GABRIELA SILVA RODRIGUES

AVALIAÇÃO DA TÉCNICA DE CINTILOGRAFIA DA PERFUSÃO PULMONAR
EM CÃES

São Paulo
2004

GABRIELA SILVA RODRIGUES

AVALIAÇÃO DA TÉCNICA DE CINTILOGRAFIA DA PERFUSÃO PULMONAR
EM CÃES

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Departamento:

Cirurgia

Área de concentração:

Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres

Orientador:

Prof. Dr. Pedro Primo Bombonato

São Paulo

2004

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T.1350
FMVZ

Rodrigues, Gabriela Silva

Avaliação da técnica de cintilografia da perfusão pulmonar em cães / Gabriela Silva Rodrigues – São Paulo : G. S. Rodrigues, 2004.

82 f. : il.

Dissertação (mestrado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Cirurgia, 2004.

Programa de Pós-graduação: Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres.

Área de concentração: Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Primo Bombonato.

1. Cintilografia. 2. Pulmão. 3. Cães. 4. Medicina nuclear.
I. Título.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira"

PARECER

Interessado: Gabriela Silva Rodrigues

Assunto: Protocolo de experimentação adotado em experimento animal.

A Comissão de Bioética da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, após analisar o projeto sob o número 220/2003, intitulado: "Padronização da técnica de cintilografia de perfusão pulmonar em cães da raça rottweiler com clínica e radiografias de tórax normais", utilizando 10 cães, referente à Tese de Mestrado, sob responsabilidade do Prof. Dr. Pedro Primo Bombonato, constatou que o mesmo foi realizado de acordo com os princípios de bioética, adotados por esta Comissão.

São Paulo, 29 de outubro de 2003

Prof.ª Dr.ª Julia Maria Matera

Presidente da Comissão de Bioética

FMVZ/USP

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome do autor: RODRIGUES, Gabriela Silva

Título: Avaliação da técnica de cintilografia da perfusão pulmonar em cães

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

A minha **pequena grande** família:
meus pais Jane e Antônio Carlos,
meus irmãos Caio e Nê
e meus avós Sônia e Jaime.

Pelo simples fato de existirem.

Ao meu marido Neimar,
pelo amor e pela paciência inesgotável.

AGRADECIMENTOS

Ao Canil do Exército Brasileiro, na pessoa do Capitão Carlos Sobrinho, que cedeu prontamente os cães para este experimento.

A todos os profissionais do Centro de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, na pessoa do Dr. Carlos Buchpiguel, pela atenção e esforços dispensados.

Ao Químico Fábio Luiz N. Marques, pessoa incrível e profissional incansável, sem o qual a realização deste trabalho não teria sido possível.

À Física Silvana Prando, pela inestimável ajuda no processamento das imagens.

Aos Médicos Nucleares Dr. Marcelo Tatit Sapienza, Dra. Carla Rachel Ono e Dr. Adalberto Arão Filho, pela avaliação das imagens e pelas discussões construtivas.

Aos profissionais do Instituto Veterinário de Imagem, que colaboraram e acompanharam o desenvolvimento deste processo.

Em especial à Médica Veterinária Patrícia Russano Cuyumjian, amiga e “fiel escudeira”, pela indispensável ajuda e companheirismo, principalmente durante a fase experimental.

Ao Prof. Dr. Pedro Bombonato, por ter confiado no experimento e pela orientação, presente no momento exato.

A todos aqueles que de alguma forma estiveram envolvidos na realização deste trabalho. Muito Obrigada!

RESUMO

RODRIGUES, G. S. **Avaliação da técnica de cintilografia da perfusão pulmonar em cães.** [Evaluation of pulmonary perfusion scintigraphy technique in dogs]. 2004. 82 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.

A avaliação da técnica de cintilografia da perfusão pulmonar foi realizada em 10 cães machos, da raça Rottweiler, radiograficamente normais e soronegativos para dirofilariose, utilizando-se o macroagregado de albumina sérica humana marcado com tecnécio-99m ($[^{99m}\text{Tc}](\text{MAA})$) como radiofármaco. Cada animal sedado foi submetido a três diferentes tratamentos, com administração de 50.000, 100.000 e 300.000 partículas de MAA. As imagens obtidas com as doses variadas do radiofármaco, foram comparadas de forma qualitativa e quantitativa, incluindo nesta última a avaliação do índice de perfusão pulmonar e homogeneidade das imagens. Não foram observadas diferenças significativas entre as imagens durante a avaliação visual e cálculo da quantificação relativa da perfusão pulmonar. Porém, o cálculo da uniformidade integral demonstrou diferença significativa na homogeneidade da imagem pulmonar entre as diferentes doses de MAA. Pode-se concluir que existe um aumento na homogeneidade da imagem diretamente relacionado ao número de partículas de macroagregado de albumina injetado, ainda que tal diferença não tenha sido percebida pela análise qualitativa.

Palavras-chave: Cintilografia. Pulmão. Cães. Medicina Nuclear.

ABSTRACT

RODRIGUES, G. S. **Evaluation of pulmonary perfusion scintigraphy technique in dogs**. [Avaliação da técnica de cintilografia da perfusão pulmonar em cães]. 2004. 82 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.

The evaluation of pulmonary perfusion scintigraphy technique was accomplished in 10 Rottweiler male dogs, with normal thoracic radiographs and negative for *Dirofilaria immitis*, using macroaggregated human serum albumin tagged with technetium-99m ($[^{99m}\text{Tc}](\text{MAA})$) as radiopharmaceutical. Each sedated animal was submitted to 3 different treatments, with administration of 50.000, 100.000 and 300.000 particles of MAA. The obtained images with diverse radiopharmaceutical doses were qualitative and quantitative compared, including in this the evaluation of radiopharmaceutical distribution and the homogeneity index. There were observed no significative differences between the images during the visual evaluation and calculation of the relative quantification of the lung perfusion. However, the integral uniformity calculation demonstrated significative difference at the homogeneity of the lung image between the different MAA doses. That leads to the conclusion that there is an increase at the images homogeneity directly related to the number of albumin macroaggregated particles injected, though difference has not been realized by the qualitative analysis.

Key words: Scintigraphy. Lung. Dogs. Nuclear Medicine.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Radiografias torácicas em projeções látero-lateral direita (A), látero-lateral esquerda (B) e ventro-dorsal (C), demonstrando campos pulmonares e silhueta cardíaca dentro dos limites da normalidade.	42
Figura 2 - Câmara de cintilação (A) e computador equipado com programa de aquisição e processamento de imagens (B).	44
Figura 3 - Dose do radiofármaco em recipiente de chumbo (A) e administração intravenosa do radiofármaco (B).	46
Figura 4 - Sedativos (A) e procedimento de sedação (B).	46
Figura 5 - Posicionamento do animal em relação à câmara de cintilação para aquisição de imagem em projeção dorsal (A), lateral (B) e ventral (C).	48
Figura 6 - Câmara de cintilação, mesa móvel e suporte de espuma.	48
Figura 7 - Mensuração da pressão arterial.	49
Figura 8 - Delimitação dos campos pulmonares em projeções dorsal (A) e ventral (B).	52
Figura 9 - Segmentação pulmonar automática e cálculo dos índices de perfusão para cada região pulmonar, nas projeções ventral e dorsal.	52
Figura 10 - Delimitação da área de interesse em imagem dorsal.	53
Figura 11 - Imagens cintilográficas da perfusão pulmonar nas projeções dorsal, lateral direita, lateral esquerda e ventral, com 50.000 (A), 100.000 (B) e 300.000 (C) partículas de MAA, em escala linear de cinza, e imagens com 300.000 partículas de MAA em escalas de cinza invertida (D) e de cores (E).	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Volumes e doses de atividade do radiofármaco de acordo com o número de partículas de MAA administradas em cães, São Paulo – 2003	45
Tabela 2 - Índices percentuais de perfusão por região pulmonar em cães, com administração de 50.000 partículas de MAA, São Paulo – 2003	59
Tabela 3 - Índices percentuais de perfusão por região pulmonar em cães, com administração de 100.000 partículas de MAA, São Paulo – 2003	60
Tabela 4 - Índices percentuais de perfusão por região pulmonar em cães, com administração de 300.000 partículas de MAA, São Paulo – 2003	61
Tabela 5 - Valores percentuais da uniformidade integral calculados nos diferentes tratamentos com doses de MAA, em cães, São Paulo – 2003	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

μCi	Microcurie
μm	Micrometro
CaDD	Região caudal direta dorsal
CaDV	Região caudal direita ventral
CaED	Região caudal esquerda dorsal
CaEV	Região caudal esquerda ventral
cm	Centímetro
CrDD	Região cranial direta dorsal
CrDV	Região cranial direita ventral
CrED	Região cranial esquerda dorsal
CrEV	Região cranial esquerda ventral
DMAA	Macroagregado de albumina sérica canina
DD	Direito dorsal
DV	Direito ventral
ED	Esquerdo dorsal
EV	Esquerdo ventral
IV	Intravenosa
keV	kiloeletrovolt
kg	Quilograma
kV	kilovolt
mA	miliampere
MAA	Macroagregado de albumina
MBq	Megabequerel
mCi	Milicurie
MDD	Região média direta dorsal
MDV	Região media direita ventral
MED	Região média esquerda dorsal
MEV	Região média esquerda ventral
mg	Miligrama

mL	Mililitro
mm	Milímetro
ROI	Região de interesse ("region of interest")
SPECT	Single photon emission computed tomography
SRD	Sem raça definida
TC	Tomografia computadorizada
TEP	Tromboembolismo pulmonar
UI	Uniformidade integral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1 ANATOMIA E CIRCULAÇÃO PULMONAR	19
2.2 ASPECTOS TÉCNICOS DA CINTILOGRAFIA	20
2.3 ESTUDOS COMPLEMENTARES	24
3 MATERIAL E MÉTODO	40
3.1 EXAMES RADIOGRÁFICO E SOROLÓGICO	41
3.2 TÉCNICA CINTILOGRÁFICA	43
3.3 PARA ANÁLISE DOS RESULTADOS	50
3.3.1 Análise qualitativa	50
3.3.2 Análise quantitativa: índice de perfusão pulmonar	51
3.3.3 Análise quantitativa: cálculo da uniformidade integral	53
3.4 ESTATÍSTICA	54
4 RESULTADOS	55
4.1 ANÁLISE QUALITATIVA	58
4.2 ÍNDICE DE PERFUSÃO PULMONAR E ANÁLISE ESTATÍSTICA	58
4.3 UNIFORMIDADE INTEGRAL E ANÁLISE ESTATÍSTICA	62
4.4 PRESSÃO ARTERIAL	63
5 DISCUSSÃO	64
6 CONCLUSÕES	77
REFERÊNCIAS	78

1 INTRODUÇÃO

O diagnóstico por imagem da maioria das doenças pulmonares baseia-se essencialmente no reconhecimento de alterações morfológicas e funcionais. Tais anormalidades apresentam-se mais comumente como variações no tamanho, forma, margem, opacidade, textura ou atividade do tecido pulmonar, dependendo da técnica de imagem empregada (TIDWELL, 1992).

Na rotina da clínica de pequenos animais, o exame radiográfico convencional é a principal técnica de imagem utilizada na avaliação do tórax e indispensável para a observação de desordens pulmonares (CLERX; VAN DEN BROM; DE VRIES, 1989).

Na radiologia, características de imagens são atribuídas a alterações que afetam particularmente as estruturas anatômicas dos campos pulmonares, como o interstício, os alvéolos, os brônquios e os vasos. Contudo, em alguns casos, o uso do exame radiográfico parece ser limitado, como por exemplo, nos animais que manifestam sintomatologia de doença pulmonar e apresentam imagem radiográfica torácica normal. A afecção pulmonar pode ser inaparente em radiografias cujas alterações morfológicas sejam insuficientes para comprometerem a radiopacidade normal dos pulmões (TIDWELL, 1992).

Técnicas alternativas como a ultra-sonografia, a tomografia computadorizada, a ressonância magnética e a cintilografia promovem informações diagnósticas não

obtidas pelos processos radiográficos convencionais (CLERX; VAN DEN BROM; DE VRIES, 1989). Entre tais técnicas a cintilografia é ímpar, uma vez que reflete alterações na atividade fisiológica mesmo antes que achados estruturais sejam demonstrados pelos outros métodos de imagem (WEAVER, 1995).

Assim, o princípio da formação da imagem cintilográfica baseia-se na administração de isótopos instáveis ao paciente. Estes isótopos tornam-se estáveis eliminando partículas com energia, na forma de radiação eletromagnética, como a radiação gama, que pode ser detectada por uma câmara de cintilação, também chamada gama-câmara. Neste equipamento, os raios gama são captados e convertidos em impulsos luminosos ou cintilações, as quais vão permitir o registro de imagens em um monitor ou filme fotográfico, além da sua quantificação (CLERX; VAN DEN BROM; DE VRIES, 1989; TIDWELL, 1992). Para esta técnica, determinados fármacos são marcados com radionuclídeos e administrados aos pacientes para que seja possível a avaliação da atividade metabólica de um órgão específico (CLERX; VAN DEN BROM; DE VRIES, 1989). Alterações no fluxo sanguíneo, na função do órgão em questão ou em ambos, podem ser identificadas pela detecção excessiva ou deficiente da radioatividade na formação da imagem cintilográfica (CLERX; VAN DEN BROM; DE VRIES, 1989; TIDWELL, 1992).

Podemos considerar que a medicina nuclear teve seu início em 1901, quando o físico francês Henri Danlos usou o rádio, material radioativo natural, no tratamento de uma lesão de pele causada por tuberculose. O primeiro radioisótopo artificial foi o (^{30}P)fósforo, produzido em 1934 pelo radioquímico francês Frédéric Joliot e sua esposa Irene Joliot-Curie (CROLL, 1994; KOWALSKY; PERRY, 1987), sendo o

início da pesquisa biológica marcado pelos trabalhos de Georg Charles DeHevesy, em 1935, com o uso de radiofármacos em animais saudáveis (CROLL, 1994; DE MARTIN, 1970).

A medicina nuclear apresentou progressos como método diagnóstico e terapêutico após a segunda grande guerra mundial, graças à disponibilidade de radioisótopos descobertos em projetos de pesquisa norte-americanos e alemães que buscavam a construção da primeira bomba nuclear (WEAVER, 1995).

Com isso, o valor diagnóstico das partículas radioativas passou a ser amplamente investigado. Henry N. Wagner e George V. Taplin, em 1964, realizaram trabalhos com moléculas de macroagregado de albumina sérica humana (MAA), marcadas com (^{131}I)iodo e injetadas em cães, para demonstrar sua habilidade de embolização dos capilares pulmonares (KOWALSKY; PERRY, 1987; QUINN, 1964). Em 1965, o ^{131}I -MAA foi aceito como agente de escolha para aquisição de imagens cintilográficas em casos de suspeita de tromboembolismo pulmonar (TEP), sendo sua utilização difundida na medicina humana.

Na busca de um agente que possuísse propriedades mais favoráveis que o (^{131}I)iodo para a captação de imagens da perfusão pulmonar, microesferas de albumina humana foram marcadas com [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]tecnécio, em 1969, por Ilse Zolle e por Buck A. Rhodes. Em meados de 1970, conjunto de reativos liofilizados contendo MAA tornou-se disponível, facilitando sua marcação com [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]tecnécio nas clínicas de medicina nuclear e fazendo com que assumisse o papel de radiofármaco de

escolha para realização da cintilografia da perfusão pulmonar (KOWALSKY; PERRY, 1987).

Na medicina veterinária, as cintilografias da perfusão e da ventilação pulmonar são procedimentos que podem ser utilizados na avaliação das condições de normalidade ou de alterações dos pulmões, identificando possíveis obstruções vasculares e aéreas em regiões de baixa perfusão e hipoventilação (TIDWELL, 1992). Em pequenos animais, o exame cintilográfico da perfusão pulmonar é mais comumente utilizado para pacientes com suspeita de tromboembolismo, ainda que também possa apresentar alterações nos casos de vasoconstricções pulmonares e destruições do leito capilar de outras etiologias (HARNAGEL et al., 1989).

A avaliação cintilográfica em animais, iniciada em 1958, com estudos experimentais realizados para avaliação da drenagem linfática em cães, apresentou um crescente número de procedimentos aplicados na medicina veterinária. A partir de 1990, o exame cintilográfico ultrapassou as fronteiras das escolas e tornou-se disponível em diversas clínicas veterinárias, principalmente dos Estados Unidos da América (KOTZ, 1995).

Contudo, a prática da cintilografia, na maioria dos outros países, permanece limitada pela reduzida disponibilidade de centros especializados, de técnicas adaptadas ao paciente animal e de médicos veterinários treinados para realização do procedimento.

Sendo assim, os exames cintilográficos da perfusão pulmonar, realizados em cães, clínica e radiograficamente normais, como proposto neste estudo, têm como objetivo a avaliação da técnica de obtenção das imagens pulmonares, além da análise qualitativa e quantitativa das mesmas, no sentido da definição de critérios de normalidade, segundo este método.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A apresentação dos textos compulsados da literatura foi dividida em itens temáticos, respeitado o interesse interpretativo.

2.1 ANATOMIA E CIRCULAÇÃO PULMONAR

Os pulmões direito e esquerdo são os órgãos respiratórios e ocupam a maior parte da cavidade torácica. No cão, o pulmão direito é maior que o esquerdo e está dividido em lobos cranial, médio, caudal e acessório. O pulmão esquerdo possui dois lobos, sendo um cranial, subdividido nas porções caudal e cranial, e outro caudal (HARE, 1986). Sua vascularização é feita às custas do tronco pulmonar, que origina as artérias pulmonares direita e esquerda, que por sua vez dividem-se acompanhando a árvore brônquica. Todos os ramos das artérias pulmonares têm diâmetros maiores que as correspondentes artérias sistêmicas e possuem paredes finas e distendíveis (GUYTON; HALL, 1996). Na altura dos ductos alveolares, forma-se uma densa rede capilar cujos ramos têm íntimo contato com o epitélio alveolar. Desta rede, originam-se vênulas que localizam-se nos septos interlobulares. As veias que deixam os lóbulos contém sangue oxigenado, acompanham a árvore brônquica até a região do hilo e daí dirigem-se ao átrio esquerdo (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1995).

O fluxo sangüíneo em pulmões normais não é distribuído de forma homogênea. O leito capilar tem grande capacidade de resposta a alterações de pressão, como por exemplo, aumento da pressão na artéria pulmonar. Nos animais normais em estação, podemos observar uma maior perfusão nas regiões ventrais em relação às dorsais, uma vez que a mesma sofre influência gravitacional (AMIS, 1983).

Os vasos do leito capilar apresentam diâmetro entre 6 e 10 μm , agindo como um filtro para partículas maiores que 10 μm (RING et al., 1961).

2.2 ASPECTOS TÉCNICOS DA CINTILOGRAFIA

A cintilografia é uma técnica sensível e minimamente invasiva, que fornece informações diagnósticas sobre órgãos e sistemas do organismo, baseadas na capacidade de identificação e quantificação do padrão de distribuição dos diferentes radiofármacos (BALOGH et al., 1999).

O radiofármaco é uma substância química que contém átomos radioativos em sua estrutura, que pode ser formulada em diferentes formas químicas e físicas para levar sua radioatividade à determinada parte do corpo (KOWALSKY; PERRY, 1987). Sua taxa de captação pelo tecido em estudo depende de vários fatores, sendo o fluxo sangüíneo e a taxa de metabolismo local os mais importantes (TIDWELL, 1992; WEAVER, 1995).

Atualmente, o [^{99m}Tc]tecnécio é o isótopo emissor de radiação gama mais utilizado nos procedimentos diagnósticos da medicina nuclear humana e veterinária (BALLOGH et al., 1999; TIDWELL, 1992; WEAVER, 1995), já que suas características físicas e químicas o tornam do agente cintilográfico ideal. Além de favorecer a obtenção de diversos fármacos e de ser facilmente obtido através de sistemas de geradores, sua meia-vida física de 6 horas é suficiente para a realização da maioria dos estudos e a energia de 140 keV dos fótons ideal para os sistemas de detecção existentes, melhorando consideravelmente a informação obtida nas imagens cintilográficas (LINHART, 1997).

A câmara de cintilação permite a avaliação funcional e morfológica dos diversos órgãos pela detecção e mensuração externa da radiação gama emitida pelo composto administrado ao paciente (QUINN, 1964; TIDWELL, 1992). Ela é constituída basicamente pelo colimador, detector, fotomultiplicador e computador. O colimador delimita a detecção da radiação especificamente ao campo de visualização pré-determinado, dependendo do objetivo do exame e do radiofármaco utilizado (QUINN, 1964). A radiação, que passa pelo colimador, interage com os cristais de iodeto de sódio que compõem o detector. Desta interação, forma-se uma luz ou cintilação, que é multiplicada pelo fotomultiplicador e transformada em energia elétrica. Acoplado a este sistema, um computador recebe os impulsos elétricos, registra e armazena os sinais, permitindo a formação de imagens e a quantificação dos dados (MAYNARD, 1969).

Os radiofármacos aplicados na realização do exame cintilográfico em animais são os mesmos utilizados na medicina humana, porém, geralmente as doses, os

protocolos para aquisição das imagens e o processamento das mesmas podem ser modificados (KOTZ, 1995).

A realização da perfusão pulmonar envolve uma injeção intravenosa (IV) de pequenas partículas ou microesferas de albumina sérica humana marcadas com tecnécio-99m (^{99m}Tc)(MAA)).

As partículas radioativas normalmente têm diâmetro entre 10 e 100 μm e progridem pelas câmaras cardíacas direitas, chegando aos pulmões pelas artérias pulmonares e obstruindo algumas arteríolas e capilares de diâmetros menores (CLERX; VAN DEN BROM; DE VRIES, 1989; HARNAGEL et al., 1989; TIDWELL, 1992). Portanto, o estudo da perfusão pulmonar é capaz de promover informações diagnósticas por representar visualmente a distribuição relativa do fluxo sanguíneo arterial pulmonar no momento seguinte à injeção do radiofármaco (MOSER, 1977; NEUMANN et al., 1980).

Mais de 90% das partículas são capturadas em sua primeira passagem pela circulação pulmonar e, cinco minutos após a injeção, é possível a captação da sua imagem. (NEUMANN et al., 1980). O número de vasos obstruídos temporariamente pelas esferas de macroagregado injetadas é pequeno em relação ao número total de capilares pulmonares, não produzindo efeitos hemodinâmicos significativos (NEUMANN et al., 1980; THRALL; GILLETTE, 1971). O material utilizado é degradado em pequenas partículas que deixam a vasculatura pulmonar, com uma meia-vida de 6 a 8 horas, e os produtos dessa quebra são fagocitados pelas células do sistema reticuloendotelial. (NEUMANN et al., 1980).

Geralmente, o [^{99m}Tc](MAA)] é injetado no paciente humano em decúbito dorsal horizontal, para que seja distribuído de maneira mais uniforme pelas zonas pulmonares apicais e basais (ALDERSON; MARTIN, 1987; NEUMANN et al., 1980).

É importante que não haja refluxo sangüíneo durante a administração do macroagregado de albumina, uma vez que a formação de coágulos dentro da seringa pode resultar em absorção heterogênea do radiofármaco e simular “pontos quentes” na imagem da perfusão (HECK; DULEY, 1974; NEUMANN et al., 1980).

No paciente humano normal, as partículas distribuem-se de forma homogênea e, portanto, os campos pulmonares apresentam radioatividade uniforme, exceto na região cardíaca e mediastinal, presentes nas projeções anterior e posterior. Áreas de restrições ao fluxo sangüíneo demonstram radioatividade deficiente ou defeitos fotopênicos na imagem da perfusão, chamados “pontos frios” (CLERCX; VAN DEN BROM; DE VRIES, 1989; TIDWELL, 1992). Sob condições de normalidade, não há progressão do [^{99m}Tc](MAA)] além da circulação pulmonar.

A cintilografia da perfusão pulmonar é uma técnica sensível, mas de baixa especificidade. Diversas afecções pulmonares, como neoplasias, infecções e doença pulmonar obstrutiva crônica, podem produzir diminuição do fluxo arterial nas zonas afetadas, tornando necessária a interpretação das imagens da perfusão associada ao histórico clínico, à cintilografia da ventilação pulmonar e a radiografias torácicas de boa qualidade (MOSER, 1977; NEUMANN et al., 1980).

2.3 ESTUDOS COMPLEMENTARES

Ring et al. (1961) utilizaram cães anestesiados com pentobarbital sódico, submetidos a cateterização da artéria pulmonar guiada por fluoroscopia, para injeção de microesferas de tamanhos variando entre 1,4 μm a maiores que 8,0 μm de diâmetro. Após a administração das microesferas, coletaram sangue da artéria carótida a cada oito segundos, durante 25 segundos, para determinação do número e tamanho das esferas presentes na circulação sistêmica. Observaram que quase todas as esferas de diâmetros entre 1,4 e 2,0 μm passaram pela circulação pulmonar. Apenas 6% das microesferas com diâmetro igual ou maior que 8,0 μm e menos que 1% das esferas maiores que 16 μm passaram pelo circuito pulmonar e foram encontradas na circulação sistêmica, sugerindo que tais partículas teriam tamanho suficiente para embolizar os capilares pulmonares.

Reed e Wood (1970) estudaram a distribuição vertical do fluxo sangüíneo pulmonar, injetando microesferas radioativas, marcadas com diferentes isótopos, diretamente no ventrículo direito de cães sem raça definida (SRD), anestesiados com pentobarbital sódico e posicionados nos decúbitos esternal, dorsal, lateral direito, lateral esquerdo e em posição vertical, com a cabeça para cima e para baixo. Após a administração das microesferas, os animais foram sacrificados, os pulmões removidos e seccionados em porções de volume igual, posteriormente submetidas à contagem cintilográfica. Em todas as seis posições, o fluxo sangüíneo foi menor nas áreas pulmonares superiores, sugerindo que a força da gravidade represente um fator importante na determinação da distribuição do mesmo. Porém, o fato dos lobos

apicais demonstrarem menor fluxo sangüíneo que os lobos basais quando o cão apresentava-se em decúbito dorsal, não foi prontamente explicado pelos efeitos gravitacionais de forma isolada.

Thrall e Gillette (1971) avaliaram os aspectos técnicos e a facilidade da realização dos exames cintilográficos pulmonares, utilizando 7 cães SRD, de ambos os sexos, submetidos à anestesia geral induzida por barbitúrico (Bio-Tal[®]) e mantida por metoxiflurano (Metofane[®]). Antecedendo a realização do exame cintilográfico, os animais receberam 1 mL de solução de Lugol para bloquear a captação do iodo pela tireóide, uma vez que o radiofármaco empregado foi o macroagregado de albumina humana marcado por (¹³¹I)iodo, com partículas menores que 150 µm, injetado em veia cefálica após a anestesia, nas doses de 4,4 a 11,1 MBq (120 a 300 µCi).

As imagens dos animais normais e daqueles submetidos artificialmente a lesões vasculares foram obtidas em cintilógrafo retilíneo, nos decúbitos ventral, dorsal, lateral direito e lateral esquerdo.

Os cães permaneceram em decúbito lateral direito ou esquerdo quando injetado o ¹³¹I-MAA, não sendo observada alteração significativa na densidade das imagens entre os pulmões direito e esquerdo. Portanto, o posicionamento do animal quando o radiofármaco é administrado não foi considerado importante, a menos que o animal estivesse na posição vertical.

Foi indicado o uso de uma seringa contendo solução fisiológica para punção inicial da veia, posteriormente substituída por seringa contendo a dose do

radiofármaco, prevenindo a injeção subcutânea do mesmo. Além disso, os autores sugeriram que o refluxo do sangue para a seringa contendo o radiofármaco fosse evitado, impedindo a formação de coágulos radioativos.

Como resultado, os campos pulmonares apresentaram-se essencialmente simétricos na imagem obtida em projeção “ventrodorsal”, com o pulmão direito discretamente mais largo que o esquerdo e com uma área central circular de menor perfusão, decorrente da presença do coração. Na projeção “dorsoventral”, o coração não se mostrou tão proeminente e uma área linear central de menor perfusão foi observada, o que sugeriu absorção da radiação pela coluna vertebral. Em todas as imagens, as áreas correspondentes aos lobos apicais apareceram menos perfundidas. As projeções laterais foram consideradas dispensáveis para o diagnóstico, devido a sobreposição dos pulmões.

Segundo seus achados, os autores indicaram que radiografias realizadas nos cães com alterações vasculares, antes do exame cintilográfico, não demonstraram a severidade ou natureza da lesão pulmonar.

Estes mesmos autores consideraram possível a realização de diagnósticos pela cintilografia pulmonar em cães, apesar da necessidade da anestesia geral figurar como uma desvantagem do método.

Rhodes et al. (1971) marcaram microesferas de albumina humana com [^{99m}Tc]tecnécio para obtenção de 1464 exames pulmonares em 1052 pessoas, entre pacientes e indivíduos normais. As imagens obtidas foram comparadas com aquelas

adquiridas por meio do uso de ^{113}In -hidróxido de ferro e ^{131}I -MAA, mostrando-se semelhantes, porém, mais claras e de fácil interpretação, tendo como maior vantagem a diminuição do tempo de estudo.

Para que ocorresse a distribuição uniforme do radiofármaco, os autores indicaram a administração do mesmo de forma lenta, com o paciente em decúbito dorsal.

A maioria dos pacientes recebeu de 50.000 a 150.000 microesferas. Foi observada uniformidade na distribuição do radiofármaco em pacientes adultos que receberam menos de 30.000 partículas, ainda que a heterogeneidade devido ao número insuficiente de partículas pudesse ser um problema em potencial.

Harding et al. (1973) utilizaram um molde de resina da circulação pulmonar de uma mulher de 32 anos, que veio a óbito por uremia, para calcular o número de capilares pulmonares e mensurar seu diâmetro, realizando cortes em diferentes regiões pulmonares.

Os autores concluíram que partículas de 60 a 90 μm bloqueiam no máximo 0,31% dos vasos pulmonares, enquanto partículas com 15 μm bloqueiam 0,14% e com 525 μm apenas 0,12%. O pequeno número de vasos bloqueados sugeriu que o uso de microesferas de albumina injetadas via intravenosa seja uma técnica segura.

Com o objetivo de determinar o número de partículas a ser injetado para obtenção de imagens perfusionais adequadas, Heck e Duley (1974) administraram

doses diárias e crescentes de microesferas de soroalbumina humana, com diâmetros entre 15 e 30 μm , durante cinco dias, em dois voluntários humanos clinicamente normais. Com o paciente em decúbito dorsal, foram injetadas 1.500, 5.000, 15.000, 30.000 e 135.000 partículas, do primeiro ao quinto dia respectivamente.

As imagens foram adquiridas em cintilógrafo retilíneo, nas projeções anterior e posterior, e em câmara de cintilação com colimador divergente de média energia, em quatro projeções. Todos os exames foram realizados em decúbito dorsal horizontal. Para cada imagem feita na câmara de cintilação, foram obtidas 200.000 contagens.

Os resultados indicaram a possibilidade de degradação da imagem periférica dos pulmões quando injetado um número menor que 30.000 partículas. Considerando que parte das partículas adere-se à parede da seringa no momento da aplicação do radiofármaco, os autores recomendaram um cálculo mínimo de 60.000 microesferas (0,4 mg de albumina) por injeção, na tentativa de prevenir imagens falso-positivas. Além disso, concluíram que doses acima de 150.000 partículas seriam desnecessárias.

Dworkin et al. (1977) injetaram diferentes números de partículas de macroagregado de albumina marcadas por [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]tecnécio, em 12 cães SRD, sendo o mínimo de 250 e o máximo de 40.000 partículas. Os animais foram sacrificados cinco minutos após a injeção e as imagens pulmonares em projeção posterior foram obtidas por câmara de cintilação, utilizando 500.000 contagens e colimador paralelo.

Os pulmões foram removidos, pesados e avaliados macroscopicamente quanto à presença de alterações. O número de partículas injetadas por grama de pulmão foi calculado.

Os resultados obtidos indicaram perda da qualidade da imagem de pulmões normais conforme a diminuição do número de partículas marcadas injetadas, o que predispôs a interpretação errônea de diminuição focal da perfusão.

Os autores concluíram que o número mínimo de partículas a ser injetado para realização de uma cintilografia pulmonar satisfatória em um adulto humano, sem que ocorra degradação da imagem, é de 60.000 ou 60 partículas por grama de pulmão e que um número maior que 250.000 partículas proporcionaria um pequeno ganho na qualidade da imagem, enquanto aumentariam as chances de toxicidade.

Hood, Hightower e Tatum (1977) realizaram 15 estudos cintilográficos da perfusão pulmonar em cães SRD normais, injetando 2.000 partículas/libra de magroagregado de albumina sérica canina (DMAA) marcadas com [^{99m}Tc]tecnécio, na dose de 1,4 MBq/libra (40 μCi /libra) de peso vivo. A administração do radiofármaco foi seguida de tranquilização com xilazina (Rompun[®]) e as imagens captadas em câmara de cintilação, com 300.000 contagens, nas projeções dorsal, ventral, caudoventral oblíqua e laterais direita e esquerda.

Com isso, observaram a assimetria entre os pulmões na projeção dorsal, já que o direito estendia-se mais caudalmente do que o esquerdo. Na mesma projeção, foi possível descrever a região mediastinal como visível em todo o comprimento do

tórax, com a sombra da silhueta cardíaca simétrica e 2 a 3 vezes mais larga que o mediastino. Em projeção ventral, os pulmões pareceram simétricos e a sombra cardíaca assimétrica, com sua maior parte do lado esquerdo da linha média. A área mediastinal pareceu evidente, contudo descontínua pela presença do lobo acessório direito, caudal à sombra cardíaca. A maior intensidade de captação nas projeções dorsal e ventral apresentou-se nas porções médias.

As imagens laterais mostraram-se similares, embora a sombra cardíaca fosse mais evidente na lateral direita, e, nestas projeções, uma maior captação foi observada em correspondência aos lobos pulmonares caudais.

Em 1978, Hood e Hightower realizaram uma revisão de 76 casos de imagens da perfusão pulmonar em cães, para as quais foi utilizada injeção IV de 6,1 MBq/Kg (165 μ Ci/Kg) de [^{99m}Tc](MAA)]. As imagens foram obtidas imediatamente após a administração das partículas, em câmara de cintilação com colimador paralelo ou divergente. Do total de casos estudados, 48 apresentaram anormalidades perfusionais, sendo estas representadas por áreas focais difusas em 20 casos, áreas focais a massas em 23 casos e por alargamento do mediastino cranial em 5 casos. Ainda dentro do total, 8 casos demonstraram defeitos questionáveis e 20 tiveram perfusão normal.

Sendo assim, foi relatada a presença de três padrões básicos mais comumente observados como defeitos na perfusão pulmonar. As alterações da perfusão foram associadas à doença metastática difusa em parênquima, à doença metastática mediastinal e à infecção por verme cardíaco. Quando comparadas aos

quadros radiográficos e às toracotomias exploratórias dos cães em questão, essas avaliações demonstraram a sensibilidade e a falta de especificidade da técnica da perfusão.

Alderson et al. (1978) submeteram 23 cães, da raça Beagle, à anestesia geral para realização de exames cintilográficos da perfusão e ventilação pulmonar, antes e após à indução experimental de embolismo. Os animais foram posicionados em decúbito esternal e as imagens adquiridas em câmara de cintilação com colimador paralelo.

O exame cintilográfico da ventilação pulmonar, realizado com 370 MBq (10 mCi) de (^{133}Xe)xenônio, foi seguido de angiografia e cintilografia da perfusão em 14 cães.

Para as imagens da perfusão pulmonar foi utilizada injeção de 74 a 111 MBq (2 a 3 mCi) de [$^{99\text{m}}\text{Tc}$](MAA)], sendo as mesmas adquiridas com 400.000 contagens.

A localização dos êmbolos foi demonstrada nas imagens perfusionais em 83% das oclusões totais, mas apenas 26% das parciais. Defeitos foram observados em 93% dos vasos totalmente obstruídos, com diâmetro maior que 2,0 mm, porém somente 66% das oclusões em pequenos vasos foram identificadas.

A sensibilidade da cintilografia da perfusão pulmonar na detecção do TEP foi aumentada com a realização de projeções oblíquas e associação às imagens da ventilação pulmonar.

Thrall et al. (1979) avaliaram a imagem cintilográfica da perfusão pulmonar quanto a presença de êmbolos vasculares causados por *Dirofilaria immitis* em 10 cães da raça Beagle, de um ano de idade, criados em ambiente livre de mosquitos, experimentalmente infectados por meio de injeção subcutânea de diferentes doses de larvas.

As imagens dorsais, obtidas pelo exame em cintilógrafo retilíneo, após a anestesia geral dos animais e administração de 37 MBq (1 mCi) de [^{99m}Tc](MAA)], foram avaliadas por quatro investigadores.

Angiografias e arteriografias foram realizadas em alguns cães. Após os exames angiográficos, os animais foram sacrificados e necropsiados.

Os autores descreveram defeitos perfusionais em 8 cães infectados, envolvendo os lobos pulmonares craniais direito e esquerdo e o lobo pulmonar caudal direito, concluindo que a cintilografia é uma técnica valiosa e de acurácia na avaliação da perfusão arterial pulmonar, sendo superior às radiografias torácicas simples e mais segura e simples que a arteriografia. Além disso, relataram que o exame cintilográfico realizado em câmara de cintilação, ao invés do uso do cintilógrafo retilíneo, diminui o tempo do procedimento, permitindo melhor qualidade das imagens adquiridas.

Bookstein et al. (1980) utilizaram 200.000 a 300.000 partículas de [^{99m}Tc](MAA)] na dose de 37 MBq (1 mCi) em 14 cães SRD, para aquisição de imagens com 100.000 contagens nas projeções “anterior”, “posterior”, laterais direita

e esquerda e oblíquas “anterior” e “posterior”. Dez cães com perfusão normal foram selecionados, anestesiados com pentobarbital sódico (Nembutal[®]) e submetidos à embolização artificial para posterior realização de angiografia e cintilografia pulmonar.

Nesse trabalho, foi confirmada uma correlação significativa entre as imagens obtidas pelas técnicas de angiografia e cintilografia no estudo do TEP e a alta sensibilidade da cintilografia da perfusão, particularmente quando realizadas imagens em oito diferentes projeções.

Para determinar a sensibilidade e especificidade das radiografias torácicas no diagnóstico do embolismo pulmonar, Greenspan et al. (1982) submeteram os exames radiográficos de 152 pacientes suspeitos de TEP à avaliação de nove observadores. Os autores concluíram que, embora promovam informações adicionais, as radiografias torácicas não podem ser utilizadas para simplesmente diagnosticar ou excluir o TEP e, portanto, não devem ser consideradas como exames definitivos.

Amis et al. (1982) mediram a distribuição da perfusão pulmonar por volume de unidade alveolar de 3 cães Greyhounds adultos, conscientes e em estação forçada. Os animais foram colocados em caixa de contenção, com o lado esquerdo do tórax voltado para o detector da câmara de cintilação. Para o estudo da perfusão pulmonar, uma solução contendo [^{81m}Kr]krypton foi injetada de forma contínua na veia jugular direita do cão, com uso de um cateter. Os resultados demonstraram uma

distribuição uniforme da perfusão pulmonar nas condições em que o experimento foi realizado.

Kuribayashi, Granic e Abrams (1982) realizaram estudo em 6 cães SRD adultos, com o objetivo de determinar o tempo necessário para que alterações mensuráveis ocorram no fluxo sanguíneo após mudanças de posicionamento.

Os cães selecionados foram submetidos a anestesia geral com pentobarbital sódico, na dose de 25 a 30 mg/kg e os estudos com o uso de tomografia computadorizada e microesferas foram realizados.

Microesferas de carbono marcadas com quatro diferentes radioisótopos ($[^{141}\text{Ce}]$ cério, $[^{46}\text{Sc}]$ escândio, $[^{103}\text{Ru}]$ rutênio, $[^{51}\text{Cr}]$ cromo) foram injetadas separadamente, em quatro diferentes momentos, através de cateter em veia jugular esquerda, com a finalidade de embolizar o leito vascular dos pulmões. Antes da primeira injeção, os cães foram mantidos em posição vertical por 30 minutos. Após a administração do radioisótopo, os animais tiveram sua posição alterada de vertical para decúbito dorsal e, desta forma, receberam as outras três doses em um, três e cinco minutos respectivamente.

Dois minutos após a aplicação dos radiofármacos, os animais foram sacrificados, os pulmões imediatamente removidos e os lobos isolados para contagem do nível de radioatividade dos quatro nuclídeos presentes.

Os autores concluíram que, em posição vertical, o fluxo sanguíneo por grama de tecido pulmonar foi aproximadamente cinco vezes maior nos lobos caudais que nos lobos craniais. Com um minuto após a mudança de posicionamento, essa diferença diminuiu de forma representativa, não demonstrando alterações significativas durante os cinco minutos seguintes. Porém, mesmo em decúbito dorsal, a diferença do fluxo entre os lobos craniais e caudais não foi totalmente abolida após 5 minutos de observação, permanecendo o dobro na região caudal e demonstrando que a região cranial recebe menor aporte sanguíneo.

Na opinião desses autores, tais achados puderam explicar as alterações do fluxo sanguíneo pulmonar relacionadas ao efeito gravitacional.

Alderson et al. (1983) realizaram cintilografias pulmonares seqüenciais em 45 pacientes suspeitos de TEP, adquirindo imagens em projeções anterior, posterior, laterais e oblíquas, com 500.000 contagens, em câmara de cintilação, após injeção de 111 a 148 MBq (3 a 4 mCi) de [^{99m}Tc](MAA)]. Os mesmos pacientes também foram submetidos à angiografia pulmonar.

Os autores demonstraram que o exame cintilográfico serial pode melhorar o diagnóstico de TEP em algumas circunstâncias. Porém, mesmo com o uso de múltiplas projeções, a cintilografia da perfusão pulmonar pode não apresentar defeitos perfusionais recentes, e tal estudo deve ser acompanhado da ventilação pulmonar para maximizar sua especificidade.

Osborne et al. (1983) compararam os diagnósticos de anormalidades perfusionais em campos pulmonares, obtidos pela câmara de cintilação convencional, pelo método de tomografia por emissão de fóton único ("Single Photon Emission Computed Tomography" - SPECT) e pela angiografia, antes e depois da indução de embolismo focal, em 10 cães anestesiados, previamente submetidos a radiografias torácicas e angiogramas seletivos das porções caudais dos pulmões.

Em posição supina, os animais receberam injeção de 111 a 148 MBq (3 a 4 mCi) de microesferas de 35 µm marcadas com [^{99m}Tc]tecnécio para realização de exame cintilográfico da perfusão pulmonar em câmara de cintilação convencional, nas projeções "anterior", "posterior", laterais e oblíquas "posteriores" direita e esquerda, com um milhão de contagens cada imagem.

Dois dias depois, os cães foram submetidos à embolização pulmonar artificial e à oclusão vascular segmentar confirmada pela angiografia. Exames pelo SPECT e câmara de cintilação convencional foram realizados duas horas após a embolização e repetidos semanalmente por oito semanas.

A localização dos defeitos perfusionais apresentados nas imagens planas e tomográficas foram correlacionados com os exames angiográfico, macroscópico e histopatológico.

Tal estudo demonstrou uma maior sensibilidade do SPECT para determinação de êmbolos pulmonares em relação à câmara de cintilação convencional, ainda que a especificidade do método permanecesse baixa. Além

disso, o tempo necessário para aquisição das imagens pelo SPECT, que foi de aproximadamente 26 minutos, mostrou ser consideravelmente maior do que aquele utilizado para realização das imagens planas, que foi de aproximadamente 1 minuto.

Flückinger e Gomez (1984) revisaram radiografias torácicas de 21 cães com embolismo pulmonar, confirmado por necrópsia. Na seleção dos casos, foram excluídos os animais portadores de dirofilariose e com quadro de coagulação intravascular disseminada.

Dois padrões radiográficos se apresentaram como mais comuns, sendo estes o padrão alveolar, representando áreas de hemorragia pulmonar ou infarto, e as regiões de hipovascularização, observados em 10 e 6 cães respectivamente.

Com isso, os autores concluíram que radiografias torácicas normais ou com áreas suspeitas de hipoperfusão, combinadas com severa dispnéia, podem sugerir uma tentativa de diagnóstico de TEP, ainda que casos de hemorragia pulmonar ou infarto secundário ao TEP tornem difícil a diferenciação de quadros de pneumonia ou outros infiltrados pulmonares.

Clercx, Van Den Brom e De Vries (1989) investigaram o efeito do posicionamento e da anestesia geral sobre a distribuição da perfusão pulmonar, por meio do estudo da imagem cintilográfica obtida com injeção de [^{99m}Tc](MAA) em 8 cães da raça Beagle, saudáveis e com radiografias torácicas normais. Quatro imagens laterais esquerdas e quatro imagens “dorsoventrais” foram obtidas em diferentes momentos, dependendo do posicionamento em decúbito esternal ou em

estação do animal durante a injeção do radiofármaco e aquisição da imagem, e da realização ou não de anestesia geral.

O magroagregado marcado com 37 a 74 MBq (1 a 2 mCi) de [^{99m}Tc]tecnécio foi injetado e as imagens adquiridas em câmara de cintilação, com variação entre 500.000 e 900.000 contagens.

Três cães foram submetidos à sedação leve com methadone (Symoron[®]) e dehydrobenzperidol (Droperidol[®]), para restrição do movimento, que prejudicaria a formação da imagem cintilográfica. Não foram observadas diferenças quando comparados os resultados obtidos dos cães sedados e dos cães não sedados.

Os autores concluíram que alterações na configuração do parênquima pulmonar ocorreram entre o posicionamento em decúbito lateral e em estação, devido ao remodelamento e às variações do volume interno dos pulmões. Porém, não observaram diferenças significativas na distribuição do número de “pixels” entre as zonas pulmonares com a variação posicional. Alterações significativas na forma das imagens pulmonares foram induzidas pela anestesia, mas não pela modificação da postura.

Collart et al. (2002) avaliaram imagens cintilográficas planares e tomográficas da perfusão pulmonar, obtidas em câmara de cintilação convencional e tomográfica respectivamente, realizadas em 114 pacientes com suspeita de TEP. Os mesmos também foram submetidos à cintilografia planar da ventilação pulmonar, posteriormente associada às imagens planares da perfusão.

Ao comparar os métodos de aquisição convencional e tomográfico, pela avaliação de diferentes observadores, os autores concluíram que não ocorre ganho na sensibilidade do exame, mas um aumento significativo na especificidade com o uso da câmara tomográfica.

Powel e Müller (2003) discutiram o valor da imagem cintilográfica da ventilação e perfusão pulmonar quando comparada às imagens obtidas pela tomografia computadorizada.

Com base nos achados do trabalho realizado e na revisão da literatura, os autores concluíram que, apesar da cintilografia ser a modalidade de imagem utilizada durante décadas para a avaliação dos pacientes com suspeita de TEP, tal método pode ser substituído pela tomografia computadorizada, já que esta demonstra uma maior acurácia no diagnóstico de TEP agudo.

3 MATERIAL E MÉTODO

O grupo experimental foi constituído por 10 cães (*Canis familiares* – LINNAEUS, 1758) adultos, com idade variando entre 2 a 6 anos e peso corpóreo de 36 a 45 kg, sendo todos machos, da raça Rottweiler, provenientes da Seção de Cães de Guerra do 2º Batalhão da Polícia do Exército Brasileiro (Quadro1).

Os cães foram selecionados a partir de um preliminar exame clínico geral, sorológico e radiográfico torácico, com o intuito de eliminar aqueles que apresentassem qualquer tipo de alteração pulmonar. Sendo assim, os animais escolhidos apresentavam-se clinicamente normais, com campos pulmonares dentro dos limites da normalidade radiográfica e soronegativos para dirofilariose.

Quadro 1 – Características dos cães utilizados no grupo experimental para realização das cintilografias da perfusão pulmonar, São Paulo - 2003

Animal	Raça	Sexo	Idade	Peso
Alex	Rottweiler	Macho	02 anos	42,8 kg
Apolo	Rottweiler	Macho	05 anos	45,0 kg
Argus	Rottweiler	Macho	04 anos	44,2 kg
Arthur	Rottweiler	Macho	02 anos	44,5 kg
Conan	Rottweiler	Macho	05 anos	43,5 kg
Cronus	Rottweiler	Macho	04 anos	36,0 kg
Iron	Rottweiler	Macho	03 anos	42,8 kg
Logan	Rottweiler	Macho	04 anos	39,8 kg
Raro	Rottweiler	Macho	06 anos	38,5 kg
Tyson	Rottweiler	Macho	04 anos	40,6 kg

3.1 EXAMES RADIOGRÁFICO E SOROLÓGICO

Os estudos radiográficos e laboratoriais utilizados neste trabalho foram realizados no Instituto Veterinário de Imagem, localizado na cidade de São Paulo.

As radiografias torácicas foram tomadas nas projeções látero-lateral direita e esquerda e ventro-dorsal (Figura 1), utilizando-se conjunto gerador de alta frequência para raios-x, modelo TD-500 HF Tecno-Design® (Techno-Design Ind. Com. Ltda.), de 500 mA e 150 kV e mesa com grade e sistema “Potter-Bucky”. Foram empregados filmes radiográficos da marca Kodak® (Kodak brasileira Ind. Com. Ltda.), colocados em chassi metálico portando telas intensificadoras Kodak® Lanex, nas medidas 30x40 cm e 35x43 cm, na dependência do tamanho do animal. As radiografias foram reveladas em processadora automática MX2 Macrotec® (Macrotec Ind. Com. Ltda.), com revelador e fixador Kodak®.

A kilovoltagem e a miliamperagem utilizadas na técnica radiográfica, foram estabelecidas pela correlação destes fatores com a espessura torácica de cada animal.

Figura 1 - Radiografias torácicas em projeções látero-lateral direita (A), látero-lateral esquerda (B) e ventro-dorsal (C), demonstrando campos pulmonares e silhueta cardíaca dentro dos limites da normalidade

Os animais selecionados pelo exame clínico e radiográfico foram submetidos à colheita de 3,0 mL de sangue para obtenção de soro utilizado na realização do teste de Elisa da marca Idexx[®] (Indexx Laboratories, Inc.), para detecção do antígeno da dirofilariose.

3.2 TÉCNICA CINTILOGRÁFICA

As cintilografias foram realizadas na unidade experimental do Centro de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que conta com laboratório de radiofarmácia capacitado para produção de conjunto de reativos liofilizados para marcação com [^{99m}Tc]tecnécio e com uma câmara de cintilação dedicada a trabalhos experimentais.

Cada um dos 10 cães foi submetido a 3 diferentes estudos cintilográficos, com administração de 50.000, 100.000 e 300.000 partículas de macroagregado de albumina sérica humana, respeitando-se um intervalo de pelo menos 5 dias entre cada tratamento.

Para obtenção das imagens cintilográficas planas foi utilizada câmara de cintilação, modelo Orbiter ZLC 750, marca Siemens® (Siemens Ltda.), com colimador divergente de baixa energia e computador equipado com programa de aquisição e processamento de imagens (PIP – Portable Imaging Processing for Processing Images in Medicine v. 5.2, Leapfrog Technology Ltd., 1995) (Figura 2). O instrumento foi calibrado para o fotopico de 140 keV do [^{99m}Tc]tecnécio, com janela de 15% de energia.

Figura 2 - Câmara de cintilação (A) e computador equipado com programa de aquisição e processamento de imagens (B)

Foram utilizados macroagregados de albumina obtidos do conjunto de reativo liofilizado Technescan[®]LyoMAA (Mallinckrodt Medical B.V.), com 95% das partículas com diâmetros entre 10 e 100 μm e nenhuma ultrapassando 150 μm . Cada frasco liofilizado contém 2 mg de macroagregado de soro-albumina humana, 0,17 mg de cloreto estanoso, 1,27 mg de acetato de sódio e 13,5 mg de cloreto de sódio, em atmosfera de nitrogênio (dados do fabricante).

Os conjuntos liofilizados foram reconstituídos com solução estéril de [^{99m}Tc]pertechnetato de sódio, com atividade e volume variáveis conforme fator de diluição e número de animais a serem utilizados por lote do produto, resultando em atividade média de 81,4 MBq (2,2 mCi) (Tabela 1).

Tabela 1 – Volumes e doses de atividade do radiofármaco de acordo com o número de partículas de MAA administradas em cães, São Paulo - 2003

Número de partículas	Volume total	Atividade total	Volume da dose	Atividade da dose
50.000	10 ml	7400 MBq (200 mCi)	110 µl	81,4 MBq (2,2 mCi)
100.000	10 ml	3700 MBq (100 mCi)	220 µl	81,4 MBq (2,2 mCi)
300.000	5 ml	1221 MBq (33 mCi)	330 µl	81,4 MBq (2,2 mCi)

O controle de pureza radioquímica dos compostos marcados foi realizado por meio de análise cromatográfica, utilizando papel Whatman[®] 3MM CHR como fase estacionária e acetona como fase móvel, sendo considerado como limite para utilização o valor superior a 95%.

Com o animal em estação forçada, a veia cefálica do braço ou antebraço foi puncionada, utilizando-se um dispositivo para infusão intravenosa (“scalp”), através do qual foi realizada a administração do radiofármaco, seguida de infusão de 2,0 mL de solução fisiológica (Figura 3).

A sedação dos animais foi realizada cinco minutos após a aplicação do [^{99m}Tc](MAA), utilizando-se a associação de acepromazina (Acepran[®] 0,2% - UNIVET S/A, Indústria Brasileira) e cloridrato de petidina (Dolosal[®] - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.), nas doses de 0,1 mg/kg e 2,0 mg/kg respectivamente, via intramuscular (Figura 4). Para tanto, os cães foram previamente submetidos a jejum por 12 horas.

Figura 3 - Dose do radiofármaco em recipiente de chumbo (A) e administração intravenosa do radiofármaco (B)

Figura 4 - Sedativos (A) e procedimento de sedação (B)

A aquisição da primeira imagem foi iniciada 15 minutos após administração do radiofármaco.

Os cães foram posicionados nos decúbitos esternal, lateral direito, lateral esquerdo e dorsal, sobre uma mesa móvel, com a face voltada para a câmara de cintilação o mais próximo possível do colimador (Figura 5). Nos decúbitos esternal e dorsal, procurou-se manter a simetria anatômica da cavidade torácica, no intuito de evitar a distorção da imagem.

As projeções empregadas foram denominadas conforme padronização da área veterinária. Porquanto, as imagens foram obtidas nos planos ventral, dorsal, lateral direito e lateral esquerdo.

Na realização da imagem ventral, foi utilizado um suporte de espuma, em formato de calha, com 85 cm de comprimento, 30 cm de largura, 18 cm de altura e 3 cm de espessura, para melhor acomodação dos animais (Figura 6).

Figura 5 - Posicionamento do animal em relação à câmara de cintilação para aquisição de imagem em projeção dorsal (A), lateral (B) e ventral (C)

Figura 6 – Câmara de cintilação, mesa móvel e suporte de espuma

Foram adquiridas 300.000 contagens por projeção em todos os estudos, utilizando matriz de 256 x 256 “pixels”, sem efeito de magnificação ou interpolação durante o processo de aquisição. As imagens digitais foram gravadas em disco óptico para posterior armazenamento.

Durante os procedimentos envolvendo material radioativo, foram observadas as normas de proteção radiológica e de biossegurança, segundo as diretrizes básicas de radioproteção da Comissão Nacional de Energia Nuclear.

Foi realizada a mensuração da pressão arterial de todos os cães por meio do de esfignomanômetro e método de Doppler, antes da injeção do radiofármaco e depois da sedação (Figura 7).

Figura 7 – Mensuração da pressão arterial

3.3 PARA ANÁLISE DOS RESULTADOS

Todas as imagens cintilográficas foram analisadas qualitativamente, sendo as imagens dorsais e ventrais também submetidas às análises quantitativas.

3.3.1 Análise qualitativa

Todas as imagens cintilográficas foram avaliadas por três observadores, diretamente do monitor do computador, empregando-se escala linear de cinza. As imagens foram consideradas como tendo padrão de distribuição normal quando observada homogeneidade na distribuição do composto nos campos pulmonares, respeitando-se a anatomia de cada região e classificadas de acordo com o seguinte sistema de escore*:

Escore 0 = normal

Escore 1 = heterogêneo difuso

- a) discreto
- b) moderado
- c) acentuado

Escore 2 = defeito focal

- a) um
- b) de dois a quatro
- c) mais de quatro

* Comunicação pessoal

3.3.2 Análise quantitativa: índice de perfusão pulmonar

Para o cálculo de quantificação relativa de perfusão pulmonar, as imagens em projeção dorsal e ventral foram copiadas para a estação de trabalho G3-Siemens® e convertidas para o formato “acr/nema”.

Os pulmões foram delimitados por um retângulo desenhado pelo operador (Figura 8) e as áreas de interesse, correspondentes às porções cranial, média e caudal direita e esquerda, foram obtidas pela segmentação automática, em ambas as projeções (Figura 9).

Para o cálculo dos índices de perfusão foi utilizado o total de contagem nas 6 regiões pulmonares definidas em cada projeção e, na quantificação relativa, o pulmão direito foi comparado com o esquerdo (Figura 9).

Figura 8 – Delimitação dos campos pulmonares em projeções dorsal (A) e ventral (B)

PATIENT NAME : LOGAN 58
PATIENT ID : 14
BIRTH DATE : 01-JAN-2000

INSTITUTE : CENTRO DE MEDICINA NUCLEAR FMUSP
PROTOCOL : LUNG RATIO
ACQ. DATE : 01-JAN-2000

Figura 9 – Segmentação pulmonar automática e cálculo dos índices de perfusão para cada região pulmonar, nas projeções ventral e dorsal

3.3.3 Análise quantitativa: cálculo da uniformidade integral

Para o cálculo da uniformidade integral (UI) optou-se por utilizar as imagens em projeção dorsal. Estas foram copiadas para um computador e convertidas para o formato “interfile” por meio do programa de computador XmedCon[®]. O programa ImageJ[®] foi escolhido para delimitação das regiões de interesse (ROI).

Uma região de interesse de 24 “pixels” foi desenhada no pulmão esquerdo. Este ROI foi utilizado em todas as projeções dorsais estudadas e sua localização foi mantida constante (Figura 10).

Figura 10 – Delimitação da área de interesse em imagem dorsal

O valor da uniformidade integral foi calculado utilizando-se o máximo e o mínimo de contagens por ROI, de acordo com a seguinte fórmula:

$$UI^* = 100 \left[\frac{\text{Máximo de contagens} - \text{Mínimo de contagens}}{\text{Máximo de contagens} + \text{Mínimo de contagens}} \right] = \%$$

UI* = uniformidade integral. IAEA-TECDOC-317. Quality Control of Nuclear Medicine Instruments. International Atomic Energy Agency, Vienna, 1984.

3.4 ESTATÍSTICA

O teste estatístico aplicado para avaliação do índice da perfusão pulmonar foi a análise de variância (ANOVA) de medidas repetidas, com o uso do programa de computador GraphPad InStat[®], comparando os valores da distribuição relativa do radiofármaco nas diferentes regiões pulmonares, obtidos com as doses de 50.000, 100.000 e 300.000 partículas de MAA, considerando $\alpha = 0,05$.

Os diferentes valores obtidos com o cálculo da uniformidade integral nas imagens derivadas das três doses de MAA foram comparados através do mesmo teste estatístico, sendo $\alpha = 0,01$.

4 RESULTADOS

O tempo para realização das 300.000 contagens de cada imagem variou entre 1,16 e 3,33 minutos, sendo mais rápidas aquelas realizadas nos decúbitos laterais.

As imagens obtidas com diferentes números de partículas de $[[^{99m}\text{Tc}](\text{MAA})]$, nas projeções dorsal, ventral, lateral direita e lateral esquerda, mantiveram as mesmas características visuais (Figura 11).

Os campos pulmonares apresentaram-se relativamente simétricos nas projeções dorsal e ventral, ainda que o pulmão direito parecesse discretamente maior que o esquerdo em suas porções média e caudal, principalmente quando na projeção ventral. O pulmão direito pareceu estender-se mais caudalmente que o esquerdo em algumas imagens dorsais, de forma discreta.

Não houve diferença significativa quanto ao tamanho, forma e distribuição do radiofármaco entre as imagens realizadas nos decúbitos lateral direito e esquerdo.

A área cardíaca foi representada por uma região circunscrita, ovalada e central, de baixa perfusão, nas projeções dorsal e ventral, sendo mais evidente nesta última e apresentando-se discretamente deslocada para esquerda em sua porção caudal. Também pôde ser evidenciada de forma tênue nas projeções laterais.

A zona mediastinal apresentou-se como uma área longitudinal retilínea, de baixa captação, entre os pulmões direito e esquerdo, nas projeções ventral e dorsal, desaparecendo em região caudal à silhueta cardíaca quando nesta última projeção.

As regiões craniais apareceram menos perfundidas em todas as imagens, enquanto que os campos pulmonares caudais apresentaram maior perfusão na projeção ventral e as porções médias foram representadas por áreas de maior captação na imagem dorsal.

Uma zona aproximadamente triangular de maior captação foi observada em correspondência à porção média e caudal dos pulmões, caudal à sombra da silhueta cardíaca, quando nas projeções laterais.

Figura 11 – Imagens cintilográficas da perfusão pulmonar nas projeções dorsal, lateral direita, lateral esquerda e ventral, com 50.000 (A), 100.000 (B) e 300.000 (C) partículas de MAA, em escala linear de cinza, e imagens com 300.000 partículas de MAA em escalas de cinza invertida (D) e de cores (E)

4.1 ANÁLISE QUALITATIVA

De modo geral, a avaliação qualitativa, realizada pelos três observadores, não demonstrou haver diferença visual significativa entre as imagens obtidas com diferentes números de partículas de MAA, com a maioria das imagens se enquadrando na classificação do escore 0.

Exceções ocorreram para três imagens, as quais foram classificadas dentro do escore 1a, cada uma por um observador diferente, sendo elas a lateral direita com 50.000 partículas do cão Raro, lateral direita com 100.000 partículas do cão Apolo e a lateral esquerda com 300.000 partículas do cão Iron.

4.2 ÍNDICE DE PERFUSÃO PULMONAR E ANÁLISE ESTATÍSTICA

As médias entre os valores da quantificação relativa de perfusão, obtidos para cada região pulmonar nas diferentes doses de MAA, mostraram índice de perfusão menor nos campos pulmonares das regiões apicais e maior nos lobos médios e caudais.

Os valores da perfusão nas regiões média e caudal variaram de acordo com a projeção. Na imagem dorsal, a região média apresenta maior índice de perfusão que a região caudal, ocorrendo o inverso na imagem ventral (Tabelas 2, 3 e 4).

Tabela 2 – Índices percentuais de perfusão por região pulmonar em cães, com administração de 50.000 partículas de MAA, São Paulo – 2003

Região	Animais									
	Alex	Apolo	Argus	Arthur	Conan	Cronus	Iron	Logan	Raro	Tyson
CrDV	9	9	8	11	10	7	9	7	10	7
MDV	20	17	20	19	19	18	21	18	24	19
CaDV	25	20	23	22	22	24	26	22	24	28
CrEV	10	10	8	9	9	10	7	9	9	9
MEV	17	20	19	18	17	19	17	20	16	16
CaEV	21	25	22	20	22	22	21	24	18	21
CrDD	9	7	9	9	11	8	6	9	8	9
MDD	27	20	26	23	25	25	23	23	26	25
CaDD	18	17	15	19	16	19	18	16	14	18
CrED	8	10	9	8	10	8	7	10	10	8
MED	22	24	28	21	21	23	25	26	28	24
CaED	15	21	14	20	17	17	21	17	13	17
Total DV	53	45	52	52	52	49	56	48	58	54
Total EV	47	55	48	48	48	51	44	52	42	46
Total DD	55	44	49	51	53	52	47	48	49	51
Total ED	45	56	51	49	47	48	53	52	51	49

Tabela 3 – Índices percentuais de perfusão por região pulmonar em cães, com administração de 100.000 partículas de MAA, São Paulo - 2003

Região	Animais									
	Alex	Apolo	Argus	Arthur	Conan	Cronus	Iron	Logan	Raro	Tyson
CrDV	7	10	6	10	10	7	9	10	8	7
MDV	15	17	22	22	20	19	23	16	20	20
CaDV	26	19	26	22	22	24	25	23	24	27
CrEV	6	11	8	7	9	9	7	10	8	8
MEV	18	20	18	19	19	19	17	18	17	17
CaEV	28	24	19	20	20	22	19	23	23	20
CrDD	6	9	6	9	11	9	8	9	7	8
MDD	24	21	25	26	24	26	25	22	26	22
CaDD	20	22	18	18	15	17	14	18	17	17
CrED	6	9	6	7	10	8	8	10	8	9
MED	24	19	25	23	24	24	28	23	27	26
CaED	19	21	20	16	17	16	17	18	14	18
Total DV	48	46	55	54	51	50	57	48	52	54
Total EV	52	54	45	46	49	50	43	52	48	46
Total DD	51	52	49	53	50	53	47	49	50	47
Total ED	49	48	51	47	50	47	53	51	50	53

Tabela 4 – Índices percentuais de perfusão por região pulmonar em cães, com administração de 300.000 partículas de MAA, São Paulo – 2003

Região	Animais									
	Alex	Apolo	Argus	Arthur	Conan	Cronus	Iron	Logan	Raro	Tyson
CrDV	9	9	6	10	10	11	10	10	10	9
MDV	19	18	20	17	17	19	20	19	22	20
CaDV	24	22	27	23	20	25	28	22	23	26
CrEV	8	10	7	7	9	7	7	10	6	8
MEV	18	18	17	20	21	18	15	18	18	18
CaEV	23	23	22	23	23	19	20	21	21	20
CrDD	9	7	8	6	11	8	8	9	8	8
MDD	27	21	28	22	28	25	26	23	27	23
CaDD	15	17	16	18	19	20	16	15	16	16
CrED	7	10	6	8	7	7	8	9	8	8
MED	25	25	26	24	20	24	28	27	27	24
CaED	17	21	15	22	15	16	14	18	14	20
Total DV	52	49	53	50	47	55	58	50	55	54
Total EV	48	51	47	50	53	45	42	50	45	46
Total DD	50	45	53	46	58	53	50	47	51	47
Total ED	50	55	47	54	42	47	50	53	49	53

A distribuição do radiofármaco, nas regiões pulmonares cranial, média e caudal, não sofreu alteração estatisticamente significativa quando diferentes números de partículas foram administrados, segundo teste de análise de variância de medidas repetidas.

Observou-se similaridade entre os valores médios dos índices de perfusão dos pulmões direito e esquerdo.

4.3 UNIFORMIDADE INTEGRAL E ANÁLISE ESTATÍSTICA

O resultado da análise da uniformidade integral mostrou correlação com o número de partículas de MAA administradas, ou seja, quanto menor o número de partículas injetadas, menor a uniformidade de distribuição das mesmas. Deve-se salientar que os maiores valores da UI representam menor homogeneidade da imagem cintilográfica (Tabela 5).

Assim sendo, diferença estatisticamente significativa foi observada entre os valores da uniformidade integral, quando aplicado o teste de análise de variância de medidas repetidas, comparando-se os grupos de 50.000, 100.000 e 300.000 partículas de MAA administradas.

Tabela 5 – Valores percentuais da uniformidade integral calculados nos diferentes tratamentos com doses de MAA, em cães, São Paulo – 2003

Animal	Número de Partículas de MAA		
	50.000	100.000	300.000
Alex	21,2	18,7	15,3
Apolo	20,7	20,5	13,9
Argus	17,2	15,4	11,4
Arthur	18,1	16,8	13
Conan	18,2	17,4	15,5
Cronus	16,8	15,5	12,4
Iron	18,2	15,7	12,5
Logan	16	15	10,7
Raro	15,1	13,8	11,5
Tyson	17,6	16,9	14,4

4.4 PRESSÃO ARTERIAL

Observou-se similaridade entre os valores da pressão arterial mensurada antes da administração do radiofármaco e após a sedação dos animais.

5 DISCUSSÃO

Vários são os trabalhos experimentais que relatam a utilidade do exame cintilográfico na avaliação da perfusão pulmonar, principalmente quando a suspeita clínica recai sobre o TEP. Porém, a maioria parece não apresentar uma avaliação que possibilite a análise padronizada dos resultados colhidos, a começar pela imprecisão da nomenclatura utilizada para definição das projeções das imagens obtidas, sugerindo a necessidade de melhor sistemática do método em questão, fato este que motivou o desenvolvimento do presente trabalho.

A literatura é profusa na indicação de que o TEP em cães é mais comumente associado à infecção por *Dirofilaria immitis*, cuja prevalência é comprovada em nosso meio, mas também relata sua relação com afecções renais, processos sépticos, pancreatites, trombozes venosas sistêmicas, insuficiência cardíaca e hipercorticismismo, como descrito no trabalho de Flückinger e Gomez (1984). Uma vez que a cintilografia apresenta-se como exame auxiliar na busca deste diagnóstico, julgou-se oportuna a colheita de dados sobre a imagem cintilográfica da perfusão pulmonar em animais sadios, com intuito de formular uma visão mais acurada dos resultados obtidos por essa técnica de imagem.

Certamente, a radiografia torácica simples é o método de auxílio ao diagnóstico mais amplamente utilizado na avaliação de afecções pulmonares dentro da medicina veterinária. Porém, como evidenciado por Greenspan et al. (1982) e Flückinger e Gomez (1984), concorda-se que, em relação à perfusão pulmonar e

principalmente às suspeitas de tromboembolismo, tal técnica não é sensível e nem específica o suficiente para confirmar ou excluir afecções daquela natureza.

Segundo Flückinger e Gomez (1984), quando presentes, as alterações radiográficas mais comumente observadas nos casos de embolismo pulmonar correspondem a áreas de hipertransparência ou hipovascularização, derivadas das regiões não perfundidas, a padrões alveolares, representando áreas de hemorragia ou infarto pulmonar, e à presença de efusão pleural. Porém, sabe-se que tais padrões radiográficos não são exclusivos do TEP, e podem ser facilmente interpretados como alterações pulmonares de outras origens.

Acredita-se, com base na literatura, que a importância das radiografias torácicas está na exclusão de outras afecções que podem mimetizar clinicamente o tromboembolismo. Sua associação com as imagens cintilográficas da perfusão e da ventilação pulmonar podem tornar mais preciso o diagnóstico dessa doença.

Crê-se que a vantagem do método cintilográfico sobre a radiografia convencional, em relação ao diagnóstico do tromboembolismo ou embolismo pulmonar, está na avaliação funcional dos vasos pulmonares. É possível, por meio da técnica nuclear, observar a passagem ou o bloqueio do fluxo sanguíneo, que se apresenta como áreas homogêneas de cintilação ou como defeitos fotopênicos, respectivamente.

Sabe-se que, no exame radiográfico simples, os êmbolos podem apresentar a mesma radiopacidade do sangue dos vasos, sendo impossível sua identificação e

localização. Entretanto, ainda que o método cintilográfico também não demonstre diretamente o êmbolo, poderá indicar a região acometida e estimar a extensão da lesão.

Segundo alguns trabalhos consultados, o resultado negativo de um exame cintilográfico da perfusão pulmonar pode indicar fortemente a ausência de alterações, ou seja, não havendo defeitos fotopênicos, dificilmente existe afecção de caráter perfusional. Porém, defeitos perfusionais pequenos e recentes podem não ser acusados pela imagem cintilográfica, como indicado por Alderson et al. (1983).

Ainda que a cintilografia da perfusão pulmonar seja um exame sensível para avaliação da presença de êmbolos nos vasos pulmonares, esta sensibilidade pode ser aumentada quando as imagens são obtidas em diferentes projeções, incluindo as oblíquas, segundo Alderson et al. (1978), ou adquiridas pelo método de tomografia por emissão de fóton único (SPECT), como sugerido por Osborne et al. (1983), evidência com a qual concorda-se.

Em relação às técnicas cintilográficas para avaliação da perfusão pulmonar, Osborne et al. (1983) demonstraram que ocorre aumento na sensibilidade quando as imagens são adquiridas pelo SPECT. Todavia, os mesmos autores concluem que, mesmo com o uso do SPECT, a especificidade desses métodos permanece baixa. Por outro lado, Colart et al. (2002) compararam o uso da câmara de cintilação convencional com a tomográfica e sugeriram que as imagens fornecidas pelo SPECT tenham aumento da especificidade e mantenham a sensibilidade similar a das imagens planares.

De qualquer forma, o tempo necessário para a varredura pulmonar pelo SPECT é consideravelmente maior do que aquele necessário para a aquisição de cada imagem planar, ainda que o tempo total do exame com a câmara tomográfica, que é de aproximadamente 20 minutos, seja menor que com a câmara de cintilação convencional. Isto torna indispensável o uso de anestesia geral nos animais que fossem submetidos ao exame tomográfico, o que não ocorre com os pacientes humanos, parecendo representar uma desvantagem do método para a medicina veterinária.

Animais com suspeita de TEP normalmente apresentam dificuldade respiratória e condições adversas para realização do procedimento anestésico e, sendo este necessário para obtenção adequada da imagem tomográfica, tal técnica pode ser eliminada como método de auxílio ao diagnóstico por representar risco à vida do animal doente.

No entanto, baseando-se em experiência de exames cintilográficos convencionais realizados anteriormente em animais debilitados, sugere-se que mesmo o uso de sedativos, para obtenção das imagens planares da perfusão pulmonar, normalmente adquiridas em um tempo médio de 2 minutos, possa ser dispensado, havendo menor risco para o paciente durante a realização da técnica em questão.

Sendo assim, acredita-se que imagens planas em múltiplas projeções, obtidas nas câmaras de cintilação convencionais, podem demonstrar mais sensivelmente a

presença de defeitos perfusionais e auxiliar, de forma segura, o diagnóstico das alterações pulmonares.

Segundo Powel e Müller (2003), a tomografia computadorizada (TC) tem mostrado-se superior à cintilografia pulmonar e vem se tornando o método de escolha para avaliação de pacientes com suspeita clínica de TEP agudo dentro da medicina humana. Porém, assim como na cintilografia por SPECT, a realização da TC, como método de auxílio ao diagnóstico na medicina veterinária, oferece os mesmos riscos ao animal portador de afecção pulmonar, uma vez que o mesmo também precisa ser submetido à anestesia geral para realização desse exame.

Bookstein et al. (1980), ao realizarem exames cintilográficos e angiográficos, demonstraram a correlação significativa entre os achados em ambos os métodos, confirmando a sensibilidade da cintilografia da perfusão pulmonar. Quando comparado à angiografia, considerada o “padrão ouro” para diagnóstico de TEP, o exame radionuclear apresenta-se como uma técnica mais simples, rápida e minimamente invasiva para a pesquisa de alterações perfusionais nos campos pulmonares. Mais uma vez, é necessário mencionar que a realização da angiografia pulmonar, apesar de representar um método altamente específico para o diagnóstico do TEP, implica em grande risco de mortalidade, já que tal procedimento também requer o uso de anestesia geral.

A baixa especificidade da cintilografia da perfusão pulmonar não permite o estabelecimento de um diagnóstico definitivo, como descrito por Powel e Müller (2003). Áreas de hipoperfusão ou “pontos frios” podem apenas indicar, em diferentes

graus, a possibilidade da presença de tromboembolismo. Esta certa falta de consistência parece estar relacionada, de alguma forma, à ausência de dados sistemáticos, pelo menos na área da medicina veterinária. Ao ser associada com o histórico clínico do paciente, com a realização de radiografias torácicas simples e com o exame cintilográfico da ventilação pulmonar, a cintilografia da perfusão pode ter um aumento significativo na sua especificidade, fato com o qual concorda-se, ainda que a análise do diagnóstico diferencial do TEP não tenha sido o objetivo deste trabalho.

Além disso, acredita-se que, tendo como base as imagens pulmonares cintilográficas descritas em animais normais, pode-se realizar uma avaliação sistemática dos defeitos perfusionais comumente encontrados nos exames cintilográficos, no intuito de sugerir mais fortemente um determinado diagnóstico, como demonstrado por Hood e Hightower (1978), que descreveram padrões de alterações da perfusão associadas à afecções como doença metastática difusa, doença metastática mediastinal e infecção por verme cardíaco em cães.

Portanto, fica clara a necessidade do conhecimento do padrão de normalidade perfusional pulmonar em cães e o estabelecimento de um protocolo para aquisição satisfatória das imagens, que servirão de referência para os estudos das alterações vasculares.

Na tentativa de se estabelecer um protocolo com material livre de alterações preexistentes, os cães selecionados para o presente trabalho foram submetidos, além do exame radiográfico do tórax, a teste sorológico para presença de *Dirofilaria*

immitis. Sabendo-se da existência de tal afecção em nosso meio e do fato de êmbolos formados por vermes cardíacos serem facilmente detectados pela cintilografia da perfusão pulmonar, como demonstrado por Thrall et al. (1979), na presença destes, o exame para padronização da imagem cintilográfica normal seria invalidado.

Notou-se, no início do trabalho, a necessidade da realização de um projeto piloto, pelo qual julgou-se indispensável o uso de contenção química dos animais, para que as imagens captadas pela câmara de cintilação não fossem prejudicadas pela movimentação dos cães, o que levaria a formação de artefatos e tornaria o exame mais demorado e impreciso.

Escolheu-se utilizar o protocolo de associação de acepromazina (Acepran[®] 0,1%) e cloridrato de petidina (Dolosal[®]), nas doses de 0,1 mg/kg e 2 mg/kg respectivamente, por via intramuscular, que, segundo Fantoni e Cortopassi (2002), produz sedação eficiente, podendo até mesmo ser empregado em animais de risco, sem que haja hipotensão ou depressão respiratória importante. Tais informações fizeram com que tais drogas fossem adotadas neste trabalho, ainda que Clercx, Van Der Brom e De Vries (1989) citem como adequado o uso de methadone (Symoron[®]) e dehydrobenzperidol (Droperidol[®]) para sedação de cães, durante exame em câmara de cintilação, e que a maioria dos trabalhos empregue a anestesia geral como método de contenção química para obtenção de imagens cintilográficas. Ressalte-se que nestes casos a depressão respiratória pode determinar alterações na perfusão pulmonar e, segundo Clercx, Van Der Brom e De Vries (1989),

modificações na forma das imagens pulmonares podem ser induzidas pela anestesia geral.

Com o uso dos sedativos antecedendo a administração do $[[^{99m}\text{Tc}](\text{MAA})]$, os animais assumiram decúbito lateral e, nesta posição, o radiofármaco foi injetado via intravenosa. As imagens adquiridas por esse procedimento mostraram maior radioatividade em correspondência ao pulmão sobre o qual os animais posicionavam-se, contrariamente ao observado por Thrall e Gillette (1971), que descreveram a ausência de alterações significativas na densidade das imagens entre os pulmões de cães injetados em decúbito lateral direito ou esquerdo. É provável que este fato possa ser explicado pela qualidade inferior da imagem obtida por meio do cintilógrafo retilíneo, utilizado pelos autores, em relação às imagens da câmara de cintilação.

A diferença na imagem da perfusão entre os pulmões direito e esquerdo, quando o animal em decúbito lateral é submetido à administração do radiofármaco, parece indicar a influência gravitacional sobre a distribuição do fluxo sanguíneo pulmonar, como relatado nos trabalhos realizados por Reed e Wood (1970) e Kuribayashi, Granic e Abrams (1982), com os quais houve concordância.

Assim, optou-se pela sedação dos animais após a injeção do radiofármaco para evitar que alterações na distribuição do mesmo fossem derivadas do efeito da gravidade, presumindo-se que este já estivesse captado de forma homogênea pelos vasos pulmonares no momento da aplicação dos sedativos. A administração da dose de $[[^{99m}\text{Tc}](\text{MAA})]$ foi feita com os animais em estação forçada, o que, concordando

com Amis et al. (1982), resultou na aquisição de imagens uniformes de ambos os pulmões, refletindo a distribuição da perfusão pulmonar.

Além disso, pôde-se observar que os valores da pressão arterial dos cães, aferidos antes da injeção do radiofármaco e após a sedação, não demonstraram alterações importantes que pudessem estar relacionadas ao experimento.

Atualmente, o tempo necessário para obtenção das imagens pulmonares por meio da câmara de cintilação é consideravelmente menor, quando comparado com o uso do cintilógrafo retilíneo, o que em parte determinou a escolha da sedação, segundo protocolo de Fantoni e Cortopassi (2002), dispensando à anestesia geral dos animais examinados, procedimento que configurava como desvantagem do método, segundo Thrall e Gillette (1971).

O protocolo de sedação empregado foi considerado seguro e suficiente para obtenção de boas imagens, sem a produção de artefatos derivados da movimentação dos animais, além de facilitar o posicionamento dos cães em relação à câmara de cintilação.

Uma vez que a simetria torácica é necessária para a obtenção de uma imagem adequada de ambos os pulmões, a manutenção dos cães em decúbito lateral mostrou-se mais trabalhosa, por representar uma posição desconfortável para os mesmos. Para aproveitar melhor a sedação realizada, optou-se por iniciar a seqüência de aquisições por este decúbito, o que produziu imagens com qualidade e permitiu a análise apurada dos elementos.

A escolha do [^{99m}Tc]tecnécio como radioisótopo para a marcação do MAA dispensa qualquer preparação no animal, como, por exemplo, a administração de solução de Lugol para bloquear a captação do radiofármaco pela tireóide, relatada por Thrall e Gillette (1971), utilizada antes da realização dos exames cintilográficos com (^{131}I)iodo, o que facilita o procedimento como um todo.

As imagens obtidas após a administração do radiofármaco apresentaram uma captação adequada nos pulmões, demonstrando que o tamanho das partículas utilizadas, entre 10 e 100 μm , injetadas na circulação sanguínea por punção da veia cefálica do braço ou antebraço, tenha sido adequado para embolização dos vasos pulmonares de menor diâmetro, confirmando o trabalho de Ring et al. (1961).

Thrall e Gillette (1971) sugeriram que a administração do radiofármaco fosse antecedida pela punção venosa com uso de seringa contendo solução fisiológica, para evitar a injeção subcutânea da dose radioativa. Tal procedimento foi adotado no presente trabalho, uma vez que o extravasamento do radiofármaco para o tecido subcutâneo dificultaria a realização do exame cintilográfico para avaliação da imagem resultante da utilização de um número determinado de partículas de MAA.

Não houve dificuldades para administração do radiofármaco ou qualquer evidência de reação adversa nos animais durante esta etapa, demonstrando facilidade e segurança na realização da técnica cintilográfica para avaliação da perfusão pulmonar, como já relatado por Rhodes et al. (1971), Thrall e Gillette (1971) e Neumann et al. (1980).

A descrição das imagens da perfusão pulmonar nas projeções dorsal, ventral e laterais coincidiu quase completamente com os achados dos trabalhos realizados por Thrall e Gillete (1971) e Hood, Hightower e Tatum (1977), independentemente da quantidade de partículas de MAA administradas, uma vez que tal variável não demonstrou alterar visualmente as imagens cintilográficas e nem os índices de perfusão por região pulmonar. Portanto, concordou-se que os pulmões direito e esquerdo apresentaram-se essencialmente simétricos nas projeções dorsal e ventral e sem diferenças significativas entre as imagens laterais direita e esquerda. A área cardíaca foi representada por uma região oval central, de menor captação, nas projeções dorsal e ventral, e mais discretamente marcada nas imagens laterais, assim como a área mediastinal foi identificada como uma região retilínea longitudinal menos captante, entre os pulmões direito e esquerdo, nas imagens obtidas nesses mesmos decúbitos.

Ainda que os achados deste trabalho reafirmem que as áreas de menor perfusão correspondam às porções craniais dos pulmões, fato observado em todas as imagens, independentemente da projeção, e possivelmente justificado pela menor quantidade de tecido pulmonar nesta região, houve discordância com relação às áreas de maior captação na projeção ventral, descritas como médias por Hood, Hightower e Tatum (1977) e observadas como caudais no presente trabalho.

É possível que a anatomia da caixa torácica do cão, durante o decúbito dorsal, seja alterada pela pressão caudo-cranial do diafragma e órgãos da cavidade abdominal sobre os lobos caudais, o que, associado ao fato da região em questão apresentar-se mais distante do detector da câmara de cintilação, impediria a

captação adequada da radiação proveniente da porção mais caudal desses lobos. Isso resultaria em uma marcação mais cranial do limite caudal dos pulmões nas imagens escolhidas para a segmentação dos mesmos e para o cálculo dos índices de perfusão. Por isso, dependendo da área pulmonar demarcada para avaliação da distribuição do radiofármaco nas regiões cranial, média e caudal, a porção caudal dos campos pulmonares pode apresentar-se menos ou mais perfundida em relação à porção média.

Heck e Duley (1974) sugeriram que o número mínimo de partículas a ser administrado para exame da perfusão pulmonar em cintilógrafo retilíneo, de um paciente humano adulto, sem que ocorra degradação da imagem periférica, seja de 60.000 microesferas e que doses acima de 150.000 partículas seriam desnecessárias. O mesmo número mínimo de partículas, ou seja, 60 partículas por grama de pulmão, foi relatado no trabalho de Dworkin et al. (1977), que utilizaram cães e câmara de cintilação para o experimento.

No presente trabalho, o número de partículas de MAA administrado não influenciou na homogeneidade visual das imagens obtidas pela câmara de cintilação, ainda que a dosagem mínima tenha sido de 50.000 partículas. De certa forma, tal resultado era esperado, uma vez que pulmões de cães Rottweiler adultos pesam aproximadamente 400 g, que resultaria, se considerada a indicação de Dworkin et al. (1977), em uma dosagem mínima de 24.000 partículas de MAA para obtenção de imagem uniforme.

Segundo julgamento dos três observadores, não foram determinadas áreas de menor perfusão ou heterogeneidade dos campos pulmonares, mesmo quando avaliados em sua região periférica, a não ser por três diferentes imagens classificadas dentro do escore 1a. Provavelmente a mudança gradual e tênue entre as classificações, o que não ressalta alterações significativas, tenha determinado tal discordância na avaliação dos observadores.

Porém, estatisticamente percebeu-se uma diferença significativa entre os valores quantitativos referentes à homogeneidade das imagens, calculados com a delimitação do ROI em imagem dorsal do pulmão esquerdo. Esta projeção foi escolhida por apresentar maior área pulmonar e região cardíaca menos evidente, facilitando a marcação da região de interesse. Com isso, pôde-se obter uma relação direta entre o número de partículas injetado e a homogeneidade da imagem da perfusão pulmonar, ou seja, quanto maior o número de partículas, mais homogênea a imagem, ainda que não tenha sido percebida diferença visual.

Possivelmente, essa homogeneidade obtida com um número crescente de partículas de MAA seja importante na avaliação diagnóstica das imagens perfusionais quando em relação a pequenas lesões pulmonares, devendo a mesma ser comprovada em estudos posteriores.

6 CONCLUSÕES

De acordo com o procedimento experimental realizado no presente trabalho, os resultados obtidos permitiram concluir que:

- a técnica cintilográfica para avaliação da perfusão pulmonar mostrou ser segura e de simples realização;
- o uso de sedação pelo protocolo de associação de acepromazina e cloridrato de petidina mostrou-se suficiente para contenção dos animais durante a realização do exame, minimizando a possibilidade da formação de artefatos derivados da movimentação dos mesmos;
- a administração do $[[^{99m}\text{Tc}](\text{MAA})]$ via intravenosa, em veia cefálica do braço e antebraço, permitiu caracterizar adequadamente as imagens da perfusão pulmonar nas projeções dorsal, ventral, lateral direita e esquerda;
- as imagens produzidas com doses de 50.000, 100.000 e 300.000 partículas de MAA demonstraram-se qualitativamente semelhantes;
- os índices de perfusão pulmonar não foram significativamente alterados com a variação do número de partículas de MAA administradas, independentemente da região avaliada;
- os valores obtidos pelo cálculo da uniformidade integral apresentaram-se diferentes estatisticamente, sendo que quanto maior o número de partículas injetado, mais homogênea é a imagem da perfusão pulmonar.

REFERÊNCIAS

AHLBERG, N.; HOPPE, F.; KELTER, U.; SVENSSON, L. A computed tomographic study of volume and x-ray attenuation of the lungs of beagles in various body position. **Veterinary Radiology**, v. 26, n. 2, p. 43-47, 1985.

ALDERSON, P. O.; DOPPMAN, J. L.; DIAMOND, S. S.; MENDENHALL, K. G.; BARRON, E. L.; GIRTON, M. Ventilation-perfusion lung imaging and selective angiography in dogs with experimental pulmonary embolism. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 19, n. 2, p. 164-171, 1978.

ALDERSON, P. O.; DZEBOLO, N. N.; BIELLO, D. R.; SELDIN, D. W.; MARTIN, E. C.; SIEGEL, B. A. Serial lung scintigraphy: utility in diagnosis of pulmonary embolism. **Radiology**, v. 149, n. 3, p. 797-802, Dez. 1983.

ALDERSON, P. O.; MARTIN, E. C. Pulmonary embolism: diagnosis with multiple imaging modalities. **Radiology**, v. 164, n. 2, p. 297-312, Ago. 1987.

AMIS, T. C. Clinical Respiratory Physiology. In: KIRK, R. W. **Current veterinary therapy VIII: small animal practice**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1983. p. 191– 201.

AMIS, T. C.; JONES, H. A.; RHODES, C. G.; HEATHER, J. D.; HUGHES, J. M. B. Regional distribution of pulmonary ventilation and perfusion in the conscious dog. **American Journal of Veterinary Research**, v. 43, n. 11, p. 1972-1977, Nov. 1982.

BALOGH, L.; ANDÓCS, G.; THURÓCZY, J.; NÉMETH, T.; LÁNG, J.; BODÓI, K.; JÁNOKI, G. A. Veterinary Nuclear Medicine. Scintigraphical examinations: A review. **ACTA Veterinaria BRNO**, v. 68, n. 4, p. 231-239, 1999.

BECK, K. C. Regional trapping of microspheres in the lung compares well with regional blood flow. **Journal of Applied Physiology**, v. 63, n. 2, p. 883-889, 1987.

BOOKSTEIN, J. J.; FEIGIN, D. S.; SEO, K. W.; ALAZRAKI, N. P. Diagnosis of pulmonary embolism: experimental evaluation of the accuracy of scintigraphically guided pulmonary arteriography. **Radiology**, v.136, n. 1, p. 15-23, 1980.

BURDINE, J. A.; SONNEMARKER, R. E.; RYDER, L. A.; SPJUT, H. J. Perfusion studies with technetium-99m human albumin microspheres (HAM). **Radiology**, v. 95, n. 1, p. 101-107, Abr. 1970.

CLERCX, C.; VAN DEN BROM, W. E.; DE VRIES, H. W. Effect of posture and anaesthesia on the distribution of pulmonary perfusion and lung configuration in beagle dogs. **Research in Veterinary Science**, v. 47, n. 3, p. 359-366, 1989.

COLLART, J. P.; ROELANTS, V.; VANPEE, D.; LACROSSE, M.; TRIGAUX, J. P.; DELAUNOIS, L.; GILLET, J. B.; DE COSTER, P.; VANDER BROGHT, T. Is a lung perfusion scan obtained by using single photon emission computed tomography able to improve the radionuclide diagnosis of pulmonary embolism? **Nuclear Medicine Communications**, v. 23, n. 11, p. 1107-1113, 2002.

CROLL, M. N. Historic perspective. **Seminars in Nuclear Medicine**, v. 24, n.1, p. 3-10, Jan. 1994.

DE MARTIN, B. W. **Estudo da função tireóidea em eqüinos puro-sangue-inglês, através do ^{131}I -T.B.I.** 1970. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1970.

DWORKIN, H. J.; GUTKOWSKI, R. F.; PORTER, W.; POTTER, M. Effect of particle number on lung perfusion images. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 18, n. 3, p. 260-262, 1977.

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. Medicação pré-anestésica. In:_____. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca Ltda, 2002. p. 151-158.

FLÜCKIGER, M. A.; GOMEZ, J. A. Radiographic findings in dogs with spontaneous pulmonary thrombosis or embolism. **Veterinary Radiology**, v. 25, n. 3, p. 124-131, 1984.

GIORDANO, A.; ANGIOLILLO, D. J. Current role of lung scintigraphy in pulmonary embolism. **The Quarterly Journal of Nuclear Medicine**, v. 45, n. 4, p. 294-301, Dez. 2001.

GREENSPAN, R. H.; RAVIN, C. E.; POLANSKY, S. M.; MCLOUD, T. C. Accuracy of the chest radiograph in diagnosis of pulmonary embolism. **Investigative Radiology**, v.17, n. 6, p. 539-543, Nov.-Dez. 1982.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Respiração. In:_____. **Tratado de fisiologia médica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1996. p. 445-452.

HARE, W. C. D. Sistema Respiratório. In: GETTY, R. **Anatomia dos animais domésticos**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1986. p. 1465-1480.

HARDING, L. K.; HORSFIELD, K.; SINGHAL, S. S.; CUMMING, G. The proportion of lung vessels blocked by albumin microspheres. **Jornal of Nuclear Medicine**, v. 14, n. 8, p. 579-581, 1973.

HARNAGEL, S. H.; HORNOF, W. J.; KOBLIK, P. D.; FISHER, B. S. The use of ^{99m}Tc radioaerosol ventilation and macroaggregated albumin perfusion imaging for the detection of pulmonary emboli in the dog. **Veterinary Radiology**, v. 30, n. 1, p. 22-27, 1989.

HECK, L. L.; DULEY, J. W. Statistical considerations in lung imaging with ^{99m}Tc albumin particles. **Radiology**, v. 113, n. 3, p. 673-679, Dez. 1974.

HOOD, D. M.; HIGHTOWER, D. Clinical Pulmonary Perfusion Imaging in the Dog. **American Journal of Veterinary Research**, v. 39, n. 11, p. 1794-1798, 1978.

HOOD, D. M.; HIGHTOWER, D.; TATUM, M. E. Lung perfusion imaging in the dog. **Journal of American Veterinary Radiology Society**, v. 18, p. 124-127, 1977.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Aparelho Respiratório. In:_____. **Histologia básica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1999. p. 287-302.

KOBLIK, P. D.; HORNOF, W.; HARNAGEL, S. H.; FISHER, P. E. A comparison of pulmonary angiography, digital subtraction angiography, and ^{99m}Tc -DTPA/MAA ventilation/perfusion scintigraphy for detection of experimental pulmonary emboli in the dog. **Veterinary Radiology**, v. 30, n. 3, p. 159-168, Jul-Ago. 1989.

KOTZ, D. Scanning the animal world. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 36, n. 4, p. 16n-18n, Abr. 1995.

KOWALSKY, R. J.; PERRY, J. R. **Radiopharmaceuticals in nuclear medicine practice**. Connecticut: Appleton & Lange, 1987. 516 p.

KURIBAYASHI, S.; GRANIC, J. D.; ABRAMS, H. L. Timing and magnitude of the postural effect on the distribution of pulmonary blood flow. **Investigative Radiology**, v. 17, n. 6, p. 561-566, Nov-Dez. 1982.

MAYNARD, C. D. **Clinical nuclear medicine**. Philadelphia: Lea & Febider, 1969. 110 p.

MOSER, K. M. Pulmonary Embolism. **American Review of Respiratory Disease**, v.115, n. 5, p. 829-839, 1977.

MOSER, K. M.; GUIBAN, M.; CUOMO, A.; ASHBURN, W. L. Differentiation of pulmonary vascular from parenchymal disease by ventilation/perfusion scintiphotography. **Annals of Internal Medicine**, v. 75, n. 4, p. 597-606, Out. 1971.

NEUMANN, R. D.; SOSTMAN, H. D.; GOTTSCHALK, A. Current status of ventilation-perfusion imaging. **Seminars in Nuclear Medicine**, v. 10, n. 3, p. 198-217, Jul. 1980.

O'CALLAGHAN, M. W. Nuclear Medicine Equipament. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)**, v. 6, n. 2, p. 108-118, Nov. 1991.

OSBORNE, D. R.; JASZCZAK, R. J.; GREER, K.; ROGGLI, V.; LISCHKO, M.; COLEMAN, R. E. Detection of pulmonary emboli in dogs: comparison oh single photon emission computed tomography, gamma camera imaging, and angiography. **Radiology**, v. 146, n. 2, p. 493-497, Fev. 1983.

POWELL, T.; MÜLLER, N. L. Imaging of acute pulmonary thromboembolism: should spiral computed tomography replace the ventilation-perfusion scan? **Clinics in Chest Medicine**, v. 24, n. 1, p. 29-38, Mar. 2003.

QUINN, J. L. **Scintillation scanning in clinical medicine**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1964. 278 p.

REED, J. H.; WOOD, E. H. Effect of body position on vertical distribution of pulmonary blood flow. **Journal of Applied Physiology**, v. 28, n. 3, p. 303-311, 1970.

RHODES, B. A.; STERN, H. S.; BUCHANAN, J. A.; ZOLLE, I.; WAGNER, H. N. Lung Scanning with ^{99m}Tc-microspheres. **Radiology**, v. 99, n. 3, p. 613-621, Jun. 1971.

RING, G. C.; BLUM, A. S.; KURBATOV, T.; MOSS, W. G.; SMITH, W. Size of microspheres passing through pulmonary circuit in the dog. **American Journal of Physiology**, v. 200, p. 1191-1196, 1961.

SCHWARTZ, L. A.; TIDWELL, A. S. Alternative Imaging of the Lung. **Clin Tech Small An Prac**, v. 14, n. 4, p. 187-206, 1999.

SULLIVAN, D. C.; COLEMAN, R. E.; MILLS, S. R.; RAVIN, C. E.; HEDLUND, L. W. Lung scan interpretation: effect of different observers and different criteria. **Radiology**, v. 149, p. 803-807, Dez. 1983.

THRALL, D. E.; BADERTSCHER, R. R.; LEWIS, R. E.; MCCALL, J. W. Scintigraphic evaluation of pulmonary perfusion in dogs experimentally infected with *dirofilaria immitis*. **American Journal of Veterinary Research**, v. 40, n. 10, p. 1426-1432, 1979.

THRALL, D. E.; GILLETTE, E. L. Canine lung scanning. **Journal of American Veterinary Radiology Society**, v. 12, p. 88-95, 1971.

TIDWELL, A. S. Diagnostic pulmonary imaging. **Problems in Veterinary Medicine**, v. 4, n. 2, p. 239-264, 1992.

TWARDOCK, A. R. A personal history of veterinary nuclear medicine. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery** (Small Animal), v. 6, n. 2, p. 103-107, May. 1991.

TWARDOCK, A. R. Radiobiologia. In: DUKES, H. H. **Fisiologia dos animais domésticos**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1988. p. 761-782.

WEAVER, M. P. Twenty years of equine scintigraphy – a coming of age? **Equine Veterinary Journal**, v. 27, n. 3, p. 163-165, 1995.