aqueles autores que a relação entre o logaritmo da concentração e o tempo é definida por uma recta, cuja inclinação exprime a fracção de líquido extracelular depurado na unidade de tempo e é directamente proporcional à *clearance* glomerular.

Sapirstein e cols. [11] deduziram as equações fundamentais para a análise da curva do desaparecimento de uma dada substância, a partir de um sistema teórico de dois compartimentos, um dos quais eliminaria a substância para o exterior segundo uma razão proporcional à concentração actual, transferindo ao mesmo tempo a substância para o segundo compartimento segundo outra razão proporcional à diferença actual de concentrações entre os dois compartimentos. A curva de decrescimento pode assim ser decomposta em duas exponenciais que, transcritas em papel semi-logarítmico, se dispõem segundo linhas rectas de inclinações definidas (Fig. 1). A *clearance* será calculada a partir da dose administrada e das inclinações e ordenadas à origem das duas componentes.

São numerosos os compostos e os radionuclídeos utilizáveis para tal fim [2]: ^{131}I -Na-diatrizoato, ^{57}Co -cianocobalamina, ^{51}Cr -EDTA, ^{125}I -alil-inulina, ^{14}C -inulina, ^{125}I -Na-iotalamato, ^{140}La -DTPA, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA, etc.

Propusemo-nos comparar as curvas de actividade sanguínea obtidas simultaneamente por detecção externa e por colheitas de sangue após a

injecção de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA e avaliar as possibilidades do primeiro método.

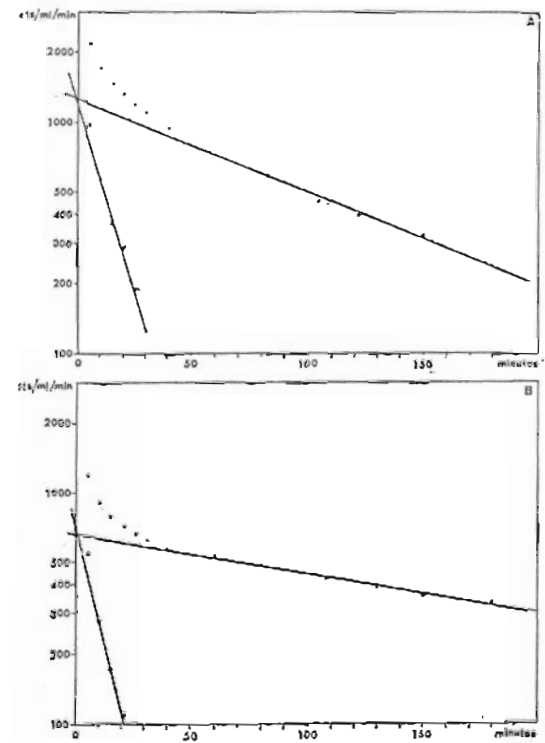


FIG. 1 — Curvas de decrescimento plasmático após injeção única de ^{140}La -DTPA, (reproduzido de MARQUES [8]).

METODOLOGIA

Os estudos foram efectuados em 29 indivíduos; de ambos os sexos. Dois eram voluntários normais; quatro estavam hospitalizados por afecção alheia ao foro reno-urinário; os restantes estavam internados por nefropatias de vários tipos e com graus diversos de insuficiência renal no período de estado. Nenhum dos doentes sofria de edema.

Foi encostado lateralmente um detector colimado à cabeça do paciente colocado em decúbito dorsal, para detecção da actividade sanguínea.

Utilizou-se o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA fornecido pelo L.N.E.T.I., injectando-se 0,5 a 1 mCi, em volume rigorosamente conhecido, numa veia da flexura do antebraço. Efectuaram-se amostragens de sangue aos 10, 20, 30, 50 e 80 minutos após a injeção, fazendo ao mesmo tempo o registo das contagens externas. Neste intervalo a actividade circulante situa-se, em geral, acima dos 10% da actividade injectada, sendo possível estimar-se

QUADRO 1

		Cont. Ext.		Cont. sangue	
		K(min. ⁻¹)	T1/2(min.)	K(min. ⁻¹)	T1/2(min.)
1.	M.A.M.	0,0058	118,3	0,0080	85
2.	A.R.	0,0025	272,1	0,0030	230
3.	G.C.N.	0,0037	186,6	0,0051	135,1
4.	A.S.S.	0,0125	55,4	0,01015	66,1
5.	A.C.	0,0066	105	0,0075	91,7
6.	A.M.D.	0,0058	118,4	0,0057	120,2
7.	A.M.F.	0,0037	187,8	0,0066	104,2
8.	D.S.	0,0014	496	0,0034	199,9
9.	M.R.F.C.R.	0,0007	1 025	0,0014	476
10.	V.M.S.N.	0,0018	365	0,0022	3 083
11.	M.A.M.	0,0044	154,8	0,0044	157,4
12.	H.R.S.	0,0013	519	0,0025	270,2
13.	M.H.S.S.	0,0063	109,2	0,0111	62,6
14.	A.L.P.P.	0,0126	55,1	0,0140	48,9
15.	F.J.C.	0,0040	183	0,0020	318
16.	M.J.S.M.	0,012	59,9	0,015	45,6
17.	M.L.A.M.	0,0056	123	0,0071	97
18.	M.F.P.C.	0,0130	53,3	0,0120	56,6
19.	M.F.R.A.	0,0133	51,7	0,0176	39,3
20.	C.C.C.	0,0081	84,9	0,0100	67,9
21.	S.C.C.	0,0085	80,9	0,0090	71,6
22.	M.F.R.L.	0,0120	58,5	0,0140	47,7
23.	M.F.N.M.	0,0140	48,3	0,013	50,9
24.	M.F.L.M.	0,013	54,5	0,0160	44,4
25.	J.S.	0,0100	68,7	0,0096	72,3
26.	I.C.T.D.F.	0,0140	47,6	0,016	44,4
27.	A.L.C.	0,008	82,5	0,011	62,1
28.	E.T.F.L.	0,009	73	0,011	61,3
29.	M.L.S.L.	0,014	46,8	0,012	57,6

sem dificuldade a inclinação da segunda componente exponencial da curva da actividade sanguínea inscrita em escala semilogarítmica usando os mínimos quadrados.

Em 15 pacientes foi determinada a *clearance* da creatinina endógena pelo método convencional, sendo os seus valores comparados com os da *clearance* do $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ calculados a partir do estudo das amostras de sangue.

RESULTADOS

Expõem-se no quadro I os valores da constante de depuração do $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ para a segunda componente exponencial das curvas da actividade sanguínea, assim como os do respectivo período. Na Fig. 2 estabelece-se a equação de regressão respeitante aos períodos referentes às contagens externas confrontados com os das contagens sanguíneas ($y = 1,74x - 41,4$); o respectivo coeficiente de correlação mostrou-se fortemente significativo ($p < 0,001$).

O quadro II regista os valores das *clearances* do $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ e da creatinina determinados em

QUADRO 2

	Clear. DTPA (ml/min)	Clear. creat. (ml/min.)	
1.	M.A.M.	64,8	46,5
2.	A.R.	114,5	68,3
3.	G.C.N.	142,5	107,7
4.	A.S.S.	194,3	98,2
5.	A.C.	112,8	53
6.	A.M.D.	158,1	96,7
7.	A.M.F.	83,4	32,6
8.	D.S.	58,1	22
9.	M.R.F.C.R.	17,6	10,8
10.	V.M.S.M.	16,4	9
11.	M.A.M.	66,2	24,5
12.	H.R.S.	146	115
13.	M.H.S.S.	151,9	63,5
14.	A.L.P.P.	124,5	115,8
15.	F.J.C.	41,6	38

15 pacientes; exprime-se na Fig. 3 a respectiva equação de regressão ($y = 1,23x + 25,6$), verificando-se uma correlação significativa ($p < 0,05$) entre os dois parâmetros.

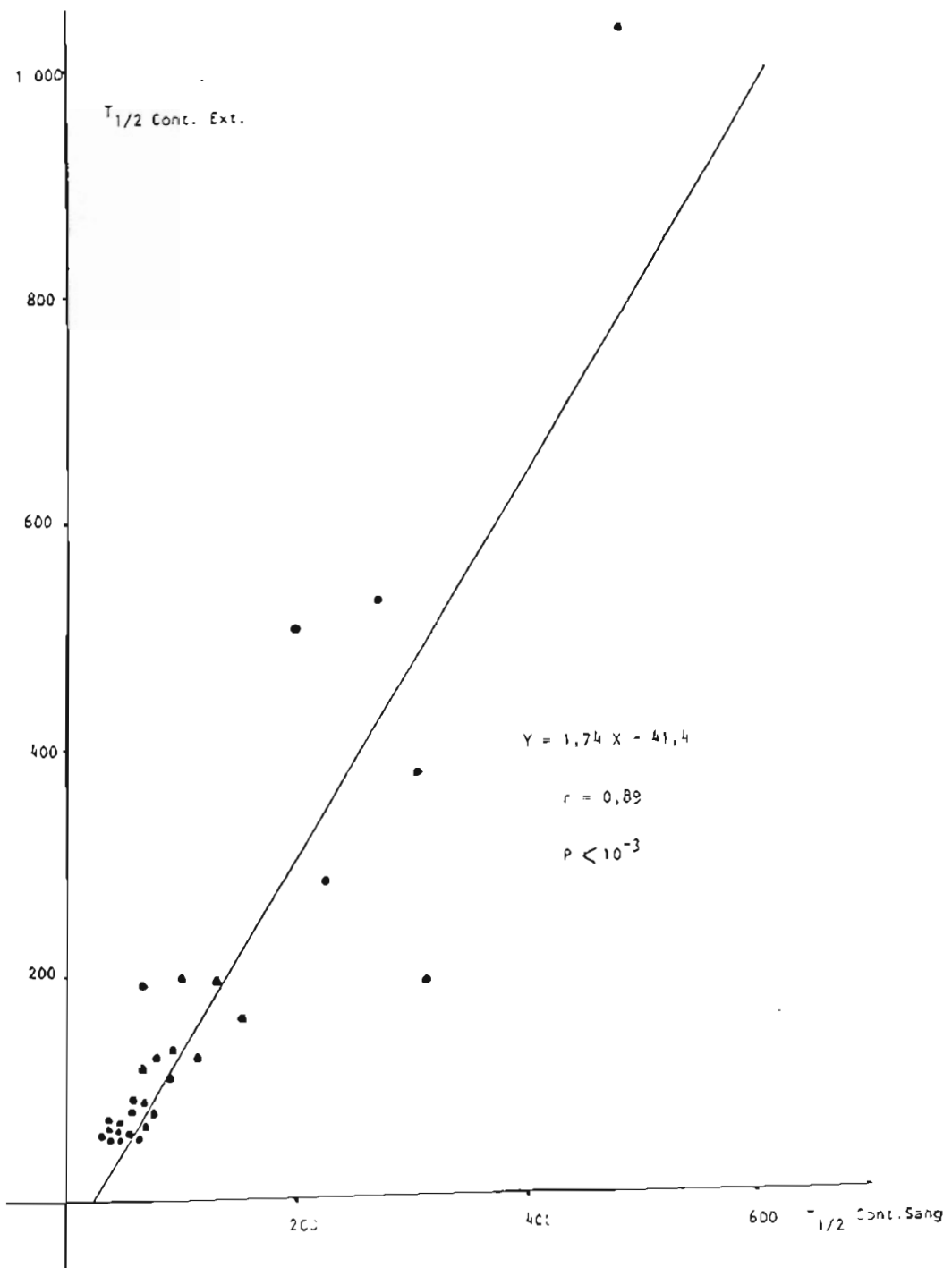


FIG. 2 — Clearance do ^{99m}Tc -DTPA: correlação entre os períodos referentes às contagens externas e os referentes às contagens sanguíneas.

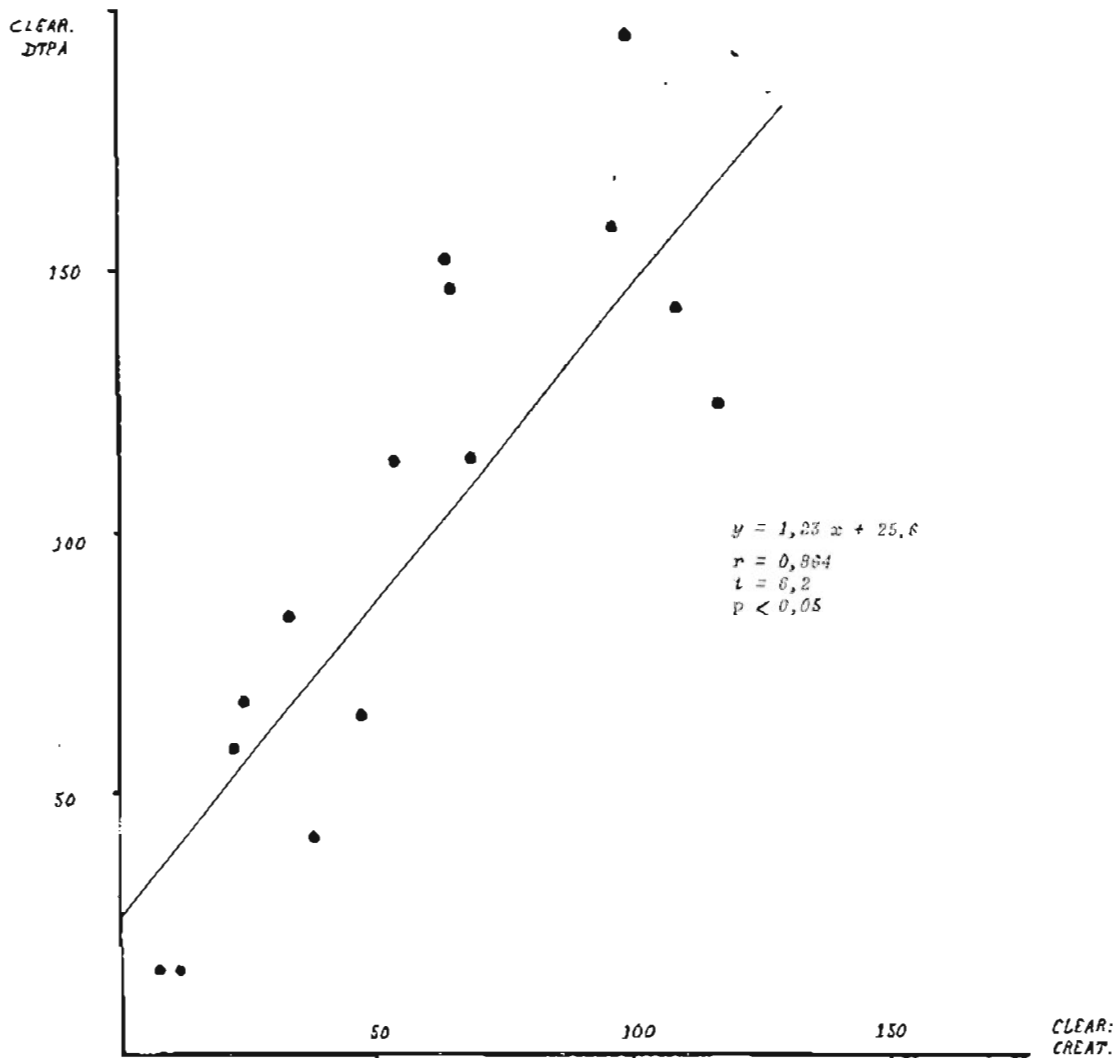


FIG. 3 — Clearance do $^{99m}\text{Tc-DTPA}$, determinada pela análise da componente lenta da curva de decaimento, e clearance urinária da creatinina endógena.

COMENTÁRIOS

A detecção externa forneceu-nos valores para o traçado da curva de variação da actividade sanguínea que permitiram obter constantes características para a segunda componente exponencial fortemente correlacionadas com as mesmas constantes obtidas por colheita de sangue. É patente, no entanto, uma diferença entre as duas ordens de leituras, expressa pela respectiva equação de regressão (Fig. 2); não reproduzimos neste ponto as verificações de Bojsen e cols. [3] e de Owen e cols. [10]. Verdade é que Bojsen utilizou apenas

o $^{51}\text{Cr-EDTA}$, enquanto que Owen utilizou o $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ no registo externo, associando-lhe porém o $^{51}\text{Cr-EDTA}$ para as determinações nas amostras de sangue.

Importa, de resto, ponderar que a detecção externa regista, de modo global, fenómenos desenrolados simultaneamente nos espaços extra e intra-vascular.

Verificámos boa correlação entre a clearance do $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ determinada a partir das amostras de sangue e a clearance clássica da creatinina endógena (Fig. 3), mas a média dos valores da depuração isotópica, calculados como foram a

partir da componente lenta da curva, mostrou-se significativamente mais alta do que a dos valores da *clearance* da creatinina (respectivamente: 83,2 e 64,8ml/min), impondo, pois, uma correcção a partir da equação de regressão. Divergem os presentes resultados, neste ponto particular, dos obtidos por um de nós [8] com o ^{140}La -DTPA (Fig. 4): havendo utilizado a análise das duas componentes da curva exponencial, não encontrou diferença significativa entre as duas médias; importa notar que os 32 pacientes então estudados se caracterizavam pela conservação da sua função renal ($C_{\text{DTPA}} = 120,2 \pm 16,7$; $C_{\text{creat}} = 114,3 \pm 13,8$).

Como pondera Blaufox [2], deve sublinhar-se que mesmo o modelo de dois compartimentos é uma simplificação dos fenómenos que ocorrem

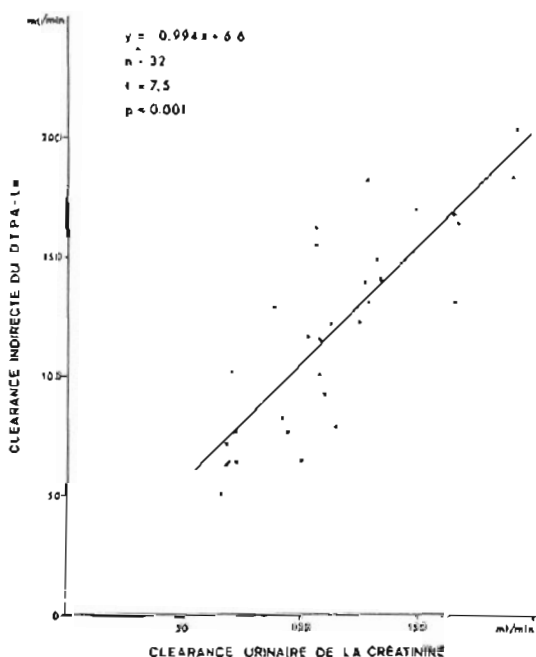


FIG. 4 — Depuração indirecta do DTPA-La calculada segundo a fórmula I e depuração urinária da creatinina (reproduzido de MARQUES [8]).

no interior do organismo após a injeção da substância. Se se deseja usá-lo como uma aproximação aceitável, o modelo deve ser confirmado para cada substância e para cada situação clínica. Existirão certamente situações em que será desejável simplificar o método e em que a comodidade clínica justificará alguma diminuição da exactidão: é o caso do registo externo, ou o da *clearance* simplificada pela análise da componente lenta da curva. Em pacientes com acentuada diminuição da reserva funcional renal, a *clearance* total do ^{140}La -DTPA é maior do que a sua *clearance* renal (com uma relação de 1,67 entre os seus valores médios), o que é explicado por dificuldades metodológicas [5,6] ou porque em condições de grande diminuição do coeficiente da filtração glomerular existirá uma eliminação extra-renal acrescida do quelante [1].

Outras peculiaridades do comportamento do DTPA poderão influir na génese das distorções. O DTPA não se comporta com os diferentes marcadores de modo rigorosamente semelhante, embora as diferenças sejam pouco significativas. O ^{140}La -DTPA tem boa estabilidade tanto *in vitro* como *in vivo* [5,6], ao passo que o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA se decompõe quando exposto ao ar, apresentando-se no sangue em forma quelada na proporção de 80 a 90%; isto poderá explicar a sua excreção cumulativa urinária algo menor do que a do DTPA marcado pelo Lantano [7].

Carlsen e cols. [4] obtiveram com quatro preparações de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA oriundas de fornecedores distintos, valores de *clearance* plasmática diferentes quando comparados com o ^{51}Cr -EDTA, pelo que concluíram que a precisão da *clearance* do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA poderá depender da qualidade do fornecimento comercial do produto.

Não obstante tais dificuldades, a *clearance* do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA pelos métodos acima referidos oferece franco interesse para a apreciação do coeficiente de filtração glomerular; tornam-se desejáveis, todavia, novos estudos que esclareçam devidamente as obscuridades presentemente verificadas.

BIBLIOGRAFIA

- [1] BIANCHI C. — Measurement of the glomerular filtration rate — *Prog. Nucl. Med.*, Vol. 2, pag. 21-53 (Karger, Basel and University Park Press, Baltimore, 1972).
- [2] BLAUFEX, M. D. — Measurement of renal function with radioactive materials — *Prog. Nucl. Med.*, Vol. 2, pp. 9-20 (Karger, Basel and University Park Press, Baltimore, 1972).
- [3] BOJSEN J., GROTH S. e ROSSING N. — Portable cadmium telluride detectors and their applicability for external measurement of $^{51}\text{Cr-EDTA}$ clearance — *Int. J. Appl. Rad. Isotop.*, 32, 719-727, 1981.
- [4] CARLSEN J. E. et al. — Comparison of four commercial $\text{Tc-}^{99m}\text{(Sn)}$ DTPA preparations used for the measurement of glomerular filtration rate — *J. Nucl. Med.*, 21, 126-129, 1980.
- [5] FUNCK-BRENTANO J.-L., VALLEE G., MASSON M., VANTELON J., JUNGERS P. e LESKI M. — Nouvelle méthode de mesure des clearances rénales sans prélèvement d'urine — *Act. Néphrol. Hop. Necker*, p. 137 (Edit. Méd. Flammarion, Paris, 1966).
- [6] FUNCK-BRENTANO J.-L. e LESKI M. — Nouvelle méthode de mesure de la filtration glomérulaire sans prélèvement d'urine. Mesure de la clearance du DTPA-La^{140} par enregistrement de la décroissance de la radioactivité recueillie par détection externe — *Rev. Franç. Ét. Clin. Biol.*, 12, 790-798, 1967.
- [7] HAUSER W., ATKINS H. L., NELSON K. G. e RICHARDS P. — Technetium- $^{99m}\text{-DTPA}$: a new radiopharmaceutical for brain and kidney scanning — *Radiology*, 94, 679-684, 1970.
- [8] MARQUES A. A. — Estudos sobre as funções renais no ortostatismo activo (Tese de doutoramento). Suplemento de *O Instituto* (Coimbra), Vol. 134, 1969.
- [9] NEWMAN E. V., BORDLEY J. e WINTERNITZ J. — The interrelationships of glomerular filtration rate (mannitol clearance), extracellular fluid volume, surface area of the body, and plasma concentrations of mannitol: A definition of extracellular fluid clearance determined by following plasma concentration after a single injection of mannitol — *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 75, 253, 1944.
- [10] OWEN J. L. et al. — Cadmium telluride detectors in the external measurement of glomerular filtration rate using $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ (Sn) comparison with $^{51}\text{Cr-EDTA}$ and $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ (Sn) plasma sample methods — *Clin. Nephrol.*, 18, 200-203, 1982.
- [11] SAPIRSTEIN L. A., HERROLD M. R., JANAKIS M. e OGDEN E. — Validity of values for glomerular filtration rate and extracellular fluid obtained from plasma concentration time decay curves after single injections of mannitol in the dog — *Am. J. Physiol.*, 171, 487-491, 1952.