



COORDENAÇÃO DE ENSINO

Programa de Residência em Física Médica com ênfase em Imagens Médicas

Millena Hutim de Souza Andrade

**Caracterização de Sistema SPECT para a quantificação de imagens com vistas à
dosimetria interna em medicina nuclear: desafios e oportunidades**

Rio de Janeiro – RJ

2024

Millena Hutim de Souza Andrade

Caracterização de Sistema SPECT para a quantificação de imagens com vistas à dosimetria interna em medicina nuclear: desafios e oportunidades

Trabalho de conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva como requisito parcial para conclusão de Residência em Física Médica com ênfase em Imagens Médicas

Orientador: Dr. Jorge Wagner Esteves da Silva

Rio de Janeiro – RJ

2024

Millena Hutim de Souza Andrade

Caracterização de Sistema SPECT para a quantificação de imagens com vistas à dosimetria
interna em medicina nuclear: desafios e oportunidades

Avaliado e Aprovado por:

Dr. Jorge Wagner Esteves da Silva (INCA)

Ass.

Me. Fernando Mecca Augusto (INCA)

Ass.

Me. Delano Valdivino Santos Batista (IRD/CNEN)

Ass.

Data: __/__/____

Rio de Janeiro – RJ

2024

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a todas as pessoas que contribuíram para a execução deste trabalho, em especial, algumas pessoas que tiveram participação direta.

Primeiramente, gostaria de agradecer a meu professor e orientador por todos os ensinamentos, paciência e dedicação para elaboração deste trabalho.

Agradece o Laboratório Nacional de Metrologia das Radiações Ionizantes do Instituto de Radioproteção e Dosimetria pela colaboração na execução do projeto, em especial, ao Delano Valdivino Batista e Lídia Vasconcelos de Sá que foram fundamentais para o desenvolvimento da pesquisa.

Aos meus colegas de residência pelo apoio constante e pela assistência ao longo de todo o processo, além do companheirismo e da troca de experiências que me possibilitaram não apenas crescer como indivíduo, mas também como profissional.

RESUMO

Medicina Nuclear é uma especialidade médica que emprega radiofármacos para o diagnóstico e tratamento de diversas doenças, sendo de vital importância em centros de tratamento oncológico. Dado o emprego de materiais radioativos *in vivo*, torna-se necessária a otimização das doses absorvidas pelos pacientes, de forma a se maximizar os benefícios e minimizar os efeitos deletérios de tal prática. Tem crescido mundialmente o interesse na dosimetria interna, como uma ferramenta para tal fim. O processo de dosimetria interna em medicina nuclear, demanda a quantificação de imagens, para a acurada e precisa determinação da atividade presente nos diferentes órgãos e tecidos. A caracterização e validação dos equipamentos envolvidos no processo, deve ser realizada pelo serviço de medicina nuclear e tem sido alvo de diversos estudos apresentados na literatura científica. Contudo, os procedimentos envolvidos demandam conhecimento técnico especializado por parte do executor, e pode apresentar desafios que deverão ser enfrentados.

O objetivo desse trabalho foi caracterizar um equipamento do tipo câmara de cintilação SPECT, e determinar os procedimentos e possíveis problemas envolvidos no processo. Foi realizada ampla revisão da literatura, de forma a identificar os pontos de importância, no processo de validação do equipamento. Foi ainda construído um simulador antropomórfico adequado para fins de validação dos fatores de impacto na quantificação das imagens, e avaliados os problemas e soluções presentes em toda a cadeia de produção do simulador.

Os problemas relativos à aquisição de dados e o seu posterior processamento, foram evidenciados e uma estratégia de identificação de uma das causas foi aplicada. Como resultado, o equipamento foi parcialmente caracterizado, e os meios de suporte para a realização de todas as etapas necessárias ao processo de quantificação apresentados. Ainda que a total caracterização e validação do equipamento não tenha sido possível, os objetivos desse trabalho foram atingidos e os procedimentos de aquisição de dados se mostraram corretamente definidos para o ambiente clínico. A investigação aprofundada sobre os problemas inerentes ao ferramental computacional de reconstrução das imagens tomográficas, deverá ser conduzido pelo “staff” de física médica do SMN. Porém os meios para a completa caracterização e validação do equipamento foram definidos e o ferramental parcialmente produzido.

ABSTRACT

Nuclear medicine is a medical field that uses radiopharmaceuticals for the diagnosis and treatment of several diseases, being of vital importance in oncological treatment centers. The *in vivo* use of radioactive materials demands the patient's absorbed dose optimization to maximize the benefits against the potential hazards. There is a growth in the interest in internal dosimetry as a tool for that purpose. The internal dosimetry assessment demands image quantification for the accurate and precise activity inside organs and tissues. The nuclear medicine department must characterize and validate all equipment used in the process, and its importance is pointed out in several works in the scientific literature. However, all steps are challenging and require high skill from the technical staff.

This work aimed to do the SPECT gamma camera characterization and pointed out the procedures and problems that could be faced in the process. An extensive literature revision was necessary to identify the critical steps in the gamma camera validation. The construction of an anthropomorphic phantom to validate the main factors of image quantification and the main problems and solutions for producing this were evaluated.

The main problems in the acquisition and data processing were shown, and one strategy for identifying one cause was implemented. Resulting in the partial gamma camera characterization and the support means to implement all quantification steps presented. Albeit all characterization and validation of the gamma camera were not possible, the main objectives of this work were fulfilled, and the data acquisition procedures were practical for implementation in a clinical environment. The need for further investigation into the inherent problems of computational tools for tomographic image reconstruction should be conducted by the medical physics staff. Although all means to accomplish the gamma camera characterization and validation defined, including the tooling production, was done.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação da curva Tempo-Atividade: A área sob a curva representa a atividade acumulada (\tilde{A}). Adaptado de Sapienza e Willegaignon (27), sob a licença CC By 4.0 DEED.	24
Figura 2: Representação do processo de determinação da dose absorvida. Adaptado de Li et al (53), sob a licença CC By-NC 4.0 DEED.	24
Figura 3: Processo de aquisição e reconstrução tomográfica em SPECT, as projeções planares são obtidas ao redor do objeto (esquerda), posteriormente é executada a reconstrução da imagem de forma a recuperar a sua forma e posição no espaço (centro). Podem ser empregados filtros sobre as projeções de forma a melhorar a imagem reconstruída (direita). Adaptado de Li et al (93), sob a licença CC By 3.0 DEED.	25
Figura 4: Esquema de decaimento do ^{177}Lu , as probabilidades de emissão gama são apresentadas em azul e as de emissão beta são apresentadas em preto. Adaptado de George e Samuel (96). Sob a licença CC By 4.0 DEED.....	27
Figura 5: Representação esquemática dos principais componentes da gama câmara. Adaptado de https://en.m.wikipedia.org/wiki/File:Gamma_camera_cross_section.PNG . Sob a licença CC BY-AS 3.0 DEED.....	28
Figura 6: a) câmara de cintilação exposta à fonte pontual sem a presença de colimação, durante procedimento de controle de qualidade diário. B) Imagem de inundação (flood) produzida. Imagens gentilmente cedidas pelo Dr. J. Wagner E. da Silva.	29
Figura 7: Vista aproximada de um colimador HEGP, onde podem ser vistos os orifícios de passagem preferencial dos fótons e as paredes que os separam (septos). Imagem gentilmente cedida pelo Dr. J. Wagner E. da Silva.	30
Figura 8: Descrição esquemática dos princípios de atenuação fotônica (a), espalhamento fotônico (b), eventos mal registrados em função da resolução do colimador (c) e penetração septal no colimador (d). Adaptado de Ljungberg e Gleisner (102), sob a licença CC BY 4.0 DEED.....	31
Figura 9: Imagem obtida com a utilização de uma fonte pontual de ^{131}I , demonstrando o efeito de penetração septal em colimador HEGP. Imagem gentilmente cedida pelo Dr. J. Wagner E. da Silva.	32

Figura 10: Avaliação da taxa máxima de conta e perdas por tempo-morto, para uma câmara de cintilação exposta a uma fonte pontual de ^{99m}Tc , demonstrando o efeito de paralisia. Imagem gentilmente cedida pelo Dr. J. Wagner E. da Silva.	35
Figura 11: Espectro de emissão para um simulador preenchido com água, contendo ^{177}Lu obtido com o uso de um colimador MEGP, onde é empregado o modelo de TEW para a correção do espalhamento. Onde SC são as janelas de espalhamento e EM as janelas de energia principais. As áreas em vermelho representam as estimativas do sinal espalhado que se encontra somado ao sinal verdadeiro. Adaptado de Robinson et al (122), sob a licença CC BY 3.0 DEED	39
Figura 12: Aplicação do método TWE às imagens de uma fonte puntiforme de ^{131}I , obtidas com um colimador HEGP. a) os efeitos do espalhamento na janela principal (linha superior à esquerda), na janela inferior (linha superior direita) e na janela superior (linha inferior esquerda). b) taxas de contagens obtidas a partir das imagens apresentadas em (a) e as taxas corrigidas pelo método TWE, com relação à distância fonte-detector. Imagem gentilmente cedida pelo Dr. J. Wagner E. da Silva.	40
Figura 13: Representação gráfica do processo de reconstrução iterativa. Adaptado de Cal-Gonzalez et al (95), sob a licença CC BY 4.0 DEED	45
Figura 14: Imagem reconstruída de um simulador homogeneamente preenchido com solução aquosa contendo um radionuclídeo. a) imagem antes da aplicação da correção de atenuação, onde se observa uma redução do valor medido dos voxels ao longo do raio do objeto, em função do aumento da profundidade. b) imagem após a aplicação da correção de atenuação, indicando haver uma distribuição homogênea de valores ao logo dos voxels, independente da profundidade. Imagem gentilmente cedida pelo Dr. J. Wagner E. da Silva.....	47
Figura 15: Perda de sinal (esquerda) e definição de bordas do objeto (direita). Verifica-se a piora com o aumento da distância do centro do objeto. Adaptado de Gear et al. (57), sob a licença CC BY 4.0 DEED	49
Figura 16: PVE e sua implicação na quantificação por imagem. a) O valor real é perdido durante o processo de imageamento. b) Efeito da amostragem discreta sobre um objeto contínuo. Adaptado de Cal-Gonzalez et al (95), sob a licença CC BY 4.0 DEED	50
Figura 17: Imagens adquiridas com um simulador ESSER, demonstrando o PVE na quantificação do sinal. Verifica-se que com a diminuição das dimensões da fonte existe uma	

progressiva diminuição e distorção do sinal obtido de cada uma delas. Imagem gentilmente cedida pelo Dr. J. Wagner E. da Silva.	51
Figura 18: Taxa de contagem obtida com uma fonte de ^{177}Lu de alta atividade. a) detector 1; b) detector 2.	67
Figura 19: Uniformidade Tomográfica obtida com o simulador cilíndrico homogêneo. Imagem sem correção de atenuação, mostrando a perda de sinal com o aumento da profundidade (esquerda). Imagem corrigida pelo TC, mostra boa uniformidade, não havendo perdas de sinal com a profundidade (centro). Imagem corrigida pelo método de Chang, demonstrando não haver perda de sinal com a profundidade, entretanto se mostra mais ruidosa que aquela obtida com a correção pelo TC (direita).	71
Figura 20: Cortes tomográficos obtidos à partir dos simuladores: a) ESSER b) NEMA/IEC 2001	72
Figura 21: Simulador antropomórfico de 2 órgãos: Imagem renderizada a partir do modelo fornecido (esquerda). Simulador montado no interior do tanque de contenção (direita).	73
Figura 22: Corte tomográfico obtido com o uso do simulador antropomórfico, podendo ser visualizados o baço e o rim.	74

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Valores médios e desvio das medições da fonte no calibrador de atividade do SMN e no de referência.....	63
Gráfico 2: Representação das medidas de sensibilidade plana para ^{177}Lu obtidas no decorrer do tempo utilizando o colimador MEGP.....	65
Gráfico 3: Penetração septal para o colimador MEGP, obtida com o emprego de fonte de ^{177}Lu à diferentes taxas de contagem.	66
Gráfico 4: Comportamento da sensibilidade volumétrica, com diferentes métodos de correção do espalhamento, e número de iterações na reconstrução das imagens.	69
Gráfico 5: Gráfico comparativo entre os resultados obtidos empregando diferentes métodos de correção de atenuação.....	71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Protocolo de aquisição do teste de uniformidade.....	55
Tabela 2: Protocolo de aquisição do teste de sensibilidade plana e penetração septal.....	56
Tabela 3: Protocolo de aquisição do teste de desempenho intrínseco da taxa de contagem...57	57
Tabela 4: Parâmetros de aquisição SPECT/TC para a obtenção do fator de calibração de imagem	58
Tabela 5: Volume e diâmetro dos insertos dos simuladores ESSER e IEC utilizados para determinar o RC.....	60
Tabela 6: Valores obtidos no teste de uniformidade para o radionuclídeo ^{177}Lu	64
Tabela 7: Especificações técnicas do equipamento Philips Brightview XCT.....	95

Lista de abreviaturas e siglas

3D – Tridimensional

ABS – Acrilonitrila butadieno estireno

BG – Radiação de fundo

CFOV – Campo de visão central

DI – Dosimetria interna

FOV – Campo de visão (*Field of view*)

IAEA – Agência Internacional de Energia Atômica (*International Atomic Energy Agency*)

IAEA – fator de calibração de imagem

LSW – Janela de dispersão inferior

MIRD – *Medical Internal Radiation Dose*

MLEM – *Maximum Likelihood Expectation Maximization*

NEMA – *National Electrical Manufacturers Association*

NPL – *National Physical Laboratory*

OSEM – *Ordered Subsets Expectation Maximization*

PET – Tomografia por emissão de pósitrons (*Positron Emission Tomography*)

PLA – Ácido polilático

PMT – Tubos fotomultiplicadores

PSF – Função de espalhamento pontual

PVE – Efeito de volume parcial

PW – Fotopico principal

RC – Coeficiente de recuperação (*Recovery Coefficient*)

ROI – Região de interesse

SNR – Relação sinal-ruído

SMN – Serviço de medicina nuclear

SPECT – Tomografia computadorizada por emissão fóton único (*Single Photon Emission Computed Tomography*)

TC – Tomografia computadorizada (*Computed Tomography*)

TIA – Atividade integrada no tempo

TNE – Tumores neuroendócrinos

TWE – Correção de espalhamento utilizando tripla janela de energia

UI – Uniformidade integral

UD – Uniformidade diferencial

UFOV – Campo de visão útil

USW – Janela de dispersão superior

VOI – Volume de interesse

Sumário

1 – Introdução.....	16
2 – Objetivo	20
3 – Fundamentação teórica.....	21
3.1 – Medicina Nuclear e dosimetria	21
3.1.1 – O radionuclídeo lutécio-177 (^{177}Lu)	26
3.2 – Câmara de cintilação.....	27
3.2.1 – Colimador	28
3.2.2 – Detector.....	33
3.2.2.1 – Tempo-morto e taxa máxima de contagem.....	34
3.2.2.2 – Espalhamento.....	37
3.2.2.3 – Sensibilidade e Fator de Calibração da Imagem.....	40
3.2.2.4 – Aquisição e reconstrução de imagens SPECT	43
3.2.2.5 – Atenuação fotônica	46
3.2.2.6 – Resolução Espacial e Efeito de Volume Parcial.....	49
3.2.2.7 – Segmentação da imagem para fins de quantificação	52
3.2.2.8 – Padronização da quantificação absoluta por imagem em medicina nuclear	53
4 – Material e Métodos.....	54
4.1 – Validação do medidor de atividade	54
4.2 - Caracterização da gama câmara	55
4.3 – Determinação do fator de calibração da imagem.....	57
4.4 – Determinação do coeficiente de recuperação	59
4.5 – Construção do Simulador Antropomórfico para a Validação do Processo de Quantificação da Atividade	60

4.6 – Validação dos Fatores de Correção para a Quantificação da Atividade por Imagem	62
4.7 – Processamento das imagens e análise estatística	62
5 - Resultados e Discussões.....	63
5.1 – Validação do medidor de atividade	63
5.2 – Caracterização da gama câmara.....	64
5.3 - Determinação do fator de calibração da imagem	68
5.4 – Determinação do coeficiente de recuperação	72
5.5 – Confecção do Simulador antropomórfico.....	72
5.6 – Validação dos fatores de correção	74
6- Considerações finais.....	75
Referências	77
Anexo.....	95

1 – INTRODUÇÃO

O câncer tem se apresentado como um dos principais problemas de saúde na população mundial, sendo em muitos países a causa primária de mortes prematuras antes dos 70 anos de idade, sendo que a prevalência no Brasil, segundo estatísticas do Instituto Nacional de Câncer, tem aumentado de forma significativa, sendo da ordem de 704 mil novos casos anualmente (triênio-2023-2025). Se for excluído o câncer de pele não melanoma, ainda são esperados 483 mil novos casos (1).

A medicina nuclear, de uma forma geral, é uma especialidade médica que emprega radionuclídeos marcando moléculas específicas (radiofármacos) para o estudo, diagnóstico e tratamento de diversas condições metabólicas e doenças (2–4). Embora durante muitos anos, tenha sido dada maior importância às aplicações diagnósticas da medicina nuclear, e ainda que haja a contínua atenção à tais aplicações, o interesse no emprego dos radiofármacos utilizados pela medicina nuclear para o tratamento de diversas doenças, tem tido igual importância, podendo ser facilmente verificado o emprego de tais métodos desde os anos 30 do século 20 (2,5–10). O tratamento das doenças da glândula tireoide através do emprego de radiofármacos marcados com o iodo-131 (^{131}I), ficou bem estabelecido (9–13), sendo talvez por muitos anos a principal aplicação terapêutica da medicina nuclear, ainda que diversos outros radionuclídeos tenham sido igualmente empregados para outros fins (9). Em recentes anos tem crescido o interesse no emprego de radiofármacos marcados com o lutécio-177 (^{177}Lu), para o tratamento de tumores neuroendócrinos (TNE)(11,14–18), e para o tratamento de tumores de próstata (19–24).

Ainda que a aplicação de radiofármacos com objetivos terapêuticos se apresente como uma poderosa ferramenta, o seu uso deve ser realizado com os devidos cuidados, com relação aos possíveis efeitos danosos (radiotoxicidade) envolvidos na exposição de outros órgãos ou tecidos não alvo. A maximização dos efeitos benéficos de sua aplicação é mandatória; dessa forma os procedimentos envolvendo o emprego dos radiofármacos, sobretudo nas terapias, devem ser otimizados (25–29).

Com o objetivo de otimizar o tratamento; avaliar sua efetividade; e reduzir ao mínimo as toxicidades nos tecidos normais, é necessário utilizar ferramentas que permitam mapear e acompanhar a biodistribuição do radiofármaco no organismo, assim como a distribuição da dose absorvida (28,30,31) nas diferentes regiões (alvo e não alvo). A ferramenta de otimização

da dose é a dosimetria interna (DI), de fato uma boa definição de DI é fornecida por Sudprasert, Belyakov e Tashiro (32) : “Dosimetria interna é a ciência da determinação da dose de radiação que é devida à incorporação dos radionuclídeos dentro do corpo humano”. A DI em medicina nuclear demanda a execução de diversos passos, com o potencial para uma alta variação na dose determinada ao fim do processo (32,33). Tais passos serão melhor detalhados posteriormente. Contudo, um grande detalhamento com relação à teoria base da dosimetria interna está fora do escopo desse trabalho, podendo ser fartamente obtida na literatura (25,26,28,29,31,32,34,35).

Na radioterapia baseada na utilização de feixes externos ao paciente, o processo de determinação das distribuições de dose (dosimetria), ainda que complexo, pode ser considerado bem estabelecido, apresentando passos bem definidos em sua caracterização e controle de qualidade (36,37). Contudo, na DI envolve o uso de radiofármacos, o processo apresenta complicações inerentes ao fato que são empregadas fontes não seladas, existe uma grande distribuição de tais fontes no corpo do paciente, assim como em sua maioria elas não permanecem estacionárias durante todo o período envolvido na deposição da dose, sendo alvo ainda de possíveis interações metabólicas no interior do corpo do paciente (27,38,39).

Em face aos problemas inerentes à determinação da dose quando da utilização dos radiofármacos, foi estabelecido em 1968 um comitê para a investigação e padronização dos procedimentos dosimétricos em medicina nuclear, denominado *Medical Internal Radiation Dose* (MIRD)(25–27,29,31,39). Esse comitê tem estabelecido e aperfeiçoado padrões para a determinação da dose no âmbito da medicina nuclear até os dias atuais na forma de panfletos, sendo apresentado no panfleto no. 21 um esquema generalizado para a dosimetria com radiofármacos, incluindo a padronização da nomenclatura empregada (35).

Uma das etapas cruciais para o emprego do sistema MIRD, consiste na determinação da atividade acumulada e excretada dos diferentes órgãos e tecidos ao longo de diferentes instantes de tempo (27,39). Algumas formas de quantificação da atividade têm sido propostas ao longo dos anos. Em seu panfleto no. 16 (40), o MIRD apresenta algumas técnicas de quantificação da atividade: 1) mensuração da atividade em excretas (urina e fezes); 2) mensuração da atividade em amostras de tecidos; 3) estimativa da atividade através da monitoração externa por métodos sem imageamento; 4) estimativa da atividade por técnicas de imageamento.

Em face à natureza das radiações envolvidas e das regiões sendo avaliadas, o emprego de uma ou mais dessas técnicas em combinação pode ser necessária (32,34). Contudo, as

técnicas de mensuração direta de excretas apresentam riscos para os operadores realizando os procedimentos de monitoração, sobretudo de natureza relacionada à segurança biológica e ao risco de contaminação radioativa. O mesmo decorre quando da utilização de amostras de tecidos, onde além dos riscos inerentes anteriormente apresentados, existe a necessidade de retirada de material do paciente (sangue, biópsias), o que pode em alguns casos trazer riscos ao mesmo.

No caso de mensuração externa com a utilização de sondas baseadas na contagem da radiação emitida pelo paciente, sem a produção de imagens, existe o inconveniente de não ser possível ter uma precisa visão da distribuição da atividade dentro dos diferentes órgãos e tecidos avaliados. Dessa forma as técnicas de estimação da atividade por métodos de imageamento tem se mostrado como as mais atrativas (25,27,28,31,40), sobretudo pela facilidade de acesso a equipamentos para tal fim, câmaras de cintilação, que normalmente já são utilizados nos métodos de diagnóstico em medicina nuclear (41,42). Tais técnicas tem o potencial de permitir a individualização da atividade a ser empregada no tratamento de cada paciente ao longo do tempo (28,29,34).

A determinação da atividade acumulada pode ser feita através de imagens cintilográficas planares (43,44), por tomografia computadorizada por emissão fóton único (SPECT) (43,45) ou por tomografia por emissão de pósitrons (PET)(46–48). Ainda que conceitualmente a quantificação da atividade seja atrativa e possa parecer um processo simples, ela apresenta grandes desafios, inerentes ao próprio processo de aquisição e processamento das imagens, que podem embutir incertezas em toda a cadeia de aplicação da técnica, tendo tais questões sido continuamente estudadas por diversos autores e tratadas em panfletos do MIRD (27,40,44,49–58)

Ainda que técnicas de imageamento planar continuem sendo empregadas para a dosimetria interna em medicina nuclear, as imagens produzidas apresentam problemas inerentes à superposição de estruturas e tecidos, dificultando a correta determinação da distribuição espacial da atividade em diferentes órgãos ou regiões (53,58–61). Dessa forma, o imageamento tomográfico SPECT tem sido alvo de grande interesse ao longo dos anos, sendo atualmente o método de escolha para a quantificação da atividade (40,51,53,54,58).

De forma a se poder utilizar corretamente as imagens obtidas pela técnica SPECT para a quantificação da atividade, que servirá de entrada no cálculo dosimétrico pelo sistema MIRD,

torna-se necessário caracterizar o equipamento sendo utilizado, de forma se obter os devidos fatores de calibração e correções associadas necessárias para tal fim (40,49–51,53–55).

2 – OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi realizar a caracterização de um equipamento aquisição de imagens do tipo SPECT/TC, visando padronizar a quantificação da atividade na imagem e garantir a rastreabilidade das informações produzidas, para possível aplicação nas terapias utilizando lutécio-177 (^{177}Lu). Os desafios para tal implantação em ambiente clínico, no âmbito nacional, incluindo a determinação, e a avaliação de diferentes aspectos logísticos e operacionais foram igualmente considerados nesse trabalho.

3 – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 – Medicina Nuclear e dosimetria

A medicina nuclear utiliza radionuclídeos em associação com substâncias (fármacos) que apresentam afinidade por determinados, tecidos, órgãos, sistemas ou processos metabólicos (2,3), resultando nos denominados radiofármacos, para o diagnóstico e tratamento de doenças (62,63). Em face à emissão de radiações pelos radionuclídeos presentes nos radiofármacos, é possível obter imagens que são utilizadas no diagnóstico ou no tratamento de diversas doenças. Em linhas gerais, é possível, mediante o emprego de detectores de radiação altamente especializados (câmaras de cintilação ou gama câmaras) produzir imagens que estão diretamente relacionadas com a distribuição do radiofármaco no interior do corpo humano (42).

Uma outra importante faceta do emprego dos radiofármacos, diz respeito ao fato que as radiações emitidas por alguns desses radiofármacos apresentam natureza particulada (39,63), interagindo com mais intensidade com o meio que atravessam, e ao fazê-lo transferem grandes quantidades de sua energia para esse (63,64). A absorção de energia pela matéria que compõe o meio é de importância para os processos de detecção da radiação, mas também apresenta alta relevância quando das aplicações terapêuticas dos radiofármacos (63,65).

Diferente do que ocorre na radioterapia com feixes de radiação externos (36,37), deve ser considerado que os radiofármacos administrados utilizando fontes não seladas de forma sistêmica, com grande distribuição por diversos órgão e tecidos e apresentam ainda interações fisiológicas e metabólicas no paciente (27). Ainda que o emprego das radiações ionizantes nas terapias seja de extrema importância, igualmente existe a necessidade de se otimizar o procedimento, de forma a que não se provoquem danos irreparáveis a órgãos ou tecidos não alvos (25–29,31,39).

Em face à necessidade de se maximizar os efeitos positivos do emprego das radiações ionizantes e minimizar os seus efeitos deletérios a outros órgãos ou tecidos não alvos, torna-se necessário o emprego de técnicas sofisticadas que permitam tal objetivo ser alcançado. O MIRD tem feito esforços contínuos para o aprimoramento dos padrões de emprego benéfico das radiações ionizantes no contexto da medicina nuclear. Tendo fornecido diversos materiais, onde são definidos não só a terminologia envolvida nos processos de otimização das terapias, como

também fornecendo dados e métodos que devem ser igualmente observados quando da realização de tais práticas médicas.

De uma forma geral, a *dose* absorvida (D) é definida como a energia média ($d\bar{\epsilon}$) transferida à matéria em um elemento de massa (dm) sendo a sua unidade de medida o J/kg ou Gy (63):

$$D = \frac{d\bar{\epsilon}}{dm}$$

(equação 1)

A dose absorvida é definida em um ponto no meio sendo irradiado. De uma forma geral, a dose absorvida pode ser referida como a dose média absorvida sobre um tecido ou órgão alvo (r_T) (63):

$$D(r_T) = \frac{1}{m_T} \int D dm$$

(equação 2)

onde D é a dose absorvida conforme definido na equação 1 e m_T é a massa do órgão ou tecido.

Segundo o formalismo MIRD, a taxa de dose absorvida, $\dot{D}(r_T, t)$, no tecido alvo, a partir da radioatividade distribuída de forma uniforme no tecido fonte r_S , e num determinado tempo t depois da administração do radiofármaco pode ser determinada através da seguinte equação (35,63):

$$\dot{D}(r_T, t) = \sum_{r_S} A(r_S, t) S(r_T \leftarrow r_S, t)$$

(equação 3)

com $A(r_S, t)$ a atividade (dependente do tempo) do radiofármaco no tecido fonte r_S , e o coeficiente-S (ou valor S), $S(r_T \leftarrow r_S, t)$, a dose absorvida média no tecido alvo r_T por decaimento no tecido fonte r_S , no tempo t . S é característico da combinação do radionuclídeo, idade, do modelo sexo-anatômico empregado para representar o paciente ou tecido de interesse (35,63).

Uma formulação da dose média absorvida independente do tempo pode ser empregada nos casos em que as massas da fonte e do alvo permanecem constantes em todo o período de irradiação, fazendo com que o valor S tenha uma dependência temporal igualmente negligenciável (35,63):

$$D(r_T, T_D) = \sum_{r_S} \tilde{A}(r_S, T_D) S(r_T \leftarrow r_S, t)$$

(equação 4)

onde $\tilde{A}(r_S, T_D)$ é a atividade integrada no tecido fonte r_S , no período de integração T_D , de forma que:

$$\tilde{A}(r_S, T_D) = \int_0^{T_D} A(r_S, t) dt$$

(equação 5)

A equação 4 pode ser simplificada na forma:

$$d(r_T, \tau) = \sum_{r_S} \tilde{a}(r_S, \tau) S(r_T \leftarrow r_S, t)$$

(equação 6)

com $\tilde{a}(r_S, \tau)$ denominado coeficiente de atividade integrada no tempo (TIA) de forma a que:

$$\tilde{a}(r_S, \tau) = \int_0^{\tau} a(r_S, t) dt = \frac{1}{A_0} \int_0^{\tau} A(r_S, t) dt$$

(equação 7)

O valor de TIA representa o número cumulativo de transformações nucleares (Bq) ocorrendo no tecido fonte r_S , no período de integração da dose τ (s), por atividade administrada A_0 (Bq), conforme ilustrado na Figura 1. Um maior detalhamento sobre a teoria envolvida no formalismo MIRD para diferentes situações, assim como a modelagem biocinética envolvida na dosimetria interna em medicina nuclear, não fazem parte do escopo desse trabalho e se encontram fartamente apresentado na literatura.(26,29,31,35,63,65,66).

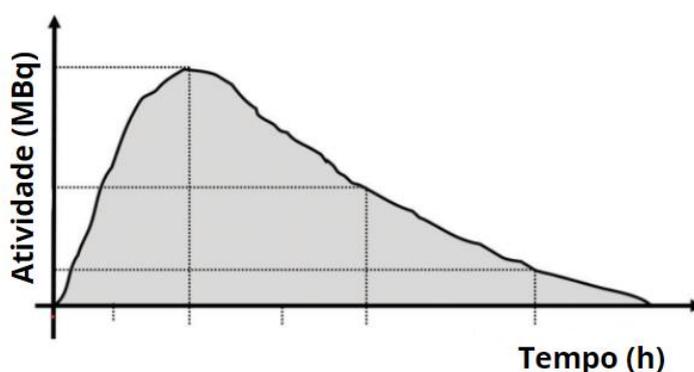


Figura 1: Representação da curva Tempo-Atividade: A área sob a curva representa a atividade acumulada (\bar{A}). Adaptado de Sapienza e Willegaignon (27), sob a licença CC By 4.0 DEED.

Como pode ser observado das equações 6 e 7, existe a necessidade de determinação da atividade presente ao longo do período de irradiação. Em face a tal necessidade, foram desenvolvidas algumas técnicas de quantificação da atividade acumulada no tecido ou órgão fonte. Podem ser aplicados desde métodos diretos, como a coleta de amostras de sangue e excretas, até simulações computacionais que são consideradas o padrão-ouro. É possível ainda o emprego de medidas externas por meio de detectores de radiação convencionais, assim como a utilização de métodos de imageamento, sejam, eles planares, tomográficos ou ainda uma combinação de vários desses métodos. Ficando o nível de precisão e confiabilidade na dose final calculada dependente do método de quantificação empregado (27,40).

A quantificação da atividade por imagem tem se destacado ao oferecer uma implementação clínica razoável, quando comparado a outros métodos, e sendo alvo de contínuos esforços quanto à sua padronização (21,35,40,49–51,53–55,57,58,60,67–75). Uma representação esquemática das etapas envolvidas no processo dosimétrico é apresentada na Figura 2.



Figura 2: Representação do processo de determinação da dose absorvida. Adaptado de Li et al (53), sob a licença CC By-NC 4.0 DEED.

A quantificação da atividade por imagem cintilográfica tem sido realizada ao longo dos anos através de métodos planares, tomográficos, ou ainda através de uma combinação entre esses (20,31,34,40,44,76–86). Ainda que continue havendo o interesse na quantificação da atividade por imagens planares, (59,61,76,77), tais imagens apresentam o inconveniente de serem uma representação combinada de diversos planos espaciais, e portanto a informação com relação à profundidade e superposição de estruturas é perdida, o que pode ser um complicador para a correta quantificação da atividade em estruturas que se sobrepõe, ou com relação ao fundo (*background*), principalmente em situações de baixo contraste (43,87,88).

A técnica de SPECT reconstrói a informação relacionada à distribuição interna do radiofármaco nas diferentes estruturas e profundidades, à partir da informação obtida por meio de diversas imagens planares, obtidas ao redor do objeto ou corpo (88–90), que posteriormente é reconstruída, fornecendo dessa forma informação tridimensional (3D) (Figura 3), permitindo uma melhor definição das diferentes estruturas e dessa forma têm sido a principal escolha para a quantificação de imagem em medicina nuclear (43,53,87–89,91,92).

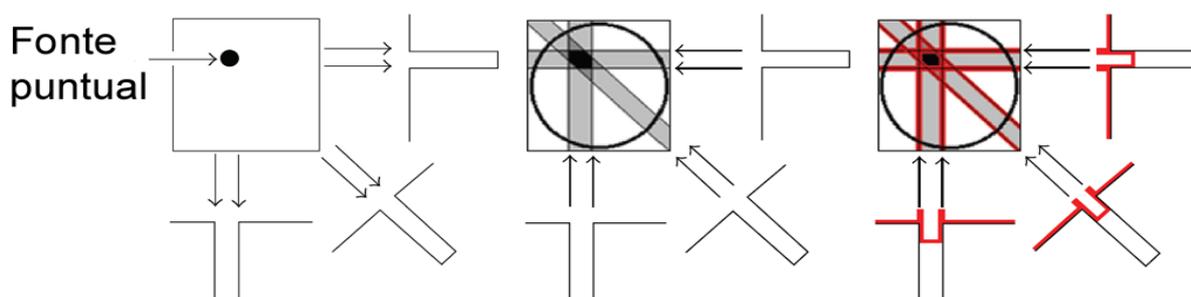


Figura 3: Processo de aquisição e reconstrução tomográfica em SPECT, as projeções planares são obtidas ao redor do objeto (esquerda), posteriormente é executada a reconstrução da imagem de forma a recuperar a sua forma e posição no espaço (centro). Podem ser empregados filtros sobre as projeções de forma a melhorar a imagem reconstruída (direita). Adaptado de Li et al (93), sob a licença CC By 3.0 DEED.

Ainda que comumente escolhidas para a quantificação da atividade, imagens SPECT são suscetíveis à influência de fatores que afetam a sua qualidade e acurácia, em geral relacionados à baixa estatística de contagem, e a fatores físicos envolvidos no processo de aquisição e reconstrução das imagens (27,53,56,57,73,81,89,94,95), podendo acarretar na subestimação ou superestimação dos valores de atividade, havendo portanto, um crescimento

no interesse pelo emprego de modelos de correção que permitam melhorar o processo de avaliação quantitativa (49,57,63,81,95).

Dentre os fatores de influência, quando se fala na aquisição de imagem para quantificação, deve-se destacar: 1) espalhamento fotônico; 2) atenuação dos fótons; 3) penetração septal no colimador; 4) tempo morto e taxa máxima de contagem; 5) uniformidade de resposta do detector; 5) sensibilidade plana e volumétrica; 6) resolução espacial e efeito de volume parcial. Adicionalmente, aspectos computacionais da reconstrução tomográfica são de importância para a quantificação precisa da atividade através de imagem. Tais questões demandam a caracterização e calibração do sistema empregado na aquisição e processamento das imagens, de forma a introduzir as necessárias correções para a quantificação da atividade (27,40,49,53–55,81).

O processo de caracterização e calibração demanda o conhecimento sobre as diversas etapas envolvidas na aquisição e no processamento das imagens, não só do ponto de vista da instrumentação envolvida, mas também do radionuclídeo envolvido.

3.1.1 – O radionuclídeo lutécio-177 (^{177}Lu)

O tecnécio-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), o flúor-18 (^{18}F) e o iodo-131 (^{131}I), são os principais radionuclídeos empregados em medicina nuclear, com os dois primeiros sendo aplicados na obtenção de imagens apenas. O ^{131}I sendo aplicado não só para fins de imageamento, mas também sendo durante muitos anos o principal agente empregado nas terapias com radiofármacos (9,10,12,13).

O lutécio é o último elemento da série dos lantanídeos, com número atômico igual a 71, apresentando dois isótopos naturais, sendo o lutécio-175 (^{175}Lu) estável com abundância de 97,41% e o lutécio-176 (^{176}Lu) um radioisótopo, com abundância de 2,59% e que apresenta uma meia-vida de $3,78 \times 10^{10}$ anos. Existem mais de 50 radionuclídeos do lutécio produzidos artificialmente, sendo o lutécio-177 (^{177}Lu) o de maior interesse na área de medicina nuclear atualmente, tendo sido empregado principalmente nas terapias dos TNE (14–18) e de câncer de próstata (19–24).

O ^{177}Lu é um radionuclídeo com meia-vida de 6,647 dias, decaindo por emissões β e γ para o háfnio-177 (^{177}Hf), com emissões β principais 497 keV (79,3%), 380 keV (9,1%), e 176 keV (12,2%) e emissões γ principais iguais a 112,95 keV (6,40%) e 208,37 keV (11,00%).

As partículas β apresentam um alcance máximo em tecido mole igual a 1,8 mm (51,96,97), um esquema simplificado do decaimento do ^{177}Lu é apresentado na Figura 4. E face a tais características, o ^{177}Lu se mostra adequado não somente para terapias, quanto para o imageamento utilizando-se câmaras de cintilação.

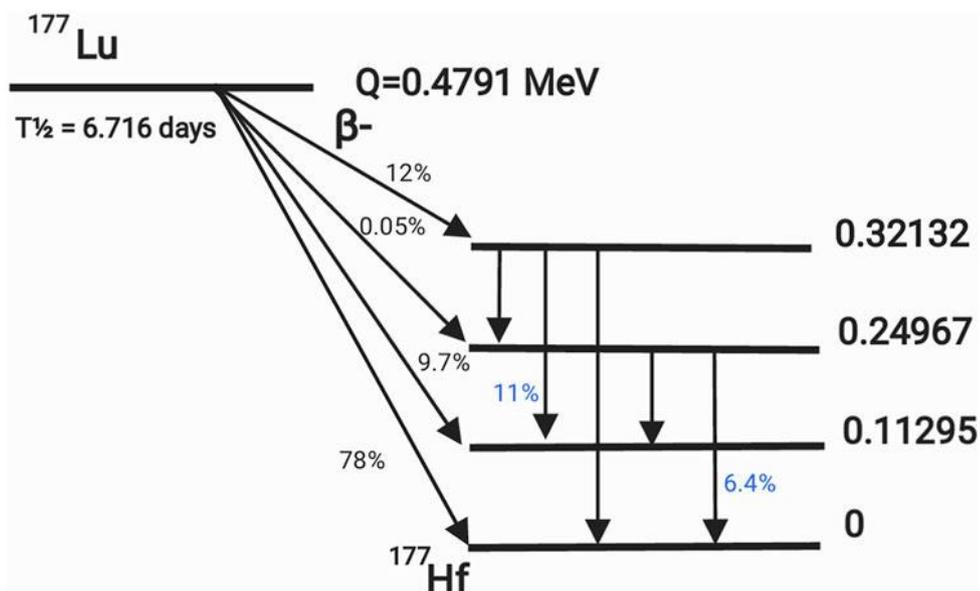


Figura 4: Esquema de decaimento do ^{177}Lu , as probabilidades de emissão gama são apresentadas em azul e as de emissão beta são apresentadas em preto. Adaptado de George e Samuel (96). Sob a licença CC By 4.0 DEED.

3.2 – Câmara de cintilação

De forma a se obter imagens da distribuição de radiofármacos no interior do corpo do paciente são empregados detectores de radiação altamente especializados para tal fim. De uma forma genérica, tais dispositivos são denominados câmaras de cintilação. As câmaras de cintilação podem ser classificadas, para fins clássicos, de duas formas distintas: 1) gama câmaras e 2) câmaras PET.

Câmaras PET são baseadas no princípio de detecção em coincidência de fótons oriundos da aniquilação de um pósitron e um elétron. Ainda que de extrema importância para a medicina nuclear, tais equipamentos se encontram fora do contexto do presente trabalho e não serão aqui explorados. Farto material a respeito dos princípios físicos, instrumentação e aplicações de tais equipamentos podem ser encontrados na literatura (98–101).

Gama câmara, é um termo genérico utilizado para designar o dispositivo originalmente desenvolvido por Hal O. Anger em 1958 (41), cuja correta denominação é câmara de cintilação, e que rapidamente se tornou o principal instrumento utilizado na medicina nuclear. Ainda que esse equipamento tenha passado por diversos aprimoramentos ao longo dos anos, o seu conceito básico de operação permanece praticamente inalterado. Uma descrição esquemática de uma gama câmara é dado na Figura 5.

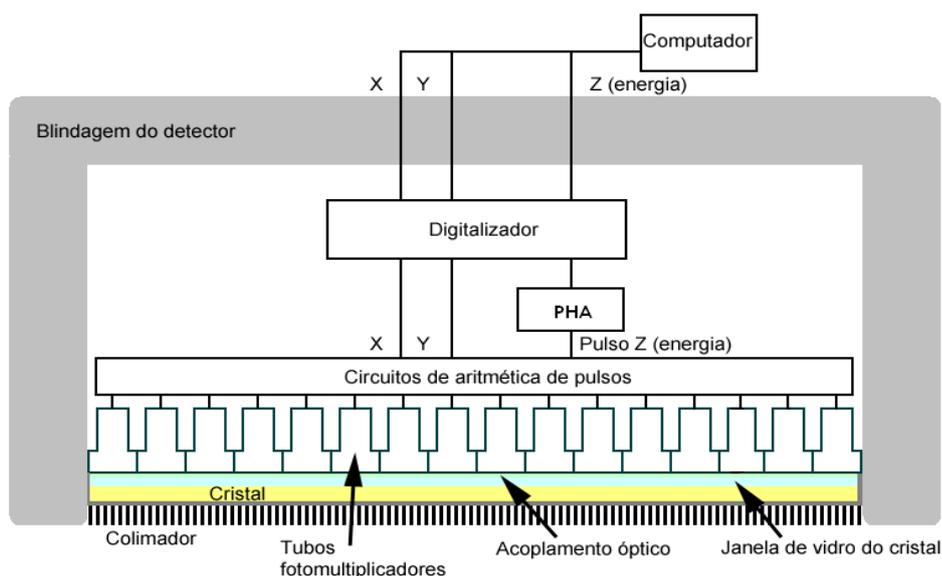


Figura 5: Representação esquemática dos principais componentes da gama câmara. Adaptado de https://en.m.wikipedia.org/wiki/File:Gamma_camera_cross_section.PNG. Sob a licença CC BY-AS 3.0 DEED

A gama câmara consiste basicamente num detector cintilador, acoplado a um dispositivo de colimação fotônica, associado a um conjunto de tubos fotomultiplicadores e a dispositivos eletrônicos que fazem o processamento da informação que é produzida pela interação das radiações gama ou X que atingem o detector cintilador.

3.2.1 – Colimador

O colimador é um dispositivo responsável por selecionar a direção preferencial de aceitação dos fótons oriundos da fonte emissora, e desempenha um papel vital na formação das imagens, visto que o elemento detector em si não apresenta tal capacidade. Caso uma fonte puntiforme,

emissora de radiações γ ou de raios X, situada à distância mínima igual a cinco vezes o tamanho do campo de visão do detector, seja exposta ao detector de uma câmara de cintilação, perfeitamente calibrada, sem a presença do dispositivo colimador, será produzida uma imagem de inundação (*flood*) que corresponde à resposta do detector às radiações emitidas pela fonte (Figura 6).

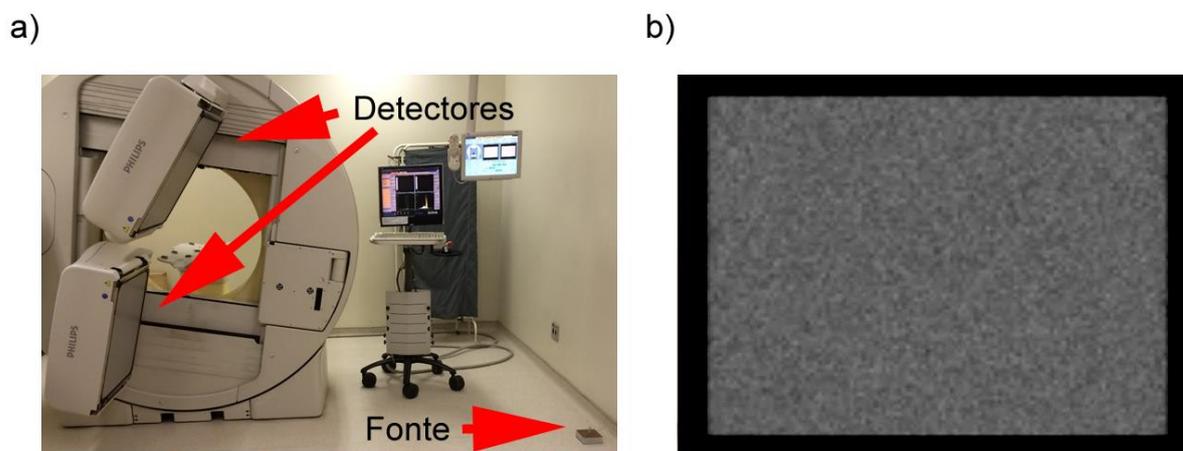


Figura 6: a) câmara de cintilação exposta à fonte pontual sem a presença de colimação, durante procedimento de controle de qualidade diário. B) Imagem de inundação (*flood*) produzida. Imagens gentilmente cedidas pelo Dr. J. Wagner E. da Silva.

Existem diferentes tipos de colimadores que podem ser empregados na aquisição das imagens, cada um destinado a aplicação para diferentes finalidades. Os colimadores podem ser classificados conforme a sua geometria e faixas energéticas de aplicação. Sendo os mais comumente aplicados em medicina nuclear, denominados: 1) colimador de canais paralelos para baixas energias e propósito geral (LEGP ou LEAP); 2) colimador de canais paralelos para baixas energias e alta resolução (LEHR); 3) colimador de canais paralelos para médias energias e propósito geral (MEGP); 4) colimador de canais paralelos para altas energias e propósito geral (HEGP); 5) colimador cônico de orifício único (pinhole). Existem outras variações de colimadores, tais como os colimadores multipinhole, colimadores divergentes, colimadores convergentes, entre outros. Não será aqui dado grande detalhamento quanto aos colimadores, visto que tais informações são fartamente encontradas na literatura (42,100). Um exemplo de colimador é apresentado na Figura 7.



Figura 7: Vista aproximada de um colimador HEGP, onde podem ser vistos os orifícios de passagem preferencial dos fótons e as paredes que os separam (septos). Imagem gentilmente cedida pelo Dr. J. Wagner E. da Silva.

Colimadores desempenham um papel vital na formação das imagens que são produzidas pela gama câmara, devendo ser dada especial atenção na sua escolha, com relação à faixa energética dos fótons principais que se deseja selecionar e às suas características geométricas que podem privilegiar a resolução espacial (maior detalhamento nas imagens) ou a sensibilidade (maior estatística de contagem nas imagens) (42,100). Ainda que sejam projetados para impedir a passagem de fótons que não são oriundos da região que se deseja avaliar, e mesmo nos casos em que se adequam à faixa de energias utilizadas, existe a possibilidade que fótons possam penetrar os seus septos, fazendo com que sejam incorretamente selecionados e registrados (Figura 8).

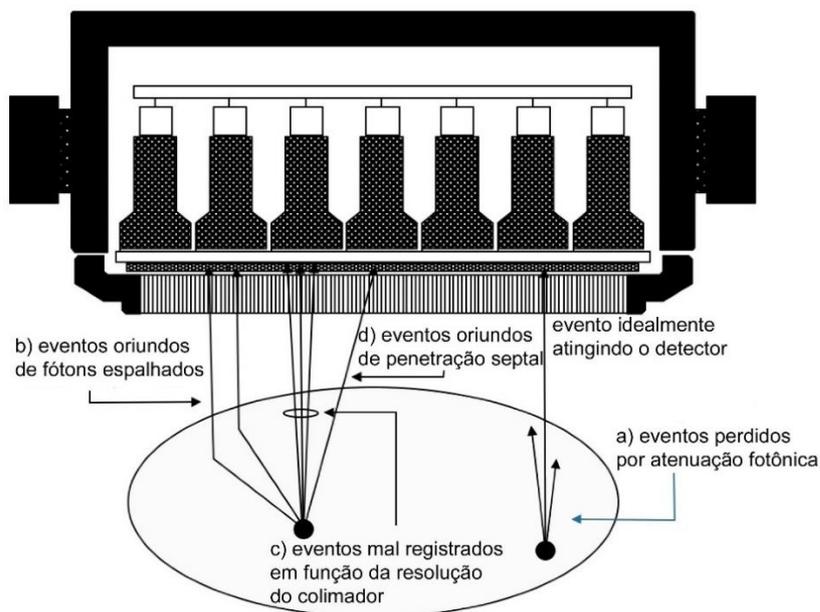


Figura 8: Descrição esquemática dos princípios de atenuação fotônica (a), espalhamento fotônico (b), eventos mal registrados em função da resolução do colimador (c) e penetração septal no colimador (d). Adaptado de Ljungberg e Gleisner (102), sob a licença CC BY 4.0 DEED

A penetração septal, é oriunda de fótons parcialmente absorvidos pelo colimador e que podem interagir com o cristal, serem contabilizados e interferir na formação da imagem. Portanto, um dos fatores que comprometem a quantificação da atividade, já em face à sua magnitude, pode acarretar artefatos na imagem (Figura 9) (102–104). Ainda que o fator de penetração septal possa ser fornecido pelos fabricantes, ou ainda encontrados na literatura, nem sempre tais fatores são diretamente relacionados às energias que se deseja aplicar. Dessa forma torna-se necessário fazer uma avaliação mais acurada de tal fator para o equipamento a ser utilizado. Pode ser empregada a metodologia proposta em NEMA NU-1 2001 (NEMA NU 1-2001: Performance Measurements of Scintillation Cameras) (105) ou superior (<http://www.nema.org/stds/nu1.cfm>) pode ser empregado

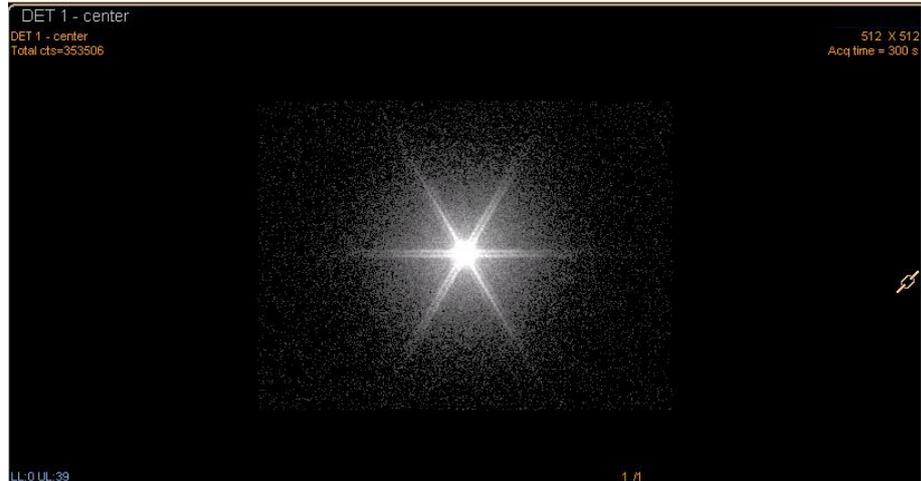


Figura 9: Imagem obtida com a utilização de uma fonte pontual de ^{131}I , demonstrando o efeito de penetração septal em colimador HEGP. Imagem gentilmente cedida pelo Dr. J. Wagner E. da Silva.

O método proposto emprega uma série de imagens obtidas de uma fonte plana de tamanho determinado (150 mm de diâmetro, com profundidade de 2 a 3 mm), a diferentes distâncias (20 ± 1 , 50 ± 1 , 100 ± 1 , 150 ± 1 , 200 ± 1 , 250 ± 1 , 300 ± 1 , 350 ± 1 e 400 ± 1 mm) a partir da face do colimador. A fonte deve ter atividade que produza uma taxa de contagem no sistema inferior a 20 kcps, utilizando-se a janela de energia adequada para o radionuclídeo sendo avaliado. Todas as correções necessárias ao funcionamento do equipamento devem estar aplicadas, deverá ser empregada a matriz de maior resolução e observado os possíveis efeitos de *flattening* ou *rollover*, em função da profundidade de bits empregada na aquisição (106). Um total de 4.000.000 de contagens deverá ser adquirido para cada uma das imagens. Posteriormente, as imagens deverão ser processadas, utilizando-se uma região de interesse (ROI) circular que corresponda a 60% do diâmetro da fonte utilizada. Obter o somatório das contagens nos respectivos ROI e corrigir a taxa de contagem de cada um dos resultados obtidos, empregando a equação 8:

$$R_i = C_i \exp\left(\frac{T_i - T_{cal}}{T_{1/2}} \ln 2\right) \times \left(\frac{\ln 2}{T_{1/2}}\right) \times \left\{1 - \exp\left(-\frac{T_{aqu,i}}{T_{1/2}} \ln 2\right)\right\}^{-1}$$

(equação 8)

com R_i é a taxa de contagem corrigida pelo decaimento na i -ésima imagem; C_i a contagem total obtida no ROI circular na i -ésima imagem; T_i a hora de início da aquisição da i -ésima imagem; $T_{aqu,i}$ a duração da aquisição da i -ésima imagem; T_{cal} a hora de calibração da atividade da fonte empregada; $T_{1/2}$ a meia-vida do radionuclídeo empregado.

Após a determinação dos R_i para todas as imagens, deverá ser feito o ajuste não linear pelo método dos mínimos quadrados, através do algoritmo de Levenberg-Marquardt, para as taxas R_i encontradas e as respectivas distâncias fonte-detector D_i , usando a função abaixo (equação 9):

$$R_i = c_0 + c_1 \exp(-c_2 D_i) \quad (\text{equação 9})$$

com c_0 , c_1 e c_2 os parâmetros obtidos pelo método de regressão não linear. Calcule a *fração de penetração septal (PF)* para o colimador à distância $D_N = 100$ mm, através da equação 10:

$$PF = \frac{c_1 \exp(-c_2 D_N)}{c_0 + c_1 \exp(-c_2 D_N)} \quad (\text{equação 10})$$

A penetração septal deve ser reportada como uma porcentagem, e um gráfico R_i versus D_i , deve ser construído em conjunto com a curva exponencial ajustada.

3.2.2 – Detector

A tecnologia que a gama câmara emprega foi originalmente concebida utilizando-se o cristal cintilador de iodeto de sódio ativado com tálio (NaI(Tl)), como meio de interação com as radiações (detector) oriundas do objeto em estudo (41), ainda que atualmente existam sistemas baseados em outros cristais ou mesmo em detectores do tipo semicondutores (42,100,104,107,108). O cristal ao ser atingido pelas radiações γ ou raios X, converte a energia transferida a ele em luz visível, num processo denominado cintilação (100,109).

A escolha pelo cristal de iodeto de sódio se deve à sua eficiência na faixa energética entre 100 e 200 keV (a mais utilizada em medicina nuclear) e a boa dispersão interna de luz, o que aumenta a sua resolução espacial e a sensibilidade. Como uma função da espessura do cristal empregado. Como desvantagens de seu uso, temos a fragilidade, sensibilidade à variação de temperatura, higroscopia, e tempo de decaimento prolongado. De forma a evitar danos ao cristal, eles são encapsulados em alumínio e apresentam uma janela de saída para a luz na face que será acoplada aos dispositivos eletrônicos de conversão do sinal luminoso em pulsos elétricos (42,100,110).

Os fótons de luz visível produzidos no processo de cintilação são então direcionados a dispositivos eletrônicos denominados tubos fotomultiplicadores (PMT), que se encontram

acoplados à saída do cristal, de forma a efetuar a conversão da luz em sinal elétrico. O sinal elétrico produzido é posteriormente processado através de um conjunto de outros dispositivos eletrônicos (pré-amplificadores, amplificadores, analisadores de altura de pulso, sistema de posicionamento dos eventos de cintilação) de forma a que possa ser produzida a imagem cintilográfica (42,100,110).

Como pode ser observado, existe uma cadeia de diferentes agentes envolvidos no processamento do sinal original (radiações emitidas pela fonte), de forma a que se possa gerar a imagem final. Essa complexa cadeia é suscetível a problemas que possam ser oriundos de cada um de seus componentes, fazendo com que seja necessário o correto ajuste do sistema (calibração) para que ele possa ser efetivamente utilizado (42,100,110). Tais correções são de vital importância para o processo de quantificação de imagem, visto que esses problemas têm implicação direta na quantidade da radiação que a gama câmara consegue perceber (contar), dentre os quais as mais importantes são: o tempo-morto e a taxa máxima de contagem e a uniformidade de resposta do detector.

3.2.2.1 – Tempo-morto e taxa máxima de contagem

A resposta do sistema detector de uma gama câmara não é perfeitamente linear com o crescimento do número de eventos de interação com as radiações, em altas taxas de interação ocorrem alguns efeitos significativos que limitam a denominada resolução temporal do sistema. Denomina-se *tempo-morto*, o tempo necessário para que dois eventos de interações sucessivas sejam registrados separadamente (55,56,100,110–112). A resolução temporal é dependente do tempo de decaimento do cristal, do tempo de resposta dos diversos componentes eletrônicos e sistemas de processamento de dados. Quando se tem um alto fluxo de fótons, pode vir a ocorrer o empilhamento de pulsos (*pileup*), causando perdas ou mal posicionamento dos fótons no espaço das imagens. O *pileup* se torna um problema não somente para o correto posicionamento espacial dos eventos nas imagens, mas também para a correta caracterização das energias envolvidas em cada um dos eventos “empilhados”. Em geral, os sistemas detectores são caracterizados em função de sua resolução temporal como: 1) não paralisáveis e 2) paralisáveis.

Sistemas não paralisáveis “ignoram eventos que ocorram durante a fase de processamento de um evento anterior, não afetando a resposta relativa ao evento em processamento. Sistemas paralisáveis, todos os eventos disparam o processo de processamento,

fazendo com que o processamento do sinal seja “empilhado”, resultando na extensão do tempo no qual o sistema leva para processar o conjunto de eventos, podendo em função da taxa de eventos acabar resultando na paralisia do sistema (56,100,109–111,113).

A gama câmara emprega diversos componentes, alguns apresentando comportamento paralisável e outros comportamento não-paralisável (114), mas em geral são considerados e modelados como sistemas paralisáveis (112,115,116), a Figura 10 apresenta o comportamento do sistema em relação a taxa de contagens esperada indicando que o tempo morto é paralisável, apresentando um valor máximo de contagem e o posterior declínio em razão da extensão do tempo-morto. A faixa operacional ideal de utilização do sistema é aquela onde as perdas não são significativas.

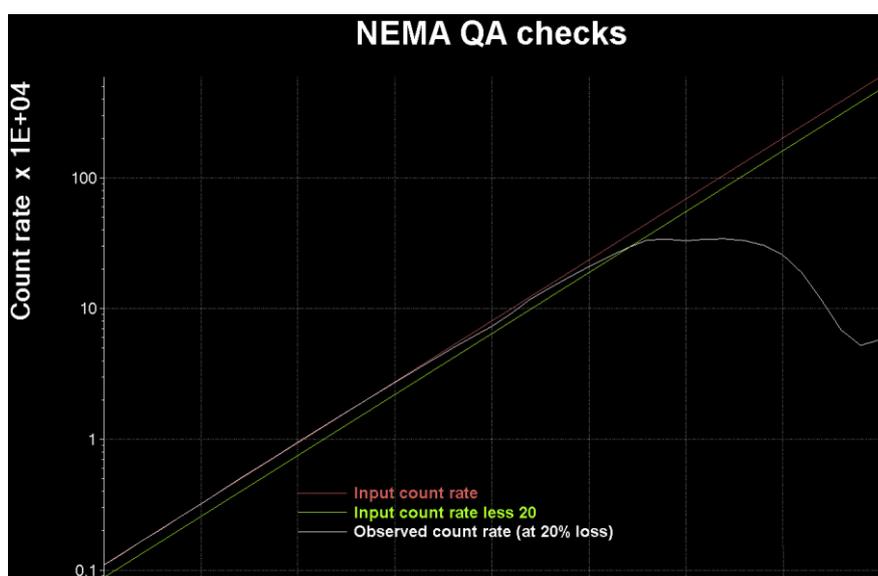


Figura 10: Avaliação da taxa máxima de conta e perdas por tempo-morto, para uma câmara de cintilação exposta a uma fonte pontual de ^{99m}Tc , demonstrando o efeito de paralisia. Imagem gentilmente cedida pelo Dr. J. Wagner E. da Silva.

Torna-se necessário embutir correções durante o processo de quantificação das imagens para a determinação da atividade, em função das possíveis perdas por tempo morto. Sobretudo quando da utilização de radionuclídeos como o ^{177}Lu , que apresentam emissões de múltiplas energias (Figura 4), onde dado que o processo de detecção dos fótons incidentes apresenta a possibilidade de “contaminar” o sinal sendo selecionado pela janela de energia escolhida, em função de eventos empilhados. A correção pode ser realizada experimentalmente, através de

um estudo do comportamento do decaimento de uma fonte, método não prático quando envolve radionuclídeos com meia-vida longa, ou ainda utilizando atenuadores (105).

O método proposto em NEMA NU 1-2001, consiste no emprego de uma fonte colimada com o uso de uma blindagem em chumbo que se encontra voltada na direção do detector sem a presença do colimador (modo intrínseco), centrada em relação ao campo de visão (FOV). São realizadas aquisições de imagens sequenciais com a adição de uma lâmina atenuadora de cobre por vez (i-ésima imagem), sempre em intervalos de tempo de aquisição iguais ou um total de 100.000 contagens por imagem (o que for maior). O último ponto de medida que deveria ser tomado (n-ésimo) é aquele onde a taxa de contagem observada cai abaixo de 4.000 cps.

Deve ainda ser obtida uma imagem da radiação de fundo (BG) antes da aquisição dos dados, sem a presença da fonte, sendo a imagem do BG obtida para um total de 100.000 contagens ou por um período de 10 min (o que for maior).

O processamento dos dados consiste inicialmente na correção do total de contagens obtidas em cada imagem (*i*) pela taxa de contagem do BG dada pela equação 11:

$$C_i = K_i - R_{BG} \times \Delta t_i$$

equação 11

onde K_i é a contagem total obtida na i-ésima imagem; $R_{BG} = C_{BG}/\Delta t_{BG}$, a taxa de contagem para o BG e Δt_i o tempo decorrido na aquisição da i-ésima imagem.

A taxa de contagem observada OCR_i e a taxa de contagem observada corrigida pelo decaimento $OCR_{i,DC}$ devem ser determinadas, para cada um dos pontos respectivamente pelas equações 12 e 13:

$$OCR_i = \frac{C_i \times \ln 2}{T_{1/2} \{1 - \exp[(-\Delta t_i) \times \ln 2 / T_{1/2}]\}}$$

equação 12

$$OCR_{i,DC} = OCR_i \exp\left\{\frac{(t_i - t_n)}{T_{1/2}}\right\}$$

Equação 13

onde t_n é o tempo extrapolado para a taxa de contagem sem perdas por tempo-morto para o tempo t_i ; Δt_i é o intervalo de tempo decorrido para a aquisição da i-ésima imagem, $T_{1/2}$ é a meia-vida do radionuclídeo utilizado.

Deve então ser realizado o ajuste dos valores de $\ln(OCR_{i,DC})$ mais baixos que 20.000 cps ou o que for indicado pelo fabricante, usando-se a equação 14 para um $R^2 \geq 0,999$:

$$\ln(OCR_{i,DC}) = a(N_n - N_i) + b$$

equação 14

com N_i e N_n o número de lâminas presentes na i -ésima imagem e na n -ésima imagem respectivamente.

A taxa de contagem de entrada então pode ser determinada usando os parâmetros a e b obtidos na etapa anterior por meio da equação 15:

$$ICR_i = \exp(a(N_n - N_i) + b) \times \exp\left\{\frac{(t_n - t_i) \times \ln 2}{T_{1/2}}\right\}$$

equação 15

A taxa de contagem observada com perda de 20% pode ser determinada a partir da interpolação linear entre os dois pontos mais próximos obtidos com a equação 16:

$$OCR_i = 0,8 \times ICR_i$$

equação 16

Salienta-se que a atenuação das lâminas de cobre deveria ser verificada uma em relação às outras e utilizadas para corrigir os N_i , valores nas medidas realizadas, de forma a que N_i se tornem “lâminas efetivas”, em vez do número real de placas. Cada placa deverá então ser cuidadosamente numerada, de forma a que se possa usar as correções obtidas. O procedimento se encontra descrito em NU 1-2001 (105) e não será aqui descrito.

3.2.2.2 – Espalhamento

Quanto a interação da radiação com a matéria, antes da radiação atingir o detector, existe a possibilidade que ela ceda parte de sua energia ao meio em que interage e sofra um desvio em sua trajetória (espalhamento). Ainda que uma grande quantidade de fótons espalhados seja barrada pelo colimador, dada às suas características geométricas (tamanho dos orifícios, comprimento e angulação do canal), existe uma possibilidade de aceite de um percentual de fótons oriundos de eventos de espalhamento. Os efeitos deletérios do espalhamento são inerentes ao próprio ato da detecção das radiações na gama câmaras, sendo ainda mais pronunciados quando altas taxas de emissão de radiação estão presentes, e baixas estatísticas de contagem igualmente estão envolvidas (caso das aquisições SPECT), devido ao curto intervalo de tempo de aquisição de dados.

O espalhamento altera o pico de energia observado pela gama câmara, o que acarreta igualmente numa distorção espacial da informação sendo registrada na imagem, o que torna necessário aplicar correções de forma a minimizar tais efeitos deletérios (27,40,49,50,81,100,117–119).

O espalhamento afeta negativamente o contraste na imagem e conseqüentemente a quantificação. A dispersão fotônica (espalhamento) é complexa, dependendo da energia do fóton, do número atômico do meio de interação, das dimensões do objeto, das taxas de emissão envolvidas e da profundidade da fonte no paciente, sendo altamente dependente da região do corpo onde o material radioativo se distribui.

Os métodos de correção do espalhamento podem envolver medições diretas e/ou modelagem computacional para estimar sua contribuição dentro da janela de energia desejada, sendo que alguns desses métodos podem ou não estar disponíveis nos equipamentos e possam ser empregados na reconstrução da correta informação. O principal método de correção de espalhamento atualmente empregado é o de tripla janela de energia (TWE) (120). Métodos mais sofisticados podem ainda ser empregados para estimar a dispersão, como o método ESSE (121).

A literatura aponta que o método TWE é eficiente para ser aplicado para a correção das imagens antes da quantificação (49,50,117,118,122). O método TWE propõem ajustar o valor de contagem em cada pixel da imagem, mediante a subtração do valor de eventos que foram contabilizados devido aos fótons espalhados e incorretamente registrados naquele pixel. Três imagens são adquiridas em ajustes energéticos justapostos, sendo um na janela principal, e os demais denominados janela inferior e janela superior, sendo cada um deles posicionados em lados opostos da janela principal.

A contagem total (C_{total}), é considerada composta pela contagem de eventos registrados na janela principal (C_{prin}) e pela contagem de eventos espalhados (C_{esp}), resultando que:

$$C_{prin} = C_{total} - C_{esp}$$

equação 17

onde C_{esp} é dado pela equação:

$$C_{esp} \cong \left(\frac{C_{inf}}{W_{inf}} + \frac{C_{sup}}{W_{sup}} \right) \cdot \frac{W_{prin}}{2}$$

equação 18

com C_{inf} a contagem de eventos dentro da janela inferior, C_{sup} a contagem de eventos dentro da janela superior, W_{prin} a largura da janela primária, W_{inf} a janela de energia inferior e W_{sup}

a janela de energia superior, todas as janelas dadas em keV (Figura 11). Comumente, W_{inf} e W_{sup} apresentam uma mesma largura (%) com relação ao fotopico.

A fração de espalhamento (SF) pode igualmente ser obtida aplicando:

$$SF(\%) = \frac{C_{esp}}{C_{esp} + C_{prin}} \cdot 100$$

equação 19

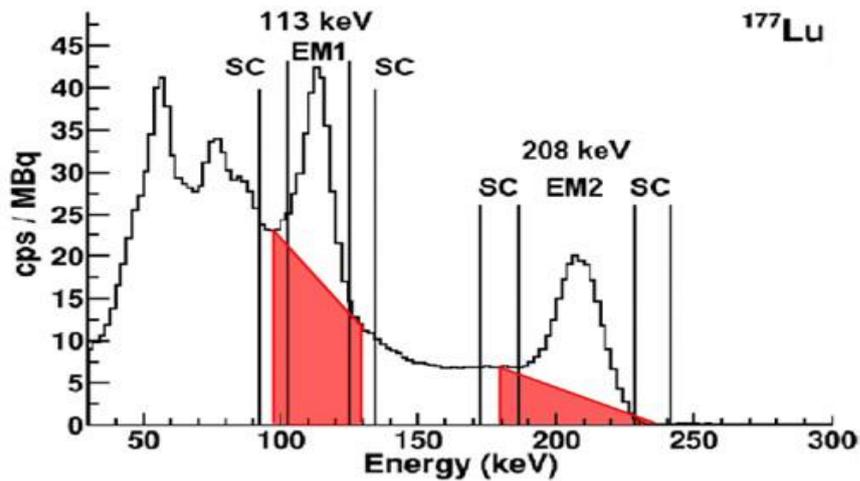


Figura 11: Espectro de emissão para um simulador preenchido com água, contendo ^{177}Lu obtido com o uso de um colimador MEGP, onde é empregado o modelo de TEW para a correção do espalhamento. Onde SC são as janelas de espalhamento e EM as janelas de energia principais. As áreas em vermelho representam as estimativas do sinal espalhado que se encontra somado ao sinal verdadeiro. Adaptado de Robinson et al (122), sob a licença CC BY 3.0 DEED

A figura 12 apresenta os efeitos da aplicação da técnica TWE, onde pode ser observado que a taxa de contagem corrigida corresponde a quase a metade daquela observada quando a correção não é aplicada. Indicando que a contaminação por fótons espalhados na janela de energia principal superestima o valor verdadeiro, tornando a correção para espalhamento mandatória quando se busca quantificar as imagens.

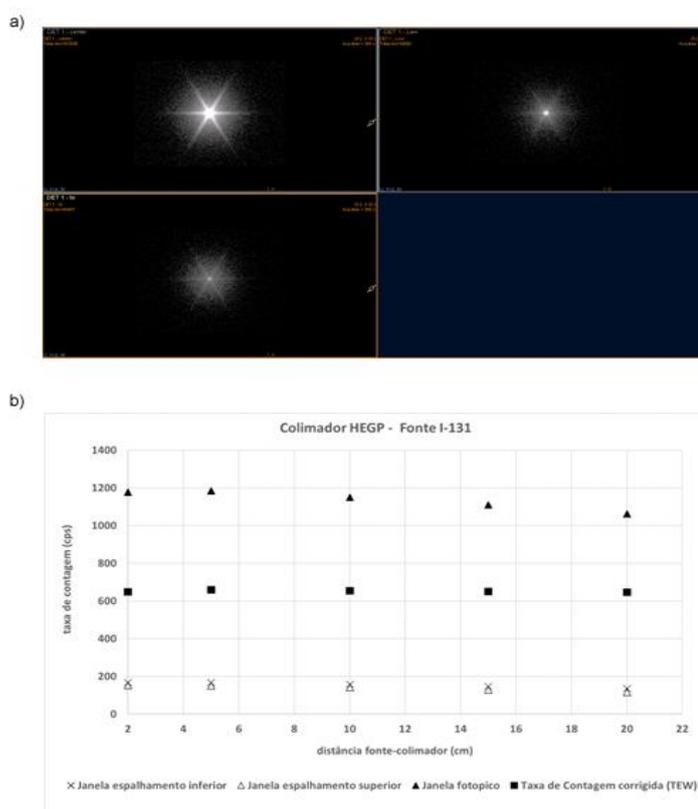


Figura 12: Aplicação do método TWE às imagens de uma fonte puntiforme de ^{131}I , obtidas com um colimador HEGP. a) os efeitos do espalhamento na janela principal (linha superior à esquerda), na janela inferior (linha superior direita) e na janela superior (linha inferior esquerda). b) taxas de contagens obtidas a partir das imagens apresentadas em (a) e as taxas corrigidas pelo método TWE, com relação à distância fonte-detector. Imagem gentilmente cedida pelo Dr. J. Wagner E. da Silva.

3.2.2.3 – Sensibilidade e Fator de Calibração da Imagem

Como apresentado anteriormente, a presença do colimador é necessária para selecionar os fótons numa dada direção preferencial, acarretando inclusive na redução de uma grande parte dos fótons espalhados, ainda que não os excluindo completamente. Para melhorar sua eficiência, os septos do colimador devem apresentar espessura adequada às energias envolvidas para agirem como barreiras aos fótons indesejados.

À medida que as espessuras septais aumentam, existe uma direta diminuição da área exposta do detector, visto ser essa finita. Resultando na diminuição no número de interações fóton-detector. Adicionalmente, como igualmente apresentado, o cristal de NaI(Tl) apresenta uma faixa ótima de operação em torno de menores energias, o que significa que para

o imageamento de radionuclídeos com emissões mais energética, esses detectores são intrinsecamente menos eficientes.

De forma a contornar esse problema, em geral os colimadores de mais alta energia (MEGP e HEGP), tendem a ter um menor número de orifícios, porém com maiores diâmetros, de forma a aumentar a área de aceitação para os eventos que chegam diretamente na direção desejada, e canais de maior comprimento de forma a prover um maior ângulo de rejeição para fótons que não viajam na direção determinada pelo canal. Entretanto, mesmo com septos mais espessos, já foi apresentado que o problema de penetração septal persiste, assim como uma boa fração de espalhamento é aceita pelo colimador, podendo contaminar as janelas de energia selecionadas, reduzindo dessa forma a relação sinal-ruído (SNR) (100).

A sensibilidade e a resolução espacial, são altamente dependentes da geometria do colimador, sendo que quando uma aumenta a outra tende a diminuir, sobretudo em colimadores de canais paralelos.

A sensibilidade do sistema, é dada pela razão do número de eventos que o sistema consegue registrar e o número de eventos emitidos pela fonte radioativa. O valor da sensibilidade é muitas vezes denominado como fator de calibração. Tomando-se por base somente as características geométricas do colimador, A sensibilidade não deveria variar com a distância entre a fonte e a face desse último. No entanto, a presença do fenômeno de penetração septal introduz uma ligeira variação na mesma. Isso ocorre devido à possibilidade de algumas contagens originarem-se de fótons que atravessam ou se espalharam nos septos do colimador (105).

A sensibilidade plana é definida como aquela inerente ao plano de detecção fornecido pelo colimador, em associação com a resposta do próprio sistema de detecção perante os eventos de interação cristal detector. A sensibilidade volumétrica, é aquela relacionada à representação tridimensional de uma fonte, obtida através do processo de reconstrução tomográfica.

Ambas as sensibilidades são importantes, sendo que a sensibilidade plana tem direta influência na sensibilidade volumétrica, dado que o processo de reconstrução se dá a partir das projeções planas que são obtidas ao redor do objeto. O processo de aquisição e reconstrução tomográfica será apresentado mais adiante.

De forma a se testar a resolução plana, pode ser empregado o procedimento definido em NEMA NU 1-2001 (105). Onde um simulador (fonte plana), similar àquele empregado no teste de penetração septal é preparado de forma a que sua atividade seja determinada da forma mais

acurada possível. Com $A_{cal} = A_{ser} - A_{res}$, A_{cal} é a atividade real da fonte, A_{res} a atividade presente no frasco ou seringa antes da transferência para o simulador e A_{res} a atividade residual que persiste no frasco ou seringa utilizados, após a transferência do seu conteúdo para o simulador. Como pode ser observado, essa determinação é altamente dependente da acurácia do medidor de atividades empregado.

Deve ser utilizada uma atividade que não produza uma taxa de contagem maior que 20 kcps, de forma a se evitar possíveis problemas oriundos de tempo-morto, assim como tomado o devido cuidado de se utilizar uma matriz de aquisição que não apresente problemas de *flattening* ou *rollover*.

O simulador então deve ser posicionado próximo ao centro do FOV, de forma a que o plano definido pelo fundo do simulador se encontre a 100 mm de distância da face do colimador sendo testado. Deve ser adquirido um total de 4.000.000 de contagens. Poderá ser utilizada a imagem de distância igual a 100 mm obtida durante o teste de penetração septal, caso haja a acurada medida da atividade da fonte.

Deve ser então obtido o total de contagens na imagem e calculada a taxa de contagem corrigida pelo decaimento como apresentado a seguir:

$$R_{i=100} = C_{i=100} \exp\left(\frac{T_{i=100} - T_{cal}}{T_{1/2}} \ln 2\right) \times \left(\frac{\ln 2}{T_{1/2}}\right) \times \left\{1 - \exp\left(-\frac{T_{aqu,i=100}}{T_{1/2}} \ln 2\right)\right\}^{-1}$$

equação 20

com $i=100$, sendo a imagem cuja distância fonte-colimador é igual a 100 mm; T_{cal} é a hora de aferição do resíduo. A sensibilidade plana deve então ser calculada como:

$$S_{TOT} = \frac{R_{i=100}}{A_{cal}} [cps/MBq]$$

equação 21

A sensibilidade volumétrica ou fator de calibração de imagem (ICF), para o sistema SPECT/TC pode ser igualmente obtida, ainda que exista um procedimento NEMA para tal fim, de forma a padronizar o procedimento de obtenção do ICF, recomenda-se utilizar o procedimento proposto por *MRTDosimetry* (75,123). Emprega-se um simulador de grande volume preenchido com uma quantidade rastreável de atividade para a obtenção das imagens SPECT/TC, que posteriormente serão corrigidas para o espalhamento, reconstruídas e processadas, de forma a se determinar o total de contagens presente num volume de interesse

(VOI), que compreenda todo o simulador, com o raio do VOI igual 130% do raio máximo do simulador e altura do VOI correspondendo a 120% do comprimento do simulador.

Calcula-se o *ICF* mediante o emprego da equação:

$$ICF = \frac{C_{VOI}}{\Delta t_{aqui} A_{sim}}$$

equação 22

onde C_{VOI} é o total de contagens no *VOI*; Δt_{aqui} é a duração da aquisição e A_{sim} a atividade presente no interior do simulador. O processo de preparação do simulador, assim como os parâmetros de aquisição e processamento recomendados não serão aqui descritos. Sendo possível obtê-los em (75,123).

3.2.2.4 – Aquisição e reconstrução de imagens SPECT

Se tratando de uma aquisição tomográfica por emissão, algumas correções específicas deverão ser aplicadas antes de se poder determinar o *ICF*. Uma rápida explicação sobre a aquisição SPECT ajudará a entender a necessidade dessas correções. Um maior aprofundamento sobre a técnica pode ser obtido na literatura (87–89,91–93). A atratividade das imagens SPECT reside na sua capacidade de representar a distribuição dos radiofármacos de forma 3D, informação que normalmente é perdida quando do emprego das imagens planares apenas. O processo de obtenção da imagem SPECT, se inicia com a obtenção de imagens planares (projeções) em intervalos de tempo e angulares definidos, aquisição em modo *step-and-shoot* ou através da rotação contínua dos detectores ao redor do objeto que se quer estudar (88,89).

Posteriormente são empregados algoritmos de reconstrução computacional sobre as projeções adquiridas, obtendo-se assim os cortes tomográficos e a representação 3D da distribuição dos radiofármacos no interior do objeto (87,91–93,124). Os métodos de reconstrução da imagem SPECT são geralmente classificados como analíticos e iterativos. Os métodos analíticos foram durante muitos anos os mais empregados, sobretudo a retroprojeção filtrada que é um método computacionalmente mais simples de ser implementado e com “baixo custo computacional”.

Contudo, os métodos analíticos apresentam a desvantagem de serem difíceis de incorporar as demandadas correções, ou ainda a modelagem da física envolvida no processo de

aquisição dos dados. Em contrapartida, em face ao maior poder computacional, atualmente disponível, os métodos iterativos apresentam a vantagem de permitir a inclusão das devidas correções ou modelos físicos, diretamente no processo de reconstrução, sendo os preferidos quando da utilização da técnica SPECT (87,91–93,125).

Na reconstrução iterativa um algoritmo matemático é ciclicamente aplicado de forma a reconstruir a imagem, a aproximando da imagem real. De uma forma geral o algoritmo apresenta fases que são representadas na Figura 13, onde parte-se de uma estimativa inicial (*initial guess*) que é projetada da mesma forma que acontece com o objeto real no equipamento. O método de projeção ou projetor, pode incorporar as diversas correções necessárias (correção de atenuação, correção da resposta detector-colimador, a física envolvida no processo de aquisição, etc.), fazendo com que os métodos iterativos sejam tão atraentes. As projeções produzidas pela etapa anterior são comparadas às projeções reais obtidas pela gama câmara, segundo uma métrica definida *a priori*. Caso o erro resultante da comparação seja menor ou igual a um dado valor estabelecido, o processo é encerrado e a imagem final se encontra produzida. Nos casos em que o erro é superior ao valor desejado, o erro é então projetado e aplicado como uma correção à imagem, e o processo se repete ciclicamente até que atinja a convergência demandada. Em geral algumas iterações são demandadas para a correta reconstrução, o que torna esses métodos computacionalmente caros (92,126).

Dois dos principais métodos de reconstrução iterativa atualmente empregados na reconstrução das imagens SPECT são o MLEM (*Maximum Likelihood Expectation Maximization*) (127) e o OSEM (*Ordered Subsets Expectation Maximization*) (128). O método MLEM apresenta um alto custo computacional, visto que todas as projeções devem ser utilizadas a cada iteração. O método OSEM foi desenvolvido de forma a acelerar o processo de reconstrução, dividindo as projeções em diferentes subgrupos ordenados, e a cada iteração um desses subconjuntos é utilizado, fazendo com que haja uma grande aceleração na convergência para a minimização do erro (126).

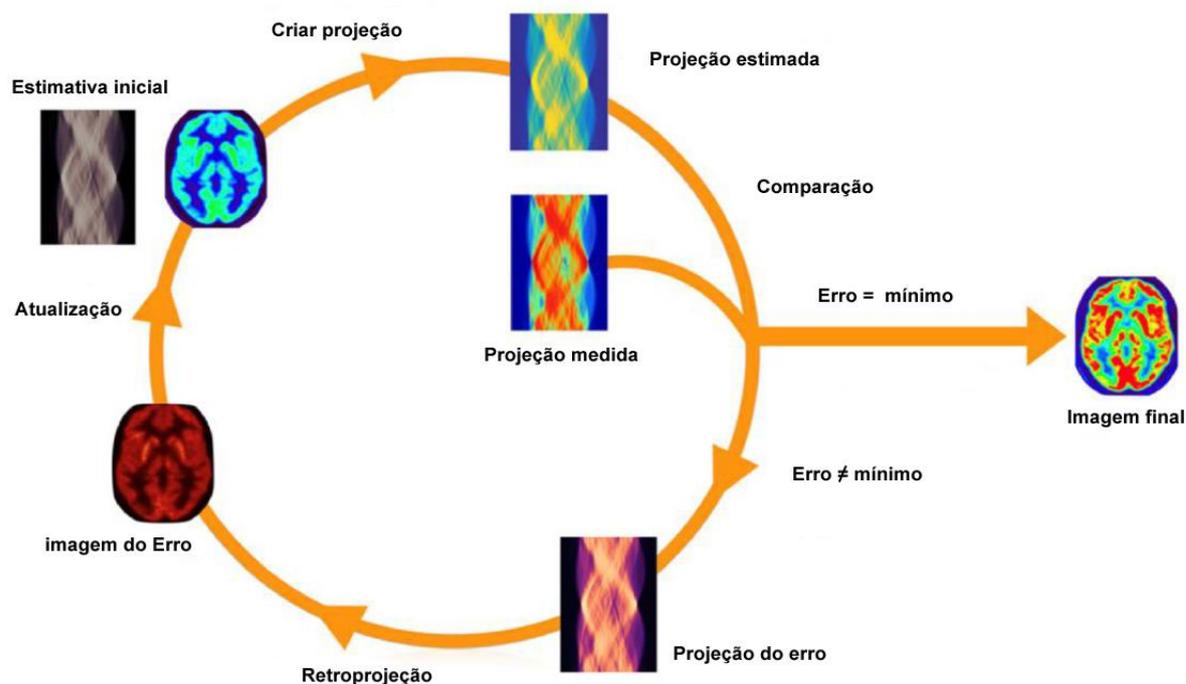


Figura 13: Representação gráfica do processo de reconstrução iterativa. Adaptado de Cal-Gonzalez et al (95), sob a licença CC BY 4.0 DEED

Ainda que altamente atrativos, os métodos iterativos não são isentos de desvantagens, além do seu alto custo computacional, as imagens produzidas podem sofrer deterioração pelo ruído, que aumenta com o número de iterações (126). Dessa forma deve ser dada especial atenção ao processo de reconstrução das imagens.

A utilização das imagens SPECT para a quantificação de parâmetros, demanda fortemente a aplicação de correções para alguns efeitos, fazendo com que a reconstrução por métodos iterativos seja praticamente uma imposição. Dentre as correções necessárias para que a técnica SPECT seja aplicada de forma mais acurada e reprodutível, podemos citar: 1) correção de espalhamento, sendo a técnica TWE uma das mais utilizadas; 2) compensação da resposta colimador-detector; 3) correção para altas taxas de contagem e tempo-morto; 4) correção de atenuação; 5) correção para efeito de volume parcial.

As questões de correção de espalhamento, e resposta colimador-detector, foram anteriormente apresentadas. Correções para efeitos de tempo-morto, têm ganhado maior interesse nos últimos anos, em função da sua interferência no processo de quantificação da atividade por imagem, sobretudo quando altas atividades estão envolvidas, como no caso da aquisição de imagens poucas horas após a administração dos radiofármacos. Os efeitos do

tempo-morto são em geral agravados, quando o sistema não dispõe de colimador adequado para lidar com emissões de maior energia, como o caso do ^{177}Lu , onde o colimador ideal para uso é o MEGP, mas só se encontra disponível o colimador LEHR ou LEAP. Fazendo com que ainda que seja possível utilizar o fotópico de menor energia para a aquisição das imagens, a penetração septal pelos fótons oriundos de energias superiores possa acarretar aumento do empilhamento de eventos na janela de menor energia utilizada, devido ao espalhamento/atenuação energética de tais fótons (112,129,130)..

Um dos principais problemas da técnica SPECT é a baixa contagem presente nas projeções adquiridas, isso decorre da necessidade de se manter o tempo de aquisição ajustado de forma a que o paciente suporte o processo. Uma das premissas básicas da técnica SPECT, é que o objeto permanece estático ao longo da aquisição das projeções, caso isso não ocorra o processo de reconstrução fica altamente prejudicado, havendo o aparecimento de artefatos de imagem (73,88,89).

3.2.2.5 – Atenuação fotônica

A atenuação fotônica ocorre devido à probabilidade de interação dos fótons que viajam através do meio que compõe o objeto, fazendo com que, caso nenhuma correção seja aplicada durante o processo de reconstrução, a distribuição espacial do radiofármaco mais próxima da superfície do objeto seria melhor definida, enquanto em maiores profundidades seria prejudicada, com a aparente diminuição dos valores de contagens nos *voxels* (131) reconstruídos, tal fenômeno pode ser visualizado na Figura 14.

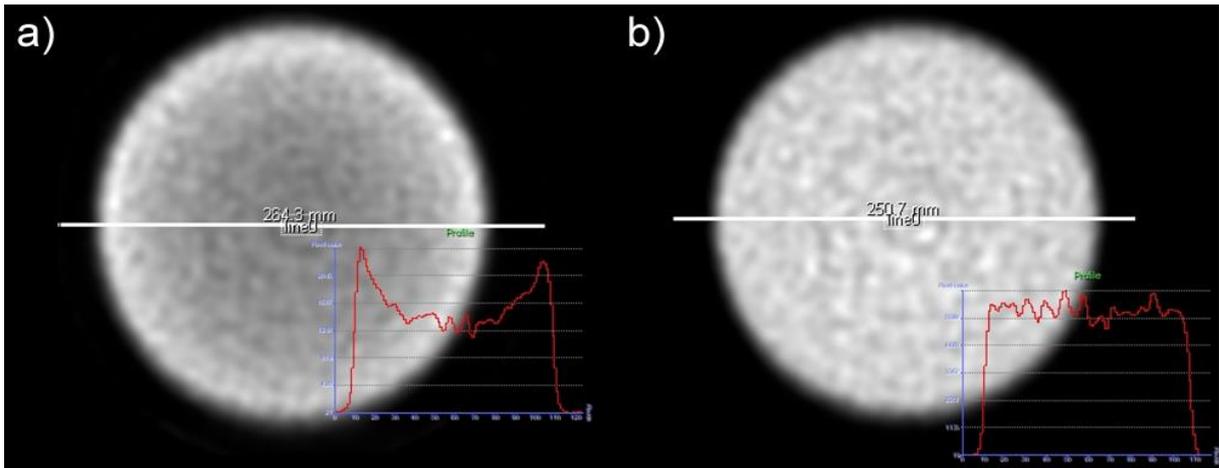


Figura 14: Imagem reconstruída de um simulador homogeneamente preenchido com solução aquosa contendo um radionuclídeo. a) imagem antes da aplicação da correção de atenuação, onde se observa uma redução do valor medido dos *voxels* ao longo do raio do objeto, em função do aumento da profundidade. b) imagem após a aplicação da correção de atenuação, indicando haver uma distribuição homogênea de valores ao longo dos *voxels*, independente da profundidade. Imagem gentilmente cedida pelo Dr. J. Wagner E. da Silva.

Corrigir esse efeito é imprescindível para realizar quantificação, levando em consideração que este efeito é uma das principais fontes de erros do processo, pois, ele pode ocasionar a subestimação da atividade presente no objeto (131).

A atenuação pode se dar pelo processo de espalhamento (Rayleigh ou Compton), pela absorção fotoelétrica ou ainda pela produção de pares, a predominância de cada efeito depende das características do meio absorvedor e energia dos fótons envolvidos (64). A magnitude da atenuação pode ser matematicamente descrita para um meio absorvedor homogêneo, através da equação:

$$N = N_0 \cdot e^{-\frac{\mu(h\nu, Z)}{\rho} \cdot \rho \cdot d}$$

equação 23

onde: N é o número de fótons contados que não foram atenuados pelo meio; N_0 é o número de fótons que foram emitidos pela fonte; ρ é a densidade do meio absorvedor; d é a profundidade no meio absorvedor; e μ é o coeficiente de atenuação linear, dependente da energia dos fótons e do número atômico do meio absorvedor.

O coeficiente de atenuação μ pode ser descrito como a probabilidade de um fóton interagir com o meio absorvedor por unidade de comprimento que esse percorre. A variação da

intensidade de um feixe de fótons atravessando o meio um absorvedor de espessura x é descrita como:

$$\frac{dI(x)}{dx} = -\mu I(x)$$

equação 24

considerando apenas o efeito fotoelétrico, o espalhamento Compton e a produção de pares, tem-se $\mu = \sigma + \kappa + \tau$, com σ o coeficiente de atenuação linear Compton, κ o coeficiente de atenuação devido ao efeito fotoelétrico; e τ é o coeficiente de atenuação devido à formação de pares.

A correção de atenuação na técnica SPECT tem sido alvo de diversos estudos ao longo dos anos, uma boa revisão desses métodos pode ser obtida em Zaidi e Hasegawa (132)

Dada a heterogeneidade do corpo humano, métodos de correção de atenuação baseados em modelos simplificados nem sempre são suficientes, sendo necessária a obtenção um mapa de atenuação. O uso de equipamentos híbridos como o SPECT/TC permite uma melhor caracterização da densidade dos tecidos através das imagens de tomografia computadorizada (TC) por transmissão de raios X, fornecendo um mapa detalhado dos coeficientes de atenuação linear para cada *voxel* presente na imagem.

O uso de tais mapas de correção de atenuação permitem uma melhor estimativa e correção dos efeitos de atenuação dos fótons em cada região do corpo, resultando em uma representação mais acurada da distribuição de radiofármacos nos diferentes órgãos e tecidos. Entretanto, o valor de μ é dependente da energia do fóton. O espectro de emissão típico de um equipamento de TC apresenta uma energia efetiva entre 50 e 80 keV, sendo, portanto, um feixe polienergético. Torna-se necessário um escalonamento para a energia do radionuclídeo que está sendo utilizado na aquisição SPECT, mediante a correlação entre as energias presentes na aquisição SPECT, o número de CT, que é dado em unidades HU, e o μ de cada material (132,133). É importante salientar que o processo de quantificação da imagem é altamente dependente da técnica de correção aplicada, deve ser dada especial atenção à verificação de seu impacto nos resultados obtidos(134–136).

3.2.2.6 – Resolução Espacial e Efeito de Volume Parcial

Os sistemas de aquisição das imagens SPECT em geral possuem uma reduzida resolução espacial, quando comparados a outras modalidades de aquisição de imagem. Uma forma de se modelar a resolução espacial de um sistema, consiste em se obter a função de espalhamento pontual (PSF). A obtenção da PSF pode ser realizada através da aquisição de imagem de uma fonte puntiforme, que pode ser matematicamente modelada como uma função gaussiana. Outro aspecto complicado na aquisição das imagens SPECT, advém do fato que a amostragem espacial ao redor do objeto é discreta, dado serem obtidas projeções planares de um objeto que por natureza é tridimensionalmente contínuo.

Existe então um efeito de perda de sinal e distorção nas bordas dos objetos reconstruídos, conhecido como efeito de volume parcial (PVE) que é mais crítico em objetos de pequena dimensão (Figura 15).

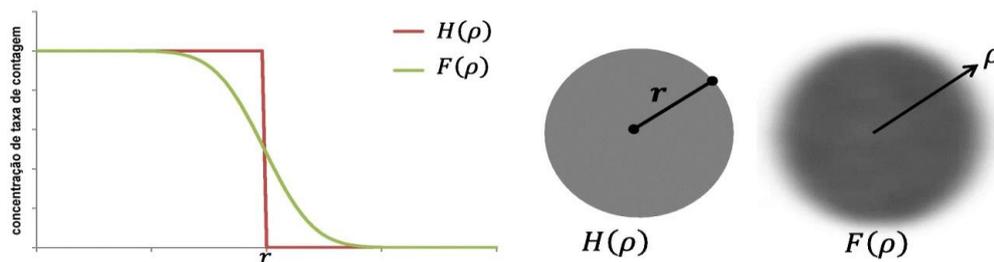


Figura 15: Perda de sinal (esquerda) e definição de bordas do objeto (direita). Verifica-se a piora com o aumento da distância do centro do objeto. Adaptado de Gear et al. (57), sob a licença CC BY 4.0 DEED

O PVE afeta diretamente a quantificação da imagem, sendo necessária sua correção (49,57), como pode ser visto na Figura 16.

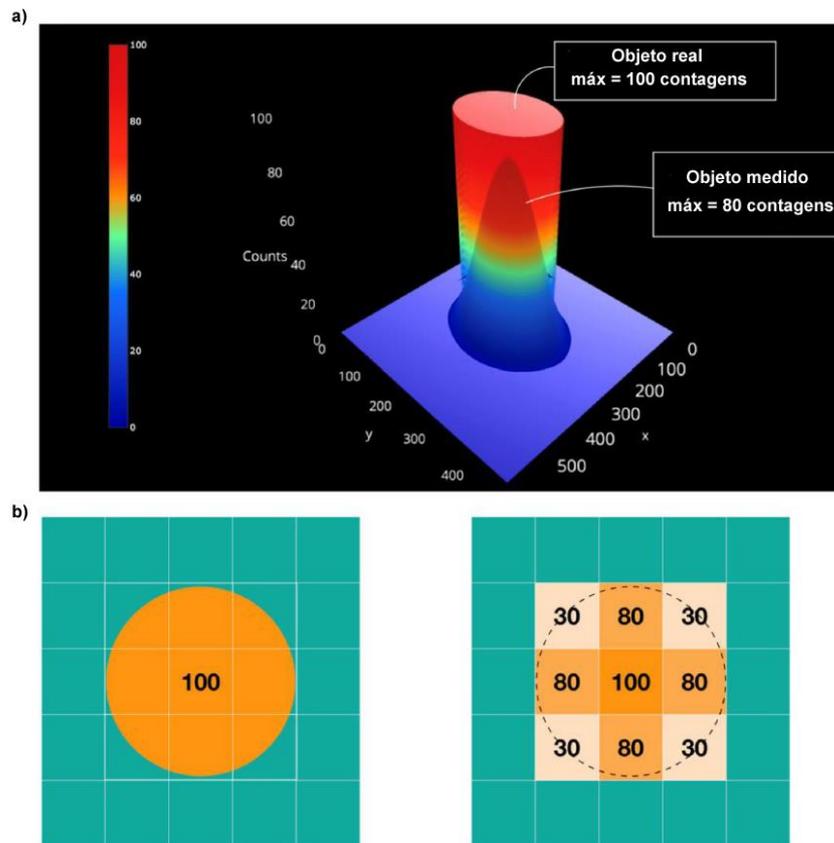


Figura 16: PVE e sua implicação na quantificação por imagem. a) O valor real é perdido durante o processo de imageamento. b) Efeito da amostragem discreta sobre um objeto contínuo. Adaptado de Cal-Gonzalez et al (95), sob a licença CC BY 4.0 DEED

A metodologia normalmente empregada para a correção do PVE, consiste na aquisição de imagens tomográficas de fontes com geometrias simplificadas (esferas ou cilindros) em meio absorvedor de forma a se determinar o coeficiente de recuperação (RC) da informação em função do tamanho das fontes (54,75,123,137). A escolha por tais geometrias se explica pela facilidade de mensuração da quantidade de informação perdida por PVE.

O processo de obtenção do RC consiste em adquirir imagens de um simulador contendo fontes com geometrias definidas e concentração de atividades cuidadosamente aferidas (Figura 17). Correções para espalhamento, atenuação, taxa de contagem, resposta colimador-detector, entre outras deverão ser aplicadas as imagens antes da reconstrução, ou embutidas no algoritmo de reconstrução. Após a reconstrução tomográfica, os valores correspondentes aos VOI, de cada uma das fontes, devem ser obtidos. O RC para cada uma das fontes deve então ser calculado:

$$RC(V_i) = \frac{A_{SPECT-CT}(V_i)}{A_{cal}(V_i)}$$

equação 25

onde: $A_{SPECT-CT}$ é estimado a partir da contagem obtida em cada VOI aplicando-se o ICF obtido para a gama câmara (equação 22).

Os fatores de recuperação obtidos para cada volume, devem então ser ajustados a um modelo de dois parâmetros (α e β), usando-se o método de regressão linear ponderado, com o algoritmo de Levenberg–Marquardt (138,139). O modelo a ser ajustado é dado por:

$$RC(V) = \frac{1}{1 + \left(\frac{\alpha}{V}\right)^\beta}$$

equação 26

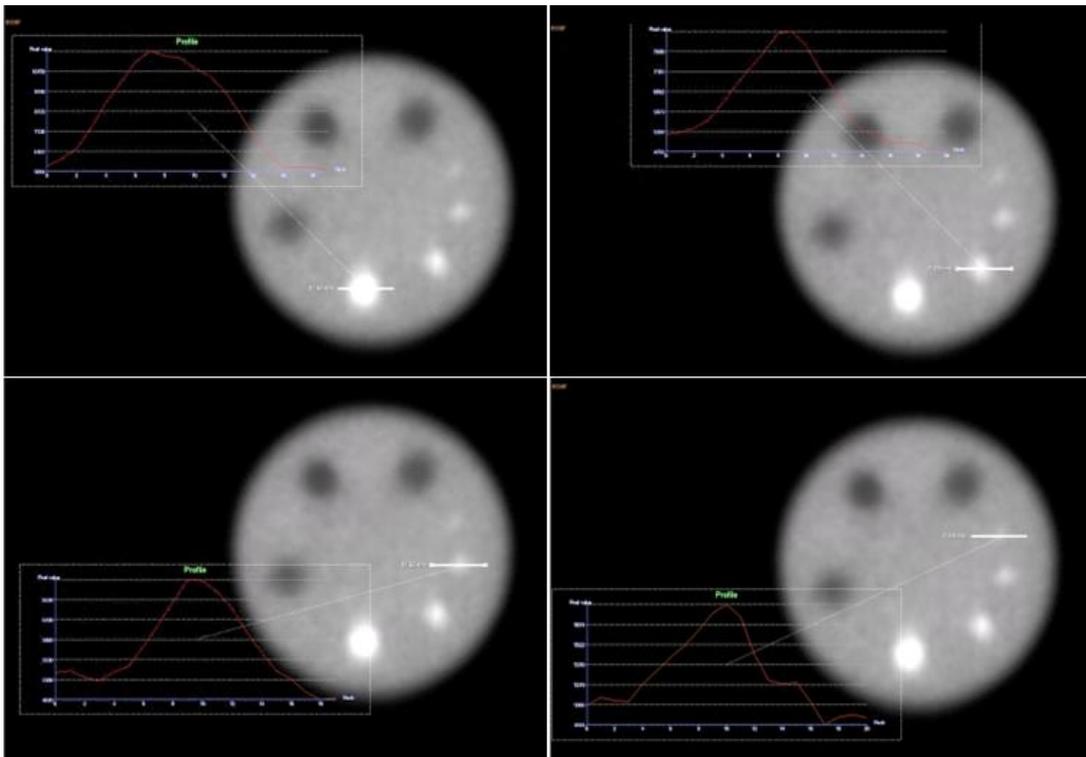


Figura 17: Imagens adquiridas com um simulador ESSER, demonstrando o PVE na quantificação do sinal. Verifica-se que com a diminuição das dimensões da fonte existe uma progressiva diminuição e distorção do sinal obtido de cada uma delas. Imagem gentilmente cedida pelo Dr. J. Wagner E. da Silva.

3.2.2.7 – Segmentação da imagem para fins de quantificação

O processo de extração de informações de regiões específicas de uma dada imagem, é denominado segmentação de imagem. As regiões de interesse (ROI) são comumente empregadas para a obtenção de informações estatísticas de uma determinada parte da imagem. Ao nível 3D, o mesmo conceito se aplica ao VOI (57,140–143).

A segmentação em imagens de SPECT é mais complexa em comparação com outras modalidades de imagem, dada sua menor resolução espacial e maior quantidade de ruído. Quando a segmentação é realizada pelo operador existe a possibilidade de ser introduzido um erro sistemático no processo (*bias*), sobretudo em função da pouca experiência ou habilidade do mesmo em reproduzir tal segmentação em diferentes instantes de tempo. Para a dosimetria interna, o EANM (57) sugere o uso de imagens oriundas de modalidades onde a definição espacial das estruturas seja superior para a criação do VOI, com a sua posterior utilização para a extração dos dados das imagens SPECT. Essa aproximação ainda que adequada, apresenta uma desvantagem, que é a necessidade de correção das imagens de ambas as modalidades.

Com a introdução de sistemas híbridos como o SPECT/TC, o uso conjugado das imagens de maior definição fornecidas pela TC, com as imagens SPECT se tornou mais importante, principalmente em oncologia. (144). Contudo, deve ser dada atenção ao fato que, mesmo com a utilização do SPECT/CT, ainda podem persistir problemas em tal correção das imagens. Uma vez que a aquisição do SPECT pode se estender em até 30 minutos, e a aquisição das imagens TC se dá em poucos segundos ou no máximo 1 minuto, tem-se a possibilidade de desalinhamento das estruturas do corpo, em função de movimentos involuntários do paciente (respiração), ou ainda voluntários, uma vez que o processo de aquisição SPECT, pode causar desconforto no paciente, nos casos onde o processo se estende por longo tempo. Uma inspeção cuidadosa das imagens deve ser realizada, e aplicadas correções de registro nos casos demandados.

3.2.2.8 – Padronização da quantificação absoluta por imagem em medicina nuclear

Grandes esforços têm sido dispendidos por organismos internacionais, na tentativa de padronizar a quantificação absoluta da atividade (21,35,40,49–51,57,74,81). Recentemente, os resultados de alguns desses esforços têm sido reportados na literatura (54,137), incluindo estudos multicêntricos (75,145). Tais estudos têm permitido uma melhor definição dos métodos para a quantificação, assim como as avaliações das incertezas inerentes ao processo (57,58).

Como resultado desses esforços, foi apresentado um protocolo de comissionamento para câmaras de cintilação SPECT/CT e PET/CT destinados à quantificação de imagens para fins de dosimetria interna (*MRTDosimetry*) (75,123).

Nesse protocolo, estão definidos os passos a serem seguidos para a caracterização e calibração mínima de uma câmara de cintilação para fins de quantificação. Vários passos foram anteriormente apresentados (seções anteriores), restando aqui executar a determinação da atividade:

$$A_{SPECT-CT \text{ corrigida}} = \frac{A_{SPECT}}{RC(V_{\text{órgão}})} = \frac{C}{T \times ICF \times RC(V_{\text{órgão}})}$$

equação 27

onde: C o total de contagens no VOI da imagem reconstruída, $RC(V_{\text{órgão}})$ o coeficiente de recuperação para o volume do órgão (equação 2), ICF o fator de calibração de imagem (equação 22)

O protocolo de comissionamento ainda fornece um modelo de cálculo das incertezas associadas à quantificação da atividade:

$$u\left(\frac{A_{SPECT}}{A_{cal}}\right) = \frac{A_{SPECT}}{A_{cal}} \sqrt{\left(\frac{u(C)}{C}\right)^2 + \left(\frac{u(T)}{T}\right)^2 + \left(\frac{u(ICF)}{ICF}\right)^2 + \left(\frac{u(RC)}{RC}\right)^2 + \left(\frac{u(A_{cal})}{A_{cal}}\right)^2}$$

equação 28

onde $u(RC) = \sqrt{\left(\frac{\partial R}{\partial \alpha}\right)^2 u(\alpha)^2 + \left(\frac{\partial R}{\partial \beta}\right)^2 u(\beta)^2 + \left(\frac{\partial R}{\partial V}\right)^2 u(V)^2}$ e α, β os coeficientes de ajuste (equação 26), V o volume do órgão e T o tempo total de aquisição das projeções SPECT.

4 – MATERIAL E MÉTODOS

Todos os equipamentos envolvidos no estudo foram submetidos aos testes de controle de qualidade e calibrações necessárias a fim de garantir que estivessem operando com a qualidade exigida pelos órgãos regulatórios (Comissão Nacional de Energia Nuclear - CNEN e Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA).

A metodologia empregada nesse trabalho seguiu as diretrizes estabelecidas pelo protocolo *MRTDosimetry* e avaliações adicionais, visando uma melhor caracterização do sistema SPECT/CT.

4.1 – Validação do medidor de atividade

Em função da necessidade de preparação das fontes empregadas nos processos de caracterização e calibração da gama câmara, torna-se necessário definir com precisão a atividade a ser empregada nos experimentos envolvidos. Dessa forma, foi realizada a intercomparação entre o medidor de atividade (modelo: Capintec CRC-25R, Capintec, New Jersey, EUA) do serviço de medicina nuclear (SMN) com o medidor de padrão secundário do Laboratório Nacional de Metrologia das Radiações Ionizantes do Instituto de Radioproteção e Dosimetria da Comissão Nacional de Energia Nuclear (LNMRI/IRD-CNEN).

Foi preparada uma fonte com atividade 37,00 MBq em um frasco de vidro padrão do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN-CNEN), com o volume de 2,00 ml em solução aquosa salina (0,9% NaCl) de octreotato tetraxetana (^{177}Lu). Foram realizadas 10 mensurações no medidor de atividade do SMN e posteriormente, a fonte foi enviada ao LNMRI/IRD-CNEN. Cada um dos valores obtidos foi ajustado para levar em conta a radiação de fundo (BG) e o tempo de decaimento em relação ao tempo de referência 22/08/2023 às 15:14:00 (tempo do laboratório de referência).

O fator de calibração da atividade (FCA) foi determinado através da razão entre as médias de dez medidas realizada no SMN e no LNMRI/IRD-CNEN (referência), de acordo com a metodologia indicada pelo *National Physical Laboratory* (NPL) (146):

$$FCA = \frac{A_{\text{média SMN}}}{A_{\text{média Referência}}}$$

Foi obtida a estatística descritiva de 5 número (mínimo, primeiro quartil, mediana, terceiro quartil e máximo), para ambos os medidores de atividade. Os dados foram representados na forma de um gráfico de barras para média com intervalo de confiança de 95%.

4.2 - Caracterização da gama câmara

Em face à necessidade de se caracterizar o equipamento destinado à aquisição de imagens Philips Brightview XCT (Philips Medical Systems, Cleveland, OH) com o radionuclídeo ^{177}Lu , foi necessário determinar a sua conformidade operacional com relação às especificações do fabricante (detalhes sobre as especificações técnicas do equipamento se encontra na Tabela 7 no anexo), através dos processos de calibração, definidos pelo fabricante e pelo conjunto de testes preconizados em NEMA NU 1-2001 (105).

Entre esses, foi dada especial atenção à uniformidade intrínseca utilizando-se o radionuclídeo ^{177}Lu , utilizando uma fonte puntiforme com atividade igual a 75,85 MBq, adequada para obtenção de uma taxa de contagem de aproximadamente 20 kcps, conforme as recomendações do NEMA. As imagens foram adquiridas tanto com ambos os picos de energia quanto exclusivamente no pico de maior energia, seguindo o protocolo detalhado na tabela 1.

Tabela 1: Protocolo de aquisição do teste de uniformidade.

Matriz	512X512
Número de contagem	50×10^6
Nível de saturação	32,767
Comportamento da saturação	STOP
Janela de fotopico 1 (PW) [keV]	$113 \pm 10\%$
Janela de fotopico 2 (PW) [keV]	$206 \pm 10\%$

As imagens obtidas foram processadas de forma a se obter os valores de uniformidade integral e diferencial para o campo de visão útil (UFOV), e para o campo de visão central

(CFOV). Os resultados obtidos foram comparados com as especificações do fabricante para radionuclídeo ^{99m}Tc , uma vez que as especificações para ^{177}Lu não se encontram disponíveis.

4.2.1 - Sensibilidade e penetração septal

De forma a se determinar o fator de penetração septal do colimador e a sensibilidade plana do sistema, a gama câmara foi equipada com o par de colimadores MEGP, e utilizado um simulador plano (placa de petri de plástico com 15,0 cm de diâmetro), preenchido com uma solução aquosa contendo 523,0 MBq de ^{177}Lu , uniformemente distribuída de modo que todo o fundo fosse preenchido a uma altura inferior 1,0 mm, evitando os efeitos de atenuação fotônica.

Foi empregado o método proposto em NEMA (105), que foi anteriormente apresentado. Objetivando avaliar a reprodutibilidade da sensibilidade plana ao longo do tempo e à diferentes taxas de contagem, foram realizadas aquisições de imagem do simulador durante 19 dias. Ao passo que, para a penetração septal foram realizadas três aquisições a cada 7 dias, totalizando aproximadamente três meias-vidas da fonte radioativa. Os parâmetros de aquisição das imagens são apresentados na tabela 2.

Tabela 2: Protocolo de aquisição do teste de sensibilidade plana e penetração septal.

Mapa de correção	Uniformidade Lu-177
Colimador	MEGP
Matriz	512X512
Número de contagem	4000000
Nível de saturação	32,767
Comportamento da saturação	STOP
Janela de energia 1	111 ± 10%
Janela de energia 2	206 ± 10%

Foi obtida a estatística descritiva de 5 número (mínimo, primeiro quartil, mediana, terceiro quartil e máximo), com a posterior aplicação do teste t de amostras independentes, ao

nível de confiança 95%, de forma a se determinar se existiam diferenças significativas entre as médias dos dois detectores. Os valores sensibilidade plana foram expressos no formato de box-wiskers (Tukey). Os resultados da penetração septal foram apresentados na forma de um gráfico de espalhamento com barra para a média com intervalo de confiança de 95%.

4.2.2 - Taxa máxima de contagem

A avaliação do desempenho intrínseco da gama câmara com relação a diferentes taxas de contagem foi realizada segundo o método proposto em NEMA (105), utilizando uma fonte cilíndrica homogênea contendo solução aquosa de ^{177}Lu com atividade igual a 1.568,8 MBq. Foram adquiridas quarenta imagens estáticas sequenciais, seguindo o protocolo apresentado na tabela 3.

Tabela 3: Protocolo de aquisição do teste de desempenho intrínseco da taxa de contagem.

Mapa de correção	Uniformidade Lu-177
Zoom	1
Matriz	512X512
Tempo de aquisição	10 s
Nível de saturação	32,767
Comportamento da saturação	STOP
Janela de energia	201 ± 10%

Posteriormente, as taxas máximas de contagem observada, a de entrada e a observada com perda de 20% foram determinadas, e expressas de forma gráfica conforme definido no documento NEMA (105), pelo sistema de processamento do equipamento.

4.3 – Determinação do fator de calibração da imagem

Para determinar o fator de calibração de imagem para a gama câmara (ICF), foi empregado o tanque (material: PMMA, $\varnothing_{\text{interno}} \approx 209$ mm, altura_{interna} ≈ 186 mm, volume_{interno} $\approx 6,30$ L) de um simulador cilíndrico (Data Spectrum Corp., Hillsborough, NC), preenchido com uma solução aquosa homogênea de ^{177}Lu , com atividade igual a 1.107,632 MBq.

Três imagens simultâneas foram adquiridas com a gama câmara, sendo a primeira obtida utilizando uma janela de energia centralizada em torno do fotopico principal (PW) e duas outras imagens obtidas em janelas de energia posicionadas adjacentes (LSW e USW) à janela principal, para a estimativa do espalhamento através do método TWE. Foram adquiridas, ainda, imagens de TC destinadas à realização de correção de atenuação.

Os parâmetros de aquisição são apresentados na tabela 4. As aquisições foram realizadas em diferentes intervalos de tempo, totalizando 8 aquisições a cada dois dias, tendo por objetivo verificar a estabilidade do FC em diferentes taxas de contagem.

Tabela 4: Parâmetros de aquisição SPECT/TC para a obtenção do fator de calibração de imagem

Colimador	MEGP
Matriz	128X128
Zoom	1,0
N^a de janelas energéticas	3
Janela de fotopico (PW) [keV]	206 \pm 10%
Janela de dispersão inferior (LSW) [keV]	179,21 \pm 3%
Janela de dispersão superior (USW) [keV]	232,79 \pm 3%
Flood de uniformidade	Mapa de correção Lu-177
Contorno SPECT	Não Circular
N^a de projeções	120 (60 por detector)
Tempo por projeção	60 s
Modo de aquisição	<i>Step-and-shoot</i>
CT	Protocolo Padrão (120 kV; 30 mAs)

As imagens foram reconstruídas aplicando o método OSEM com correção de atenuação pelo mapa da TC e o método de Chang, mediante a variação do número de iterações (5, 25, 50) com 2 *subsets* e tipos de correção de espalhamento: 1) Sem correção; 2) TWE; 3) ESSE. Este procedimento teve por objetivo avaliar o comportamento do sistema em diferentes configurações experimentais.

Foi realizada a determinação do total de contagens adquiridas utilizando um VOI cilíndrico que abrangia integralmente o volume do simulador, dividido pelo tempo total de aquisição e pela atividade presente no simulador, de forma a se determinar o ICF (equação 22).

Foi obtida a estatística descritiva de 5 número (mínimo, primeiro quartil, mediana, terceiro quartil e máximo) para todos os grupos analisados, realizado o teste de normalidade de D'Angostino & Pearson, e uma ANOVA ao nível de confiança 95% para comparar os diferentes grupos, com um teste *post-hoc* de comparações múltiplas de Tukey. Os dados foram apresentados no formato de gráfico do tipo box-and-wiskers (min-para-máx)

4.4 – Determinação do coeficiente de recuperação

Para avaliar dos efeitos de volume parcial para diferentes parâmetros de aquisição e processamento e a determinação RC, foram obtidas e reconstruídas imagens SPECT utilizando-se os simuladores NEMA IEC 2001 (Data Spectrum Corp., Hillsborough, NC) e ESSER (Data Spectrum Corp., Hillsborough, NC).

O simulador NEMA IEC 2001 teve o inserto de pulmão removido e o tanque preenchido com água destilada (contêiner frio). As seis esferas de diferentes volumes (Tab. 5) foram preenchidas com uma solução aquosa homogênea de ^{177}Lu , com atividade igual a 103,45 MBq (contêineres quentes).

O simulador ESSER teve os seus cilindros ociosos preenchidos com uma solução aquosa homogênea de ^{177}Lu , com atividade igual a 576,83 MBq. O tanque do simulador foi preenchido apenas com água destilada.

Tabela 5: Volume e diâmetro dos insertos dos simuladores ESSER e IEC utilizados para determinar o RC.

Simulador ESSER			Simulador IEC		
cilindro	diâmetro (mm)	volume (mL)	esfera	diâmetro (mm)	volume (mL)
1	8	2	1	10	0,52
2	12	5,2	2	13	1,15
3	16	8,4	3	17	2,57
4	25	20	4	22	5,58
5	25	20	5	28	11,49
6	25	20	6	37	26,52
Tanque		6.300			9.710

As imagens foram adquiridas utilizando o mesmo protocolo empregado na obtenção do fator de calibração da imagem (Tabela 4), em diferentes intervalos de tempo (3 aquisições para cada simulador), assim como o simulador de uniformidade tomográfica. Posteriormente, as imagens foram reconstruídas pelo método OSEM, aplicando a correção de atenuação pelas imagens de TC, utilizando 25 iterações e 2 *subsets*, variando o tipo de correção de espalhamento: 1) Sem correção; 2) TWE; 3) ESSE.

A segmentação das VOI foi realizada manualmente na estação de processamento, e o coeficiente de recuperação (*RC*) para o volume V_i de cada esfera (simulador NEMA IEC 2001) e de cada cilindro (simulador ESSER) determinado usando a equação 25.

4.5 – Construção do Simulador Antropomórfico para a Validação do Processo de Quantificação da Atividade

Um modelo antropomórfico de dois órgãos (baço e rim) foi obtido a partir do repositório do projeto *MRTDosimetry* (<https://osf.io/am9vz/>, obtido em 17/04/2023) em formato STL. Nesse modelo, o rim é dividido em compartimentos individuais, correspondentes ao córtex e à medula renal.

O modelo foi impresso em filamento ácido polilático (PLA) na cor branca, utilizando duas impressoras 3D, uma RAISE3D Pro2 Plus (Raise 3D Technologies, Inc, CA, USA) e uma Creality K1 Speedy (Shenzhen Creality 3D Technology Co., Ltd., Shenzhen, CN). As configurações de impressão foram ajustadas para otimizar o preenchimento, com resolução de

0,2 mm, e a porcentagem de suportes de impressão foi adaptada conforme a complexidade de cada peça, facilitando sua remoção.

As peças impressas foram preparadas mediante lixamento e polimento, com lixas de diferentes gramaturas, em função da necessidade. A impermeabilização foi realizada com Nauticola adesivo epóxi (Nauticola Industria e Comercio LTDA- ME/MEE, ES, BR), com auxílio de um pincel. Aplicou-se uma camada de resina na parte externa das peças e duas camadas nas partes internas das peças. Entre as aplicações de cada camada de resina, aguardou-se o processo de cura por 24 horas, conforme recomendado pelo fabricante da resina.

A junção das peças componentes dos órgãos foi realizada com o emprego do adesivo instantâneo Tekbond 793 (Saint-Gobain do Brasil Produtos Industriais e para Construção LTDA – SP, BR). Foi adicionada uma camada extra de resina epóxi nos pontos de junção das peças, aguardando 24 horas para o processo de cura.

No repositório do modelo, não são fornecidos detalhes específicos sobre o processo de montagem. Verificou-se a necessidade de adaptações no simulador para a sua correta montagem, de forma a permitir o seu correto uso. Uma vez que os modelos não contemplavam as roscas para os bocais de preenchimento das câmaras internas do simulador, foi necessário fazê-las, utilizando ferramenta (macho manual) adequada para tal fim. Foram utilizados machos para o padrão de parafuso M4 e M5 (ABNT NBR ISO 5967:2010), e utilizados parafusos de *nylon* obtidos no mercado em conjunto com anéis de borracha (*o'ring*) para prevenir vazamentos.

Foi realizado um teste de vazamento no corpo do simulador, utilizando-se água destilada ao qual foi adicionado corante (azul de metileno) para facilitar a visualização.

Durante o processo de montagem do simulador, mesmo que nos arquivos de modelagem 3D fossem indicados pontos de encaixe, as estruturas não permaneciam unidas. Como solução para o problema, foram adicionadas conexões (*tophat*, fornecidos com o modelo 3D) nos pontos de junção do corpo do simulador e dos respectivos suportes de sustentação, onde foram feitas roscas no padrão M6. Tal adaptação forneceu maior rigidez estrutural ao sistema de suportes de sustentação do simulador, dado que toda a estrutura foi mantida unida por parafusos e não apenas por encaixes de pressão.

A escolha ideal para todos os materiais envolvidos na confecção do simulador e dos respectivos suportes, seria um material não metálico, de forma a não haver o risco de espalhamento da radiação. Contudo, dado que todos os parafusos necessários não são

facilmente encontrados no mercado local, foram utilizados alguns parafusos metálicos nas junções das bases de sustentação do conjunto de suportes do corpo do simulador.

Foi realizada uma imagem TC do conjunto completamente montado, e verificou-se que não houve espalhamento nas áreas próximas ao corpo do simulador. Entretanto, tais parafusos deverão ser futuramente trocados por parafusos em material não metálico.

4.6 – Validação dos Fatores de Correção para a Quantificação da Atividade por Imagem

O processo de validação dos fatores de correção empregados para a quantificação absoluta por imagem foi realizado com o uso do simulador antropomórfico. As imagens foram adquiridas e reconstruídas empregando os mesmos parâmetros usados na determinação do coeficiente de recuperação.

Posteriormente, foram manualmente obtidos os VOI dos órgãos na imagem na estação de processamento e determinada a atividade de cada órgão, empregando a equação 27.

4.7 – Processamento das imagens e análise estatística

Todas as imagens foram processadas no sistema Intellispace Portal 7.0.3 versão 7.0.3.20090 (Philips Medical Systems, NL) e, os dados foram analisados utilizando-se o GraphPad Prism versão 10.2.0 (392) para Windows (GraphPad Software, Boston, Massachusetts USA, www.graphpad.com).

5 - RESULTADOS E DISCUSSÕES

De forma a manter a apresentação dos resultados de forma compacta, privilegiou-se a apresentação deles em formato gráfico.

5.1 – Validação do medidor de atividade

O Gráfico 1 apresenta os valores médios e seus respectivos desvios padrão obtidos no equipamento do SMN e do laboratório de referência.

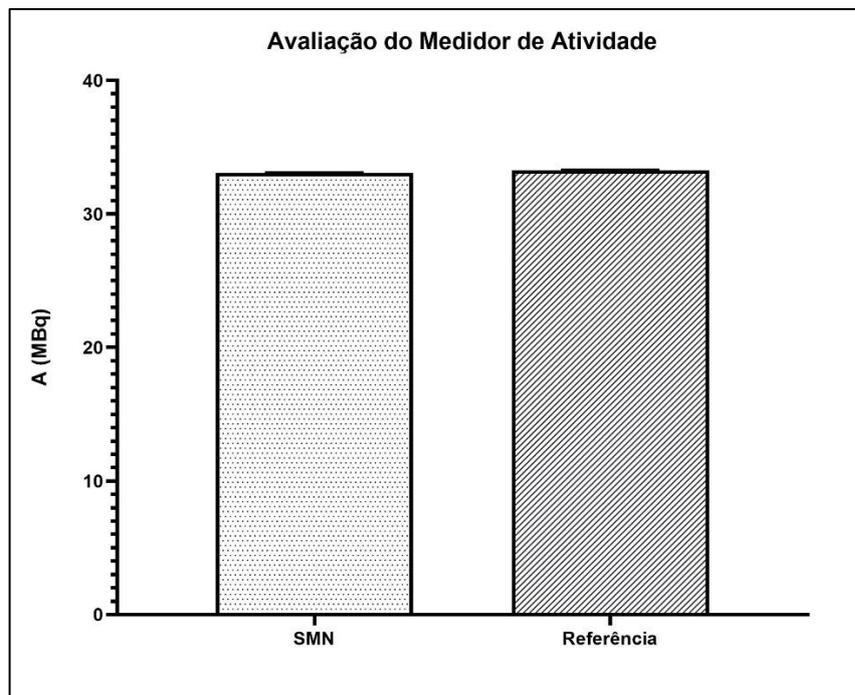


Gráfico 1: Valores médios e desvio das medições da fonte no calibrador de atividade do SMN e no de referência.

As atividades da fonte de referência foram iguais a $33,085 \pm 0,036$ para o medidor de atividade do SMN e igual a $33,289 \pm 0,030$ para o equipamento do laboratório de referência, foi calculado o fator de calibração utilizando a razão entre as médias obtidas em ambos os equipamentos, resultando em um valor de **FCA = 0,994**. O FCA foi então aplicado a todas as fontes empregadas nos experimentos subsequentes realizados com a gama câmara.

É importante destacar que, a calibração cruzada foi facilitada por ambos o SMN e laboratório de referência se encontrarem localizados na mesma cidade, facilitando dessa forma a logística de transporte da fonte, uma circunstância que não é comum em todo o território nacional, devido às suas dimensões continentais, e a inexistência de laboratórios de referência em todas as capitais dos estados.

A calibração cruzada não é o método que apresenta menor incerteza quando comparada a calibração com uma fonte padrão. Entretanto, devido à dificuldade de produção desse tipo de fonte principalmente com isótopos de meia-vida curta como o ^{177}Lu (meia-vida menor que 100 dias) e o alto custo do radionuclídeo, o procedimento foi considerado adequado, levando-se em consideração o que está proposto no protocolo *MRTDosimetry* (123,147).

5.2 – Caracterização da gama câmara

Conforme especificações técnicas do fabricante, os valores de aceitação dos resultados são: uniformidade integral (UI) < 4,5% para ambos o UFOV e o CFOV; uniformidade diferencial (UD) < 3,0% para ambos o UFOV e o CFOV. É importante ressaltar que esses limites foram originalmente estabelecidos para o radionuclídeo $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Os resultados apresentados em Tabela 6.

Tabela 6: Valores obtidos no teste de uniformidade para o radionuclídeo ^{177}Lu .

Detector	Modo de aquisição	UI UFOV [%]	UI CFOV [%]	UD UFOV [%]	UD CFOV [%]
DET 1	Maior fotopico	2,77	2,47	1,57	1,51
DET 1	Ambos os fotopicos	1,88	1,67	1,39	1,05
DET 2	Maior fotopico	2,47	2,29	1,68	1,68
DET 2	Ambos os fotopicos	1,93	1,82	1,39	1,39

A normativa nacional CNEN 3.05 (148) não define limites de aceitação para os resultados do teste, tampouco determina se a análise deve ser quantitativa ou qualitativa, ficando a critério do avaliador.

Em consonância com as recomendações internacionais, a Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA) estabelece que, para gama câmaras com capacidade de aquisição SPECT, a uniformidade deve ser otimizada, apresentando valores dentro de $\pm 4\%$. Isso se

justifica, uma vez que o processo de reconstrução tomográfica, tende a amplificar as não uniformidades, resultando em artefatos em formato de anel na imagem, interferindo negativamente na análise quantitativa (149). Dessa forma o equipamento foi considerado apto ao prosseguimento dos experimentos.

5.2.2 - Sensibilidade e penetração septal

A distribuição dos valores para a sensibilidade plana obtidos ao longo de diferentes dias é apresentada no Gráfico 2, mostrando que o valor médio obtido para o detector 1 foi de $1.076,00 \pm 32,59$ cpm/MBq, enquanto para o detector 2, foi de $1.034,00 \pm 31,43$ cpm/MBq, para um intervalo de confiança de 95%,

Observa-se que as variações interquartílicas para ambos os detectores foi semelhante, com uma amplitude máxima de 100,8 cpm/MBq para o detector 1 e 100,2 cpm/MBq para o detector 2.

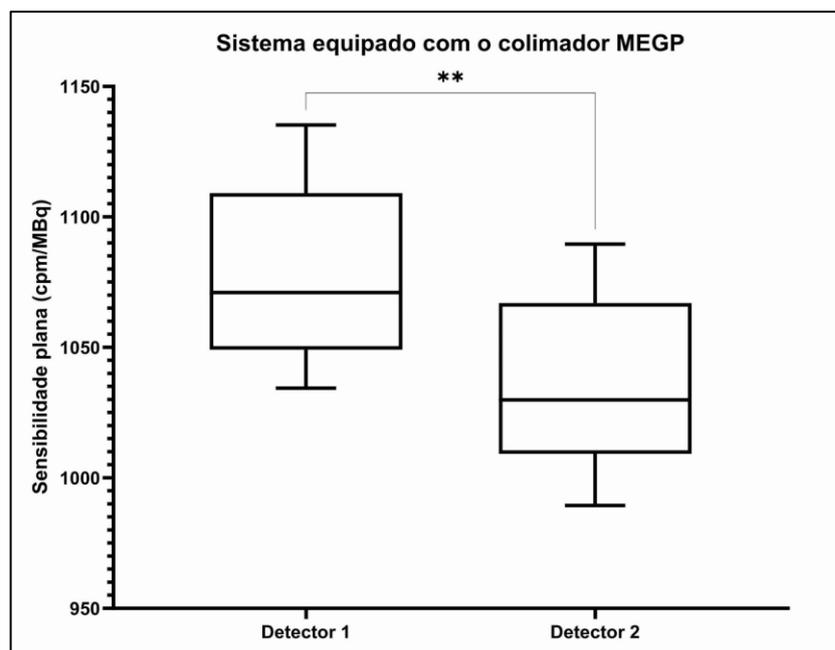


Gráfico 2: Representação das medidas de sensibilidade plana para ^{177}Lu obtidas no decorrer do tempo utilizando o colimador MEGP.

Entretanto, a comparação entre as médias apresentou uma diferença significativa ($p < 0,05$), indicando que há uma diferença estatisticamente significativa na sensibilidade entre ambos os detectores.

Os resultados relacionados à avaliação da penetração septal são apresentados no Gráfico 3. Foi observado que a penetração septal se manteve em todos os casos abaixo de 3,0%. Conforme informações do fabricante, para o referido colimador, o valor esperado de penetração septal é de 6,1%, para energias da ordem de 300 keV. Essa faixa energética se encontra acima do segundo fotopico do ^{177}Lu , de forma que pode ser verificado que ambos os colimadores se apresentam adequado para a aquisição de imagens com o referido radionuclídeo.

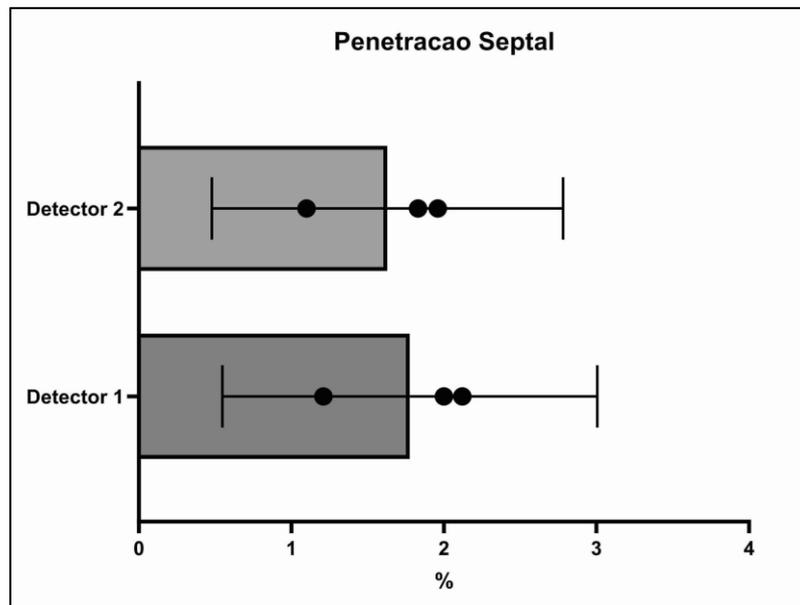


Gráfico 3: Penetração septal para o colimador MEGP, obtida com o emprego de fonte de ^{177}Lu à diferentes taxas de contagem.

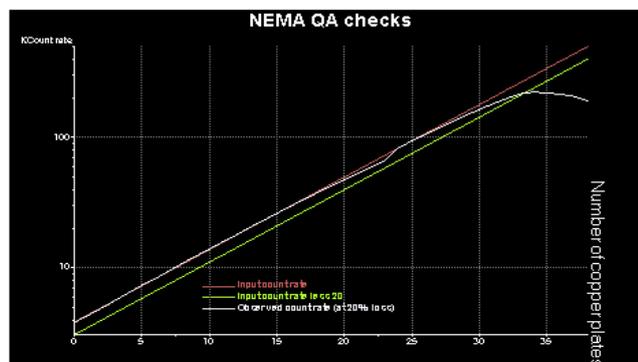
Não houve diferença significativa no comportamento de ambos os detectores ($p > 0,05$), indicando que do ponto de vista da penetração septal, as diferenças apresentadas na sensibilidade plana podem ser oriundas de diferença no desempenho intrínseco de cada um dos detectores. Uma maior investigação sobre esse comportamento deve ser realizada, visto que podem ser deletérias ao processo de quantificação da atividade.

5.2.3 - Taxa de contagem

A taxa máxima de contagem verificada para o detector 1 (em modo intrínseco) foi igual a 224,195 kcps, enquanto para o detector 2 foi igual a 235,480 kcps, existindo, portanto, uma diferença da ordem de 5,0%, sendo o seu comportamento apresentado na Figura 18. Segundo informações do fabricante os valores típicos de taxa máxima de contagem para o ^{99m}Tc é de 350 kcps.

Contudo, uma resposta inferior quando do emprego do ^{177}Lu era esperada, dado que o detector é otimizado para energias da ordem de 140 keV, e dado o fato que os eventos oriundos das emissões de menor energia, podem acabar provocando um aumento no tempo-morto do sistema, devido ao empilhamento de pulsos, o que é uma situação esperada para radionuclídeos com emissões multienergéticas, mesmo no caso da utilização de janela de energia centrada no pico mais energético.

a)



b)

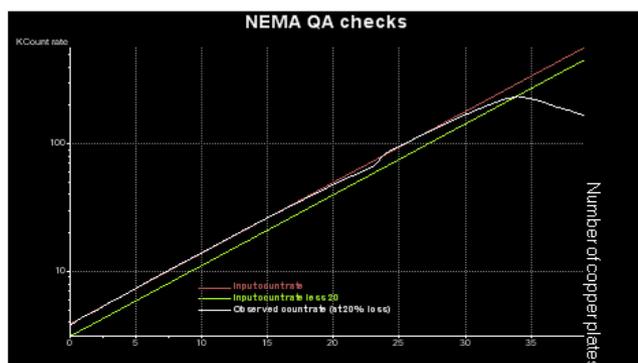


Figura 18: Taxa de contagem obtida com uma fonte de ^{177}Lu de alta atividade. a) detector 1; b) detector 2.

A capacidade de resposta do sistema, quando exposto a altas taxas de contagem, deve ser cuidadosamente estudada, visto que apresentam o potencial de influenciar significativamente na quantificação da atividade, principalmente em pacientes submetidos a terapias com radionuclídeos (115,129,130).

Baseada na experiência clínica de Uribe et al (112), taxas de contagem total observadas (espectro completo) durante a aquisição de imagens logo após a administração do radiofármaco nas terapias com o ^{177}Lu (que ocorre entre 1 e 4 horas após a injeção) são tipicamente da ordem de 70 – 100 kcps. Em face aos resultados obtidos no experimento, verifica-se que o equipamento é capaz de operar a taxas de contagens superior àquelas observadas por Uribe.

5.3 - Determinação do fator de calibração da imagem

Os valores da sensibilidade volumétrica (ICF), obtidos ao variar o método de correção de espalhamento e o número de iterações durante a reconstrução são apresentados no Gráfico 4. A variação ao longo dos ICF, obtidos ao longo de diferentes dias e taxas de contagem, se manteve homogênea, evidenciando por um coeficiente de variação (CV%), situado entre 1,90% e 2,38%. Pode ser observado que o número de iterações não teve impacto significativo para nenhum dos métodos de correção de espalhamento.

Como esperado, a aplicação de correção de espalhamento apresenta impacto significativo nos valores de ICF obtidos. Em contextos clínicos, os fótons de espalhamento podem representar de 20% a 40% das contagens detectadas na janela principal, dependendo da região analisada (150,151), justificando o incremento nas contagens e, no caso da quantificação, pode resultar numa superestimação dos valores de atividade (152).

O método de correção ESSE (empregado pelo fabricante) produziu ICF menores que aqueles obtidos com a aplicação do método mais utilizado na literatura (TWE), havendo diferença significativa entre as médias obtidas com ambos os métodos de correção ($p < 0,0001$).

Em um estudo multicêntrico, Tran-gia et al.(75) obteve valores de ICF entre 10 e 55 cps/MBq para diferentes sistemas de aquisição e processamento. Zhao et al. (54) obteve ICF médio igual a 57,93 cps/MBq para o ^{131}I , enquanto Tran-gia et al.(145) obtiveram valores de até 225 cps/MBq para o ^{131}I . Ainda que ambos tenham utilizado o mesmo método de correção de espalhamento (TWE). Dessa forma, não parece haver um padrão de valores que possam ser

universalmente aplicados a todos os equipamentos, sendo necessário ser realizada a caracterização da gama câmara *in loco* para fins de quantificação por imagem.

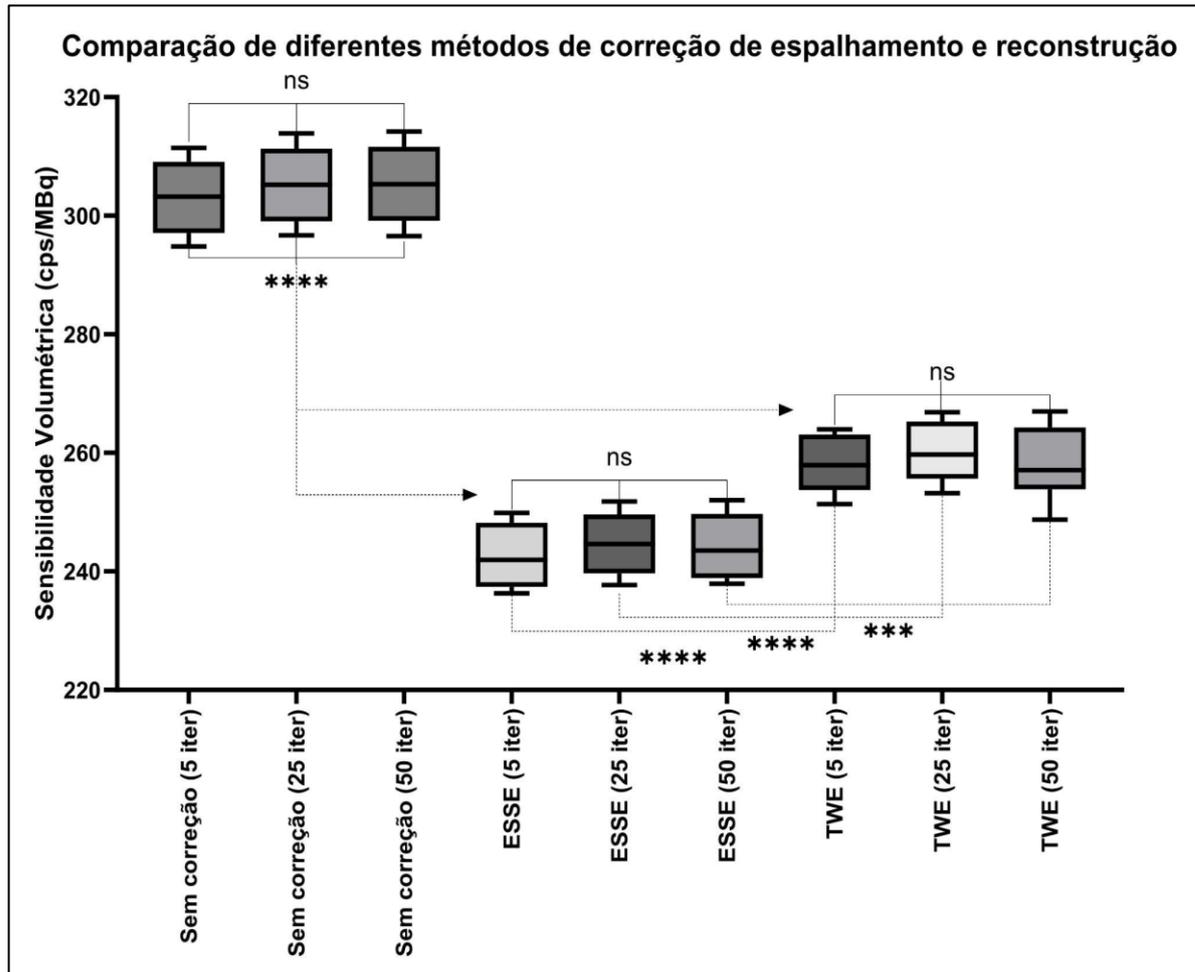


Gráfico 4: Comportamento da sensibilidade volumétrica, com diferentes métodos de correção do espalhamento, e número de iterações na reconstrução das imagens.

Entretanto, nesse estudo foram verificados valores de ICF, aproximadamente em torno de 8 vezes o valor médio (32,5 cps/MBq) obtido por Tran-gia et al.(75). Dessa forma foi realizada uma investigação de possíveis problemas metodológicos que pudessem ter ocasionado tais desvios com relação à literatura. Após uma segunda análise dos dados, verificou-se não haver desvio metodológico que justificasse tais disparidades.

Tran-gia et al.(75), aponta a existência de diferenças significativas entre diferentes participantes do estudo, mesmo no caso em que foi empregado o mesmo modelo de equipamento para a aquisição dos dados, porém com diferentes sistemas de reconstrução. Tendo

sido atribuída a tais discrepâncias, possíveis fatores relativos ao algoritmo empregado na reconstrução tomográfica.

Uma vez que o algoritmo de correção de atenuação não é público, não foi possível verificar os fatores de escalonamento em energia aplicados para corrigir as mais altas energias do ^{177}Lu , quando comparado às energias empregadas na aquisição dos dados de transmissão por raios X. De forma a determinar possíveis problemas relacionados ao escalonamento de energia sistema de reconstrução e processamento empregado nesse estudo, foram então realizadas novas reconstruções das imagens corrigidas para espalhamento pelo método TWE, porém com um método de correção de atenuação (correção de atenuação de Chang), que emprega, um coeficiente μ fixo igual a $0,12 \text{ cm}^{-1}$, de forma a verificar o impacto dessa sobre os valores de ICF obtidos, e compará-los com aqueles apresentados por Tran-gia et al.(75).

A escolha pela aplicação do método de correção de Chang (153) se deu pelo fato de ser adequado para situações em que o meio é homogêneo e as geometrias envolvidas são simples, como no caso do simulador utilizado para a obtenção dos dados. Os valores de ICF obtidos são apresentados no Gráfico 5 em conjunto com aqueles obtidos pela aplicação da correção de atenuação pelas imagens de TC, e essa última corrigida por um fator fixo $F = 30,81$, que corresponde à razão entre a média dos valores de contagem obtidos nos VOI corrigidos pelo TC e a média de contagem total resultante do somatório das projeções.

Como pode ser observado, a hipótese de haver um problema na correção de atenuação aplicada ficou comprovada, os valores pelo método de Chang (Gráfico 5) se aproximam daqueles apresentados por Tran-gia et al.(75).

Do ponto de vista visual as imagens não apresentam problemas relacionados à correção de atenuação por TC (Figura 19). Contudo elas não são adequadas para a quantificação por imagem. Futuras investigações com respeito à correção de atenuação deverão ser feitas para determinar possíveis soluções.

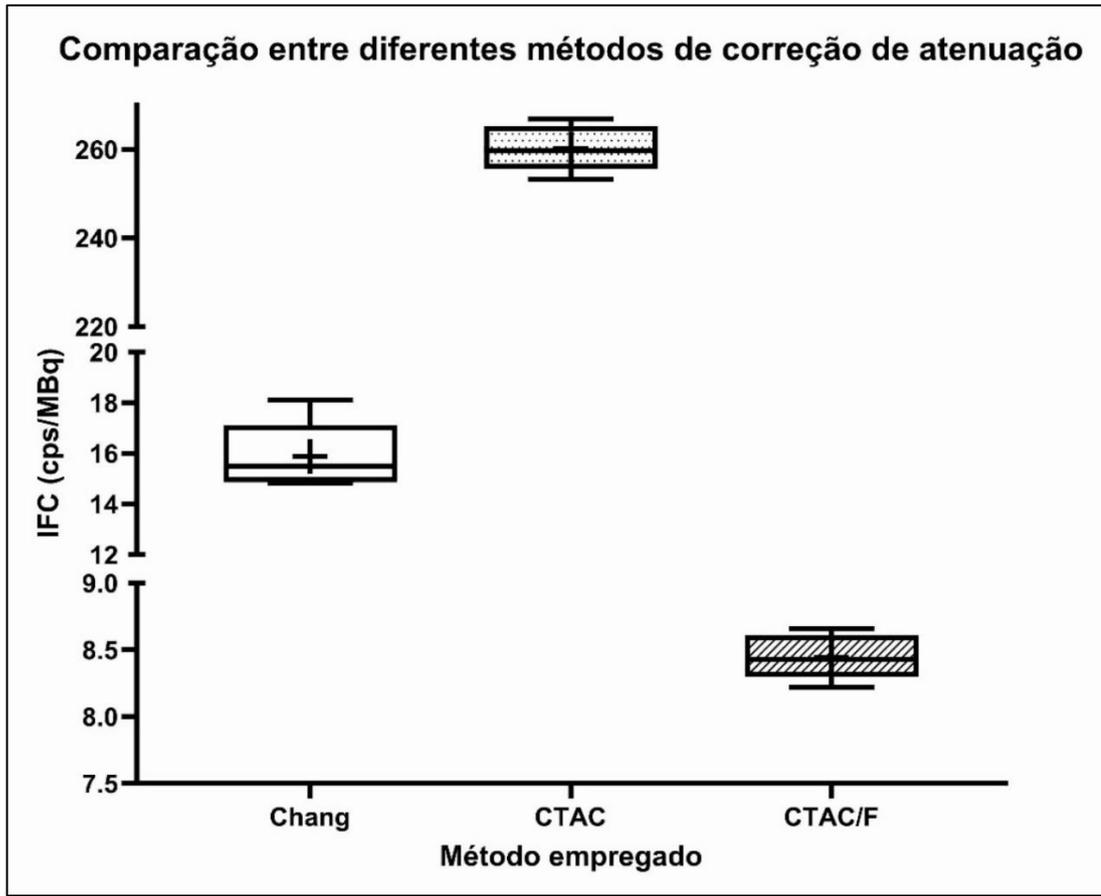


Gráfico 5: Gráfico comparativo entre os resultados obtidos empregando diferentes métodos de correção de atenuação.



Figura 19: Uniformidade Tomográfica obtida com o simulador cilíndrico homogêneo. Imagem sem correção de atenuação, mostrando a perda de sinal com o aumento da profundidade (esquerda). Imagem corrigida pelo TC, mostra boa uniformidade, não havendo perdas de sinal com a profundidade (centro). Imagem corrigida pelo método de Chang, demonstrando não haver perda de sinal com a profundidade, entretanto se mostra mais ruidosa que aquela obtida com a correção pelo TC (direita).

5.4 – Determinação do coeficiente de recuperação

E face aos problemas apresentados na determinação do fator ICF, não foi possível executar o processo de determinação dos RC, dado que os problemas oriundos da correção de atenuação afetam igualmente a quantificação das imagens reconstruídas dos simuladores ESSER e NEMA/IEC 2001, que seriam utilizadas para tal fim. Dadas geometrias envolvidas nos simuladores, a aplicação da correção de Chang ficaria prejudicada e os valores obtidos seriam igualmente inadequados. Ainda que as imagens sejam visualmente adequadas (Figura 20), do ponto de vista de quantificação elas apresentam problema e não puderam ser utilizadas.

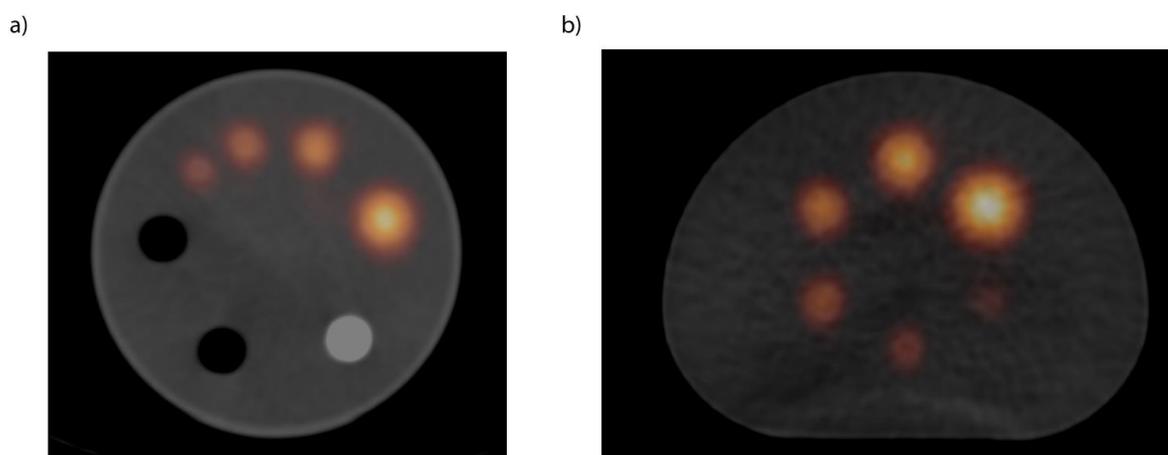


Figura 20: Cortes tomográficos obtidos à partir dos simuladores: a) ESSER b) NEMA/IEC 2001

5.5 – Confeção do Simulador antropomórfico

Embora, o modelo do simulador, disponibilizado no repositório do presente um bom nível de detalhamento para a confecção das peças que o compõe, detalhes técnicos sobre o processo de impressão, bem como a padronização do material a ser empregado para tal fim não foram fornecidos, havendo apenas a sugestão de uso dos acrilonitrila butadieno estireno (ABS) e PLA (75,123). Optou-se pelo emprego do filamento PLA, considerando-se critérios práticos, como o custo, a disponibilidade a maior facilidade de impressão, dado que não seria demandada a utilização de modelos de impressoras específicos, que suportassem a utilização de material mais avançado, como no caso do ABS.

Robinson et al. (154) utilizaram configurações de preenchimento e resolução respectivamente iguais a 100% e 0,1 mm, em contrapartida. Dada a indisponibilidade de uma impressora 3D própria na Instituição, foi encomendado a uma empresa externa a confecção das peças. As peças obtidas se mostraram de baixa qualidade, não sendo possível empregá-las para a confecção do simulador. Em face a tal problema, foi solicitado à Divisão de Física Médica do IRD (DIFME-IRD/CNEN) a confecção de um novo conjunto de peças. Optou-se por manter o proposto por Robinson et al. (154) quanto ao preenchimento, entretanto a resolução foi alterada para 0,2 mm. Tal escolha se deveu a necessidade de acelerar o processo de impressão. Entretanto, como pode ser verificado quando da montagem e uso do simulador, tal opção não se mostrou inadequada.

O tempo de impressão total foi de aproximadamente 57 horas, com o uso de 540 gramas de filamento PLA.

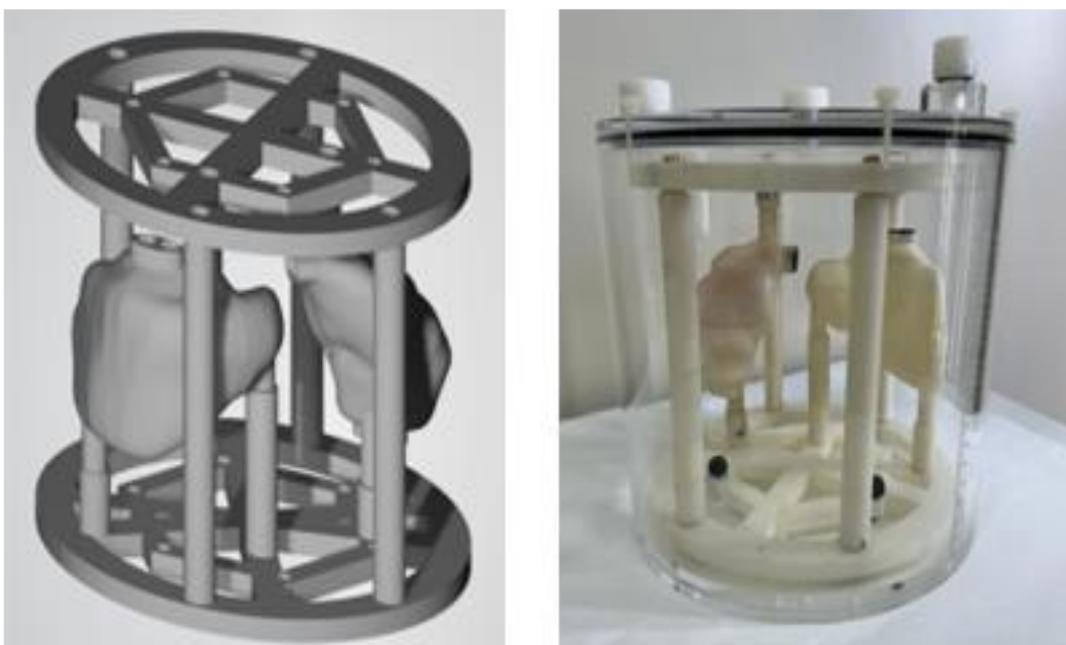


Figura 21: Simulador antropomórfico de 2 órgãos: Imagem renderizada a partir do modelo fornecido (esquerda). Simulador montado no interior do tanque de contenção (direita).

Robinson et al. (154), optaram pelo uso de clorofórmio para a junção das partes, ao passo que nesse estudo, optou-se pelo uso de adesivo instantâneo para tal fim. Dado, que o emprego de substâncias voláteis, como o clorofórmio, demandaria capela de segurança química, dotada de exaustão. Algo que nem sempre se encontra prontamente disponível.

O processo de impermeabilização das peças foi realizado com resina epóxi, da mesma forma que sugerido por Robinson et al. (154). De forma a se verificar a adequacidade da resina escolhida, para a selagem das peças, foram impressos cilindros nas configurações de impressão supracitadas, os cilindros foram impermeabilizados com o material e submetidos a teste de estanqueidade por 24 horas, não sendo verificados vazamentos.

O processo de confecção foi então validado, indicando ser adequado para futuras replicações (Figura 21).

5.6 – Validação dos fatores de correção

Uma vez que os fatores ICF e RC não puderam ser adequadamente obtidos, não foi possível executar essa etapa de validação. Contudo a análise qualitativa das imagens produzidas com o simulador antropomórfico (Figura 22) mostra que o processo de confecção do simulador foi satisfatório mesmo com o uso de parafusos metálicos para a conexão com as bases, não produziram espalhamento de raios X suficientes para afetar as áreas de interesse.

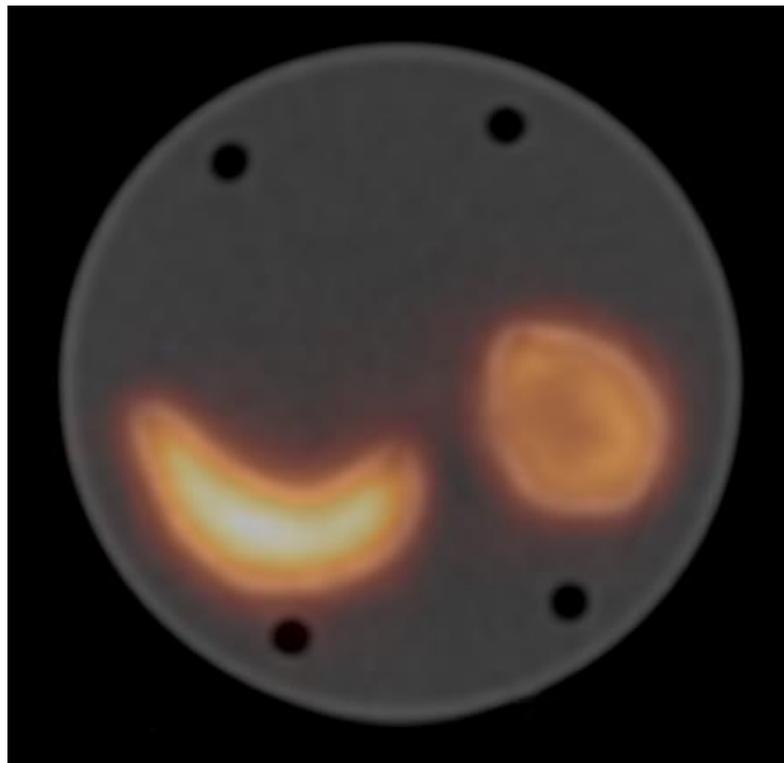


Figura 22: Corte tomográfico obtido com o uso do simulador antropomórfico, podendo ser visualizados o baço e o rim.

6- CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi realizada a caracterização da gama câmara SPECT, o que demandou uma revisão sistemática envolvendo os diversos aspectos relacionados, de forma a determinar os possíveis fatores que poderiam acarretar erros na quantificação por imagens, e foram antecipados.

Diversos parâmetros de desempenho foram avaliados e os resultados quando possível, comparados aos documentos técnicos disponíveis, assim como com dados da literatura. No entanto, problemas foram naturalmente enfrentados, tais como questões logísticas de fornecimento de material radioativo, o que deverá ser levado em consideração quando da implantação rotineira de procedimentos de recharacterização e revalidação de parâmetros a serem empregados na quantificação da atividade através de imagens SPECT. O processo de caracterização e validação deve ser realizado de forma sequencial, contudo, isso demanda quantidades de material nem sempre disponíveis nos SMN.

Uma segunda questão de importância é a certificação ou validação do desempenho do medidor de atividades, que demanda a preparação de fonte padrão, ou a intercomparação com um laboratório de referência padrão secundário. Dadas as dimensões continentais do país, é importante a articulação entre o SMN e possíveis laboratórios regionais, de forma a que mais uma vez as questões logísticas não se apresentem como um complicados para o processo.

Foi construído, localmente, um simulador antropomórfico para fins de validação da atividade mensurada em sistemas SPECT, em conformidade com o que é proposto pelo projeto europeu *MRTDosimetry*. Contudo, ficou explícita a necessidade de uma qualificação por parte do operador responsável pela impressão 3D das partes e peças necessárias, bem como para o tratamento e montagem do simulador. Como evidenciado, pelo insucesso na primeira tentativa de ser obter as peças através de uma empresa que fornece serviços de impressão 3D comercialmente.

Idealmente, o sistema de impressão deveria estar disponível localmente, de forma a que o físico responsável pelo processo de caracterização e validação esteja gerenciando todas as etapas de confecção do simulador. O que foi corroborado quando da confecção das peças por um físico do DIFME-IRD/CNEN, onde a qualidade foi adequada ao processo de montagem e uso do simulador. Ainda que o modelo 3D das peças seja fornecido no repositório do projeto *MRTDosimetry*, questões técnicas relativas aos corretos procedimentos de impressão, assim como de todos os ajustes e itens necessários para a correta montagem demandam experiência

por parte do operador, em achar soluções viáveis, dentro do contexto em que se encontra. Visto que nem sempre se dispõe de todo o ferramental, ou suporte encontrado nos países desenvolvidos.

Os procedimentos de aquisição de dados não apresentaram problemas significativos e podem ser executados por um físico qualificado em medicina nuclear. Contudo, conforme evidencia a literatura, problemas podem existir em diversos pontos do processo de aquisição e processamento dos dados. Como anteriormente indicado, o processo de aquisição de dados e o subsequente processamento dos mesmos deve ser realizado de forma sequencial. Entretanto, nem sempre o ferramental computacional se encontra à disposição para uso imediato, ou ainda, não se encontra realmente disponível no SMN.

Essas questões são de extrema relevância, como pode ser verificado durante o processamento das imagens, onde os métodos de reconstrução são proprietários e não existem informações técnicas que permitam a correta antecipação de problemas oriundos da reconstrução e processamento dos dados. Durante o estudo, verificou-se que a correção de atenuação empregada pelo sistema utilizado não parece ser adequada às energias envolvidas, quando do uso do ^{177}Lu , onde se almeja a quantificação da atividade, ainda que do ponto de vista qualitativo elas sejam satisfatórias, para o emprego a nível diagnóstico. Dessa forma ainda que o equipamento utilizado tenha sido caracterizado em diversos de seus aspectos, não foi possível concluir todo o processo, devido aos problemas inerentes ao sistema de processamento, que deverão ser investigados em maior profundidade pelo “*staff*” de física médica do SMN.

Pode ser concluído, que o processo de caracterização e validação de um equipamento SPECT para fins de quantificação por imagem, é possível e deve ser conduzido por um físico com experiência para tal.

REFERÊNCIAS

1. Santos M de O, Lima FC da S de, Martins LFL, Oliveira JFP, Almeida LM de, Cancela M de C. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. *Revista Brasileira de Cancerologia* [Internet]. 2023 Feb 6; 69(1):e-213700. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/3700>
2. Carlson S. A Glance At The History Of Nuclear Medicine. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 1995 Jan 1;34(8):1095–102. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/02841869509127236>
3. Cicone F, Lohmann P. Editorial: “Nuclear medicine in cancer diagnosis”. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2022;9. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.1035994>
4. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. chapter 1 - What Is Nuclear Medicine? In: Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME, editors. *Physics in Nuclear Medicine (Fourth Edition)* [Internet]. Philadelphia: W.B. Saunders; 2012. p. 1–6. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416051985000010>
5. Hamilton JG, Stone RS. The Intravenous and Intraduodenal Administration of Radio-Sodium. *Radiology* [Internet]. 1937 Feb 1;28(2):178–88. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/28.2.178>
6. Storaasli JP, King RL, Krieger H, Abbott WE, Friedell HL. Palliation of Osseous Metastases from Breast Carcinoma with Radioactive Phosphorus Alone and in Combination with Adrenalectomy. *Radiology* [Internet]. 1961 Mar 1;76(3):422–30. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/76.3.422>
7. Lawrence JH. Nuclear Physics and Therapy: Preliminary Report on a New Method for the Treatment of Leukemia and Polycythemia. *Radiology* [Internet]. 1940 Jul 1;35(1):51–60. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/35.1.51>
8. Daniels GH, Ross DS. Radioactive Iodine: A Living History. *Thyroid®* [Internet]. 2023 Jun 1;33(6):666–73. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0344>
9. Hoefnagel CA. Radionuclide therapy revisited. *Eur J Nucl Med* [Internet]. 1991;18(6):408–31. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF02258432>

10. Fahey FH, Grant FD. Celebrating eighty years of radionuclide therapy and the work of Saul Hertz. *J Appl Clin Med Phys* [Internet]. 2021 Jan 1;22(1):4–10. Disponible em: <https://doi.org/10.1002/acm2.13175>
11. Sapienza MT, Willegaignon J. Radionuclide therapy: current status and prospects for internal dosimetry in individualized therapeutic planning. *Clinics* [Internet]. 2019;74. Disponible em: <https://www.elsevier.es/en-revista-clinics-22-articulo-radionuclide-therapy-current-status-prospects-S1807593222006664>
12. Daniels GH, Ross DS. Radioactive Iodine: A Living History. *Thyroid®* [Internet]. 2023 Jun 1;33(6):666–73. Disponible em: <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0344>
13. Robbins RJ, Schlumberger MJ. The Evolving Role of ¹³¹I for the Treatment of Differentiated Thyroid Carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine* [Internet]. 2005 Jan 1;46(1 suppl):28S. Disponible em: http://jnm.snmjournals.org/content/46/1_suppl/28S.abstract
14. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, et al. Treatment With the Radiolabeled Somatostatin Analog [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3]Octreotate: Toxicity, Efficacy, and Survival. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2008;26(13):2124–30. Disponible em: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.2553>
15. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2017 Jan 12;376(2):125–35. Disponible em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607427>
16. van der Zwan WA, Bodei L, Mueller-Brand J, de Herder WW, Kvols LK, Kwekkeboom DJ. GEP-NETs UPDATE: Radionuclide therapy in neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2015 Jan 1;172(1):R1–8. Disponible em: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0488>
17. Ramim JE, Matheos de Lima BA, Bulzico DA, Pujatti PB, Bergmann A. Prospective Cohort Real-World Study on Neuroendocrine Tumor Patient's Quality of Life During Peptide Receptor Radionuclide Therapy With ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. *Pancreas* [Internet]. 2022;51(7). Disponible em: https://journals.lww.com/pancreasjournal/fulltext/2022/08000/prospective_cohort_real_world_study_on.12.aspx

18. Lima B, Silva R, Carroll C, Vilhena B, Perez C, Felix R, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a prognosis biomarker of PRRT in NET patients. *Endocrine*. 2022 Jul 13;78.
19. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua AM, Goh JC, et al. [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *The Lancet* [Internet]. 2021 Feb 27;397(10276):797–804. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00237-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00237-3)
20. Chen G, Lu Z, Jiang H, Afshar-Oromieh A, Rominger A, Shi K, et al. Lu-177-PSMA dosimetry for kidneys and tumors based on SPECT images at two imaging time points. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2023;10. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2023.1246881>
21. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Hofman MS, Emmett L, Calais J, et al. Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of ¹⁷⁷Lu-labeled PSMA-targeted radioligand-therapy (¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2023;50(9):2830–45. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06255-8>
22. Helmich LPH, Arruda MAM de, Sapienza MT. PT-BR: Radioterapia PSMA-ligante dirigida com Lutécio 177 como um tratamento para câncer de próstata resistente a castração: uma revisão sistemática. *Rev Med (Rio J)* [Internet]. 2021 Oct 4;100(4):391–402. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/159771>
23. McBean R, O’Kane B, Parsons R, Wong D. Lu177-PSMA therapy for men with advanced prostate cancer: Initial 18 months experience at a single Australian tertiary institution. *J Med Imaging Radiat Oncol* [Internet]. 2019 Aug 1;63(4):538–45. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12891>
24. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 Jun 23;385(12):1091–103. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107322>
25. Stabin MG, Tagesson M, Thomas SR, Ljungberg M, Strand SE. Radiation dosimetry in nuclear medicine. *Applied Radiation and Isotopes* [Internet]. 1999;50(1):73–87. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969804398000232>

26. Sgouros G, Hobbs RF. Dosimetry for Radiopharmaceutical Therapy. *Semin Nucl Med* [Internet]. 2014;44(3):172–8. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001299814000117>
27. Sapienza MT, Willegaignon J. Radionuclide therapy: current status and prospects for internal dosimetry in individualized therapeutic planning. *Clinics* [Internet]. 2019;74. Disponível em: <https://www.elsevier.es/en-revista-clinics-22-articulo-radionuclide-therapy-current-status-prospects-S1807593222006664>
28. Gear J. Milestones in dosimetry for nuclear medicine therapy. *British Journal of Radiology* [Internet]. 2022 Jul 1;95(1135):20220056. Disponível em: <https://doi.org/10.1259/bjr.20220056>
29. Zanzonico PB. Internal Radionuclide Radiation Dosimetry: A Review of Basic Concepts and Recent Developments. *Journal of Nuclear Medicine* [Internet]. 2000 Feb 1;41(2):297. Disponível em: <http://jnm.snmjournals.org/content/41/2/297.abstract>
30. Bolch WE, Eckerman KF, Sgouros G, Thomas SR. MIRD Pamphlet No. 21: A Generalized Schema for Radiopharmaceutical Dosimetry—Standardization of Nomenclature. *Journal of Nuclear Medicine* [Internet]. 2009 Mar 1;50(3):477. Disponível em: <http://jnm.snmjournals.org/content/50/3/477.abstract>
31. Stabin MG. INTERNAL DOSIMETRY IN NUCLEAR MEDICINE. *Brazilian Journal of Radiation Sciences* [Internet]. 2013 Oct 24;1(1). Disponível em: <https://www.bjrs.org.br/revista/index.php/REVISTA/article/view/9>
32. Sudprasert W, Belyakov O V, Tashiro S. Biological and internal dosimetry for radiation medicine: current status and future perspectives. *J Radiat Res* [Internet]. 2022 Mar 1;63(2):247–54. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jrr/rrab119>
33. Gear JJ, Cox MG, Gustafsson J, Gleisner KS, Murray I, Glatting G, et al. EANM practical guidance on uncertainty analysis for molecular radiotherapy absorbed dose calculations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2018;45(13):2456–74. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4136-7>
34. Wessels BW, Syh JH, Meredith RF. Overview of dosimetry for systemic targeted radionuclide therapy (STaRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2006 Oct 1;66(2):S39–45. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.05.069>
35. Bolch WE, Eckerman KF, Sgouros G, Thomas SR. MIRD Pamphlet No. 21: A Generalized Schema for Radiopharmaceutical Dosimetry—Standardization of

- Nomenclature. *Journal of Nuclear Medicine* [Internet]. 2009 Mar 1;50(3):477. Disponible em: <http://jnm.snmjournals.org/content/50/3/477.abstract>
36. Chen Z, d'Errico F, Nath R. Principles and requirements of external beam dosimetry. *Radiat Meas* [Internet]. 2006;41:S2–21. Disponible em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350448707000169>
37. Zeman EM, Schreiber EC, Tepper JE. 27 - Basics of Radiation Therapy. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Kastan MB, Doroshow JH, Tepper JE, editors. *Abeloff's Clinical Oncology (Sixth Edition)* [Internet]. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 431-460.e3. Disponible em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978032347674400027X>
38. Makrigiorgos GM, Ito S, Baranowska-Kortylewicz J, Vinter DW, Iqbal A, Abbeele AD Van den, et al. Inhomogeneous Deposition of Radiopharmaceuticals at the Cellular Level: Experimental Evidence and Dosimetric Implications. *Journal of Nuclear Medicine* [Internet]. 1990 Aug 1;31(8):1358. Disponible em: <http://jnm.snmjournals.org/content/31/8/1358.abstract>
39. Simpkin DJ. The AAPM/RSNA Physics Tutorial for Residents. *RadioGraphics* [Internet]. 1999 Jan 1;19(1):155–67. Disponible em: <https://doi.org/10.1148/radiographics.19.1.g99ja18155>
40. Siegel JA, Thomas SR, Stubbs JB, Stabin MG, Hays MT, Koral KF, et al. MIRD Pamphlet No. 16: Techniques for Quantitative Radiopharmaceutical Biodistribution Data Acquisition and Analysis for Use in Human Radiation Dose Estimates. *Journal of Nuclear Medicine* [Internet]. 1999 Feb 1;40(2):37S. Disponible em: <http://jnm.snmjournals.org/content/40/2/37S.abstract>
41. Anger HO. Scintillation Camera. *Review of Scientific Instruments* [Internet]. 1958 Jan 1;29(1):27–33. Disponible em: <https://doi.org/10.1063/1.1715998>
42. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. chapter 13 - The Gamma Camera: Basic Principles. In: Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME, editors. *Physics in Nuclear Medicine (Fourth Edition)* [Internet]. Philadelphia: W.B. Saunders; 2012. p. 195–208. Disponible em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416051985000137>
43. Madsen MT. Computer Acquisition of Nuclear Medicine Images. *J Nucl Med Technol* [Internet]. 1994 Mar 1;22(1):3. Disponible em: <http://tech.snmjournals.org/content/22/1/3.abstract>

44. Miller C, Filipow L, Jackson S. A Review of Activity Quantification by Planar Imaging Methods. *J Nucl Med Technol* [Internet]. 1995 Mar 1;23(1):3. Disponível em: <http://tech.snmjournals.org/content/23/1/3.abstract>
45. Tsui BM. The AAPM/RSNA physics tutorial for residents. Physics of SPECT. *RadioGraphics* [Internet]. 1996 Jan 1;16(1):173–83. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiographics.16.1.173>
46. Kapoor V, McCook BM, Torok FS. An Introduction to PET-CT Imaging. *RadioGraphics* [Internet]. 2004 Mar 1;24(2):523–43. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/rg.242025724>
47. Blodgett TM, Meltzer CC, Townsend DW. PET/CT: Form and Function. *Radiology* [Internet]. 2007 Feb 1;242(2):360–85. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiol.2422051113>
48. Vandenberghe S, Moskal P, Karp JS. State of the art in total body PET. *EJNMMI Phys* [Internet]. 2020;7(1):35. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40658-020-00290-2>
49. Dewaraja YK, Frey EC, Sgouros G, Brill AB, Roberson P, Zanzonico PB, et al. MIRD Pamphlet No. 23: Quantitative SPECT for Patient-Specific 3-Dimensional Dosimetry in Internal Radionuclide Therapy. *Journal of Nuclear Medicine* [Internet]. 2012 Aug 1;jnumed.111.100123. Disponível em: <http://jnm.snmjournals.org/content/early/2012/06/28/jnumed.111.100123.abstract>
50. Dewaraja YK, Ljungberg M, Green AJ, Zanzonico PB, Frey EC, Committee SM, et al. MIRD Pamphlet No. 24: Guidelines for Quantitative ¹³¹I SPECT in Dosimetry Applications. *Journal of Nuclear Medicine* [Internet]. 2013 Dec 1;54(12):2182. Disponível em: <http://jnm.snmjournals.org/content/54/12/2182.abstract>
51. Sjögreen Gleisner K, Chouin N, Gabina PM, Cicone F, Gnesin S, Stokke C, et al. EANM dosimetry committee recommendations for dosimetry of ¹⁷⁷Lu-labelled somatostatin-receptor- and PSMA-targeting ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2022;49(6):1778–809. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05727-7>
52. Li T, Ao ECI, Lambert B, Brans B, Vandenberghe S, Mok GSP. Quantitative Imaging for Targeted Radionuclide Therapy Dosimetry - Technical Review. *Theranostics* [Internet]. 2017;7(18):4551–65. Disponível em: <https://www.thno.org/v07p4551.htm>

53. Li T, Ao ECI, Lambert B, Brans B, Vandenberghe S, Mok GSP. Quantitative Imaging for Targeted Radionuclide Therapy Dosimetry - Technical Review. *Theranostics* [Internet]. 2017;7(18):4551–65. Disponível em: <https://www.thno.org/v07p4551.htm>
54. Zhao W, Esquinas PL, Hou X, Uribe CF, Gonzalez M, Beauregard JM, et al. Determination of gamma camera calibration factors for quantitation of therapeutic radioisotopes. *EJNMMI Phys* [Internet]. 2018;5(1):8. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40658-018-0208-9>
55. Kurkowska S, Birkenfeld B, Piwowarska-Bilska H. Physical quantities useful for quality control of quantitative SPECT/CT imaging. *Nuclear Medicine Review* [Internet]. 2021;24(2):93–8. Disponível em: <https://doi.org/10.5603/NMR.2021.0020>
56. Pommé S, Fitzgerald R, Keightley J. Uncertainty of nuclear counting. *Metrologia* [Internet]. 2015;52(3):S3. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1088/0026-1394/52/3/S3>
57. Gear JJ, Cox MG, Gustafsson J, Gleisner KS, Murray I, Glatting G, et al. EANM practical guidance on uncertainty analysis for molecular radiotherapy absorbed dose calculations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2018;45(13):2456–74. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4136-7>
58. Pereira JM, Stabin MG, Lima FRA, Guimarães MICC, Forrester JW. IMAGE QUANTIFICATION FOR RADIATION DOSE CALCULATIONS—LIMITATIONS AND UNCERTAINTIES. *Health Phys* [Internet]. 2010;99(5). Disponível em: https://journals.lww.com/health-physics/fulltext/2010/11000/image_quantification_for_radiation_dose.11.aspx
59. Belli ML, Mezzenga E, Di Iorio V, Celli M, Caroli P, Canali E, et al. A Whole Body Dosimetry Protocol for Peptide-Receptor Radionuclide Therapy (PRRT): 2D Planar Image and Hybrid 2D+3D SPECT/CT Image Methods. *JoVE* [Internet]. 2020;(158):e60477. Disponível em: <https://www.jove.com/t/60477>
60. Zanzonico PB, Bigler RE, Sgouros G, Strauss A. Quantitative SPECT in radiation dosimetry. *Semin Nucl Med* [Internet]. 1989;19(1):47–61. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001299889800352>
61. Soriano S, Barboza T, Souza S, de Sá L. Planar and tomographic imaging dosimetry comparing to develop a new radiopharmaceutical for melanoma therapy. *Brazilian Journal of Radiation Sciences* [Internet]. 2020 Jun 30;8(2). Disponível em: <https://www.bjrs.org.br/revista/index.php/REVISTA/article/view/1191>

62. Saha GB. Radiopharmaceuticals and General Methods of Radiolabeling. In: Saha GB, editor. *Fundamentals of Nuclear Pharmacy* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 93–121. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-319-57580-3_6
63. Sgouros G, Bolch WE, Chiti A, Dewaraja YK, Emfietzoglou D, Hobbs RF, et al. ICRU REPORT 96, Dosimetry-Guided Radiopharmaceutical Therapy. *J ICRU* [Internet]. 2021 Dec 1;21(1):1–212. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/14736691211060117>
64. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. chapter 6 - Interaction of Radiation with Matter. In: Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME, editors. *Physics in Nuclear Medicine (Fourth Edition)* [Internet]. Philadelphia: W.B. Saunders; 2012. p. 63–85. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978141605198500006X>
65. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. chapter 22 - Internal Radiation Dosimetry. In: Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME, editors. *Physics in Nuclear Medicine (Fourth Edition)* [Internet]. Philadelphia: W.B. Saunders; 2012. p. 407–26. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416051985000228>
66. Michael S. Nuclear medicine dosimetry. *Phys Med Biol* [Internet]. 2006;51(13):R187. Disponível em: <http://stacks.iop.org/0031-9155/51/i=13/a=R12>
67. Dickson J, Ross J, Vöö S. Quantitative SPECT: the time is now. *EJNMMI Phys* [Internet]. 2019;6(1):4. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40658-019-0241-3>
68. Zaidi H, Erwin WD. Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging. *Journal of Nuclear Medicine*. 2007;48(8):1401–1401.
69. Pan L, Zhang X, Koralli P, Cheng C, Wang EK. Machine learning based quantitative analysis : an alternative method for traditional kinetic modeling based quantitative analysis of dynamic PET data. 2019;60:2018–9.
70. Kupitz D, Wissel H, Wuestemann J, Bluemel S, Pech M, Amthauer H, et al. Optimization of SPECT/CT imaging protocols for quantitative and qualitative ^{99m}Tc SPECT. *EJNMMI Phys* [Internet]. 2021;8(1):57. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40658-021-00405-3>
71. Sanders JC, Kuwert T, Hornegger J, Ritt P. Quantitative SPECT/CT Imaging of ¹⁷⁷Lu with In Vivo Validation in Patients Undergoing Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Mol Imaging Biol* [Internet]. 2015;17(4):585–93. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11307-014-0806-4>

72. Park J, Oh D, Lee WW, Lee JS. Segmentation of Salivary Gland in Tc- 99m pertechnetate Quantitative SPECT / CT using Deep Convolutional Neural Networks. 2019;60:6–7.
73. Carvalho SM, Costa APM, Ramos CD, Brunetto SQ, Bonifácio DAB. Impact of the counts density of calibration image and the image reconstruction parameters in 131I SPECT image quantification. Brazilian Journal of Radiation Sciences [Internet]. 2018 Jan 28;6(1). Disponível em: <https://www.bjrs.org.br/revista/index.php/REVISTA/article/view/332>
74. Gear J, Stokke C, Terwinghe C, Gnesin S, Sandström M, Tran-Gia J, et al. EANM enabling guide: how to improve the accessibility of clinical dosimetry. Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]. 2023;50(7):1861–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06226-z>
75. Tran-Gia J, Denis-Bacelar AM, Ferreira KM, Robinson AP, Calvert N, Fenwick AJ, et al. A multicentre and multi-national evaluation of the accuracy of quantitative Lu-177 SPECT/CT imaging performed within the MRTDosimetry project. EJNMMI Phys [Internet]. 2021;8(1):55. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40658-021-00397-0>
76. Iizuka Y, Katagiri T, Inoue M, Nakamura K, Mizowaki T. Comparison between planar and single-photon computed tomography images for radiation intensity quantification in iodine-131 scintigraphy. Sci Rep [Internet]. 2021;11(1):21858. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01432-x>
77. Bailey DL, Hennessy TM, Willowson KP, Henry EC, Chan DLH, Aslani A, et al. In vivo quantification of 177Lu with planar whole-body and SPECT/CT gamma camera imaging. EJNMMI Phys [Internet]. 2015;2(1):20. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40658-015-0123-2>
78. Gustafsson J, Taprogge J. Future trends for patient-specific dosimetry methodology in molecular radiotherapy. Physica Medica. 2023;103165.
79. Ferrari M, De Marco P, Origgi D, Pedrolì G. SPECT/CT radiation dosimetry. Clin Transl Imaging [Internet]. 2014;2(6):557–69. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40336-014-0093-8>
80. Garkavij M, Nickel M, Sjögreen-Gleisner K, Ljungberg M, Ohlsson T, Wingårdh K, et al. 177Lu-[DOTA0,Tyr3] octreotate therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors: Analysis of dosimetry with impact on future therapeutic

- strategy. *Cancer* [Internet]. 2010 Feb 15;116(S4):1084–92. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cncr.24796>
81. Dickson JC, Armstrong IS, Gabiña PM, Denis-Bacelar AM, Krizsan AK, Gear JM, et al. EANM practice guideline for quantitative SPECT-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2023;50(4):980–95. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00259-022-06028-9>
 82. Hermanne A, Tárkányi FT, Ignatyuk A V, Takács S, Capote R. Evaluated and recommended cross section data for production of radionuclides with emerging interest in nuclear medicine imaging. Part 2: Single photon emission computed tomography (SPECT). *Nucl Instrum Methods Phys Res B* [Internet]. 2023;544:165119. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168583X23003609>
 83. Marquis H, Willowson KP, Schmidtlein CR, Bailey DL. Investigation and optimization of PET-guided SPECT reconstructions for improved radionuclide therapy dosimetry estimates. *Frontiers in Nuclear Medicine* [Internet]. 2023;3. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnume.2023.1124283>
 84. Kim KM, Suh M, Cheon GJ, Kang KW, Lee JS. Planar Images-Based Internal Dosimetry using Patient-Specific Organ S-Value after ¹⁷⁷Lu-DOTATATE Therapy; *Journal of Nuclear Medicine* [Internet]. 2022 Jun 1;63(supplement 2):3198. Disponível em: http://jnm.snmjournals.org/content/63/supplement_2/3198.abstract
 85. Carter LM, Ocampo Ramos JC, Kesner AL. Personalized dosimetry of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: a comparison of organ- and voxel-level approaches using open-access images. *Biomed Phys Eng Express* [Internet]. 2021;7(5):057002. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1088/2057-1976/ac1550>
 86. Zhang Q, Xu W. Correlation analysis of I-131 SPECT/CT uptake parameters with the success ablation treatment of thyroid remnant in patients with low-intermediate-risk differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun* [Internet]. 2022;43(10). Disponível em: https://journals.lww.com/nuclearmedicinecomm/fulltext/2022/10000/correlation_analysis_of_i_131_spect_ct_uptake.1.aspx
 87. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. chapter 16 - Tomographic Reconstruction in Nuclear Medicine. In: Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME, editors. *Physics in Nuclear Medicine (Fourth Edition)* [Internet]. Philadelphia: W.B. Saunders; 2012. p. 253–77.

- Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416051985000162>
88. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. chapter 17 - Single Photon Emission Computed Tomography. In: Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME, editors. *Physics in Nuclear Medicine (Fourth Edition)* [Internet]. Philadelphia: W.B. Saunders; 2012. p. 279–306. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416051985000174>
89. Tsui BM. The AAPM/RSNA physics tutorial for residents. *Physics of SPECT. RadioGraphics* [Internet]. 1996 Jan 1;16(1):173–83. Disponível em:
<https://doi.org/10.1148/radiographics.16.1.173>
90. Madsen MT. Recent Advances in SPECT Imaging. *Journal of Nuclear Medicine* [Internet]. 2007 Apr 1;48(4):661. Disponível em:
<http://jnm.snmjournals.org/content/48/4/661.abstract>
91. Hansen CL. Digital image processing for clinicians, part III: SPECT reconstruction. *Journal of Nuclear Cardiology* [Internet]. 2002;9(5):542–9. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1071358102000387>
92. Bruyant PP. Analytic and Iterative Reconstruction Algorithms in SPECT. *Journal of Nuclear Medicine* [Internet]. 2002 Oct 1;43(10):1343. Disponível em:
<http://jnm.snmjournals.org/content/43/10/1343.abstract>
93. Lyra M, Ploussi A. Filtering in SPECT Image Reconstruction. Bentourkia M, editor. *Int J Biomed Imaging* [Internet]. 2011;2011:693795. Disponível em:
<https://doi.org/10.1155/2011/693795>
94. O’Donoghue J, Zanzonico P, Humm J, Kesner A. Dosimetry in Radiopharmaceutical Therapy. *Journal of Nuclear Medicine* [Internet]. 2022 Oct 1;63(10):1467. Disponível em: <http://jnm.snmjournals.org/content/63/10/1467.abstract>
95. Cal-Gonzalez J, Rausch I, Shiyam Sundar LK, Lassen ML, Muzik O, Moser E, et al. Hybrid Imaging: Instrumentation and Data Processing. *Front Phys* [Internet]. 2018;6. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphy.2018.00047>
96. George SC, Samuel EJJ. Developments in ¹⁷⁷Lu-based radiopharmaceutical therapy and dosimetry. *Front Chem* [Internet]. 2023;11. Disponível em:
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fchem.2023.1218670>

97. Banerjee S, Pillai MRA, Knapp FF (Russ). Lutetium-177 Therapeutic Radiopharmaceuticals: Linking Chemistry, Radiochemistry, and Practical Applications. *Chem Rev* [Internet]. 2015 Apr 22;115(8):2934–74. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/cr500171e>
98. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. chapter 18 - Positron Emission Tomography. In: Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME, editors. *Physics in Nuclear Medicine* (Fourth Edition) [Internet]. Philadelphia: W.B. Saunders; 2012. p. 307–43. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416051985000186>
99. Phelps ME. *PET: Physics, Instrumentation, and Scanners* [Internet]. Springer New York; 2006. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=R6P-tsA1gikC>
100. Prekeges J. *Nuclear Medicine Instrumentation* [Internet]. Jones & Bartlett Learning; 2013. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=D9vVcAuWJ70C>
101. Bailey DL, Townsend DW, Valk PE, Maisey MN. *Positron Emission Tomography: Basic Sciences* [Internet]. Springer London; 2005. Disponível em: https://books.google.com.br/books?id=tXff_svSEXwC
102. Ljungberg M, Sjögreen Gleisner K. Personalized Dosimetry for Radionuclide Therapy Using Molecular Imaging Tools. *Biomedicines* [Internet]. 2016;4(4). Disponível em: <https://www.mdpi.com/2227-9059/4/4/25>
103. Gregory RA, Murray I, Gear J, Aldridge MD, Levine D, Fowkes L, et al. Objective comparison of lesion detectability in low and medium-energy collimator iodine-123 mIBG images using a channelized Hotelling observer. *Phys Med Biol* [Internet]. 2017;62(1):17. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1088/1361-6560/62/1/17>
104. Park C, Kang SH. Similarity analysis of pixelated CdTe semiconductor gamma camera image using a quadrant bar phantom for nuclear medicine: Monte Carlo simulation study. *Nuclear Engineering and Technology*. 2020 Dec 1;53.
105. National Electrical Manufacturers Association. *NEMA Standards Publication NU 1-2001, Performance measurements of gamma cameras*. Rosslyn; 2001.
106. Hansen CL. Digital image processing for clinicians, part I: Basics of image formation. *Journal of Nuclear Cardiology* [Internet]. 2002;9(3):343–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1067/mnc.2002.122897>

107. Griesmer JJ, Kline B, Grosholz J, Parnham K, Gagnon D. Performance evaluation of a new CZT detector for nuclear medicine: Soltice. In: 2001 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record (Cat No01CH37310). 2001. p. 1050–4 vol.2.
108. Verger L, Gentet MC, Gerfault L, Guillemaud R, Mestais C, Monnet O, et al. Performance and perspectives of a gamma camera based on CdZnTe for medical imaging. In: 2003 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record (IEEE Cat No03CH37515). 2003. p. 3324-3330 Vol.5.
109. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. chapter 7 - Radiation Detectors. In: Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME, editors. Physics in Nuclear Medicine (Fourth Edition) [Internet]. Philadelphia: W.B. Saunders; 2012. p. 87–106. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416051985000071>
110. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. chapter 14 - The Gamma Camera: Performance Characteristics. In: Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME, editors. Physics in Nuclear Medicine (Fourth Edition) [Internet]. Philadelphia: W.B. Saunders; 2012. p. 209–31. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416051985000149>
111. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. chapter 8 - Electronic Instrumentation for Radiation Detection Systems. In: Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME, editors. Physics in Nuclear Medicine (Fourth Edition) [Internet]. Philadelphia: W.B. Saunders; 2012. p. 107–24. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416051985000083>
112. Uribe CF, Esquinas PL, Gonzalez M, Zhao W, Tanguay J, Celler A. Deadtime effects in quantification of ^{177}Lu activity for radionuclide therapy. EJNMMI Phys [Internet]. 2018;5(1):2. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40658-017-0202-7>
113. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. chapter 11 - Problems in Radiation Detection and Measurement. In: Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME, editors. Physics in Nuclear Medicine (Fourth Edition) [Internet]. Philadelphia: W.B. Saunders; 2012. p. 155–72. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416051985000113>
114. Sorenson JA. Deadtime Characteristics of Anger Cameras. Journal of Nuclear Medicine [Internet]. 1975 Apr 1;16(4):284. Disponível em: <http://jnm.snmjournals.org/content/16/4/284.abstract>

115. Guy MJ, Flux GD, Flower MA, Ott RJ, Papavasileiou P, Chittenden SJ. Practical scatter-independent gamma camera dead-time correction for iodine-131. In: 2000 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record (Cat No00CH37149). 2000. p. 18/52-18/56 vol.3.
116. Guirado D, Ramírez JC, de la Vega JM, Vilches M, Lallena AM. Quality control for system count rate performance with scatter in gamma cameras. *Physica Medica: European Journal of Medical Physics* [Internet]. 2012 Jul 1;28(3):254–61. Disponible em: <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2011.05.002>
117. Lee YS, Kim JS, Kim KM, Lim SM, Kim HJ. Determination of energy windows for the triple energy window scatter correction method in I-131 on a Siemens SYMBIA gamma camera: a GATE simulation study. *Journal of Instrumentation* [Internet]. 2015;10(01):P01004. Disponible em: <https://dx.doi.org/10.1088/1748-0221/10/01/P01004>
118. Koral KF, Dewaraja Y. I-131 SPECT activity recovery coefficients with implicit or triple-energy-window scatter correction. *Nucl Instrum Methods Phys Res A* [Internet]. 1999;422(1):688–92. Disponible em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168900298010183>
119. Mogi A, Takahashi Y, Nakajima K, Shimizu H, Saito K, Tomaru K. Effect of Scatter, Attenuation and Resolution Correction on a Pediatric Myocardial Perfusion SPECT Image. In 2014. Disponible em: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:49223108>
120. Ogawa K, Harata Y, Ichihara T, Kubo A, Hashimoto S. A practical method for position-dependent Compton-scatter correction in single photon emission CT. *IEEE Trans Med Imaging*. 1991;10(3):408–12.
121. Frey EC, Tsui BMW. A new method for modeling the spatially-variant, object-dependent scatter response function in SPECT. In: 1996 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record. 1996. p. 1082–6 vol.2.
122. Robinson AP, Tipping J, Cullen DM, Hamilton D. The influence of triple energy window scatter correction on activity quantification for ^{177}Lu molecular radiotherapy. *Phys Med Biol* [Internet]. 2016;61(14):5107. Disponible em: <https://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/61/14/5107>

123. Robinson A, Denis-Bacelar A, Tran-Gia J, Tipping J, Bardies M, Lassmann M, et al. Protocol for the Commissioning and Quality Control of SPECT/CT and PET/CT Systems Used for Dosimetry. 2021 May.
124. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. chapter 20 - Digital Image Processing in Nuclear Medicine. In: Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME, editors. Physics in Nuclear Medicine (Fourth Edition) [Internet]. Philadelphia: W.B. Saunders; 2012. p. 363–78. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416051985000204>
125. Vandenberghe S, D'Asseler Y, Van de Walle R, Kauppinen T, Koole M, Bouwens L, et al. Iterative reconstruction algorithms in nuclear medicine. Computerized Medical Imaging and Graphics [Internet]. 2001;25(2):105–11. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895611100000604>
126. Vandenberghe S, D'Asseler Y, Van de Walle R, Kauppinen T, Koole M, Bouwens L, et al. Iterative reconstruction algorithms in nuclear medicine. Computerized Medical Imaging and Graphics [Internet]. 2001;25(2):105–11. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895611100000604>
127. Lange KL, Carson RE. EM reconstruction algorithms for emission and transmission tomography. J Comput Assist Tomogr [Internet]. 1984;8 2:306–16. Disponível em: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:23685431>
128. Hudson HM, Larkin RS. Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. IEEE Trans Med Imaging. 1994;13(4):601–9.
129. Celler A, Piwowarska-Bilska H, Shcherbinin S, Uribe C, Mikolajczak R, Birkenfeld B. Evaluation of dead-time corrections for post-radionuclide-therapy ¹⁷⁷Lu quantitative imaging with low-energy high-resolution collimators. Nucl Med Commun [Internet]. 2014;35(1). Disponível em: https://journals.lww.com/nuclearmedicinecomm/fulltext/2014/01000/evaluation_of_dead_time_corrections_for.9.aspx
130. Desy A, Bouvet GF, Lafrenière N, Zamanian A, Després P, Beauregard JM. Impact of the dead-time correction method on quantitative ¹⁷⁷Lu-SPECT (QSPECT) and dosimetry during radiopharmaceutical therapy. EJNMMI Phys [Internet]. 2022;9(1):54. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40658-022-00484-w>

131. Patton JA, Turkington TG. SPECT/CT Physical Principles and Attenuation Correction. *J Nucl Med Technol* [Internet]. 2008 Mar 1;36(1):1. Disponível em: <http://tech.snmjournals.org/content/36/1/1.abstract>
132. Zaidi H, Hasegawa B. Determination of the Attenuation Map in Emission Tomography. *Journal of Nuclear Medicine* [Internet]. 2003 Feb 1;44(2):291. Disponível em: <http://jnm.snmjournals.org/content/44/2/291.abstract>
133. Martinez LC, Calzado A. Evaluation of a bilinear model for attenuation correction using CT numbers generated from a parametric method. *Applied Radiation and Isotopes* [Internet]. 2016; 107:77–86. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969804315301986>
134. Akamatsu M, Yamashita Y, Akamatsu G, Tsutsui Y, Ohya N, Nakamura Y, et al. Influences of reconstruction and attenuation correction in brain SPECT images obtained by the hybrid SPECT/CT device: evaluation with a 3-dimensional brain phantom. *Asia Ocean J Nucl Med Biol* [Internet]. 2014;2(1):24–9. Disponível em: http://inis.iaea.org/search/search.aspx?orig_q=RN:47118659
135. Karimi Ghodoosi E, D'Alessandria C, Li Y, Bartel A, Köhner M, Höllriegl V, et al. The effect of attenuation map, scatter energy window width, and volume of interest on the calibration factor calculation in quantitative ^{177}Lu SPECT imaging: Simulation and phantom study. *Physica Medica* [Internet]. 2018;56:74–80. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1120179718313255>
136. Rezaei S, Farzanehfar S, Badrzadeh L, Assadi F, Vahidfar N, Sheikhzadeh P. Impact of Attenuation Correction, Collimator, and Iterative Reconstruction Protocols on ^{67}Ga SPECT/CT Quantification. *Frontiers in Biomedical Technologies* [Internet]. 2023 Feb 5;11(1). Disponível em: <https://fbt.tums.ac.ir/index.php/fbt/article/view/560>
137. Piwowska-Bilska H, Supińska A, Birkenfeld B. What validation tests can be done by the clinical medical physicist while waiting for the standardization of quantitative SPECT/CT imaging? *EJNMMI Phys* [Internet]. 2022;9(1):8. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40658-022-00434-6>
138. Levenberg K. A METHOD FOR THE SOLUTION OF CERTAIN NON – LINEAR PROBLEMS IN LEAST SQUARES. *Q Appl Math* [Internet]. 1944;2:164–8. Disponível em: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:124308544>

139. Marquardt DW. An Algorithm for Least-Squares Estimation of Nonlinear Parameters. *Journal of the Society for Industrial and Applied Mathematics* [Internet]. 1963;11(2):431–41. Disponível em: <https://doi.org/10.1137/0111030>
140. Faber TL, Folks RD. Computer Processing Methods for Nuclear Medicine Images. *J Nucl Med Technol* [Internet]. 1994 Sep 1;22(3):145. Disponível em: <http://tech.snmjournals.org/content/22/3/145.abstract>
141. Gustafsson J, Sundlöv A, Sjögren Gleisner K. SPECT image segmentation for estimation of tumour volume and activity concentration in ¹⁷⁷Lu-DOTATATE radionuclide therapy. *EJNMMI Res* [Internet]. 2017;7(1):18. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13550-017-0262-7>
142. Long DT, King MA, Sheehan J. Comparative evaluation of image segmentation methods for volume quantitation in SPECT. *Med Phys* [Internet]. 1992 Mar 1;19(2):483–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1118/1.596837>
143. Gawel J, Rogulski Z. The Challenge of Single-Photon Emission Computed Tomography Image Segmentation in the Internal Dosimetry of ¹⁷⁷Lu Molecular Therapies. *J Imaging* [Internet]. 2024;10(1). Disponível em: <https://www.mdpi.com/2313-433X/10/1/27>
144. Ljungberg M, Pretorius PH. SPECT/CT: an update on technological developments and clinical applications. *British Journal of Radiology* [Internet]. 2018 Jan 1;91(1081):20160402. Disponível em: <https://doi.org/10.1259/bjr.20160402>
145. Tran-Gia J, Denis-Bacelar AM, Ferreira KM, Robinson AP, Bobin C, Bonney LM, et al. On the use of solid ¹³³Ba sources as surrogate for liquid ¹³¹I in SPECT/CT calibration: a European multi-centre evaluation. *EJNMMI Phys* [Internet]. 2023;10(1):73. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40658-023-00582-3>
146. Gadd RL, Baker MI, Nijran KS, Owens S, Thomas W, Woods MJ, et al. Protocol for establishing and maintaining the calibration of medical radionuclide calibrators and their quality control. In 2006. Disponível em: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:987536>
147. Saldarriaga Vargas C, Bauwens M, Pooters INA, Pommé S, Peters SMB, Segbers M, et al. An international multi-center investigation on the accuracy of radionuclide calibrators in nuclear medicine theragnostics. *EJNMMI Phys* [Internet]. 2020;7(1):69. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40658-020-00338-3>

148. Brasil. CNEN NN 3.05 – Requisitos de radioproteção e segurança para serviços de medicina nuclear [Internet]. 2013 Dec [cited 2024 Feb 13]. Disponível em: <http://www.cnen.gov.br/seguranca/normas/pdf/Nrm305.pdf>
149. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Quality Assurance for SPECT Systems, IAEA Human Health Series No. 6. Vienna ; 2009.
150. Chang LT. A Method for Attenuation Correction in Radionuclide Computed Tomography. *IEEE Trans Nucl Sci.* 1978;25(1):638–43.
151. Robinson AP, Calvert N, Tipping J, Denis-Bacelar AM, Ferreira KM, Lassmann M, et al. Development of a validation imaging dataset for Molecular Radiotherapy dosimetry multicenter intercomparison exercises based on anthropomorphic phantoms. *Physica Medica: European Journal of Medical Physics* [Internet]. 2023 May 1;109. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2023.102583>

ANEXO

Tabela 7: Especificações técnicas do equipamento Philips Brightview XCT.

Características da gama câmara	
Tipo de detector	NaI [Tl]
Espessura do cristal	9,5 mm
Número de tubo fotomultiplicador	59
<i>Field of view</i> (Retangular)	40,6 cm x 53,9 cm
Diâmetro do <i>scan</i> (Com LEGP)	10,2 cm – 75 cm
Rotação ECT	540°
Blindagem de Chumbo	364 keV
Capacidade de contagem	32k por canal
Faixa energética	56 – 920 keV
Características da TC	
Tipo de detector	Digital de Silício amorfo, cintilador colunar CsI
Tamanho do detector	30 cm x 40 cm
<i>Pixel</i> do detector	0,2 mm x 0,2 mm
Resolução espacial	> 15 lp/cm @ 10% MTF
<i>Axial field-of-view</i>	14 cm em uma única rotação de 360°
Faixa de absorção	-1000 a +3000 HU
Espessura do <i>slice</i>	0,33 a 2,0 mm