

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA

TESE

**DESENVOLVIMENTO DE SIMULADORES RENAIIS PARA USO EM
MEDICINA NUCLEAR**

por

Marcos Alexandre Dullius

Universidade Federal de Sergipe
Cidade Universitária “Prof. José Aloísio de Campos”
São Cristóvão - SE
- 2014 -

MARCOS ALEXANDRE DULLIUS

Desenvolvimento de Simuladores Renais para Uso em Medicina Nuclear

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física da Universidade Federal de Sergipe, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Física.

Orientadora:
Prof. Dra. Divanília do Nascimento Souza

**São Cristóvão
2014**

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha Orientadora, Prof. Dra. Divanília do Nascimento Souza, pela oportunidade de realizar este trabalho, pela atenção, apoio dispensado e pela confiança depositada durante a realização deste trabalho.

Aos meus pais José Tarcísio Dullius e Lorena Maria Dullius pelo apoio incondicional em todos os momentos.

A minha esposa Zaira de Oliveira Dullius pelo companheirismo, incentivo e pela compreensão em todos os momentos.

A Universidade Federal de Sergipe, em especial ao Programa de Pós-Graduação em Física por conceder a oportunidade de realizar o curso de Doutorado em Física.

A todos os professores.

Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), pelo apoio financeiro.

Ao Rogério Matias Vidal Silva, pela cooperação com a execução deste trabalho.

À Fundação Climedi Assistência Social e à Clínica de Medicina Nuclear Endocrinologia e Diabetes Ltda, pela permissão de uso das câmaras cintilográficas e pela atenção dispensada por seus profissionais ao desenvolvimento desta pesquisa.

À KOZMA diagnóstico por imagem, pela permissão de uso das câmaras cintilográficas e pela atenção dispensada por seus profissionais ao desenvolvimento desta pesquisa.

A Universidade da Fronteira Sul – UFFS, pela colaboração em permitir a conclusão do Doutorado em Física.

A todos que direta e indiretamente contribuíram na realização deste trabalho.

ÍNDICE

1.	INTRODUÇÃO.....	1
	Objetivo	3
	Estado da arte	4
2.	FUNDAMENTAÇÃO.....	6
2.1.	PRINCÍPIOS BÁSICOS.....	6
2.1.1.	DECAIMENTO NUCLEAR / MEIA-VIDA FÍSICA / ATIVIDADE DE UMA AMOSTRA RADIOATIVA	6
2.1.2.	RADIAÇÕES IONIZANTES	7
	Decaimento Beta Negativo (β^-)	8
	Decaimento Beta Positivo (β^+) e Captura Eletrônica (CE).....	9
	Decaimento Gama (γ).....	10
2.1.3.	INTERAÇÃO DA RADIAÇÃO COM A MATÉRIA	11
	Efeito fotoelétrico	12
	Efeito Compton	13
2.2.	RADIOFÁRMACOS	14
2.2.1.	GERADOR DE RADIONUCLÍDEO	14
2.3	ACTIVÍMETRO (CALIBRADOR DE DOSE)	15
2.4.	CÂMARA DE CINTILAÇÃO	16
2.5.	SISTEMA RENAL	18
2.6.	CINTILOGRAFIA RENAL	19
	Cintilografia renal estática.....	19
	Cintilografia renal dinâmica	20
2.7.	OBJETOS SIMULADORES EM MEDICINA NUCLEAR.....	23
3.	METODOLOGIA.....	25
3.1.	OBJETOS SIMULADORES	25
3.1.	IMPRESSORA 3D	25
3.2.	ACTIVÍMETRO	27
3.3.	SISTEMA DE AQUISIÇÃO DE IMAGEM	28
4.	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	29
4.1.	CONSTRUÇÃO DOS OBJETOS SIMULADORES PARA CINTILOGRAFIA RENAL ESTÁTICA (DMSA-99mTc).....	29
	Objeto simulador para cintilografia renal estática de acrílico	29
	Objeto simulador renal estático de ABS (Acrilonitrilabutadieno estireno).....	31
4.2.	CONSTRUÇÃO DO OBJETO SIMULADOR PARA CINTILOGRAFIA RENAL DINÂMICA (DTPA-99mTc).....	35
	Controlador automático para injeção.....	37

4.3. IMAGENS CINTILOGRÁFICAS DOS OBJETOS SIMULADORES RENAIIS ESTÁTICOS.....	38
4.4. IMAGENS CINTILOGRÁFICAS DOS OBJETOS SIMULADORES RENAIIS SEMIDINÂMICO E DINÂMICO	44
Injeção automática.....	46
5. CONCLUSÕES	49
REFERÊNCIAS	50
ANEXO – Artigo Publicado.....	54

RESUMO

Um programa de controle de qualidade em serviços de medicina nuclear abrange a verificação da eficiência de todos os equipamentos utilizados para diagnóstico e terapia, incluindo a câmara de cintilação. Nesse trabalho, desenvolvemos e avaliamos o desempenho de quatro objetos simuladores renais: dois antropomórficos estáticos, um semidinâmico e outro dinâmico para aquisição de imagens cintilográficas renais estáticas e dinâmicas. Os objetos simuladores antropomórficos estáticos foram utilizados para caracterizar e avaliar a resposta do sistema de processamento para diferentes concentrações de radionuclídeos por meio de imagens de cintilografia renal estática (DMSA-99mTc), obtidas com incidências posteriores (POST), oblíqua posterior direita (OPD), oblíqua posterior esquerda (OPE) e anterior. Os objetos simuladores estáticos foram confeccionados de duas formas distintas: o primeiro foi feito de acrílico a partir de molde de um par de rins humano, conservados em formol, e o segundo foi construído de acrilonitrilabutadieno estireno (ABS) em uma impressora 3D, a partir de uma tomografia computadorizada (TC) de tórax, utilizando o programa Slicer. Foram construídos dois objetos simuladores para caracterizar e avaliar imagens da cintilografia renal dinâmica, o primeiro, semidinâmico, em que a injeção do radiotraçador foi realizada de forma manual, e um segundo objeto simulador dinâmico, com injeção automática do radiotraçador, através de um sistema injetor. Com o objeto simulador semidinâmico foi possível analisar a resposta do sistema de processamento de imagens para a forma de renograma com aspecto cintilográfico renal normal. O objeto simulador dinâmico possibilitou estudos simulados de cintilografia renal normal e de outras quatro formas de renogramas. Os novos objetos simuladores estáticos antropomórficos renais se mostraram eficientes para uso em avaliações de variação de concentrações de radionuclídeos e para análise das imagens cintilográficas e obtenção de diferentes formas de eliminação do radioisótopo, permitindo a análise de diferentes renogramas. Portanto, os novos objetos simuladores renais são eficientes para uso em controle de qualidade de cintilografias renais e sistemas de processamento de imagens.

ABSTRACT

Quality control programs in nuclear medicine include verifying the efficiency of all equipment used for diagnosis and therapy, including scintillation cameras. To that end, we have developed and evaluated the performance of four phantom kidneys—two static anthropomorphic, one semi-dynamic, and one dynamic—to acquire static and dynamic renal scintigraphic images. The static anthropomorphic phantoms were used to characterize and evaluate the response of the processing system for different concentrations of radionuclides through static renal scintigraphy images (^{99m}Tc -DMSA), obtained with posterior, right posterior oblique, left posterior oblique, and anterior incidences. The static phantoms were made in two ways; one was made of acrylic from a mold of a pair of human kidneys preserved in formalin, and the second was built with acrylonitrile butadiene styrene (ABS), in a 3D printer using the Slicer program, based on a computed tomography (CT) of the thorax, using the Slicer program. The semi-dynamic and dynamic phantoms were constructed to characterize and evaluate images of dynamic renal scintigraphy. In the semi-dynamic phantom, the injection of radiotracer was performed manually, whereas in the dynamic phantom, the radiotracer was automatically injected through an injector system. With the semi-dynamic phantom, it was possible to analyze the formation of a renogram with normal renal scintigraphic appearance using an imaging system. The simulations obtained from the dynamic phantom simulator enabled studies of normal renal scintigraphy and four other forms of renograms. The static anthropomorphic phantom kidneys proved to be efficient for use in evaluations of varying concentrations of radionuclides. The dynamic phantom kidney was useful for analysis of scintigraphic images and obtaining different pathways for elimination of the radioisotope, allowing for analysis of different renograms. Therefore, the new kidney phantoms would be useful for quality control of image processing systems in renal scintigraphy.

LISTA DE ABREVIATURAS

ABS - Acrilonitrilabutadieno estireno;
AI - Áreas de Interesse;
BFB - Bits from Bytes;
BNDES - Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social
CE - Captura Eletrônica;
CLIMED - Clínica de Medicina Nuclear Endocrinologia e Diabetes Ltda;
CNEN – Comissão Nacional de Energia Nuclear;
CQ - Controle de Qualidade;
DICOM - *Digital Imaging and Communications in Medicine*;
DMO - Departamento de Morfologia;
DMSA – Ácido Dimercaptosuccínico;
DTPA - Dietileno Triamina Pentacético;
ICRP - Comissão Internacional de Proteção Radiologia;
ICRU - *International Commission on Radiation Units and Measurements*;
IPEN - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares;
OPD - oblíqua posterior direita;
OPE - oblíqua posterior esquerda;
PET - Tomografia por Emissão de Pósitron;
PLA - Polímero Ácido Polilático;
POST – Posterior;
PTM – Fotomultiplicadoras;
SPECT - Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único;
STL - *Stereolithography File*;
TC - Tomografia computadorizada;
UFS - Universidade Federal de Sergipe;
Z - número atômico;

1. INTRODUÇÃO

Na Medicina Nuclear são utilizados radioisótopos puros ou radiofármacos (radioisótopos associados a fármacos) para geração de imagens que evidenciam a função e o metabolismo de órgãos em estudo. A geração de imagens baseia-se nas propriedades fisiológicas e patológicas dos diferentes órgãos que compõem o corpo humano (ARCHIMEDES JÚNIOR *et al.*, 2010; GLAUDEMANS e SIGNORE, 2014).

Em um exame cintilográfico, as imagens são adquiridas a partir da administração de um tipo de radiofármaco que é captado pelo sistema ou órgão a ser estudado. A biodistribuição do traçador (radioisótopos que podem ser “acompanhados” com detectores de radiação) administrado é expressa em imagens através de um computador acoplado a uma câmara à cintilação (THRALL e ZIESSMAN, 2003). Dentre os radioisótopos utilizados, o tecnécio-99m destaca-se por ser o mais utilizado em serviços de medicina nuclear, devido a sua disponibilidade e propriedades físicas ideais para uso *in vivo* (PONTO, 1998; MARQUES *et al.*, 2001; SAHA, 2006, CLAUDINO *et al.*, 2013).

Através do projeto Globocan, a organização Mundial de Saúde (*World Health Organization*) estimou que a incidência de carcinoma renal seria de 4.418 mil casos e com uma de mortalidade de 2.465 casos em 2010 no Brasil (ZERATI, 2011). Os carcinomas de células renais são duas vezes mais frequente em homens, sendo mais provável na faixa etária de 50 a 70 anos (GLOBOCAN (IARC), 2008).

Em 1952 foi realizada a primeira tentativa de avaliar a função renal com a aplicação de radionuclídeos, medindo a radioatividade na urina após a injeção intravenosa de fármaco orto-iodo-hipurato marcado com iodo-131. Esses estudos eram realizados com sonda externa e não produziam imagens, apenas histogramas atividade/tempo e não permitiam a avaliação do fluxo sanguíneo renal e nem a diferenciação do parênquimaⁱ renal (BONGIĆEVIĆ e STEFANOVIĆ, 1997).

Atualmente, a cintilografia renal normalmente é dividida em dois procedimentos: cintilografia renal dinâmica e a cintilografia renal estática, obedecendo a princípios fisiológicos. Os principais mecanismos de captação avaliados com cintilografia são a glomerularⁱⁱ e a tubularⁱⁱⁱ. Caso uma anomalia comprometa as células tubulares, opta-se por

ⁱ Parênquima: é o tecido com a função principal de determinado órgão.

ⁱⁱ Filtração Glomerular: Processo responsável pela filtração de substâncias do sangue.

ⁱⁱⁱ Reabsorção Tubular: Processo responsável pela reabsorção de substância ao meio interno.

um marcador de concentração tubular e não de concentração glomerular (THRALL e ZIESSMAN, 2003; ARCHIMEDES JÚNIOR *et al.*, 2010).

A cintilografia renal dinâmica utiliza ácido dietileno triamina pentacético (DTPA) marcado com tecnécio-99m. Esse radiofármaco atua como um traçador renal, sendo quase totalmente filtrado pelos glomérulos, permitindo avaliar a dinâmica do fluxo renal e sua simetria, a topografia e a morfologia dos rins e a passagem do radiofármaco pelas vias urinárias até sua chegada à bexiga (GIORGI, 2000; SILVA *et al.*, 2014).

Na cintilografia renal estática com ácido dimercaptosuccínico (DMSA) marcado com o tecnécio-99m, o traçador se liga às células dos tubos proximais do córtex renal. A imagem cortical é utilizada para diagnosticar cicatrizes renais em crianças com histórico de refluxo vésico-ureteral, e para diferenciar infecção do trato urinário superior e do inferior. Também para diagnosticar a pielonefrite, que produz uma imagem com captação irregular do radiofármaco nos túbulos renais (SILVA *et al.*, 2014). Vale ressaltar que a quantidade de radiofármaco utilizado nas cintilografias renais é muito pequena, não originando lesões renais, mesmo em adultos ou em crianças com obstrução renal (GIORGI, 2000).

O controle de qualidade de um procedimento para obtenção de imagens deve envolver todos os esforços para que o procedimento se aproxime de um ideal, resultando em imagens livres de falhas ou artefatos. O aperfeiçoamento dos padrões de eficiência, confiabilidade e da tecnologia utilizada no exercício do diagnóstico em medicina nuclear exige um controle de qualidade ideal do equipamento empregado na aquisição das imagens, o melhor método de processamento de imagens e interpretações precisas (IAEA, 1991, 2009).

Uma das formas de garantir o controle de qualidade em medicina nuclear é por meio da utilização de objetos simuladores durante a realização dos testes necessários para a consumação do controle de qualidade. De acordo com a norma brasileira CNEN-NN-3.05 (CNEN, 1996) e documentos da Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA, do inglês, International Atomic Energy Agency) (IAEA, 1991; 2009), é recomendada a utilização de objetos simuladores adequados para realização do controle de qualidade (CQ) dos equipamentos e dos métodos de aquisição de imagem empregados em Medicina Nuclear (MATUSIAK *et al.*, 2008). É fundamental realizar os testes de CQ em equipamentos que empregam radiação ionizante para garantir ao paciente o melhor diagnóstico possível e a menor exposição à radiação (ICRP – 103, 2007).

A utilização de um objeto simulador tridimensional pode fornecer os parâmetros morfológicos necessários para se calibrar os equipamentos individualmente e de forma

comparativa. A calibração de cada método diagnóstico com o uso de simuladores dinâmicos pode possibilitar a coerência entre os diferentes métodos. O ideal é que para cada tipo de órgão seja empregado um simulador específico.

Na Medicina Nuclear também se tem observado uma crescente preocupação dos pesquisadores em desenvolver técnicas para melhoramento de imagens através da realização de comparações de imagens entre diferentes clínicas (ANDRADE *et al.*, 2002). Exemplo disso são as intercomparações entre duas instituições europeias que realizam ecocardiografia, realizadas por Debrun e colaboradores, com um objeto simulador dinâmico cardíaco (DEBRUN *et al.*, 2005). Também, a intercomparação de valores de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) do coração obtidas por duas câmaras à cintilação, realizada por Dullius e colaboradores (2011), empregando-se um objeto simulador dinâmico cardíaco desenvolvido pelos autores.

Objetivo

O objetivo desse trabalho foi desenvolver simuladores renais com tecnologia nacional para uso em medicina nuclear, de forma a contribuir com o desenvolvimento de objetos simuladores didáticos para esta especialidade.

Os objetivos específicos foram:

- Desenvolver dois objetos simuladores antropomórficos renais estáticos para análise simulada da função glomerular dos rins e para uso em controle de qualidade de cintilografia renal estática (DMSA);

- Desenvolver dois objetos simuladores para análises em cintilografia renal dinâmica (DTPA). Um dos objetos simuladores servirá para avaliar a topografia e a morfologia dos rins e a passagem do radiofármacos pelas vias urinárias até sua chegada à bexiga. O outro possibilita o estudo da evolução do fluxo renal e da simetria dessa evolução;

- Com o objeto simulador dinâmico, obter padrões de alterações de renograma para cintilografia renal dinâmica em equipamentos de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), além das avaliações do objeto simulador semidinâmico.

Estado da arte

A geração de imagens a partir de um objeto simulador renal é fundamental para se estimar a eficiência do sistema cintilográfico em gerar imagens que possibilitem avaliar diferentes características clínicas apresentadas nos renogramas e a aptidão do sistema para realizar medições quantitativas dos renogramas. Vários objetos simuladores renais têm sido concebidos para reprodução da passagem do radioisótopo pelo corpo do paciente, por exemplo (HEIKKINEN, 1998).

Atualmente, são encontradas na literatura poucas descrições de objetos simuladores renais dinâmicos para uso em medicina nuclear, embora tais dispositivos sejam necessários para garantir a rigorosa avaliação prévia para exames de indivíduos normais ou patológicos. A seguir têm-se alguns exemplos:

Heikkinen (1998) desenvolveu e testou um objeto simulador dinâmico para renografia com radionuclídeos. O objeto simulador era composto por cinco recipientes plásticos, preenchidos com tecnécio-99m, simulando rins, coração, bexiga, e órgãos de fundo da imagem (tecidos moles, fígado e baço). A simulação dos rins foi realizada empregando-se recipientes cobertos com placas de chumbo com furos na forma dos rins. O recipiente de fundo contém dois outros recipientes, um que simula o fígado e outro para as outras partes que compõem a imagem de fundo. O funcionamento do coração é simulado utilizando-se duas seringas de 50 mL interconectadas através de um tubo plástico, sendo uma delas recoberta com chumbo. Esse arranjo simula a passagem do radiofármaco pelo coração, para isso, a primeira seringa é preenchida com o radiofármaco e em seguida esvaziada, sendo a solução depositada na seringa coberta com chumbo, assim o radioisótopo não aparecerá mais na imagem, simulando sua rápida distribuição pelo corpo.

A dinâmica de utilização do simulador desenvolvido por Heikkinen (1998) é completada com o emprego de múltiplas placas de chumbo móveis colocadas entre o recipiente e a câmara de cintilação. A função dessas placas é reduzir a radiação que chega à câmara à cintilação proveniente dos recipientes com radionuclídeos. Com esse o objeto simulador é possível simular dez tipos de casos clínicos. Para realizar a dinâmica do objeto simulador desenvolvido por Heikkinen (1998) é necessário o suporte de no mínimo duas pessoas. No artigo apresentado pelo autor foi feita uma comparação de três casos clínicos em 19 clínicas de medicina nuclear.

Em 2004, Heikkinen apresentou um novo objeto simulador dinâmico para renografia, com estrutura muito semelhante ao objeto simulador descrito anteriormente, mas com motores

para realização da movimentação das placas. Os motores foram acoplados a uma unidade controladora programável (Simatic, S7-200; Siemens AG), que possibilitava a regulação dos motores ligados às placas de chumbo (HEIKKINEN, 2004).

Sabbir Ahmed e coautores (2005) realizaram testes através de um objeto simulador renal dinâmico que fornece informações funcionais e estruturais dos rins e do trato urinário de forma não invasiva, por meio da utilização de radionuclídeos. Esse objeto simulador consiste de cinco diferentes caixas de acrílico, duas em forma de rins, uma no formato de fígado, outras duas na forma coração e bexiga. A bexiga foi dividida internamente em dois compartimentos, a fim de coletar os líquidos provenientes de cada rim separadamente. Vale ressaltar que, para desenvolver os simuladores, esses autores se basearam em um documento da *International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU)*, que trata de objetos simuladores e modelos computacionais para terapia, diagnóstico e radioproteção (ICRU-48, 1992).

No Brasil, a burocracia e altos custos financeiros envolvidos na importação dos objetos simuladores, visto que a maioria destes objetos são adquiridos por meio de importação, dificultam a aquisição dos objetos simuladores para teste de CQ pelos serviços de medicina nuclear brasileiros.

2. FUNDAMENTAÇÃO

Neste capítulo serão abordados os conceitos teóricos básicos essenciais para o desenvolvimento deste trabalho. Tais abordagens serão divididas em duas etapas:

Na primeira etapa serão comentados os conceitos e as definições relativos à aplicação dos radionuclídeos em medicina nuclear e ao funcionamento dos equipamentos utilizados nesta especialidade médica, tais como câmara cintilográfica e medidor de atividade.

Na segunda etapa serão apresentados os métodos utilizados em cintilografia renal estática e dinâmica, incluindo suas aplicações. Ainda, será descrita a utilização de objetos simuladores em medicina nuclear, principalmente os simuladores renais.

2.1. PRINCÍPIOS BÁSICOS

A imagem médica utilizada em radiodiagnóstico é formada a partir de processos relacionados com a interação da radiação com a matéria. A imagem adquirida depende da forma dessas interações, cada modalidade de diagnóstico possibilita obter um tipo de informação, que é determinada pelo tipo de interação da radiação com a matéria. Na medicina nuclear a imagem obtida do corpo de um paciente depende da radiação que é emitida de dentro para fora do corpo. Para isso, são administradas substâncias (radiofármacos) importantes para funções endógenas específicas dos órgãos ou tecidos. Então, através das interações das radiações emitidas pelo órgão estudado, obtêm-se informações sobre a função em estudo. A concentração do material radioativo depende da farmacocinética dos radiofármacos e, de acordo com a distribuição do material no órgão ou sistema, a imagem é formada.

2.1.1. DECAIMENTO NUCLEAR / MEIA-VIDA FÍSICA / ATIVIDADE DE UMA AMOSTRA RADIOATIVA

O processo de desintegração pode ocorrer em qualquer tempo após a formação do nuclídeo pai; portanto, tem caráter probabilístico. A probabilidade de um átomo decair em um intervalo de tempo dt é dada por $\lambda \cdot dt$, em que λ é a constante de decaimento, característica

de cada radioisótopo e independente da sua idade. A Equação 1 apresenta a lei do decaimento radioativo.

$$\frac{dN}{N(t)} = -\lambda \cdot dt \quad (1)$$

Resolvendo essa equação diferencial, obtemos a Equação 2, que possibilita conhecer, o número de átomos de certo radionuclídeo de uma amostra radioativa, em qualquer tempo:

$$N = N_0 e^{-\lambda \cdot t} \quad (2)$$

Em que: N_0 – número de átomos no instante inicial

N – número de átomos no instante t

λ – constante de desintegração radioativa

t – tempo decorrido

A meia-vida física ($t_{1/2}$) é o tempo necessário para que metade dos átomos de uma amostra se desintegre. Temos que a relação entre $t_{1/2}$ e λ é dada pela Equação 3:

$$\lambda = \frac{\ln 2}{t_{1/2}} \quad (3)$$

Atividade de uma amostra radioativa é o número de decaimentos por unidade de tempo (dN/dt).

2.1.2. RADIAÇÕES IONIZANTES

Consideram-se radiações como sendo partículas atômicas ou subatômicas energéticas ou ondas eletromagnéticas. As corpusculares são constituídas por prótons, nêutrons, elétrons, deutérios, íons pesados e partículas alfa. As radiações eletromagnéticas, também chamadas ondulatórias, são todas as radiações que possuem campo elétrico e campo magnético oscilantes, perpendiculares entre si, que se propagam no vácuo com velocidade da luz. As radiações eletromagnéticas mais utilizadas na medicina são os raios X e a radiação gama. As radiações podem ser produzidas por processos que ocorrem nos núcleos atômicos ou nas suas camadas eletrônicas, ou através da interação de radiações ionizantes com átomos.

No decaimento radioativo o núcleo sempre busca um estado de energia mínima, correspondente à melhor estrutura interna. Caso esta não seja encontrada após um primeiro decaimento, podem ocorrer outros sucessivos, até atingir o estado de mínima energia da estrutura.

Os recursos radiativos para um átomo atingir o estado de mínima energia aumentam à medida que o número de partículas constituintes se eleva.

Dcaimento Beta Negativo (β^-)

Quando o núcleo é instável e possui excesso de nêutrons em relação ao número de prótons, ele poderá se desintegrar por emissão de β^- , alcançando a estabilidade através da conversão de um nêutron em um próton, emitindo uma partícula beta e um antineutrino. A Equação 4 mostra a reação de desintegração de um elemento com emissão de partícula β^- .



Em que $\tilde{\nu}$ representa um antineutrino. Os antineutrinos são partículas necessárias para explicar a conservação de energia e do momento angular total. Para entender este efeito, consideramos um núcleo pai (Z, A) emitindo um elétron e se transformando num núcleo filho ($Z + 1, A$), e definimos também que (A) seja par. Assim o *spin* nuclear i é um número inteiro nos núcleos pai e filho. Portanto, se somente um elétron fosse emitido, cujo *spin* é $1/2$, seria impossível conservar o momento angular (EISBERG, RESNICK, 1979).

A energia cinética dos produtos da reação apresentada na Equação (4) será dividida entre β^- e $\tilde{\nu}$ o que explica o espectro contínuo da radiação beta. É difícil saber quanto de energia cinética cada partícula terá, mas sabemos que se o valor máximo de energia, $E_{\text{máx}}$, ficar com uma das partículas, a outra terá energia cinética inicial igual a zero. A Figura 2.1 ilustra o espectro contínuo de emissão do fósforo-32 (^{32}P), com $E_{\text{máx}}$ igual a 1,71 MeV (CHUNG, 2001; OKUNO e YOSHIMURA, 2010). A energia média ($\bar{E}_\beta$) das partículas beta é uma função da $E_{\text{máx}}$ e do número atômico, entretanto, é comum associar a energia média a $1/3$ da energia máxima (OKUNO e YOSHIMURA, 2010).

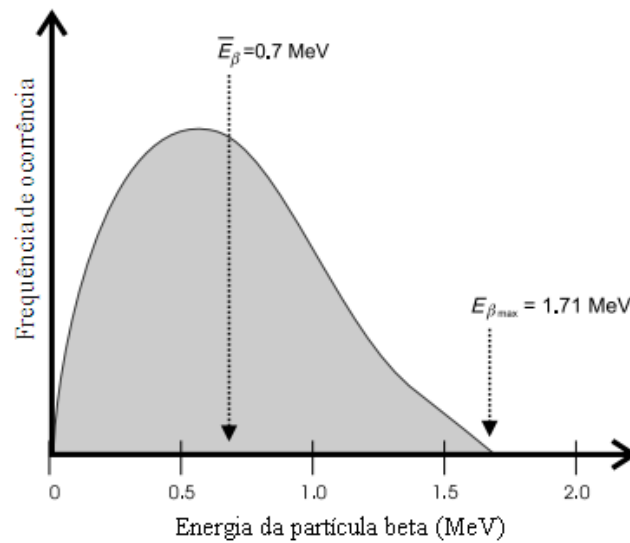


Figura 2.1: Representação do espectro de emissão beta do fósforo-32 (Adaptado de POWSNER e POWSNER, 2006).

Decaimento Beta Positivo (β^+) e Captura Eletrônica (CE)

O decaimento β^+ ocorre através da conversão no núcleo de um próton em um nêutron, acompanhado da emissão de um pósitron e um neutrino. O decaimento beta positivo acontece em radionuclídeos com falta de nêutrons em relação ao número de prótons, ou seja, com excesso de prótons. A Equação 5 representa uma reação típica de emissão de pósitrons.



A energia mínima para ocorrer o decaimento por emissão de pósitron deve ser de 1,022 MeV, que é a energia equivalente à massa de repouso de dois elétrons ($2m_e$).

O processo de captura eletrônica compete com o de desintegração beta positiva, pois também ocorre quando o núcleo possui excesso de prótons; porém, se a condição de energia mínima ($2m_e$) não puder ser satisfeita, ainda pode ocorrer um decaimento por captura eletrônica. Na captura eletrônica um elétron orbital é capturado pelo núcleo e, então, ocorre a conversão de um próton em um nêutron e a liberação de um neutrino monoenergético. A captura do elétron gera uma vacância, que é preenchida posteriormente pela transição de um elétron da camada mais próxima, gerando raios X característicos.

O elétron Auger ocorre quando não há emissão de um fóton em decorrência da transição de um elétron de uma camada eletrônica mais externa para uma mais interna; por exemplo, na transição de um elétron da subcamada L_I para a camada K, nesse processo um elétron da camada superior (do exemplo L_{II}) é emitido no lugar da emissão de um fóton. Esse elétron é chamado de elétron Auger. A energia cinética do elétron Auger é igual à diferença entre a energia do fóton que seria emitido na transição e a energia de ligação do elétron na camada L_{II} ; portanto, monoenergético (OKUNO e YOSHIMURA, 2010; TURNER, 2007).

A Equação 6 descreve a reação típica de captura eletrônica de um elétron, geralmente da camada K (OKUNO e YOSHIMURA, 2010).



Decaimento Gama (γ)

É a emissão de um fóton pelo núcleo que permanece excitado após transições nucleares do tipo alfa ou beta, para atingir o estado de energia mais baixa emitindo fóton denominado de raio gama (γ). A energia da radiação γ é bem definida e depende da diferença entre os dois níveis de energia nuclear. A intensidade da radiação gama depende de suas probabilidades de emissão, sendo que quanto mais semelhantes forem os estados envolvidos, maior é a probabilidade de transição. As transições para níveis mais baixos de energia podem demorar alguns segundos ou até mesmo horas para decaírem por emissão gama. Essas transições são chamadas de transições isoméricas, e o nível excitado de energia é denominado metaestável. Esse estado é expresso pela letra m depois do número de massa do elemento, por exemplo, ${}^{99m}\text{Tc}$. O esquema de decaimento radioativo do tecnécio-99m está representado pela Figura 2.2, que mostra a transição isomérica para o estado metaestável, a transição deste estado para tecnécio-99 e a transição direta do ${}^{99}\text{Mo}$ para o ${}^{99}\text{Tc}$.

O estado metaestável do tecnécio-99m tem uma meia-vida física de aproximadamente 6 horas. A emissão de radiação gama pura desse radionuclídeo, de energia de aproximadamente 140 keV, é ideal para a formação da imagem em medicina nuclear (THRALL e ZIESSMAN, 2003).

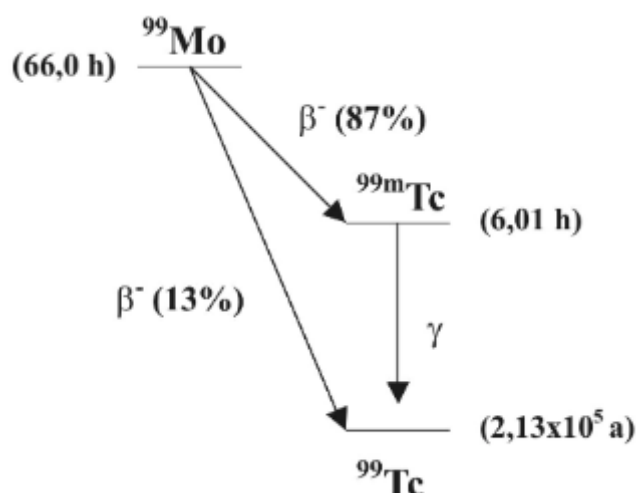


Figura 2.2: Esquema do decaimento radioativo do molibdênio-99 (MARQUES *et al.*, 2001).

O processo que compete com a emissão de radiação gama é a conversão interna. Na conversão interna, o núcleo excitado transfere energia para um elétron orbital das camadas mais internas, sendo este ejetado do átomo. A ejeção do elétron, por consequência, acarreta em produção de raios X característicos ou de elétrons Auger. O elétron é ejetado com energia cinética igual à diferença entre a energia da radiação transferida e a energia de ligação do elétron.

2.1.3. INTERAÇÃO DA RADIAÇÃO COM A MATÉRIA

As interações das radiações ionizantes com a matéria dependem das características da radiação e dos átomos irradiados. Os mecanismos de interação podem ser classificados em dois grupos, radiação diretamente ionizante (partículas com carga elétrica) e radiação indiretamente ionizante (radiação sem carga). Em se tratando de partículas carregadas, quando essas atravessam um material, há ação de forças colombianas entre a carga da radiação e as cargas do meio de interação. No caso das radiações sem carga como fótons, as interações se devem à ação de campos eletromagnéticos. Já para nêutrons, a interação se dá essencialmente através da interação com os núcleos atômicos.

As radiações indiretamente ionizantes interagem esporadicamente. Em se tratando de ondas eletromagnéticas, por exemplo, cada fóton produz pouca ou nenhuma interação durante a passagem pelo material. Podemos destacar três processos principais de transferência de energia e de ionização: efeito fotoelétrico, efeito Compton e formação de pares. Cada

processo tem uma probabilidade de ocorrência que depende da energia da radiação, do número atômico (Z) e da densidade do meio. Os efeitos mais prováveis para energias de radiação gama usadas em medicina nuclear são efeitos fotoelétrico e Compton, como mostra a Figura 2.3. Considerando o tecido mole, com número atômico efetivo $Z_{eff} = 7,5$, o efeito mais provável é o Compton.

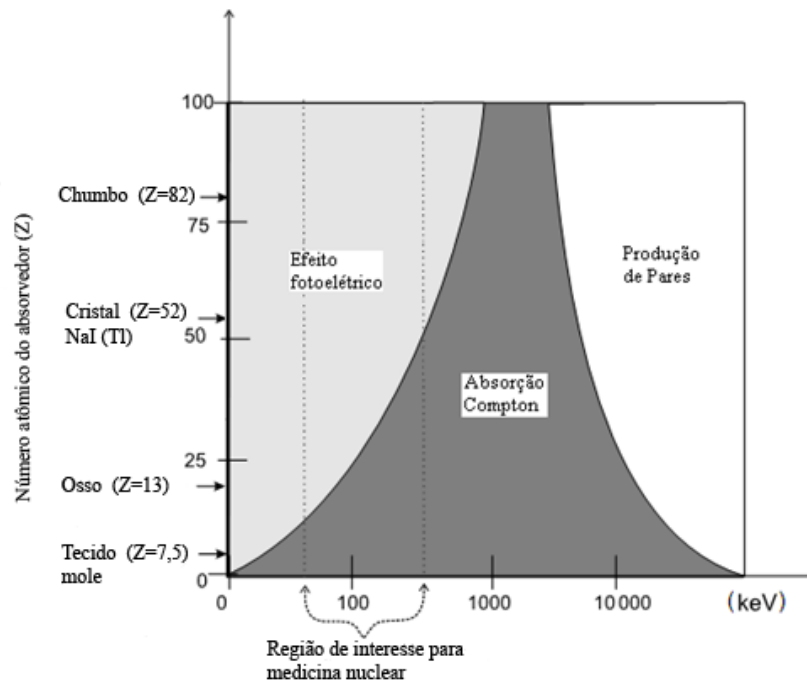


Figura 2.3: Esquema demonstrando a frequência relativa dos três processos mais frequentes de interação dos fótons com a matéria (Adaptado de POWSNER e POWSNER, 2006).

Efeito fotoelétrico

É caracterizado pela transferência total da energia do fóton ($h\nu$) para um elétron das camadas mais internas, das camadas K e L. Este elétron é arrancado de sua órbita, deixando uma vacância. A vacância é preenchida pela transição de um elétron mais externo, tendo como consequência a emissão de raios X característicos.

Os elétrons ejetados por processos fotoelétricos são também radiação ionizante, pois recebem energia cinética (E_C) bem definida, dada pela Equação 7.

$$E_C = h\nu - B_e \quad (7)$$

em que h é a constante de Planck ($h = 6,62 \times 10^{-34} \text{ J.s}$), ν é a frequência da radiação e B_e é a energia de ligação do elétron orbital.

Efeito Compton

Trata-se de um espalhamento do fóton por um elétron de baixa energia de ligação. Como consequência, a energia do fóton incidente é dividida entre o elétron e um fóton espalhado, o fóton é desviado de sua direção original e continua sua existência dentro do material; porém, com energia menor. A diferença de energia é transferida para o elétron ejetado na forma de energia cinética. A relação entre a energia do fóton incidente ($h\nu_0$) e a energia do fóton espalhado ($h\nu'$) é dada pela Equação 8.

$$h\nu' = \frac{h\nu_0}{1 + \frac{h\nu_0}{m_0c^2}(1 - \cos\theta)} \quad (8)$$

Em que: m_0 é a massa de repouso do elétron, c é a velocidade da luz ($c = 3 \times 10^8 \text{ m/s}$) e θ é o ângulo de espalhamento do fóton, conforme Figura 2.4.

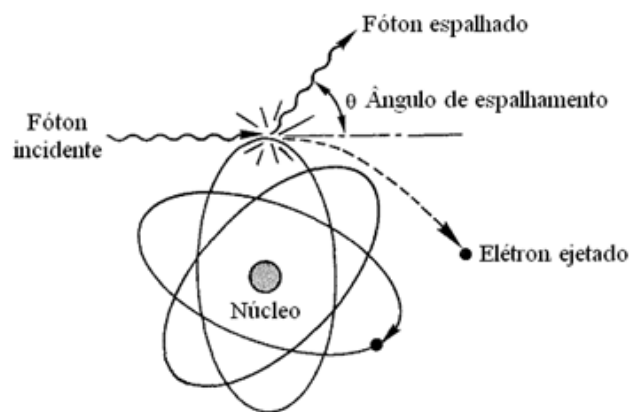


Figura 2.4: Esquema do efeito Compton. (Adaptado de CHERRY *et al.*, 2003).

O espalhamento Compton é o modo dominante de interação com os tecidos moles para energias entre 30 keV e 30 MeV (THRALL e ZIESSMAN, 2003).

2.2. RADIOFÁRMACOS

Radiofármacos são preparos farmacêuticos com finalidade terapêutica ou diagnóstica, que quando prontos para utilização contêm um ou mais radionuclídeos. Eles compreendem os componentes não radioativos para a marcação e os radioisótopos (ANVISA, 2010).

Alguns radiofármacos são simplesmente sais de radioisótopos, por exemplo, iodo-131 e tálio-201, mas a maioria dos radiofármacos incorpora materiais radioativos a compostos químicos não radioativos. As substâncias químicas servem para transportar os átomos radioativos para o tecido ou o órgão a ser estudado. O radioisótopo é responsável pela emissão de radiação gama para a detecção externa, no caso, de diagnóstico por imagem ou a emissão de partículas carregadas para a terapia com radionuclídeos (PONTO, 1998).

Em mais de 95% dos procedimentos de medicina nuclear os radiofármacos são utilizados para diagnóstico. Os radiofármacos utilizados em diagnósticos devem preencher alguns requisitos para serem administrados em pacientes. As exigências que um radiofármaco deve atender são: (a) emissão de radiação gama adequada (em termos de energia e abundância); (b) meia-vida física adequada, ou seja, tempo suficiente para permitir a localização e a aquisição da imagem; (c) ausência de emissão de partículas; (d) atividade específica alta, para tornar os efeitos de massa desprezíveis; (e) ausência de efeitos tóxicos; (f) biodistribuição adequada, ou seja, deve se localizar somente no tecido ou órgão a ser estudado; (g) disponibilidade e custo razoável (PONTO, 1998; THRALL e ZIESSMAN, 2003). O tecnécio-99m é o radiofármaco mais utilizado em diagnóstico, porque preenche praticamente todos os requisitos para ser administrado em um paciente. Como resultados dessas características quase ideais, durante o período de 1963 até novembro de 2005 quase 40.000 artigos científicos foram publicados sobre o ^{99m}Tc (IAEA, 2007).

2.2.1. GERADOR DE RADIONUCLÍDEO

Geradores de radionuclídeos geralmente fornecem um radionuclídeo filho de meia-vida de curta duração, que é produto do decaimento de um radioisótopo pai, de meia-vida longa em relação à do filho. O dispositivo físico do gerador consiste em separar quimicamente o radionuclídeo filho do pai.

A Figura 2.5 ilustra a cinética de produção/eluição de um gerador Mo-99/Tc-99m. O radioisótopo pai (Mo-99) sofre decaimento radioativo com meia-vida de 66 horas, decaindo para Tc-99m. O tecnécio-99m decai mais rapidamente (meia-vida 6 horas), portanto sua

atividade se acumula ao longo do tempo, atingindo um máximo em aproximadamente 24 horas, momento mais apropriado para o gerador ser eluído (processo de extração do radionuclídeo filho). Durante as próximas 24 horas haverá mais transformações para Tc-99m, possibilitando que o gerador possa ser eluído novamente, e assim por diante (PONTO, 1998).

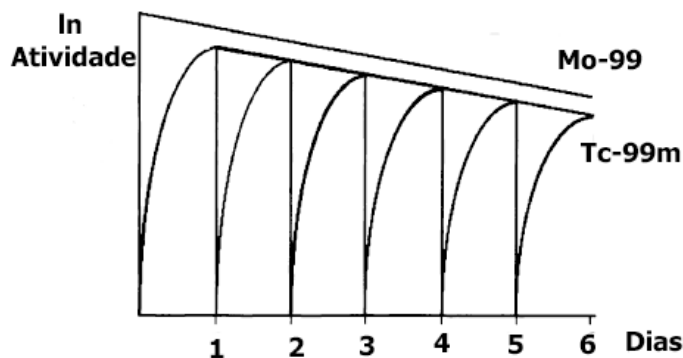


Figura 2.5: Perfil do acúmulo/eluição diária para gerador Mo-99/Tc-99m(PONTO, 1998).

Embora tenham sido desenvolvidos vários tipos de geradores de radionuclídeos, atualmente somente três geradores são utilizados na rotina dos serviços de medicina nuclear. Destes três, o mais importante é o gerador Mo-99/Tc-99m, devido às suas características físicas e químicas ideais. Um gerador menos comum é o rubídio-81/criptônio-81m (Rb-81/Kr-81m), considerando que o criptônio-81m é um gás inerte, esse gerador é utilizado unicamente para ventilação pulmonar. O uso desse gerador é limitado devido a meia-vida do pai ser curta, exigindo que ele seja substituído a cada dia.

O terceiro gerador ainda utilizado é o estrôncio-82/rubídio-82(Sr-82/Rb-82). O rubídio-82 é um análogo químico do potássio emissor de pósitron, sendo este limitado ao PET (tomografia por emissão de pósitron). Através do gerador Sr-82/Rb-82 são realizados estudos de perfusão miocárdica. A meia-vida longa do Sr-82 permite que este gerador seja utilizado por um mês ou mais antes de ser substituído (PONTO, 1998; THRALL e ZIESSMAN, 2003).

2.3 ACTIVÍMETRO (CALIBRADOR DE DOSE)

O activímetro é uma câmara de ionização tipo poço, utilizada em medicina nuclear para verificação da atividade do radiofármaco aplicada no paciente. A corrente produzida no circuito é proporcional ao número de íons primários na câmara. Através desse equipamento só

é possível verificar a atividade da amostra (POWSNER e POWSNER, 2006). A Figura 2.6 mostra um activímetro.

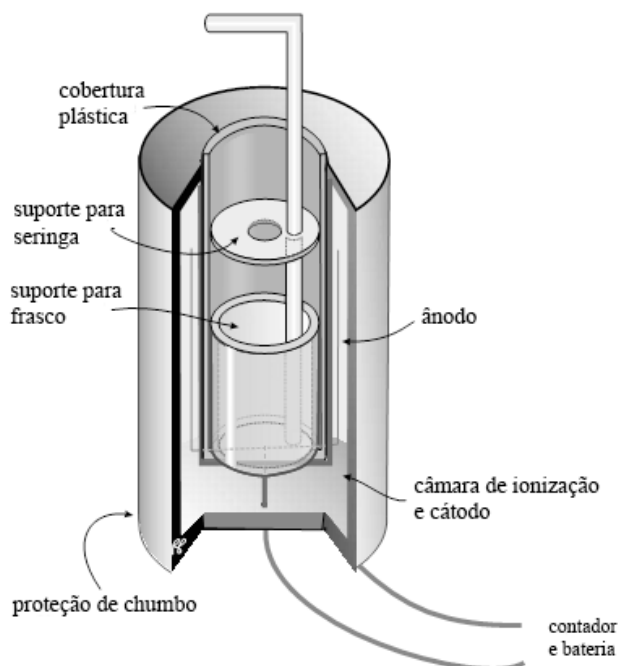


Figura 2.6: Activímetro (Adaptado de POWSNER e POWSNER, 2006).

2.4. CÂMARA DE CINTILAÇÃO

A detecção da radiação é fundamental para a prática da medicina nuclear e a radiação emitida pelo material radioativo administrado ao paciente deve ser detectada para permitir uma localização temporal e espacial, necessária para elaboração das imagens. O equipamento utilizado para realizar a detecção da radiação em medicina nuclear é a câmara de cintilação.

As câmaras cintilográficas produzem imagens em duas ou três dimensões. Os equipamentos que produzem imagens bidimensionais são comumente denominados de planares. Além da maior resolução, os equipamentos mais modernos destacam-se pela capacidade de adquirir e processar estudos tomográficos, produzindo SPECT (tomografia por emissão de fóton único).

Uma câmara de cintilação, geralmente, é composta por colimadores, cristal cintilador, fotomultiplicadoras (PTM), circuito de posicionamento, amplificadores de pulso e analisador da energia do pulso. A Figura 2.7 apresenta os componentes básicos de uma câmara de cintilação.

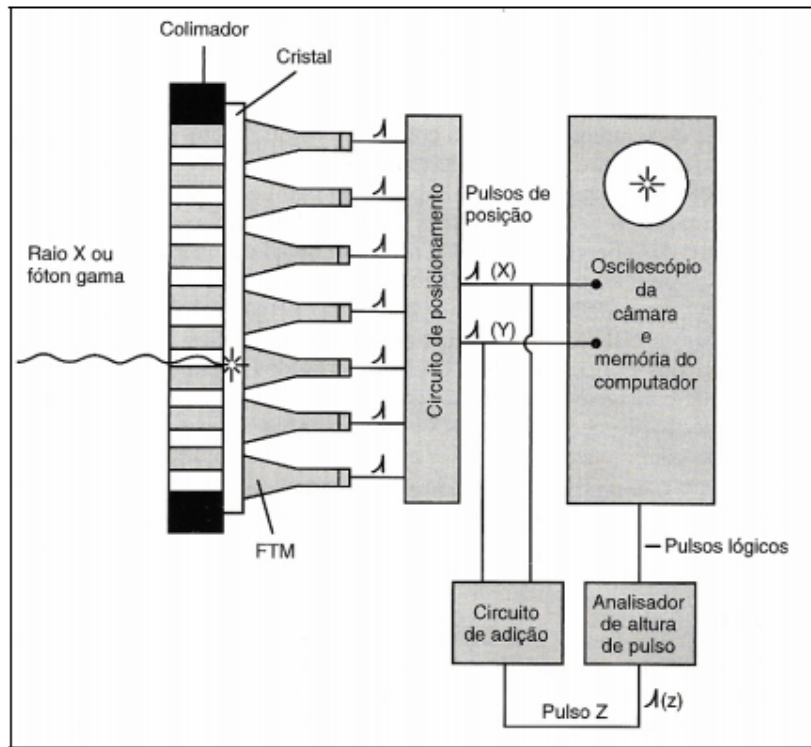


Figura 2.7: Esquema de uma câmara de cintilação (THRALL e ZIESSMAN, 2003).

Os colimadores limitam o ângulo de aceitação da radiação incidente e definem a distribuição espacial da radiação gama que chega até o cristal. O cristal de cintilação, geralmente de iodeto de sódio enriquecido com tálio (NaI:Tl), converte a energia dos fótons incidentes em luz (processo de cintilação). Atrás do cristal, um guia de luz é opticamente acoplado aos tubos fotomultiplicadores, que multiplicam e convertem a luz da cintilação em sinal eletrônico. O sinal de saída é analisado e define a posição espacial (x, y) da radiação incidente, através do circuito de posicionamento. Esse circuito determina a posição em que o evento ocorreu. A posição final nos eixos X e Y é dada pelas Equações 9 e 10, respectivamente:

$$(9)$$

$$(10),$$

em que X^+ é o terminal direcional na direção positiva e X^- é o terminal direcional na direção negativa, da mesma forma para o eixo Y.

Outro circuito, chamado de circuito de adição, amplifica o pulso inicial; após essa amplificação, o sinal atravessa um circuito que analisa a altura do pulso, ou seja, verifica a energia desse evento.

É fundamental o controle de qualidade nas câmaras de cintilação do tipo SPECT para evitar artefatos nas imagens e reduzir as chances de quantificações errôneas (NETERPCN, 2006; TNAP, 2007).

2.5. SISTEMA RENAL

O rim é um órgão de grande importância no organismo, tanto pela quantidade de funções que exerce, como pela importância dessas funções. A Figura 2.8 mostra as componentes do sistema urinário. Entre suas funções estão excreção e reabsorção de substâncias produzidos no organismo e regular o equilíbrio hidro-electolítico, e ainda atua na produção de alguns hormônios. Os rins detectam o excesso ou a deficiência de água e eletrolíticos específicos, podendo alterar a velocidade dos mecanismos de excreção e reabsorção destas substâncias (CUNNINGHAM e BRADLEY, 2008).

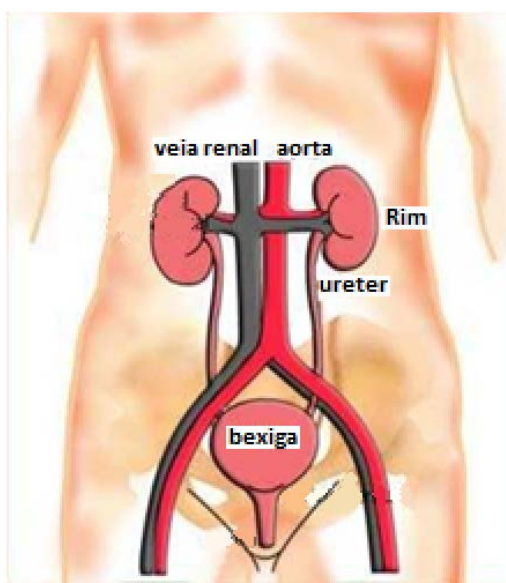


Figura 2.8: Componentes do sistema urinário (Adaptado de COSTA, 2008).

Anatomicamente, o rim direito está geralmente mais abaixo do que o rim esquerdo e este é geralmente um pouco maior. Embora as dimensões e a forma dos rins estejam sujeitas a variações individuais, em um humano adulto esse órgão mede em torno de 10 a 12 cm de comprimento, tendo de 5 a 6 cm de largura e 2 a 3 cm de espessura.

2.6. CINTILOGRAFIA RENAL

Avanços tecnológicos resultaram numa melhora clínica dos estudos de cintilografia renal, auxiliando os médicos no diagnóstico de doenças do trato urinário. Vários radiofármacos estão disponíveis para aquisição de imagens renais em cintilografia renal, podendo gerar índices quantitativos diversos que ajudam a interpretar imagens. Ainda, os protocolos de aquisição e processamento de imagens cintilográficas podem variar dependendo do serviço de medicina nuclear.

A cintilografia renal é útil para estudo do fluxo renal, da função cortical e na avaliação de patologias do sistema coletor. As curvas de atividade por tempo (renograma) geradas pelo computador fornecem uma apresentação visual dinâmica das alterações temporais no fluxo e na função (THRALL e ZIESSMAN, 2003).

A cintilografia renal pode ser dividida em dois procedimentos: a cintilografia renal dinâmica e a cintilografia renal estática. A seguir serão descritas vantagens e desvantagens desses métodos de imagem.

Cintilografia renal estática

Os primeiros traçadores com retenção prolongada nos rins foram baseados na marcação do diurético clormerodrina com mercúrio-203 e, posteriormente, com mercúrio-197. Estes traçadores foram substituídos por radiofármacos marcados com tecnécio-99m, principalmente, o DMSA.

A cintilografia renal estática, que utiliza DMSA-tecnécio-99m, é utilizada para estudos morfológicos do córtex renal e na avaliação da função renal individual. O acúmulo no parênquima renal está relacionado à quantidade de tecido renal funcionante (ACR, 2008; THRALL e ZIESSMAN, 2003; BAERT e SARTOR, 2006).

Após a administração do DMSA-tecnécio-99m, a eliminação dessa substância se dá pelo sistema urinário por filtração glomerular e secreção tubular. Após uma hora, 4 a 8 % da dose injetada o radiofármaco já se encontra na urina; após duas horas tem-se de 8 a 17 % e após 14 horas, 26 a 30 % (IPEN - DMSA, 2011).

A principal vantagem dos traçadores de córtex renal é a retenção estável e prolongada no rim após a diminuição da radiação de fundo, permitindo imagens corticais de grande resolução. Porém, devido ao seu trânsito lento, não se utilizam imagens dinâmicas.

Em pacientes pediátricos a imagem cortical é frequentemente utilizada para diagnosticar cicatrizes renais em paciente com história de refluxo vésico-ureteral e infecção do trato urinário recorrente (THRALL e ZIESSMAN, 2003).

As imagens planas geralmente são obtidas através de quatro incidências: anterior, oblíqua posterior esquerda (OPE), posterior e oblíqua posterior direita (OPD). A Figura 2.9 mostra imagens de cintilografia renal com DMSA.

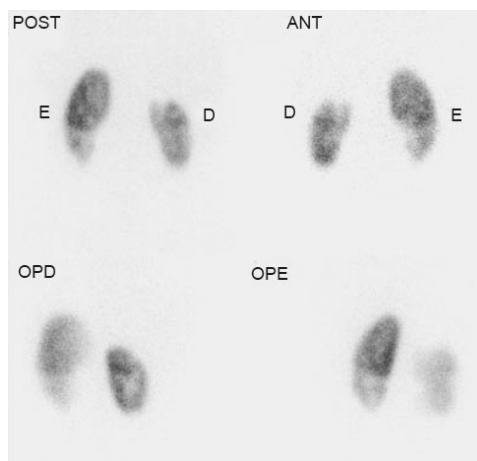


Figura 2.9: Imagens renais das incidências obtidas por cintilografia renal estática (DMSA) (SHARP *et al.*, 2005).

Cintilografia renal dinâmica

A cintilografia renal dinâmica auxilia na avaliação da função glomerular individual dos rins, fornecendo informações quanto ao fluxo sanguíneo renal, morfologia renal e sobre as dinâmicas das vias urinárias. É um método eficaz para avaliação das vias urinárias, hipertensão de origem renovascular e de viabilidade do transplante renal. O método utiliza-se do radiotraçador DTPA-tecnécio-99m, que após ser injetado na veia é filtrado pelos glomérulos renais e em seguida excretado através de via urinária.

Após administração intravenosa, o DTPA-tecnécio-99m se dissemina rapidamente no espaço extracelular, sendo eliminado, preferencialmente, pela via renal, por filtração glomerular. A excreção é rápida, a atividade na urina após 2 horas é de 50 % e após 24 horas resta apenas 4% da atividade injetada. O tempo de vida média da depuração plasmática (capacidade de retirada, pelos rins, de alguma substância da corrente sanguínea) é de 25 minutos (IPEN - DTPA, 2011; SALIH *et al.*, 2013).

A partir de imagens sequenciais dinâmicas, na incidência posterior, pode ser gerado um renograma das áreas de interesse (AI) desenhadas sobre a imagem renal. As curvas de

atividade/tempo podem ser geradas para a fase de fluxo e para os 25 a 30 minutos do estudo funcional dinâmico e clareamento (eliminação do radiotraçador). A fase de fluxo é caracterizada por uma ascensão rápida de 30 a 60 segundos de estudo. A fase de captação (estudo basal) mostra uma ascensão contínua, porém mais lenta, devido ao acúmulo do traçador no córtex renal. Essa fase tem duração em torno de 1 a 3 minutos em rins normais. A fase de excreção representa uma queda na curva à medida que o traçador é eliminado do córtex e do sistema coletor (THRALL e ZIESSMAN, 2003; BORELLI *et al*, 2013). A Figura 2.10-A mostra um renograma normal. A Figura 2.10-B mostra as três fases: 1) Fase de fluxo arterial. 2) Fase de captação cortical. 3) Clareamento.

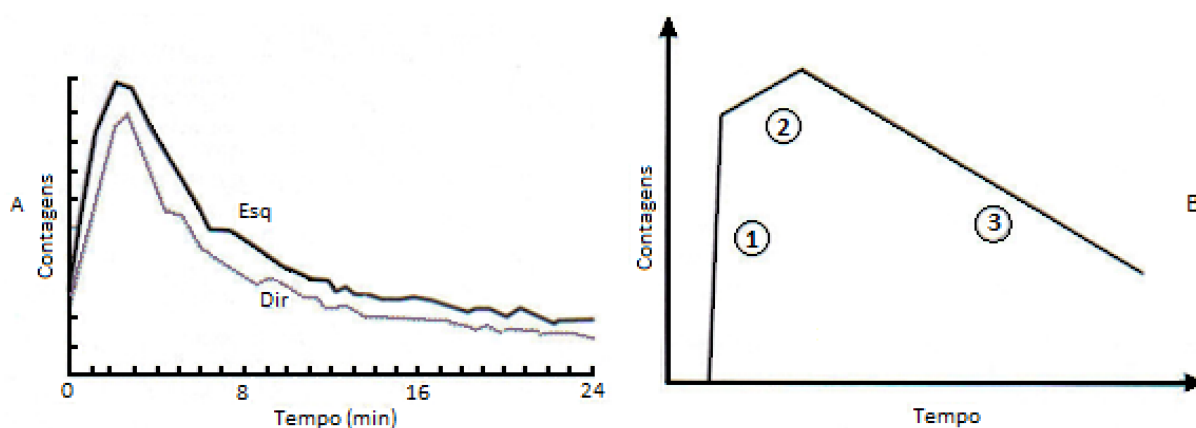


Figura 2.10: A) Renograma normal. B) As três fases observadas em um renograma: 1) Fase de fluxo arterial. 2) Fase de captação cortical. 3) Clareamento (THRALL e ZIESSMAN, 2003).

Os procedimentos de aquisição de imagens a partir da radiação emitida fornecem uma quantificação individual de cada rim e são de maior utilidade clínica nos pacientes com dificuldades para coleta de urina, ou seja, pacientes poucos cooperativos, crianças e indivíduos com insuficiência renal; porém, seus custos são maiores do que testes bioquímicos (THRALL e ZIESSMAN, 2003).

A Figura 2.11 apresenta os padrões de alterações de um renograma. Curvas de contagens *versus* tempo ilustram o espectro desde o padrão normal até a insuficiência renal. A curva 0 representa o espectro normal; a curva 1 mostra uma insuficiência renal mínima, com fase de captação e excreção levemente alterados; a curva 2 representa insuficiência renal acentuada; a curva 3 mostra captação extremamente retardada, sem fase de clareamento; e a curva 4 demonstra um padrão de insuficiência renal sem fase de captação.

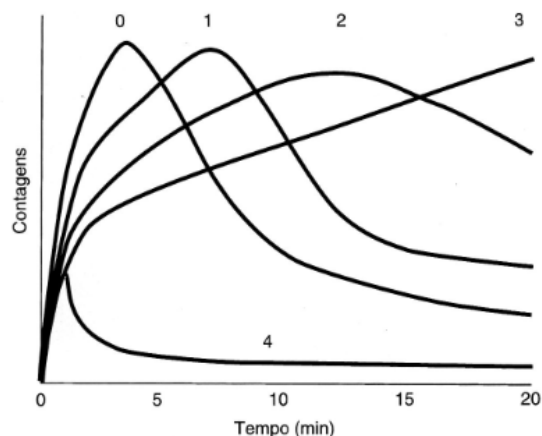


Figura 2.11: Padrões de alterações do renograma na cintilografia renal dinâmica (THRALL e ZIESSMAN, 2003).

A Figura 2.12 mostra uma imagem de cintilografia renal dinâmica. Na porção superior esquerda são observadas algumas imagens do estudo basal no exame. As curvas do renograma podem ser visualizadas na parte inferior da figura, e mostram um padrão obstrutivo do rim esquerdo (HUNSCHE, 2006).

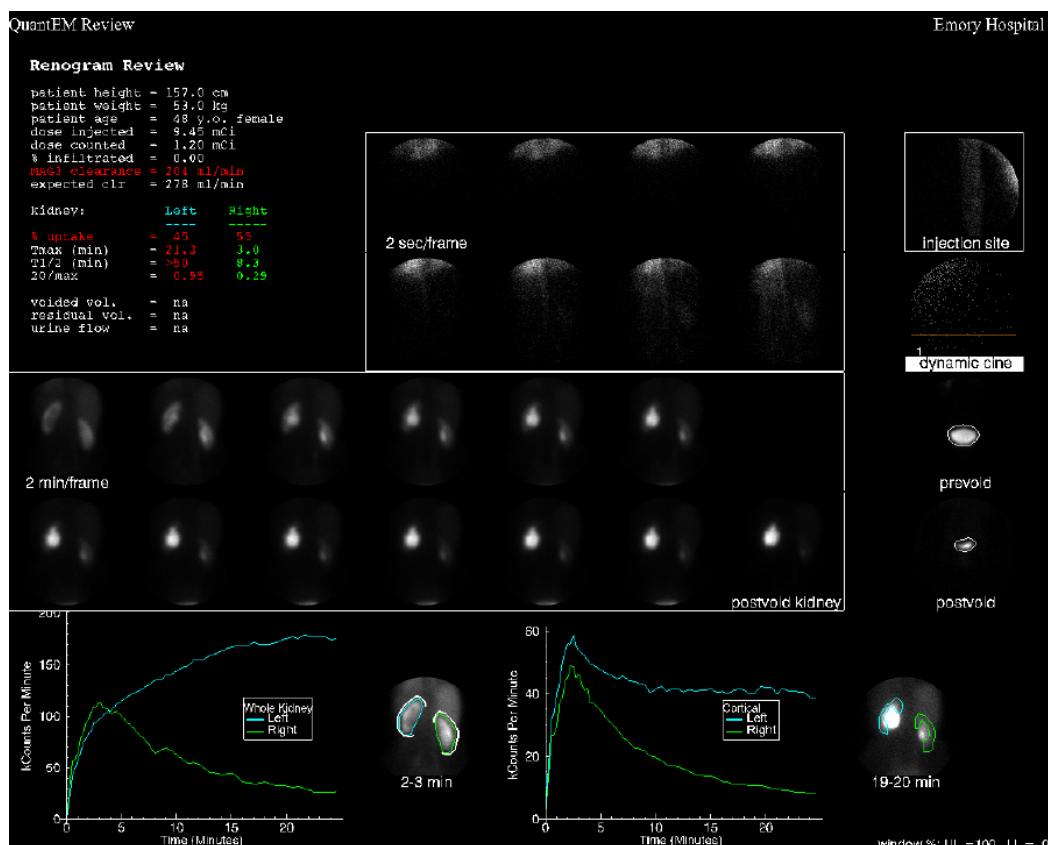


Figura 2.12: Imagem de cintilografia renal dinâmica (HUNSCHE, 2006).

2.7. OBJETOS SIMULADORES EM MEDICINA NUCLEAR

Cada câmara de cintilação deve possuir um cronograma com a frequência de todos os testes relacionados ao controle de qualidade (uniformidade de campo, resolução espacial intrínseca e linearidade, sensibilidade e centro de rotação). Essa lista deve incluir testes anuais, trimestrais, mensais, semanais e diários (CNEN-NE 3.05). A intercomparação é uma das melhores metodologias para um programa de garantia da qualidade, porque não é somente a calibração do instrumento que é aferida, mas toda a sequência da aquisição, incluindo o desempenho pessoal de quem opera os instrumentos (COSTA e CALDAS, 2003).

Os objetos simuladores são utilizados em medicina nuclear nos procedimentos de garantia do controle de qualidade. Esses objetos se prestam como acessórios para calibração dos equipamentos, estimativa do desempenho dos instrumentos e análise dos parâmetros de reconstrução das imagens (ACR, 2011). Objetos simuladores renais comerciais (estáticos) são utilizados em medicina nuclear. Um exemplo de objeto simulador renal é o *LK-S Kyoto Liver/Kidney Phantom*, que é apresentado na Figura 2.13.

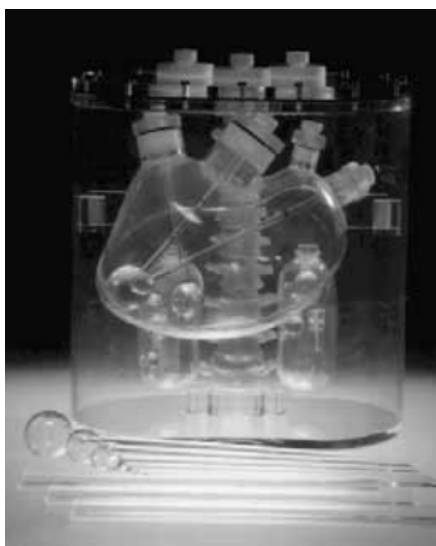


Figura 2.13: Fotografia do objeto simulador renal comercial, *LK-S Kyoto Liver/Kidney Phantom* (CAPINTEC,2012).

Exemplos de objetos renais dinâmicos desenvolvidos para utilização em medicina nuclear, descritos na literatura, são apresentados na Figura 2.14.

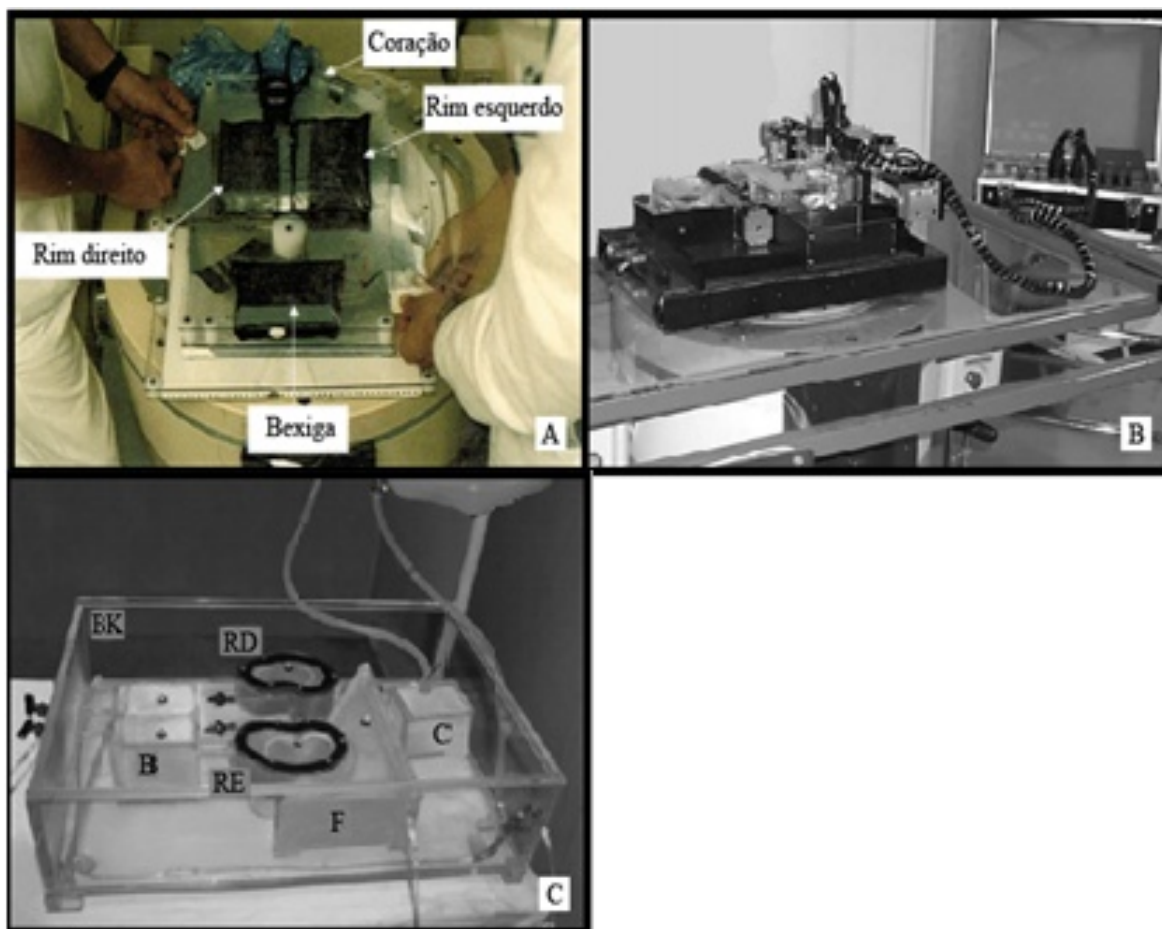


Figura 2.14: Fotografias de objetos simuladores dinâmicos renais utilizados em medicina nuclear, que foram desenvolvidos por: A) Heikkinen, 1998. B) Heikkinen, 2004. C) Sabbir e colaboradores, 2005.

Os objetos simuladores imitam várias situações clínicas e são adequados para testes dos protocolos de imagem, para analisar a aptidão no processamento das imagens e treinar os profissionais que atuam na área e para análise do próprio sistema de aquisição de imagem, sem a necessidade de realizar treinamentos com o auxílio de pacientes (MURRAY *et al.*, 1979; HEIKKINEN *et al.*, 2006).

Os objetos simuladores também podem ser utilizados para dosimetria, sendo a estes incorporados materiais que medem a dose absorvida, chamados dosímetros (MAGALHÃES *et al.*, 2004; CASTRO JUNIOR *et al.*, 2004).

3. METODOLOGIA

Neste capítulo descrevemos detalhadamente os protocolos de imagens e os equipamentos utilizados para obtenção das imagens da cintilografia renal apresentadas neste trabalho.

As avaliações e imagens foram realizadas na CLIMED – Clínica de Medicina Nuclear Endocrinologia e Diabetes Ltda., em Aracaju, SE, e na clínica KOZMA, em Chapecó, SC.

3.1. OBJETOS SIMULADORES

Os detalhes sobre a construção dos objetos simuladores serão apresentados no capítulo 4.

3.1. IMPRESSORA 3D

Para construir o objeto simulador foi utilizado uma impressora 3D da marca BFB (Bits from Bytes) modelo 3D Touch™ 3D printer (doublehead), disponível no Laboratório de Física Médica da Universidade Federal de Sergipe – UFS, a Figura 3.1 mostra a impressora BFB utilizada neste trabalho.

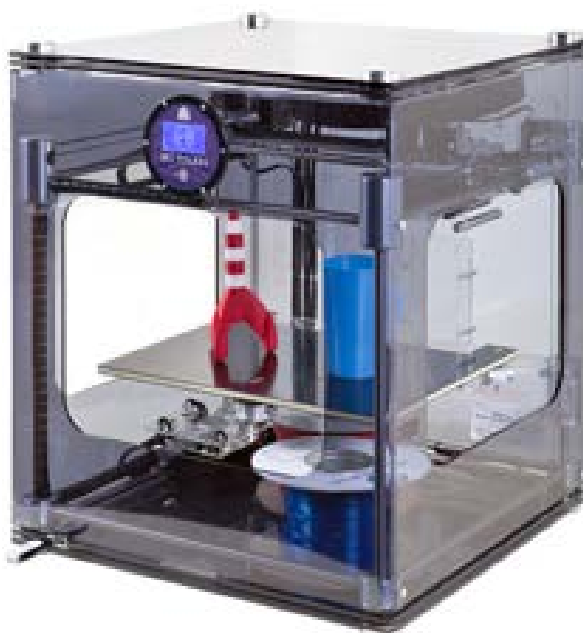


Figura 3.1: Foto da impressora 3D da marca BFB, disponível no Laboratório de Física da UFS (BFB).

Foi feita análise^{iv}, com base na ICRU 44, dos materiais utilizados pela impressora 3D da marca BFB o Acrilonitrilabutadieno estireno (ABS) e o polímero Ácido polilactico (PLA), para determinar as propriedades físicas e dosimétricas desses materiais. Para avaliação das propriedades físicas e químicas foram analisados: a densidade, a composição, a degradação por irradiação (até 10 KGy), o coeficiente de atenuação mássico teórico e o coeficiente de atenuação mássico prático.

A Tabela 1 apresenta a composição obtida do ABS e do PLA em comparação com outros materiais.

Tabela 1: Composição do PLA e do ABS e comparação com outros materiais.

Elementos	Termoplástico		Tecido corporal		Outros substitutos	
	ABS	PLA	Tecido mole	Osso	Água	PMMA
H	0,079	0,06	0,102	0,0639	0,11	0,08
C	0,86	0,509	0,143	0,278	-	0,6
N	0,05	0,06	0,034	0,027	-	-
O	-	-	0,708	0,41	0,88	0,32

O coeficiente de atenuação mássico de energia $\mu(cm^2 / g)$ é a relação entre a fração de energia absorvida pelo material, por unidade de comprimento, quando atravessado pela radiação (ALMEIDA *et al.*, 2009).

A Figura 3.2 apresenta graficamente as variações dos coeficientes de atenuação mássico (μ) do ABS, PLA, osso e tecido mole em função da energia do feixe de fótons. Esses coeficientes foram obtidos utilizando-se o programa Xcom. Nesta figura, observa-se que, para a energia de interesse deste trabalho, aproximadamente 150 keV, o ABS e o PLA apresentaram um bom comportamento.

^{iv} As análises física e química dos materiais ABS e PLA e a obtenção do coeficiente de atenuação mássico foram realizadas em colaboração com o Rogério Matias Vidal Silva, discente do NPGFI.

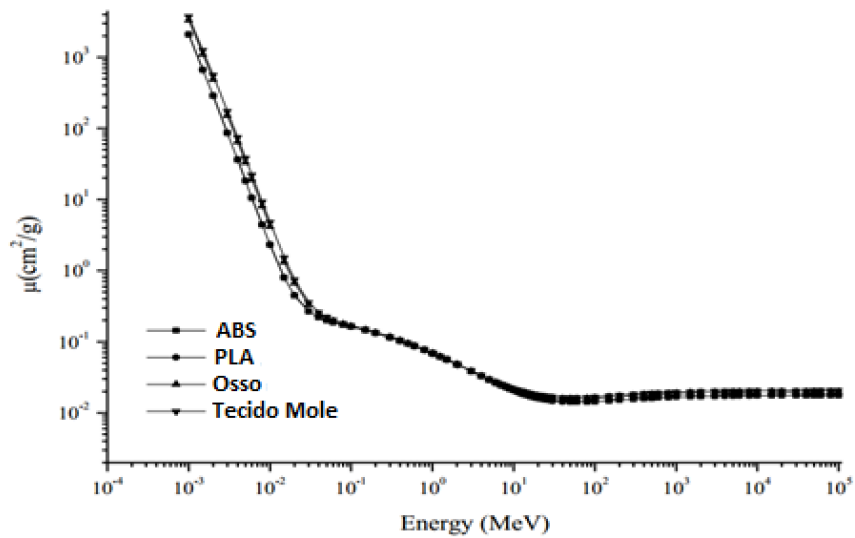


Figura 3.2: Comparação do comportamento do coeficiente de atenuação mássico.

Portanto, os materiais ABS e PLA apresentaram comportamento adequado para serem utilizados como tecido substituto em medicina nuclear.

3.2. ACTIVÍMETRO

Foi utilizado um activímetro (medidor de atividade) da marca Capintec, modelo CRC – 15, para determinação da atividade das amostras injetadas nos simuladores renais, tanto no simulador estático como no simulador dinâmico. Esse medidor é constituído por uma câmara de ionização do tipo poço, calibrada pelo IPEN. A Figura 3.3 mostra o medidor de atividade Capintec.



Figura 3.3: activímetro, Capintec, modelo CRC-15R.

3.3. SISTEMA DE AQUISIÇÃO DE IMAGEM

Após a realização dos testes de calibração das câmaras de cintilação, todas as avaliações com os objetos simuladores renais foram realizadas com o colimador de septos paralelos de baixa energia e alta resolução, acoplado às câmaras de cintilação APEX SP4 e APEX SPX6, da marca Elscint, mostradas nas Figuras 3.4(a) e 3.4(b), respectivamente, que possuem detector de cintilação de NaI:Tl.

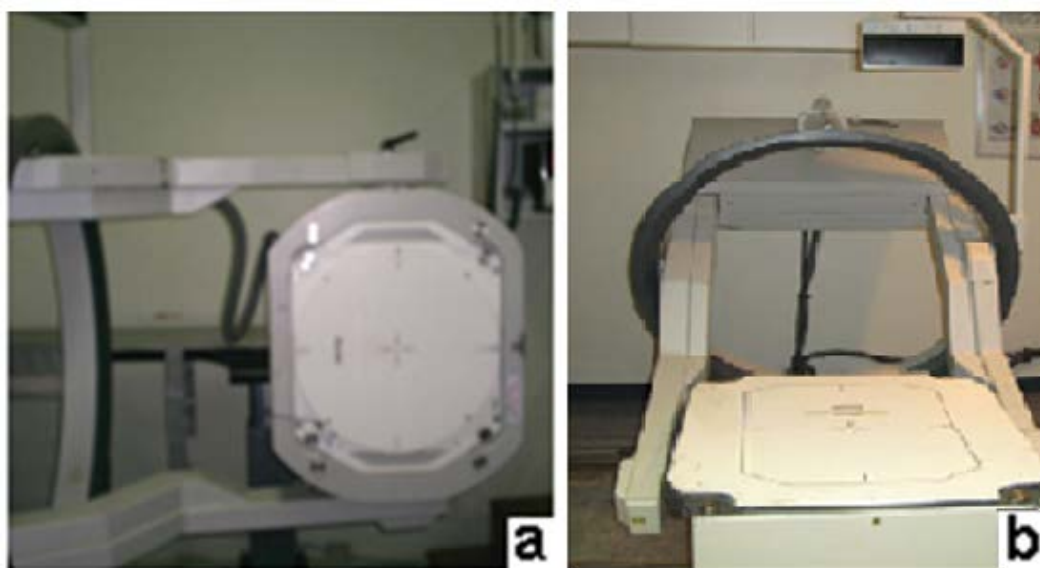


Figura 3.4: Câmaras de cintilação Elscint modelos (a) APEX SP4 e (b) APEX SPX6.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nesta seção serão apresentados os seguintes itens:

1. Construção do objeto simulador renal estático para cintilografia renal estática (DMSA – ^{99m}Tc);
2. Construção do objeto simulador renal dinâmico para cintilografia renal dinâmica (DTPA – ^{99m}Tc);
3. Imagens obtidas com os simuladores renais estáticos;
4. Imagens obtidas com os simuladores renais semidinâmico e dinâmico e os respectivos dados obtidos a partir dessas imagens adquiridas;

4.1. CONSTRUÇÃO DOS OBJETOS SIMULADORES PARA CINTILOGRAFIA RENAL ESTÁTICA (DMSA- ^{99m}Tc)

Foram construídos dois objetos simuladores para cintilografia renal estática. O primeiro foi produzido com acrílico, tendo sido utilizadas as dimensões anatômicas de dois rins de um humano adulto. O segundo objeto simulador foi construído a partir de uma imagem renal obtida em exame de tomografia computadorizada (TC) de tórax de um indivíduo adulto, sendo o rim simulado impresso em impressora 3D.

A seguir serão descritas as etapas de construção dos dois objetos simuladores renais estáticos.

Objeto simulador para cintilografia renal estática de acrílico

Foi desenvolvido um objeto simulador antropomórfico renal para avaliar a integridade do sistema de aquisição de imagem e processamento. A construção do objeto simulador para cintilografia renal estática foi baseada no objeto simulador renal comercial (estático) *LK-S Kyoto Liver/Kidney Phantom* (CAPINTEC).

Para desenvolvimento do objeto simulador antropomórfico foram utilizados rins humanos para confecção do molde, assegurando que o objeto simulador mantivesse as proporções e geometria dos rins de um humano adulto. A peça anatômica utilizada neste trabalho foi cedida pelo Departamento de Morfologia (DMO) da Universidade Federal de

Sergipe (UFS). A Figura 4.1 apresenta o órgão utilizado como modelo para confecção dos moldes.



Figura 4.1: Fotografia dos rins humanos utilizados como molde para confecção dos objetos simulador.

Para escolha dos rins, foi usado o relatório 89 da Comissão Internacional de Proteção Radiologia (ICRP-89), no qual estão explicitadas as massas dos órgãos de um adulto referencial Masculino (M) e Feminino (F), como mostra a Tabela 2.

Tabela 2: Massas de órgãos para adulto de referência Masculino (M) e Feminino (F) (ICRP-89, 2002).

Órgão/Tecido	Massa (g)	
	Adulto referência	
	M	F
Coração	330	250
Rins (2)	310	275
Cérebro	1450	1300
Ovários (2)	-	11

Na confecção dos objetos simuladores antropomórficos dos rins, utilizou-se alginato da marca Ava Gel e acrílico autopolimerizável incolor, marca JET, ambos de uso odontológico, para a obtenção do molde com o formato dos rins, como mostra a Figura 4.2.

Na preparação do alginato, seguiu-se as instruções do fabricante: o material era misturado com a água até se obter uma textura pastosa de cor rosada; após a obtenção da pasta, ela era imediatamente empregada para a modelagem, pois após a formação da pasta tem-se poucos minutos até que o alginato tome a forma do que se deseja moldar. Com esse material se obteve a forma dos rins para a confecção do objeto simulador.

Após a obtenção da forma dos rins com o alginato, foi preparado o acrílico autopolimerizável, marca JET Clássico, misturando-se o polímero (pó) e o monômetro (líquido) na proporção de 2,5 partes de polímero com uma parte de monômetro, como recomendado pelo fabricante. O composto resultante foi distribuído de maneira uniforme dentro da forma de alginato com a geometria dos rins. É importante ressaltar que durante todo o processo de preparação a temperatura desse acrílico se manteve próxima de 25 °C.

As Figuras 4.2 (a) exibem a confecção do molde de alginato a partir dos rins utilizados como modelo. A figura 4.2 (b) mostra o objeto simulador renal estático. No momento da utilização para os testes, os modelos de rins são preenchidos com água para a diluição de 37 MBq (1 mCi) de Tc-99m (DTPA).



Figura 4.2: (a) Molde de alginato dos rins utilizado como modelo (b) simulador antropomórfico renal estático de acrílico.

Objeto simulador renal estático de ABS (Acrilonitrilabutadieno estireno)

Para maior semelhança do objeto simulador com o órgão humano, foi utilizada uma imagem tomográfica do tórax de um humano adulto para a confecção do objeto simulador, utilizando softwares livres de reconstrução de imagens (Slicer, MeshLab, Netfabb Studio e BfBAxon). Esses softwares permitem a obtenção das dimensões anatômicas das estruturas

externas e internas dos órgãos. A Figura 4.3 mostra um corte da tomografia computadorizada de tórax utilizada para construir o objeto simulador. A tomografia computadorizada escolhida foi a de um indivíduo adulto com rins de aspectos saudáveis, que foi fornecida pela CLIMEDI.



Figura 4.3: Corte sagital de uma TC de torác utilizada para construir o objeto simulador. Imagem cedida pela CLIMEDI

As imagens obtidas em tomógrafos geralmente empregam a tecnologia digital que satisfaz às normas internacionais do padrão DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*). As imagens aqui empregadas foram obtidas através de cortes axiais na região do tórax.

Primeiramente, utilizou-se o programa de reconstrução 3D DeVIDE, que é programa de uso livre, que possibilita a geração do modelo tridimensional. Após a geração do modelo tridimensional, foi definida a região dos rins a ser construída. O arquivo de saída deve ser salvo no formato STL (*stereolithography file*), esse formato representa o sólido simulado através de uma malha triangular e é o padrão utilizado nas tecnologias de Prototipagem Rápida (FOGGIATTO, 2006).

Após a confecção da imagem 3D, em formato STL, utilizou-se o programa livre MeshLab para a visualização e formatação da imagem. A Figura 4.4 mostra um detalhe de uma tela apresentando uma malha em 3D, em formato STL.

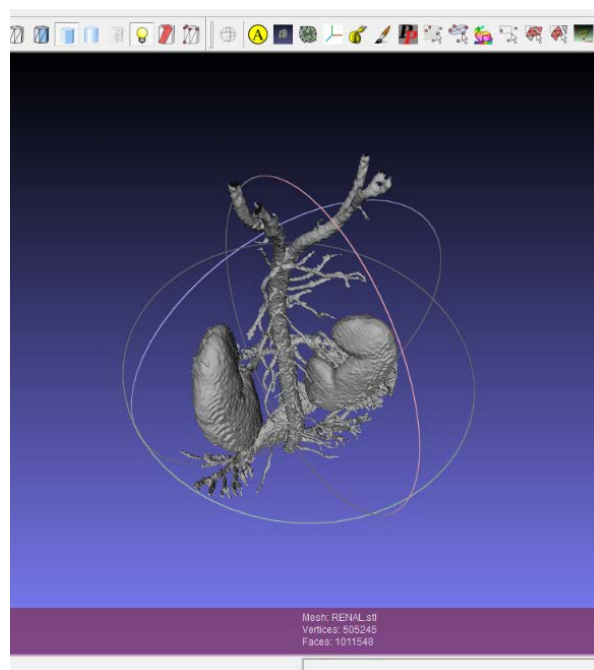


Figura 4.4: Imagem do programa MeshLab, mostrando a visualização da reconstrução da malha 3D dos rins, em formato STL.

O arquivo de entrada da impressora BFB (Bits from Bytes) é em formato BFB. O fabricante da impressora fornece um programa, BfBAXon, que converte os arquivos STL para BFB. Os arquivos STL gerados pelo programa DeVIDE apresentaram uma falha na construção do arquivo BFB. O arquivo em formato BFB informa à impressora a área a ser impressa em cada seção. No entanto, os arquivos gerados apresentavam falhas, pois, pontos distantes da origem foram criados após algumas seções já terem sido construídas. Essas falhas fazem o material ABS ser depositado na parte inferior da imagem, como se estivesse na primeira seção. A Figura 4.5 mostra a imagem do programa BFB criada a partir do arquivo STL gerado pelo DeVIDE e o defeito gerado no arquivo BFB, impossibilitando a impressão do objeto.

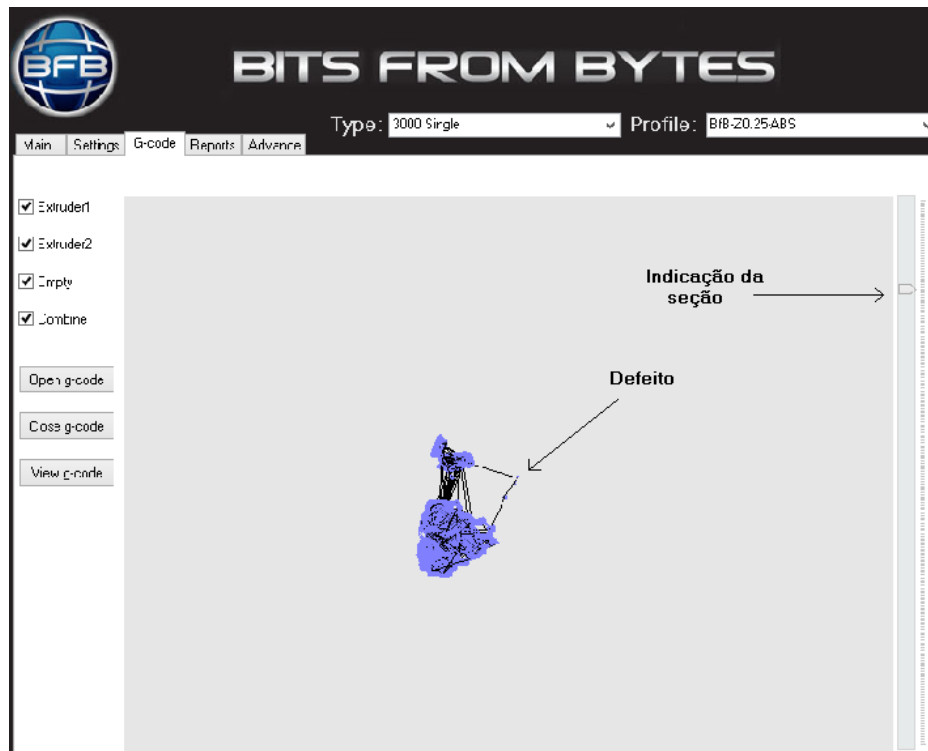


Figura 4.5: Imagem do programa BFB criada a partir do arquivo STL gerado pelo DeVIDE evidenciando o defeito gerado no arquivo BFB que impossibilitou a impressão do objeto.

Para solucionar esse defeito, utilizou-se o programa 3D Slicer para gerar o arquivo STL a partir das imagens em DICOM. Esse programa foi utilizado por Öpik e colaboradores (ÖPIK *et al.*, 2012). Após a confecção da malha em STL, a partir do programa 3D Slicer, foi possível gerar o arquivo BFB sem defeito.

Após a construção da malha 3D dos rins através das imagens DICOM, geradas a partir de TC de tórax, os simuladores de rins foram formados pela impressora 3D. Para a impressão, foi utilizado um copolímero, chamado ABS, que é um termoplástico composto pela combinação de acrilonitrila, butadieno e estireno. O ABS é um material muito tenaz, duro, rígido, possui resistência química e baixo índice de absorção de água (BNDES, 1997). A Figura 4.6 (a) mostra a preservação das formas internas dos rins no objeto simulador e a 4.6(b) apresenta o objeto simulador renal de ABS.

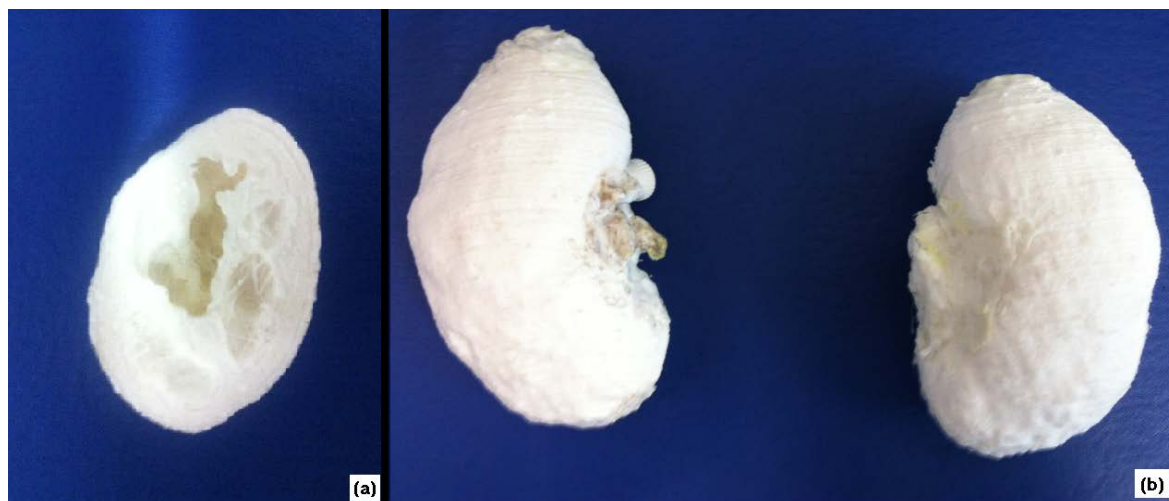


Figura 4.6: (a) Formas internas dos rins no objeto simulador. (b) Objeto simulador renal estático de ABS.

Essa técnica de construção permite a criação de objetos simuladores antropomórficos com semelhança das estruturas externa e interna dos rins.

Ainda, os objetos de ABS poderão ser criados a partir de imagens de TC como molde para construção de objetos simuladores de materiais.

4.2. CONSTRUÇÃO DO OBJETO SIMULADOR PARA CINTILOGRAFIA RENAL DINÂMICA (DTPA-99mTc)

Para a obtenção e o controle de qualidade das curvas do renograma, foram construídos dois objetos simuladores, um semidinâmico e outro dinâmico, que possibilitem essa obtenção. A construção desses objetos simuladores para cintilografia renal dinâmica foi baseada em Sabbir Ahmed e coautores (2005) e em Heikkinen (1998).

O objeto simulador para cintilografia renal semidinâmico antropomórfico foi construído de acrílico a partir do molde do par de rins humano. Após a confecção do objeto simulador foram inseridas duas mangueiras de 5 mm de diâmetro em cada rim, uma para entrada do radiofármaco e a outra para saída. Assim, obteve-se um objeto simulador com as dimensões dos rins humanos.

Ao objeto simulador para cintilografia renal dinâmico antropomórfico foi acrescentado ao simulador semidinâmico um controlador de injeção de radiofármaco automático e foi corrigido o formato da bexiga na imagem gerada a partir do simulador.

Nos objetos simuladores para cintilografia renal dinâmica, foi conectado à parte superior de cada rim de acrílico uma bomba injetora (motor de limpador de para-brisa), ligada a um reservatório. Este sistema serve para a injeção do líquido contendo o radiotraçador, que é injetado na mangueira de entrada por duas seringas, posicionadas anteriormente aos rins. A parte superior dos rins tem ainda um orifício que permite o esvaziamento dos rins e a retirada de possíveis bolsas de ar do interior do objeto simulador.

O radiotraçador sai dos rins através de tubos de cilindro com 25 cm de comprimento, que são empregados para simular os ureteres. Os ureteres estão ligados a uma caixa acrílica que simula a bexiga. A Figura 4.7 mostra o objeto simulador para cintilografia renal chamado de semidinâmico, pois neste simulador a injeção do radiotraçador é feita de modo manual.

Para realizar o fluxo do radiofármaco, as bombas injetoras são controladas por um sistema elétrico que controla o tempo em que cada bomba fica em funcionamento. Mudanças no tempo de funcionamento das bombas implicam em diferentes vazões de eliminação do radiofármaco, permitindo diversas formas de eliminação deste.

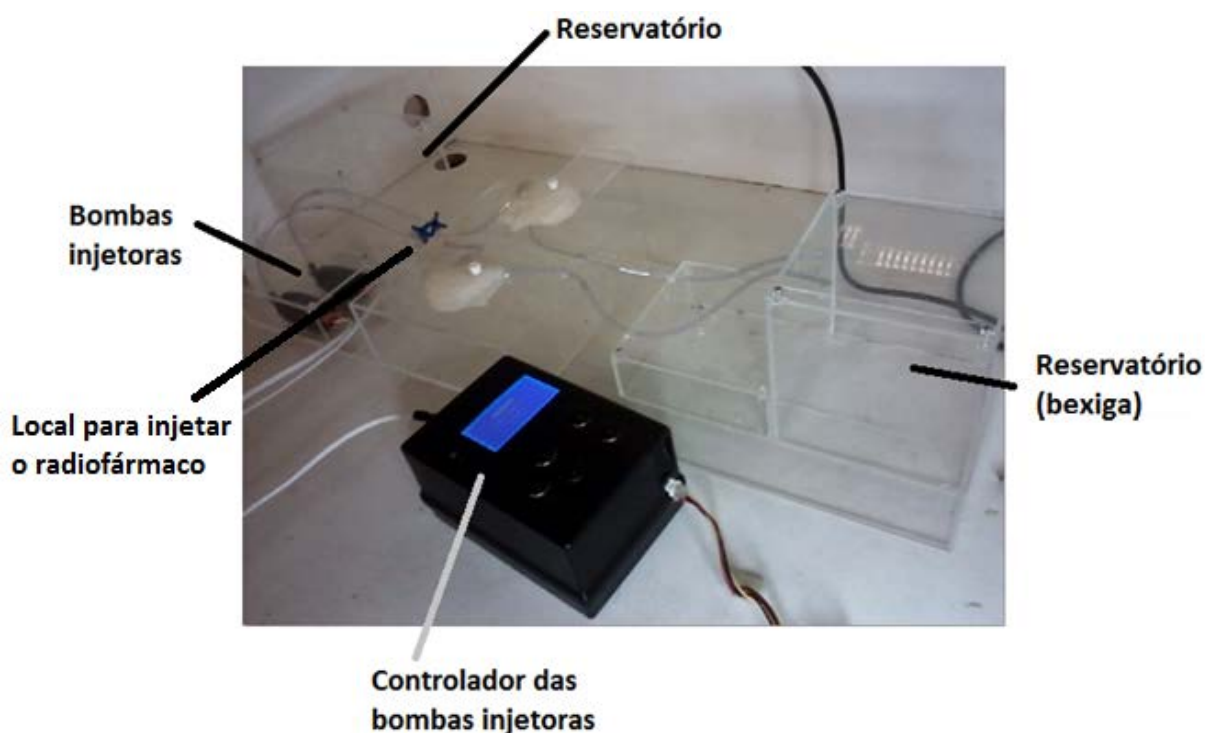


Figura 4.7: Objeto simulador para cintilografia renal semidinâmico.

Por meio do controlador das bombas é possível cinco calibrações pré-existentes, que determinam os padrões cintilográficos, no entanto, é possível inserir qualquer forma de fluxo

para eliminação, inclusive controlando-se os rins individualmente. A Figura 4.8 mostra a planta do objeto simulador renal semidinâmico com as dimensões em cm.

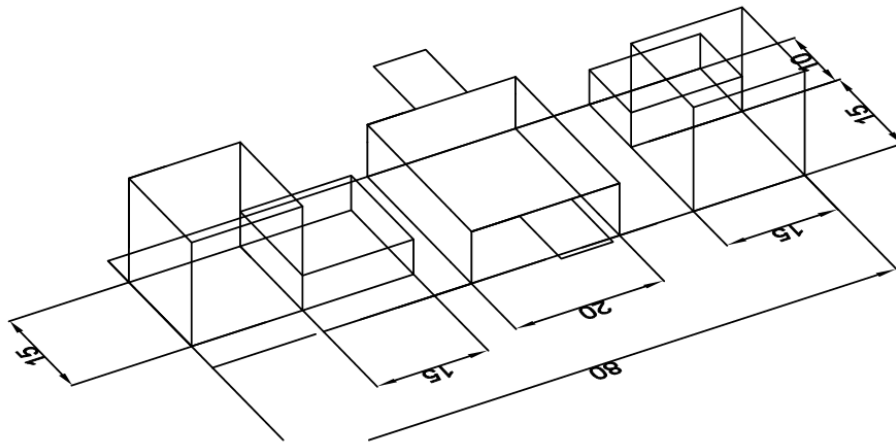


Figura 4.8: Imagem da planta do objeto simulador renal semidinâmico, suas dimensões estão em centímetros.

Controlador automático para injeção

Para controlar a injeção de material de forma contínua e sem sobressaltos nos valores de fluxo, foi desenvolvido um equipamento eletrônico para injetar o radioisótopo de forma através de pequenos deslocamentos e sem a necessidade de auxílio de pessoas. Neste controlador é possível injetar o traçador em 3, 5, 7 ou 10 minutos. O controlador estabiliza a velocidade com que os motores servos empurram a seringa com as hastes. A Figura 4.9 apresenta uma imagem do controlador de injeção de radiofármacos.



Figura 4.9: Controlador da injeção de radiofármaco.

Além do controlador de injeção, foi adicionado ao simulador um recipiente plástico, com formato cilíndrico para simular a bexiga, que pode ser descartado após a utilização. Com esse recipiente foi possível obter uma imagem de formato circular, representando a forma de uma bexiga na imagem cintilográfica renal. O recipiente possibilita ainda armazenar os radiofármacos até a eliminação na rede de esgoto, após o decaimento do radioisótopo em local adequado, para futura eliminação.

É possível afirmar, que mesmo com processos industriais para a produção dos objetos simuladores (tanto estáticos como dinâmicos) aqui propostos, seus custos de produção, empregando a metodologia utilizada neste trabalho, são baixos.

4.3. IMAGENS CINTILOGRÁFICAS DOS OBJETOS SIMULADORES RENAIIS ESTÁTICOS

Para todos os testes efetuados com o simulador estático renal foram realizadas aquisições na câmara de cintilação APEX SP4. As imagens dos objetos simuladores renais estáticos foram obtidas com projeções anterior, posterior e oblíqua posterior com 45°. As

análises das imagens obtidas com os objetos simuladores foram avaliadas previamente pelos médicos nucleares da CLIMEDI.

As câmaras de cintilação empregadas estavam com os resultados dos testes de controle de qualidade (uniformidade de campo, resolução espacial intrínseca e linearidade, sensibilidade e centro de rotação) realizados.

Foi utilizado colimador de septos paralelos de baixa energia e alta resolução. A matriz utilizada em cada imagem foi de 256×256 pixels. Cada aquisição foi feita com 500.000 contagens e ampliadas em 2 vezes ($zoom=2$), conforme padrões recomendados para um indivíduo adulto.

Os simuladores antropomórficos foram preenchidos com água, em que foram dissolvidos 37 MBq (1 mCi) de $DMSA-^{99m}Tc$. A Figura 4.10 mostra as imagens cintilográficas obtidas dos objetos simuladores renais estáticos de acrílico.



Figura 4.10: Imagens cintilográficas dos objetos simuladores renais estáticos de acrílico.

A imagem do canto superior esquerdo é de incidência posterior; a imagem do canto superior direito é de incidência oblíqua posterior direita (OPD), a imagem inferior esquerda é de incidência posterior oblíqua posterior esquerda (OPE); e a imagem inferior direita é de incidência anterior.

As imagens apresentaram uma captação homogênea dos rins, simulando uma imagem cortical homogênea. A Figura 4.11 mostra as imagens cintilográficas dos objetos simuladores renais estáticos de ABS.



Figura 4.11: Imagens cintilográficas dos objetos simuladores renais estáticos de ABS. As incidências são as mesmas apresentadas na Figura 4.10.

A Figura 4.11 mostra imagens de captação homogênea, com pequenas irregularidades, resultantes da anatomia interna preservada durante o processo de construção deste objeto simulador.

A obstrução renal é caracterizada pela baixa captação renal; portanto, para simular a obstrução renal foi administrada uma atividade inferior ao rim direito, de 18,5 MBq (500 μ Ci) de DMSA-99mTc. A Figura 4.12 mostra a imagem do objeto simulador renal estático de acrílico, simulando uma obstrução renal do rim direito.

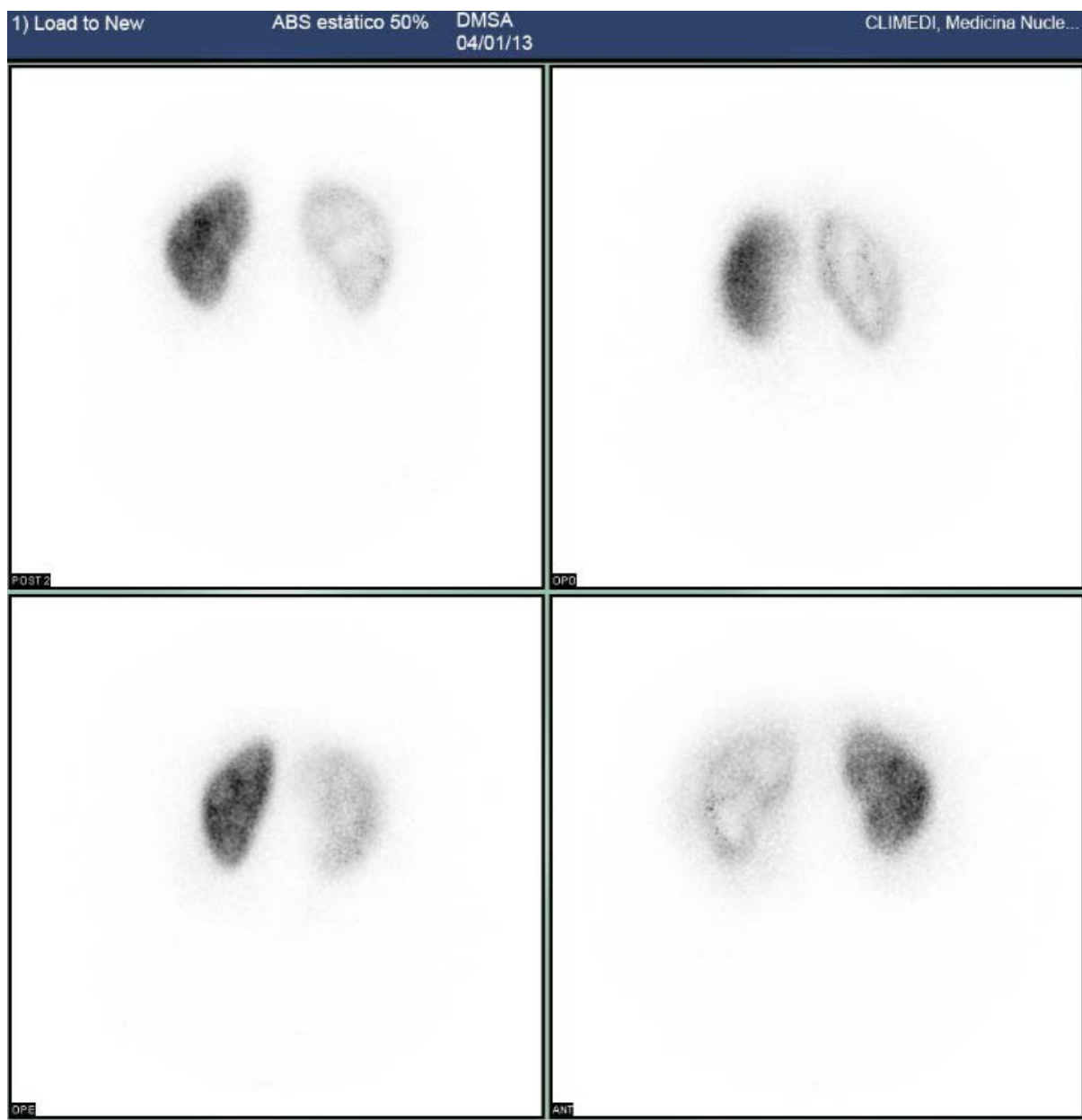


Figura 4.12: Imagem do objeto simulador renal estático acrílico, simulando uma obstrução renal do rim direito.

A imagem da Figura 4.12 demonstra a baixa captação renal do rim direito, e essa imagem condiz com a imagem de um paciente com obstrução renal. Com esse objeto simulador é possível verificar várias formas de obstrução renal, desde a obstrução total até nenhuma obstrução. As simulações de imagens cintilográficas renais com obstrução renal foram baseadas em imagens de pacientes. A Figura 4.13(a) mostra a cintilografia renal estática de um paciente com obstrução parcial do rim esquerdo e a Figura 4.13(b) mostra a cintilografia renal de um paciente com obstrução total do rim esquerdo. Essas imagens foram cedidas pela CLIMEDI.

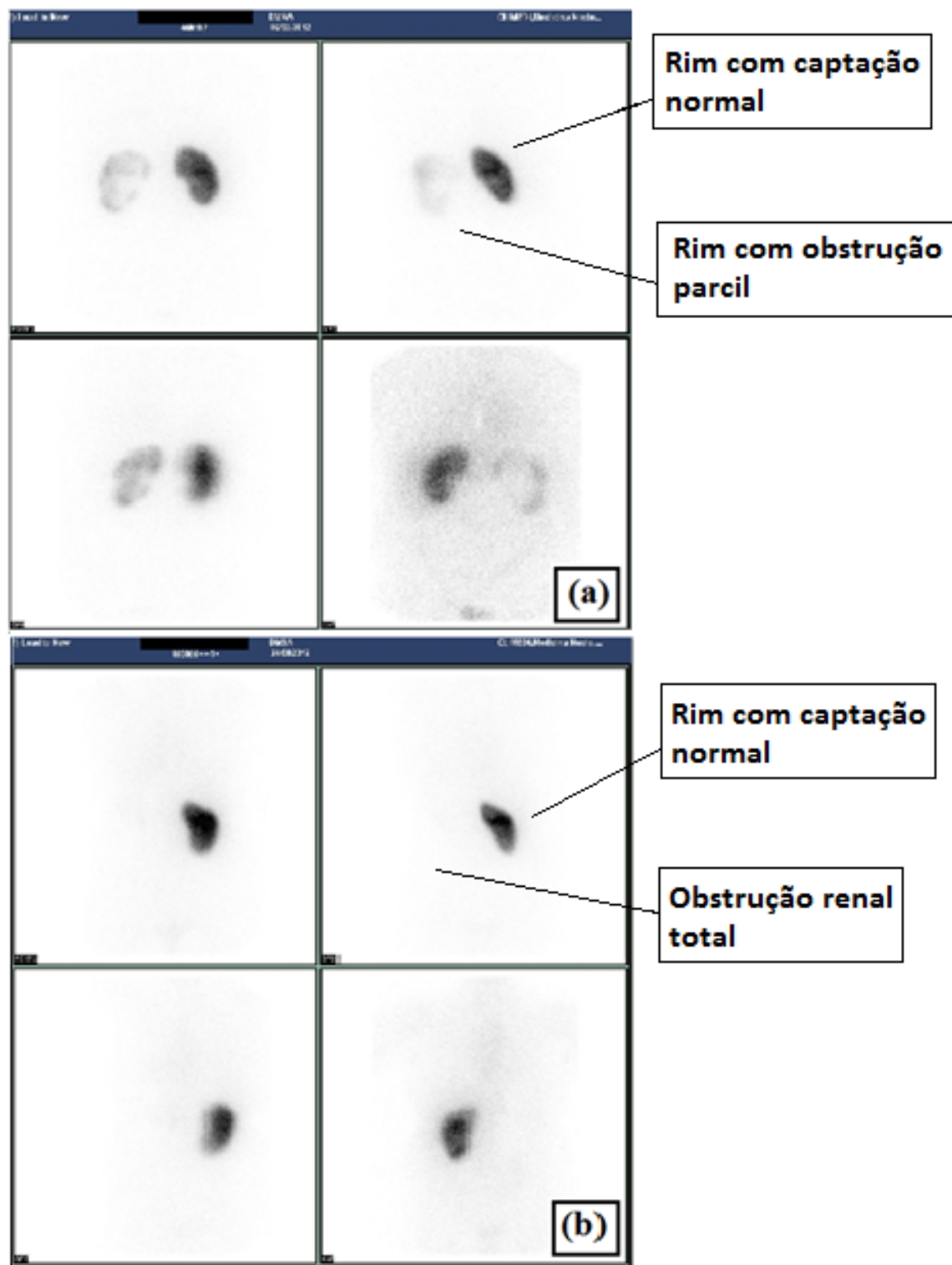


Figura 4.13: (a) e (b) Cintilografia renal estática de pacientes com obstrução renal parcial e total, respectivamente (Fonte: Arquivo de imagens da CLIMED).

Observou-se que ambos os objetos simuladores renais estáticos são capazes de simular a função glomerular renal e gerar imagens de cintilografia renal estática com DMSA- ^{99m}Tc

semelhantes às obtidas de pacientes com funções renais normais e com obstrução renal. Portanto, os objetos simuladores renais estáticos podem auxiliar no treinamento de profissionais da medicina nuclear.

O objeto simulador obtido através de TC apresenta-se mais semelhante à anatomia humana e preserva as estruturas internas dos órgãos. As simulações com esse tipo de objeto poderão contribuir com a educação continuada dos profissionais de medicina nuclear, quanto à questão de interpretação da cintilografia renal estática como obstruções renais e simulações de diferentes patologias.

Com o objeto simulador semidinâmico foi possível avaliar a topografia e a morfologia dos rins e a passagem do radiofármaco pelas vias urinárias até sua chegada à bexiga.

4.4. IMAGENS CINTILOGRÁFICAS DOS OBJETOS SIMULADORES RENAI SEMIDINÂMICO E DINÂMICO

Para todos os testes realizados com os simuladores para cintilografia renal dinâmica foram feitas aquisições na incidência posterior, adquiridas na câmara de cintilação APEX SPX6. À câmara de cintilação estava acoplado o colimador de baixa energia e alta resolução, a matriz utilizada foi de 128×128 pixels, com pico energético ajustado para Tc-99m e uma janela energética de 20%. Foram adquiridas imagens de 2 segundos durante 1 minuto (fase de fluxo), seguidas de imagens com tempo de aquisição de 15 segundos durante 20 minutos (fase de captação), que demonstram a captação e o clareamento renal do traçador (THRALL e ZIESSMAN, 2003; HUNSCHE, 2006).

O objeto simulador semidinâmico foi calibrado para fornecer dados sobre a eliminação do radioisótopo nos rins de acordo com os padrões de cintilografias renais normais. A Figura 4.14 apresenta imagens cintilográficas do objeto simulador semidinâmico apresentando padrão normal de captação e eliminação.

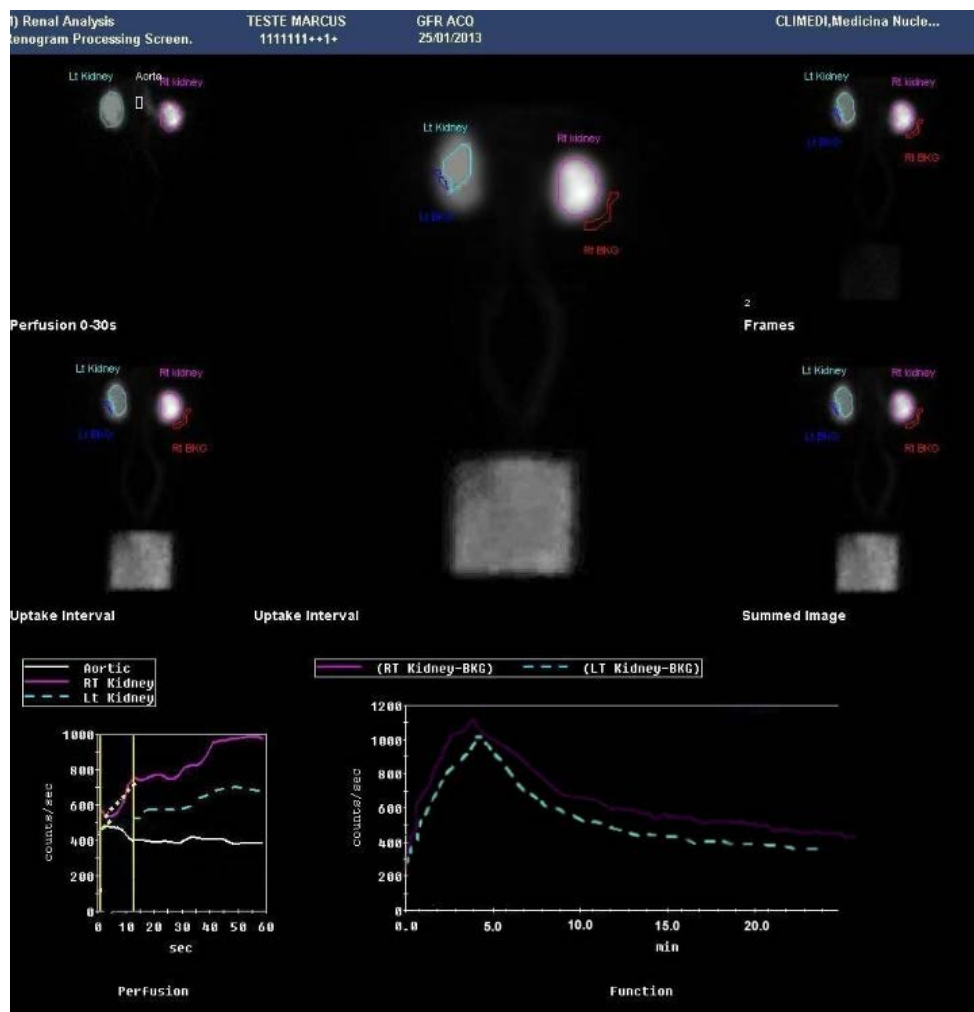


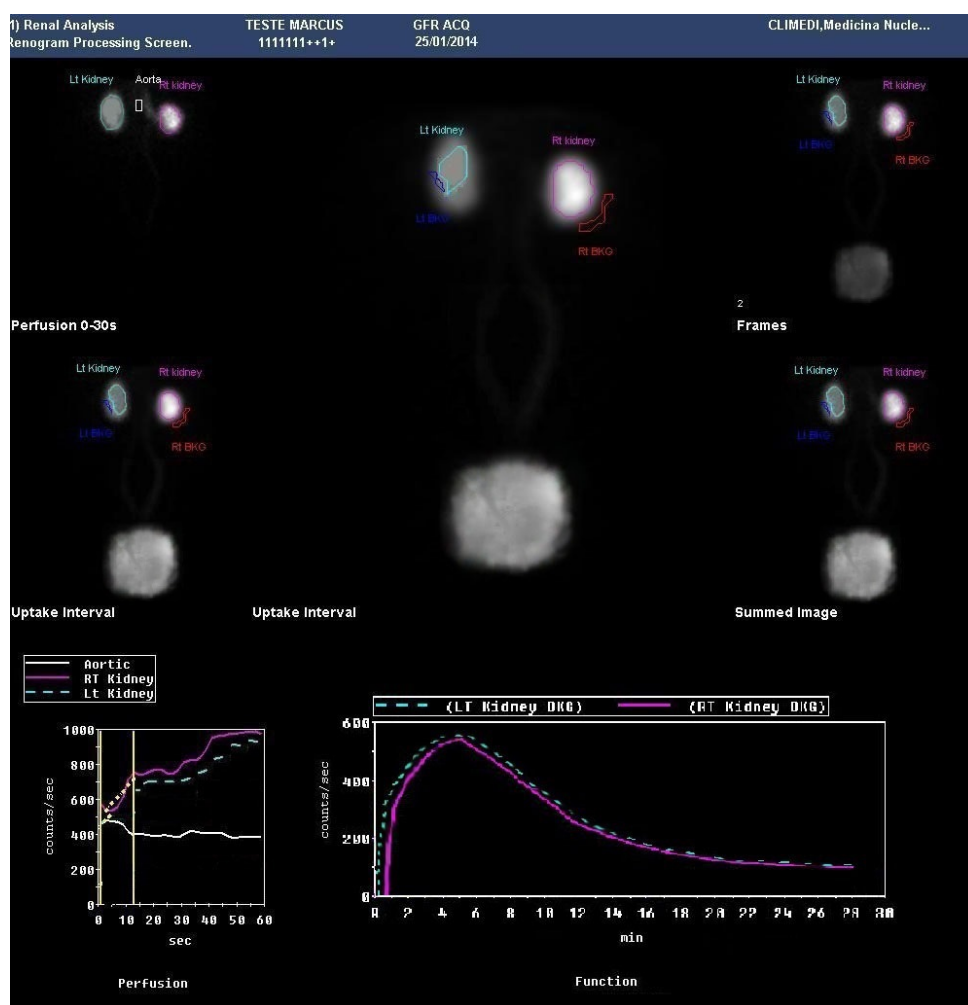
Figura 4.14: Imagem da cintilografia renal dinâmica (DTPA-^{99m}Tc) obtida a partir do objeto simulador renal semidinâmico. A parte central da imagem mostra a bexiga e os rins com suas áreas selecionadas para obtenção do renograma. O renograma da fase de captação está localizado na parte inferior direita da imagem. Na parte inferior esquerda da imagem localiza-se o renograma da fase de fluxo.

A imagem do objeto simulador renal semidinâmico mostrou, na fase da função captação (estudo dinâmico), o córtex renal com aspecto homogêneo, semelhante à de rins normais. O formato da bexiga na imagem é de um quadrado, devido ao recipiente utilizado para sua simulação.

Na imagem do objeto simulador renal semidinâmico é possível visualizar uma menor captação no rim esquerdo, tanto na fase de fluxo como na fase de captação. Essa diferença se deve à alteração no fluxo de injeção do radioisótopo, pois essa injeção ainda é feita manualmente.

Injeção automática

As bombas injetoras foram calibradas para fornecer dados sobre a eliminação do radioisótopo nos rins de acordo com os padrões de cintilografias renais normais, e o mecanismo de injeção do radiofármacos foi calibrado para injetar o material em 5 min. A Figura 4.15 apresenta imagens cintilográficas do objeto simulador dinâmico apresentando padrão normal de captação e eliminação. Na parte inferior esquerda da imagem apresentada nessa figura localiza-se o renograma da fase de fluxo. A imagem mostra a mesma captação e eliminação para o rim esquerdo e o rim direito. O rim esquerdo está representado pela linha azul na imagem e o rim direito pela linha vermelha. Comparando o aspecto das linhas do renograma com os padrões cintilográficos renais (Figura 2.11) é possível afirmar que essas curvas representam um espectro normal de captação e eliminação.



Figura

4.15: Imagem da cintilografia renal dinâmica (DTPA-^{99m}Tc) obtida a partir do objeto simulador renal dinâmico.

Objeto simulador renal dinâmico mostrou, durante a função de captura (estudo dinâmico), o córtex renal com uma aparência homogênea semelhante aos rins normais, devido ao aumento da absorção da eliminação do radioisótopo dos rins. O formato da bexiga na imagem mostra uma aparência normal (arredondada), devido à utilização de um recipiente com esse formato.

Na imagem do simulador renal dinâmico é possível visualizar uma absorção homogênea dos rins, tanto na fase de fluxo como na fase de captação. Essa semelhança se deve ao controle automático de injeção do radioisótopo, desenvolvido neste trabalho.

Através do objeto simulador dinâmico adquirimos e avaliamos imagens de cintilografia renal dinâmica com absorção tardia renal. A Figura 4.16 apresenta os renogramas com as alterações padrões para cintilografia renal, obtidos como o objeto simulador dinâmico.

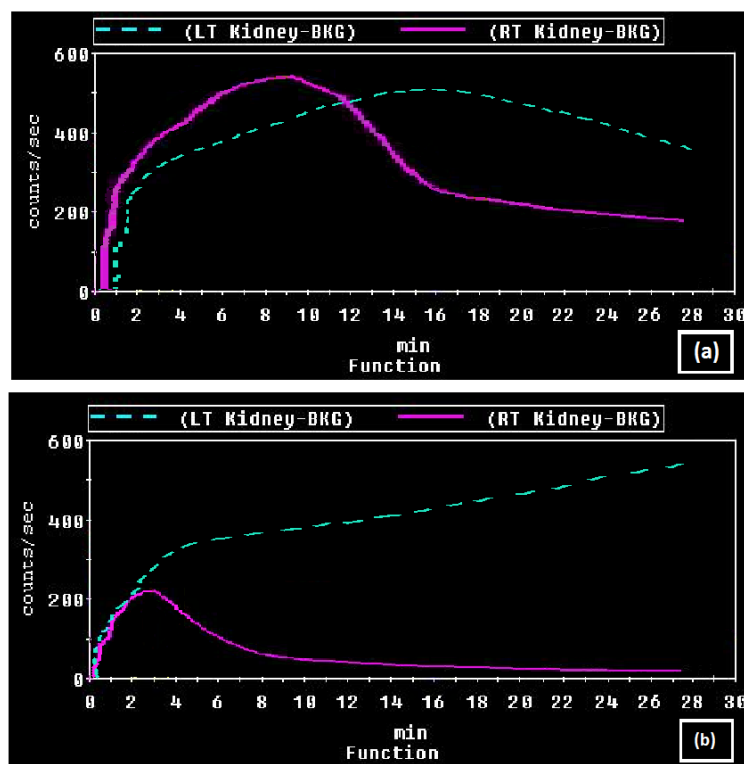


Figura 4.16: Renogramas com as alterações padrões para cintilografia renal, obtidos como o objeto simulador dinâmico.

Na Figura 4.16 (a), a curva vermelha (rim direito) mostra a simulação obtida pelo objeto simulador dinâmico para insuficiência renal mínima, a curva azul (rim esquerdo) mostra insuficiência renal acentuada. Em 4.16 (b), a curva azul (rim esquerdo) representa uma

absorção extremamente atrasada e a linha vermelha (rim direito) demonstra um padrão de insuficiência renal sem fase de captação.

As curvas de eliminação tardia simuladas através do objeto simulador dinâmico apresentaram características semelhantes às curvas padrões para renograma na cintilografia renal dinâmica (Figura 2.11).

A vantagem que o objeto simulador dinâmico desenvolvido neste trabalho apresenta sobre os demais encontrados na literatura, por exemplo o desenvolvido por Heikkinen (2006), é que o desta tese é um simulador antropomórfico dinâmico, ou seja, possui maior semelhança com os rins humanos e simula a eliminação do radiofármaco, através de fluxo nos rins construídos, controlado por bombas injetoras, obtendo-se assim uma maior semelhança fisiológica com os rins verdadeiros.

Com o objeto simulador dinâmico, avaliamos a evolução do fluxo renal e a simetria dessa evolução e obtivemos cinco diferentes padrões de alterações de renograma para cintilografia renal dinâmica realizada em equipamentos de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT).

5. CONCLUSÕES

Neste projeto, foram construídos quatro objetos simuladores para uso em Medicina Nuclear, sendo dois objetos simuladores renais estáticos, um de acrílico e o outro de ABS, e dois objetos simuladores para cintilografia renal dinâmica; um semidinâmico e outro dinâmico. Dos simuladores estáticos, o primeiro foi elaborado a partir de um molde de um órgão real, conservado em formol, e o segundo foi confeccionado a partir de uma TC de tórax e impresso em impressora 3D. Os objetos simuladores para cintilografia renal dinâmica são antropomórficos e foram construídos em acrílico.

As avaliações dos objetos simuladores estáticos para controle de qualidade de imagens cintilográficas se deram por meio da realização de imagens cintilográficas renais estáticas (DMSA-99mTc). Os resultados desses testes mostraram-se satisfatórios, podendo ser empregados como parâmetro em avaliações futuras e para treinamentos de profissionais da área de Medicina Nuclear. Com os objetos simuladores estáticos desenvolvidos pode-se obter imagens representando desde condições renais normais até obstrução renal completa. Assim, esses objetos podem servir para estudo de imagens com finalidade de treinamento na análise diagnóstica das anomalias renais.

Nas avaliações com o objeto simulador renal semidinâmico as imagens cintilográficas apresentaram padrões de cintilografia renal normal, com os rins construídos apresentando aspecto homogêneo. No objeto simulador semidinâmico a bexiga tem formato de um retângulo na imagem. Esse objeto apresenta uma pequena variação na captação dos rins em comparação com o dinâmico devido à injeção do radiotraçador, que é realizada de forma manual para o semidinâmico.

Nas avaliações do objeto simulador renal dinâmico, as imagens se apresentaram com padrões cintilográficos normais, com captação do radiofármaco homogênea. O formato da bexiga foi corrigido através da utilização de um recipiente cilíndrico. Esse recipiente representa também uma possibilidade de armazenamento para o decaimento radioativo do radioisótopo.

Com a construção do injetor automático foi possível controlar o fluxo de entrada do material radioativo, e assim foram evitadas as variações na captação renal.

REFERÊNCIAS

- ACR, AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY - ACR-SPR practice guideline for the performance of adult and pediatric renal scintigraphy, Resolution 12, 2008.
- ACR, AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY (ACR) PET Phantom Instructions for Evaluation of PET Image Quality, 2011.
- ALMEIDA JR, J. N.; TERINI, R. A. HERDADE, S. B. Determinação experimental de coeficientes de atenuação de BR-12 através de espectrometria de fótons. **Associação Brasileira de Física Médica**, 2009.
- ANDRADE, J. R. M.; SOLLA, C. A., I. V. M., SPIRO, B. L., PINTO, A. L. A., BACELAR A., B. Utilização de um simulador de tireóide para validação do uso de iodo-123 para determinação da captação pela Tireóide. **Alasbinn Journal**, N° 14, 2002.
- ANVISA, **Farmacopeia Brasileira**. 5a Ed. Vol. 1, Brasília: 2010.
- ARCHIMEDES JÚNIOR, N.; MIGUEL FILHO, Z.; REIS, R. B. **Urologia Fundamental**. Ed. Planmark, São Paulo, 2010.
- BAERT, A. L.; SARTOR, K. **Diagnostic Nuclear Medicine**. Ed. 2a., Springer, 2006.
- BFB – **3D Touch: Set up and Operations Manual**. Fonte: <http://che126.che.caltech.edu/3DTouchManual.pdf>. Acessado em 01/08/2014.
- BNDES, **Resinas ABS**. Informe sectorial N° 6, 1997.
- BONGIĆEVIĆ M.; STEFANOVIĆ V. Evaluation of renal function by radionuclide methods. **The scientific journal FACTA UNIVERSITATIS**. Vol.4: 3 – 11, 1997.
- BORELLI, F. A. O.; PINTO, I. M. F.; AMODEO, C.; SMANIO, P. E. P.; KAMBARA, A. M.; PETISCO, A. C. G. MOREIRA, S. M.; PAIVA, R. C.; LOPES, H. B.; SOUZA, A. G. R. Avaliação da Sensibilidade e especificidade dos Exames não Invasivos no Diagnóstico da estenose de Artéria Renal. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. [online] aheadprint, PP.0-0, 2013.
- CAPINTEC - Fonte: <http://www.capintec.com/products/nuclear-medicine/phantoms/lk-s-kyoto-liver-kidney-phantom>. Acessado em 16/08/12.
- CASTRO JUNIOR, A.; ROSSI, G.; DIMENSTEIN, R. **Guia prático em medicina nuclear: A instrumentação**. 2a Ed. São Paulo: 2004.
- CHERRY, S. R.; SORENSON, J.; PHEPLS, M. **Physics in Nuclear Medicine**. 3a Ed. Philadelphia, Hardcover, 2003.
- CHUNG, K. C. **Introdução à física nuclear**. Ed. Rio de Janeiro: UERJ, 2001.
- CLAUDINO, G. L., S.; LEAL NETO, V.; VIEIRA, J. W.; LIMA, F. R. A. Desenvolvimento de um algoritmo simulador de fonte radioativa planar para avaliações dosimétricas em acidentes envolvendo radiofármacos usados em medicina nuclear. **Revista CIENTEC**. Vol. 5 n°2, 24-31, 2013.
- CNEN-NE 3.05, **Comissão Nacional de Energia Nuclear, Requisitos de Radioproteção e Segurança para Serviços de Medicina Nuclear**, Rio de Janeiro, 2013.
- COSTA, A. M.; CALDAS, L. V. E. Intercomparação e calibração de medidores de atividade utilizados em serviços de medicina nuclear. **Radiologia Brasileira**. Vol.: 36: 293-297, 2003

- COSTA, V. C. I. **Anatomia geral humana: apostila para fins didáticos**. Ribeirão Preto, 2008.
- CUNNINGHAM, J. G.; BRADLEY, G. K. **Tratado de Fisiologia Veterinária**. 4ª edição. Rio de Janeiro, Elsevier Editora Ltda, 2008.
- DEBRUN, D.; THE´RAIN, F.; NGUYEN, L.; LE´GER, C. P.; VISSER4, J. J.N.; BUSEMANN-SOKOLE E. Volume measurements in nuclear medicine gated SPECT and 4D echocardiography: validation using a dynamic cardiac phantom. **The International Journal of Cardiovascular Imaging**. Vol. 21: 239–247, 2005.
- DULLIUS, M. A.; FERNANDES, R. C.; SOUZA, D. N. Development and Evaluation of a Dynamic Cardiac Phantom for use in Nuclear Medicine. **World Academy of Science, Engineering and Technology**. Vol. 80: 342-345, 2011.
- EISBERG, R.; RESNICK, R. **Física Quântica: Átomos, Moléculas, Sólidos, Núcleos e Partículas**. 35ª reimpressão. Ed. Rio de Janeiro, Elsevier Editora Ltda, 1979.
- FOGGIATTO, J. A. O Uso da Prototipagem Rápida na Área Médico-Odontológica. **Tecnologia & Humanismo**, UTFPR, Ano 20, Nº 30, 2006.
- GIORGI, M. C. P. Cintilografia renal dinâmica: indicações, utilidade e limitações na avaliação da hipertensão arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**. Vol. 7: 88-95, 2000.
- GLAUDEMANS W. J. M. A.; SIGNORE, M. D. A. Nuclear Medicine Imaging Modalities: Bone Scintigraphy, PET-CT, SPECT-CT. **Cancer Metastasis – Biology and treatment**. Vol 21, p 71-94, 2014.
- GLOBOCAN (IARC), Section of Cancer Information. [acessado em 20/09/2014]. Disponível em <http://globocan.iarc.fr/>. Mondial, 2008.
- HEIKKINEN J. O., KUIKKA J. T., RAUTIO P. J. Interdepartmental audit with an anatomically realistic lung phantom. **Journal of Nuclear Medicine**. Vol. 34(1):34-42, 2006.
- HEIKKINEN J.O. New automated physical phantom for renography. **Journal of Nuclear Medicine** Vol:45, p 495-499, 2004.
- HEIKKINEN, J.O. A dynamic phantom for radionuclide renography. **Physics in Medicine and Biology**. Vol. 44: 39-53, 1998.
- HUNSCHE, A. **Importância dos dados quantitativos na interpretação da cintilografia renal dinâmica Tc99m-MAG3 e diurético na suspeita de obstrução do trato urinário**. 2006. Tese de doutorado (Ciências Médicas: Nefrologia). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre/RS.
- IAEA-INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **Quality assurance for SPECT systems**. Vienna, 2009.
- IAEA-INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **Quality control of nuclear medicine instruments**. Vienna, 1991. (IAEA-TECDOC-602).
- IAEA-INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **Trends in Radiopharmaceuticals** (ISTR-2005), Vol. 1, Vienna, 2007
- ICRP INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION. **Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection Reference Values**. Report 89. Senda Editorial, 2007.

ICRP INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION. **The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection.** Publication 103. Ed. Pergamon, 2002

ICRU - INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS. **Phantoms and Computational Models in Therapy, Diagnosis and Protection.** Report.48, U.S.A., 1992.

ICRU - INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS. **Tissue Substitutes in Radiation Dosimetry and Measurement.** Report.44, U.S.A., 1989.

IPEN - DMSA **Bula Profissional da Saúde 20/04/2011.** Instituto de Pesquisa Energéticas e Nucleares (IPEN), disponível em www.ipen.br, acessado em 21/11/2012.

IPEN - DTPA **Bula Profissional da Saúde 20/04/2011.** Instituto de Pesquisa Energéticas e Nucleares (IPEN), disponível em www.ipen.br, acessado em 23/11/2011.

MAGALHÃES, A.C.C.; DECKER, H. H.; CASTRO JÚNIOR, A.; FUJIKAWA, G. Y.; DIMENSTEIN, R.; DUARTE, P. S.; MARTINS, L. R. F.; ALONSO, G. Influência da espessura do cristal da câmara de cintilação na qualidade das imagens. **Revista Imagem.** Vol. 26, p. 43-46, 2004.

MARQUES, F. L. N.; OKAMOTO, M. R. Y.; BUCHPIGUEL, C. A. Alguns aspectos sobre geradores e radiofármacos de tecnécio-99m e seus controles de qualidade. **Radiologia Brasileira.** Vol. 34 (4): 233- 239, 2001.

MURRAY, K. J.; ELLIOTT, A.T.; WADSWORTH, J. A New Phantom for the Assessment of Nuclear Medicine Imaging Equipment. **Physics in Medicine & Biology.** Vol. 24, p. 188-192, 1979.

NETERPCN-NORMATIZAÇÃO DOS EQUIPAMENTOS E TECNICAS DE EXAMES PARA REALIZAÇÃO DE PROCEDIMENTOS EM CARDIOLOGIA NUCLEAR. Controle de qualidade e desempenho da instrumentação. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 86, Suplemento I, 2006.

OKUNO, E.; YOSHIMURA, E. **Física das Radiações.** São Paulo: Oficina de textos, 2010.

ÖPIK, R.; HUNT, A.; RISTOLAINEN, A.; AUBIN, P. M.; KRUUSMAA, M. Development of High Fidelity Liver and kidney Phantom Organs for Use with Robotic Surgical Systems. **The Fourth IEEE RAS/EMBS International Conference on Biomedical Robotics and Biomechatronics.** Roma, June 24-27, 2012.

PONTO, J. A. The AAPM/RSNA Physics Tutorial for Residents – Radiopharmaceuticals. **Imaging & Therapeutic Technology.** Vol. 18: 1395-1404, 1998.

POWSNER, R.A.; POWSNER, E. R. **Nuclear Medicine Physics.** 2ª edição. Ed Chennai Índia, Blackwell Publishing Ltd, 2006.

SABBIR AHMED, A. S. M.; DEMIR, M.; KABASAKAL, L.; USLU, I. A dynamic renal phantom for nuclear medicine studies. **Medical Physics.** Vol 32, p. 530 – 538, 2005.

SAHA, G. B., **Physics and radiobiology of nuclear medicine.** 3a Ed. New York: Springer, 2006.

SALIH, S.; YOUSEF, M. MOBROOK, M. E.; ALIOMER, M. A. Evaluation of ^{99m}Tc-MAG3/DTPA Radiopharmaceuticals in Detection of Hydronephrosis. **Life Science Journal.** Vol. 10: 3522 – 3527, 2013.

SHARP, P. F.; GEMMELL, H. G. MURRAY, A. D. **Practical Nuclear Medicine**. 3a Ed Springer, 2005.

SILVA, J. M. P.; VASCONCELOS, M. M. A.; DIAS, C. S.; VASCONCELOS, M. A.; MENDONÇA, A. C. Q.; FROES, B.; OLIVEIRA, E. A. Aspectos atuais no diagnóstico e abordagem da infecção do trato urinário. **Revista Médica de Minas Gerais**. Vol. 24 (Supl 2): 20-30, 2014.

THRALL, J. H.; ZIESSMAN, H. A. **Medicina Nuclear**. 2a Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

TNAP-THE NATIONAL ACADEMIES PRESS. **Advancing nuclear medicine through innovation**. Committee on State of the Science of Nuclear Medicine. Washington, 2007.

TURNER, J. E. **Atoms, Radiation, and Radiation Protection**. Ed. USA: Wiley-VCH, 2007.

ZERATI, M. **Estudo de fatores prognóstico moleculares no carcinoma renal de células claras pela técnica de *tissuemicroarray***. 2011. Tese de doutorado (Ciências). Universidade de São Paulo, São Paulo/SP.

ANEXO – Artigo Publicado

EPJ Web of Conferences **66**, 11010 (2014)

DOI: 10.1051/epjconf/20146611010

© Owned by the authors, published by EDP Sciences, 2014

THREE NEW RENAL SIMULATORS FOR USE IN NUCLEAR MEDICINE

Marcos Dullius^{1,2a}, Mateus Fonseca², Marcelo Botelho², Clêdison Cunha², and Divanízia Souza²

¹Universidade Federal da Fronteira Sul, Campus Cerro Largo-RS, Brazil, 97900-000

²Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão-SE, Brazil, 49100 000

Abstract. Renal scintigraphy is useful to provide both functional and anatomic information of renal flow of cortical functions and evaluation of pathological collecting system. The objective of this study was develop and evaluate the performance of three renal phantoms: Two anthropomorphic static and another dynamic. The static images of the anthropomorphic phantoms were used for comparison with static renal scintigraphy with ^{99m}Tc-DMSA in different concentrations. These static phantoms were manufactured in two ways: one was made of acrylic using as mold a human kidney preserved in formaldehyde and the second was built with ABS (acrylonitrile butadiene styrene) in a 3D printer. The dynamic renal phantom was constructed of acrylic to simulate renal dynamics in scintigraphy with ^{99m}Tc-DTPA. These phantoms were scanned with static and dynamic protocols and compared with clinical data. Using these phantoms it is possible to acquire similar renal images as in the clinical scintigraphy. Therefore, these new renal phantoms can be very effective for use in the quality control of renal scintigraphy, and image processing systems.

1 Introduction

One way of ensuring quality control in nuclear medicine is through the use of phantoms during the tests required for practice of quality control. In accordance with the Brazilian standards, defined in CNEN-NN-3.05[1], and the documents of the IAEA (International Atomic Energy Agency) [2] it is recommended the use of phantoms suitable for realization of quality control of equipment and of image acquisition methods employed in nuclear medicine. Radioisotope renography is a form of kidney imaging involving radioisotopes. In nuclear medicine renal phantom are essentials to estimate the efficiency of systems in generating scintigraphic images to assess different clinical characteristics in renograms, as well as the ability of these systems to perform quantitative analyzes [3-5].

In view of the importance of quality control programs for image acquisition equipment, scintigraphic reconstruction programs used in nuclear medicine and the need of continuous training of nuclear medicine professionals, [6, 7], the objective of this work was to develop two static renal phantoms and a dynamic renal phantom for use in nuclear medicine. These phantoms were scanned with static and dynamic protocols and compared with clinical data.

^a Corresponding author: divanizi@ufs.br

2 Methodology

2.1 Phantoms for static renal scintigraphy

For the development of a static renal anthropomorphic phantom using acrylonitrile butadiene styrene (ABS) it was used a chest tomographic imaging to obtaining the mold of the kidneys, as shown in Figure 1 (a). After create a 3D mesh via DICOM images generated from CT scans, the phantoms were making in a BFB 3D printer model TouchTM. It was used a free software for image reconstruction of the kidneys (Slicer, MeshLab, Netfabb Studio and BfB Axon). This technique allows the creation of anthropomorphic phantoms with external and internal structures, as shown in Figure 1 (b-c). This phantom is called here as ABS renal phantom.

Another static renal phantom was built using as mold a human kidney preserved in formaldehyde. The kidneys were modeled using alginate and autopolimerized acrylic, ensuring proper proportions and geometry of these organs. Figure 1 (d) shows the left and right static kidneys of the phantom.

In order to obtains the images, the phantoms were filled with 37 MBq (1 mCi) of Tc-99m-DTPA diluted in water.



Figure 1. (a) TC used for 3D kidneys reconstruction. (b) Image showing the preservation of internal structures of the ABS renal phantom. (c) External view of the ABS renal phantom. (d) Static renal anthropomorphic phantom prepared with acrylic.

2.2 Renal dynamic phantom

The dynamic phantom for renal scintigraphy was made with acrylic and some other materials considering the average dimensions of the human renal system. Syringes on top of the kidneys enable the controlled injection of liquid. Hydraulic pumps assist in the controlled injection of liquid. A homogenizer completes this system in order to maintain the homogeneity of the mixture composed of water and radionuclide (tracer).

To enable the flow of the tracer the injection pumps are controlled by an electrical system, which in turn controls the time each pump is in operation. Changes in operating time of a pump imply in different rates for the radiopharmaceutical elimination from the phantom, allowing to obtaining different types of renogram. Images were acquired every 2 seconds for 1 minute (flow phase), followed by 15-second images for 20 minutes (uptake phase). Figure 2 shows the dynamic renal phantom.



Figure 2. Phantom for dynamic renal scintigraphy.

3 Results and Discussion

3.1 Static renal phantoms

In Figures 3 (a) and (b) it can be observed images of the renal anthropomorphic static phantoms filled with 37 MBq (1 mCi) of ^{99m}Tc -DMSA dissolved in water.

In Figure 3 (a) images show a uniform homogeneous uptake in the cortical image performed with the acrylic phantom. Figure 3 (b) shows two images of homogeneous uptake, with small irregularities, resulting from the simulation of a preserved internal anatomy with ABS phantom. The zoom in these figures allow better observation of these details. In Figure 3 (c) we can see the image of a low renal uptake of the right kidney obtained using ABS phantom. A renal obstruction is characterized by a low renal uptake. In order to simulate the renal obstruction it was administered a low activity to the right kidney using 18.5 MBq (500 μCi) of ^{99m}Tc -DMSA.



Figure 3. Images of scintigraphy obtained of static renal phantoms.

The static renal phantoms are able to simulate the renal function and generate images of static renal scintigraphy with ^{99m}Tc -DMSA similar to those obtained from normal patients as those with renal obstruction. Therefore, static renal phantoms can help to instruct professionals in nuclear medicine.

3.2 Dynamic renal phantom

The dynamic phantom was calibrated to provide data on the elimination of the radioisotope by the kidneys according standards of normal renal scintigraphy. Figure 4 shows scintigraphic images of the phantom in a simulated dynamic renal scintigraphy. It can be observed a regular pattern of uptake and excretion.

Scintigraphic images of the dynamic phantom presented normal default in the ^{99m}Tc -DTPA uptake phase. The renal cortex is homogeneous with similar appearance of health kidneys. The central image shows the bladder and kidneys with their selected areas to acquire the renograms. The uptake phase of the renograms is located at the bottom right in image. In the bottom left is shown the excretory phase.

The dynamic renal phantom showed, during the uptake phase (dynamic study), the renal cortex with homogeneous aspect, similar to that of health kidneys. Still, we can view a lower uptake in the left kidney, both in the uptake and excretory phase. This difference is due to the change in flow of tracer injection, since this injection is still done manually.

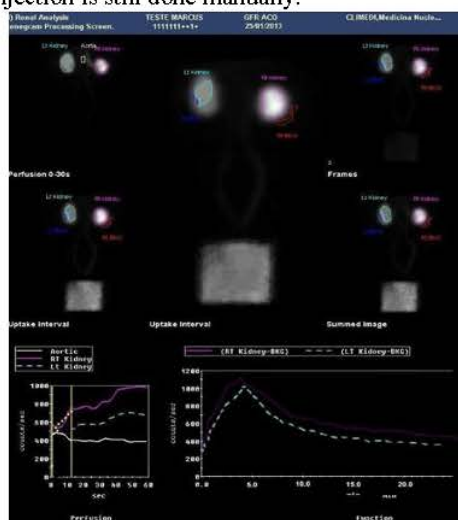


Figure 4. Image of dynamic renal scintigraphy (^{99m}Tc -DTPA) obtained using the dynamic renal phantom.

4 Conclusions

The evaluation of the phantoms in quality control processes of static scintigraphic images was made through the acquisition of static renal scintigraphy images with ^{99m}Tc -DMSA. The results of these tests were satisfactory, confirming that the use of these phantoms can serve as a parameter for the quality control of equipment and scintigraphic imaging studies with the aim of clinical training in nuclear medicine for diagnosis of renal anomalies.

The use of dynamic renal phantom for quality control of gamma cameras by obtaining renograms can be done, because we observed that the patterns of scintigraphic image of the phantom showed a normal renal scintigraphy, representing kidneys with regular appearance.

References

1. CNEN-NE 3.05, Rio de Janeiro (1996).
2. IAEA - TECDOC-602, Vienna (1991).
3. J. O. Heikkinen, Phys. Med. Biol. 44 (1999).
4. J. O. Heikkinen, J. T. Kuikka, P. J. Rautio, J. Nucl. Med. 34 (2006).
5. A. S. M. Sabbir Ahmed, M. Demir, L. Kabasakal, I. Uslu. Med. Phys. 32 (2005).
6. M. A. Dullius, R. C. Fernandes, D. N. Souza, Waset, 80 (2011).
7. D. Debrun, F. The'rain, L. Nguyen, C. P. Le'ger, J. J. N. Visser, E. Busemann-sokole, iJCVI, 21, (2005).