

J. J. Pedroso de Lima  
Coordenação

# Física em Medicina Nuclear

Temas e aplicações

(Página deixada propositadamente em branco)



I N V E S T I G A Ç Ã O

COORDENAÇÃO EDITORIAL  
Imprensa da Universidade de Coimbra  
Email: [imprensa@uc.pt](mailto:imprensa@uc.pt)  
URL: [http://www.uc.pt/imprensa\\_uc](http://www.uc.pt/imprensa_uc)

CONCEPÇÃO GRÁFICA  
António Barros

PRÉ-IMPRESSÃO  
Francisco J. Caramelo

EXECUÇÃO GRÁFICA  
SerSilito • Maia

ISBN  
978-989-8074-26-3

ISBN DIGITAL  
978-989-26-0387-2

DOI  
<http://dx.doi.org/10.14195/978-989-26-0387-2>

DEPÓSITO LEGAL  
277378/08

OBRA PUBLICADA COM O APOIO DE:

**FCT** Fundação para a Ciência e a Tecnologia  
MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E ENSINO SUPERIOR Portugal

J. J. Pedroso de Lima  
Coordenação

# Física em Medicina Nuclear

Temas e Aplicações

(Página deixada propositadamente em branco)

COORDENAÇÃO  
J.J. Pedroso de Lima

AUTORES:  
Adriano Pedroso de Lima  
Antero Abrunhosa  
António dourado  
Augusto D. Oliveira  
Carina Guerreiro  
Durval C. Costa  
Francisco J. C. Alves  
Francisco J. Caramelo  
Hélder Araújo  
J. J. Pedroso de Lima  
M. Filomena Botelho  
M. Isabel Prata  
Nuno C. Ferreira  
Paulo Crespo  
Paulo M. Gordo

(Página deixada propositadamente em branco)

## ÍNDICE

<b>Cap. 1. Introdução • J. J. Pedroso de Lima</b> .....	15
<b>Cap. 2. O ciclotrão e a produção de radionucléidos • Francisco J. C. Alves</b> .....	25
2.1. Aspectos quantitativos na produção de radionucléidos .....	25
2.1.1. Reacções nucleares .....	26
2.1.2. Secção eficaz .....	31
2.1.3. Função de excitação .....	32
2.1.4. A função de excitação e o processo de produção de radionucléidos .....	33
2.1.5. Degradação da energia cinética de iões por interacção com a matéria .....	36
2.1.6. Poder de paragem: a fórmula de Bethe .....	36
2.1.7. Alcance.....	39
2.1.8. Flutuações estatísticas na degradação da energia: “straggling” .....	39
2.1.9. Degradação de energia e ionização .....	41
2.1.10. Rendimento de alvo espesso .....	43
2.1.11. Medida experimental da função de excitação pela técnica da “pilha de lâminas”.....	45
2.2. Princípios físicos da aceleração no ciclotrão .....	49
2.2.1. Enquadramento histórico, a invenção do ciclotrão .....	50
2.2.2. A condição de ressonância.....	53
2.2.3. Focagem magnética .....	55
2.2.3.1. Focagem axial .....	55
2.2.3.2. Focagem radial .....	58
2.2.3.3. Critério de estabilidade .....	60
2.2.3.4. Considerações sobre a amplitude das oscilações livres .....	62
2.2.4. Focagem eléctrica.....	64
2.2.4.1. Introdução.....	64
2.2.4.2. Focagem estática .....	66
2.2.4.3. Focagem dinâmica.....	66
2.2.4.4. Conjugação dos efeitos de focagem.....	67
2.2.5. Relações de fase e energia máxima.....	69
2.2.5.1. Trajectória e fase nas primeiras revoluções .....	69
2.2.6. Energia cinética máxima: o limite relativístico .....	73
2.2.7. O sincrociclotrão .....	76
2.2.7.1. Princípio de funcionamento.....	76
2.2.7.2. Estabilidade de fase.....	77
2.2.8. O ciclotrão isócrona.....	78
2.2.8.1. Princípio de funcionamento e focagem de Thomas.....	78
2.2.9. Reforço da focagem utilizando o princípio do gradiente alterno.....	80
2.2.10. Aspectos de caracterização quantitativa.....	82
Referências .....	85
<b>Cap. 3. Física do Positrão • Adriano Pedroso de Lima e Paulo M. Gordo</b> .....	91
3.1. Aspectos Gerais do Positrão e do Positrónio .....	91

3.1.1. História e Conceitos Gerais .....	91
3.1.2. Propriedades de Simetria .....	92
3.1.3. Positrónio .....	94
3.2. Processos de Interação do Positrão com a Matéria .....	96
3.2.1. Perda de energia e Termalização .....	96
3.2.2. Alcance e Perfil de Implantação .....	98
3.2.3. Difusão e Mobilidade .....	100
3.2.4. Aniquilação .....	101
3.3. Fundamentos das Técnicas Experimentais .....	105
3.3.1. Tempo de Vida do Positrão .....	106
3.3.2. Distribuição da Quantidade de Movimento .....	108
3.4. Perspectivas de aplicação médica das técnicas de aniquilação do positrão .....	114
Referências .....	116

#### Cap. 4. Radiofármacos: desenvolvimento e principais aplicações • Antero

<b>Abrunhosa e M. Isabel Prata</b> .....	119
4.1. Introdução .....	119
4.2. Selecção do Alvo molecular .....	120
4.3. Molécula traçadora .....	121
4.4. Selecção do radionuclídeo .....	123
4.5. Posição de marcação .....	126
4.6. Radiossíntese .....	127
4.7. Principais nuclídeos: reacções e radiofármacos .....	127
4.7.1. Carbono-11 .....	127
4.7.2. Flúor-18 .....	128
4.7.2.1. Método da desoxiglicose .....	129
4.8. Isótopos utilizados em Medicina Nuclear e suas propriedades .....	131
4.8.1. Tecnécio-99m: produção, química de coordenação e radiofármacos .....	132
4.8.2. Radioisótopos e química de coordenação do gálio e do índio .....	138
4.8.2.1. Ligandos para gálio e índio .....	140
4.8.2.2. Radiofármacos de gálio e índio .....	143
4.8.3. Radioisótopos e química de coordenação do cobre .....	144
4.9. Utilização de anti-corpos e de peptídeos em imagem molecular .....	145
4.9.1. Anticorpos .....	145
4.9.2. Peptídeos .....	146
4.10. Controle de qualidade de radiofármacos: pureza radioquímica, actividade específica e radiólise .....	149
4.11. Avanços em radiofarmácia e novas tendências em radioquímica .....	150
Referências .....	151

#### Cap. 5. Detectores de radiação e Produção de imagens • Francisco J. Caramelo,

<b>Carina Guerreiro, Nuno C. Ferreira e Paulo Crespo</b> .....	159
5.1. Métodos de detecção e de medida em Medicina Nuclear .....	159
5.1.1. Física da detecção: conceitos básicos .....	163
5.1.1.1. Interação da radiação com a matéria .....	166

5.1.2. Detectores de radiação gama.....	171
5.1.2.1. Detectores gasosos.....	171
5.1.2.2. Detectores de semicondutor.....	172
5.1.2.3. Detectores de cintilação.....	175
5.1.2.4. Fotomultiplicadores.....	179
5.1.2.5. Variantes e alternativas.....	182
5.1.3. Electrónica para aquisição de sinais.....	183
5.2. As propriedades dos sistemas de detecção de imagem.....	186
5.2.1. Distância de resolução. Função de resposta a um ponto ou Função de degradação de um ponto (FDP).....	186
5.2.2. Função de transferência de modulação (FTM).....	188
5.2.3. Eficiência de detecção ou sensibilidade.....	191
5.2.3.1. Eficiência geométrica.....	192
5.2.3.2. Eficiência quântica.....	192
5.2.3.3. Eficiência de conversão.....	192
5.2.3.4. Eficiência total.....	192
5.2.4. Ruído.....	193
5.3. Métodos de produção de imagens em Medicina Nuclear.....	194
5.3.1. Câmara gama e SPECT.....	195
5.3.1.1. Colimadores.....	198
5.3.1.2. Aquisição de dados.....	203
5.3.1.3. Armazenamento de dados.....	204
A. Formatos de dados: modo “list” e histogramas.....	204
B. Sinogramas em SPECT.....	204
5.3.1.4. Pré-processamento de dados.....	206
5.3.1.5. Reconstrução de imagem.....	207
5.3.2. PET.....	207
5.3.2.1. Princípios e limites físicos.....	207
5.3.2.2. Aquisição de dados.....	211
A. Tipos de eventos.....	211
B. Geometria de aquisição típica.....	213
C. Modos de aquisição.....	214
5.3.2.3. Armazenamento de dados.....	216
A. Formatos de dados.....	216
B. Sinogramas no modo 2D.....	216
C. Sinogramas no modo 3D.....	217
5.3.2.4. Pré-processamento de dados.....	220
A. Redução de dados.....	221
B. Amostragem radial: interleaving.....	211
C. Amostragem angular: compressão angular.....	222
D. Amostragem axial no modo 2D: mashing 2D.....	223
E. Amostragem co-polar e axial no modo 3D: mashing 3D e o michelograma.....	224
5.3.2.5. Reconstrução de imagem.....	226
5.3.3. Sistemas dedicados e multimodais.....	227
5.3.3.1. Sistemas para aplicações específicas.....	227

A. PET cerebral.....	229
B. PET animal .....	229
C. Outros sistemas dedicados.....	230
5.3.3.2. PET/CT.....	230
5.3.3.3. PET/RMN .....	233
Referências .....	236

**Cap. 6. Métodos de imagem • Nuno C. Ferreira, Francisco J. Caramelo,**

**J. J. Pedroso de Lima, Carina Guerreiro, M. Filomena Botelho,**

**Durval C. Costa, Hélder Araújo e Paulo Crespo .....** 243

6.1. Aspectos físicos da imagem funcional em Medicina Nuclear .....	243
6.2. Fontes de degradação nos métodos de imagem em Medicina Nuclear .....	248
6.2.1. Introdução.....	248
6.2.2. Correção de efeitos de degradação de imagem.....	249
6.2.2.1. SPECT .....	249
A. Correção de atenuação .....	249
B. Medida de transmissão.....	251
C. Métodos de correção.....	252
D. Correção de radiação dispersa .....	254
E. Correção de resolução espacial .....	255
6.2.2.2. PET .....	257
A. Correção de atenuação em PET.....	257
B. Correção de atenuação em PET-CT.....	260
B.1 Cálculos a atenuação baseados em transmissão polienergética(raios X) .....	260
B.2 Segmentação .....	261
B.3 Redimensionamento .....	261
B.4 Imagiologia de Raios-X com Duas Energias .....	264
C. Correção de coincidências aleatórias .....	264
D. Correção de coincidências dispersas .....	265
E. Correção de normalização .....	267
E.1. Eficiência intrínseca .....	269
E.2. Eficiência geométrica.....	270
E.3. Tempo morto.....	271
F. Outras correções .....	271
6.3. Processamento de Imagem .....	273
6.3.1. Reconstrução de imagem .....	276
6.3.1.1. Reconstrução 2D e reconstrução 3D .....	277
6.3.1.2. Reconstrução 2D .....	279
A. Métodos analíticos.....	279
B. Métodos iterativos .....	282
B.1. O algoritmo MLEM.....	284
C. Outros métodos.....	285
6.3.1.3. Reconstrução 3D .....	286
A. Métodos analíticos.....	286
B. Métodos iterativos .....	288
6.3.1.4. Métodos de rearranjo de dados (“rebinning”).....	289

6.3.2. Noções de Processamento Digital de Imagem .....	292
6.3.2.1. Pré-Processamento de Imagem .....	292
6.3.2.2. Pré-processamento pontual .....	292
6.3.2.3. Correção Gama .....	294
6.3.2.4. Transformações logarítmicas .....	295
6.3.2.5. Processamento de Histogramas .....	295
6.3.2.6. Correção da Distorção Geométrica .....	296
6.3.2.7. Pré-processamento de cor .....	297
6.3.3. Corregisto de imagem .....	300
6.3.3.1. Dimensão .....	302
6.3.3.2. Natureza da base do corregisto .....	302
6.3.3.3. Natureza e domínio da transformação .....	302
6.3.3.4. Interação .....	305
6.3.3.5. Optimização .....	305
A. Funções objectivo .....	305
B. Procura do mínimo .....	309
C. Reamostragem e interpolação .....	312
6.3.3.6. Modalidades .....	313
6.3.3.7. Sujeito .....	313
6.3.3.8. Objecto de corregisto .....	313
6.3.3.9. Métodos não rígidos .....	314
A. Splines de placas finas .....	314
B. Corregisto elástico .....	315
C. Corregisto fluido .....	316
6.4. Métodos avançados em Oncologia Nuclear .....	316
6.4.1. Introdução .....	317
6.4.2. Proliferação tumoral .....	319
6.4.3. Metabolismo tumoral .....	319
6.4.4. Metabolismo da glicose .....	319
6.4.5. Metabolismo dos nucleósidos .....	320
6.4.5.1. Timidina .....	321
6.4.5.2. Derivados da timidina .....	321
6.4.5.3. Outros nucleósidos e análogos .....	322
6.4.6. Metabolismo dos aminoácidos .....	323
6.4.7. Enzimas .....	323
6.4.7.1. Timidina fosforilase .....	324
6.4.7.2. Tirosina cinase .....	324
6.4.8. Hipóxia tumoral .....	324
6.4.9. Angiogénese tumoral .....	326
6.4.10. Apoptose .....	328
6.4.11. Resistência a múltiplos Fármacos .....	330
6.4.12. Receptores tumorais .....	333
6.4.12.1. Receptores de ácido fólico .....	333
6.4.12.2. Receptores sigma .....	333
6.4.12.3. Receptores dos tumores da mama .....	334
6.4.12.4. Receptores da colecistocinina-B/Gastrina .....	334

6.4.12.5. Outros receptores.....	335
6.4.13. Imagem molecular como alvo.....	336
6.5. Sistema Nervoso Central: modelos fisiológicos e aplicações clínicas.....	336
6.5.1. Introdução.....	336
6.5.2. Bases anatômicas.....	337
6.5.2.1. Cérebro.....	337
A. Anatomia comparativa “in vivo”.....	340
6.5.2.2. Cerebelo.....	343
6.5.2.3. Mesencéfalo.....	343
6.5.3. Bases fisiológicas e farmacológicas.....	344
6.5.3.1 Barreiras.....	346
A. Barreira hemato-encefálica.....	346
B. Componentes estruturais da barreira hemato-encefálica.....	347
C. Mecanismos de transporte.....	349
C.1. Influência da lipossolubilidade ou lipofilia.....	349
C.2. Influência da osmolaridade ou pressão osmótica.....	351
C.3. Influência da ligação às proteínas plasmáticas.....	351
C.4. Outras influências.....	352
C.5. Transporte específico na barreira hemato-encefálica.....	352
6.5.3.2. Factores que influenciam a permeabilidade capilar cerebral.....	353
A. Importância para a Medicina Nuclear.....	354
6.5.3.3 Neurotransmissores.....	356
A. Fenda sináptica.....	356
B. Receptores.....	357
C. Importância para a Medicina Nuclear e Neurociências.....	358
Referências.....	360

## Cap. 7. Sistemas em Medicina Nuclear • J. J. Pedroso de Lima e

<b>Antônio Dourado</b> .....	381
7.1. Teoria dos Sistemas Biológicos (Uma introdução).....	381
7.1.1. Conceitos básicos de sistêmica biológica e fisiológica.....	381
7.1.1.1. Sistemas, elementos e relações.....	381
7.1.1.2. Retroacção (Feedback) e (auto)regulação.....	382
7.1.1.3. Ambiente, sistemas fechados, sistemas abertos e homeostasia.....	384
7.1.1.4. Entropia e neguentropia.....	386
7.1.1.5. Autopoiese, adaptação, cibernética.....	388
7.1.1.6. Uma hierarquia de sistemas.....	388
7.1.2. Representação e análise de sistemas biológicos: modelos populacionais.....	390
7.1.2.1. Crescimento de uma população de uma espécie biológica.....	391
7.1.2.2. A equação logística.....	391
7.1.2.3. Modelo Lotka-Volterra do par predador-presa.....	394
7.1.2.4. Modelo geral de interacção entre duas populações.....	396
7.1.2.5. Modelo de epidemias.....	397
7.1.2.6. Modelos fisiológicos.....	397
7.1.2.7. Análise compartimental.....	402
7.1.2.8. Estado, espaço de estados, equações de estado.....	404

7.1.2.9. Escolha das variáveis de estado .....	409
7.1.2.10. Resolução da equação de estado linear no domínio temporal .....	410
A. Solução da equação de estado homogénea.....	410
B. Solução da equação de estado completa .....	413
C. Solução da equação de estado de dois compartimentos .....	414
7.1.2.11. Sistemas não-lineares, pontos singulares e linearização .....	415
A. Pontos singulares ou singularidades .....	415
B. Métodos de linearização: aproximação pela Série de Taylor.....	416
C. Tipos de singularidades .....	418
D. Sistemas não lineares: várias singularidades possíveis e estabilidade local .....	422
E. A incerteza nas condições iniciais e o caos.....	424
F. Bifurcações e caos.....	427
G. Os números de Feigenbaum .....	430
7.2. Modelagem cinética de traçadores .....	431
7.2.1. Introdução.....	431
7.2.2. Conceitos em modelagem cinética de radiotraçadores.....	432
7.2.3. O transporte de traçadores e mecanismos de localização .....	436
7.2.4. Modelos compartimentais.....	440
7.2.4.1. Modelos de compartimento único e modelos multicompartmentais.....	441
A. Modelos de um único compartimento .....	441
B. Modelos de dois compartimentos .....	444
B.1 Sistema aberto de dois compartimentos em série.....	444
B.2 Sistema fechado de 2 compartimentos em equilíbrio.....	445
C. Modelos de três compartimentos .....	447
C.1 Sistema de 3 compartimentos sem equilíbrios.....	447
C.2 Sistemas mamilares abertos .....	448
C.3 Sistema mamilar com múltiplos equilíbrios.....	452
7.2.5. Traçadores, volumes e caudais em sistemas de diluição .....	453
7.2.5.1. O princípio de Stewart-Hamilton.....	459
7.2.5.2. Cálculo de volumes .....	460
7.2.5.3. Sistemas de distribuição em série e o integral de convolução .....	461
7.2.5.4. Determinação do caudal.....	463
7.2.6. Regeneração da função frequência por desconvolução .....	464
7.2.7. Análise de dados e modelos nos estudos com o PET.....	468
7.2.8. Análise paramétrica .....	473
7.2.9. Simulação de Monte Carlo.....	474
Referências .....	475

## **Cap. 8. Dosimetria e efeitos biológicos da radiação • Augusto D. Oliveira e**

<b>J. J. Pedroso de Lima</b> .....	479
8.1. Introdução.....	479
8.2. Interação da radiação com a matéria. Os fotões.....	481
8.2.1. Introdução.....	481
8.2.2. Secção eficaz .....	482
8.2.3. Efeito de Compton.....	484

8.2.4. Dispersão de Thompson.....	485
8.2.5. Secção eficaz de Klein – Nishina para o efeito de Compton.....	486
8.2.6. Correções de energia de ligação dos electrões .....	487
8.2.7. O efeito fotoeléctrico.....	489
8.2.8. Produção de pares .....	490
8.2.9. Dispersão de Rayleigh.....	490
8.2.10. Interação fotonuclear.....	491
8.2.11. Coeficientes de interacção .....	491
8.3. Interação da radiação com a matéria. Os electrões .....	492
8.3.1. Introdução.....	492
8.3.2. Perda de energia radiativa.....	493
8.3.3. Perda de energia por colisão.....	493
8.3.4. Poder de paragem (“stopping power”).....	494
8.3.5. Transferência Linear de Energia, $L_{\Delta}$ , (“LET”) .....	494
8.3.6. Alcance e alcance “CSDA” .....	495
8.3.7. Energia média dispendida por par de iões formados, $W$ .....	496
8.4. Grandezas de dosimetria das radiações .....	496
8.5. Grandezas de protecção radiológica .....	503
8.6. Factor de qualidade, factores de ponderação e RBE .....	504
8.7. Degradação da energia na matéria .....	505
8.8. Simulação de Monte Carlo .....	515
8.9. Dosimetria convencional e celular para radionuclidos .....	516
8.10. Física dos efeitos biológicos da radiação.....	523
8.10.1. A célula como alvo das radiações ionizantes.....	530
8.10.2. Composição, forma e dimensão .....	530
8.11. Modos de acção. Modelos da teoria do alvo. Curvas de sobrevivência.....	532
8.11.1. Radiólise da água.....	534
8.11.2. Efeitos sobre soluções aquosas.....	536
8.11.3. Mecanismo da acção biológica da radiação ionizante .....	537
8.12. Modelos matemáticos de sobrevivência celular em campos de radiação ionizante .....	543
8.12.1. Modelos dos alvos múltiplos ou modelos da teoria do alvo .....	544
8.12.1.1. Uma região sensível n toques.....	544
8.12.1.2. Modelo multizonas sensíveis subletais/um só toque .....	546
8.12.1.3. Modelo misto .....	548
8.12.1.4. Modelo linear quadrático (L-Q).....	551
8.12.1.5. Comparação dos modelos L-Q e teoria do alvo .....	554
8.13. Efeitos não dirigidos, complementares da acção directa da radiação ionizante, para baixas doses.....	555
Referências .....	557
Índice de Assuntos .....	563

# CAPÍTULO 1

## INTRODUÇÃO

Em 1973 a WHO definiu medicina nuclear (MN) como sendo uma disciplina “... que engloba todas as aplicações médicas de materiais radioactivos no diagnóstico, tratamento e investigação médica, à excepção do uso de fontes seladas de radiação em radioterapia”.

A área de conhecimento da medicina nuclear inclui, para além da medicina, a física, a farmácia, a biologia, a química, a matemática, a ciência computacional e todos os ramos da engenharia dedicados ao desenvolvimento de instrumentação que possibilite a aplicação das técnicas de MN.

A medicina nuclear abraça uma vasta gama de aplicações tais como as metodologias da imagem que vão desde a autoradiografia clássica ao PET usando elementos ou moléculas radioactivas, as análises *in vitro*, a radioterapia metabólica e também um universo de estudos e técnicas de investigação médica, com traçadores radioactivos.

A contribuição relativa destas diversas aplicações variou muito ao longo dos anos sendo, no presente, as metodologias da imagem nuclear aquelas com maior protagonismo. Apesar disso, reduzir a MN actual às técnicas de imagem, como se lê com frequência, mesmo considerando toda a informação funcional que estas oferecem, é uma imprecisão evidente. A MN não é uma simples técnica de imagem médica embora tenha, nesta área, características muito especiais.

Talvez se imponha, antes de mais, colocar uma questão: Porquê a medicina nuclear?

As razões são diversas mas importantes:

- 1) É a melhor metodologia, dentre todas as disponíveis, para informação funcional
- 2) Os métodos de detecção são os mais sensíveis (capazes de detectar massas inferiores ao picomole), permitindo a execução dos estudos em condições fisiológicas, sem interferência com os processos que se pretendem estudar.
- 3) A maioria das moléculas pode ser marcada e usada como radiotraçador, tornando esta metodologia multiparamétrica, única entre todas as outras

disponíveis, que só informam sobre uma propriedade ou um pequeno número de propriedades<sup>1</sup>.

- 4) Permite obter resultados quantitativos.
- 5) Através das imagens dá directamente resultados funcionais em termos relativos.
- 6) Os exames podem ser repetidos em períodos curtos.

Alguns pontos negativos das técnicas da Medicina Nuclear devem também ser referidos:

- 1) Necessitam de um ambiente não-convencional e precauções após os exames (não podemos “desligar” a radioactividade como um dispositivo de raios X).
- 2) No caso das imagens é necessária sempre a administração de radiofármacos com libertação de radiação ionizante
- 3) As imagens apresentam resolução espacial pior do que a generalidade das técnicas morfológicas.

Concentrando-nos no segundo ponto, as doses efectivas recebidas pelos pacientes na maioria dos exames de MN situam-se no intervalo das doses médias dos exames radiológicos ou seja de 0,5 a 6 mSv, que correspondem de meses até cerca de 2 anos de irradiação basal média.

Podemos classificar os diversos tipos de imagem em Medicina Nuclear em

- Cintigrafia planar estática
- Cintigrafia planar dinâmica
- Cintigrafia de corpo inteiro
- Tomografia de emissão com fotão único (SPECT)
- Detecção por coincidência com câmaras de raios gama
- Tomografia de emissão com positrões (PET)
- Sistemas híbridos

Em termos gerais, as técnicas de imagem da MN, utilizando a detecção externa e em uso no presente, são caracterizadas por apresentarem informação funcional local, específica e facilmente objectivada em termos relativos, sendo de inestimável valor em muitas situações. A análise quantitativa é também possível se forem aplicadas correcções e eventualmente, obtidos dados adicionais.

Nalgumas situações, limitações devidas à inexistência de traçadores apropriados (os existentes a originarem pouco contraste nas estruturas em estudo), ou insuficiência na resolução espacial ou temporal dos sistemas de imagem disponíveis, podem tornar as imagens nucleares com menor interesse em comparação com a amostragem directa do material biológico e medição da radioactividade, ou uma eventual aplicação de outras técnicas.

---

<sup>1</sup> - As técnicas de fluorescência são concorrentes com as nucleares, neste aspecto, mas limitam-se geralmente a estudos em órgãos superficiais.

A MN experimenta actualmente desenvolvimentos importantes na maioria das áreas da sua aplicação. Novas moléculas biológicas marcadas, novas técnicas de marcação celular, novos conceitos na detecção da radiação, melhorias na instrumentação, viabilização das técnicas multimodais, rápido crescimento nas capacidades dos métodos computacionais e uma parceria muito mais bem compreendida com as disciplinas clínicas, estão a criar um novo perfil na MN.

Por outro lado a sequenciação do genoma humano e o conhecimento sempre crescente dos sistemas em biologia, da proteómica e da patogénese da doença humana criaram oportunidades sem precedentes para o progresso da imagiologia molecular e da biocinética utilizando radionuclídeos. Simultaneamente, estão a abrir uma porta para a compreensão da base molecular da função celular normal e patológica.

Os desenvolvimentos citados estão a ter um efeito fortemente positivo em termos de melhoria na qualidade do diagnóstico em muitas situações e, é esperado um decréscimo da exposição dos pacientes à radiação ionizante.

Este livro “Física em Medicina Nuclear. Temas e aplicações” visa ser um conjunto de contribuições, sobretudo em áreas da física relacionadas com as bases teóricas da MN e das suas aplicações, algumas delas não encontradas facilmente em livros de texto ou, pelo menos, não encontradas com a perspectiva e o detalhe que abordagens mais avançadas podem necessitar.

Os assuntos foram seleccionados dentre aqueles que nos pareceram terem maior interesse directo, ou potencial, na MN de hoje ou nas disciplinas fortemente envolvidas com a MN.

Para o perfeito entendimento deste livro é desejável um conhecimento básico razoável de matemática e de física das radiações, dos princípios da biologia e da fisiologia humanas e algum conhecimento de teoria dos sistemas lineares e da modelagem e simulação.

Os principais temas abordados neste livro são: produção de radioisótopos e de radiofármacos, física do positrão e suas aplicações em biomedicina, detectores de radiação, métodos de medição, instrumentação e metodologias de imagem, sistemas em medicina nuclear, dosimetria e efeitos biológicos da radiação.

A divisão em capítulos adoptada é, de forma sumária:

1 - Introdução

2 - O ciclotrão e a produção de radionuclídeos

Aspectos quantitativos na produção de radionuclídeos

Física dos processos de aceleração no ciclotrão

3 - Física dos positrões. Aplicações em Medicina e Biologia

Aspectos físicos e químicos do positrão e positrónio na matéria

Perspectivas médicas da aplicação dos positrões

4 - Radiofármacos: desenvolvimento e principais aplicações

Radioquímica e radiofarmácia em Medicina Nuclear convencional e PET

Avanços em radiofarmácia e novas tendências em radioquímica

5 - Detectores de radiação e métodos de medição

Física dos métodos de detecção

Instrumentação de imagem em Medicina Nuclear: PET e SPECT

6 - Métodos de imagem  
Aspectos físicos da imagem em Medicina Nuclear  
Reconstrução e processamento de dados e de imagem em Medicina Nuclear  
Métodos avançados em Oncologia Nuclear  
Sistema Nervoso Central – modelos fisiológicos e aplicações clínicas  
7 - Sistemas em Medicina Nuclear  
Teoria dos Sistemas Biológicos e modelagem cinética de traçadores  
Modelos fisiológicos e aplicações clínicas em doenças do SNC  
8 - Dosimetria e efeitos biológicos da radiação  
Radiações ionizantes: física, dosimetria e protecção  
Física dos efeitos biológicos da radiação ionizante  
Efeitos não dirigidos, complementares da acção directa da radiação ionizante, para baixas doses.

A introdução tenta comunicar a intenção e filosofia do livro e as razões das escolhas adoptadas. Contém igualmente uma descrição breve dos assuntos presentes na obra.

O segundo capítulo, produção de radioisótopos, considera a física da produção de radioisótopos para uso na medicina nuclear convencional e em tomografia de emissão com positrões (PET) bem como as máquinas usadas com esta finalidade.

No início do capítulo são considerados aspectos quantitativos na produção de radionuclédeos as reacções nucleares, a secção eficaz e a função de excitação.

Consideram-se também os princípios físicos do ciclotrão e assuntos relacionados com este dispositivo, como as equações da ressonância, os efeitos da focagem e o problema da energia máxima.

Os dois tipos de focagem (focagem magnética e focagem eléctrica) e as suas propriedades são analisados em seguida.

Aspectos como a conjugação dos efeitos de focagem, relações de fase e energia máxima, trajectória e fase nas primeiras revoluções e o limite relativístico são ainda considerados.

São estudados em seguida os diferentes processos que conduzem à transmutação do material dos alvos como resultado da interacção com o feixe do ciclotrão, as secções eficazes das reacções nucleares, as correspondentes funções de excitação e o balanço massa/energia. O sincrociclotrão e o ciclotrão isócrono são brevemente descritos, a seguir.

A física do positrão e as aplicações dos positrões na medicina e biologia constituem o tema do Cap. 3. Propriedades de simetria, processos de interacção, do positrão com a matéria, perda de energia e termalização, alcance e perfil de implantação, difusão e mobilidade e, por fim, aniquilação, constituem o grupo dos assuntos inicialmente tratados.

O tempo de vida do positrão e a conservação da quantidade de movimento são também analisados.

Os positrões têm sido usados como ponta de prova em estudos estruturais de diferentes materiais. As técnicas experimentais usadas são baseadas na detecção da

radiação de aniquilação e podem conduzir a informação importante a partir dos processos, ocorridos no meio, que envolvem interacção com positrão e positrónio. Nos líquidos e também nos tecidos, a probabilidade da formação do positrónio e de ocorrência dos processos físicos e químicos associados é consideravelmente dependentes do meio, como, por exemplo, a composição química e a presença de espaços livres.

A aplicação mais corrente dos positrões nas ciências biomédicas é o PET (tomografia da emissão por positrões) onde a distribuição dos locais de aniquilação em secções do volume dos pacientes é obtida através dos raios gama de aniquilação emitidos. Entretanto é de crer que, quando for conseguido um conhecimento mais detalhado do comportamento do positrão e positrónio nos tecidos biológicos, outras possibilidades serão abertas às suas aplicações médicas.

No capítulo 4 é abordado o conjunto de características que são exigidas a um particular composto marcado para ser utilizado como radiofármaco para fins médicos, tais como actividade específica, rendimento, pureza, etc. Numa análise dos avanços em radiofarmácia e das actuais tendências em radioquímica abordam-se temas relacionados com o desenvolvimento de novos traçadores e ligandos para a MN convencional e PET.

A selecção dos alvos moleculares em oncologia, cardiologia e neurociências é inicialmente abordada. Como sequência lógica são consideradas a selecção do radionucléido ( $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ , etc.), a posição do marcador e as possibilidades de radiosíntese, face às reacções disponíveis. O método da desoxiglicose é estudado especificamente. Alguns radioisótopos utilizados em MN convencional e as suas propriedades são considerados a seguir, designadamente a produção e química de coordenação dos radiofármacos de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , a química de coordenação do gálio, índio e cobre e os radiofármacos produzidos. A utilização de anticorpos e de peptídeos em imagem molecular é destacada a seguir. Controle de qualidade de radiofármacos: pureza radioquímica, actividade específica e radiólise constituem o passo seguinte.

Consideram-se, em particular, os caminhos abertos por novas aproximações tais como a modelagem molecular, o uso de modelos baseados no conhecimento e a análise compartimental avançada. Referem-se algumas situações de traçadores desenvolvidos, ou em desenvolvimento, para aplicações em clínica e investigação.

Os modernos detectores de radiação e os métodos de medição na MN são tratados no Cap. 5. Este inclui uma revisão física dos detectores usados modernamente para a obtenção de imagens. As propriedades dos detectores de semiconductor, do estado sólido e de gás são analisadas no contexto das necessidades específicas das diferentes aplicações na MN. São explicadas as razões pelas quais os particulares tipos de detectores são preferidos em campos específicos e discutida a constituição e organização da instrumentação e métodos utilizados nas câmaras actuais, bem como as tendências de evolução futura. A electrónica da aquisição e do processamento são brevemente consideradas.

Métodos de imagem, (Cap. 6), começa com uma revisão dos conceitos importantes da física da imagem funcional em NM, a sua geração e aplicações.

Os efeitos da degradação da imagem (perda do contraste, perda da quantificação, perda das contagens, efeito de volume parcial), devido a fenómenos físicos (por exemplo dispersão, atenuação, tempo morto) ou a outras fontes tais como o movimento paciente também são cobertos e algumas soluções apontadas.

São apresentadas as técnicas mais usadas para processar os dados em NM, cobrindo o pré-processamento dos dados adquiridos, antes da reconstrução da imagem (por exemplo correcções de variações intrínsecas de eficiência, de geometria, de tempo morto, de dispersão, de atenuação e outras). É feita uma descrição de alguns algoritmos de reconstrução da imagem, 2-D e 3-D, analíticos e iterativos, sendo incluída uma descrição de métodos de “rebinning”. A sequência dos diferentes processamentos dos dados desde a aquisição até às imagens reconstruídas é explicada para as técnicas da MN (PET e SPECT). São analisadas as possibilidades reais de extrair informação quantitativa nos estudos funcionais com imagem em NM e as técnicas de correcções necessárias, em particular no PET.

Os novos desafios do PET-CT são também considerados em particular no âmbito das novas metodologias em Oncologia Nuclear. A evolução dos métodos da medicina nuclear, faz com que a oncologia nuclear tenha uma cada vez maior penetração em termos de número de estudos realizados. Esta maior utilização deve-se muito aos avanços obtidos na compreensão dos mecanismos moleculares que estão na base da transformação maligna desde as alterações associadas aos inúmeros passos metabólicos até à angiogénese, à hipóxia e a diversas transformações e alterações genéticas das células. Neste capítulo mostra-se como é possível avaliar cada etapa com recurso à medicina nuclear obtendo informações não só da situação metabólica do tecido tumoral em estudo, mas também da resposta terapêutica.

A aplicação de modelos fisiológicos ao Sistema Nervoso Central (SNC) é o objectivo da parte final deste capítulo. É também dada importância à anatomia, fisiologia e farmacologia do SNC em especial o cérebro, para a compreensão dos mecanismos de auto-regulação (incluindo a relação indivíduo-ambiente) e progressão de patologias que afligem os tecidos cerebrais durante todas as fases da vida humana. A anatomia do SNC é descrita de forma sumária. A travessia de barreiras entre o sangue e os tecidos neuronais é explicada com referências históricas importantes e que reflectem a evolução do conceito de barreira hematoencefálica. Os sistemas de intercomunicação neuronal são apresentados na sua forma comum entre todos os sistemas neurotransmissores com referência à síntese, libertação e recaptção neuronal do neurotransmissor, assim como à sua acção ao nível dos receptores pós-sinápticos. Como complemento interessante e prático são feitas referências às aplicações clínicas mais importantes dos métodos que usam radionuclídeos para obter informação sobre mecanismos de doença neurológica e também avaliar a resposta a medicações existentes e novas.

Consideram-se finalmente alguns modelos fisiológicos em relacionados com aplicações clínicas gerais e em doenças do CNS. Modelos fisiológicos e aplicações

clínicas em Medicina Nuclear Geral. Modelos fisiológicos e aplicações clínicas em doenças do SNC.

Uma introdução à teoria dos sistemas biológicos, os métodos da MN como procedimentos da teoria dos sistemas e aspectos da modelagem cinética são apresentados no Cap. 7.

Numa primeira parte são consideradas as propriedades gerais dos sistemas biológicos, dos seus elementos e relações com o meio exterior, a retroacção e a (auto)regulação, os sistemas fechados e abertos, a homeostasia, a entropia e a negentropia. Processos como autopoiese, adaptação, realimentação e hierarquia são postos em análise. A seguir é considerada a modelagem matemática dos sistemas biológicos e abordado o paradigma integral-diferencial traduzido por funções de transferência ou equações de estado e, em particular, a análise compartimental.

É considerada a representação e análise de modelos populacionais, crescimento de uma população de uma espécie biológica e o modelo Lotka-Volterra do par predador-presa

São analisados aspectos da resolução da equação de estado linear no domínio temporal, sistemas não-lineares, pontos singulares e linearização. Bifurcações e caos são finalmente revistos.

Os aspectos gerais e as propriedades mais importantes de algumas das técnicas mais representativas da modelagem matemática dos sistemas em MN são colocados em seguida. Em MN uma função de entrada é usada para estudar as propriedades dos sistemas através da resposta induzida. São referidos alguns aspectos relevantes relacionados com a modelagem cinética de radiotraçadores, o seu transporte e mecanismos de localização

São introduzidos os modelos compartimentais mais frequentes: modelos de um único compartimento, modelos de dois compartimentos, sistema aberto de dois compartimentos em série, sistema fechado de 2 compartimentos em equilíbrio, modelos de três compartimentos, sistema de 3 compartimentos sem equilíbrios, sistemas mamilares abertos e sistema mamilar com múltiplos equilíbrios.

Reforçam-se conceitos relativos à teoria da diluição utilizando radiotraçadores. Consideram-se as determinações de volumes e caudais em sistemas de diluição utilizando traçadores.

É realçado o princípio de Stewart-Hamilton. Estuda-se o comportamento dos traçadores em sistemas de distribuição em série. É introduzido o integral de convolução e analisadas algumas aplicações.

As diferentes abordagens na análise de dados e a aplicação de modelos nos estudos com traçadores em estudos com imagens de PET tais como aquelas regidas pelos dados (data-driven), onde não são assumidos quaisquer modelos ou compartimentos e aquelas que utilizam modelos (model-driven) assumindo, em geral um sistema de compartimentos, são consideradas em seguida. No primeiro caso a Análise Gráfica em Tempos Múltiplos (MTGA), a Análise Espectral (AE), os SUV e os modelos compartimentais são geralmente utilizadas para quantificar a dinâmica dos processos em estudo. São referidos a seguir os métodos de MTGA

mais comuns (gráficos de Patlak e de Logan) que permitem obter as constantes de troca do sistema. A análise paramétrica e a simulação de Monte Carlo são finalmente abordadas.

No Cap. 8 são sobretudo tratados aspectos da dosimetria e dos efeitos biológicos da radiação ionizante. O capítulo inicia-se com uma introdução à interacção dos fótons com a matéria num contexto de aplicação a problemas de protecção radiológica. São considerados 5 tipos de interacções: efeito de Compton, efeito fotoeléctrico, efeito de produção de pares, dispersão coerente ou de Rayleigh e interacção fotonuclear. São definidas quantidades como secção eficaz para a interacção de fótons com electrões, perda de energia por colisão, transferência linear de energia, (LET), poder de paragem, alcance e energia média despendida por par de iões formado.

São definidas quantidades dosimétricas fundamentais: fluência de partículas e de energia, kerma e dose absorvido. O risco biológico obriga a quantidades mais específicas chamadas quantidades radiológicas tais como as doses ponderadas de radiação (previamente doses equivalentes) e a dose efectiva. Outras quantidades radiológicas com relevância biofísica são apresentadas como transferência linear de energia (LET), a eficácia biológica relativa (RBE) e o factor de qualidade em função do LET. É feita referência aos factores de ponderação da radiação e dos tecidos. De um ponto de vista teórico, o decaimento, a atenuação da radiação e a biocinética dos traçadores radioactivos têm uma identidade formal e matemática resultando da presença de equações de primeira ordem. As dosimetria dos radionucléidos é desenvolvida basicamente considerando tópicos tais actividade e energia da radiação das fontes e assenta em equações diferenciais de modelo linear. O conceito da fonte pontual é generalizado para o conceito de “Kernel” do ponto com aplicação a fontes lineares como uma sobreposição de fontes pontuais. As fontes superficiais e volumétricas são também consideradas. Para a avaliação da dose interna são definidos conceitos básicos tais como o kerma no ar, constantes de troca, órgãos fonte e alvo e dose efectiva cometido. São usados os modelos de compartimentos da biocinética dos traçadores. São apresentados os procedimentos para a avaliação da dose interna, usando modelos de MIRD e de ICRP. É feita uma estimativa genérica da dosimetria para traçadores marcados com  $^{11}\text{C}$  que permite uma generalização a situações específicas. São apresentados os métodos matemáticos da dosimetria celular ligados principalmente com o dosimetria do electrão e a aplicação do Kernel pontual do electrão. Além disso são introduzidos os conceitos de cross dose e self dose a nível celular juntamente com outros aspectos matemáticos relevantes tais como o factor geométrico. Na parte final, o método de Monte Carlo como uma aproximação moderna à dosimetria da radiação é referido brevemente.

Os modos de acção elementares são considerados em seguida. É discutido o modelo da teoria do alvo da acção directa. Os mecanismos da radiólise da água são postos em relevo na acção indirecta, sendo referidos os efeitos que ocorrem em soluções aquosas.

São focados os mecanismos da acção biológica da radiação ionizante, nomeadamente nas acções sobre o ADN que originam duplas quebras e nas suas consequências no aparecimento de alterações cromossómicas.

Analisa-se a seguir as curvas de sobrevivência celular em campos de radiação ionizante e os modelos matemáticos de sobrevivência. São considerados as seguintes hipóteses de alvos múltiplos (modelos da teoria do alvo)

- a) Uma região sensível, n toques
- b) Modelo multizonas sensíveis subletais/um só toque
- c) Modelo misto
- d) Modelo linear quadrático (L-Q)

É estabelecida uma comparação dos modelos da teoria do alvo e L-Q.

Finalmente apresentam-se os efeitos não dirigidos, para baixas doses, complementares da acção directa da radiação ionizante.

(Página deixada propositadamente em branco)

## CAPÍTULO 2

### O CICLOTRÃO E A PRODUÇÃO DE RADIONUCLÍDEOS

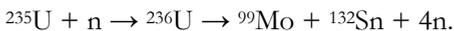
#### 2.1 Aspectos quantitativos na produção de radionuclídeos

Os radionuclídeos que tornam possíveis as diferentes técnicas da Medicina Nuclear, quer os adquiridos na forma definitiva, quer os obtidos através de geradores, não se encontram disponíveis na natureza, sendo necessário proceder à sua produção por meios artificiais, recorrendo a reacções nucleares.

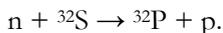
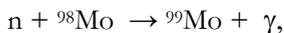
Os mecanismos fundamentais utilizados nestes processos de produção são a cisão nuclear, a activação por neutrões e a irradiação com partículas carregadas.

A cisão nuclear e a activação por neutrões são levadas a cabo em reactores nucleares, fazendo uso dos neutrões neles gerados.

Por exemplo, a exposição de Urânio-235 a neutrões térmicos num reactor nuclear pode induzir a sua cisão, resultando em núcleos de número atómico menor, geralmente entre 30 e 65. Alguns dos nuclídeos assim formados podem ser separados dos outros fragmentos da cisão por processos químicos, sendo largamente utilizados em ciências biomédicas e, em particular, em Medicina Nuclear. A cisão é o mecanismo utilizado, por exemplo, na produção de Molibdénio-99 através da reacção:



A activação por captura de neutrões é também um processo de produção geralmente desencadeado num reactor nuclear, fazendo uso do fluxo destas partículas aí gerado. As reacções que se seguem exemplificam a utilização deste mecanismo, na produção de Molibdénio-99 e Fósforo-34, respectivamente:



A irradiação com partículas carregadas, levando à transmutação de nuclídeos, é o processo utilizado no ciclotrão. Um material alvo é irradiado por partículas leves aceleradas, nomeadamente prótons, deuteron, ou, nalguns casos, partículas  $\alpha$ , que dão origem à reacção nuclear.

Uma reacção nuclear como a que leva à transmutação dos núclídeos do material que constitui o alvo que é irradiado pelo feixe emergente de um ciclotrão de baixa/média<sup>1</sup> energia, e que resulta, na maioria dos casos, num núcleo residual e na emissão de um ou mais nucleões, ligados ou não, pode ser genericamente descrita, utilizando a notação de Bothe por:

A(a,b)B.

Antes do parêntesis indica-se o núcleo-alvo e entre parêntesis, o projectil incidente e, após a vírgula, as partículas ou núcleos leves libertados quando se dá a reacção. Finalmente, após o parêntesis, indica-se o núcleo que resulta da reacção, quando se podem considerar encerrados todos os processos que a constituem.

Este capítulo aborda sobretudo os mecanismos físicos envolvidos na produção de radionuclídeos no ciclotrão, dada a proliferação deste acelerador nos centros de Medicina Nuclear - muito em especial aqueles envolvendo a utilização de técnicas de Tomografia por Emissão de Positrões (PET) - ao contrário dos reactores nucleares, geralmente situados em laboratórios específicos, externos aos centros de Medicina Nuclear hospitalar. De todo o modo, os princípios e conceitos abordados, como os de secção eficaz e função de excitação, aplicam-se à generalidade das reacções nucleares, independentemente do tipo de reactor ou acelerador utilizado.

### 2.1.1 Reacções nucleares

Genericamente, o processo que envolve uma interacção com um determinado núcleo e que conduz a uma alteração do seu estado, designa-se por reacção nuclear.

Ao conjunto formado por um determinado projectil com uma determinada energia e o núcleo-alvo onde este vai incidir chama-se *canal de entrada* da reacção nuclear. Denomina-se por *canal de saída* o conjunto dos produtos da reacção caracterizados pelos respectivos estados energéticos e/ou de excitação interna. Se um canal não é fisicamente possível (por exemplo por não estar disponível energia suficiente), diz-se que está *fechado*. Caso contrário estará *aberto*.

Numa reacção nuclear conservam-se a energia relativística total, a quantidade de movimento, o momento angular, a carga e o número de nucleões. Também se conserva a paridade, visto que a interacção em causa é a interacção nuclear forte, que não altera esta propriedade das funções de onda dos estados nucleares.

---

<sup>1</sup> O conceito de baixa/média energia é usado na gíria e contexto das reacções nucleares, por oposição à considerada alta energia, aquela que teria ter o projectil para induzir reacções nucleares onde possam ser emitidos constituintes do núcleo menores que os nucleões. Corresponde a primeira, para os projecteis considerados (protões, deuterões, ou eventualmente partículas alfa) a energias claramente inferiores a 140 MeV no referencial do centro de massa, aproximadamente o limite a partir do qual é possível observar a emissão de piões.

Uma importante grandeza na caracterização de uma reacção nuclear é a diferença entre as energias cinéticas dos intervenientes e dos produtos da reacção, no referencial de laboratório (em que o núcleo-alvo está em repouso). A esta diferença chama-se *valor Q* da reacção. Representando  $Ec^{lab}$  a energia cinética no referencial do laboratório e  $m$  a massa em repouso, tem-se para uma reacção genérica:

$$Q = Ec_B^{lab} + Ec_b^{lab} - Ec_a^{lab} = [(m_a + m_A) - (m_B + m_b)]c^2. \quad (2.1)$$

A segunda igualdade resulta da conservação da energia relativística e demonstra que o valor  $Q$  é característico da reacção e não do sistema de coordenadas.

Uma reacção nuclear é chamada *exotérmica* ou *endotérmica* consoante o valor de  $Q$  for, respectivamente, positivo ou negativo. No caso de se tratar de uma reacção endotérmica,  $|Q|$  representa a energia mínima que é necessário fornecer aos reagentes, no referencial do centro de massa, para a que a reacção tenha lugar.

Experimentalmente, a medida de  $Ec_B^{lab}$  é difícil e utiliza-se o princípio de conservação da quantidade de movimento para deduzir, no limite não-relativístico, uma expressão que permite o cálculo de  $Q$  apenas da medida experimental de  $Ec_a^{lab}$  e  $Ec_b^{lab}$ :

$$Q = Ec_b^{lab} \left( 1 + \frac{m_b}{m_B} \right) - Ec_a^{lab} \left( 1 - \frac{m_a}{m_B} \right) - \frac{2}{m_B} \sqrt{Ec_a^{lab} Ec_b^{lab} m_a m_b} \cos \theta_{lab}. \quad (2.2)$$

Esta expressão permite ainda inferir uma importante característica intrínseca das reacções nucleares endotérmicas: para cada ângulo  $\theta_{lab}$  de emissão de  $b$ , medido no referencial do laboratório em relação à direcção de incidência do projectil  $a$ , há uma energia cinética do projectil (no referencial do laboratório) abaixo da qual a reacção não se desencadeia. Esta energia é mínima para  $\theta_{lab} = 0^\circ$  e é, neste caso, chamada *energia do limiar*,  $E_L$ .

No referencial de laboratório com  $A$  em repouso, para induzir a reacção, não é suficiente que a velocidade do projectil no referencial de laboratório,  $v_a^{lab}$ , corresponda a uma energia cinética de valor igual a  $|Q|$ . De facto, nem toda a energia cinética do projectil estará disponível para a reacção, conquanto seja conservada a quantidade de movimento do centro de massa. Tem-se, então:

$$E_L = |Q| \frac{m_A + m_a}{m_A} \Rightarrow (v_a^{lab})_{\min} = \sqrt{\frac{2|Q|(m_A + m_a)}{m_a m_A}}. \quad (2.3)$$

Distinguem-se dois grandes tipos de mecanismos numa típica reacção nuclear induzida por um protão ou núcleo leve de baixa/média energia: mecanismos de *reacção directa* e mecanismos de *reacção de núcleo composto*.

Chama-se reacção directa ou periférica a uma interacção que leva a trocas de energia e/ou trocas de nucleões do projectil com os nucleões mais periféricos do

núcleo-alvo, sem qualquer efeito nos restantes. As Fig. 2.1 e 2.2 ilustram graficamente alguns tipos de reacção que cabem na classificação de reacção directa.

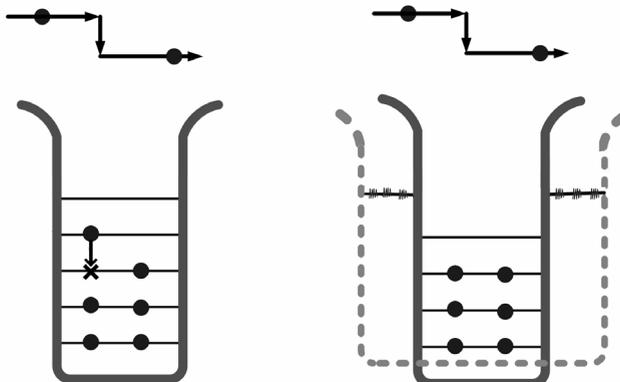


Fig. 2.1 - Representação gráfica de exemplos de reacções directas envolvendo apenas troca de energia (dispersão inelástica): excitação de um único nucleão (à esquerda) e excitação colectiva de um estado rotacional ou vibracional (à direita).

Trata-se de uma reacção que envolve um número relativamente pequeno de graus de liberdade do sistema e que se caracteriza por uma grande sobreposição entre as funções de onda inicial e final, de modo a que a transição pode ter lugar muito rapidamente (num intervalo de tempo que corresponde tipicamente ao tempo de travessia de um nucleão pelo núcleo, isto é, cerca de  $10^{-22}$ s) e com um mínimo de processos de rearranjo no interior do núcleo. Consequentemente, numa reacção directa, verifica-se uma grande interdependência entre os estados do projectil, da(s) partícula(s) emitida(s) e do núcleo-alvo antes e depois da reacção. Esta interdependência reflecte-se numa grande anisotropia na distribuição angular de emissão, resultante da forte correlação com a direcção de incidência do projectil.

No mecanismo de reacção de núcleo composto, o projectil é capturado pelo potencial do núcleo-alvo; projectil e núcleo-alvo coalescem formando um sistema nuclear altamente excitado, o núcleo composto. A energia transportada pelo projectil é distribuída por todos os nucleões que constituem o núcleo composto, que assim atingirão um estado semelhante a um equilíbrio térmico. Apesar de a energia média por nucleão ser insuficiente para superar o potencial de ligação do núcleo composto, como o número de partículas do sistema é relativamente pequeno, acontecem grandes flutuações na distribuição relativa de energia pelos nucleões, até que um nucleão ou conjunto de nucleões receba energia suficiente

para abandonar o núcleo. Entre a penetração do projectil no potencial do núcleo-alvo e a emissão decorre tipicamente um intervalo de tempo da ordem dos  $10^{-16}$ s.

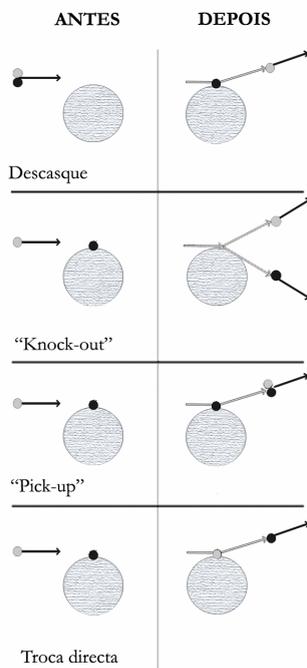


Fig. 2.2 - Representação gráfica de diversos tipos de reacções directas com troca de nucleões.

Eventualmente, numa reacção de núcleo composto pode não ocorrer a emissão de partículas, sendo o excesso de energia ser libertado exclusivamente através da emissão de radiação  $\gamma$ . Este caso particular de reacção de núcleo composto, a *reacção de captura*, é o mecanismo predominante na irradiação com neutrões térmicos (utilizada na produção de radioisótopos em reactores nucleares), mas relativamente pouco frequente em reacções induzidas por protões ou núcleos leves.

O processo de formação e estados assumidos pelo núcleo composto caracterizam e estão na origem de muitas propriedades específicas das reacções de núcleo composto.

Um núcleo composto sendo, em síntese, um sistema nuclear excitado em que a energia de excitação está distribuída por muitas partículas, pode assumir diferentes estados, chamados *estados de muitas partículas*. Estes estados excitados resultam da conjugação das possíveis distribuições de energia pelos diferentes nucleões (não devendo ser confundidos com os níveis de energia que um nucleão individual

pode ocupar) e têm números quânticos, como o spin e a paridade, definidos. No entanto, ao valor da sua energia está associada uma incerteza intrínseca, explicada pelo princípio de incerteza de Heisenberg: como o tempo de vida destes estados é da ordem dos  $10^{-16}$  segundos, a sua largura em energia será da ordem do electrão-volt.

Se a energia disponível para a reacção nuclear iguala a energia de um dos estados de muitas partículas do núcleo composto que vai originar, acontecerá um fenómeno de ressonância: a probabilidade, por unidade de densidade de corrente de projecteis, de formação do núcleo composto apresentará um máximo. As *ressonâncias de núcleo composto* são características deste mecanismo de reacção. No entanto, só são facilmente observáveis quando o projectil é um nucleão de relativamente baixa energia, pois a separação entre os estados de muitas partículas decresce rapidamente com o aumento da energia e a sua largura em energia aumenta na mesma proporção, no mesmo sentido.

Outra importante característica específica das reacções de núcleo composto é a verificação da *hipótese da independência*, segundo a qual a formação e decaimento do núcleo composto são independentes um do outro [1]. Como corolário, as probabilidades relativas dos vários mecanismos de decaimento possíveis serão independentes entre si e cada uma delas será independente do processo que deu origem à formação do núcleo composto. Consequentemente, é de esperar isotropia na distribuição angular de emissão, ao contrário do que acontece nas reacções directas.

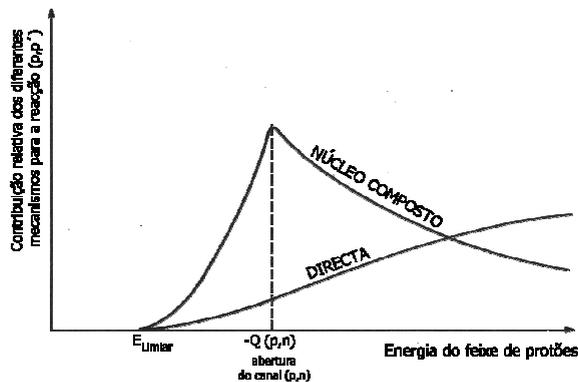


Fig. 2.3 - Contribuição relativa de mecanismos directos e de núcleo composto para uma reacção do tipo  $(p,p')$ , em função da energia do projectil.

Ainda que uma clara separação entre mecanismos de reacção directa e de núcleo composto seja pedagogicamente conveniente, estes não são mutuamente exclusivos em toda a gama de energias do projectil para uma determinada reacção.

Normalmente, mesmo para uma mesma energia do projectil, observam-se mecanismos de ambos os tipos e processos intermédios entre o que se define estritamente como reacção directa e reacção de núcleo composto, ainda que, muitas vezes, um dos tipos tenda a ser predominante.

A importância relativa dos diferentes mecanismos para uma determinada reacção varia com a energia do projectil e com o valor  $Q$  da reacção, como pode ser exemplificado pela reacção retratada na Fig. 2.3. A inversão da tendência crescente na curva correspondente ao mecanismo de núcleo composto deve-se à abertura do canal  $(p,n)$ , que compete estatisticamente pelo decaimento do núcleo composto. O efeito é particularmente vincado em consequência da transparência da barreira de Coulomb para os neutrões emitidos.

Uma evidência experimental da ocorrência de mecanismos combinados é o facto de qualquer reacção nuclear apresentar sempre algum grau de anisotropia na distribuição angular de emissão, ainda que muito ligeira. A anisotropia na emissão de uma reacção caracterizada pela formação de um núcleo composto resulta da inexistência de completa independência entre os canais de entrada e saída, o que, do ponto de vista conceptual, demonstra a existência de uma componente de mecanismo directo na reacção. A explicação reside na verificação das leis de conservação, cujas constantes iniciais são determinadas pelo canal de entrada da reacção.

### 2.1.2 Secção eficaz

A grandeza que caracteriza a probabilidade, por unidade de densidade de corrente de projecteis, de acontecer uma dada reacção nuclear é a *secção eficaz*. Quantitativamente, é definida a partir do número  $N_{RN}$  de reacções nucleares induzidas quando um feixe constituído por  $N_p$  projecteis, de uma determinada energia, incide numa superfície em que existem  $N_{alv}$  núcleos-alvo por unidade de área. Pressupõe-se um feixe incidente paralelo, monoenergético e constituído por partículas de pequena dimensão quando comparada com a dos núcleos-alvo. Assume-se também que o número de núcleos-alvo em que a reacção nuclear é induzida é apenas uma pequena fracção do total que, assim, pode ser considerado constante. Nestas condições, a secção eficaz  $\sigma$  de produção da reacção nuclear em causa será dada por:

$$N_{RN} = N_p N_{alv} \sigma . \quad (2.4)$$

A secção eficaz tem dimensões de área e mede uma probabilidade de ocorrência. A aparente ambiguidade é levantada pelo seu significado físico, que pode ser entendido considerando um problema de colisão clássica simples entre um projectil pontual e uma partícula-alvo de um determinado raio. Classicamente, sempre que o parâmetro de impacto for tal que o projectil toque a partícula-alvo dar-se-á uma colisão. No entanto, a “colisão” de um determinado projectil, animado por uma determinada energia, num determinado alvo, nem sempre

conduz a uma determinada reacção nuclear específica. Em primeiro lugar, por se tratar de um fenómeno quântico, não determinístico e onde a definição estrita de raio não faz sentido, e pela própria natureza da interacção forte, que actua a uma distância finita para além deste raio. Em segundo lugar, porque ainda que a colisão fosse, como na mecânica clássica, 100% provável para um parâmetro de impacto adequado, um mesmo projectil reagindo com um mesmo alvo nas mesmas condições nem sempre dá origem a uma mesma reacção nuclear; e é a uma reacção nuclear em particular que o conceito de secção eficaz se refere. O fenómeno probabilístico inerente a estes conceitos pode ser interpretado como uma proporcional diminuição da área da partícula-alvo, numa colisão clássica. Deste modo, a secção eficaz representa a área efectiva para a reacção nuclear a que se refere a sua definição. Representa, no entanto, não só uma propriedade do alvo, mas uma propriedade conjunta do projectil e do alvo, que se reflecte na interacção entre ambos.

A unidade de secção eficaz conveniente em física nuclear é o *barn*,  $b$ , que se relaciona com o metro quadrado (a unidade de área no sistema internacional) por:

$$1 \text{ barn} = 10^{-28} \text{ m}^2. \quad (2.5)$$

### 2.1.3 Função de excitação

Para uma determinada reacção nuclear, a cada energia do feixe de projecteis incidentes no alvo corresponderá um valor de secção eficaz. Ao conjunto de valores da secção eficaz em função da energia do feixe de projecteis chama-se *função de excitação* da reacção nuclear em causa.

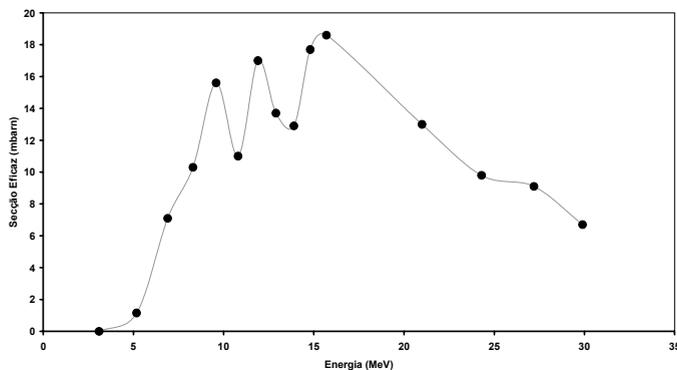


Fig. 2.4 - Função de excitação para a reacção  $^{10}\text{B}(p,n)^{10}\text{C}$ . A linha apresentada é um esboço de interpolação a partir dos valores experimentais, apresentados como pontos a negro.

Como exemplo, a Fig. 2.4 mostra a função de excitação da reacção  $^{10}\text{B}(p,n)^{10}\text{C}$ , obtida a partir dos valores da respectiva secção eficaz medida experimentalmente para várias energias [2].

#### 2.1.4 A função de excitação e o processo de produção de radionuclédeos

Num estudo destinado a estabelecer um processo de produção de um determinado radionuclédeo podem-se identificar dois passos fundamentais em que o conhecimento das funções de excitação assume importância vital: a escolha da reacção nuclear a utilizar e, para uma determinada reacção, da energia com que o feixe de projecteis deve incidir e, depois de o atravessar, emergir do alvo.

Sendo várias as reacções nucleares que podem dar origem a um mesmo nuclédeo, naturalmente o conhecimento das respectivas funções de excitação será determinante na escolha da reacção de melhor rendimento. Na prática, as condições experimentais concretas limitam a escolha às reacções induzidas pelos projecteis disponíveis e à gama de energias a que os é possível acelerar. Entre estas reacções, as respectivas funções de excitação são então um importante critério de selecção. Numa primeira fase, para eliminar a possibilidade de escolha de toda e qualquer reacção para a qual a função de excitação seja nula ao longo da gama de energias a que é possível acelerar o feixe. Numa segunda fase, na hierarquização das reacções restantes em termos de eficiência na produção do nuclédeo desejado.

O processo de estabelecimento de um protocolo de produção de um determinado radionuclédeo não se esgota, no entanto, na escolha da reacção nuclear que conduz a um maior rendimento de produção. Um aspecto fundamental a considerar são as características físico-químicas do material constituinte do alvo, determinantes na viabilidade da sua implementação física e na sua estabilidade física e química durante e entre irradiações. São disso exemplos as propriedades mecânicas, a capacidade calorífica e condutividade térmica, os pontos de fusão, evaporação e sublimação ou a reactividade química nas condições consideradas. Estas características são também determinantes na extracção/separação do isótopo produzido, cuja viabilidade prática, rendimento e temporização do processo constituem factores decisivos. Por outro lado, ainda em relação à matéria-prima do alvo, é inevitável a consideração do binómio disponibilidade comercial/preço, em larga medida dependente da sua ocorrência natural.

O processo de escolha da reacção nuclear a utilizar na produção de um radionuclédeo envolve, na maioria dos casos, um compromisso em que se ponderam as funções de excitação das possíveis reacções e respectiva implementabilidade. Não raras vezes, as características físico-químicas e o preço/disponibilidade comercial do material-alvo acabam por se tornar, na prática, factor predominante. Um exemplo elucidativo [3] é o que leva à opção preferencial pela irradiação com protões de um alvo de água pura ( $\text{H}_2\text{O}$ ), utilizando a reacção  $^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$ , na produção de Azoto-13 ( $^{13}\text{N}$ ) em ciclotrões dedicados a PET. Os valores que a secção eficaz desta reacção assume na gama de

energias típica (até um valor máximo da ordem das duas dezenas de MeV, para prótons) de um ciclotrão deste tipo correspondem a cerca de metade dos correspondentes à reacção  $^{13}\text{C}(p,n)^{13}\text{N}$ . Ainda assim, a função de excitação favorável desta possível reacção alternativa é, na prática, insuficiente para se tornar factor preponderante sobre a diferença de preço entre um alvo de  $\text{H}_2\text{O}$ <sup>1</sup> e o necessário alvo de Carbono-13 ( $^{13}\text{C}$ ) altamente enriquecido (este isótopo do carbono constitui apenas 1,10% do carbono natural). A facilidade de implementação e arrefecimento durante a irradiação de um alvo líquido constituem vantagem adicional na utilização de alvos de  $\text{H}_2\text{O}$ .

Seleccionada uma reacção nuclear para a produção, segue-se a escolha da energia dos projecteis incidentes no alvo e da espessura deste, que determina até que valor é degradada esta energia, se não o for totalmente. A gama de energias dos projecteis ao longo do alvo que advém destas escolhas é de extrema importância, tendo em vista o melhor compromisso possível em termos de maximização do rendimento de produção do radioisótopo desejado e minimização da percentagem de impurezas radioisotópicas no produto final.

O facto de, numa reacção nuclear, a um mesmo canal de entrada caracterizado por um determinado projectil e determinado alvo, poderem corresponder, consoante a energia disponível, diferentes canais de saída, é uma importante justificação física para a necessidade de uma escolha conveniente da gama de energias. Para baixas energias do projectil o número de canais abertos é geralmente pequeno, mas à medida que a energia do projectil aumenta, aumenta também o número de reacções nucleares em competição com a que dá origem ao radioisótopo desejado, gerando impurezas no produto final. Enquanto que as impurezas não-isotópicas podem ser removidas quimicamente, a percentagem de impurezas isotópicas<sup>2</sup> só pode ser mantida a níveis aceitáveis com um estudo conveniente da gama de energias a utilizar. A eventual impossibilidade de manter estes níveis conduz à inviabilização do protocolo de produção baseado numa determinada reacção nuclear, independente do seu rendimento. Neste tipo de estudo é fulcral o conhecimento das funções de excitação das reacções nucleares envolvidas.

O processo de escolha dos parâmetros de produção do Selénio-73 ( $^{73}\text{Se}$ ), um análogo do enxofre potencialmente utilizável em PET [4][5], é elucidativo da necessidade de escolha da energia incidente e de espessura do alvo com vista à minoração de impurezas isotópicas e do papel desempenhado pelas funções de excitação nesta escolha. O  $^{73}\text{Se}$ , cujo período é de 7,15 horas, pode ser viavelmente produzido através da reacção  $^{75}\text{As}(p,3n)^{73}\text{Se}$ . No entanto, a irradiação de Arsénio-75 ( $^{75}\text{As}$ ) com prótons leva à formação de outros isótopos do selénio

---

<sup>1</sup> Ainda que não seja conveniente utilizar  $\text{H}_2\text{O}$  natural (no sentido da abundância isotópica), mas minimizar o teor de oxigénio-18 ( $^{18}\text{O}$ ) para evitar a formação de flúor-18 ( $^{18}\text{F}$ ) através de  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ .

<sup>2</sup> O termo “isotópica” é, neste contexto, utilizado para significar um outro isótopo do mesmo elemento. Analogamente, neste contexto, denomina-se a um isótopo de outro elemento, “impureza não-isotópica”.

para além do  $^{75}\text{Se}$ , dos quais, pelo seu período, o Selénio-75 ( $^{75}\text{Se}$ ;  $T_{1/2}=119,8$  dias) e o Selénio-72 ( $^{72}\text{Se}$ ;  $T_{1/2}=8,4$  dias) podem constituir importantes impurezas isotópicas. O melhor compromisso entre a maximização da produção de  $^{73}\text{Se}$  e a minoração da produção destas impurezas pode ser inferido da análise comparativa da função de excitação da reacção  $^{75}\text{As}(p,3n)^{73}\text{Se}$  e das funções de excitação das reacções  $^{75}\text{As}(p,n)^{75}\text{Se}$  e  $^{75}\text{As}(p,4n)^{72}\text{Se}$ , que levam à formação das referidas impurezas isotópicas. Visto que estas duas reacções apresentam os valores de secção eficaz mais altos para energias inferiores a 20 MeV e superiores a 40 MeV, e a reacção que dá origem ao  $^{73}\text{Se}$  apresenta uma função de excitação com um patamar máximo na gama entre os 30 e os 50 MeV, concluindo-se [5] pela utilização de um feixe de prótons de 40 MeV um alvo de  $^{75}\text{As}$  de espessura conveniente para degradar este feixe até aos 30 MeV.

Para além das impurezas devidas à diversidade de canais de saída que podem ter origem num mesmo canal de entrada de uma reacção nuclear, são comuns impurezas de uma outra origem no produto final. Tratam-se dos produtos das reacções nucleares induzidas pelos projecteis em impurezas existentes no material-alvo. Mais uma vez, especial relevância deve ser dada às impurezas isotópicas (em ambos os sentidos, porque, em larga maioria, serão as impurezas isotópicas no alvo que darão origem a impurezas isotópicas no produto final), que não poderão ser separadas quimicamente. A solução para evitar este tipo de impurezas é, logicamente, a utilização de alvos de material isotopicamente enriquecido. No entanto, nem sempre é possível obter um enriquecimento a 100%, pelo menos a um preço comportável. Nestes casos, em que o material-alvo não é isotopicamente puro, a escolha da energia do feixe incidente e emergente do alvo, baseada no conhecimento das funções de excitação pode, mais uma vez e do mesmo modo, constituir importante contribuição para a minoração do nível de impurezas isotópicas no produto final. Um bom exemplo é o da optimização dos parâmetros de produção de Carbono-10 ( $^{10}\text{C}$ ), um traçador (na forma de  $^{10}\text{CO}_2$ ) do caudal sanguíneo cerebral local em PET, através da irradiação de alvos de Boro [2][6]. O Boro natural é constituído por dois isótopos estáveis:  $^{10}\text{B}$  e  $^{11}\text{B}$ , de abundância natural relativa 19,9% e 80,1%, respectivamente. A irradiação de  $^{10}\text{B}$  com um feixe de prótons, de energias (pelo menos) até 30 MeV, leva à produção de  $^{10}\text{C}$ , pela reacção  $^{10}\text{B}(p,n)^{10}\text{C}$ , cuja função de excitação se ilustrou na Fig. 3.3. A irradiação de  $^{11}\text{B}$  com idêntico feixe conduz à formação de  $^{11}\text{C}$  (instável ao decaimento  $\beta^+$ , com um período de 20,39 minutos e emitindo positrões em 99,75% dos decaimentos), através da reacção [7][8][9]  $^{11}\text{B}(p,n)^{11}\text{C}$ . Na produção de  $^{10}\text{C}$  com o fim referenciado é indesejável a produção simultânea de  $^{11}\text{C}$ , dado o período comparativamente mais longo deste isótopo (com inevitáveis reflexos na dose administrada) e a impossibilidade de o separar quimicamente do  $^{10}\text{C}$ . O uso de alvos 100% constituídos por  $^{10}\text{B}$  seria a solução para o problema, anulando a produção de  $^{11}\text{C}$ . No entanto, tais alvos não são possíveis de obter, pelo menos comercialmente. Na situação real, em que apenas é possível o uso de alvos de  $^{10}\text{B}$  altamente enriquecido, mas ainda com alguma percentagem de  $^{11}\text{B}$ , a produção de  $^{11}\text{C}$  pode ser minorada pela escolha criteriosa dos parâmetros do

bombardeamento, nomeadamente a energia do feixe de protões utilizada e a espessura do alvo. De facto, o aumento da energia do feixe (pelo menos na gama em que ambas funções de excitação são conhecidas) e a não degradação completa de feixe no alvo, favorece a razão entre a produção de  $^{10}\text{C}$  e  $^{11}\text{C}$ , diminuindo a percentagem relativa de  $^{11}\text{C}$  em mais de 50%, com um compromisso razoável no rendimento absoluto de produção de  $^{10}\text{C}$  [2].

### 2.1.5 Degradação da energia cinética de iões por interacção com a matéria

Evidenciou-se já a possibilidade de iões acelerados num ciclotrão interagirem com um núcleo-alvo, gerando reacções nucleares, que, num sentido lato, incluem os fenómenos de dispersão (elástica ou inelástica) pelo núcleo. No entanto, estes projecteis podem também interagir com os electrões da nuvem electrónica da substância que constitui o alvo ou, dito de um modo geral, do meio que atravessam. A interacção coulombiana desempenha então um papel fundamental. Tão importante que a degradação de energia de um feixe destas partículas nas interacções com o núcleo se torna pouco significativa quando comparada com a que se verifica nas interacções com a nuvem electrónica. Deste modo, e tendo em atenção a utilização de feixes de iões, em especial de hidrogénio, na produção de radionuclídeos em ciclotrões dedicados a PET, interessa conhecer o modo como a energia de um feixe com estas características se degrada ao atravessar a matéria que constitui o alvo.

A degradação da energia de um determinado feixe de iões é quase totalmente devida a colisões inelásticas com os electrões ligados dos átomos que constituem o material atravessado pelo feixe. Os átomos do material-alvo serão assim excitados ou ionizados com energia que provém da energia cinética do feixe que, conseqüentemente, diminui. A diminuição da energia do feixe por este processo é praticamente contínua à medida que atravessa o material-alvo. A taxa de diminuição de energia decresce quando esta se torna suficientemente pequena para que as partículas do feixe possam capturar electrões, mas a atenuação continua até que a energia do feixe se equipare à energia térmica dos átomos do meio.

### 2.1.6 Poder de paragem: a fórmula de Bethe

Para velocidades de iões muito maiores que as velocidades típicas dos electrões na nuvem electrónica dos átomos do meio atravessado por um feixe destes projecteis, é possível calcular a degradação média da energia do feixe ao longo da sua trajectória no meio. Esta degradação reflecte o *poder de paragem* desse meio, para esse feixe. Nestas condições (acima da décima de MeV para protões e do MeV para partículas  $\alpha$ ), em que é improvável a captura de electrões do meio pelas partículas do feixe, tem-se, para velocidades não-relativísticas [10][11]:

$$-\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi z^2 q_e^4}{m_e v^2} N Z \log_e \left( \frac{2m_e v^2}{I} \right). \quad (2.6)$$

O membro do lado esquerdo da equação é chamado o poder *linear* de paragem do material, a degradação média da energia do feixe por unidade de comprimento da sua trajectória no meio. De acordo com o sistema internacional, deve ser expresso em Joule por metro.

Na prática da física nuclear, é vulgar o uso do milhão de electrões-Volt (MeV) como unidade de energia e, para a distância, a utilização de unidades cgs, multiplicada pela massa específica do material. O poder de paragem é, assim, neste contexto, expresso em MeV g<sup>-1</sup> cm<sup>2</sup>. Tratando-se então do poder linear de paragem dividido pela massa específica do material (só faz, portanto, sentido quando se especifica o material a que se refere), deve ser denominado poder *mássico* de paragem.

No membro direito da expressão,  $m_e$  e  $q_e$  são respectivamente a massa e carga do electrão;  $z$  e  $v$  são o número atómico e velocidade das partículas que constituem o feixe e  $Z$  e  $N$  são o número atómico e número de átomos por volume do material atravessado pelo feixe, respectivamente.  $I$  é o valor do potencial de excitação médio de um átomo do material atravessado pelo feixe. Representa a média estendida a todos os electrões ligados da energia que pode ser transferida a um electrão num processo de excitação, incluindo a ionização. É substancialmente maior que o potencial de ionização do átomo, com o qual não deve ser confundido. O seu valor pode ser encontrado na literatura, a partir de determinações experimentais, para grande parte dos elementos. O seu cálculo teórico preciso é complexo, mas algumas expressões semi-empíricas permitem boa aproximação, como, por exemplo [11]:

$$\frac{I}{Z} = 9.1 \left( 1 + 1.9 Z^{-2/3} \right) \quad [\text{eV}]. \quad (2.7)$$

A expressão do poder linear de paragem apresentada acima pode ser demonstrada, e portanto é válida [12][13][14], em mecânica quântica ou em mecânica clássica. Para velocidades relativísticas do feixe, deverá ser corrigida [15][16] para:

$$-\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi z^2 q_e^4}{m_e v^2} N Z \left( \log_e \left( \frac{2m_e v^2}{I} \right) - \log_e (1 - \beta^2) - \beta^2 \right). \quad (2.8)$$

Esta expressão, em que  $\beta$  é a razão entre a velocidade dos projecteis que constituem o feixe e a velocidade da luz no vazio, é conhecida por *Fórmula de Bethe*.

Os termos de correcção relativística reproduzem o efeito de aumento da taxa de degradação da energia do feixe com o aumento da velocidade das partículas que o constituem, que se verifica para velocidades relativísticas do feixe. Este efeito [17] provém do acréscimo da energia máxima que pode ser transferida a um

electrão (1ª parcela) e da contracção de Lorentz do campo coulombiano da partícula do feixe que torna possíveis transferências de energia a electrões situados a maiores distâncias (2ª parcela).

No limite superior das velocidades relativísticas, quando a energia das partículas que constituem o feixe,  $E_{\text{feixe}}$ , verifica a condição

$$E_{\text{feixe}} \geq \frac{m_{\text{proj}}}{m_e} m_{\text{proj}} c^2, \quad (2.9)$$

torna-se importante o spin das partículas de massa  $m_{\text{proj}}$  que constituem o feixe [18][19] e mesmo a expressão relativística para o poder linear de paragem perde validade. A taxa de degradação da energia passa a ser progressivamente dependente do spin da partícula, verificando-se uma degradação de energia consideravelmente maior para feixes de partículas de spin 1 do que para feixes de partículas de spin  $1/2$  (caso dos protões) ou 0. Na mesma gama de energias também a densidade e propriedades dieléctricas do meio devem ser consideradas. O campo eléctrico do projectil que se faz sentir num átomo afastado da sua trajectória decresce devido à polarização dos átomos do meio, causando um decréscimo na transferência de energia, efeito [20][21][22][23][24] este que se torna progressivamente mais importante à medida que aumenta a relevância das interacções à distância devido à contracção de Lorentz.

Na gama de energias utilizada na produção de radionuclídeos para fins biomédicos, todos estes efeitos ultra-relativísticos podem ser desprezados e a expressão relativística para o poder linear de paragem, ou fórmula de Bethe, mantém a sua validade. De facto, por exemplo, para um feixe de protões, os efeitos ultra-relativísticos só se tornam significativos para energias da ordem dos  $10^6$  MeV.

No limite inferior, como já se adiantou, as expressões para o poder de paragem apresentadas perdem a sua validade para velocidades dos projecteis suficientemente baixas para que se torne significativa a captura de electrões e consequente neutralização de partículas do feixe. A probabilidade de captura de electrões do meio pelos pequenos núcleos completamente ionizados do feixe depende fortemente da relação entre as respectivas velocidades. Os princípios físicos envolvidos foram discutidos, considerando um feixe de protões, por Niels Bohr [25], que mostrou que o processo pode ser completamente diferente consoante o meio atravessado pelo feixe e calculou a probabilidade de ocorrência em meios de elevado número atómico. Encontrou, para este caso, uma proporcionalidade com a sexta potência da razão entre a velocidade do electrão do meio (considerado na primeira órbita de Bohr) e a velocidade do protão no feixe, em contraposição à probabilidade correspondente a meios de baixo número atómico, proporcional à décima segunda potência da razão das velocidades [26]. Como consequência do processo de neutralização, diminui a carga efectiva do feixe, o que conduz a uma redução da taxa de degradação de energia com a distância. Quer a fórmula de Bethe quer a expressão clássica para o poder linear de

paragem sobrestimam, portanto, a taxa de degradação espacial da energia na região das baixas energias do feixe incidente.

Tendo em conta as premissas na definição de poder linear de paragem, parece lógico que o poder linear de paragem de um composto seja dado pela soma dos poderes lineares de paragem de cada um dos átomos individuais que o constituem. A aplicação deste princípio, que traduz a *regra de Bragg*, simplifica, em grande medida, o cálculo do poder linear de paragem de meios compostos. No entanto, os resultados a que conduz constituem apenas uma aproximação (ainda que normalmente bastante boa). Quando o composto se forma, dá-se uma alteração nas funções de onda dos electrões das camadas mais periféricas. Consequentemente, alterar-se-á o respectivo potencial de excitação, geralmente no sentido correspondente a uma maior ligação dos electrões em causa. Um incremento no valor do potencial de excitação destes electrões (que se espera possa ser da ordem das energias correspondentes às ligações químicas, poucas unidades de electrão-volt), resultará, como é óbvio, numa ligeira alteração do valor do potencial de excitação médio de todos os electrões,  $I$ . Esta alteração pode chegar a ser da ordem dos 2%, correspondendo a um decréscimo do poder linear de paragem da ordem das décimas de percentagem. O efeito é menos evidente nos compostos constituídos por elementos pesados, em que a percentagem de electrões do elemento que participam da ligação química é menor.

### 2.1.7 Alcance

À distância que um feixe de uma determinada energia tem de percorrer num determinado material para que esta energia se degrade completamente chama-se *alcance*. O alcance  $R$  (do inglês “range”) é, portanto, o integral do inverso do poder linear de paragem para esse feixe nesse material, tendo como limites de integração o valor da energia do feixe ao entrar no material,  $E_i$ , e zero:

$$R = \int_0^{E_i} -\frac{dx}{dE} dE. \quad (2.10)$$

### 2.1.8 Flutuações estatísticas na degradação da energia: “straggling”

A fórmula de Bethe permite apenas calcular a taxa média de degradação linear de energia. De facto, a energia de um projectil carregado não sofre um decréscimo contínuo como a fórmula pode dar a entender, mas antes um grande número de pequenos, mas finitos, decréscimos, correspondentes às interações com os electrões do meio. São duas as implicações da consequente flutuação em torno do valor médio que se verifica para cada par projectil-meio. Em primeiro lugar, para uma determinada trajectória do projectil no meio, a degradação de energia oscila em torno de um valor médio. Por outro lado, o percurso do feixe que

correspondente a uma determinada degradação de energia também apresenta uma oscilação estatística em torno de um valor médio. O fenómeno que se manifesta por estas oscilações estatísticas chama-se *straggling*.

Pode-se estudar teoricamente a variância no valor da degradação de energia que sofrerão projecteis da mesma energia inicial ao atravessar uma espessura  $x$  de um determinado meio,

$$\left(\sigma_E^2\right)_x = \left(\langle \varepsilon^2 \rangle - \varepsilon_0^2\right)_x, \quad (2.11)$$

em que  $\varepsilon_0$  denota a degradação média de energia e  $\langle \varepsilon^2 \rangle$  o valor esperado para o quadrado da degradação de energia num evento individual (note-se que o valor esperado da energia para um evento individual,  $\langle \varepsilon \rangle$ , será o da energia média  $\varepsilon_0$ ). Livingston e Bethe [27], utilizando premissas quânticas, chegaram à expressão:

$$\frac{d}{dx} \left(\sigma_E^2\right)_x = 4\pi q_e^4 z^2 N \left( Z' + \sum_n k_n \frac{I_n Z_n}{m_e v^2} \log_e \frac{2m_e v^2}{I_n} \right). \quad (2.12)$$

A notação é coerente com a utilizada na fórmula de Bethe.  $Z'$  denota o número de electrões no átomo que não se encontram nas camadas mais internas para as quais a energia de excitação média é maior que  $2m_e v^2$ . O somatório é também feito para todas as camadas não excluídas por este critério, ponderadas pela constante  $k_n$ , sendo  $Z_n$  o número de electrões na  $n$ -ésima camada, cuja energia de excitação média é  $I_n$ .

Para energias elevadas (em comparação com  $2m_e v^2$ ), o somatório pode ser negligenciado e  $Z'$  substituído pelo número total de electrões no átomo, chegando-se à expressão deduzida por Niels Bohr [17] utilizando apenas premissas clássicas [28]:

$$\frac{d}{dx} \left(\sigma_E^2\right)_x = 4\pi q_e^4 z^2 N Z. \quad (2.13)$$

Considere-se, por outro lado, um feixe de projecteis que, partindo da mesma energia inicial, sofram uma degradação de energia  $E$  ao atravessar um determinado meio. A variância no valor da correspondente distância percorrida nesse meio será, usando uma notação análoga à anterior:

$$\left(\sigma_x^2\right)_E = \left(\langle \chi^2 \rangle - \chi_0^2\right)_E. \quad (2.14)$$

Também neste caso, o valor esperado da distância percorrida num caso particular,  $\langle \chi \rangle$  equivalerá ao da distância média  $\chi_0$ . Deste modo, se  $dx$  e  $dE$  forem, respectivamente, uma distância e degradação de energia infinitesimais, e se  $dE$  for a degradação média de energia correspondente à distância  $dx$ :

$$\left(\sigma_E^2\right)_{dx} = \left(\frac{dE}{dx}\right)^2 \left(\sigma_x^2\right)_{dE}. \quad (2.15)$$

Integrando esta expressão, pode-se obter o valor de  $\sigma_x^2$  para uma degradação de energia finita  $E$ :

$$\left(\sigma_x^2\right)_E = \int_0^E \frac{d}{dx} \left(\sigma_E^2\right) \left(\frac{dE}{dx}\right)^{-3} dE. \quad (2.16)$$

Utilizando a expressão de Livingston e Bethe e integrando desde a energia inicial do feixe  $E_i$  até à anulação da energia, obtém-se para a variância no alcance,  $\sigma_R^2$ :

$$\sigma_R^2 = \int_0^{E_i} 4\pi q_e^4 Z^2 N Z' \left(\frac{dE}{dx}\right)^{-3} \left(1 + \sum_n k_n \frac{I_n Z_n}{m_e v^2 Z'} \log_e \frac{2m_e v^2}{I_n}\right) dE. \quad (2.17)$$

Para energias elevadas do feixe incidente pode, também neste caso, esta expressão pode ser simplificada para:

$$\sigma_R^2 = \int_0^{E_i} 4\pi q_e^4 Z^2 N Z' \left(\frac{dE}{dx}\right)^{-3} dE. \quad (2.18)$$

No estudo do poder linear de paragem baseado na fórmula de Bethe consideram-se apenas interacções com os electrões do meio, originando transferências de energia muito pequenas quando comparadas com a energia total. A degradação de energia que sofre cada um dos projecteis que constitui um feixe monoenergético ao percorrer uma mesma distância no meio pode ser visto como um fenómeno estatístico independente. Considerando apenas as interacções com a nuvem electrónica, é de esperar que a distribuição do valor da degradação em energia de cada um dos elementos do grande conjunto de projecteis que constitui este feixe seja uma gaussiana em torno do valor médio. No entanto, a degradação de energia em cada interacção nuclear, apesar de comparativamente tão rara que a sua contribuição para o poder de paragem do meio pode ser negligenciada, é tão significativamente maior que a que se verifica em cada interacção electrónica, que tem apreciável influência nas flutuações estatísticas discutidas. A consequência porventura mais importante é a de que a distribuição do valor da degradação em energia não é uma gaussiana em torno do valor médio, mas antes apresenta uma “cauda” no sentido das maiores degradações. Este efeito é particularmente evidente para projecteis pesados, (por exemplo produtos de cisão) perto do alcance máximo [25].

### 2.1.9 Degradação de energia e ionização

Um ião, ao atravessar um determinado meio, pode interagir com um electrão comunicando-lhe energia suficiente para vencer o potencial de ionização do átomo a que se encontra ligado. Provoca, neste caso, uma ionização, chamada

*primária* por resultar directamente da interacção projectil-electrão. Na maior parte dos casos, o electrão é ejectado do átomo com energia cinética relativamente pequena quando comparada com o potencial de ionização. Algumas ionizações primárias resultam, no entanto, em electrões ejectados com energias iguais ou superiores ao potencial de ionização do meio. Estes electrões, chamados *raios delta*, podem levar à ionização *secundária* de mais átomos do meio. A ionização *total* é a soma da ionização primária, em que o número de iões produzidos é igual ao número de electrões ejectados, com a ionização secundária, em que o electrão resultante de uma ionização primária ioniza um ou mais átomos.

Uma propriedade notável da ionização provocada pela deposição de energia de projecteis carregados é o facto, verificado experimentalmente, de a degradação de energia por ião formado,  $w$ , ser praticamente independente da energia, carga e massa da partícula que dá origem à ionização, quer se trate de uma ionização primária ou secundária. Se se considerar a energia total disponível para a ionização, independentemente da partícula que a transporta ser uma partícula do feixe ou um electrão secundário, pode-se explicar, qualitativamente, esta propriedade. Em média, cada excitação conduz a uma redução  $W_{exc}$  da energia disponível. Do mesmo modo, cada ionização de que resulte um electrão de baixa energia cinética (incapaz de produzir ionizações secundárias), reduz em média a energia disponível de  $W_{ion1}$ . Se da ionização resultar um electrão com energia cinética suficientemente elevada para que possa induzir ionizações secundárias, a redução contabilizável na energia disponível será igual ao potencial de ionização do elemento que constitui o meio,  $V_I$ , visto que a energia restante estará disponível para ionizações secundárias, onde será contabilizada a sua perda. Sendo a secção eficaz para cada um dos processos, respectivamente  $\sigma_{exc}$ ,  $\sigma_{ion1}$  e  $\sigma_I$ , a quantidade média de energia despendida para formar um ião será dada por:

$$w = \frac{\sigma_{exc} W_{exc} + \sigma_{ion1} W_{ion1} + \sigma_I V_I}{\sigma_{ion1} + \sigma_I}. \quad (2.19)$$

O valor aproximadamente constante de  $w$  explica-se então com base no pequeno (comparativamente ao das outras secções eficazes) valor de  $\sigma_I$  e no facto de as energias  $W_{exc}$  e  $W_{ion1}$  e a razão entre as secções eficazes  $\sigma_{exc}$  e  $\sigma_{ion1}$  serem praticamente independentes da energia da partícula ionizante [29].

O valor aproximadamente constante da degradação de energia do feixe por ião formado no meio atravessado e a consequente analogia entre as distribuições de ionização total ao longo da trajectória do projectil e de taxa de degradação da energia, são desde há muito utilizadas [30][31] na determinação, em primeira aproximação, da energia de projecteis carregados a partir do número de iões criados num meio conhecido.

### 2.1.10 Rendimento de alvo espesso

A quantidade de radionuclídeo que se espera produzir pela indução de uma reacção nuclear num alvo de uma dada espessura pode ser calculada pela integração da função de excitação dessa reacção ao longo da gama de energias do feixe de projecteis no alvo. O limitado interesse prático da medida da quantidade absoluta de radionuclídeos produzidos, sem ter em conta o decaimento durante a irradiação, abriu o caminho para a generalização da medida do rendimento de uma reacção nuclear através de uma grandeza chamada *rendimento de alvo espesso* (“thick target yield”, na literatura inglesa). Trata-se da actividade de radioisótopo que se espera obter pela irradiação de um alvo espesso, por unidade de corrente de projecteis, em *saturação*.

Diz-se que se atinge a condição de saturação quando, numa produção a taxa constante, se verifica um balanço entre o número de núclídeos a ser produzidos e os que estão a decair. Dado o elevado número de núcleos-alvo e a comparativamente reduzida secção eficaz das reacções nucleares envolvidas, a sua redução ao longo de um processo de produção (como o levado a cabo num ciclotrão dedicado a PET) pode ser considerada insignificante. A taxa de produção será então constante se for constante a intensidade de corrente de projecteis, o que acontece na maioria dos protocolos de rotina de produção. Representando  $P$  a taxa constante de produção de um radionuclídeo de constante de decaimento  $\lambda$ , a variação temporal do número  $N$  de núclídeos no alvo será então dada por:

$$\frac{dN(t)}{dt} = -\lambda N(t) + P. \quad (2.20)$$

Considerando que a actividade  $A$  é nula no instante em que se inicia a produção, a solução desta equação diferencial será:

$$A(t) = \lambda N(t) = P(1 - e^{-\lambda t}). \quad (2.21)$$

Com o decorrer do tempo  $t$ , a actividade e a taxa de produção tenderão, assimptoticamente, a igualar-se, como se ilustra na Fig. 2.5, em que o tempo é contado em unidades do período do radionuclídeo em causa. Observa-se que, apesar de, em rigor, a saturação só ser atingida para um tempo infinito, decorrido um intervalo de tempo igual a cerca de uma dezena de períodos, deixa de fazer sentido prolongar por mais tempo a irradiação (a esta taxa de produção), pois o número de núclídeos a ser produzidos é já praticamente compensado pelo dos que decaem. A actividade do radionuclídeo no instante em que termina a irradiação deixa, assim, de depender do tempo de irradiação.

O rendimento de alvo espesso  $Y$  é calculado a partir de:

$$Y = \frac{N_A H}{M z q_e} \int_{E_{inc}}^{E_{em}} \left( \frac{dE}{dx} \right)^{-1} \sigma(E) dE, \quad (2.22)$$

$N_A$  é o número de Avogadro,  $z$  o número atómico do projectil e  $q_c$  a carga do electrão.  $M$  e  $H$  são a massa atómica e o enriquecimento isotópico do material-alvo, respectivamente. Integra-se o produto do inverso do poder linear de paragem multiplicado pela função de excitação  $\sigma(E)$ , ao longo das energias assumidas pelo feixe de projectéis, desde a energia com que incide no alvo  $E_{inc}$  até àquela com que deste emerge  $E_{em}$ .

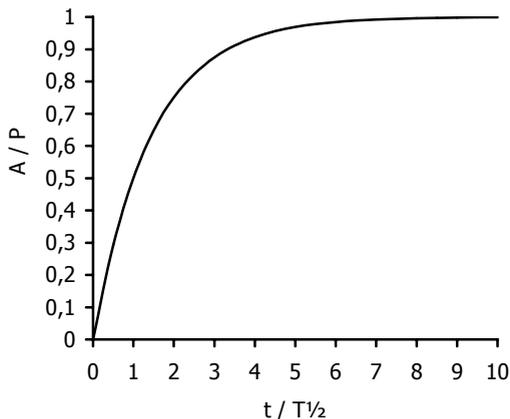


Fig. 2.5 - Evolução da relação entre a actividade e a taxa de produção, suposta constante, de um radionuclídeo, em unidades do seu período.

A unidade de rendimento de alvo espesso conveniente na prática da produção de radionuclídeos em ciclotrões dedicados a PET é o  $MBq/\mu A sat$ , em que *sat* indica expressamente que a medida se refere a condições de saturação.

É também vulgar que se refira o rendimento de alvo espesso não a um intervalo de energias, mas apenas a um valor de energia. Este valor indica a energia incidente do feixe que, pressupõe-se, será totalmente parado no alvo. O correspondente rendimento de alvo espesso dá a conhecer a maior actividade de radionuclídeo que é possível produzir, utilizando a reacção nuclear em causa, por unidade de corrente de feixe que incide no alvo com essa energia. Assim se compreende a utilidade da representação gráfica do rendimento de alvo espesso em função desta energia, bastante comum na literatura.

A medida experimental do rendimento de alvo espesso para várias energias deve conduzir a valores coerentes com os obtidos no cálculo teórico baseado na função de excitação. Note-se, no entanto, que uma medida experimental se refere a um dado alvo em determinadas condições experimentais. A abordagem, comum na literatura, de caracterização de uma reacção por rendimentos de alvo espesso medidos experimentalmente para várias energias do feixe incidente, ainda que

pragmática, não deixa de ser empírica, pois o parâmetro fundamental na produção de um radionuclídeo utilizando uma reacção nuclear é a secção eficaz e não o rendimento de um particular alvo, que reflecte condições específicas prementes durante o processo de produção.

Por outro lado, o rendimento de alvo espesso calculado a partir da função de excitação representa o rendimento máximo que se pode obter para um alvo. Consequentemente, o conhecimento preciso da função de excitação e, por conseguinte, do rendimento de alvo espesso, das reacções nucleares que estão na origem, quer do radioisótopo desejado, quer das de impurezas no produto final, é fundamental no projecto de desenvolvimento e avaliação do desempenho de alvos de alto rendimento.

#### 2.1.11 Medida experimental da função de excitação pela técnica da “pilha de lâminas”

A medida de funções de excitação das reacções nucleares tipicamente produzidas num ciclotrão de baixa/média energia é tradicionalmente efectuada recorrendo a um método chamado na gíria “stacked foils” [32-38], isto é, pilha de lâminas. Esta metodologia experimental pode ser utilizada independentemente das partículas que constituem o feixe emergente do ciclotrão [39-43] e as suas aplicações estendem-se também à monitorização da energia e/ou intensidade do feixe [34-46].

A técnica consiste na irradiação de um conjunto de lâminas alinhadas perpendicularmente ao feixe como ilustrado na Fig. 2.6, seguida da medida da actividade induzida em cada lâmina, geralmente através da contagem da radiação gama emitida no decaimento do produto da reacção nuclear induzida.

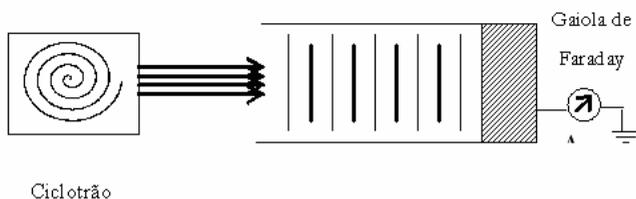


Fig. 2.6 - Representação esquemática da configuração tradicional de irradiação de uma pilha de lâminas. O feixe de partículas proveniente do ciclotrão incide perpendicularmente na pilha constituída por várias lâminas-alvo (na figura altas e finas) intercaladas com lâminas degradadoras (curtas e espessas). Após a última lâmina, um bloco metálico espesso assegura que todo o feixe é parado, constituindo com as lâminas uma gaiola de Faraday que possibilita a medida da intensidade de corrente do feixe.

A energia do feixe de partículas incidentes degrada-se à medida que atravessa as diferentes lâminas da pilha e, consequentemente, assume um valor diferente em

cada lâmina. Assegurando uma geometria que leve a uma incidência perpendicular do feixe na pilha de lâminas, pode-se assumir, em boa aproximação, que a dimensão da trajectória de qualquer partícula do feixe em cada lâmina – e a consequente degradação da energia – corresponde simplesmente à espessura da lâmina, evitando um cálculo adicional em função do ângulo de incidência.

Assim, para um determinado feixe incidente, é possível estabelecer uma relação directa entre a energia do feixe em cada lâmina e o número de reacções nucleares induzidas (proporcionais à actividade) nessa mesma lâmina. Da actividade induzida numa determinada lâmina, conhecida a intensidade do feixe incidente, pode-se calcular a secção eficaz da reacção nuclear em causa para o valor da energia do feixe nessa lâmina. Conjugando os diferentes pares de valores energia - secção eficaz para as diferentes lâminas da pilha obtém-se a função de excitação da reacção nuclear em estudo.

Reciprocamente, quando se conhece a secção eficaz da reacção nuclear envolvida, pode-se utilizar a medida da actividade induzida em cada uma das lâminas da pilha irradiada para calcular a energia e/ou intensidade do feixe incidente.

A energia efectiva do feixe em cada lâmina é calculada a partir da energia do feixe incidente na primeira lâmina (correspondente à energia do feixe à saída do ciclotrão), fazendo uso de tabelas experimentais, como as de Williamson [47], ou de cálculos a partir das expressões teóricas do poder linear de paragem.

Os valores de secção eficaz são determinados, de acordo com a sua própria definição, a partir do número de reacções nucleares produzidas e do número de partículas do feixe que atravessam a superfície de cada lâmina (tendo em conta que esta é constituída por um determinado número de partículas-alvo por unidade de área). Assume-se que apenas uma negligível fracção das partículas do feixe é absorvida (ao induzir a reacção nuclear) no alvo. Pressupõe-se também, e este é um aspecto importante a ter em conta na implementação da experiência, que a secção transversal do feixe se projecta totalmente dentro da área do alvo, e portanto é menor que esta.

O número de projecteis  $N_p$ , de carga  $q$  e número atómico  $z$ , incidentes na superfície constituída pelas partículas-alvo relaciona-se com a intensidade do feixe que atravessa essa área por:

$$N_p = \frac{1}{qz} \int_{\Delta t_i} i(t) dt, \quad (2.23)$$

em que  $i(t)$  é o valor da corrente do feixe no instante  $t$  e o integral se estende ao tempo de irradiação  $\Delta t_i$ . Para uma intensidade de corrente do feixe de valor  $I$  constante ao longo do tempo de irradiação, esta expressão simplifica-se para:

$$N_p = \frac{I \Delta t_i}{qz}. \quad (2.24)$$

Normalmente as lâminas são electricamente ligadas entre si e atrás da última lâmina é colocado um bloco condutor suficientemente espesso para degradar completamente a energia do feixe que desta emerge. Este conjunto constitui uma gaiola de Faraday (representada na Fig. 2.6) onde a carga total colectada é registada, possibilitando, quando a intensidade da corrente do feixe é constante, a medida directa do seu valor.

A medida da corrente do feixe obtida através da gaiola de Faraday é frequentemente confirmada/complementada com a obtida com recurso a uma reacção monitora: entre as lâminas da pilha primária, incluem-se outras, de que se conhece a secção eficaz resultante do bombardeamento com as partículas do feixe incidente (representadas como linhas mais curtas e espessas na Fig. 2.6). Conhecida a energia do feixe incidente na primeira lâmina (e daí calculada a energia efectiva em cada uma das lâminas seguintes, primárias e monitoras), a actividade induzida nas lâminas monitoras possibilita o cálculo do valor integrado da intensidade da corrente do feixe.

A intensidade de corrente do feixe, medida através da gaiola de Faraday ou de uma reacção monitora, é assumida como constante ao longo da pilha. Esta assunção perde validade quando a secção eficaz da reacção é relativamente elevada e a pilha é constituída por um elevado número de lâminas ou por lâminas relativamente espessas. Neste caso, visto que um elevado número de partículas do feixe incidente se perde na pilha ao produzir a reacção nuclear em estudo, será necessário conhecer ou, pelo menos, estimar a degradação de intensidade de corrente ao longo da pilha [48][33].

A técnica da pilha de lâminas pode também ser utilizada no cálculo da energia do feixe, conhecida a função de excitação da reacção envolvida. Como a forma da curva de função de excitação é independente da intensidade do feixe, a curva obtida com a pilha de lâminas pode ser normalizada à de referência. Deste modo, esta aplicação da pilha de lâminas não carece da medida de intensidade de corrente do feixe, desde que esta possa ser assumida constante ao longo da pilha. Além disso, pode-se simplesmente usar como referência a energia limiar, o valor mínimo de energia do feixe incidente em que é possível a reacção nuclear em causa, tirando partido do típico crescimento exponencial da secção eficaz com o aumento da energia do feixe incidente acima do limiar. A resolução da medida da energia assim obtida será determinada pela espessura das lâminas usadas, sendo tipicamente da ordem da décima de MeV.

Para se obter o maior número possível de pontos da função de excitação com uma única irradiação mantendo válida a aproximação de intensidade do feixe constante ao longo da pilha e evitando demasiada degradação de energia em cada lâmina (com a conseqüente perda de resolução em energia e risco de mascarar uma eventual estrutura fina), é essencial que a espessura das lâminas seja a menor possível. Esta premissa é ainda mais importante para baixas energias, como advém da fórmula de Bethe (*vide* capítulo 3) e, nas reacções com baixo valor de energia limiar, porque corresponde tipicamente a uma região de acentuada variação da função de excitação (crescente, com elevado declive). No entanto, as lâminas terão

de ser suficientemente espessas para assegurar a relevância estatística na medida da actividade que nelas se produza.

Por outro lado, um número excessivo de lâminas aumentará as dimensões da pilha, o que pode levar a uma excessiva dispersão do feixe (desviando-se para lá dos limites da área do alvo), e a um progressivo desvio da geometria de perpendicularidade feixe-lâminas.

Em cada reacção a ser estudada será, portanto, necessário encontrar um bom compromisso entre o número e a espessura das lâminas.

No caso dos metais dúcteis (como, por exemplo, alumínio, titânio, cobre, prata, ouro, etc.) estão disponíveis comercialmente lâminas de diferentes espessuras. O mesmo não se verifica no caso das substâncias não metálicas ou amorfas, o que exige o recurso a técnicas especiais para a sua preparação, de modo a obter uma solução análoga a uma lâmina fina. Entre estas técnicas [49-55] encontram-se a sublimação e evaporação em vácuo, com as quais é possível obter filmes finos num suporte adequado (uma lâmina metálica, normalmente), a suspensão uniforme do material alvo num filme de poliestireno auto-sustentado e a deposição electrolítica. No caso de substâncias em forma de pó ou pequenas partículas, é prática usual a sua compressão contra uma lâmina de metal a uma pressão de algumas toneladas por  $\text{cm}^2$ , obtendo-se assim uma camada fina.

Na avaliação de técnicas para produção de análogos de lâminas duas características do produto final devem ser focadas com especial atenção. Em primeiro lugar a espessura, que, além de dimensão conveniente, deve ser uniforme ao longo da área do alvo. Uma espessura não uniforme significaria uma degradação de energia variável ao longo da secção do feixe incidente, com a consequente perda de simplicidade (e provavelmente inviabilização da utilização) do método. Em segundo lugar, mas não menos importante, a pureza química e grau de enriquecimento isotópico do material que constitui o análogo da lâmina: alterações incontroláveis e imensuráveis destas características ao longo do processo de fabricação podem também levar à inviabilização da aplicação da técnica.

São três as grandes fontes de incerteza quando se aplica a técnica da pilha de lâminas: determinação da intensidade da corrente do feixe, determinação da actividade absoluta induzida em cada uma das lâminas e cálculo da energia do feixe em cada uma das lâminas. Geralmente a medida da corrente do feixe através de uma gaiola de Faraday é mais precisa que a efectuada com recurso a reacções monitoras, ainda que os electrões secundários produzidos constituam uma fonte de imprecisão. A medida com recurso a reacções monitoras está condicionada à exactidão do conhecimento das função de excitação implicada e, constituindo o conjunto das lâminas monitoras uma pilha independente, às mesmas fontes de incerteza que a reacção primária a ser estudada. Além disto, apesar das várias reacções monitoras propostas [44][45][46] e do seu uso se ter generalizado, nenhuma se assumiu como *standard* [56], dificultando a comparação e avaliação crítica das funções de excitação em que a medida da intensidade da corrente do feixe é efectuada com recurso a este método.

Na avaliação do resultado da medida da intensidade da corrente do feixe há ainda que considerar o erro inerente à aproximação de intensidade de corrente constante em todas as lâminas ou, nos casos em que esta aproximação não é assumida como válida, o erro cometido no cálculo ou estimativa do decaimento desta intensidade ao longo da pilha. Mesmo com a prática imprescindível de uma escolha conveniente da espessura das lâminas de modo a tornar insignificantes os erros estatísticos na contagem, subsiste sempre uma incerteza na determinação da actividade absoluta induzida nas lâminas. Esta incerteza provém dos dados relativos ao decaimento em causa (por exemplo a incerteza na abundância de raios gama no decaimento do núcleo produzido) e, principalmente, da incerteza na eficiência do sistema de contagem. É prática corrente a utilização de fontes calibradas para o conhecimento da curva de variação da eficiência do sistema de contagem com a energia dos raios gama a ser detectados. Os exemplos mais frequentes são o Európio-153 ( $^{153}\text{Eu}$ ), o Sódio-22 ( $^{22}\text{Na}$ ), o Cobalto-57 ( $^{57}\text{Co}$ ), o Manganês-54 ( $^{54}\text{Mn}$ ), o Bário-133 ( $^{133}\text{Ba}$ ), o Césio-137 ( $^{137}\text{Cs}$ ), o Ítrio-88 ( $^{88}\text{Y}$ ) e o Mercúrio-203 ( $^{203}\text{Hg}$ ). Também o erro estatístico na contagem contribui para a incerteza global, mas uma escolha criteriosa do tempo de irradiação e das lâminas que constituem a pilha torná-lo-ão pouco significativo.

O cálculo da energia efectiva em cada uma das lâminas da pilha baseia-se no conhecimento da degradação da energia do feixe no material que as constitui, conhecida a sua espessura. Deste modo, a precisão nos valores tabelados para a degradação da energia ou o erro associado ao seu cálculo teórico, conjuntamente com a precisão com que se conhece a espessura das lâminas reflecte-se directamente na escala das energias das funções de excitação obtidas com a técnica da pilha de lâminas.

A incerteza associada à medida da espessura das lâminas depende muito do tipo de lâmina utilizado: se se tratar de uma lâmina de metal dúctil, normalmente o fornecedor garante uma espessura uniforme, com muito boa precisão e incerteza reduzida; caso contrário a precisão e incerteza na medida da espessura e sua uniformidade dependerão da técnica usada na sua produção. Comparativamente a estas fontes de erro, as eventuais flutuações na energia do feixe e as suas variações ao longo da secção do feixe podem ser consideradas insignificantes.

A incerteza total nas secções eficazes medidas recorrendo à pilha de lâminas é tipicamente da ordem dos 10% a 15%, podendo chegar aos 25% no caso de produtos de reacção de baixo rendimento [32-38][57].

## 2.2 Princípios físicos da aceleração no ciclotrão

O ciclotrão é, porventura, o mais conveniente acelerador na gama de energias de interesse nas ciências biomédicas, gozando também das vantagens que advêm da sua compactez e relativamente reduzidas dimensões. É usado regularmente na produção de radionuclídeos para fins biomédicos desde os anos 50 e assumiu incontornável relevância na década de 80, com a expansão da Tomografia por Emissão de Positrões e a proliferação dos respectivos centros, onde é o acelerador

de eleição para a instalação em dedicação exclusiva à produção dos emissores de positrões utilizados nesta técnica.

A variante mais comum é o ciclotrão isócrona, que possibilita a produção de feixes de alta intensidade e homogeneidade em energia, ultrapassando simultaneamente a limitação energética do ciclotrão convencional e a complexidade tecnológica da modulação da frequência do sincrociclotrão, diferente consoante a partícula a ser acelerada, de significativamente menor taxa temporal de partículas aceleradas e de elevado custo. Por outro lado, as dificuldades técnicas e teóricas associadas à complexidade do campo magnético do ciclotrão isócrona, que muitas vezes obrigam a ajustes finos, empíricos, em modelos à escala real, constituem, com a produção em série que resulta da crescente procura (em grande parte devida à referida expansão da técnica de PET), cada vez menos uma desvantagem. A prova-lo, o facto de actualmente serem produzidos em série e instalados em centros PET ciclotrões isócronos dimensionados para a aceleração de protões a energias máximas inferiores ao limite relativístico de um ciclotrão convencional.

Interessa referenciar dois tipos principais de ciclotrões (pela relevância estatística do seu número) que são normalmente instalados em centros de PET, em dedicação quase exclusiva à produção de emissores de positrões usados nesta técnica, e que, se designam genericamente por *ciclotrões dedicados a PET*: os ciclotrões em que é possível a aceleração de protões e deuteronões, respectivamente a uma energia máxima aproximada (variável consoante o modelo comercial) de 18 e 9 MeV; e os vulgarmente denominados *mini-ciclotrões*, onde só é possível acelerar protões, a uma energia máxima aproximada de 11 MeV, segundo o modelo.

Neste capítulo descrevem-se os princípios físicos de funcionamento do ciclotrão, partindo do modelo convencional e especificando para as suas variantes.

### 2.2.1. Enquadramento histórico, a invenção do ciclotrão

O núcleo de um elemento pode ser estudado de modo passivo, observando simplesmente a radiação proveniente de decaimentos ou a interacção com o meio electrónico envolvente. Assim era até que os trabalhos pioneiros de Rutherford, que utilizou partículas  $\alpha$  emitidas naturalmente para irradiar núclídeos de vários elementos, evidenciaram o interesse do estudo do núcleo pela interacção com projecteis acelerados. Em consequência, canalizaram-se esforços para o desenvolvimento de métodos artificiais de aceleração de núcleos ou partículas subatómicas a energias iguais ou superiores às das partículas  $\alpha$  provenientes das fontes radioactivas naturais.

Cockroft e Walton aceleraram protões pela aplicação de um potencial electrostático de aproximadamente 500 kV, dirigiram o feixe directamente para núclídeos de Lítio e observaram a emissão de duas partículas  $\alpha$ , realizando assim a primeira transmutação nuclear induzida por partículas aceleradas artificialmente [58]. Partindo do mesmo princípio, de transformação de um potencial

electrostático em energia cinética de partículas carregadas num tubo de vácuo, várias implementações foram tentadas, com destaque para o bem sucedido modelo de Van de Graaff, capaz de gerar potenciais electrostáticos correspondentes a energias superiores ao milhão de electrão-volt (MeV) num eléctrodo isolado, pelo transporte físico de cargas através de uma correia móvel. Este tipo de aceleradores caracteriza-se pela produção de uma potencial eléctrico, que é transformado em energia cinética dos iões ou partículas carregadas a ele sujeitos<sup>1</sup>, o que levanta problemas técnicos de implementação relacionados com o controlo e isolamento, incrementados à medida que se pretendem utilizar maiores energias, a que correspondem potenciais cada vez mais elevados.

Com o objectivo de evitar o uso de potenciais extremamente elevados, Wideröe propôs e demonstrou um método de aceleração baseado na utilização repetitiva de uma pequena força aceleradora [59]. O método, na origem dos *aceleradores lineares*, consiste na utilização de uma série de eléctrodos cilíndricos ocos, ao longo do eixo de um tubo de vidro sob vácuo (Fig. 2.7). Os eléctrodos estão ligados alternativamente aos pólos de um gerador de corrente alternada de frequência constante, de modo que o 1º, 3º, 5º, ... se encontram a um potencial positivo quando o 2º, 4º, 6º, ... se encontram a um potencial negativo, e vice-versa.

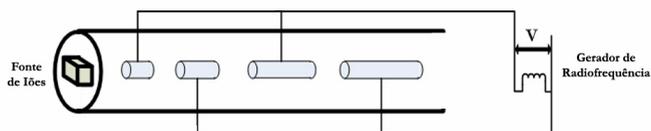


Fig. 2.7 - Esquema simplificado de um acelerador linear de Wideröe.

Suponha-se um ião positivo emitido de uma fonte situada num extremo do tubo de vácuo no momento em que o primeiro eléctrodo atinge o valor máximo do seu potencial negativo. O campo eléctrico entre a fonte de iões e o eléctrodo acelerará o ião que, supondo a fonte situada no eixo de simetria do conjunto, se dirigirá para o interior do cilindro. Aí encontrar-se-á numa região sem influência do campo eléctrico, que atravessará a velocidade constante. Com uma relação apropriada entre o comprimento do cilindro e a velocidade do ião no seu interior, este atingirá o extremo deste eléctrodo precisamente no momento em que os potenciais aplicados (a todos os eléctrodos) estarão invertidos. Deste modo ficará sujeito a nova aceleração ao longo do intervalo entre este eléctrodo e o seguinte,

---

<sup>1</sup> Em rigor, deve exceptuar-se o aperfeiçoamento do modelo de Van de Graaff que, cerca de duas décadas depois, resultou nos aceleradores *tandem*. Nestes, o potencial electrostático, obtido do mesmo modo, é reutilizado quando, na sua proximidade, é invertida a carga aos projecteis em aceleração.

em que entrará com um novo valor da velocidade. O processo repete-se ao longo do acelerador e a energia final do ião será a resultante de todos os incrementos sofridos nos espaços entre eléctrodos. Obviamente, sendo a frequência do gerador de corrente alternada fixa, o tempo que o ião leva a travessar cada eléctrodo deve ser sempre exactamente o mesmo. Como a velocidade do ião aumenta, o comprimento dos cilindros deve aumentar, sucessivamente, em proporção.

O comprimento de um acelerador baseado no método de Wideröe constitui a maior dificuldade à sua implementação prática na aceleração a altas energias, tendo em conta que a frequência do campo eléctrico a aplicar não pode ser indefinidamente grande<sup>1</sup>. Uma engenhosa solução para este problema foi proposta, pouco tempo depois, por Ernest O. Lawrence: usar apenas dois eléctrodos largos, um frente ao outro, e um campo magnético para deflectir os iões em órbitas circulares, obrigando-os a voltar repetitivamente ao espaço de aceleração entre eléctrodos, em direcções opostas em passagens sucessivas (de modo a que os incrementos de energia sejam cumulativos); num funcionamento comparável ao que teria um acelerador de Wideröe enrolado sobre si mesmo numa espiral plana. A cada passagem pela zona de aceleração, o raio da trajectória circular (a que os iões são obrigados pelo campo magnético) aumentará em virtude do incremento de energia.

Lawrence descobriu que as equações do movimento prevêem um período de revolução constante e portanto os iões podem ser acelerados em ressonância com o campo eléctrico oscilatório entre os eléctrodos, e publicou a sua ideia [60] ainda antes da verificação experimental, que seria efectuada por Livingston, um seu estudante de doutoramento [61].

Seguiu-se a implementação [62][63] do primeiro *acelerador magnético de ressonância*, que viria a generalizar-se com o nome de *ciclotrão*, que os autores usavam como jargão. Dentro de uma câmara de vácuo instalam dois eléctrodos de cobre ocós, a que chamaram *Dês*, pela sua forma<sup>2</sup>, que faz lembrar um cilindro pouco espesso cortado ao meio pelo diâmetro. Uma fonte de alimentação de radiofrequência providencia um campo eléctrico alternado sinusoidal entre os dois eléctrodos, mas o valor do campo eléctrico dentro destes é nulo. A câmara de vácuo é colocada entre os pólos de um grande magnete que, alimentado por uma bobine, produz um campo magnético aproximadamente uniforme, normal ao plano radial dos *Dês*. Uma fonte de iões é colocada no centro da câmara de vácuo, de modo a que os iões, que deixam a fonte a baixa velocidade, são acelerados no espaço entre eléctrodos, entrando no *Dê* que nesse momento estiver carregado com um potencial de sinal oposto à sua carga. No interior do *Dê*, onde o campo eléctrico já

---

<sup>1</sup> Historicamente, à data do desenvolvimento dos primeiros aceleradores lineares, a produção de elevados valores de radiofrequência constituía uma importante limitação. O então limite superior na ordem da dezena de MHz só seria ultrapassado com o enorme desenvolvimento tecnológico durante a II guerra mundial, nomeadamente associado ao desenvolvimento do radar, que permitiu a produção de geradores de radiofrequências da ordem dos GHz.

<sup>2</sup> O nome *Dês* ainda perdura, apesar de a forma dos eléctrodos poder, eventualmente, ser diferente.

não se faz sentir, o movimento dos iões é determinado apenas pelo campo magnético uniforme, de modo que descrevem uma órbita semicircular num plano normal a este campo, até atingirem mais uma vez o espaço entre  $D\acute{e}s$ . Se entretanto a direcção do campo eléctrico na região de aceleração se inverter, serão de novo acelerados, entrando no outro  $D\acute{e}$ , onde descreverão uma trajectória semicircular com um raio maior que a anterior. O processo continua, resultando numa trajectória como a esquematicamente ilustrada na Fig. 2.8.

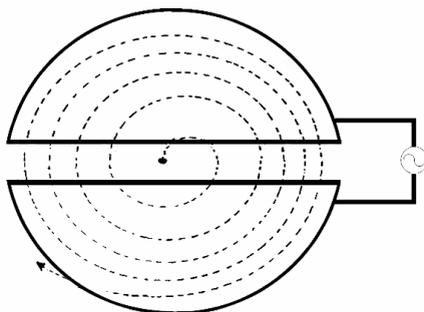


Fig. 2.8 - Diagrama simplificado de um ciclotrão, esquematizando, a tracejado, a trajectória de um ião a ser acelerado.

Em 1939, Lawrence foi galardoado com o Prémio Nobel da Física, em reconhecimento pelo seu trabalho na concepção e desenvolvimento do ciclotrão.

### 2.2.2 A condição de ressonância

O campo magnético do ciclotrão, em si, não contribui para o incremento da energia cinética dos iões<sup>1</sup> a acelerar. A sua função é reencaminhá-los para a região entre os eléctrodos, onde o campo eléctrico acelerador se faz sentir. No entanto, o seu valor deve ser tal que o tempo necessário para que cada ião complete o semicírculo (no interior do  $D\acute{e}$ ) corresponda a meio período de oscilação do campo eléctrico, ou seja, ao tempo de inversão do campo eléctrico oscilatório. Verificada esta condição, chamada *condição de ressonância*, assegura-se que a velocidade de cada ião é incrementada de todas vezes que atravessa o espaço entre os  $D\acute{e}s$ .

---

<sup>1</sup> À partida, o princípio do ciclotrão poderia ser utilizado na aceleração de quaisquer partículas carregadas. No entanto, limitações práticas (ligadas à fonte ou à estabilidade das partículas) ou intrínsecas ao princípio do acelerador (como a relativística, que se apresentará adiante) restringem, na prática, à aceleração de iões, motivo pelo qual, ao longo do texto, se adopta esta denominação para a entidade a acelerar.

Sobre um ião de massa  $m$  e carga  $q$  que se mova no plano perpendicular ao campo magnético com velocidade de módulo  $v$ , faz-se sentir, a cada instante, uma força na direcção e sentido definidos pelo produto externo dos vectores velocidade e campo magnético e de módulo igual a:

$$|\vec{F}| = qvB, \quad (2.25)$$

em que  $B$  representa o módulo do vector campo magnético. Sob acção desta força, o ião descreve uma trajectória circular de raio  $r$ . Da equivalência entre a força centrípeta e a força magnética:

$$\frac{mv^2}{r} = qvB \Leftrightarrow mv = qBr. \quad (2.26)$$

A frequência de revolução da trajectória circular,  $f_r$ , será dada por:

$$f_r = \frac{v}{2\pi r} = \frac{qB}{2\pi m}. \quad (2.27)$$

Esta expressão mostra que o período de revolução só depende da dimensão do campo magnético e da relação entre a carga e a massa do ião a acelerar, de modo que o intervalo de tempo em que este está no interior do  $D\acute{e}$  é independente da sua velocidade e do raio da sua trajectória.

A condição de ressonância implica a igualdade entre a frequência  $f$  do campo eléctrico alternado aplicado nos eléctrodos e a frequência de revolução na trajectória circular, ou seja:

$$f = \frac{qB}{2\pi m}. \quad (2.28)$$

Esta expressão é chamada *equação fundamental de ressonância do ciclotrão* e mostra a relação que deve existir entre o valor do campo magnético, suposto uniforme, e a frequência de oscilação do campo eléctrico aplicado aos eléctrodos (chamada *frequência do ciclotrão*), para que seja possível a aceleração de um ião caracterizado por uma determinada relação carga/massa.

Uma importante particularidade inerente à ressonância num ciclotrão é a de que todos os iões com uma determinada relação carga/massa provenientes da fonte, não só os que “encontram” o valor máximo do campo eléctrico alternado, são acelerados. Todo o meio ciclo da mesma polaridade do campo é utilizado, o que é determinante para a elevada performance deste acelerador em termos do número de partículas aceleradas por unidade de tempo. Iões que chegam ao intervalo entre os eléctrodos na fase correspondente ao valor máximo do potencial continuarão a atravessá-lo na mesma fase e atingirão a energia máxima no menor número de revoluções. Os que “encontram” o potencial acelerador noutras fases da mesma polaridade, adquirirão incrementos de energia menores (dependentes da respectiva fase do potencial) mas continuarão em ressonância,

pois a sua velocidade angular será a mesma. Continuarão a atravessar o intervalo de aceleração na mesma fase, atingindo o raio máximo (e a correspondente energia) após um maior número de revoluções. Deste modo, mantém-se em ressonância um número substancial de iões, contidos numa região espacial dentro dos *Dés* com largura azimutal correspondente à banda de fase para a qual se verifica a condição de ressonância. Em cada ciclo de radiofrequência um conjunto de iões inicia, a partir da fonte, a sua trajectória orbital, que tipicamente corresponderá a várias dezenas de metros percorridos e de revoluções. Estes conjuntos são discretos apenas para as primeiras revoluções; eventualmente acabam por se sobrepor numa distribuição radial de todas as energias possíveis praticamente contínua. A trajectória de cada ião individual no ciclotrão depende das suas condições iniciais, nomeadamente a posição e o instante temporal em relação ao ciclo de radiofrequência.

Por outro lado, utilizando a equação fundamental de ressonância do ciclotrão e a expressão da frequência de revolução, pode-se relacionar a energia cinética do ião acelerado,  $E_c$ , com o campo magnético e do raio  $r$  da órbita que descreve num dado instante:

$$E_c = \frac{1}{2} m v^2 = \frac{1}{2} \frac{q^2}{m} B^2 r^2 . \quad (2.29)$$

Esta relação ajuda a explicar a preferência pela implementação de ciclotrões com campo magnético (e consequentemente, frequência) e amplitude da tensão aplicada elevados. A utilização de campos magnéticos da ordem do Tesla e (portanto) frequências da ordem das dezenas de MHz possibilita a obtenção de energias cinéticas elevadas minimizando dificuldades técnicas na implementação de câmaras de alto vácuo de grandes dimensões sob um campo magnético uniforme. Por outro lado, o aumento da amplitude da tensão aplicada aos *Dés*, possibilita uma redução (em média) no número de revoluções dos iões a ser acelerados, o que diminui o seu tempo de permanência no ciclotrão e, consequentemente, a probabilidade de perda por colisão com átomos ou moléculas restantes da impossibilidade de vácuo absoluto no interior da câmara.

### 2.2.3 Focagem magnética

#### 2.2.3.1 Focagem axial

O princípio básico de ressonância do ciclotrão aplica-se (apenas) a iões ideais, que se movem em órbitas situadas no plano médio da câmara do ciclotrão atravessando o intervalo de aceleração em perfeita sincronia com o campo eléctrico. Num campo magnético uniforme, de linhas de campo estritamente paralelas, iões viajando com um pequeno ângulo de desvio axial em relação à *órbita de equilíbrio* situada no plano médio do ciclotrão seguiriam uma trajectória

helicoidal e embateriam na superfície interior do  $D\epsilon$ . O número de iões desviados axialmente da órbita de equilíbrio pode ser bastante significativo, dada a possibilidade de choques de dispersão, importante nas primeiras órbitas da aceleração (pela menor energia dos iões em aceleração e pela concentração local de moléculas residuais da fonte) e à dificuldade no perfeito alinhamento vertical da fonte de iões. Assim, a probabilidade de um ião atingir a última órbita e, conseqüentemente, ser extraído do ciclotrão com a energia conveniente, seria muito baixa.

O efeito que possibilita que iões com pequenos desvios axiais em relação à órbita de equilíbrio sejam acelerados até à órbita de extracção do ciclotrão é a *focagem magnética axial*, que se obtém quando as linhas de fluxo do campo magnético são côncavas para dentro. Esta forma do campo magnético existe naturalmente perto da periferia dos pólos cilíndricos e o correspondente efeito de focagem foi, desde logo, identificado [63]. Em regiões mais interiores do ciclotrão, pode ser obtida com uma pequena diminuição da amplitude do campo magnético à medida que aumenta o raio do ciclotrão.

Um campo magnético ligeiramente decrescente com o raio (Fig. 2.9) tem, em qualquer ponto fora do plano médio, uma componente axial (a única que existiria num campo uniforme) e uma componente radial de amplitude proporcional ao desvio em relação à órbita de equilíbrio situada no plano médio e nula neste plano. À componente axial continua a corresponder uma força centrípeta, horizontal, responsável pelo movimento circular dos iões. À componente radial, comparativamente menor, corresponde uma *força de restauro vertical*, que os impele a voltar ao plano médio. Deste modo (e correspondentemente) qualquer ião em ressonância mas afastado do plano médio experimenta, além da aceleração horizontal em direcção ao centro do ciclotrão, uma aceleração vertical. É então acelerado em direcção ao plano médio, que atravessará com uma determinada velocidade, após o que experimenta uma aceleração em sentido contrário, oscilando, portanto, em torno deste plano.

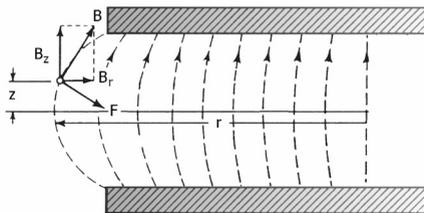


Fig. 2.9 - Representação das componentes radial e axial de um campo magnético ligeiramente decrescente ao longo do raio do ciclotrão e respectiva força resultante.

Quantitativamente, a acção da força de restauro vertical num ião, de massa  $m$  e carga  $q$ , que se mova a uma distância axial  $z$  do plano médio, pode ser estudada a

partir da equação do movimento axial resultante. Assumindo uma velocidade angular  $\omega$  constante (e correspondente à frequência de ressonância do ciclotrão) e uma posição radial fixa, ter-se-á:

$$\frac{d}{dt} \left( m \frac{dz}{dt} \right) = qv B_r, \quad (2.30)$$

em que  $B_r$  representa o módulo da componente segundo a coordenada radial  $r$  do vector campo magnético. Esta pode ser expressa numa série de potências com coeficientes referentes ao plano médio (em que os valores destes coeficientes são constantes para um determinado raio):

$$B_r = z \left( \frac{\delta B_r}{\delta z} \right)_{z=0} + \frac{z^2}{2} \left( \frac{\delta^2 B_r}{\delta z^2} \right)_{z=0} + \dots \quad (2.31)$$

Para pequenos valores de  $z$  (aproximação que, experimentalmente, se confirma como realista para um ciclotrão típico, comparada a altura do interior dos  $D$ 's com a distância entre os pólos do campo magnético [64]), todas as parcelas da série, excepto a primeira, podem ser desprezadas.

A equação de Maxwell para o rotacional do campo magnético permite escrever, para o campo no interior dos  $D$ 's de um ciclotrão:

$$\left( \frac{\delta B_r}{\delta z} \right)_{z=0} = \left( \frac{\delta B_z}{\delta r} \right)_{z=0}, \quad (2.32)$$

em que  $B_z$  representa o módulo da componente axial do campo magnético, que, no plano médio, onde a componente radial é nula, é igual ao módulo do campo magnético,  $B$ . Assim, e tendo em conta que, no ciclotrão, é legítima a aproximação clássica de considerar a massa  $m$  como constante, em especial para as primeiras revoluções, a equação do movimento pode ser expressa da seguinte forma:

$$\frac{d^2 z}{dt^2} - \frac{qv}{m} \frac{\delta B}{\delta r} z = 0. \quad (2.33)$$

Tendo em conta a relação entre a velocidade  $v$  e a frequência (de ressonância) do ciclotrão, obtém-se:

$$\frac{d^2 z}{dt^2} + \omega^2 \left( -\frac{r}{B} \frac{\delta B}{\delta r} \right) z = 0. \quad (2.34)$$

Esta equação corresponde a um movimento harmónico em torno do plano médio, caracterizado por uma frequência angular  $\omega_z$  tal que:

$$\omega_z = \omega \sqrt{n}. \quad (2.35)$$

Esta equação é conhecida por *equação de Kerst-Serber* para as oscilações axiais, em homenagem aos investigadores que pioneiramente a descreveram [65].

O índice  $n$ , chamado *índice de campo*, que representa a relação entre a taxa de diminuição do campo magnético e a taxa de incremento do raio do ciclotrão:

$$n = -\frac{r}{B} \frac{\delta B}{\delta r}. \quad (2.36)$$

A integração desta expressão entre dois valores do raio,  $r$  e  $r'$  a que correspondem, respectivamente, dois valores do campo magnético  $B$  e  $B'$ , constitui outra forma de caracterizar o perfil radial do campo:

$$B = B' \left( \frac{r'}{r} \right)^n. \quad (2.37)$$

As oscilações em torno da órbita de equilíbrio descritas pela equação de Kerst-Serber são chamadas de *oscilações axiais livres* pois, desde que iniciadas, continuam livremente apenas sob a acção do campo magnético do acelerador. Como foram primeiramente deduzidas para um outro acelerador cíclico circular, o betatrão, também é frequente encontrar na literatura a designação “oscilações de betatrão”, porventura menos adequada, visto que não se trata de um fenómeno exclusivo deste acelerador.

### 2.2.3.2 Focagem radial

Para além da estabilidade axial e independentemente desta, é também importante analisar a estabilidade radial das órbitas, isto é, perceber se um ião que se desvie ligeiramente, segundo a direcção radial, da órbita de equilíbrio, tenderá a voltar a esta órbita ou se afastará irremediavelmente saindo da condição de ressonância. Desvios radiais podem acontecer, de modo análogo aos axiais, por dispersão em átomos ou moléculas do gás residual da câmara do ciclotrão ou por uma localização descentrada da fonte de iões.

O estudo da estabilidade radial pode também ser feito a partir da equação do movimento de uma partícula que se move no plano médio do ciclotrão, dada a expressão da aceleração radial  $a_r$  em coordenadas cilíndricas:

$$a_r = \frac{d^2 r}{dt^2} - r \left( \frac{d\theta}{dt} \right)^2. \quad (2.38)$$

Como a derivada temporal do ângulo azimutal  $\theta$  é, por definição, a velocidade angular, tem-se, no limite não-relativístico, para uma partícula que se move com a correspondente velocidade  $\mathbf{v}$  sob a acção de um campo magnético axial<sup>1</sup> de módulo  $B$ :

---

<sup>1</sup> Visto tratar-se de um movimento no plano médio, ainda que se tratasse de um campo magnético decrescente para permitir focagem axial, a sua componente radial seria nula.

$$m \frac{d^2 r}{dt^2} - \frac{m v^2}{r} = -q v B \quad (2.39)$$

O sinal negativo é usado no termo da direita porque a força resultante actua no sentido de diminuir  $r$ . A solução trivial desta equação, que se obtém para um raio constante (ou seja, uma trajectória circular), corresponde à equação fundamental de ressonância do ciclotrão. Para uma partícula cuja coordenada radial seja  $(r_e + x)$ , em que  $x$  é o desvio radial em relação à órbita de equilíbrio circular de raio  $r_e$ , a equação do movimento virá:

$$m \frac{d^2 (r_e + x)}{dt^2} - \frac{m v^2}{(r_e + x)} + q v B_x = 0, \quad (2.40)$$

em que  $B_x$  é o valor do campo magnético para o raio  $(r_e + x)$ . Como o valor do desvio  $x$  é muito menor que o do raio de equilíbrio, pode-se escrever:

$$\frac{1}{r_e + x} \approx \frac{1}{r_e} \left( 1 - \frac{x}{r_e} \right). \quad (2.41)$$

Então, como  $r_e$  é constante, teremos:

$$\begin{aligned} m \frac{d^2 x}{dt^2} - \frac{m v^2}{r_e} \left( 1 - \frac{x}{r_e} \right) + q v B_x &= 0 \Leftrightarrow \\ \Leftrightarrow m \frac{d^2 x}{dt^2} + (B_x - B_e) q v + q v B_e \frac{x}{r_e} &= 0 \end{aligned} \quad (2.42)$$

onde  $B_e$  é o valor do campo correspondente ao raio  $r_e$ :

$$B_e = \frac{1}{q v} \frac{m v^2}{r_e}. \quad (2.43)$$

Para pequenos deslocamentos, a dependência radial do campo pode ser expressa em série de Taylor:

$$B_x = B_e + x \frac{dB}{dr} \dots \Rightarrow B_x - B_e \approx x \frac{dB}{dr}. \quad (2.44)$$

Considerando que a velocidade da partícula é, em boa aproximação, dada pelo produto da velocidade angular pelo valor  $r_e$ , e sendo o índice de campo nas vizinhanças da órbita de equilíbrio dado por:

$$n = - \frac{r_e}{B_e} \frac{dB}{dr}, \quad (2.45)$$

obtém-se, finalmente:

$$\frac{d^2x}{dt^2} + \omega^2(1-n)x = 0. \quad (2.46)$$

Esta equação mostra que um ião com um pequeno desvio radial em relação à órbita de equilíbrio oscilará harmonicamente em torno desta com uma frequência angular  $\omega_x$  que se relaciona com a frequência angular correspondente à condição de ressonância do ciclotrão por:

$$\omega_x = \omega\sqrt{1-n}. \quad (2.47)$$

Esta equação é chamada equação de Kerst-Serber para as oscilações livres radiais.

### 2.2.3.3 Critério de estabilidade

Das equações de Kerst-Serber infere-se a gama de valores que o índice do campo  $n$  pode assumir para que se garanta a estabilidade do movimento orbital dos iões acelerados no ciclotrão. No que diz respeito à estabilidade a pequenos desvios axiais, ficou estabelecida a sua relação com o decréscimo radial do campo magnético, o que implica que  $n$  assuma valores positivos. Analisando apenas a respectiva equação, não há limite superior para o valor de  $n$ , que é um indicador da eficiência da força de restauro, no sentido em que a frequência das oscilações axiais aumenta (sem limite) à medida que  $n$  aumenta.

O limite superior é determinado pela equação referente às oscilações radiais, que só oferece soluções reais para valores de  $n$  inferiores a 1. A não verificação desta condição corresponderia, fisicamente, a um crescimento exponencial da amplitude das oscilações e, portanto, à instabilidade a desvios radiais. Qualitativamente, este significado físico pode ser entendido quando se analisa o balanço entre as força magnética e centrífuga sentidas pela partícula, segundo a sua coordenada radial. Só existirá estabilidade se, para raios inferiores ao raio de equilíbrio a que as duas forças se igualam, a força magnética assumir maiores valores do que a centrífuga e, para raios superiores acontecer o oposto. Ora, tal só acontece se  $B_z$  não decrescer mais depressa que o inverso do raio (ou seja, correspondentemente, para  $n$  positivo menor que a unidade), como ilustrado na Fig. 2.4, onde se exprimem ambas as forças em função do raio orbital no ciclotrão. Verificada esta condição (lado esquerdo da Fig. 2.10), para raios maiores que o raio de equilíbrio ( $r_e$  na figura), a força magnética será maior que a centrífuga e o raio da trajectória tenderá a diminuir; para raios menores a força centrífuga será maior e o raio da trajectória tenderá a aumentar. A força resultante é sempre uma força restauradora, ao contrário do que acontece para valores do índice de campo superiores à unidade (à direita na Fig. 2.10), em que a força magnética prevalece para raios inferiores ao de equilíbrio, enquanto que a força centrífuga prevalece para raios superiores a este.

A equação de Kerst-Serber para as oscilações radiais resultaria num movimento oscilatório e, conseqüentemente, em estabilidade, mesmo para valores

negativos de  $n$ . O campo magnético correspondente, crescente com o raio, seria desejável do ponto de vista da estabilidade radial, pois corresponderia a uma maior frequência das oscilações radiais. Corresponderia, no entanto, à instabilidade a desvios axiais.

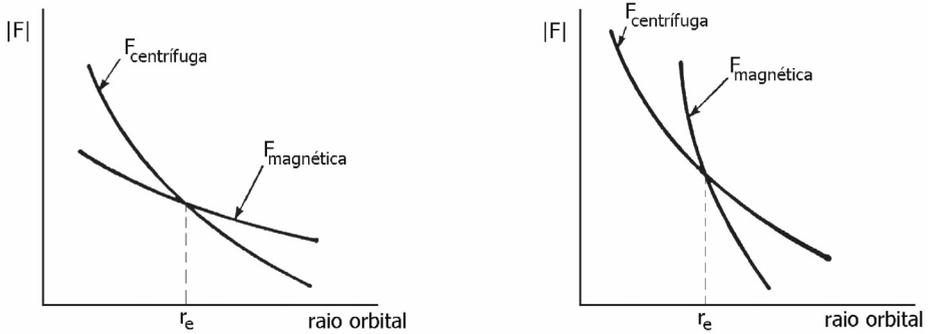


Fig. 2.10 - Relação entre as amplitudes das forças centrífuga e magnética que actuam sobre um ião em aceleração no plano médio do ciclotrão, em função do raio da sua órbita, no caso em que o desvio radial em relação à órbita de equilíbrio leva a oscilações livres em torno desta (à esquerda) e a instabilidade, com perda do ião (à direita).

A estabilidade do movimento orbital dos iões acelerados no ciclotrão, fundamental na eficiência de aceleração (em termos do número de partículas aceleradas por unidade de tempo) deste acelerador, é, então, assegurada para a gama de valores do índice de campo que corresponde simultaneamente à estabilidade a pequenos desvios axiais e radiais da órbita de equilíbrio. Em síntese, o índice de campo deve obedecer ao critério de estabilidade:

$$0 < n < 1 \quad (2.48)$$

A necessidade de um campo magnético decrescente ao longo do raio constitui um importante problema na prática de projecto e implementação de ciclotrões, antes de mais, pelas limitações que lhe são impostas pela condição de ressonância. É necessário um compromisso, de modo a que o decréscimo radial do campo magnético seja mantido suficientemente pequeno de modo a permitir a ressonância até que seja atingida a órbita correspondente à energia máxima. As soluções normalmente encontradas passam por um campo magnético, no centro do ciclotrão, ligeiramente maior do que o correspondente à equação fundamental de ressonância, decrescendo muito ligeiramente até, na periferia, atingir valores menores que este. Desde modo, inicialmente, os iões receberão um adiantamento em fase de cada vez que passam no intervalo de aceleração entre os  $Dés$ , enquanto que, nas revoluções finais, passado o valor do campo magnético exactamente correspondente à condição de ressonância, sofrerão um ligeiro atraso de fase ao

passarem pelo intervalo de aceleração. O campo magnético deve ser tal que estas discrepâncias de fase nunca sejam suficientes, nem individual nem cumulativamente, para interromper o processo de aceleração.

Na prática, a modulação do campo magnético do ciclotrão pode ser obtida com a alteração da forma das faces dos pólos (desgastando-os progressivamente com o aumento do raio, de modo a aumentar ligeiramente a distância entre si) e/ou pela diminuição da distância efectiva entre eles na região central, pela inserção de discos – muitas vezes chamados, como na gíria em língua inglesa, de “shims” – concêntricos com o centro do ciclotrão [66]. Obviamente, estes últimos oferecem fácil reversibilidade e maior versatilidade, pelo que são muito frequentemente usados, principalmente no ajuste fino, semi-empírico, utilizando o critério de maximização da corrente do feixe de iões que chega à órbita de extracção, ainda que a forma exacta do campo magnético obtido não seja fácil de descrever teoricamente [67].

Os ciclotrões de alta eficiência na aceleração dos iões e grandes intensidades de feixe exibem tipicamente um campo magnético radialmente decrescente de um modo aproximadamente linear até à zona em que o efeito das bordas é evidente, sendo então o decréscimo mais acentuado. O valor de  $n$  não é, portanto, constante: tipicamente, assume um valor quase nulo na região central, chegando a duas/três décimas na periferia depois de uma variação aproximadamente linear.

Em ciclotrões de energia cinética máxima da ordem dos 20 MeV para protões, o decréscimo total do campo magnético da região central até à periferia é da ordem dos 2%. O decréscimo radial pode ser maior (3 ou 4 %) em pequenos ciclotrões em que a tensão aplicada aos  $D$ 's é relativamente alta e o número de revoluções baixo. Deverá ser mais pequena (da ordem de 1%) nos ciclotrões de maiores energias, em que o aumento relativístico da massa dos iões a acelerar dificulta a manutenção da condição de ressonância, como se verá adiante.

#### 2.2.3.4 Considerações sobre a amplitude das oscilações livres

Os mecanismos de focagem magnética axial e radial são, na sua essência, explicados pelo tratamento anterior, que leva às equações de Kerst-Serber e ao reconhecimento de oscilações harmónicas axiais e radiais. No entanto, em rigor, trata-se apenas de um descrição aproximada. De facto, foi assumido um valor constante do índice de campo e o limite clássico em que a massa do ião a acelerar não sofre incremento. Ainda assim, este procedimento justifica-se porque, nas situações em que os efeitos relativísticos (e consequentes implicações na condição de ressonância) podem ser desprezados, oferece soluções válidas para conjuntos de revoluções sucessivas, em que o índice de campo não varia consideravelmente.

A não consideração destas aproximações leva a que as equações do movimento devam ser expressas em termos mais gerais. Respectivamente para o movimento axial e radial:

$$\frac{d}{dt} \left( m \frac{dz}{dt} \right) + m \omega^2 n z = 0 \Leftrightarrow \frac{d^2 z}{dt^2} + \frac{1}{m} \frac{dm}{dt} \frac{dz}{dt} + \omega^2 n z = 0, \quad (2.49)$$

$$\frac{d}{dt} \left( m \frac{dx}{dt} \right) + m \omega^2 (n-1) x = 0 \Leftrightarrow \frac{d^2 x}{dt^2} + \frac{1}{m} \frac{dm}{dt} \frac{dx}{dt} + \omega^2 (n-1) x = 0. \quad (2.50)$$

As respectivas soluções são do tipo [68]:

$$z = K \frac{1}{\sqrt{m \omega \sqrt{n}}} \operatorname{sen} \left( \int \omega \sqrt{n} dt \right), \quad (2.51)$$

$$x = K' \frac{1}{\sqrt{m \omega \sqrt{1-n}}} \operatorname{sen} \left( \int \omega \sqrt{1-n} dt \right). \quad (2.52)$$

Estas soluções, em que  $K$  e  $K'$  são constantes independentes do tempo, mostram que a amplitude das oscilações é proporcional a  $(m \omega^2)^{-1/2}$  ou, como advém da condição de ressonância, ao inverso da raiz quadrada do campo magnético. A amplitude das oscilações axiais é proporcional ao inverso de  $n^{1/4}$ , enquanto que a amplitude das oscilações radiais é proporcional ao inverso de  $(1-n)^{1/4}$ .

Num ciclotrão típico, com um campo magnético ligeiramente decrescente com o raio, e com um índice de campo  $n$  crescente de um valor aproximadamente nulo para algumas décimas, as oscilações axiais são amortecidas, enquanto que a amplitude das oscilações radiais aumenta [64][69].

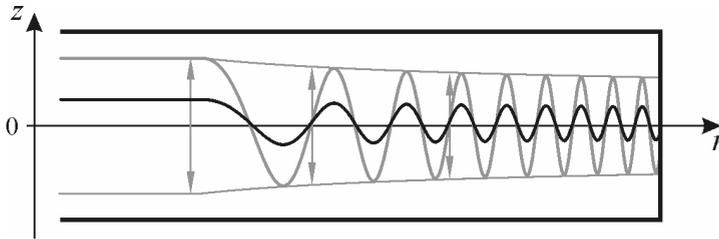


Fig. 2.11 - Representação esquemática do movimento axial dos íons por influência da força de restauro resultante da focagem magnética axial. As linhas de contorno em envelope da sinusóide e setas verticais tornam perceptível a evolução da dimensão axial do feixe ao longo da secção do  $D\hat{e}$ .

A Fig. 2.11 representa o perfil radial de um  $D\hat{e}$ , ilustrando o decréscimo das oscilações axiais conhecido por *amortecimento adiabático*. A amplitude inicial das oscilações é determinada pela abertura interna, daí que a curva de maior amplitude se inicie nas extremidades interiores do  $D\hat{e}$ . Esta curva corresponde ao caso

hipotético de um ião que inicia o movimento no ciclotrão à distância crítica do plano médio e é empurrado em direcção a este plano na órbita a partir da qual o efeito de focagem magnética se começa a fazer sentir. Qualquer ião que inicie o movimento acima desta distância crítica perder-se-á, enquanto que os iões que iniciem o movimento a distâncias menores oscilarão com amplitudes proporcionalmente menores. Os limites exteriores a tracejado mostram, então, a largura axial do feixe, observando-se a compactação – focagem axial – resultante.

Limitando a amplitude das oscilações axiais, a altura interior dos *Dés* é, conseqüentemente, determinante na intensidade do feixe que é possível extrair do ciclotrão. Por outro lado, determina as dimensões (e custo) de praticamente todos os outros componentes fundamentais deste acelerador, o que torna evidente a importância do estudo das oscilações axiais em torno da órbita de equilíbrio no projecto de construção de um ciclotrão. Tal estudo só fica completo quando se considera a aceleração no intervalo entre os *Dés*, o que remete para o efeito da focagem electrostática que será discutido adiante.

Quanto às oscilações radiais, a própria geometria do ciclotrão torna menos crítico o aumento da sua amplitude que resulta do valor radialmente crescente do índice de campo. Não deixa, no entanto, de ser interessante a relação entre o perfil radial do campo magnético e a evolução destas oscilações ao longo do processo de aceleração. No início da aceleração, em que o valor de  $n$  é praticamente nulo, a frequência das oscilações radiais é praticamente igual à frequência orbital dos iões. Uma órbita deslocada em relação ao centro geométrico do ciclotrão (e, portanto, do campo magnético) continuará a expandir-se em semicírculos, de raio crescente, em torno do mesmo ponto descentrado. No entanto, à medida que o valor de  $n$  cresce, a frequência das oscilações radiais decresce, o que resulta num movimento de precessão, de modo que o azimute de amplitude máxima se adianta em torno da circunferência. Iões de energia essencialmente idêntica apresentarão, além de um espalhamento radial directamente relacionado com a amplitude das oscilações livres radiais, também um espalhamento angular, azimutal, em relação à órbita de equilíbrio.

#### 2.2.4. Focagem eléctrica

##### 2.2.4.1 Introdução

Um estudo completo do movimento dos iões em aceleração num ciclotrão, e em particular das componentes axiais das respectivas trajectórias, deve contemplar o espaço de aceleração entre os *Dés*, em que estão sob influência de um campo eléctrico acelerador. Este campo exerce uma força resultante sobre os iões que se desviam da órbita ideal de equilíbrio, dependente da forma do campo eléctrico e da fase do ciclo de radiofrequência em que atravessam o intervalo de aceleração. A explicação surge quando se trata o espaço entre as faces dos *Dés* como uma lente eléctrica bidimensional [69], e se considera, para o efeito, negligenciável a acção do

campo magnético sobre os iões em aceleração. Esta abordagem é legítima porquanto o campo magnético pode ser considerado homogéneo ao longo da curta distância entre os  $D\acute{e}s$ . A legitimidade mantém-se no caso das primeiras revoluções, em que o atravessar o intervalo de aceleração constitui uma parte considerável da trajectória dos iões, pois esta é efectuada na região central do ciclotrão, onde o campo magnético é praticamente homogéneo, assegurando apenas o movimento circular. Assim, decalcando num plano a trajectória dos iões em aceleração num plano podem considerar-se as linhas de força do campo eléctrico entre os  $D\acute{e}s$  num dado instante em função da coordenada axial  $z$  e de uma coordenada  $s$ , que representa a ordenada da direcção do movimento de passagem na região de aceleração (Fig. 2.12).

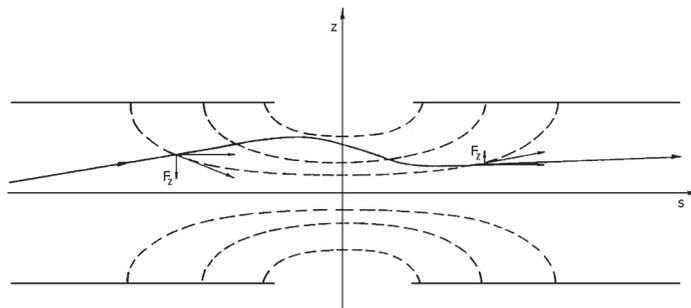


Fig. 2.12 - Representação gráfica dos efeitos de focagem eléctrica quando o ião atravessa o intervalo de aceleração entre os  $D\acute{e}s$ . As linhas de força do campo eléctrico estão representadas a traçado.

Quando se move no plano em que a coordenada axial é nula, o ião experimenta apenas a acção da componente do campo eléctrico segundo a coordenada  $s$ , responsável por um incremento na sua energia. Quando a sua coordenada axial não é nula, sofre ainda o efeito da componente axial do campo eléctrico. Neste caso, quando se aproxima da lente é deflectido em direcção ao plano médio, sofrendo um efeito de focagem proporcional à distância inicial a esse plano e à razão entre a energia adquirida numa passagem pelo intervalo de aceleração e a energia que transportava. Quando se afasta da lente, é deflectido para longe do plano médio, daí resultando uma desfocagem. Esta focagem e desfocagem cancelar-se-iam se o campo eléctrico e a energia do ião fossem constantes, independentemente da geometria dos  $D\acute{e}s$ . Nenhuma destas duas condições se verifica no ciclotrão, do que resultam dois diferentes mecanismos de focagem eléctrica, *focagem estática* e *focagem dinâmica*.

### 2.2.4.2 Focagem estática

Como os iões são acelerados na passagem pelo intervalo entre os *Dês*, o tempo em que estão sob efeito do campo convergente à entrada do intervalo de aceleração é maior que o tempo em que estão sob acção do campo divergente. O resultado global é uma acção de focagem, chamada *estática*, por ser independente da variação temporal do campo eléctrico. Este efeito é mais pronunciado nas primeiras acelerações, em que a energia dos iões é baixa e a alteração na velocidade mais significativa. A correspondente expressão analítica para a deflexão da trajectória sofrida por um ião de carga  $q$ , e com coordenadas axial  $z$  e radial  $r$ , é [69][70]:

$$(\Delta\chi)_{\text{estática}} \approx -C \left( \frac{q V_0}{E_c} \right)^2 \frac{z}{r} \cos^2 \varphi, \quad (2.53)$$

em que  $V_0$  é a amplitude do potencial eléctrico aplicado aos *Dês* e  $E_c$  e  $\varphi$  são, respectivamente, a energia cinética e a fase (em relação ao campo eléctrico) do ião quando atravessa o intervalo.  $C$  é uma constante, de valor aproximadamente unitário, mas dependente da geometria espacial dos *Dês*, reflectindo o facto de o efeito de variação de energia que está na origem desta deflexão ser mais significativo para maiores aberturas dos *Dês* e menores distâncias entre eles [64][69].

### 2.2.4.3 Focagem dinâmica

Para além da variação da sua energia, as partículas a atravessar o intervalo entre os *Dês* experimentam um campo eléctrico variável durante o tempo de trânsito. A variação temporal do campo acelerador é responsável pela focagem dinâmica.

Naquela porção do ciclo de radiofrequência em que o campo decresce em amplitude, a força convergente à entrada do intervalo tem maior amplitude que a força divergente à saída, pelo que o resultado líquido é convergência. Durante o outro quadrante do meio ciclo de aceleração, os efeitos revertem-se e o resultado final é divergência.

A amplitude do efeito de focagem dinâmica decresce com o aumento da energia das partículas (e, portanto, com o raio orbital), na medida em que diminui o tempo despendido a atravessar o intervalo e, conseqüentemente, a amplitude da variação do campo eléctrico. A expressão analítica para a deflexão resultante [69] é, utilizando a mesma notação:

$$(\Delta\chi)_{\text{dinâmica}} \approx -\frac{q V_0 \sin\varphi}{E_c r} z. \quad (2.54)$$

É, portanto, desejável que os iões atravessem o intervalo de aceleração quando a diferença de potencial entre os eléctrodos atinge a amplitude máxima e começa a decrescer. No entanto, esta conveniência não pode ser satisfeita nas revoluções

correspondentes à zona mais interior do ciclotrão, em que a necessidade de assegurar a condição de ressonância com o melhor benefício possível em termos de focagem magnética leva a que o valor do campo magnético seja ligeiramente superior ao correspondente à ressonância. Esta “desfocagem dinâmica” é, assim, nos primeiros estágios de aceleração, responsável pela perda, por embate contra a superfície dos  $D\tilde{s}$ , de muitos iões que apresentam componentes axiais consideráveis.

#### 2.2.4.4 Conjugação dos efeitos de focagem

Considerados separadamente os dois aspectos da focagem eléctrica interessa proceder à sua avaliação simultânea e considerar um número não singular de intervalos de aceleração. Este estudo pode ser levado a cabo utilizando a analogia com uma combinação de sucessivas lentes electrostáticas [64][69][70].

Da observação das respectivas expressões, infere-se que o efeito de focagem estática só prevalece sobre a dinâmica – resultando numa focagem efectiva – nas primeiras passagens pelo intervalo de aceleração e para uma gama de fase restrita, correspondente a fases muito pequenas. O efeito de focagem estática, resultante da variação da velocidade ao longo do intervalo de aceleração, decresce rapidamente com a energia  $e$ , deste modo, o efeito de variação do campo eléctrico – focagem dinâmica – tende a ser predominante para a maioria das revoluções. A distância focal da lente equivalente será, portanto, relativamente curta para iões de baixa energia na fase apropriada, mas tornar-se-á muito longa para iões de maior energia. Tendo em conta a expressão que relaciona a energia cinética com o quadrado do raio da órbita no ciclotrão e considerando que o ião fica sob o efeito de um potencial médio  $V_m$  de cada uma das  $k$  vezes que atravessa o espaço de aceleração para adquirir essa energia, vem que:

$$E_c = k q V_m = \frac{1}{2} \frac{q^2}{m} B^2 r^2 \Leftrightarrow r = \frac{1}{B} \sqrt{2k \frac{m}{q} V_m} . \quad (2.55)$$

Esta última expressão informativa, permite perceber que, visualizando a trajectória espiral como decalcada num plano, o espaçamento entre as lentes sucessivas (de distância focal crescente) seria proporcional à raiz quadrada de uma série de inteiros.

Formalmente, pode-se exprimir matematicamente o movimento axial sob influência do campo eléctrico entre os eléctrodos como uma equação diferencial em ordem à variável independente  $k$ , o número de vezes que o ião atravessa o intervalo de aceleração [69]:

$$\frac{d^2 z}{dk^2} + \frac{\pi q V_0 \text{sen}\phi}{E_c} z = 0 . \quad (2.56)$$

Tendo em conta que a coordenada axial e a sua taxa de variação (que corresponde à deflexão do ião) variam lentamente, uma possível solução será [68][69], para  $\varphi$  positivo:

$$z = A \left( \frac{E_c}{\sin\varphi} \right)^{\frac{1}{4}} \sin \left( \sqrt{\pi} \int_0^k \sqrt{\frac{q V_0 \sin\varphi}{E_c}} dk + \delta \right). \quad (2.57)$$

Esta expressão, em que  $A$  e  $\delta$  são constantes de integração, mostra que, ainda que se verifique focagem eléctrica, a amplitude das oscilações axiais cresce com a raiz de índice 4 da razão entre a energia cinética e o seno da fase (isto é, muito lentamente). Cresce também com  $k^{1/4}$  quando a fase é constante. Na fase inicial da aceleração, é importante realçar este efeito resultante de focagem eléctrica, pois caso contrário, a coordenada axial variaria muito mais rapidamente, linearmente com a energia cinética ou com  $k$ .

Para fases negativas, o movimento já não é do tipo oscilatório, mas exponencial, crescente ou decrescente. Independentemente das condições iniciais, a exponencial crescente predominará, resultando num aumento do valor absoluto da coordenada axial do ião e, portanto, em desfocagem [69].

A Fig. 2.13 ilustra o perfil das trajectórias de alguns iões ao longo de um  $D\acute{e}$ , considerando apenas a focagem eléctrica.

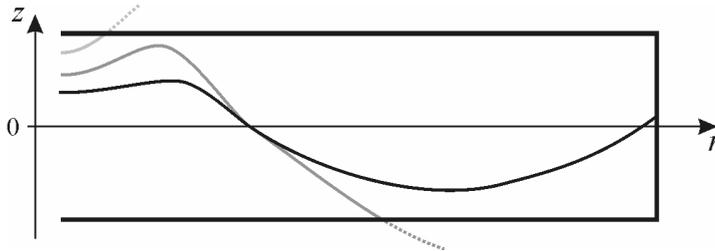


Fig. 2.13 - Representação esquemática bidimensional, ao longo da secção de um  $D\acute{e}$ , da trajectória de alguns iões sob a acção do efeito de (des)focagem eléctrica [64].

À medida que aumenta o raio, a focagem devida à inhomogeneidade do campo magnético torna-se cada vez mais importante, pelo que não só não pode ser ignorada como acaba por se tornar prevacente. O resultado final conjugado das focagens eléctrica e magnética, é uma focagem axial efectiva dos iões do feixe que não se chegam a perder nas primeiras revoluções onde prevalece o efeito eléctrico. A consideração conjunta das diferentes expressões para as deflexões axiais, resultantes dos efeitos enumerados de focagem eléctrica e magnética, leva à previsão, confirmada experimentalmente [64], de um perfil axial do feixe (decalcado num plano) como um envelope cuja espessura transversal cresce até ser

limitada pela abertura interna do  $D\acute{e}$ , para seguidamente decrescer em amplitude com o aumento da energia dos iões (e raio orbital), devido ao campo magnético decrescente (Fig. 2.14).

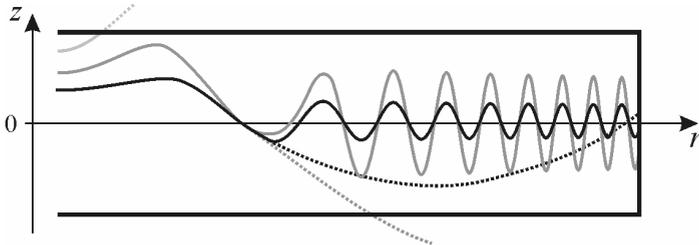


Fig. 2.14 - Representação esquemática bidimensional, ao longo da secção de um  $D\acute{e}$ , do movimento vertical dos iões num ciclotrão. As curvas a cheio representam trajetórias de iões considerando apenas os efeitos do campo eléctrico, enquanto que as curvas a tracejado ilustram a conjugação dos efeitos dos campos eléctrico e magnético, a partir do momento em que acção deste último se torna significativa [64].

## 2.2.5 Relações de fase e energia máxima

### 2.2.5.1 Trajectória e fase nas primeiras revoluções

Ainda que iões possam ser emitidos da fonte durante todo o meio ciclo do campo eléctrico que corresponde a uma força aceleradora entre a fonte de iões e o  $D\acute{e}$ , a vasta distribuição espacial de iões que daí resulta rapidamente se estreita, de modo que todos os iões atravessam o espaço de aceleração em fases próximas, distribuídas em torno do pico do campo eléctrico.

A análise rigorosa da trajetória dos iões é complexa, visto que depende em larga medida do conhecimento detalhado dos campos eléctrico e magnético, nomeadamente do campo eléctrico entre a fonte de iões e os  $D\acute{e}$ s. No entanto, pode-se chegar a uma boa aproximação, ilustrativa da conclusão expressa no parágrafo anterior, quando se estuda o início da trajetória dos iões – as primeiras revoluções – com base em algumas suposições simplificadoras.

Em primeiro lugar, assume-se uma fonte de iões pontual e um campo eléctrico entre os  $D\acute{e}$ s uniforme. Considera-se ainda uma separação entre os  $D\acute{e}$ s suficientemente grande para que os iões não penetrem no interior destes nas primeiras revoluções (o que é perfeitamente verosímil, pois esta separação é normalmente de vários centímetros para permitir o posicionamento da fonte de iões e a introdução de pontas de prova e diagnóstico do feixe). Por fim, considera-se que os iões não sofrem qualquer desvio radial ou axial em relação à órbita ideal,

evitando que os efeitos de focagem radial e axial mascarem as relações de fase que se pretendem ilustrar.

Utilizando um sistema de coordenadas com origem na fonte de iões e em que as direcções dos campos eléctrico e magnético são, respectivamente, as dos eixo dos  $xx$  e dos  $z\bar{z}$  (as faces abertas dos  $D\acute{e}s$  serão paralelas ao eixo dos  $yy$ ), o movimento, confinado ao plano  $xy$ , será descrito pelas equações:

$$m \frac{d^2x}{dt^2} = qE + qB \frac{dy}{dt}, \quad (2.58)$$

$$m \frac{d^2y}{dt^2} = -qB \frac{dx}{dt}, \quad (2.59)$$

onde  $q$  e  $m$  representam, respectivamente, a carga e massa do ião a ser acelerado.  $B$  é o módulo do campo magnético (assumido uniforme por simplificação e por se tratar da zona central do ciclotrão, onde normalmente ainda não é modelado de forma a garantir focagem axial), enquanto que o do campo eléctrico  $\varepsilon$  de amplitude  $\varepsilon_0$  e frequência angular  $\omega$  é dado por:

$$\varepsilon = \varepsilon_0 \cos(\omega(t + t_0)). \quad (2.60)$$

A possibilidade dos iões iniciarem a sua trajectória a diferentes fases do ciclo acelerador do campo eléctrico é contemplada pela introdução da parcela  $t_0$ .

Admitindo um valor da componente (única) axial do campo magnético correspondente à condição fundamental de ressonância do ciclotrão, as equações do movimento podem ser escritas na forma:

$$\frac{d^2x}{dt^2} = \frac{q}{m} \varepsilon_0 \cos(\omega(t + t_0)) + \omega \frac{dy}{dt}, \quad (2.61)$$

$$\frac{d^2y}{dt^2} = -\omega \frac{dx}{dt}. \quad (2.62)$$

Considerando que no instante inicial os iões se encontram na origem e em repouso, as soluções das equações do movimento serão:

$$x = \frac{q\varepsilon_0}{2m\omega^2} [\text{sen}(\omega t_0) \text{sen}(\omega t) - t \text{sen}(\omega(t + t_0))], \quad (2.63)$$

$$y = \frac{q\varepsilon_0}{2m\omega^2} [\cos(\omega t_0) \text{sen}(\omega t) - t \cos(\omega(t + t_0)) - 2\text{sen}(\omega t_0)(1 - \cos(\omega t))]. \quad (2.64)$$

A partir destas expressões, as trajectórias iniciais dos iões podem ser ilustradas graficamente, para diferentes valores de fase no momento de emissão, como no exemplo da Fig. 2.15. As posições dos diferentes iões (emitidos a diferentes fases)

para um mesmo valor de  $\omega.t$  são representadas por conjuntos de pontos de centro branco unidos por uma linha a tracejado.

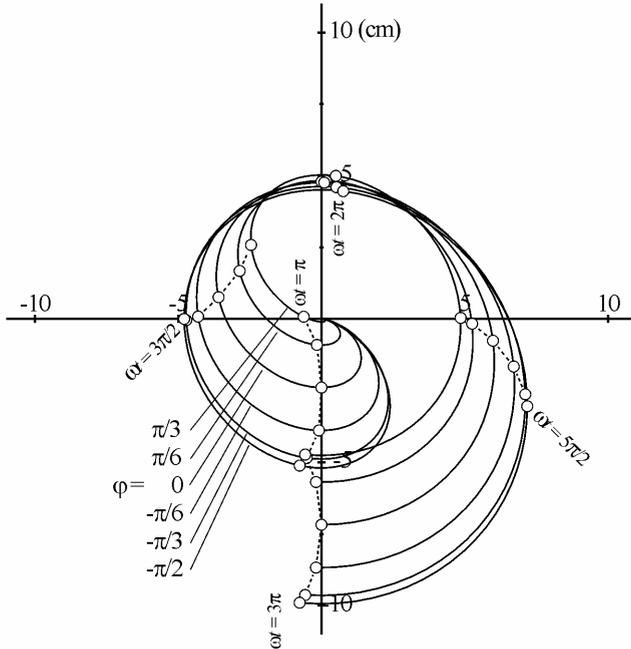


Fig. 2.15 - Trajectórias iniciais de íões num ciclotrão, calculadas numericamente, considerando um campo eléctrico sinusoidal uniforme ao longo do eixo dos  $xx$  (amplitude máxima 25 kV/cm e frequência 20 MHz) e um campo magnético axial de 13,05 kGauss. As revoluções iniciam-se no centro, em diferentes fases do campo eléctrico acelerador.

O íão representado pela curva correspondente a  $\varphi = 0$  deixa a fonte quando o campo eléctrico assume o seu valor máximo. Está em perfeita ressonância com o campo eléctrico, cruzando o eixo dos  $yy$  para  $\omega.t = \pi, 2\pi, 3\pi, 4\pi, \text{etc.}$  . Uma fase inicial de valor igual a  $\varphi = -\pi/2$  corresponde a um íão emitido da fonte precisamente no momento em que o campo se torna acelerador no sentido positivo do eixo dos  $xx$ , de modo que fica sujeito à máxima aceleração nesta direcção, descrevendo uma órbita mais larga que o emitido com fase nula. Na Fig. 2.15 ilustram-se ainda várias fases intermediárias, sendo de notar que fases progressivamente mais positivas correspondem a íões emitidos quando o valor do campo é progressivamente menor no momento de emissão e prestes a inverter a sua direcção, pelo que inicialmente apenas descreve um pequeno arco.

A fase limite, para a aceleração nesta direcção do eixo dos  $xx$ , é  $\varphi = +\pi/2$ . Para uma hipotética fonte pontual que permitisse a emissão em todas as direcções,

a partir deste valor da fase os iões seriam acelerados no sentido contrário e a respectiva trajectória simétrica da correspondente a  $\varphi = -\pi/2$ .

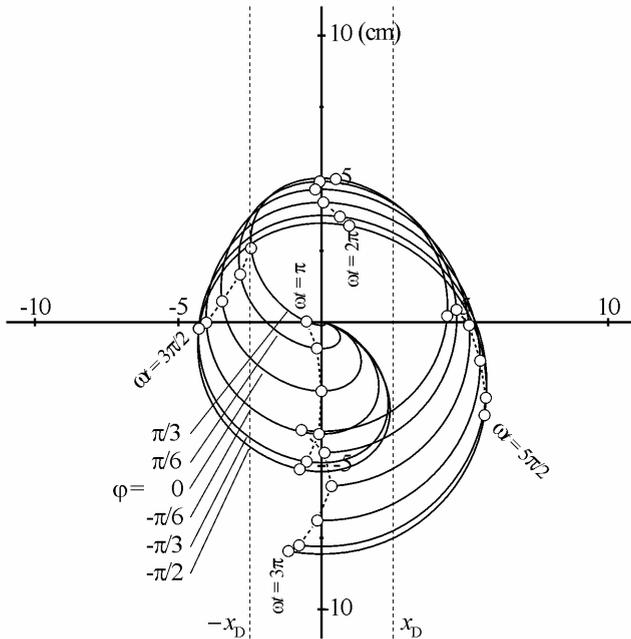


Fig. 2.16 - Trajectória das primeiras revoluções dos iões num ciclotrão, calculadas nas condições da Fig. 2.15, mas assumindo que o campo eléctrico se anula em planos  $x = \pm x_D$  [78]. As órbitas espirais transformam-se em segmentos de círculo fora de  $x_D$ . A focagem de fase e concentração espacial são menos completas que no caso do campo uniforme, mas ainda observáveis.

Observa-se que, após 3/4 de ciclo (suposto iniciado no instante em que são emitidos iões correspondentes a  $\varphi = -\pi/2$ ), todos os iões se encontram perto da linha média entre os  $D\acute{e}s$  (correspondente a  $x = 0$ ), quase independentemente do valor do campo no momento de emissão. Este “agrupamento” repete-se cada meio ciclo, com uma aproximação assintótica à linha média entre os  $D\acute{e}s$ , correspondente à posição dos iões emitidos com fase nula. À medida que a aceleração prossegue, o movimento dos iões aproxima-se do que teriam se todos tivessem sido emitidos aproximadamente no instante em que o campo eléctrico acelerador atinge o seu valor máximo, no que se pode chamar uma “focagem de fase” em torno da fase nula.

A aceleração ressonante dar-se-ia mesmo que o campo eléctrico não se chegasse a anular no interior dos  $D\acute{e}s$ . No entanto, na prática, as faces dos  $D\acute{e}s$

estão muito perto uma da outra e os campos eléctricos não penetram muito no interior dos *Dés*, pelo que a forma das órbitas mais largas só é controlada pelo campo magnético (aproximando-se mais de um arco de circunferência que de uma espiral) (Fig. 2.16).

### 2.2.6 Energia cinética máxima: o limite relativístico

A equação fundamental de ressonância do ciclotrão, tal como foi expressa, e o consequente princípio básico de funcionamento, baseiam-se na igualdade entre a frequência do campo eléctrico aplicado e a frequência de revolução dos iões, o que resulta numa relação de proporcionalidade directa entre este valor de frequência e o campo magnético, ambos supostos constantes. Na prática, a frequência do campo eléctrico é mantida constante, mas o mesmo não acontece com a frequência de revolução dos iões. Quando a energia cinética dos iões acelerados excede algumas unidades percentuais da sua massa em repouso, deixam de poder ser desprezáveis efeitos relativísticos. De entre estes, o incremento de massa interfere directamente na validade da equação de ressonância. A este incremento corresponde um aumento do tempo de trânsito no interior dos *Dés*, o que implica uma mudança na fase com que os iões entram no intervalo de aceleração, resultando num atraso progressivo em relação ao campo eléctrico que aí encontram, até que, eventualmente, este campo os desacelera.

O advento dos efeitos relativísticos, mais do que as perdas por dispersão pelas moléculas residuais do vácuo na câmara do ciclotrão, constitui um importante factor em favor da escolha de uma amplitude elevada para o campo eléctrico acelerador. Obviamente, o salto de fase resultante da desigualdade entre as frequências de revolução e de ressonância seria inconsequente se o valor do potencial aplicado aos *Dés* correspondesse ao atingir da energia máxima ao fim de apenas uma aceleração; quanto menor for o valor máximo do campo eléctrico acelerador mais depressa se tornará evidente o efeito daquela desigualdade. Numa análise quantitativa, considerando um campo magnético uniforme e constante de módulo  $B$ , este facto é evidenciado quando se relacionam a alteração de fase e o incremento de energia cinética sofridos em cada revolução.

Sejam a frequência  $f$  do campo eléctrico aplicada aos *Dés* (correspondente à condição expressa de ressonância do ciclotrão) e a frequência  $f_r$  de revolução do ião (de carga  $q$ ) a ser acelerado dadas por:

$$f = \frac{qB}{m_0}, \quad (2.65)$$

$$f_r = \frac{qB}{m}, \quad (2.66)$$

em que  $m_0$  e  $m$  são, respectivamente a massa em repouso e a massa relativística do ião. A variação da fase  $\varphi$  por cada revolução  $N$  será dada por [70]:

$$\frac{d\varphi}{dN} = 2\pi \frac{f - f_r}{f_r} = 2\pi \left( \frac{m}{m_0} - 1 \right). \quad (2.67)$$

Da equivalência relativística entre massa e energia resulta que:

$$\frac{m}{m_0} = \frac{E}{E_0} = \frac{E_0 + E_c}{E_0} = 1 + \frac{E_c}{E_0}, \quad (2.68)$$

onde  $E_c$  e  $E_0$  são a energia cinética e em repouso do ião, definidas relativisticamente. Das expressões anteriores resulta que:

$$\frac{d\varphi}{dN} = 2\pi \frac{E_c}{E_0}. \quad (2.69)$$

Por outro lado, o incremento de energia cinética por revolução relaciona-se com o valor máximo do potencial aplicado aos  $D\acute{e}s$  por:

$$\frac{dE_c}{dN} = 2qV_M \text{sen}\varphi. \quad (2.70)$$

O factor 2 resulta do facto de, em cada revolução, o ião passar duas vezes no espaço de aceleração entre os  $D\acute{e}s$ . Esta expressão permite escrever:

$$\frac{d\varphi}{dN} = 2qV_M \text{sen}\varphi \frac{d\varphi}{dE_c} = -2qV_M \frac{d(\cos\varphi)}{dE_c}. \quad (2.71)$$

Da comparação desta expressão para a variação da fase por revolução com a anteriormente obtida, vem que:

$$\frac{d(\cos\varphi)}{dE_c} = -\frac{\pi}{qV_M} \frac{E_c}{E_0}. \quad (2.72)$$

Sendo  $\varphi_0$  a fase inicial dos iões e tendo em conta que a energia cinética no momento da emissão pode ser considerada nula, da integração desta expressão resulta:

$$\cos\varphi_0 - \cos\varphi = \frac{\pi}{qV_M E_0} \frac{(E_c)^2}{2}. \quad (2.73)$$

Esta equação, ainda que obtida a partir de premissas simplificadoras, permite concluir que, para um determinada alteração na fase em que os iões encontram o campo eléctrico quando chegam ao intervalo de aceleração, quanto maior for a amplitude do potencial aplicado aos  $D\acute{e}s$ , maior será a energia cinética que é possível obter. Como se verificou anteriormente, logo nas primeiras revoluções (ainda antes dos efeitos relativísticos se começarem a fazer sentir), independente da fase no momento da emissão, todos os iões atravessam o intervalo de

aceleração muito perto da fase correspondente ao pico do potencial ( $\varphi_0 = 0$ ). O maior desvio total de fase admissível deve ser tal que os iões, ao chegar ao intervalo entre os  $D\acute{e}s$ , encontrem ainda o meio-ciclo acelerador, ou seja, a fase limite será  $\varphi = \pi/2$ . A substituição destes valores permitiria conhecer a energia cinética máxima num ciclotrão com as características que estão na base das premissas simplificadoras que levam a esta expressão, nomeadamente a consideração de um campo magnético uniforme e constante.

Os problemas técnicos relacionados com a produção de altos valores de potencial eléctrico e respectivo isolamento impõem um limite ao recurso a este método de obtenção da energia cinética desejada num ciclotrão, baseado no aumento do valor máximo do potencial eléctrico aplicado aos  $D\acute{e}s$ , de modo que o número  $N$  de revoluções seja suficientemente reduzido para que se verifique a condição:

$$N \frac{d\varphi}{dN} \leq \frac{\pi}{2} . \quad (2.74)$$

Uma solução alternativa (e complementar) é incrementar a gama angular de variação da fase, o que pode ser conseguido se o valor do campo magnético for tal que, nas primeiras revoluções, o período de revolução dos iões seja menor que o correspondente à frequência do campo eléctrico acelerador. A fase mover-se-á assim em direcção a, e quando muito até, o valor limite de  $-\pi/2$ . Entretanto, o efeito relativístico de aumento da massa far-se-á progressivamente sentir, de modo que os saltos de fase no sentido negativo serão cada vez menores, até que finalmente (quando o valor das frequências do campo eléctrico e de revolução se igualam, numa condição de ressonância transitória, atingida apenas quando os iões se encontram já a uma determinada distância do centro do ciclotrão), o salto de fase passa a ser no sentido positivo, isto é, os iões passarão a chegar atrasados ao intervalo de aceleração. Restará ainda uma gama de fases, até ao valor limite de  $\pi/2$ , em que a aceleração é possível.

Este procedimento, que permite um aumento por um factor de 3 na gama de fases, reflecte-se matematicamente pelo aparecimento de um termo negativo na expressão que quantifica a variação da fase com o número de revoluções.

Por outro lado, aquando da discussão da focagem magnética, já tinha sido sublinhado (e discutidas as implicações com vista à solução prática) o decréscimo da frequência de revolução como consequência do pequeno decréscimo radial do campo magnético necessário à focagem axial. Esta variação (no sentido do decréscimo) da frequência de revolução em função do raio da órbita no ciclotrão, que acentua o efeito relativístico do aumento de massa, também deve ser considerado na análise quantitativa da variação de fase.

A consideração conjunta destes factores resulta na expressão [71]:

$$\frac{d\varphi}{dN} = 2\pi \frac{B_c}{B} \left( \frac{B_0}{B_c} - \frac{B}{B_c} + \frac{B_0 E_c}{B_c E_0} \right), \quad (2.75)$$

em que a energia cinética  $E_c$  e o campo magnético  $B$  são função do raio da trajectória no ciclotrão. O valor do campo magnético para um raio nulo, ou seja, no centro do ciclotrão, é representado por  $B_c$ . Trata-se de um valor constante, tal como o de  $B_0$ , o valor do campo magnético correspondente à condição fundamental de ressonância do ciclotrão, tal como inicialmente definida, ou seja, considerando a frequência de oscilação do campo eléctrico aplicado aos  $D\acute{e}s$  e a massa do ião em repouso (a que corresponde uma energia  $E_0$ ). Apesar da complexidade envolvida na integração desta expressão, é possível chegar a uma relação de compromisso entre um perfil radial do campo magnético (necessário para focagem axial), um valor tecnicamente exequível do potencial eléctrico aplicado aos  $D\acute{e}s$  e a energia cinética máxima a que é possível acelerar os iões, quando se tem em conta a variação da energia cinética em cada revolução e ao longo do raio [70][71]. Este limite explica porque o ciclotrão não é usado para acelerar partículas leves, como electrões. Para protões ou deuteronos situa-se, na prática, na ordem da dezena de MeV.

A limitação do princípio fundamental do ciclotrão a energias não relativísticas deve-se à assunção de um campo magnético e frequência de oscilação do campo eléctrico aplicados constantes. Tecnicamente é possível implementar de modo adequado a variação, quer da frequência, quer do campo magnético, possibilitando a aceleração a energias relativísticas. Esta implementação está na origem de aceleradores de partículas sucedâneos dos primeiros ciclotrões, respectivamente o *sincrociclotrão* e o *ciclotrão isócrono*.

## 2.2.7 O sincrociclotrão

### 2.2.7.1 Princípio de funcionamento

O limite que o incremento relativístico da massa impõe à energia cinética máxima do ciclotrão pode ser ultrapassado quando a frequência do campo eléctrico oscilatório aplicada aos eléctrodos decresce durante o processo de aceleração, acompanhando o decréscimo da frequência de revolução resultante do incremento relativístico da massa. Este é o princípio básico de funcionamento do sincrociclotrão.

Neste “ciclotrão de frequência modulada”, o rendimento, em termos do número de partículas aceleradas por unidade de tempo, é muito menor – cerca de duas ordens de grandeza – que no ciclotrão convencional, pois estas não se distribuem continuamente e aproximadamente uniformemente ao longo da trajectória, mas formam grupos, conjuntos, que são acelerados desde o centro até à periferia, em sincronismo com a variação da frequência. Só depois de um conjunto ser acelerado até uma alta energia, o processo pode recomeçar para um novo grupo de partículas.

### 2.2.7.2 Estabilidade de fase

Uma importante característica num sincrociclotrão, decisiva no sucesso do processo de aceleração, é a *estabilidade de fase* [72][73] que permite que, num mesmo conjunto a ser acelerado, iões que cheguem ao intervalo de aceleração em instantes ligeiramente diferentes não se percam, mas, pelo contrário, se agrupem perto do centro do conjunto, numa espécie de focagem longitudinal, de carácter espacial e de fase.

A Fig. 2.17 ilustra a estabilidade de fase num sincrociclotrão. Um ião no centro do conjunto em aceleração atingindo o intervalo de aceleração no instante em que o campo eléctrico acelerador passa pelo valor nulo (ponto *a* na figura) circulará sempre nesta órbita de equilíbrio, chamada *síncrona*. Outro ião do mesmo conjunto que atinja o intervalo de aceleração ligeiramente antes (no instante exemplificado na figura pelo ponto *b*), encontrará um campo acelerador que lhe incrementará o raio da órbita e a energia e, conseqüentemente, a massa, diminuindo, portanto a sua frequência de revolução. Deste modo, na próxima passagem pelo intervalo de aceleração, estará mais perto do centro do conjunto. Analogamente, iões que atinjam o intervalo de aceleração mais tarde que o centro do conjunto (correspondentes, no exemplo da figura, ao ponto *c*) serão desacelerados e o correspondente decréscimo de massa levará a um aumento da frequência de revolução, aproximando-os do centro do conjunto na passagem seguinte. Os iões de um mesmo conjunto oscilam, assim, em torno da órbita síncrona. A cada passagem pelo intervalo de aceleração são, além de acelerados, agrupados por este efeito de estabilidade de fase.

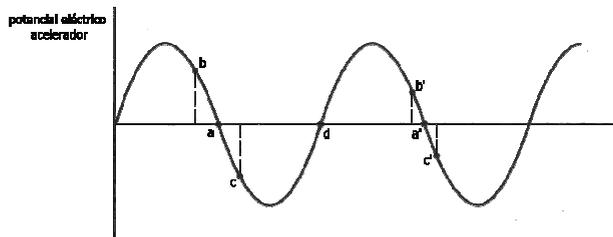


Fig. 2.17 - Estabilidade de fase num sincrociclotrão. Os pontos *a* e *a'* correspondem a passagens consecutivas no mesmo sentido pelo intervalo de aceleração de iões numa órbita síncrona. Iões chegando ao intervalo de aceleração ligeiramente atrasados (*b*), serão acelerados de modo a que, na próxima passagem equivalente pelo intervalo de aceleração (*b'*), a sua fase se aproxima da da órbita síncrona. Efeito análogo acontece com os iões ligeiramente atrasados em relação à órbita síncrona (*c* e *c'*). O ponto *d* corresponde a uma instabilidade, na medida em que o atraso ou adiantamento de iões nas proximidades deste ponto tendem a aumentar.

O processo de aceleração e a estabilidade de fase confinam a fase dos iões em aceleração em relação ao campo magnético acelerador, de modo que, ao contrário do ciclotrão convencional, não é imperiosa a utilização de valores elevados para o campo eléctrico acelerador. Assim, com o intuito de minorar os problemas de produção e isolamento de altas potências eléctricas, as acelerações individuais (ou seja, a amplitude do campo eléctrico acelerador) são tipicamente mais pequenas que num ciclotrão convencional, o que resulta num número de revoluções muito mais elevado [74].

## 2.2.8 O ciclotrão isócrono

### 2.2.8.1 Princípio de funcionamento e focagem de Thomas

Da condição de ressonância no ciclotrão infere-se uma alternativa para ultrapassar o limite imposto pelo incremento relativístico da massa à energia cinética máxima que não envolve a modulação da frequência do campo eléctrico acelerador (com a conseqüente diminuição da intensidade do feixe): o aumento do campo magnético do ciclotrão à taxa determinada pelo aumento relativístico da massa, possibilitando a manutenção do período de revolução (isocronismo).

O aumento radial do campo magnético viola a condição de estabilidade que resulta das equações de Kerst-Serber, ou seja, resulta na perda do efeito de focagem magnética do feixe, o que, à partida torna inviável o processo de aceleração. A solução, proposta por J.H. Thomas [75], é a modulação periódica azimutal do campo magnético que leva à ocorrência de mecanismos de focagem axial, mesmo perante um campo magnético radialmente crescente. Por outro lado, o aumento radial do campo magnético, correspondendo a um índice de campo negativo, favorece a focagem radial, como advém da respectiva equação de Kerst-Serber. O resultado é o *ciclotrão isócrono*, em que o campo magnético é, portanto, fortemente inhomogéneo, quer radial, quer azimutalmente (daí que seja também conhecido por ciclotrão AVF, do inglês “azimuthally varying field”).

A focagem de Thomas pode ser entendida com a ajuda da Fig. 2.19, que representa um corte azimutal (para um raio constante) perpendicular ao plano médio entre os pólos do campo magnético do ciclotrão, decalcado no plano do papel. A distância entre os pólos magnéticos toma dois valores alternativos, um maior (correspondente a uma região chamada *cume*) e outro menor (*vale*), ao longo do azimute, em torno do centro do ciclotrão. A cada par cume-vale, o elemento de periodicidade azimutal, chama-se um *sector*, o que justifica uma denominação alternativa para este ciclotrão: “sector focused”.

A curvatura que se verifica nas linhas de campo, do campo magnético, na região de transição entre um cume e um vale, implica a existência de uma componente azimutal do campo magnético. Na Fig. 2.18 representam-se as linhas do campo magnético nesta situação geométrica, permitindo uma análise qualitativa da variação desta componente ( $B_{\theta}$ ) ao longo de uma mesma linha de campo e

entre diferentes linhas de campo. Quer num quer noutro caso, o seu sentido inverte-se, respectivamente, ao atravessar o plano médio do ciclotrão e o centro geométrico axial de cumes e vales, locais onde se anula.

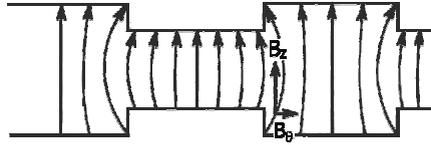


Fig. 2.18 - Representação de um corte azimutal, decalcado no plano do papel, de um ciclotrão isócrono, mostrando as linhas do campo magnético (e um exemplo das componentes axial e azimutal deste campo num ponto do espaço) resultantes da existência de cumes e vales.

Mesmo no interior de um *Dés*, longe da interacção do campo eléctrico, a órbita de equilíbrio de um ião neste campo magnético não é um arco de circunferência perfeito. Da componente axial do campo magnético e da componente do vector velocidade do ião segundo o plano médio do ciclotrão, resulta uma força de Lorentz, equivalente a uma força centrípeta. No entanto, as variações da componente axial do campo magnético, que toma diferentes valores em cumes e vales, correspondem a variações no raio de curvatura, que será maior quando esta componente é menor e vice-versa, como ilustrado na Fig. 2.19. A órbita como que oscila em torno de uma circunferência, e o vector velocidade do ião apresenta uma componente radial, apontando alternadamente para o centro ou para o exterior do ciclotrão.

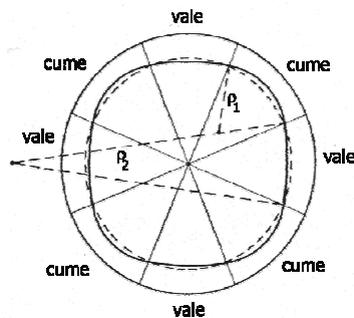


Fig. 2.19 - Representação esquemática dos raios de curvatura supondo uma hipotética órbita fechada completa num ciclotrão isócrono de quatro sectores de perfil como o representado na Fig. 2.19.

Da componente azimutal do campo magnético e da componente radial do vector velocidade resulta uma força de Lorentz, vertical, sempre em direcção ao plano médio do ciclotrão, que proporciona uma focagem axial.

Este comportamento da componente azimutal do campo magnético e do vector velocidade dos iões e, consequentemente, a focagem de Thomas, verificam-se não só para esta modulação azimutal do campo, mas para qualquer outra geometria com o mesmo tipo de periodicidade e simetria, como, por exemplo, uma modulação sinusoidal. Em qualquer dos casos, é tanto maior quanto maior for a variação relativa no valor do campo entre cumes e vales (directamente associada à curvatura das linhas de campo), e pode ser parametrizada de modo a garantir um efeito global de focagem mesmo num campo radialmente crescente.

### 2.2.9 Reforço da focagem utilizando o princípio do gradiente alterno

A focagem axial de Thomas pode ainda ser reforçada se os cumes e vales não ocorrerem na mesma posição azimutal para diferentes raios, mas numa distribuição em forma de espiral a partir do centro (Fig. 2.20). Com esta geometria, em cada transição cume-vale, o campo magnético terá uma componente radial, cujo gradiente será, em transições consecutivas, alternadamente centrípeto e centrífugo. Ao atravessar estas regiões espaciais onde se fazem sentir estas componentes radiais do campo magnético, o ião, dada a componente azimutal da sua velocidade, ficará sujeito a uma força de Lorentz, axial, num sentido que corresponde alternadamente a efeitos de focagem e de desfocagem. O efeito global resultante é uma focagem efectiva, como estabelecido no *princípio do gradiente alterno* [76]. Este princípio não é mais do que aplicação à dinâmica de feixes de partículas carregadas do princípio da óptica geométrica que estabelece que a distância focal de um conjunto formado por uma lente convergente e divergente com distâncias focais de igual valor absoluto é sempre positiva (ou seja, correspondente a um efeito global de focagem), independentemente da ordem das lentes no par (Fig. 2.21). A amplitude deste efeito de focagem, além de proporcional à diferença entre os valores do campo em cumes e vales, depende do perfil da linha limite entre estes, sendo tanto maior quanto maior for o ângulo que a tangente a esta linha faz com a direcção radial, como se pode inferir da geometria da situação.

Desta análise ainda se pode concluir que a trajectória do ião, na região em que está sujeito a uma força de desfocagem, é mais aproximadamente perpendicular à fronteira da transição do que quando atravessa uma região de focagem, de modo que permanece comparativamente mais tempo nesta região, sujeito a uma força focadora. Este facto reflecte-se num segundo efeito global de focagem axial, associado à forma em espiral de cumes e vales [77], que reforça o princípio do gradiente alterno (que se faria sentir mesmo se o tempo despendido a atravessar regiões de focagem e de desfocagem fosse igual).

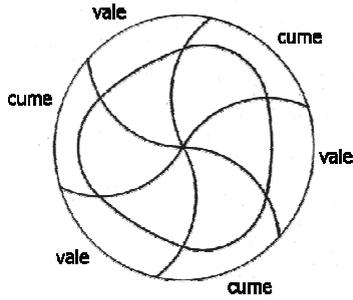


Fig. 2.20 - Vista superior de um ciclotrão isócrono de três sectores onde as linhas de fronteira entre cumes e vales têm forma em espiral, dando origem a efeitos de focagem adicionais, de acordo com o princípio do gradiente alterno. A trajetória de uma hipotética órbita fechada é também representada.

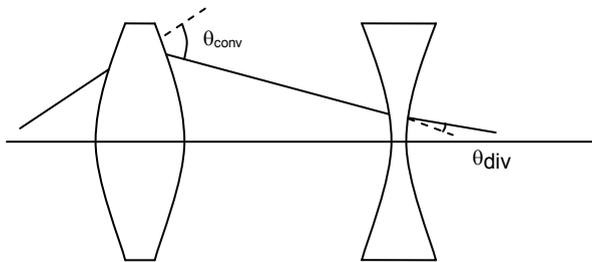


Fig. 2.21 - Ilustração do princípio de gradiente alternado a partir da analogia óptica: o efeito global da passagem por uma lente convergente e outra divergente de igual (em módulo) distância focal é sempre convergência, independentemente da lente atravessada em primeiro lugar. A explicação reside na proporcionalidade entre o que ângulo de desvio e a distância do raio ao eixo óptico.

Num ciclotrão isócrono de cumes e vales de perfil espiral – também chamado ciclotrão FFAG (“fixed-field<sup>1</sup> alternating-gradient”) – podem, graças aos efeitos descritos, ser facilmente geradas forças de focagem axial bastante maiores que as normalmente obtidas com o decréscimo radial do campo magnético num ciclotrão convencional. Estas forças são suficientemente fortes para que, mesmo com um incremento radial do campo magnético destinado a manter a condição de ressonância a energias relativísticas do feixe em de iões em aceleração, se verifique

---

<sup>1</sup> em referência à invariância temporal do campo magnético.

um pronunciado efeito resultante de focagem axial. Por esta razão, a focagem axial característica do ciclotrão FFAG é conhecida na gíria por *focagem forte*, em contraponto com a denominação de *focagem fraca* dada à observada no ciclotrão convencional.

### 2.2.10 Aspectos de caracterização quantitativa

Na caracterização quantitativa do campo magnético num ciclotrão isócrono é normalmente utilizada uma grandeza análoga, mas simétrica, ao índice de campo, chamada *índice de campo médio*,  $\bar{n}$ , dada por:

$$\bar{n} = \frac{r}{B_z} \frac{dB_z}{dr}, \quad (2.76)$$

em que  $r$  é a distância radial ao centro do ciclotrão isócrono e  $\bar{B}_z$  representa o valor médio da coordenada axial  $B_z$  do campo magnético, para um percurso ao longo da trajectória, no plano médio:

$$\bar{B}_z = \frac{1}{S} \oint B_z ds, \quad (2.77)$$

sendo  $s$  a coordenada correspondente a um percurso ao longo da trajectória, cujo comprimento total será  $S$ .

A condição de ressonância implica a igualdade entre a frequência angular de revolução,  $\omega_r$ , e a frequência angular constante do campo eléctrico aplicado,  $\omega_c$ . Esta última é, para um ião de carga  $q$  e massa em repouso  $m_0$ , dada por:

$$\omega_c = \frac{qB_c}{m_0}, \quad (2.78)$$

em que  $B_c$  é o campo magnético, axial, no centro do ciclotrão, onde a coordenada radial é nula. A constante variação do raio de curvatura que se verifica nas trajectórias dos iões em aceleração neste tipo de ciclotrão leva à definição de  $\omega_r$  em termos médios, tendo implícito o conceito de *raio equivalente*, igual ao arco descrito a dividir pelo ângulo azimutal percorrido, e que, excepto nas primeiras revoluções, pode ser aproximado pela coordenada radial em relação ao centro do ciclotrão. Deste modo, sendo  $m$  a massa relativística, tem-se:

$$\omega_r = \frac{q\bar{B}_z}{m}. \quad (2.79)$$

A condição de ressonância é mantida, para cada valor da coordenada radial, pela modulação radial do campo magnético axial médio de modo a que a frequência de revolução seja mantida igual à frequência do campo eléctrico acelerador, o que implica:

$$\bar{B}_z = B_c \gamma, \quad (2.80)$$

onde  $\gamma$  caracteriza o aumento relativístico de massa:

$$\gamma = \left(1 - \frac{v^2}{c^2}\right)^{-\frac{1}{2}} = \frac{m}{m_0}. \quad (2.81)$$

A partir da diferenciação da expressão que relaciona o valor médio da coordenada axial do campo magnético com o valor que este toma no centro do ciclotrão, o índice de campo médio necessário à manutenção da condição de ressonância isocronismo pode ser escrito em função de  $\gamma$ :

$$\bar{n} = \frac{r}{\gamma} \frac{d\gamma}{dr}. \quad (2.82)$$

Nos ciclotrões FFAG, a caracterização do campo magnético faz-se também com recurso à *função de "flutter"*,  $\phi$ . Trata-se de uma função (apenas) da coordenada radial que caracteriza a alteração na intensidade do campo magnético entre cumes e vales. Define-se como o desvio quadrático médio, ao longo de um círculo (correspondente a um valor da coordenada radial) de uma função  $\Phi$ , escolhida que modo que o seu valor médio ao longo de uma revolução seja unitário e de modo a obedecer à equação:

$$B_{z0} = \bar{B}_z \Phi. \quad (2.83)$$

Tal como  $B_{z0}$ ,  $\Phi$  é função das coordenadas radial e azimutal  $\theta$ . A função de "flutter" será então dada por:

$$\phi = \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} (\Phi - \bar{\Phi})^2 d\theta, \quad (2.84)$$

$$\bar{\Phi} = \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} \Phi d\theta = 1. \quad (2.85)$$

A descrição completa das oscilações de betatrão num ciclotrão isócrona genérico constitui um problema complexo, em cuja resolução é necessário recorrer a aproximações e cujo resultado é, muitas vezes, apresentado em forma de expansão em série. Boa parte da complexidade está relacionada com o facto de o índice de campo médio, a função de "flutter" e o ângulo  $\zeta$  que a tangente à linha limite entre cumes e vales faz com a direcção radial (que sendo decisivo na focagem axial, também o será nas correspondentes oscilações livres) serem funções da coordenada radial, que não corresponde ao raio (variável) de curvatura da órbita de equilíbrio, com a agravante de os gradientes do campo magnético em função destas duas variáveis terem valores e orientações marcadamente diferentes.

O resultado, em primeira aproximação, para o caso das oscilações livres radiais, é o mesmo que o descrito pela respectiva equação de Kerst-Serber no ciclotrão convencional, isto é (utilizando o índice de campo médio), o coeficiente de proporcionalidade entre a frequência das oscilações livres radiais e a frequência de ressonância,  $\Omega_r$ , será dado por:

$$\Omega_r = \sqrt{1 + \bar{n}} . \quad (2.86)$$

Quanto às oscilações livres axiais, o coeficiente de proporcionalidade entre a sua frequência de oscilação e a frequência de ressonância,  $\Omega_z$ , será, em primeira aproximação, dado por:

$$\Omega_z^2 = -\bar{n} + \phi(1 + 2 \tan^2 \zeta) + \dots . \quad (2.87)$$

A primeira parcela nesta expressão tem analogia no expresso pela equação de Kerst-Serber para as oscilações livres axiais num ciclotrão convencional, enquanto que a parcela seguinte leva à compensação do efeito divergente de um índice de campo médio positivo, proporcionada pela variação azimutal do campo magnético (quantificada pela função de “flutter”) e pela forma da linha de transição entre cumes e vales.

## REFERÊNCIAS

- [1] N. Bohr. Neutron capture and nuclear constitution. *Nature* 137, 344, 1936
- [2] F. Alves, M. Jensen, H.J. Jensen, R.J. Nickles, S. Holm. Determination of the excitation function for the  $^{10}\text{B}(p,n)^{10}\text{C}$  reaction with implications for the production of [ $^{10}\text{C}$ ]carbon dioxide for use as a PET tracer, *Appl. Radiat. Isot.* 52, 899, 2000
- [3] S.M. Qaim, J.C. Clark, C. Crouzel, M. Guillaume, H.J. Helmeke, B. Nebeling, V.W. Pike, G. Stöcklin. PET Radionuclide Production. in *Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography – Methodological Aspects* (Editor: Stöcklin, G.; Pike, V.W.). Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Netherlands, 1993
- [4] T. Nozaki, Y. Itoh, K. Ogawa. Yield of  $^{73}\text{Se}$  for various reactions and its chemical processing. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 30, 595, 1979
- [5] A. Mushtaq, S.M. Qaim, G. Stöcklin. Production of  $^{73}\text{Se}$  via (p,3n) and (d, 4n) reactions on arsenic. *Appl. Radiat. Isot.* 39, 1085, 1988
- [6] F. Alves, J.J.P. Lima, R.J. Nickles, M. Jensen. Carbon-10 : Example of cyclotron production of positron emitters as an open research field. *Rad. Phys. Chem.* 76, 343, 2007
- [7] N.M. Hintz, N.F. Ramsey. Excitation functions to 100 MeV. *Phys Rev.* 88, 19, 1952
- [8] M.L. Firouzbakht, D.J. Schyler, A.P. Wolf. Yield measurements for the  $^{11}\text{B}(p,n)^{11}\text{C}$  and the  $^{10}\text{B}(d,n)^{11}\text{C}$  nuclear reactions. *Nucl. Med. Biol.* 25, 161, 1998
- [9] B. Anders, P. Herges, W. Scobel. Excitation functions of nuclear reactions producing  $^{11}\text{C}^*$ . *Z. Physik. A* 301, 353, 1981
- [10] H.A. Bethe. Theory of the Passage of Fast Corpuscular Rays Through Matter. *Ann. Physik* 5, 325, 1930
- [11] E. Segrè. *Nuclei and particles*. W.A. Benjamin Inc., New York, 1964
- [12] N. Bohr. On the theory of the decrease of velocity of moving electrified particles on passing through matter. *Phil. Mag.* 25, 10, 1913
- [13] F. Bloch. Stopping power of atoms with several electrons. *Z. Physik* 81, 363, 1933

- [14] E.J. Williams. Application of ordinary space-time concepts in collision problems and relation of classical theory to born's approximation. *Revs. Mod. Phys.* 17, 217, 1945
- [15] H.A. Bethe. Bremsformel für Elektronen relativistischer Geschwindigkeit. *Z. Physik* 76, 293, 1932
- [16] C. Møller. Zur theorie des durchgang schneller elektronen durch materie. *Ann.Phys.* 14, 531, 1932
- [17] N. Bohr. On the decrease of velocity of swiftly moving electrified particles in passing through matter. *Phil. Mag.* 30, 581, 1915
- [18] J.R. Oppenheimer, H. Snyder, R. Serber. The production of soft secondaries by mesotrons. *Phys. Rev.* 57, 75, 1940
- [19] B.B. Rossi, K.I. Greisen. Cosmic Ray Theory. *Revs. Mod. Phys.* 13, 240, 1941
- [20] E. Fermi. The absorption of mesotrons in air and in condensed materials. *Phys. Rev.* 56, 1242, 1939
- [21] O. Halpern, H. Hall. Energy losses of fast mesotrons and electrons in condensed materials. *Phys. Rev.* 57, 459, 1940
- [22] E. Fermi. The ionization loss of energy in gases and in condensed materials. *Phys. Rev.* 57, 485, 1940
- [23] G.C. Wick. Sul frenamento delle particelle veloci. *Nuovo cimento* 1, 302, 1943
- [24] O. Halpern, H. Hall. The ionization loss of energy of fast charged particles in gases and condensed bodies. *Phys. Rev.* 73, 477, 1948
- [25] N. Bohr. Scattering and stopping of fission fragments. *Phys. Rev.* 58, 654 & *Kgl. Danske Videnskab. Selskab, Mat.-Fys. Medd.* 18, 8, 1948
- [26] H.C. Brinkman, H.A. Kramers. Proc. Acad. Sci. Amsterdam 33, 973, 1930
- [27] M.S. Livingston, H.A. Bethe. Nuclear Physics C. Nuclear Dynamics, Experimental. *Revs. Mod. Phys.* 9, 245, 1937
- [28] N. Boembergen, J. Van Heerden. The Range and Stragglng of Protons between 35 and 120 MeV. *Phys. Rev.* 83, 561, 1951
- [29] U. Fano. On the theory of ionization yield of radiations in different substances. *Phys. Rev.* 70, 44, 1946

- [30] M.G. Holloway, M.S. Livingston. Range and specific ionization of alpha-particles. *Phys. Rev.* 54, 18, 1938
- [31] W.P. Jesse, J. Sadauskis. Alpha-particle ionization in argon and in air and the range-energy curves. *Phys. Rev.* 75, 1110, 1949
- [32] R. Collé, R. Kishore, J.B. Cumming. Excitation functions for (p,n) reactions to 25 MeV on  $^{63}\text{Cu}$ ,  $^{65}\text{Cu}$  and  $^{107}\text{Ag}$ . *Phys. Rev. C* 9, 1819, 1974
- [33] R. Weinreich, H.J. Probst, S.M. Qaim. Production of Chromium-48 for applications in live sciences. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 31, 223, 1980
- [34] S.M. Qaim. Nuclear data relevant to cyclotron produced short-lived medical radioisotopes. *Radioch. Acta* 30, 147, 1982
- [35] A. Grütter. Excitation functions for radioactive isotopes produced by proton bombardment of Cu and Al in the energy range from 16 to 70 MeV. *Nucl. Phys. A* 383, 98, 1982
- [36] B. Scholten, S.M. Qaim, G. Stöcklin. Excitation functions of proton induced nuclear reactions on natural tellurium and enriched  $^{123}\text{Te}$ : production of  $^{123}\text{I}$  via the  $^{123}\text{Te}$  (p,n)  $^{123}\text{I}$  – process at a low-energy cyclotron. *Appl. Radiat. Isot.* 40, 127, 1989
- [37] G. Blessing, W. Bräutigam, H.G. Böge, N. Gad, B. Scholten, S.M. Qaim. Internal Irradiation system for excitation function measurement via the stacked foil technique. *Appl. Radiat. Isot.* 46, 955, 1995
- [38] A. Honh, B. Scholten, H.H. Coenen, S.M. Qaim. Excitation functions of (p,xn) reactions on highly enriched  $^{122}\text{Te}$ : relevance to the production of  $^{120}\text{gI}$ . *Appl. Radiat. Isot.* 49, 93, 1998
- [39] M. Hille, P. Hille, M. Uhl, W. Weisz. Excitation functions of (p,n) and ( $\alpha$ ,n) reactions on Ni, Cu and Zn. *Nucl. Phys. A* 198, 625, 1972
- [40] P. Jahn, H.J. Probst, A. Djalois, W.F. Davidson, C. Mayer-Böricke. Measurement and interpretation of  $^{197}\text{Au}$  (d, xnyp) excitation functions in the energy range from 25 to 86 MeV. *Nucl. Phys. A* 209, 333, 1973
- [41] J.H. Zaidi, S.M. Qaim, G. Stöcklin. Excitation functions of deuteron induced nuclear reactions on natural tellurium and enriched  $^{122}\text{Te}$ : Production of  $^{123}\text{I}$  via the  $^{122}\text{Te}$  (d,n)  $^{123}\text{I}$  – Process at a low energy cyclotron. *Appl. Radiat. Isot.* 34, 1425, 1983
- [42] N.G. Zaitseva, C. Deptula, O. Knotek, Kim Sem Khan, S. Mikolaewski, P. Mikec, E. Rurarz, V.A. Khalkin, V.A. Konov, L.M. Popinenkova. Cross Sections for the

100 MeV proton-induced nuclear reactions and yields of some radionuclides used in nuclear medicine. *Radioch. Acta* 54, 57, 1991

- [43] M.L. Firouzbakht, D.J. Schyler, R.D. Finn, G. Laguzzi, A.P. Wolf. Iodine-124 production: excitation function for the  $^{124}\text{Te}(d,2n)^{124}\text{I}$  and  $^{124}\text{Te}(d,3n)^{123}\text{I}$  reactions from 7 to 24 MeV. *Nucl. Instr. Method. B* 79, 909, 1993
- [44] P. Kopecký. Proton Beam Monitoring via the  $\text{Cu}(p,x)^{58}\text{Co}$ ,  $^{63}\text{Cu}(p,2n)^{62}\text{Zn}$  and  $^{65}\text{Cu}(p,n)^{65}\text{Zn}$  Reactions in Copper. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 36, 657, 1985
- [45] F. Tárkányi, F. Szelecsényi, P. Kopecký. Excitation functions of proton induced nuclear reactions on natural nickel for monitoring beam energy and intensity. *Appl. Radiat. Isot* 42, 513, 1991
- [46] P. Kopecký, F. Szelecsényi, T. Molnar, P. Mikecz, F. Tárkányi. Excitation Functions of (p,xn) reactions on  $^{nat}\text{Ti}$ : Monitoring of Bombarding Proton Beams. *Appl. Radiat. Isot.* 44, 687, 1993
- [47] C.F. Williamson, J.P. Boujot, J. Pickard. Tables of range and stopping power of chemical elements for charged particles of energy 0.05 to 500 MeV. *Report CEA-R* 3042, 1966
- [48] H.J. Probst, S.M. Qaim, R. Weinreich. Excitation functions of high-energy  $\alpha$ -particle induced nuclear reactions on aluminium and magnesium: production of  $^{28}\text{Mg}$ . *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 27, 431, 1976
- [49] D. Basile, C. Birattari, M. Bonardi, L. Goetz, E. Sabbioni, A. Salomone. Excitation functions and production of arsenic radioisotopes for environmental toxicology and biomedical purposes. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 32, 403, 1981
- [50] K. Kondo, R.M. Lambrecht, A.P. Wolf.  $^{123}\text{I}$  production for radiopharmaceuticals XX. Excitation functions for the  $^{124}\text{Te}(p,n)^{123}\text{I}$  and  $^{124}\text{Te}(p,n)^{124}\text{I}$  reactions and the effect of target enrichment on radionuclidic purity. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 28, 395, 1977
- [51] M. Guillaume, R.M. Lambrecht, A.P. Wolf. Cyclotron isotopes and radiopharmaceuticals XXVII.  $^{73}\text{Se}$ . *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 29, 411, 1978
- [52] He Youfeng, S.M. Qaim, G. Stöcklin. Excitation functions for  $^3\text{He}$ -particle induced nuclear reactions on  $^{76}\text{Se}$ ,  $^{77}\text{Se}$  and  $^{nat}\text{Se}$ : Possibilities of production of  $^{77}\text{Kr}$ . *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 33, 13, 1982
- [53] R. Weinreich, O. Schultz, G. Stöcklin. Production of  $^{123}\text{I}$  via the  $^{127}\text{I}(d,6n)^{123}\text{Xe}(\beta^+, \text{EC})^{123}\text{I}$  process. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 25, 535, 1974
- [54] S.M. Qaim, G. Stöcklin, R. Weinreich. Excitation functions for the formation of neutron deficient isotopes of bromine and krypton via high-energy deuteron

induced reactions on bromine: Production of  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$  and  $^{79}\text{Kr}$ . *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 28, 947, 1977

- [55] D. De Jong, G.A. Brinkman, L. Lindner. Excitation functions for the production of  $^{76}\text{Kr}$  and  $^{77}\text{Kr}$ . *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 30, 188, 1979
- [56] K. Okamoto, Editor. *IAEA Consultants' Meeting on nuclear data for medical radioisotope production*, Vienna, April 1981, INDC (NDS) – 123 / G, 1-22, 1981
- [57] B. Scholten, S.M. Qaim, G. Stöcklin. Excitation functions of proton induced nuclear reactions on natural tellurium and enriched  $^{123}\text{Te}$ : production of  $^{123}\text{I}$  via the  $^{123}\text{Te}(\text{p},\text{n})^{123}\text{I}$  – process at a low-energy cyclotron. *Appl. Radiat. Isot.* 40, 127, 1989
- [58] J.D. Cockroft, E.T.S. Walton. Experiments with High Velocity Positive Ions II. Disintegration of elements by high velocity protons. *Proc. Roy. Soc. A* 137, 229, 1932
- [59] R. Wideröe. Über ein neues prinzip zur herstellung hoher spannungen. *Arch. f. Elektotech.* 21, 387, 1929
- [60] E.O. Lawrence, N.E. Edlefsen. On the production of high speed protons. *Science* 72, 376, 1930
- [61] M.S. Livingston. The production of high-velocity hydrogen ions without the use of high voltages. Ph.D. thesis, University of California, 1931
- [62] E.O. Lawrence, M.S. Livingston. The production of high speed protons without the use of high voltages. *Phys. Rev.* 38, 834, 1931
- [63] E.O. Lawrence, M.S. Livingston. The production of high speed light ions without the use of high voltages. *Phys. Rev.* 40, 19, 1932
- [64] R.R. Wilson. Magnetic and electrostatic focusing in the cyclotron. *Phys. Rev.* 53, 408, 1938
- [65] D.W. Kerst, R. Serber. Electronic orbits in the induction accelerator. *Phys. Rev.* 60, 53, 1941
- [66] M.S. Livingston. The Cyclotron. *J. Appl. Phys.* 15, 2, 1944
- [67] E.O. Lawrence, D. Cooksey. On the apparatus for the multiple acceleration of light ions to high speeds. *Phys. Rev.* 50, 1131, 1936
- [68] P. Debye. Nahrungsformeln für die zylinderfunktionen für große werte des arguments und unbeschränkt veränderliche werte des index. *Math. Ann.* 67, 535, 1909

- [69] M.E. Rose. Focusing and maximum energy of ions in the cyclotron. *Phys. Rev.* 53, 392, 1938
- [70] B.L. Cohen. The theory of the fixed frequency cyclotron. *Rev. Sci. Instr.* 24, 589, 1953
- [71] J.J. Livingood. *Principles of cyclic particle accelerators*. D. Van Nostrand Company, New York, 1961
- [72] E.M. McMillan. The Synchrotron - A proposed high energy particle accelerator. *Phys. Rev.* 68, 143, 1945
- [73] J.R. Richardson, K.R. MacKenzie, E.J. Lofgren, B.T. Wright. Frequency Modulated Cyclotron. *Phys. Rev.* 69, 669, 1946
- [74] D. Bohm, L. Foldy. Theory of the synchro-cyclotron. *Phys. Rev.* 72, 649, 1947
- [75] L.H. Thomas. The paths of ions in the cyclotron. *Phys. Rev.* 54, 580, 1938
- [76] E.D. Courant, M.S. Livingston, H.S. Snyder. The strong focusing synchrotron – a new high energy accelerator. *Phys. Rev.* 88, 1190, 1952
- [77] L.J. Laslett. Fixed-field alternating-gradient accelerators. *Science* 124, 781, 1956
- [78] M.S. Livingston, J.P. Blewett. *Particle Accelerators*. McGraw-Hill, New York, 1962

## CAPÍTULO 3

### FÍSICA DO POSITRÃO

#### 3.1 Aspectos gerais do positrão e do positrónio

Neste capítulo são descritos, de forma sucinta, os mecanismos pelos quais o positrão interage com a matéria e a forma como a radiação resultante da aniquilação do positrão com um electrão do meio transporta informação relativa ao local onde ocorre a aniquilação. Os sistemas experimentais que permitem obter essa informação são também resumidamente apresentados.

Actualmente, o uso do positrão nas aplicações médicas baseia-se sobretudo no PET, a detecção da radiação de aniquilação é usada para a definição da imagem de tecidos ou órgãos, assunto tratado no capítulo 6 deste livro em detalhe. No entanto, a possibilidade de se combinar também informação sobre o ambiente químico do local da aniquilação do positrão perspectiva novas aplicações no domínio do diagnóstico clínico.

##### 3.1.1 História e conceitos gerais

O início da história do positrão acontece em 1928, com a previsão de Dirac para existência duma anti-partícula do electrão [1]. Depois disso, as primeiras indicações experimentais do positrão foram observadas em 1932 por Anderson através de fotografias de raios cósmicos numa câmara de nevoeiro [2]. O estudo da aniquilação do positrão com electrões na matéria teve o seu início em 1949, com a descoberta por DeBenedetti *et al.* [3], de que os dois raios gamas resultantes da aniquilação do positrão com electrões de um sólido não eram exactamente colineares, facto interpretado como sendo devido ao efeito da quantidade de movimento do electrão envolvido no processo de aniquilação. Desta forma, se concluiu que a conservação da quantidade de movimento e da energia do par electrão – positrão durante o processo de aniquilação poderia ser utilizada no estudo das propriedades da matéria.

Os primeiros estudos experimentais da estrutura electrónica da matéria com positrões foram dedicados à identificação de superfícies de Fermi em metais. O forte desenvolvimento do equipamento em espectroscopia nuclear, nas duas

décadas seguinte a 1945, permitiu que nos finais dos anos 60 se constatasse, inequivocamente, que:

- os parâmetros da aniquilação do positrão eram sensíveis às imperfeições da rede cristalina,
- o positrão podia aniquilar estando capturado num defeito, ou seja estando a sua função de onda confinada (positrão descrito por estados localizados) no local do defeito.

Este comportamento do positrão ficou claramente demonstrado em vários trabalhos, como por exemplo, estudo de lacunas térmicas em metais [4] e em cristais iónicos [5], e deformações elásticas em semicondutores [6].

Até meados da década de 80, os estudos de defeitos em sólidos foram, preferencialmente, realizados em metais e ligas metálicas. A experiência obtida neste campo foi então aplicada ao estudo dos semicondutores verificando-se que a maioria dos trabalhos no domínio dos positrões, posteriormente publicados, passaram a ser aplicações em semicondutores simples ou compostos.

Paralelamente, ao progresso no entendimento da física da aniquilação do positrão na matéria, as técnicas experimentais sofreram, também, forte desenvolvimento. Por volta dos anos 80, surgiram os primeiros feixes de positrões de energia regulável aplicáveis ao estudo dos materiais. Estes sistemas abriram novos campos para o estudo de defeitos em profundidade (desde a superfície até ao maciço do material), interfaces e sistemas multicamada, cuja importância se revela particularmente importante nas modernas aplicações envolvendo filmes metálicos e semicondutores. Mais recentemente, a nova geração de feixes de positrões pulsados com capacidade de focagem micrométrica constituem os sistemas de positrões mais avançados. Estes apresentam também capacidade de varrimento superficial, permitindo o estudo localizado de diferentes regiões de um determinado material.

Só muito recentemente, no virar do milénio, os grupos que fazem do positrão uma sonda da matéria começaram a usá-la em sistemas biológicos. Os primeiros resultados são bastante encorajantes na medida que se confirma a existência de variações nas características da radiação de aniquilação do positrão associadas com alterações nos sistemas biológicos.

### 3.1.2 Propriedades de simetria

A aniquilação do par electrão – positrão é o processo pelo qual o par partícula-antipartícula é transformado em energia (fotões). Como a energia total do sistema envolvido na aniquilação (par positrão livre – electrão do sólido) tem um valor

$2 \times m_0 c^2 - E_b \cong 1022 \text{ keV}$ , onde  $m_0$  é a massa em repouso do electrão e do positrão e  $E_b$  a energia de ligação do electrão no meio, os fotões emitidos situam-se na

região da radiação emitida pelos núcleos atómicos, fotões  $\gamma$ . Este processo é invariante sobre transformações de conjugação de carga do qual resulta uma regra de selecção geral para o processo de aniquilação. Nomeadamente, dependendo da

orientação relativa dos spins do electrão e do positrão, a aniquilação só é permitida com criação dum número par de fotões quando os spins estão orientados anti-paralelamente ( $S = 0$ ), ou, dum número ímpar de fotões quando os spins tiverem orientação paralela ( $S = 1$ ). Com base nesta regra de selecção o par electrão – positrão pode aniquilar com emissão dum número arbitrário de fotões. Na prática, todavia, só as aniquilações com emissão de dois ou três fotões gama desempenham um papel importante, uma vez que as aniquilações com um número maior de fotões apresentam secções eficazes várias ordens de grandeza mais baixas do que as aniquilações por  $2\gamma$  e  $3\gamma$ . A aniquilação do par electrão – positrão livre num único fotão é proibido pela lei de conservação da quantidade de movimento, e só pode ocorrer na presença de um terceiro corpo que possa absorver a quantidade movimento de recuo, facto observado experimentalmente em 1991 por Palathingal et al. [7]. Em geral, a probabilidade deste processo de aniquilação é cinco ordens de grandeza mais baixa do que a probabilidade de aniquilação com emissão de dois gamas. A razão das probabilidades de aniquilação por  $3\gamma$  e  $2\gamma$ , para colisões entre positrões e electrões com orientações de spin aleatórias, é dada pela razão das secções eficazes,  $\sigma_{3\gamma} / \sigma_{2\gamma} = 1/372$ , revelando-se, assim, que a aniquilação do positrão com emissão de  $2\gamma$  é o processo dominante.

A probabilidade, por unidade de tempo, para aniquilação do positrão com um electrão do meio,  $\Gamma$ , é dada pelo produto da secção eficaz de colisão,  $\sigma$ , com a velocidade do positrão,  $v$ , e a probabilidade de encontrar um electrão na posição do positrão, expressa pela sobreposição das funções de onda de ambos. Para a aniquilação via  $2\gamma$ , e uma vez que no limite não – relativista (positrões de muito baixa energia, e.g. termalizados) se tem que a secção eficaz de colisão, como calculada por Dirac [1], é:

$$\sigma_{2\gamma} = \frac{\pi r_0^2 c}{v}, \quad (3.1)$$

essa probabilidade vem dada por

$$\Gamma \equiv \Gamma_{2\gamma} = \sigma_{2\gamma} v n_e = \pi r_0^2 c n_e = \frac{12}{r_s^3} \left( \text{ns}^{-1} \right), \quad (3.2)$$

onde  $r_0$  ( $r_0 = e^2 / m_0 c^2 = 2,8 \times 10^{-15}$  m) é o raio clássico do electrão ou do positrão,  $c$  a velocidade da luz no vazio,  $n_e$  a densidade electrónica no local da aniquilação,  $m_0$  a massa em repouso do electrão ou positrão e  $r_s$  é o parâmetro densidade electrónica dada por

$$r_s = \frac{1}{r_0} \sqrt[3]{\frac{3}{4\pi n_e}}. \quad (3.3)$$

Os valores expectáveis para o tempo médio de vida do positrão são naturalmente dependentes da densidade electrónica do meio. Tempos de vida de ordem da centena de picosegundos são esperados para os metais, aumentando o tempo de vida médio do positrão quando o parâmetro  $r_s$  diminui (semicondutores, polímeros e líquidos).

### 3.1.3 Positrónio

O positrónio, Ps, é um sistema ligado, quase estável, do positrão com um electrão, similar a um átomo hidrogenóide (e pode ser tratado formalmente como tal) de massa reduzida  $m_0/2$  (sendo  $m_0$  a massa do electrão). A equação de Schrödinger para o positrónio é, portanto, idêntica à usada para o átomo de hidrogénio, substituindo a massa reduzida do hidrogénio por metade da massa do electrão. A energia de ligação do positrónio, no vazio, é de 6,8 eV e o diâmetro da ligação tem aproximadamente 1,6 Å.

As possíveis combinações de spin das duas partículas geram dois estados fundamentais para o Ps: o estado singuleto,  $^1S_0$ , designado por para-positrónio, p-Ps (configuração de spin anti-paralela); ou, o estado tripleto,  $^3S_1$ , designado por orto-positrónio, o-Ps (configuração de spin paralela); sendo que, as probabilidades de formação (na ausência de campos magnéticos externos) deste dois estados são 25% e 75%, respectivamente. A diferença de energia entre os diferentes estados de spin, a denominada estrutura hiperfina, é apenas de  $8,4 \times 10^{-4}$  eV resultando que todos os estados passíveis de serem formados possuem aproximadamente a mesma probabilidade de formação. Haverá pois a formação de 3 o-Ps, por cada p-Ps formado.

De acordo, com as regras de conservação da paridade resulta que a aniquilação do positrónio a partir do estado p-Ps só pode ocorrer por emissão de um número par de fotões, enquanto que a aniquilação do o-Ps ocorre com emissão de um número ímpar de fotões.

Como já foi referido, para a aniquilação de um positrão que colide com um electrão, com orientações de spin aleatórias, o número de aniquilações com emissão de três fotões é significativamente pequena quando comparada com o número de aniquilações com emissão de dois fotões. Todavia, os estados ligados electrão – positrão, p-Ps e o-Ps, nos quais os spins têm orientação definida antes da aniquilação, apresentam taxas de aniquilação substancialmente diferentes. Na ausência de perturbações externas os estados p-Ps e o-Ps são preservados desde a formação até à aniquilação e, conseqüentemente, a razão entre o número de aniquilações com emissão de dois e de três fotões seria de 1/3. A menor probabilidade, por unidade de tempo, de aniquilação com emissão de três fotões reflecte-se num maior tempo de vida para o estado o-Ps. Os tempos de vida médio medidos para p-Ps e o-Ps no vazio são de 125 ps e 142 ns, respectivamente [8] e estão em excelente acordo com os valores calculados, previamente, por West [9].

No entanto, num meio material onde seja possível a formação de Ps, as frequentes colisões do o-Ps com os átomos e/ou moléculas do meio resultam numa troca rápida do seu estado de spin. Esta troca de spin pode ocorrer quer pela troca do electrão do Ps por um electrão da molécula vizinha mais próxima seguida de aniquilação (processo de pick-off), ou, em casos especiais como na presença de uma molécula paramagnética, por uma mudança do spin do electrão do Ps (conversão de spin). Desta forma, a razão de 1/3 após a formação dos dois estados possíveis do positrónio não é preservada no tempo e a razão do número de aniquilações com emissão de dois e de três fotões é, neste caso, maior. Como consequência deste facto é observada uma substancial diminuição do tempo de vida médio do o-Ps em meios materiais (tipicamente, os tempos de vida diminuem cerca de duas ordem de grandeza, i.e. têm valores de alguns nanosegundos). O tempo de vida do o-Ps reflecte assim a probabilidade das transições orto – para e é uma das propriedades básicas usadas para estudar as interações do Ps com os átomos (moléculas) vizinhos.

Actualmente, são quatro os modelos que descrevem a formação do positrónio na matéria:

- mecanismo de Ore [10][11]: o positrónio pode ser formado da ionização produzida por um positrão energético com a subsequente ligação ao electrão livre assim produzido. Para este processo, a energia cinética do positrão deve satisfazer a condição:  $(E_i - 6,8 \text{ eV}) \leq E \leq E^*$ , onde  $E_i$  representa a energia de ionização da molécula e  $E^*$  um valor de energia a partir da qual ocorre a excitação electrónica da molécula;

- mecanismo ressonante [12]: processo de formação do positrónio envolvendo a última colisão inelástica do positrão com electrões ligados resultando na formação, por absorção ressonante de energia, dum estado excitado intermédio do sistema positrão - molécula;

- mecanismo de Spur [13]: através da captura de um dos vários electrões, criados por ionização, durante o processo de perda de energia do positrão na parte final do seu trajeto;

- modelo de Blob [14]: uma extensão do mecanismo de Spur que tem em conta a distribuição de electrões livres criados por ionização ao longo de todo o percurso no meio, de forma a explicar a variação na probabilidade de formação do Ps sob influência dum campo eléctrico aplicado [15].

Os dois primeiros modelos têm aplicação ao estado gasoso enquanto os dois últimos têm aplicação na matéria condensada (líquidos e sólidos).

A formação de positrónio ocorre frequentemente em gases, líquidos, polímeros sólidos bem como em tecidos de matéria viva, i.e. em materiais com muito baixa densidade electrónica e com espaço disponível para albergar o positrónio. Em cristais iónicos a sua formação está associada à presença de defeitos. Em metais e semicondutores, a sua formação é inibida pela estrutura compacta destes, pela existência do denso gás de electrões que preenche os espaços intersticiais e devido à dimensão do átomo de positrónio. Nos metais e

semicondutores a possibilidade de formação de positrónio fica limitada à superfície, quer seja a superfície exterior do material ou a superfície que limita cavidades de grandes dimensões no interior do material.

Na Fig. 3.1 representa-se esquematicamente a física do positrão implantado na água e pode constatar-se que a aniquilação do positrão ocorre preferencialmente via emissão de dois fotões gama, no entanto e apesar de em pequena percentagem ( $\sim 0,5\%$ ) a emissão por três gama está também presente e é devida principalmente à formação de positrónio.

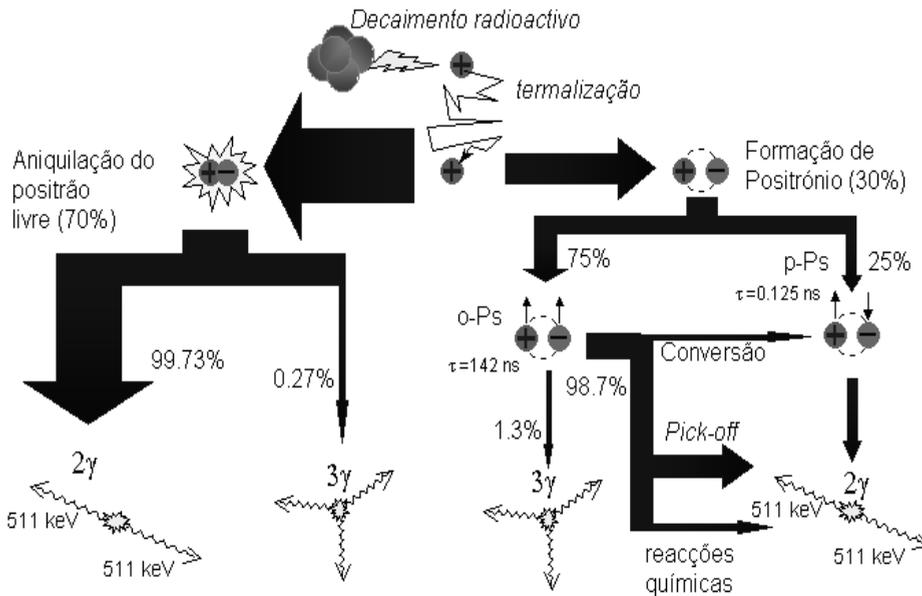


Fig. 3.1 - História do positrão emitido por uma fonte radioactiva desde a criação até à aniquilação na água.

## 3.2 Processos de interacção do positrão com a matéria

### 3.2.1 Perda de energia e termalização

Positrões energéticos ao entrarem num sólido sofrem diferentes tipos de interacção, esquematicamente representados na Fig. 3.2. Alguns dos positrões são retrodifundidos, por colisões elásticas na superfície, e aqueles que entram no sólido perdem rapidamente a sua energia cinética numa série de ionizações e excitações com os electrões do meio. Nas situações em que o isótopo radioactivo se encontra presente no interior do material obviamente que o fenómeno da retrodifusão deixa de existir.

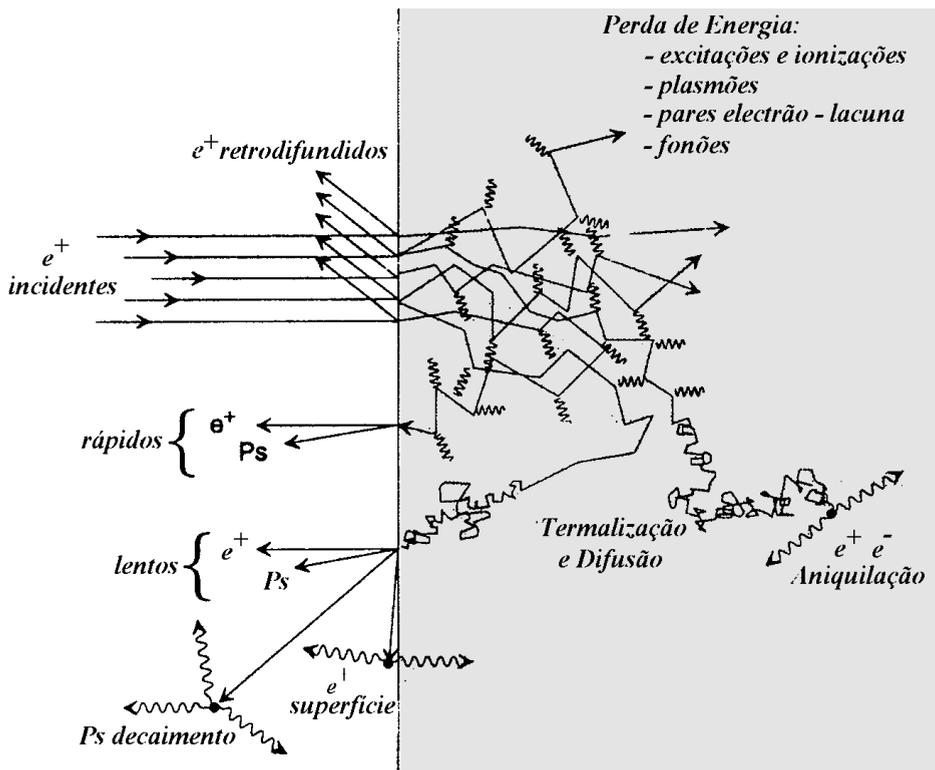


Fig. 3.2 - As interações do positrão com o sólido e a superfície.

Independentemente do tipo de meio material onde o positrão perde a sua energia as taxas de perda de energia dos positrões são, tipicamente, de 1 MeV/ps na região de energia do positrão de 100 keV a 1 MeV, e de 100 keV/ps na região de energia de 100 eV a 100 keV [16]. Para valores de energia inferiores a 100 eV, a taxa de perda de energia do positrão depende claramente das características do meio:

- em metais, a excitação de electrões livres é o mecanismo dominante para a perda de energia do positrão. Plasmões e pares electrão – lacuna são criados. Na região de energia do positrão inferior a 1 eV o processo dominante é a dispersão por fonões. Cálculos dos tempos totais de termalização do positrão, à temperatura ambiente, conduzem a valores da ordem de 1 a 3 ps, o que é muito inferior ao tempo de vida típico do positrão num metal, 100 – 200 ps [16][17];

- em semicondutores, para energias do positrão inferiores ao hiato de energia do semiconductor, a excitação de pares electrão – lacuna não é possível e a perda de energia do positrão efectua-se pela dispersão por fonões. Esta dispersão é já eficaz para energias  $\sim 1$  eV e os tempos de termalização calculados são comparáveis aos obtidos para metais [18].

- em líquidos são as ionizações e excitações electrónicas que governam o processo até ao valor limiar para a ionização. Para energias inferiores, o positrão atinge o equilíbrio térmico excitando primariamente vibrações intra- e inter-moleculares bem como através da excitação de estados rotacionais das moléculas. A duração deste processo é inferior a 1 ps [19][20].

- em meios gasosos, particularmente em gases nobres, o intervalo de tempo requerido para que o positrão possa ficar em equilíbrio térmico é muito mais longo, 1 a 100 ns. Na região de menores energias (<100 eV), diferentes processos químicos, entre os quais a formação do positrónio está também incluída [21][22], podem estar envolvidos na interacção do positrão com átomos e moléculas do meio.

Pode-se portanto concluir que na matéria condensada os tempos de termalização dos positrões são muito pequenos (alguns picosegundos) quando comparados com o tempo médio de vida destas partículas no meio e podem, portanto, ser considerados desprezáveis.

Após atingir a termalização, o positrão está em equilíbrio térmico com o meio e o seu movimento pode ser descrito por um processo de difusão, culminando na sua aniquilação com um electrão do meio.

Dependendo da distância a que se encontra da superfície do sólido após terminado o processo de termalização, por difusão o positrão pode, atingir de novo a superfície do sólido e escapar como partícula livre ou como positrónio, ou ser aí capturado num estado de superfície.

### 3.2.2 Alcance e perfil de implantação

O perfil de implantação (ou de paragem) do positrão na matéria depende de vários factores, nomeadamente do material onde é injectado e, sobretudo, da sua energia. No entanto, devem ser consideradas duas situações distintas:

- positrões emitidos por fontes radioactivas cujo espectro de energia é contínuo, característico do decaimento  $\beta^+$  (energia máxima da ordem do MeV para maioria dos isótopos radioactivos utilizados);
- positrões com energia bem definida e provenientes de feixes monoenergéticos.

O perfil de paragem de positrões energéticos provenientes de uma fonte radioactiva é traduzido por uma função exponencial:

$$P(z) = \alpha e^{-\alpha z}, \quad (3.4)$$

onde  $P(z)$  representa a probabilidade de penetração do positrão até à profundidade  $z$  (medida a partir da superfície nas situações em que o positrão é implantado na matéria vindo do exterior ou a distância medida a partir da fonte radioactiva quando esta se encontra no interior da matéria), sendo o coeficiente de absorção  $\alpha$  dado por:

$$\alpha = 16 \frac{\rho}{E_{\max}^{1,4}} \text{ cm}^{-1}, \quad (3.5)$$

onde  $\rho$  [g/cm<sup>3</sup>], é a densidade do material e  $E_{\max}$  [MeV] a energia máxima dos positrões emitidos pela fonte radioactiva. Para positrões emitidos por uma fonte de <sup>22</sup>Na (isótopo vulgarmente utilizado em aplicações que envolvem o estudo de materiais), o comprimento de penetração característico,  $1/\alpha$ , é de 0,11 mm em silício, de 0,050 mm em germânio e de 0,014 mm em tungsténio. No caso dos positrões emitidos por núcleos de <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>O e <sup>17</sup>F (com aplicação em medicina nuclear) o comprimento de penetração característico na água varia entre 0,5 e 1,4 mm.

Para positrões monoenergéticos, obtidos em sistemas de positrões de energia regulável, na região de energias até algumas dezenas de keV, o perfil de implantação do positrão com energia  $E$  obedece, conforme simulado por Valkealahti e Nieminen [23], à forma originalmente sugerida por Makhov [24] para electrões:

$$I(z, E) = -\frac{d}{dz} [P(z, E)] = -\frac{d}{dz} \left[ e^{-(z/z_0)^m} \right] = \frac{m z^{m-1}}{z_0^m} e^{-(z/z_0)^m}, \quad (3.6)$$

onde  $m$  é um parâmetro adimensional e  $z_0$  está relacionado com a profundidade média de paragem,  $\bar{z}$ , por:

$$z_0 = \frac{\bar{z}}{\Gamma\left(1 + \frac{1}{m}\right)} \quad \text{e} \quad \bar{z} = \frac{A E^n}{\rho}, \quad (3.7)$$

onde  $n$  e  $A$  são parâmetros empíricos,  $\rho$  é a densidade do material,  $\Gamma$  a função gama e  $P(z, E)$  representa a probabilidade de o positrão incidente com energia  $E$  parar (termalizar) na região entre  $z$  e  $z + dz$  (distribuição de Makhov). Os valores mais usualmente utilizados por melhor traduzirem o comportamento real são [25]:  $A = 4,0 \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{keV}^{-n}$ ,  $m = 2$  e  $n = 1,6$ .

A profundidade média de paragem do positrão varia desde o nanómetro até alguns micrómetro quando a sua energia varia até  $\cong 30$  keV. Esta selectividade posicional permite que os positrões monoenergéticos possam sondar a matéria desde a superfície até ao maço do material. Assim, recorrendo aos sistemas de positrões de energia regulável, é possível determinar perfis de defeitos na região próxima da superfície dos materiais e analisar interfaces em filmes finos e em sistemas multicamadas.

### 3.2.3 Difusão e mobilidade

O positrão, após atingir o equilíbrio térmico, propaga-se como uma partícula quântica livre no meio e o seu movimento pode ser descrito pela teoria de difusão (equação de Boltzmann). Para energias térmicas e em sólidos, a dispersão por fonões é o processo dominante e o coeficiente de difusão pode ser calculado com base na aproximação do tempo de relaxação e na relação de Nernst-Einstein, como sendo:

$$D_+ = \frac{\mu_+}{e} k_B T = \frac{k_B T}{m^*} \tau_{rel}, \quad (3.8)$$

onde  $m^*$  é a massa efectiva do positrão,  $k_B$  a constante de Boltzmann,  $T$  a temperatura,  $e$  a carga do positrão e  $\tau_{rel}$  o tempo de relaxação, que é o inverso da taxa de dispersão.

A mobilidade e o percurso livre médio do positrão são dados por:

$$\mu_+ = \frac{e \tau_{rel}}{m^*} = \frac{D_+ e}{k_B T}, \quad (3.9)$$

e,

$$l_+ = \left( \frac{3 k_B T}{m^*} \right)^{1/2} \tau_{rel}. \quad (3.10)$$

Pela dependência de coeficiente de difusão com  $T^{-1/2}$ , foi experimentalmente confirmado que [26], em metais e semicondutores, o processo de dispersão dominante é devida a fonões acústicos, vindo:

$$D_+ = D_0 \left( \frac{300 K}{T} \right)^{1/2}. \quad (3.11)$$

O coeficiente de difusão do positrão, em metais e semicondutores, situa-se, à temperatura de 300 K, no intervalo de valores  $D_0 = 1 - 3 \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ . Combinando estes valores do coeficiente de difusão com os valores típicos do tempo médio de vida do positrão ( $\tau_b \approx 100 - 200 \text{ ps}$ ), obtém-se para o comprimento de difusão médio do positrão:

$$L_+ = \sqrt{D_+ \tau_b} \approx 100 - 200 \text{ nm}. \quad (3.12)$$

Estes valores para o comprimento de difusão do positrão são, usualmente, muito maiores do que o percurso livre médio (Eq. 3.10),  $l_+ \approx 5 - 10 \text{ nm}$  e o comprimento de onda de Broglie,  $\lambda_{\text{term}} = 6,2 (300 K/T)^{1/2} \text{ nm}$ , do positrão térmico. Por estas razões se justifica o uso da teoria de difusão para a descrição do movimento do positrão, após a sua termalização, em metais e semicondutores.

Nos líquidos o comprimento de difusão do positrão é da mesma ordem de grandeza e ainda muito maior do que as distâncias interatómicas, pelo que a teoria da difusão continua a ser válida para estes materiais. Sumariando, os positrões termalizados podem ser tratados na matéria condensada como ondas e a escala de comprimentos típicos para o positrão, na matéria condensada, pode ser escrita como:

$$1/\alpha \geq 50 \mu\text{m} > L_+ \approx 100 \text{nm} > \lambda_{\text{term}} \approx 10 \text{nm} > l_+ \approx 5 \text{nm}. \quad (3.13)$$

Da análise destes valores resultam as seguintes considerações:

- em sistemas de positrões ditos convencionais, ou seja utilizando positrões emitidos por fontes radioactivas, o tratamento do fenómeno da difusão do positrão é pouco relevante, uma vez que a distribuição dos positrões implantados ocorre numa vasta região ( $\gg L_+$ );

- em sistemas de positrões de energia regulável e, sobretudo, na região de baixas energias ( $\leq 10 \text{keV}$ ), onde a profundidade média de implantação é pequena e a distribuição é estreita, o movimento do positrão, após termalização, tem de ser tomado em consideração sendo, também neste caso, bem descrito pela teoria da difusão.

### 3.2.4 Aniquilação

A aniquilação do positrão acontece preferencialmente após este atingir o equilíbrio térmico com o meio. Nestas condições, a função de onda do positrão num sólido pode ser calculada a partir da equação de Schrödinger:

$$-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 \Psi_+(\vec{r}) + V(\vec{r}) \Psi_+(\vec{r}) = E \Psi_+(\vec{r}). \quad (3.14)$$

Numa rede periódica perfeita, as funções de onda dos positrões termalizados são descritas por estados deslocalizados, ou seja, funções de onda de Bloch. O potencial inclui dois termos:

$$V(\vec{r}) = V_{\text{Coul}}(\vec{r}) + V_{\text{corr}}(\vec{r}), \quad (3.15)$$

onde o primeiro representa o potencial electrostático de Coulomb e o segundo termo tem em conta os efeitos de correlação entre electrão e positrão na aproximação da densidade local.

Devido à forte repulsão de Coulomb pelos iões positivos do sólido, a função de onda do positrão está concentrada no espaço intersticial entre os átomos. A função de onda do positrão varia drasticamente na vizinhança de um lugar da rede onde a periodicidade do cristal é interrompida, por exemplo devido à presença duma lacuna da rede (ausência de um átomo da rede) e pode ser facilmente generalizada a defeitos mais complexos. Se um átomo for removido da rede periódica que descreve o cristal, o potencial electrostático local varia, a densidade

electrónica local diminui em virtude da ausência dos electrões do core em falta. Os electrões deslocalizados do sólido presentes na lacuna da rede, conferem uma carga negativa a essa região pelo que constitui um potencial atractivo para o positrão. Se este potencial for suficientemente forte, podem ser criados estados ligados do positrão (estados localizados) no local da lacuna da rede. As transições para os estados localizados são denominadas de captura e os defeitos designados por centros de captura do positrão. Em princípio, os positrões são capturados por qualquer tipo de defeito da rede com um potencial electrónico atractivo. Em metais e semicondutores, os casos mais gerais são defeito do tipo volume aberto: lacunas, agregados de lacunas, complexos lacuna – impureza, deslocações, fronteiras de grão, cavidades, interfaces, superfícies, etc.. Impurezas e precipitados podem também dar origem a potenciais atractivos constituindo, portanto, centros de captura para o positrão. A taxa de captura e o grau de localização do positrão dependem fortemente do tipo de defeito e das propriedades físicas do mesmo.

As elevadas taxas de captura e a dependência das características de aniquilação do positrão com o tipo de defeito onde é capturado estão na origem da elevada sensibilidade e selectividade da técnica de aniquilação do positrão na caracterização de defeitos na matéria condensada. A título de exemplo, lacunas simples podem ser detectadas por esta técnica em concentração de 0,1 – 200 at. ppm, enquanto que cavidades de alguns micrómetro de raio podem ser observadas para concentrações inferiores a 0,02 at. ppm. A dependência das características de captura e aniquilação do positrão com as dimensões, os estados de carga e as configurações electrónicas dos defeitos permitem que esses defeitos possam, na maioria dos casos, ser facilmente identificados. Estas capacidades, sensibilidade e selectividade, da técnica de aniquilação do positrão na detecção de defeitos têm-lhe conferido uma importância crescente em estudos na matéria condensada. A técnica é presentemente estabelecida como espectroscopia de aniquilação do positrão, PAS (abreviatura da versão em inglês de Positron Annihilation Spectroscopy).

Uma vez que, na generalidade dos casos e como já foi anteriormente referido, a aniquilação do par electrão – positrão ocorre por emissão de dois fótons gama, o ponto de partida para o estudo das características da aniquilação do positrão está relacionado com o cálculo da probabilidade, por unidade de tempo,  $\Gamma(\vec{p})$ , de um par electrão – positrão aniquilar num par de fótons com quantidade de movimento total  $\vec{p} = \hbar \vec{k}$ .

A Eq. 3.2 é um primeiro passo para o cálculo dessa probabilidade. Todavia, essa equação não tem em conta quer a interacção entre o positrão e os electrões do meio quer o momento linear do par envolvido na aniquilação. Um dos modelos usados com maior frequência é o modelo de partículas independentes, em que o sistema de  $n$  partículas é descrito por  $n$  sistemas de partículas individuais, cada uma delas evoluindo no campo médio criado pelas restantes. A atracção coulombiana entre o electrão e o positrão (bem como as correlações entre todos os electrões do sistema), que se traduz num crescimento da taxa de

aniquilação em virtude do aumento da densidade electrónica na vizinhança do positrão, é feita separadamente através da inclusão dum termo adicional. Dentro destas aproximações, a densidade de probabilidade, por unidade de tempo, de aniquilação do par electrão – positrão em dois fotões de momento linear  $\vec{p} = \hbar \vec{k}$ , também designada, usualmente, por densidade de momento linear, é dada por:

$$\rho_{2\gamma}(\vec{p}) = \frac{\pi r_0^2 c}{(2\pi)^3} \sum_{i,j} n_i^+ n_j^- \left| \int d\vec{r} \cdot e^{-i\vec{p}\cdot\vec{r}} \Psi_i^+(\vec{r}) \Psi_j^-(\vec{r}) \sqrt{\gamma[n(\vec{r})]} \right|^2, \quad (3.16)$$

onde  $r_0$  é o raio de Bohr para o electrão,  $c$  a velocidade da luz no vazio,  $\Psi_i^+(\vec{r})$  e  $\Psi_j^-(\vec{r})$  são as funções de onda do positrão e electrão, respectivamente;  $n_i^+$  e  $n_j^-$  são as funções de distribuição descrevendo a ocupação dos estados do positrão e do electrão, respectivamente; e,  $\gamma[n(\vec{r})]$  representa o factor de amplificação da densidade electrónica no local da aniquilação. O somatório estende-se a todos os estados ocupados pelo positrão e pelo electrão. Para electrões de valência num sólido cristalino,  $n_j^-$  é a função de distribuição de Fermi-Dirac. E, nos sistemas de positrões, normalmente, utilizados  $n_i^+$  é descrito em boa aproximação por uma função delta, visto só estar presente na amostra um positrão de cada vez e com uma energia cinética, praticamente, desprezável (positrão termalizado). O factor de amplificação,  $\gamma[n(\vec{r})]$ , traduz o efeito da atracção positrão – electrão, da qual resulta uma acumulação da nuvem electrónica em torno do positrão. Este efeito altera o potencial sentido pelo positrão de que resultam modificações quer na função de onda do positrão quer na do electrão. A acumulação da nuvem electrónica em torno do positrão tem como efeito o aumento da probabilidade de aniquilação e, conseqüentemente, a diminuição do tempo de vida do positrão. Existem várias expressões para  $\gamma[n(\vec{r})]$  baseadas em cálculos de teoria de muitos corpos [27][28]. Naturalmente, as correlações electrão – positrão são diferentes em metais e semicondutores [29].

A Eq. 3.16 mostra que as características de aniquilação do positrão na matéria estão fortemente relacionadas com o estado electrónico no local onde ocorre a aniquilação. Uma vez que, na maioria dos casos, a aniquilação do positrão ocorre a partir de estados termalizados, a quantidade de movimento envolvida na aniquilação do par electrão – positrão contém a informação relativa ao momento linear do electrão no local da aniquilação. A determinação experimental da densidade electrónica e da distribuição de quantidade de movimento electrónico através da informação transportada pelos fotões gama produzidos na aniquilação é assim possível.

Usando a expressão da densidade de momento linear (3.16) podem-se calcular as quantidades físicas que são observadas e medidas experimentalmente:

- a integração de  $\rho_{2\gamma}(\vec{p})$  em ordem a uma das componentes da quantidade de movimento produz a distribuição angular bidimensional dos fotões gama emitidos

na aniquilação: Correlação Angular Bidimensional da Radiação de Aniquilação, que abreviadamente (do inglês) produz a sigla 2D-ACAR,

$$N(\theta, \phi) \propto N(p_y, p_z) \propto \int \rho_{2\gamma}(\vec{p}) dp_x ; \quad (3.17)$$

- a integração de  $\rho(\vec{p})$  em ordem a duas das componentes da quantidade de movimento produz a distribuição angular unidimensional (1D-ACAR) e o alargamento da distribuição de energia da radiação de aniquilação devido ao efeito de Doppler:

$$N(\theta) \propto N(E) \propto \iint \rho_{2\gamma}(\vec{p}) dp_x dp_y ; \quad (3.18)$$

- a integração  $\rho(\vec{p})$  em ordem às três componentes do momento linear produz a probabilidade, por unidade de tempo, de aniquilação do par electrão – positrão, de quantidade de movimento arbitrária, com emissão de dois fótons gama. Este valor corresponde ao inverso do tempo de vida do positrão,  $\tau$  :

$$\tau^{-1} = \lambda \equiv \Gamma = \iiint \rho_{2\gamma}(\vec{p}) dp_x dp_y dp_z . \quad (3.19)$$

O tempo de vida do positrão é, portanto, inversamente proporcional à densidade electrónica observada pelo positrão no local de aniquilação. Se a aniquilação do positrão puder ocorrer a partir de vários estados diferentes, então em cada estado  $i$ , o positrão sonda um valor particular da densidade electrónica a que corresponde determinado valor do tempo de vida,  $\tau_i = 1/\Gamma_i \equiv 1/\lambda_i$  .

São estas as três principais observáveis que constituem a base da espectroscopia de positrões usada no estudo de materiais, envolvendo as técnicas:

- 2D – ACAR,
- 1D – ACAR e medidas de alargamento de Doppler,
- medidas de tempo de vida.

Nos ambientes onde a formação de Positrónio tem lugar (por exemplo em líquidos, polímeros, materiais porosos e nos tecidos e órgãos de matéria viva) é sobretudo a informação relacionada com esta partícula (tempo de vida e intensidade) que permite obter informação útil relativa ao ambiente químico dos locais de captura do positrónio. Em particular, nos polímeros e materiais porosos o positrónio constitui uma poderosa sonda no que diz respeito por exemplo a porosimetria (determinação da dimensão de poros e da sua distribuição), conectividade entre poros e propriedades da superfície de materiais porosos, incluindo filmes finos. O positrónio que se forma no maciço dum material polimérico ou poroso pode atingir por difusão a superfície dum espaço aberto ou poro e ser aí capturado. Devido a sua função de trabalho ser negativa, o Ps tem inicialmente no poro alguns eV de energia cinética, a qual é subsequentemente dissipada através de inúmeras colisões com as paredes da cavidade. Após ter perdido parte dessa energia, o Ps não pode mais regressar ao maciço do material ficando portanto localizado, i.e. capturado. Este Ps capturado pode sofrer diversas interacções:

(1) pode aniquilar com um electrão da superfície do poro por um processo de pick-off em adição à auto-aniquilação. A taxa de aniquilação por pick-off é proporcional à probabilidade do Ps estar em contacto com a parede do poro. Desta forma, o tempo de vida do Ps decresce quando a dimensão do poro diminui. Esta dependência do tempo de vida do Ps com a dimensão do poro torna-o uma sonda poderosa no cálculo da dimensão média e da distribuição da dimensão de poros desde algumas décimas de nm até algumas dezenas de nm (0,2 – 50 nm).

(2) se os poros estiverem parcial ou completamente ocupados com moléculas dum líquido ou dum gás, a taxa de aniquilação do Ps pelo processo de pick-off com os electrões das moléculas que preenchem o poro traduz-se numa redução do tempo de vida do Ps, o que o torna uma sonda química para adsorção e ocupação molecular de poros.

(3) se houver iões negativos ou electrões desemparelhados no poro o Ps pode sofrer reacções químicas ou conversão de spin, respectivamente.

Estas situações podem por vezes ser diferenciadas o que torna o Ps uma sonda com características únicas na investigação da química de superfícies e em especial na catálise.

### 3.3 Fundamentos das técnicas experimentais

As diferentes técnicas de positrões, atrás mencionadas, baseiam-se na análise da radiação de aniquilação que tem origem na transformação da massa do par electrão – positrão em energia que, na generalidade dos casos, dá origem à emissão de dois fotões gama de aproximadamente 511 keV cada. Em casos especiais, um positrão pode formar um estado ligado com um electrão dando origem ao positrónio (Ps) e, nestas situações, a transformação pode ocorrer num processo que envolve a emissão de dois ou três fotões gama, como referido anteriormente na secção 3.1.3.

Os princípios das diferentes técnicas são, esquematicamente, ilustrados na Fig. 3.3. Estes podem ser classificados em dois grupos principais que se distinguem pela sensibilidade do positrão à densidade electrónica (medidas de tempo médio de vida do positrão) e a distribuição do momento linear electrónico (medidas de alargamento de Doppler e ACAR) na amostra em estudo.

Os positrões de uma fonte radioactiva (por exemplo  $^{22}\text{Na}$ ) penetram na amostra, termalizam nalguns picosegundos e difundem antes de aniquilar. A profundidade máxima de implantação é da ordem de 100  $\mu\text{m}$ , valor muito superior ao do comprimento de difusão da ordem de 100 nm. O tempo de vida pode ser medido como a diferença temporal,  $\Delta t$ , entre as emissões do fotão de 1,27 MeV que marca a produção do positrão e do fotão de 511 keV. A técnica de alargamento de Doppler regista o alargamento  $\Delta E$  da linha de 511 keV.  $\Delta E$  pode ser calculado a partir da componente da quantidade de movimento do electrão segundo a direcção de propagação,  $p_z$ ,  $\Delta E = p_z c/2$ . O desvio angular  $\Theta$  é

medido pelo método de correlação angular da radiação de aniquilação. O desvio angular no plano x-y,  $\Theta_{x,y}$  está relacionado com as componentes da quantidade de movimento do electrão  $p_{x,y}$ ,  $\Theta_{x,y} = p_{x,y} / (m_0c)$ , onde  $m_0$  é a massa em repouso do electrão e  $c$  a velocidade da luz no vazio.

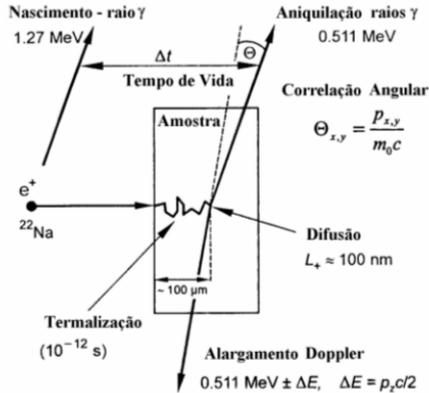


Fig. 3.3 - Esquema das diferentes técnicas experimentais com pósitrons.

### 3.3.1 Tempo de vida do pósitron

A probabilidade de que um pósitron aniquile no intervalo de tempo entre  $t$  e  $t + dt$ , é dada por:

$$p(t)dt = \frac{d}{dt} [1 - e^{-t/\tau}] dt = \frac{1}{\tau} e^{-t/\tau} dt, \quad (3.20)$$

onde  $e^{-t/\tau}$  representa a probabilidade de que o pósitron exista no instante  $t$ , contado a partir do momento em que é produzido, num estado a que corresponde o tempo médio de vida  $\tau$ .

Se existirem diferentes estados possíveis para o pósitron, a cada um deles corresponderá um tempo médio de vida característico,  $\tau_i$ , e uma probabilidade,  $I_i$ , de ele se encontrar nesse estado. O espectro de tempo de vida é, assim, a soma pesada (com a respectivas probabilidades) dos diferentes termos exponenciais:

$$P(t) = \sum_i I_i \frac{1}{\tau_i} e^{-t/\tau_i}, \quad (3.21)$$

e é, desta forma, equivalente ao valor absoluto da derivada temporal da probabilidade de existência do pósitron no instante  $t$ ,  $D(t)$ :

$$D(t) = \sum_i I_i e^{-t/\tau_i} . \quad (3.22)$$

Num sistema experimental de tempos de vida o espectro observado,  $N(t)$ , é uma convolução de  $P(t)$  com a resolução do sistema,  $R(t)$ :

$$N(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} P(t-t')R(t')dt' . \quad (3.23)$$

Desta expressão, conhecendo a função resolução do espectrómetro,  $R(t)$ , é possível determinar, experimentalmente, os valores de  $\tau_i$  e  $I_i$  por ajuste numérico da Eq. 3.23 ao espectro de tempo de vida medido. Todavia, salienta-se que, devido às correlações entre os parâmetros de ajuste, a decomposição só é possível até duas componentes ( $i = 2$ ) quando os tempos de vida são pequenos (100 – 200 ps), como é o caso dos metais e semicondutores; e, até quatro componentes quando os tempos de vida observados num material são mais longos ( $> 1$  ns, como é o caso de materiais onde existe formação de positrônio como, por exemplo em polímeros). Ainda assim, nos metais e semicondutores, a separação, sem ambiguidades, do espectro em dois tempos de vida só é possível se  $\tau_2/\tau_1 > 1,5$ .

Uma vez que o valor do tempo de vida médio obtido pela média pesada dos tempos de vida observados,

$$\bar{\tau} = \sum_{i=1}^N I_i \tau_i , \quad (3.24)$$

é um parâmetro que pode ser determinado com elevada precisão estatística (variações de 1 – 2 ps podem ser observadas) e relacionado com o centróide do espectro de tempo de vida; alterações da ordem de alguns ps neste parâmetro são manifestações directas de mudança do ambiente sondado pelo positrão (por exemplo, aparecimento de defeitos no material em estudo).

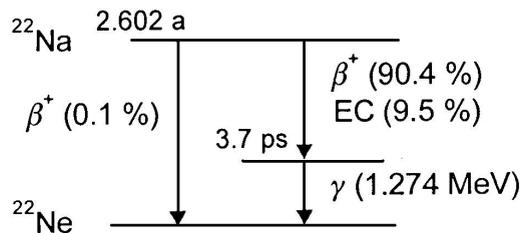
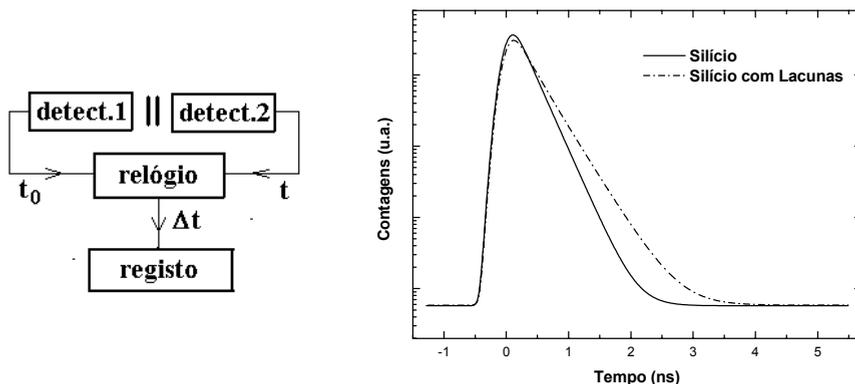


Fig. 3.4 - Esquema de decaimento do isótopo  $^{22}\text{Na}$ .

A determinação experimental do tempo médio de vida do positrão é realizável desde que se possam determinar com precisão os instantes correspondentes à sua entrada e à sua aniquilação num material, e medir a separação temporal entre esses dois acontecimentos. O sinal indicador da aniquilação é, facilmente, obtido através da observação de um dos dois fótons gama de 511 keV emitidos na aniquilação do positrão. Quanto ao sinal indicador da entrada do positrão no material esse é obtido de diferentes maneiras dependendo do tipo de sistema experimental.



a) b)  
Fig. 3.5 - a) Diagrama de blocos de um sistema para medição de tempos de vida de positrões. b) Espectros simulados de tempos de vida do positrão em silício cristalino e em silício com defeitos do tipo lacunar.

Nos sistemas ditos convencionais, isto é, que fazem uso dos positrões directamente emitidos por uma fonte radioactiva, como o  $^{22}\text{Na}$ , o sinal que marca a emissão do positrão é obtido pela detecção do fóton gama de 1,27 MeV proveniente do decaimento do estado excitado no  $^{22}\text{Ne}$  que acompanha, quase simultaneamente, a emissão do positrão (ver Fig. 3.4, esquema de decaimento do isótopo).

Nos sistemas de feixe pulsados de positrões, o sinal indicativo da entrada do positrão na amostra é gerado electronicamente pelo sistema de controlo do feixe.

Na Fig. 3.5a) encontra-se representado, de uma forma esquemática, um sistema de medida de tempos de vida do positrão e em 3.5b) um espectro típico de tempos de vida do positrão.

### 3.3.2 Distribuição da Quantidade de Movimento

No processo de aniquilação do par positrão – electrão, as leis de conservação da energia e da quantidade de movimento, conduzem a que, no referencial do

centro de massa do par, os dois fótons gama resultantes sejam emitidos exactamente em sentidos opostos tendo cada um a energia de 511 keV. Contudo, no referencial do laboratório, este par possui uma quantidade de movimento não nula que é comunicada aos fótons resultantes da aniquilação. Em consequência disto, observa-se um desvio na colinearidade, de um valor  $\theta$ , e um desvio de Doppler, relativamente à energia  $m_0 c^2$ , dos dois fótons gama.

A Fig. 3.6 representa uma interpretação geométrica do fenómeno da aniquilação observada a partir do referencial do laboratório, onde:

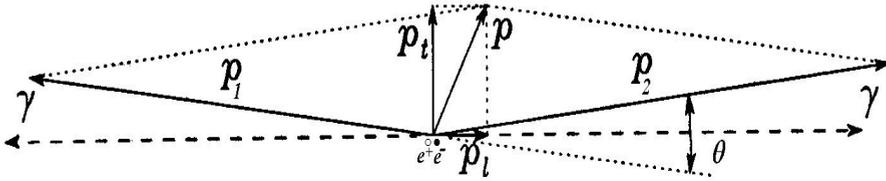


Fig. 3.6 - Diagrama vectorial da conservação da quantidade de movimento na aniquilação do par positrão – electrão.

$\vec{p}$  representa a quantidade de movimento do par positrão – electrão no momento da aniquilação.

$\vec{p}_1$  e  $\vec{p}_2$  representam as quantidades de movimento de fótons de aniquilação.

$\vec{p}_t$  e  $\vec{p}_l$  representam as componentes transversal e longitudinal de  $\vec{p}$  relativamente à direcção tomada como referência.

A conservação da energia e quantidade de movimento impõem que:

$$p_1 c + p_2 c = 2 m_0 c^2 \quad (3.25)$$

e,

$$\vec{p}_1 + \vec{p}_2 = \vec{p}, \quad (3.26)$$

sendo  $m_0$  a massa em repouso do electrão e do positrão.

O desvio angular  $\theta$  da colinearidade depende da grandeza de  $\vec{p}_t$ , enquanto a grandeza de  $\vec{p}_l$  determina o desvio em energia (alargamento de Doppler) dos fótons.

Como a energia cinética do par que se aniquila é de alguns eV, um cálculo simples mostra que, no referencial do laboratório, o desvio da colinearidade é:

$$\theta \cong \frac{p_t}{m_0 c} \quad (3.27)$$

e que o desvio de Doppler, relativamente à energia  $m_0 c^2$ , é dado por:

$$\Delta E \cong \frac{c p_l}{2}. \quad (3.28)$$

A quantidade de movimento do positrão termalizado é praticamente nula quando comparada com a dos electrões num meio material e, desta forma, a quantidade de movimento do par, e assim  $\vec{p}_i$  e  $\vec{p}_l$ , são, na realidade, muito aproximadamente as componentes transversal e longitudinal da quantidade de movimento do electrão relativamente à direcção de emissão da radiação de aniquilação. Desta forma, os sistemas experimentais baseados na medida do desvio angular unidimensional (referido anteriormente por 1D-ACAR) ou do alargamento de Doppler da energia,  $\Delta E$ , fornecem informação sobre a distribuição da quantidade de movimento dos electrões envolvidos na aniquilação.

Um valor típico para a quantidade de movimento de electrões em metais baseado no modelo de electrões livres é  $1,5 \times 10^{-24} \text{ kg m s}^{-1}$ , ao qual corresponde um desvio em energia de 1,4 keV. Este valor é, no geral, superior ao valor da resolução que se obtém com detectores de germânio de elevada pureza (HPGe) e, portanto, é possível obter informação da distribuição da quantidade de movimento electrónica de um material pela medida do alargamento de Doppler da radiação de aniquilação. O correspondente desvio angular máximo  $\theta$  é 5,6 mrad, igualmente muito superior à resolução de sistemas correntes em que é observada a correlação angular.

Na Fig. 3.7 representam-se, esquematicamente, um sistema clássico de correlações angulares (Fig. 3.7a) e um espectrómetro de Doppler típico (Fig. 3.7b). No sistema de correlações angulares regista-se a taxa de contagens  $N(\theta)$ , como expressa pela Eq. 3.18 a qual contém a densidade de quantidade de movimento electrónico, das coincidências de fotões de 511 keV em função do ângulo  $\theta$ . A obtenção de boas resoluções (0,1 – 0,5 mrad) com estes sistemas experimentais obriga à utilização de estreitos colimadores e que os detectores sejam colocados a distâncias consideráveis da amostra. Consequentemente as taxas de contagens são muito baixas o que torna os tempos de aquisição extraordinariamente longos. Os mais recentes sistemas de correlações angulares fazem uso de detectores de radiação gama sensíveis à posição os quais permitem obter boa resolução angular, inclusive, a duas dimensões (2D-ACAR) [30]. Neste caso, obtém-se a projecção bidimensional da distribuição da quantidade de movimento electrónico como expressa na Eq. 3.17. A baixíssima taxa de contagens destes sistemas de detecção é compensada por técnicas de coincidências múltiplas com utilização de sistemas de detectores múltiplos, ou detectores de grandes dimensões (área) sensíveis à posição (câmaras Anger e contadores proporcionais multi-fio).

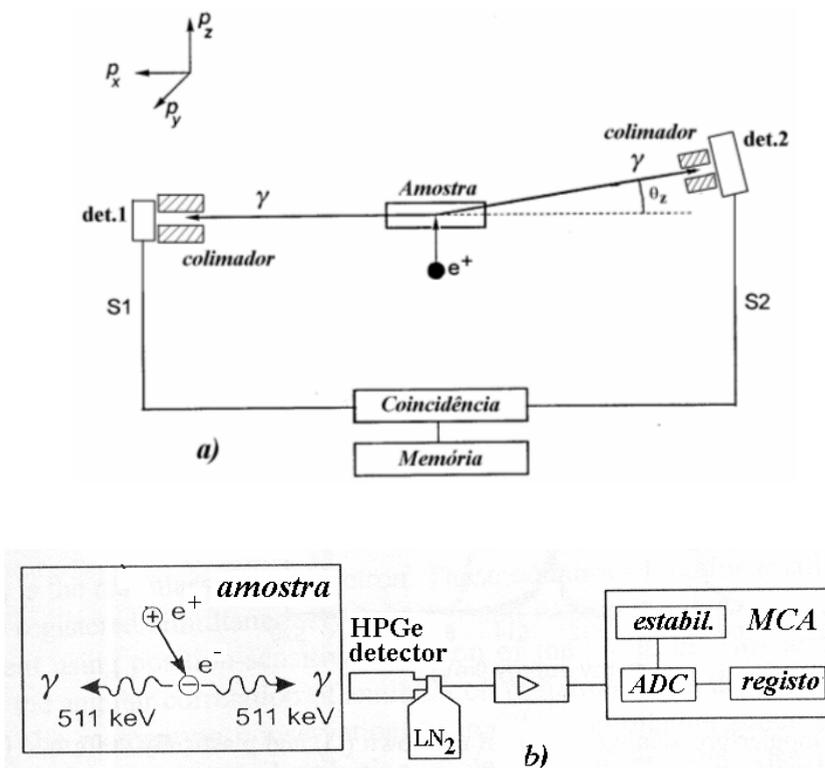


Fig. 3.7 - Configuração experimental para medidas de a) 1D-ACAR, b) alargamento de Doppler.

Como foi referido anteriormente, pela medida do alargamento de Doppler do espectro de energia da radiação de aniquilação pode obter-se informação equivalente à obtida pelo sistema 1D-ACAR. Efectivamente, atendendo às Eqs. 3.27 e 3.28 e a que os valores expectáveis das componentes transversal e longitudinal da quantidade de movimento devem ser iguais, pode escrever-se:

$$\theta \cong \frac{2}{m_0 c^2} \Delta E . \quad (3.29)$$

Os sistemas de alargamento de Doppler apresentam uma resolução angular equivalente que é inferior à dos sistemas de correlações angulares, mas são muitas vezes solução alternativa devido à sua extrema simplicidade e elevada eficiência. Experimentalmente, o sistema de alargamento de Doppler faz uso de um detector de radiação gama de germânio de elevada pureza (HPGe) para observação do espectro de energia da radiação de aniquilação.

Num espectro de alargamento de Doppler está contida, como já foi referido, informação sobre as contribuições de cada uma das quantidades de movimento electrónico envolvidas na aniquilação do positrão. Essa informação pode, em princípio, ser obtida do espectro desde que se conheça a função de resolução do sistema para a energia medida. Apesar de existirem diferentes técnicas de desconvolução, especialmente, adaptadas para análise dos espectros de Doppler, por exemplo nas referências [31-34], há alguma relutância na sua aplicação, o que se deve fundamentalmente a duas razões: (1) a resolução do sistema é intrinsecamente fraca e a identificação de diferentes componentes só é possível em casos muito simples (quando se pretende determinar com maior precisão a distribuição da quantidade de movimento electrónico é normalmente utilizada outra técnica, ACAR, com resolução uma ordem de grandeza melhor); e (2), na maioria das experiências interessa somente investigar a presença e evolução de defeitos, podendo isso ser conseguido usando métodos de análise mais simples.

Como alternativa ao método de desconvolução são, no geral, definidos parâmetros de forma do pico de 511 keV da radiação de aniquilação que apresentem boa sensibilidade às variações de perfil dos espectros de Doppler. Estes parâmetros são integrais das contagens obtidas em determinadas regiões do espectro, normalizadas à área total do pico de 511 keV, e calculados depois da subtracção das contagens de fundo.

Os parâmetros de forma vulgarmente utilizados, e em termos dos quais são expressos os resultados de medidas de alargamento de Doppler são designados por parâmetro  $S$  (abreviatura de “sharp”), como introduzido por MacKenzie [32], e parâmetro  $W$  (abreviatura de “wing”). O parâmetro  $S$  é definido pela razão entre a área da parte central do pico,  $A_s$ , e a área total do pico de 511 keV,  $A_0$ , depois da subtracção de fundo,

$$S = \frac{A_s}{A_0}, \quad A_s = \int_{E_0 - E_s}^{E_0 + E_s} N(E) dE. \quad (3.30)$$

O parâmetro  $W$  corresponde à soma dos integrais das contagens em duas regiões de energia afastadas da parte central, mas simetricamente colocadas relativamente ao centróide, dividida também pela área total do pico de 511 keV,

$$S = \frac{A_w}{A_0}, \quad A_w = \int_{E_1}^{E_1'} N(E) dE + \int_{E_2}^{E_2'} N(E) dE. \quad (3.31)$$

Na Fig. 3.8 representam-se as regiões de integração usadas na definição de cada um dos parâmetros. Os limites do intervalo de energia são escolhidos simetricamente em torno de  $E_0 = 511$  keV para o cálculo do parâmetro  $S$ ,  $E_0 \pm E_s$ . Os limites de energia  $E_1$ ,  $E_1'$ ,  $E_2$  e  $E_2'$  para o cálculo de  $W$  devem ser definidos de tal maneira que não existam efeitos correlacionados com o parâmetro  $S$  e que  $E_0 = (E_1' + E_2)/2 = (E_1 + E_2')/2$ . A escolha destes limites deve ser feita de

forma a obter a maior sensibilidade às variações dos parâmetros com alterações da distribuição da quantidade de movimento dos electrões envolvidos na aniquilação e associados aos defeitos. Todavia, convém aqui referir que são as aniquilações do positrão com electrões de baixa quantidade de movimento, electrões de valência, que contribuem maioritariamente para o valor do parâmetro  $S$ . Por outro lado, são as aniquilações do positrão com electrões de elevada quantidade de movimento, electrões do core, as que contribuem, predominantemente, para o valor de  $W$ . Por esta razão, estes parâmetros são também, vulgarmente, designados por parâmetro de valência,  $I_v$ , e parâmetro de core,  $I_c$ , respectivamente. Dado o tipo de aniquilações que contribuem para os valores dos parâmetros de forma, pode-se concluir que o parâmetro  $W$  é mais sensível ao ambiente químico vizinho do local da aniquilação, sendo ambos os parâmetros sensíveis à concentração e tipo de defeito presentes no material. Esta sensibilidade ao ambiente químico do local da aniquilação revela-se como uma vantagem das técnicas de medição da distribuição da quantidade de movimento electrónica (Doppler e ACAR) comparativamente à técnica da medição de tempos de vida do positrão, uma vez que a informação obtida pela distribuição da quantidade de movimento electrónica é mais influenciada por esse ambiente químico do que a densidade electrónica (observável da técnica de tempos de vida).

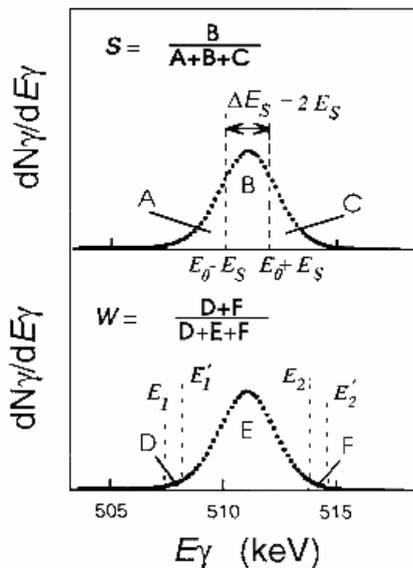


Fig. 3.8 – Regiões de definição dos parâmetros de forma  $S$  e  $W$ . As janelas de energia estão colocadas simetricamente ao valor  $E_0 = 511$  keV

Os valores absolutos dos parâmetros de forma não contêm, per si, significado físico claro, uma vez que eles dependem das posições dos limites de integração

( $E_0 \pm E_s$ ,  $E_1$ ,  $E_1'$ ,  $E_2$  e  $E_2'$ , os quais não se encontram normalizados) e, principalmente, da função de resolução do sistema experimental. Apenas as variações dos parâmetros (por exemplo ao longo de um processo de tratamento da amostra) são relevantes e indicativas de alterações da distribuição de quantidade de movimento electrónico.

### 3.4 Perspectivas de aplicação médica das técnicas de aniquilação do positrão

As técnicas de aniquilação do positrão tem tido nas últimas décadas grande sucesso na identificação e caracterização de defeitos em metais e semicondutores, bem como na área da química, em particular, na caracterização de novos materiais com aplicação na indústria como é o caso, por exemplo, dos polímeros. Tal facto está associado, naturalmente, com a elevada sensibilidade e selectividade do positrão a defeito do tipo volume aberto desde uma escala atómica (angstrom) até à escala das microcavidades (alguns nanómetro), como ficou visto nas páginas anteriores. Como selectividade entende-se também a possibilidade de distinguir diferentes ambientes químicos dos locais onde acontecem as aniquilações. Desta forma, a questão que se pode colocar agora é saber se estas extraordinárias possibilidades podem ser usadas na ajuda do diagnóstico médico?

Só muito recentemente começaram a ser utilizadas as técnicas de aniquilação do positrão a sistemas biológicos. Apesar da informação disponível ser ainda limitada, esta aponta claramente no sentido da aplicação destas técnicas estes sistemas. Parâmetros de forma,  $S$  e  $W$ , da radiação de aniquilação observados em tecidos (pele de rato no exemplo em causa) sujeitos a sucessivas irradiações com luz ultravioleta [36] apresentam uma nítida dependência da dose de irradiação. Por outro lado, em certos tipo de tumores cancerígenos existe um claro défice de teor em oxigénio, e tal alteração química tem consequência nas características da radiação de aniquilação assim com na taxa de pick-off do Positronio e consequentemente na fracção de  $3\gamma / 2\gamma$  observada. São factores como estes que podem no futuro vir a ser utilizados para ajuda no diagnóstico médico se toda a informação transportada pela radiação de aniquilação for utilizada. Para tal acontecer, alterações e optimizações terão de acontecer nos actuais sistemas.

Vejamos agora quais das técnicas de aniquilação de positrões mais utilizadas poderão porventura vir a ser usadas:

- Medida de tempo de vida do positrão: para esta técnica seria necessário utilizar isótopos que emitissem um fotão  $\gamma$  indicando o nascimento do positrão. Por outro lado, seria necessário o uso de detectores bastante rápidos (resolução temporal típica 250 ps) e os tempos de aquisição seriam extraordinariamente longos. Tal aplicação tornaria o sistema PET bastante exótico, mas em verdade não é de todo realizável.

- Medidas de alargamento de Doppler da radiação de aniquilação: para esta técnica é necessário a utilização de detector que apresentem elevada resolução em energia, tipicamente uma FWHM inferior 2 keV para o pico de 511 keV.

Actualmente, tais resoluções em energia são obtidas com detectores de semiconductor de HP Ge (precisa de ser arrefecido à temperatura do azoto líquido) e de CdTeZn (opera à temperatura ambiente). Com esta técnica consegue-se informação simultânea quer do ambiente químico do local de aniquilação, assim como da fracção  $3\gamma / 2\gamma$ .

Como será analisado em detalhe no capítulo 6 deste livro, para a reconstrução de imagens de tecidos e órgãos em PET apenas é verificada a coincidência temporal dos dois gamas, com energia aproximadamente 511 keV, emitidos na aniquilação, não sendo recolhida qualquer outra informação transportada pela radiação. Em geral, nos sistemas convencionais de PET, os detectores de radiação gama baseiam-se no acoplamento de cintiladores BGO a fotomultiplicadores. Com esta configuração consegue-se excelente eficiência de detecção da radiação acompanhada de boa resolução espacial. No entanto, a resolução em energia destes detectores é fraca, tipicamente o pico de 511 keV apresenta uma FWHM de 12% e como tal insuficiente para permitir obter um mais completo aproveitamento dos resultados da técnica de alargamento de Doppler da radiação de aniquilação.

Com o desenvolvimento dos sistemas de PET e em particular com a inclusão de detectores com melhor resolução em energia será possível contribuir para a caracterização do ambiente químico do local de aniquilação e da fracção  $3\gamma / 2\gamma$  podendo melhorar significativamente as possibilidades de diagnóstico clínico fornecido pelo PET.

## REFERÊNCIAS

- [1] P.A.M. Dirac: *Proc. Cambridge Philos. Soc.* 26:361, 1930.
- [2] C.D. Anderson: *Science* 76:238, 1932.
- [3] S. DeBenedetti, C.E. Cowan, W.R. Konneker: *Phys. Rev.* 76:440, 1949.
- [4] I.K. MacKenzie, T.L. Khoo, A.D. MacDonald, B.T.A. McKee: *Phys. Rev. Lett.* 19:946, 1967.
- [5] W. Brandt, H.F. Waung, P.W. Levy: *Proc. Int. Symp. Color Centers in Alkali Halides Rome*, 48, 1968.
- [6] I.Y. Dekhtyar, V.S. Mikhalekov, S.G. Sakharova: *Fiz. Tverd. Tela* 11:3322, 1969.
- [7] J.C. Palathingal, P. Asoka-Kumar, K.G. Lynn, Y. Posada, X.Y. Wu: *Phys. Rev. Lett.* 67:3491, 1991.
- [8] R.N. West: *Adv. Phys.*, 22,3:263, 1973.
- [9] C.I. Westbrook, D.W. Gidley, R.S. Conti, A. Rich: *Phys. Rev. A*, 40 5498, 1973.
- [10] J. Green, J. Lee: in *Positronium Chemistry*, Academic, N.Y., 1964.
- [11] V.I. Goldanskii: *At. Energy Rev.*, 6:3, 1986.
- [12] Z. Zhang, Y. Ito: *J. Chem. Phys.*, 93:1021, 1990.
- [13] O.E. Mogensen: *J. Chem. Phys.*, 60:998, 1974.
- [14] S.V. Stepabov and V.M. Byakov. In: Jean, Y.C., Mallon, P.E., Schrader, D.M. (Eds.), *Principles and Applications of Positron and Positronium Chemistry*. World Scientific Publ., Singapore, pp. 117-149, 2003.
- [15] S.V. Stepabov, V.M. Byakov, Y. Kobayashi: *Phys. Rev. B* 72 054205, 2005.
- [16] R.M. Nieminen, J. Oliva: *Phys. Rev. B* 22:2226, 1980.
- [17] K.O. Jensen, A.B. Walker; *J. Phys. Condens. Matter* 2:9757, 1990.
- [18] H.H. Jorch, K.G. Lynn, T. McMullen: *Phys. Rev. B* 33:93, 1984.
- [19] H.G. Paretzke, *Kinetics of Nonhomogeneous Processes*, G.R. Freeman, Ed., John Wiley & Sons, New York p.89-170, 1987.
- [20] *Handbook of Radiation Chemistry*, T. Tabata, Y. Ito, S. Tagawa, Eds. CRC Press, Boca Raton, New York, 1991.
- [21] M. Charlton and J.W. Humberston, *Positron Physics*, Cambridge University Press, Cambridge, 2001.
- [22] M. Kimura, O. Sueoka, A. Hamada, Y. Itikawa, *Adv. Chem. Phys.* 111:537, 2000.
- [23] S. Valkealahti, R.M. Nieminen: *Appl. Phys. A* 35:2226, 1984.

- [24] A.F. Mahkov: *Sov. Phys. Sol. State* 2:1934, 1961.
- [25] A. Vehanen, K. Saarinen, P. Hautojärvi, H. Huomo: *Phys. Rev.* B35:163, 1987.
- [26] B. Bergensen, E. Pajanne, P. Kubica, M.J. Stott, C.H. Hodges: *Solid State Comm.* 15:1377, 1974.
- [27] M.J. Puska, R.M. Nieminen: *Rev. Mod. Phys.* 66:841, 1994.
- [28] E. Boronski, R.M. Nieminen: *Phys. Rev.* B34:3820, 1986.
- [29] M.J. Puska, S. Mäkinen, M. Manninen, R.M. Nieminen: *Phys. Rev.* B39:7666, 1989.
- [30] S. Tanigawa, K. Watanabe, T. Kurihara, R. Suzuki: in *Positron Spectroscopy of Solids*. A. Dupasquier, A.P. Mills J. (eds.) IOS Press, Amsterdam, 1995.
- [31] V.I. Goldanskii, K. Petersen, V.P. Sharantarovich. A.V. Shishkin: *Appl. Phys.* 16:413, 1978.
- [32] K. Shizuma: *Nucl. Inst. Meth.* 173:395, 1980.
- [33] P. Verkerk: *Comp. Phys. Comm.* 25:325, 1982.
- [34] W.H. Press, B.P. Flannery, S.A. Teukolsky, W.T. Vetterling: in *Numerical Recipes, the Art of Scientific Computing*, Cambridge University Press, Cambridge, 1986.
- [35] I.K. MacKenzie, J.A. Eady, R.R. Gingerich: *Phys. Lett. A* 33:279, 1970.
- [36] Y.C. Jean, H. Chen, G. Liu, J.E. Garcia: *Rad. Phys. Chem.* 76:70, 2007.

(Página deixada propositadamente em branco)

## CAPÍTULO 4

### RADIOFÁRMACOS: DESENVOLVIMENTO E PRINCIPAIS APLICAÇÕES

#### 4.1 Introdução

Na base das técnicas de Medicina Nuclear está a capacidade de produzir moléculas que são capazes de agir como marcadores selectivos de processos biofísicos, bioquímicos ou farmacológicos que se pretende estudar. Ao longo das últimas décadas milhares de moléculas foram marcadas com nuclídeos emissores para mais de uma centena de processos diferentes no corpo humano. A capacidade ímpar destas moléculas para descrever vias metabólicas e percursos moleculares *in vivo* levou ao aparecimento de uma nova área científica: a imagiologia molecular. Neste capítulo iremos descrever as principais questões relacionadas com a utilização de radiofármacos em estudos de imagiologia molecular e indicar algumas das suas principais aplicações clínicas e de investigação.



Fig. 4.1 - Principais etapas de um estudo de Imagiologia Molecular

Um estudo de imagiologia molecular com radiofármacos tem normalmente o seu início numa pergunta clínica ou de investigação (Fig. 4.1), frequentemente colocada sob a forma de um modelo (paradigma), que é depois confrontado com os resultados experimentais (modelo de «prova do modo de acção»). Para responder a essa pergunta é necessário seleccionar um alvo molecular, ou seja, um processo fisiológico que se encontra alterado pela patologia que se pretende estudar. Para esse alvo molecular é seleccionada uma molécula traçadora que pelas suas características físico-químicas nos permite mapear o processo em causa. A molécula é então marcada com um nuclídeo emissor que permite a realização dos estudos *in vivo* que conduzem, se bem sucedidos, à produção de uma imagem final ou de um resultado paramétrico que permita esclarecer a questão inicialmente colocada.

#### 4.2 Selecção do Alvo molecular

A quantificação de um parâmetro de interesse relativo a um determinado processo impõe algumas condições no que diz respeito ao alvo molecular escolhido. Em primeiro lugar é necessário que exista uma concentração suficientemente elevada de moléculas-alvo (receptores, transportadores, enzimas) na área de interesse, por forma a permitir que, com uma ocupação mínima que não interfira com o processo em estudo, se obtenha um sinal *in vivo* suficientemente potente para permitir a quantificação.

Esta potência do sinal é normalmente representada pelo parâmetro cinético Potencial de Ligação (PL) definido como:

$$PL = \frac{\beta_{\max}}{K_d} . \quad (4.1)$$

Em que  $\beta_{\max}$  é a densidade de alvos moleculares na zona de interesse e  $K_d$  a constante cinética de dissociação da molécula traçadora utilizada [1].

Em segundo lugar, é necessário que a estrutura que se pretende visualizar seja anatomicamente separável, tendo em conta a resolução espacial da câmara ou tomógrafo utilizado. Isto pode ser um problema para certas estruturas cerebrais ou pequenas metástases em Oncologia. No entanto, é importante notar que por vezes, caso haja contraste suficiente, é possível observar estruturas com dimensões inferiores à resolução espacial da câmara utilizada apesar de, nesse caso, ser impossível uma quantificação do sinal devido à degradação causada pelo chamado efeito de volume parcial (cf. Capítulo 6).

Na maioria dos estudos será também requerido o estado estacionário, no que respeita à ocupação dos locais activos por moléculas endógenas, por forma a evitar a interferência das mesmas sobre a afinidade do radiofármaco pelo seu local activo. No entanto, em alguns casos, esta capacidade de uma molécula endógena para deslocar moléculas do radiofármaco do seu local activo, pode ser explorada no sentido de medir, indirectamente, um efeito fisiológico que promova a sua

variação por estimulação farmacológica, neuro-farmacológica ou mesmo psicológica [2].

Na tabela 4.1 são apresentados alguns radiofármacos desenvolvidos para as três principais áreas da imagiologia molecular actual: Oncologia, Cardiologia e Neurologia com a indicação do processo fisiológico ou alvo molecular a que se destinam.

Tabela 4.1 - Exemplos de alguns radiofármacos utilizados em estudos de imagem molecular e respectiva aplicação.

Radiofármaco	Processo fisiológico/alvo molecular	Ref.
H <sub>2</sub> <sup>15</sup> O	Caudal sanguíneo (neurologia)	[3]
C <sup>15</sup> O	Volume sanguíneo	[4]
[ <sup>18</sup> F]fluoromisonidazol (FMISO)	Hipóxia celular	[5]
[ <sup>18</sup> F]anexina V	Apoptose	[6]
2-[ <sup>18</sup> F]fluoro-2-desoxi-D-glicose (FDG)	Metabolismo oxidativo	[7]
3-desoxi-3'-[ <sup>18</sup> F]fluorotimidina (FLT)	Proliferação celular	[8]
[ <sup>11</sup> C]colina	Proliferação celular	[9]
[2'-desoxi-2'-[ <sup>18</sup> F]fluor-β-D-arabinofuranosiluracil (FIAU)	Expressão génica	[10]
[ <sup>15</sup> N]NH <sub>3</sub>	Caudal sanguíneo (cardiologia)	[11]
[ <sup>11</sup> C]acetato	Metabolismo oxidativo (cardiologia)	[12]
[ <sup>11</sup> C]palmitato	Metabolismo dos ácidos gordos (cardiologia)	[13]
ácido 14-[ <sup>18</sup> F]fluoro-6-tia-heptadecanóico (FTHA)	Metabolismo dos ácidos gordos (cardiologia)	[14]
6-[ <sup>18</sup> F]fluoro-L-DOPA (FDOPA)	Biossíntese da dopamina	[15]
[ <sup>11</sup> C]metil-metionina (MET)	Proliferação celular (síntese proteica)	[16]
O-(2-[ <sup>18</sup> F]fluoroetil)tirosina (FET)	Proliferação celular (síntese proteica)	[17]
L-[3- <sup>18</sup> F]-α-metil-tirosina (FMT)	Proliferação celular (síntese proteica)	[18]
[ <sup>11</sup> C]WAY1000635	Receptor serotoninérgico 5-HT <sub>1A</sub>	[19]
[ <sup>11</sup> C-metil]SCH 23390	Receptor dopaminérgico D <sub>1</sub>	[20]
[ <sup>11</sup> C]Raclopride (RAC)	Receptor dopaminérgico D <sub>2</sub>	[21]

#### 4.3 Molécula traçadora

A principal característica que se pretende de um radiofármaco é, naturalmente, que atinja o compartimento de interesse. Para tal são necessárias duas condições essenciais: a sua disponibilidade a partir do plasma sanguíneo e a sua distribuição através das necessárias barreiras biológicas para atingir o compartimento final. A

maioria dos fármacos, como é sabido, é transportada no sangue ligada a fracções plasmáticas, proteicas ou lipídicas. A extensão dessa ligação, bem como a própria cinética, rápida ou lenta, dos processos de ligação/libertação determinam a disponibilidade do radiofármaco para a sua entrada nos tecidos. Por seu turno, a entrada dos radiofármacos nos tecidos depende da existência de um mecanismo de transporte, ou de características físico-químicas dos radiofármacos adequadas para a sua difusão passiva. Por exemplo, no sistema nervoso central, a principal barreira física é a constituída pelas junções apertadas do epitélio capilar (barreira hematocefálica) para a qual é possível definir um coeficiente de partição obtido a partir do produto da permeabilidade pela superfície capilar (o chamado produto PS), sendo a permeabilidade um valor característico de cada fármaco facilmente relacionável por estudos de estrutura-função com propriedades físico-químicas tais como a lipofilia, a carga e o tamanho das moléculas. [22]

A maximização do sinal obtido *in vivo* e, conseqüentemente, a viabilidade de um radiofármaco para a visualização de um determinado processo molecular (Fig. 4.2), depende do balanço entre as interações intermoleculares estabelecidas pelo radiofármaco com o seu local activo (correspondentes ao sinal específico) e as interações estabelecidas com outros alvos moleculares (componentes não específicas)

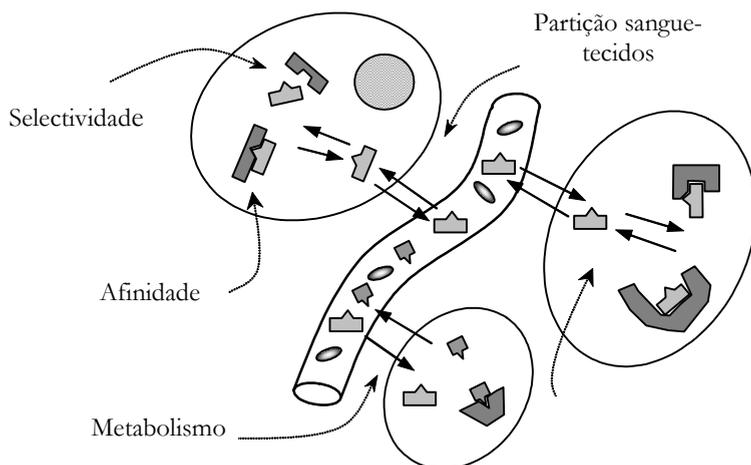


Fig. 4.2 - Diagrama geral dos principais processos fisiológicos envolvidos num estudo de imagiologia molecular do sistema nervoso central

Um estudo de imagiologia molecular com radiofármacos corresponde, assim, à quantificação de um parâmetro relativo a uma interacção de interesse (sinal específico), contra um fundo de outras interacções possíveis (sinal não-específico). Podemos assim escrever, assumindo uma cinética de primeira ordem para estes

processos, que a concentração tecidual  $C_t$  é uma função do decurso temporal da actividade, na fracção do plasma sanguíneo que perfunde estes tecidos,  $C_p$ :

$$C_t(t) = \sum_{i=1}^n \alpha_i \int_0^t C_p(\tau) e^{-\beta_i(t-\tau)} d\tau. \quad (4.2)$$

Nesta expressão, componentes com elevado valor de  $\alpha_i$  correspondem a contribuições importantes para o sinal observado enquanto que valores de  $\beta_i$  para o sinal específico diferentes dos valores de  $\beta_i$  das componentes não específicas tornam o sinal específico temporalmente separável. No caso mais comum, o valor de  $\beta$  do processo específico é muito mais baixo do que todos os outros ( $\beta \rightarrow 0$ ). Neste caso, o protocolo experimental deve prever tempo suficiente para que a actividade proveniente dos outros processos diminua, antes da aquisição da imagem. Este é, por exemplo, o caso dos estudos com a desoxiglicose (cf. 4.7.2.1), nos quais o processo específico é tendencialmente irreversível (fosforilação pela hexoquinase) e a definição de um tempo de espera adequado após a injeção permite obter uma relação sinal-ruído elevada e a quantificação do processo em causa (metabolismo oxidativo).

A existência de metabolismo dos radiofármacos pode constituir outro obstáculo importante a uma adequada quantificação da componente específica do sinal. Com efeito, a formação durante o estudo de metabolitos que, mantendo a radiomarcagem, atravessem as relevantes barreiras biológicas e apresentem afinidade por alvos moleculares na região de interesse, pode inviabilizar a quantificação da ligação específica do radiofármaco ao seu local específico. A escolha de radiofármacos resistentes ao metabolismo tem sido, efectivamente, uma das maiores preocupações do processo de desenvolvimento de radiofármacos, nomeadamente no caso de moléculas que entram em numerosas vias metabólicas (por ex., hidratos de carbono ou aminoácidos).

#### 4.4 Seleção do radionuclídeo

O sucesso de um radiofármaco para a imagiologia *in vivo*, requer que a radiomarcagem interfira o mínimo possível com as características físico-químicas da molécula. Tal requer idealmente uma substituição isotópica ou, na sua impossibilidade, a substituição por um átomo ou grupo químico que perturbe apenas minimamente as características globais (afectando a partição / acesso a compartimento) ou locais (afectando a afinidade / selectividade) da molécula radiomarcada.

No caso da Tomografia por Emissão de Positrões (PET) a existência de isótopos radioactivos do carbono ( $^{10}\text{C}$ ,  $t_{1/2}=19\text{s}$ , ou  $^{11}\text{C}$ ,  $t_{1/2}=20,4\text{min.}$ ), do azoto ( $^{13}\text{N}$ ,  $t_{1/2}=9,97\text{ min.}$ ) ou do oxigénio ( $^{15}\text{O}$ ,  $t_{1/2}=122\text{s}$ ), átomos abundantes nas estruturas orgânicas, permite a radiomarcagem de virtualmente qualquer molécula orgânica. No entanto, com a excepção do carbono-11, os períodos de semi-desintegração curtos limitam significativamente a complexidade dos processos de

radiossíntese possíveis, bem como a gama cinética de processos susceptíveis de serem estudados em tempo útil. Por seu turno, os emissores de positrões dos halogéneos apresentam semi-desintegração ( $^{18}\text{F}$ ,  $t_{1/2}=109,8$  min.,  $^{76}\text{Br}$ ,  $t_{1/2}=16$  h ou  $^{124}\text{I}$ ,  $t_{1/2}=4,2$  d) mais adequados a um processo de radiossíntese complexo ou a componentes cinéticas que exijam estudos mais prolongados, mas a sua utilização pressupõe a existência de um destes átomos na molécula original ou uma substituição que cause a mínima interferência. Infelizmente, a substituição por halogéneos causa frequentemente alterações significativas nas propriedades físico-químicas das moléculas tanto localmente (alterações electrónicas e 3D) como globalmente (aumento na lipofilia). Uma notável excepção, o flúor-18, tem sido empregue com grande sucesso na substituição do hidrogénio, devido ao seu raio de Van der Waals idêntico e por vezes até de grupos hidroxilo com os quais partilha um configuração electrónica semelhante.

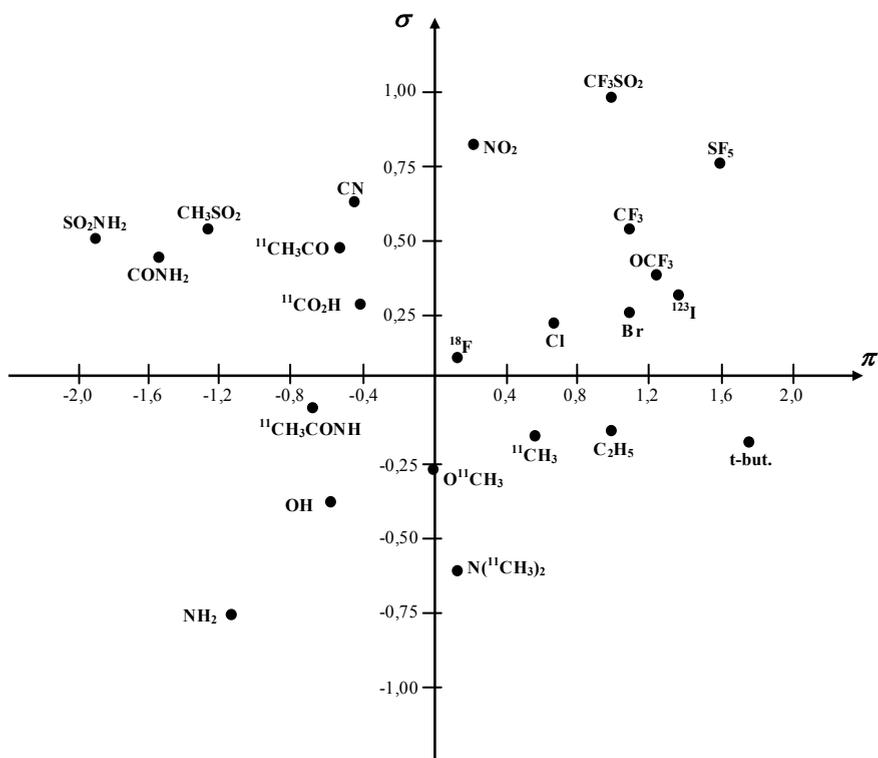


Fig. 4.3 - Diagrama de Craig para as duas principais variáveis clássicas,  $\sigma$  e  $\pi$ . Pontos próximos no gráfico representam grupos químicos com perfil físico-químico semelhante. Por definição, H é a origem

O sucesso da utilização do flúor na substituição do átomo de hidrogénio é, no entanto, largamente superior à substituição do grupo hidroxilo. A razão para isto tem a ver com as alterações induzidas pela sua substituição. As alterações introduzidas por uma mudança num determinado grupo químico numa molécula são normalmente avaliadas num gráfico semelhante ao da Fig. 4.3 em que uma série de grupos químicos são representados em relação aos seus valores de lipofilia (aqui representada pelo coeficiente  $\sigma$ ) e de polaridade ( $\pi$ ) que induzem numa molécula quando substituem o hidrogénio. Este diagrama, denominado diagrama de Craig, permite imediatamente identificar qual o grupo químico que melhor substitui uma determinada posição da molécula por forma a minimizar o efeito da substituição sobre a actividade biológica da estrutura final.

Como se pode observar na Fig. 4.3 o flúor é o elemento mais próximo da origem o que o torna um excelente substituinte do hidrogénio (já que, por definição,  $\sigma(\text{H}) = \pi(\text{H}) = 0$ ), facto que está na base do desenvolvimento de inúmeros radiofármacos tais como, por exemplo, a fluorodesoxiglicose. Esta é também mais uma considerável vantagem da imagiologia molecular com a PET já que uma possível substituição por um emissor  $\gamma$ , tal como por exemplo o  $^{123}\text{I}$  acarretaria, certamente, consideráveis modificações às características físico-químicas da molécula.

Tabela 4.2 - Nuclídeos emissores de positrões com indicação do período e um exemplo de reacção de produção.

Nucl.	$t_{1/2}$	% $\beta^+$	Reacção	Nucl.	$t_{1/2}$	% $\beta^+$	Reacção
$^{10}\text{C}$	19 s		$^{10}\text{B}(\text{p},\text{n})^{10}\text{C}$	$^{68}\text{Ga}$	1,13 h	90	(Gerador)
$^{11}\text{C}$	20,4 m	99,8	$^{14}\text{N}(\text{p},\alpha)^{11}\text{C}$	$^{68}\text{Ge}$	270,8 d		$^{69}\text{Ga}(\text{p},2\text{n})^{68}\text{Ge}$
$^{13}\text{N}$	9,97 m	100	$^{12}\text{C}(\text{d},\text{n})^{13}\text{N}$	$^{73}\text{Se}$	7,1 h	65	$^{75}\text{As}(\text{p},3\text{n})^{73}\text{Se}$
$^{15}\text{O}$	122,24 s	99,9	$^{14}\text{N}(\text{d},\text{n})^{15}\text{O}$	$^{75}\text{Br}$	1,62 h	75,5	$^{76}\text{Se}(\text{p},2\text{n})^{75}\text{Br}$
$^{18}\text{F}$	109,8 m	97	$^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$	$^{76}\text{Br}$	16 h	57	$^{75}\text{As}(\text{p},\text{He},2\text{n})^{76}\text{Br}$
$^{38}\text{K}$	7,6 m	100	$^{35}\text{Cl}(\alpha,\text{n})^{38}\text{K}$	$^{82}\text{Rb}$	1,26 m	96	(Gerador)
$^{52}\text{Fe}$	8,28 h	57	$^{52}\text{Kr}(\text{p},\text{He},3\text{n})^{52}\text{Fe}$	$^{82}\text{Sr}$	25,6 d	100	$\text{Mo}(\text{p},\text{spall})^{82}\text{Sr}$
$^{55}\text{Co}$	17,5 h	77	$^{56}\text{Fe}(\text{p},2\text{n})^{55}\text{Co}$	$^{86}\text{Y}$	14,74 m	34	$^{88}\text{Sr}(\text{p},3\text{n})^{86}\text{Y}$
$^{62}\text{Cu}$	9,74 m	98	(Gerador)	$^{89}\text{Zr}$	3,27 d	25	$^{89}\text{Y}(\text{p},\text{n})^{89}\text{Zr}$
$^{62}\text{Zn}$	9,22 h	93	$^{63}\text{Cu}(\text{p},2\text{n})^{62}\text{Zn}$	$^{94\text{m}}\text{Tc}$	53 m	72	$^{94}\text{Mo}(\text{p},\text{n})^{94\text{m}}\text{Tc}$
$^{64}\text{Cu}$	12,7 h	18	$^{64}\text{Ni}(\text{p},\text{n})^{64}\text{Cu}$	$^{124}\text{I}$	4,18 d	25	$^{124}\text{Tc}(\text{p},\text{n})^{124}\text{I}$
$^{66}\text{Ga}$	9,5 h	57	$^{67}\text{Zn}(\text{p},2\text{n})^{66}\text{Ga}$				

<sup>¥</sup> d: dias; h: horas; m: minutos; s: segundos

Da mesma forma se pode concluir que uma possível substituição do grupo OH pelo flúor não é muito favorável, sobretudo se este grupo estiver envolvido em alguma das interacções moleculares relevantes para a actividade da molécula já que se apresentam, na Fig. 4.3, em quadrantes opostos ( $+\sigma/+ \pi$  para o F e  $-\sigma/-\pi$

para o grupo OH). O grupo OH é assim muito melhor substituído pelo grupo O-metilo, sendo efectivamente a posição de marcação O-[ $^{11}\text{C}$ ]metilo uma das mais utilizadas para o desenvolvimento de radiofármacos marcados com carbono-11.

A Tabela 4.2 apresenta uma lista com alguns dos principais núclídeos emissores com interesse em PET. Apesar de a esmagadora maioria dos exames PET se centrar nos primeiros 4 elementos e, entre estes, no flúor-18 é de notar a existência de emissores de positrões com uma distribuição bastante alargada na tabela periódica incluindo, por exemplo, isótopos do Tecnécio ou do Iodo que permitiriam, em teoria, replicar em PET a maioria dos exames realizados em Medicina Nuclear Convencional e de núclídeos disponíveis em geradores tais como o gálio-68 e o rubídeo-82.

Outras considerações importantes na escolha de um núclídeo emissor de positrões incluem a percentagem de emissão  $\beta$ , a energia do positrão (que influencia o seu alcance no tecido) e o seu período de semi-desintegração, que deve obviamente ser suficiente para permitir a síntese química e o controlo de qualidade, mas não demasiado longo relativamente ao tempo necessário para a realização do exame por forma a reduzir a dose no doente.

#### 4.5 Posição de marcação

Tal como referido anteriormente, a selecção da posição de marcação tem uma grande importância, sobretudo ao nível do destino do emissor de positrões após metabolismo. Como exemplo, estão indicadas na Fig. 4.4 duas posições de marcação possíveis para a molécula de dihidroxifenilalanina, [1- $^{11}\text{C}$ ]DOPA [23] e [2- $^{11}\text{C}$ ]DOPA [24]. No primeiro caso (marcação no carbono 1) a descarboxilação tecidual do radiotraçador leva à perda da radiomarcação sob a forma de  $^{11}\text{CO}_2$ . No segundo caso (marcação no carbono 2), o mesmo mecanismo metabólico conduz à acumulação da actividade nas vesículas pré-sinápticas sob a forma de [ $^{11}\text{C}$ ]dopamina.

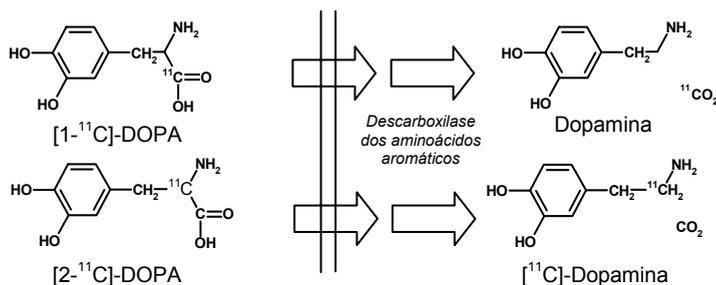


Fig. 4.4 - Destino do emissor de positrões para duas posições possíveis de marcação da levodopa. Note-se a perda do radionuclídeo sob a forma de  $^{11}\text{CO}_2$  no caso da marcação na posição 1 e a sua incorporação na molécula de dopamina no caso da radiomarcação na posição 2.

## 4.6 Radiossíntese

A natureza específica dos radiofármacos impõe algumas condições ao seu processo de síntese bem como ao necessário controlo de qualidade do produto final. Adicionalmente, tendo em conta a sua aplicação em estudos clínicos, o produto final deve também ser estéril, apirogénico e adequadamente formulado para a sua utilização. Também os requisitos clínicos exigem a utilização de uma actividade específica elevada o que implica que todo o processo tem de ser realizado no mais curto espaço de tempo possível. No caso dos nuclídeos com períodos mais curtos como o oxigénio-15 e o azoto-13 ( $t_{1/2} < 10$  min.) a sua química está assim limitada a espécies simples ( $\text{CO}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NH}_3$ ) sem grandes requisitos em termos de controlo de qualidade. No caso de períodos um pouco mais prolongados como o do carbono-11 ( $t_{1/2} = 20,4$  minutos) é já possível a síntese de pequenas moléculas orgânicas como, por exemplo, aminoácidos, hidratos de carbono ou ácidos gordos com um controlo de qualidade mais extenso. Para radionuclídeos de períodos mais longos, como o flúor-18 ( $t_{1/2} = 109,8$  min.), é já permitida uma química complexa que terá necessariamente que incluir um controlo de qualidade bastante detalhado. Neste último caso é também possível a utilização dos radiofármacos em centros que não disponham de ciclotrão o que facilita a sua utilização clínica.

De modo a minimizar o tempo de síntese, o processo é modificado de forma a introduzir o radionuclídeo na etapa mais tardia possível. São assim utilizadas moléculas precursoras, pré-preparadas e validadas do ponto de vista farmacêutico, que são adicionadas ao agente de marcação (espécie química radiomarcada). É também utilizada uma razão estequiométrica largamente exagerada em termos dos reagentes não radiomarcados, de forma a compensar a relativa escassez do agente de marcação e maximizar o rendimento da reacção.

Nos compostos marcados com emissores de positrões, os curtos períodos exigem também que se trabalhe com actividades muito elevadas. Os princípios de radioprotecção, sobretudo tendo em conta a emissão  $\gamma$  altamente energética destes emissores (511 keV), obrigam à utilização de módulos de síntese e de dispensa automatizados, convenientemente localizados em células blindadas com 75 mm de chumbo ou equivalente nas suas paredes. Esta crescente automação dos processos aumenta também a reprodutibilidade, permitindo assim a optimização das condições de síntese e facilitando a produção segundo as normas de Boas Práticas Laboratoriais (BPL) e de Fabrico (BPF).

## 4.7 Principais nuclídeos: reacções e radiofármacos

### 4.7.1 Carbono-11

O carbono-11 é normalmente produzido pela irradiação com prótons de um alvo de azoto através da reacção  $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$ . A existência de quantidades traço de

oxigénio leva à formação de  $^{11}\text{CO}_2$  enquanto que na presença de hidrogénio se obtém  $^{11}\text{CH}_4$ . Após uma etapa de purificação cada um dos gases é propulsionado por intermédio de uma sobrepresão de hélio e retido criogenicamente para posterior radiomarcagem de uma variedade de precursores químicos importantes (Tabela 4.3). Destes assume particular importância o iodeto de metilo ( $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ ), o qual é responsável pela radiomarcagem da esmagadora maioria dos radioligandos que incorporam este radionuclídeo.

Tabela 4.3 - Exemplos de espécies químicas radiomarcadas com carbono-11 como radioligandos per si ou como precursores de outros fármacos.

Reacção	Via	Espécies marcadas			
$^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$	$\rightarrow^{11}\text{CH}_4$	$\rightarrow^{11}\text{CHCl}_3$	$\rightarrow^{11}\text{CH}_2\text{N}_2$		
		$\rightarrow\text{H}^{11}\text{CN}$	$\rightarrow^{11}\text{CH}_3\text{NH}_2$		
			$\rightarrow^{11}\text{CO}(\text{NH}_2)_2$		
		$\rightarrow^{11}\text{CCl}_4$	$\rightarrow^{11}\text{COCl}_2$		
		$\rightarrow^{11}\text{CH}_3\text{OH}$	$\rightarrow^{11}\text{CH}_3\text{I}$	$\rightarrow^{11}\text{CH}_3\text{NO}_2$	
	$\rightarrow^{11}\text{CO}_2$		$\rightarrow\text{H}^{11}\text{CHO}$		
		$\rightarrow\text{R}^{11}\text{CO}_2\text{MgX}$	$\rightarrow\text{R}^{11}\text{CH}_2\text{O}$	$\rightarrow\text{R}^{11}\text{CH}_2\text{I}$	
			$\rightarrow\text{R}^{11}\text{COCl}$		
		$\rightarrow\text{CH}_3^{11}\text{CO}_2\text{Li}$	$\rightarrow(\text{CH}_3)_2^{11}\text{CHI}$		
		$\rightarrow^{11}\text{CO}$			

#### 4.7.2 Flúor-18

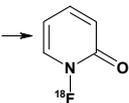
Duas reacções nucleares distintas conduzem às duas principais formas de flúor-18 utilizadas na PET (Tabela 4.4):  $^{18}\text{F}^-$  (ião fluoreto ou flúor nucleófilo) e  $^{18}\text{F}_2$  (flúor molecular ou flúor electrófilo).

O ião fluoreto é normalmente produzido por intermédio da reacção  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$  através da irradiação de água enriquecida com  $^{18}\text{O}$ , sendo o  $^{18}\text{F}^-$  posteriormente aprisionado numa resina de troca aniónica permitindo a reutilização da dispendiosa  $\text{H}_2^{18}\text{O}$ . O ião fluoreto é, como é sabido, pouco reactivo em solução aquosa, sendo assim primeiro levado à secura e depois re-suspendido num solvente aprótico (por exemplo, DMSO ou acetoneitrilo).

Um factor chave para a produção de  $\text{F}^-$  nucleofílico é a escolha do contra-íão. O potássio é normalmente utilizado, mas este é geralmente enclausurado num complexo de poli-éter macrocíclico (Kryptofix 222), o qual tem como função aumentar a distância entre os dois iões diminuindo, assim, a força da sua ligação iónica e, conseqüentemente, disponibilizando o ião fluoreto para as subsequentes reacções de substituição nucleofílica. Este é efectivamente o mecanismo de radiomarcagem com  $^{18}\text{F}^-$  mais utilizado sendo, por exemplo, o método de síntese da [ $^{18}\text{F}$ ]fluorodesoxicigose através da conhecida reacção do  $\text{F}^-$  com a tetra-O-acetil-2-O-triflato-manose [25].

Por seu turno, a produção de flúor molecular é realizada tradicionalmente pela reacção  $^{20}\text{Ne}(d,n)^{18}\text{F}$  bombardeando néon com deuterões num alvo de níquel. O flúor formado fica assim retido nas paredes do alvo, sendo necessário adicionar flúor molecular ao gás o qual, por competição, se vai trocar com o  $^{18}\text{F}_2$  adsorvido ao níquel libertando, deste modo, o produto da reacção nuclear. O flúor-18 assim obtido encontra-se naturalmente diluído com flúor não radiomarcado o que conduz a uma actividade específica para os radiofármacos produzidos, várias ordens de grandeza inferior à obtida com o ião  $^{18}\text{F}^-$  [26]. Tal ocorrência invalida a utilização desta via de síntese para a marcação de radioligandos, sendo no entanto o método utilizado na marcação de alguns radiotraçadores (por exemplo,  $^{18}\text{F}$ ]DOPA) para os quais o factor actividade específica não é tão crítico.

Tabela 4.4 - Exemplos de espécies químicas radiomarcadas com ião  $^{18}\text{F}$ ]fluoreto e  $^{18}\text{F}$ ]flúor molecular, na sua maioria com vista a servirem de precursores para a marcação de moléculas mais complexas.

Reacção	Via	Espécies marcadas
$^{20}\text{Ne}(d,n)^{18}\text{F}$	$\rightarrow ^{18}\text{F}_2$	$\rightarrow \text{CH}_3\text{CO}_2^{18}\text{F}$ $\rightarrow \text{RSO}_2\text{N}^{18}\text{FR}$ $\rightarrow$ 
$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$	$\rightarrow ^{18}\text{F}^-$	$\rightarrow \text{Br}^{18}\text{F}$ $\rightarrow \text{I}^{18}\text{F}$ $\rightarrow \text{Br}(\text{CH}_2)_n^{18}\text{F}$ $\rightarrow \text{I}(\text{CH}_2)_n^{18}\text{F}$ $\rightarrow \text{C}_2\text{H}_4^{18}\text{FCO}_2\text{CH}_3$ $\rightarrow [2\text{-}^{18}\text{F}]\text{ArCHO}$ $\rightarrow [4\text{-}^{18}\text{F}]\text{ArCHO}$

#### 4.7.2.1 Método da desoxiglicose

O método é baseado nas propriedades da 2-desoxi-D-glicose (desoxiglicose, DG), tendo sido inicialmente desenvolvido com o objectivo de determinar a utilização cerebral local de glicose *ex vivo* em animais por auto-radiografia com carbono-14 (2-desoxi-D-[1- $^{14}\text{C}$ ]glicose, [27]. Este método foi posteriormente adaptado, quase sem modificações, à PET tendo sido inicialmente avaliada tanto a desoxiglicose marcada por carbono-11 (2-desoxi-D-[1- $^{11}\text{C}$ ]glicose) [28] como a resultante da substituição não-isotópica de um hidrogénio na posição 2 por flúor-18 (2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-2-desoxi-D-glicose,  $^{18}\text{F}$ ]FDG) [6], sendo esta última opção, como veremos adiante, a que revelou características mais adequadas para a determinação *in vivo*, no homem, do metabolismo energético local. Como independentemente do radionuclídeo utilizado, todas as metodologias assentam nos mesmos princípios bioquímicos e fisiológicos, nas páginas seguintes é

utilizado o termo genérico «desoxiglicose» para designar qualquer uma das suas variantes radiomarcadas (Fig. 4.5).

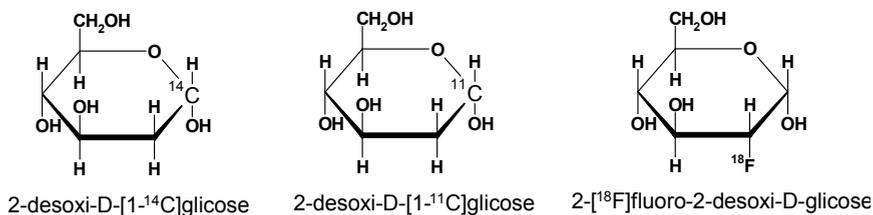


Fig. 4.5 - Fórmulas estruturais de diferentes formas da desoxiglicose marcadas com emissores β: 2-desoxi-D-[1-<sup>14</sup>C]glicose (<sup>14</sup>C]DG) e β+: 2-desoxi-D-[1-<sup>11</sup>C]glicose (<sup>11</sup>C]DG) e 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-desoxi-D-glicose (<sup>18</sup>F]FDG).

Nos tecidos a desoxiglicose partilha também com a glicose do mesmo mecanismo de fosforilação catalisado pela hexoquinase com a consequente formação do respectivo derivado fosforilado, a desoxiglicose-6-fosfato.

A fosforilação da glicose pela hexoquinase representa assim o primeiro passo no metabolismo energético cerebral. O processo glicolítico prossegue então com a isomerização da glicose-6-fosfato a frutose-6-fosfato, uma reacção catalisada pela fosfoglicose isomerase. Esta reacção, facilmente entendida utilizando projecções em cadeia aberta (Fig. 4.6), assenta na formação de um intermediário eno-diol, essencial para a conversão do grupo aldol da glicose no grupo cetol da frutose.

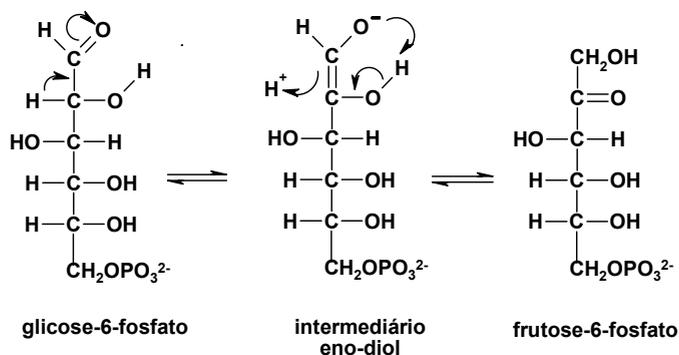


Fig. 4.6 - Representação esquemática do mecanismo da reacção catalisada pela fosfoglicose isomerase convertendo a glicose-6-fosfato em frutose-6-fosfato evidenciando a formação de um intermediário eno-diol fundamental para a formação da cetose final.

No caso da desoxiglicose, a ausência do grupo hidroxilo na posição  $\beta$  torna esta reacção impossível com a consequente acumulação do intermediário metabólico, desoxiglicose-6-fosfato. É de notar, no entanto, que apesar da impossibilidade da reacção química, existem provas de que a desoxiglicose-6-fosfato se liga efectivamente à fosfoglicose isomerase [29], provocando uma inibição competitiva da ligação da glicose, sendo este um dos mecanismos propostos para o efeito tóxico da desoxiglicose quando administrada em doses mais elevadas as quais provocam uma inibição da glicólise e o consequente aparecimento de sintomas semelhantes aos da hipoglicémia. Apesar da simples reversão da reacção de fosforilação da desoxiglicose pela hexoquinase ser, tal como no caso da glicose, altamente desfavorecida em termos energéticos, diversos mecanismos podem entrar em acção no sentido de diminuir esta acumulação de desoxiglicose-6-fosfato.

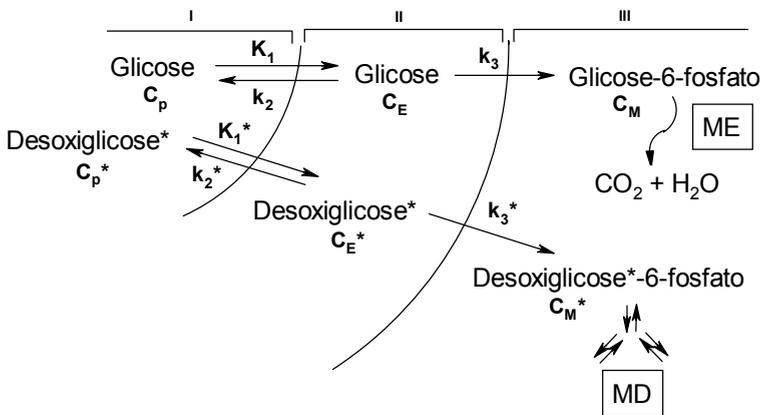


Fig. 4.7 - Modelo de 3 compartimentos para a desoxiglicose marcada como traçador para a determinação do consumo energético cerebral. Compartimento I: lúmen capilar; compartimento II: precursores, compartimento III: produtos metabólicos. Cp, CE, CM, concentrações da glicose respectivamente nos compartimentos I, II, e III. K1-k3, constantes cinéticas da passagem de substâncias entre compartimentos. Símbolos marcados com "\*" correspondem aos valores respectivos para a desoxiglicose marcada. ME, metabolismo energético; MD, metabolitos da desoxiglicose.

#### 4.8 Isótopos utilizados em Medicina Nuclear e suas propriedades

Embora o  $^{99m}\text{Tc}$  seja, hoje em dia, o radioisótopo mais utilizado em Medicina Nuclear, um grande número de radioisótopos têm encontrado aplicação quer em diagnóstico quer em terapia [30][31][32]. Na Tabela 4.5 encontram-se sumariados alguns desses radionuclídeos, as suas características físicas e modos de produção. As características mais importantes de um radioisótopo a ser utilizado em imagem

são: o período e modo de decaimento do radioisótopo, a energia de radiação emitida e o custo e facilidade de obtenção do radionuclídeo. O período de semi-desintegração de um radionuclídeo deve ser suficientemente longo de modo a permitir a produção do radiofármaco e obtenção da imagem, mas não tão longo que torne a sua dosimetria desfavorável para o doente. A energia deve ser adequada ao sistema de detecção a ser utilizado, no caso das câmaras utilizadas em SPECT os raios  $\gamma$  devem ter valores de energia entre 100 e 250 keV. Fora desta gama de energia as imagens são de fraca qualidade. No caso das baixas energias a estatística de contagem é francamente pobre já que os fótons de muito baixa energia têm uma elevada probabilidade de interagir nos tecidos aumentando a dose no doente para além de apresentarem uma reduzida probabilidade de escaparem do corpo e serem detectados externamente. No caso das altas energias, aumenta a probabilidade de penetração nos septos do colimador com a consequente degradação da qualidade das imagens.

Tabela 4.5 - Principais nuclídeos utilizados em Medicina Nuclear convencional

Nuclídeo	$T_{1/2}$	Principais emissões (keV)	Produção
Tecnécio-99m	6,01 h	$\gamma$ 141	Gerador ( $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ )
Iodo-123	13,2 h	$\gamma$ 159	Ciclotrão( $^{124}\text{Te}(p,2n)^{123}\text{I}$ )
Iodo-131	8,04 d	$\gamma$ 364, $\beta$ 606	Fissão nuclear
Tálio-201	73,1 h	$\gamma$ 167, 135; X 68-82	$^{203}\text{Tl}(p,3n)^{201}\text{Pb} \rightarrow ^{201}\text{Tl}$
Gálio-67	78,3 h	$\gamma$ 300, 181, 93	Ciclotrão( $^{68}\text{Zn}(p,2n)^{67}\text{Ga}$ )
Índio-111	2,81 d	$\gamma$ 245, 171	Ciclotrão( $^{111}\text{Cd}(p,n)^{111}\text{In}$ )
Xénon-133	5,25 d	$\gamma$ 81; $\beta$ 346; X 30-36	Fissão nuclear
Kripton-81m	13,3 s	$\gamma$ 190	Gerador ( $^{81}\text{Rb}/^{81}\text{Kr}$ )

O esquema de decaimento dos radionuclídeos é também muito importante já que, se no caso dos radiofármacos destinados à terapia a emissão  $\beta^-$  ou  $\alpha$  é naturalmente favorável, no caso dos traçadores radioactivos a presença de emissão de partículas prévia à emissão  $\gamma$  é fortemente desfavorável pois contribui para a dose no paciente sem representar qualquer utilidade na formação da imagem. Um exemplo é o  $^{131}\text{I}$  que decai por emissão  $\beta^-$  para um estado nuclear excitado do  $^{131}\text{Xe}$  o qual, por sua vez, irá decair emitindo radiação gama com diversas energias entre as quais as principais são de 384, 637, 284 e 80 keV.

#### 4.8.1 Tecnécio-99m: produção, química de coordenação e radiofármacos.

Na tabela periódica o tecnécio (Tc) é o elemento 43, um metal de transição. Este nome vem do grego *technetos* que significa artificial. Todos os isótopos do tecnécio são radioactivos.

O tecnécio na forma de um dos seus isótopos,  $^{99m}\text{Tc}$  é o radioisótopo mais utilizado em medicina nuclear e isso deve-se às suas excelentes propriedades nucleares, mas também ao facto de poder ser produzido diariamente *in situ* através de um gerador. Os geradores de radionuclídeos baseiam-se na existência de um «pai» de período longo que decai para um radionuclídeo «filho» com um período pequeno. Para que este sistema «pai/filho» possa ser utilizado diariamente é necessário que se conheça um método expedito de separar o radionuclídeo «filho» do seu «pai». O gerador mais comum, utilizado diariamente nos Serviços de Medicina Nuclear de todo o mundo, é o sistema  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ , mas existem outros exemplos de geradores tais como  $^{81}\text{Rb}/^{81m}\text{Kr}$ ,  $^{82}\text{Sr}/^{82m}\text{Rb}$  e, com importância crescente, devido ao grande interesse do  $^{68}\text{Ga}$  em imagem PET, o gerador,  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ [33][34].

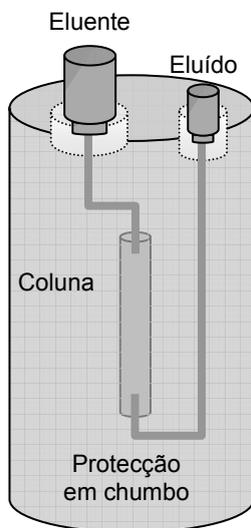
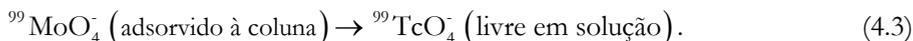


Fig. 4.8 - Representação esquemática do gerador  $^{99}\text{Mo}-^{99m}\text{Tc}$ .

Os geradores comerciais  $^{99}\text{Mo}-^{99m}\text{Tc}$  contêm molibdato radioactivo (na forma de molibdato de sódio), adsorvido numa coluna de óxido de alumínio. O  $^{99m}\text{Tc}$  que se vai formando continuamente na coluna não tem a mesma afinidade química para a alumina que o molibdato pelo que pode ser extraído por eluição com soro fisiológico. A reacção na coluna é assim:



Tendo em conta a relação entre o período do  $^{99}\text{Mo}$  ( $t_{1/2} = 66\text{h}$ ) e do  $^{99m}\text{Tc}$  ( $t_{1/2} = 6\text{h}$ ) podemos facilmente concluir que nos encontramos na situação de equilíbrio transitório. As curvas actividade-tempo dos nuclídeos «pai» e «filho» podem ser dadas por:

$$A_{[Mo]} = A_{[Mo]}^0 e^{-\lambda_{[Mo]} t} \quad (4.4)$$

$$A_{[Tc]} = A_{[Mo]}^0 \frac{\lambda_{[Mo]}}{\lambda_{[Tc]} - \lambda_{[Mo]}} (e^{-\lambda_{[Mo]} t} - e^{-\lambda_{[Tc]} t}) + A_{[Tc]}^0 e^{-\lambda_{[Tc]} t} \quad (4.5)$$

No caso de a actividade inicial de tecnécio-99m ser zero (condição após uma eluição) a equação anterior reduz-se a:

$$A_{[Tc]} = A_{[Mo]}^0 \frac{\lambda_{[Mo]}}{\lambda_{[Tc]} - \lambda_{[Mo]}} (e^{-\lambda_{[Mo]} t} - e^{-\lambda_{[Tc]} t}). \quad (4.6)$$

Em termos gráficos as curvas apresentam o comportamento descrito na Fig. 4.9

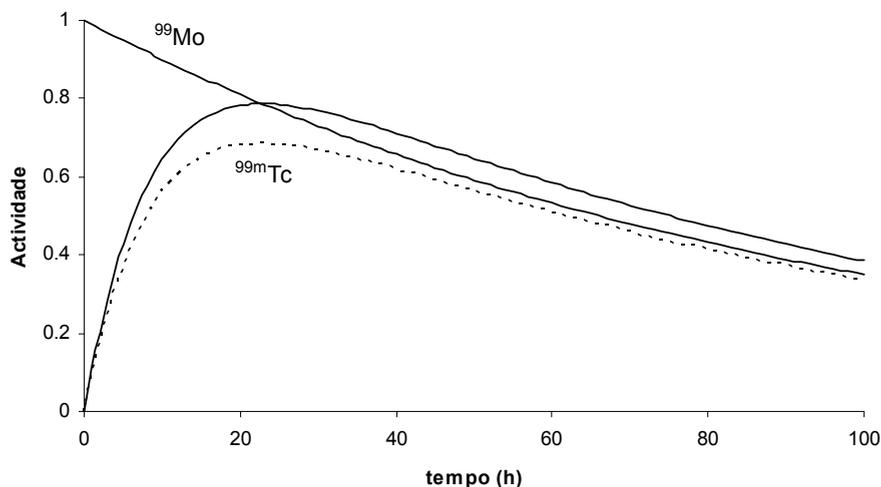


Fig. 4.9 - Curvas actividade/tempo para o  $^{99}\text{Mo}$  e  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  no gerador  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .

A curva superior do  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  corresponde à aplicação directa da equação anterior e a curva inferior leva em consideração o facto de apenas cerca de 87% dos decaimentos levar à produção de radiação  $\gamma$  de 140 keV.

É possível provar que o tempo após o qual a actividade de tecnécio é máxima corresponde a:

$$t_{[Tc]_{\max}} = \left[ 1,44 \frac{t_{\frac{1}{2}[Mo]} t_{\frac{1}{2}[Tc]}}{t_{\frac{1}{2}[Mo]} - t_{\frac{1}{2}[Tc]}} \right] \ln \left( \frac{t_{\frac{1}{2}[Mo]}}{t_{\frac{1}{2}[Tc]}} \right). \quad (4.7)$$

Ou seja, cerca de 22,8 h. É por este motivo que os geradores de  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$  são normalmente eluídos todos os dias à mesma hora permitindo um período quase ideal de acumulação de pertecnetato. Este processo, aliado ao modo de decaimento do radioisótopo, permite que se obtenha um máximo de actividade de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (com quantidades mínimas de  $^{99}\text{Tc}$ ).

O  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  decai por transição isomérica emitindo radiação  $\gamma$  de 140 keV numa abundância de 89%, características quase ideais, quer do ponto de vista da qualidade da imagem que permite obter em gama-câmara, quer do ponto de vista da dose de radiação para o paciente. O  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  tem um período de semi-desintegração de 6,01 h, o que facilita a preparação e controlo de qualidade dos seus radiofármacos, e subsequente aquisição de imagem, mesmo que em protocolos complexos. A obtenção de radiofármacos de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  é facilitada pela existência de kits comerciais frios liofilizados contendo a formulação adequada à rápida formação dos complexos por adição de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  na forma de pertecnetato ( $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ ).

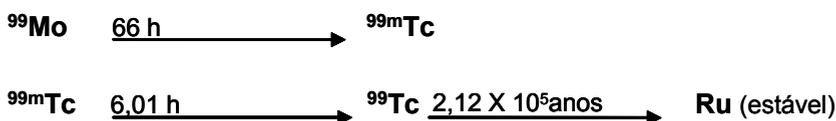


Fig. 4.10 - Esquema de formação e decaimento do  $^{99\text{m}}\text{Tc}$

O  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  eluído do gerador, na forma de uma solução aquosa de pertecnetato de sódio ( $\text{Na } ^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ ) em que o tecnécio se apresenta com número de oxidação +7, não complexa com a maioria dos ligandos, necessitando por isso de ser reduzido através da reacção com um agente redutor. Com esse fim são vulgarmente utilizados como redutores cloreto estanhoso ou ácido clorídrico. Após a redução e na presença dos ligandos adequados o tecnécio passa a ter estados de oxidação que vão de +1 a +6, dependendo das características do redutor, das condições de reacção e do(s) ligando(s) que coordena(m) o metal.

Se por um lado, a possibilidade do tecnécio poder existir em todos estes estados de oxidação dificulta o controlo das reacções e aumenta a labilidade dos complexos formados, por outro oferece mais oportunidades de modificação da estrutura e propriedades dos complexos através da escolha dos ligandos apropriados [35]. Outra característica importante dos compostos de tecnécio é a possibilidade de nestes existirem estruturas isoméricas: isómeros geométricos, epímeros, enantiómeros e diastereoisómeros. A presença de isómeros, mais frequente nos oxo-complexos de tecnécio, pode ter importante impacto nas propriedades biológicas dos radiofármacos, já que estes isómeros apresentam frequentemente diferenças aos níveis da lipofilicidade e da biodistribuição [35].

Tabela 4.6 - Exemplos de ligandos utilizados em diagnóstico marcados com  $^{99m}\text{Tc}$ .

Radiofármaco	Características químicas e biológicas	Aplicação	ref
$^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1	Complexo $^{99m}\text{Tc}$ -diaminoditiol que contém um azoto funcionalizado com um análogo do tropano. Presença de dois diastereoisômeros <i>syn</i> de coordenação ao centro $\text{TcO}^{3+}$ . As imagens em humanos de $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1 evidenciam localização nos gânglios basais consistente com a ligação aos transportadores de dopamina (DAT).	Vizualização dos transportadores de dopamina.	[37]
$^{99m}\text{Tc}$ BMS 181321	Derivado nitroimidazólico do complexo $\text{TcO}^{3+}$ -amino-oxima. Tecidos em estado de hipoxia podem ser diferenciados de tecidos normais com base no estado redox no interior das células. O radiofármaco deve entrar na célula e ser reduzido num ambiente de hipoxia.	Marcação de hipoxia	[38]
$^{99m}\text{Tc}$ Sestamibi	O tecnécio tem $n^\circ$ de oxidação + 1 no complexo hexakis(2 metoxi-isobutil-isonitrílico) $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{MIBI})_6]^+$ . O estado de oxidação + 1 presente em muito poucos complexos de tecnécio é cineticamente muito estável.. O $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi é utilizado como agente de perfusão do miocárdio mas, foi demonstrado que o $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi é transportado para fora das células tumorais que expressam MDR pela glicoproteína Pgp, possibilitando a sua utilização na avaliação da MDR.	Avaliação da perfusão do miocárdio; Avaliação da MDR.	[39][40]
$^{99m}\text{Tc}$ - anexina V	Anexina V marcada com $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{OH})_3$ . A anexina V é uma proteína que liga a resíduos fosfatídilserina presentes na membrana de células em processo de apoptose. Demonstrou-se que a marcação de anexina V com o $^{99m}\text{Tc}$ tricarbomilo não altera a ligação da anexina às células.	Marcação de apoptose	[41]
$^{99m}\text{Tc}$ -P829	Radiofármaco que liga aos receptores da somatostatina sobreexpressos em numerosos tumores. A marcação utilizando o precursor $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{OH})_3$ tem como vantagem não necessitar da presença de nenhum redutor, protegendo assim a ligação dissulfuro do peptídeo, essencial ao seu reconhecimento pelo receptor.	Tumores neuroendócrinos	[42]
$^{99m}\text{Tc}$ - RP419/DMP444	Peptídeo contendo a sequência RGD (-Arg-Gly-Asp) liga aos receptores GPIIb/IIIa expressos nas plaquetas activadas, primeiro passo na formação de trombos.	Deteção de trombose	[43]
$^{99m}\text{Tc}$ -ciprofloxacina	A ciprofloxacina é um antibiótico. Não é conhecido o mecanismo de coordenação do tecnécio e o rendimento de marcação é apenas de 40 %.	Vizualização da infecção bacteriana	[44]

Nota: MDR – Resistência a Múltiplos Fármacos (do inglês multi drug resistance)

Resumindo, o tecnécio origina complexos muito diversos do ponto de vista estrutural, com diferentes estados de oxidação, com números de coordenação que variam de 4 a 7, o que permite uma química muito rica com imensas possibilidades de síntese de novos compostos. Ao longo das últimas décadas foram muitos os radiofármacos de tecnécio desenvolvidos e aprovados para utilização clínica pela FDA, e um número elevado de novos compostos deste radioisótopo encontra-se actualmente em fase pré-clínica. Virtualmente não existirá nenhuma função ou processo patológico, da imagem de neuroreceptores à oncologia, que não possa ser visualizado com recurso a compostos de  $^{99m}\text{Tc}$ . Na tabela 4.6 encontram-se sumariados alguns traçadores de  $^{99m}\text{Tc}$ . Para mais informação sobre radiofármacos contendo  $^{99m}\text{Tc}$  e/ou sobre a química do tecnécio dispõe o leitor de excelentes artigos de revisão e livros de texto [31][35][36].

Tal como para outros radiofármacos contendo metais, os radiofármacos de  $^{99m}\text{Tc}$  podem ser divididos em duas classes fundamentais: aquele cujo comportamento *in vivo* depende apenas das propriedades físico-químicas do quelato tais como, tamanho, carga, lipofilicidade e hidrofiliicidade e radiofármacos cuja localização depende da sua interacção com receptores e proteínas em geral. Nesta última classe incluem-se os radiofármacos bioconjugados cuja biodistribuição depende essencialmente de uma molécula biológica conjugada (um peptídeo, um anti-corpo) capaz de ser reconhecido por uma alvo molecular biológico. Um quelato bifuncional apresenta grupos ligantes capazes de coordenar o metal, neste caso o tecnécio, possuindo simultaneamente um ou mais grupos funcionais que lhe permitem estabelecer ligações covalentes com moléculas de interesse biológico. A introdução de um quelato num bioconjugado pode reduzir a afinidade para o receptor e alterar a biodistribuição do traçador, especialmente no caso de radiofármacos que têm por base moléculas relativamente pequenas, como é o caso de alguns peptídeos. Para minimizar este efeito introduzem-se «spacers» que afastam o quelato da porção biologicamente activa da biomolécula [45].

No que respeita a compostos de  $^{99m}\text{Tc}$  incluem-se na primeira categoria (a dos compostos cuja biodistribuição depende apenas de propriedades físico-químicas) o  $^{99m}\text{Tc}$ -D,L-HM-PAO (Ceretec) e o  $^{99m}\text{Tc}$ -LL-ECD ( $^{99m}\text{Tc}$  coordenado a um dímero de etileno-cisteína - Neurolite) utilizados na visualização do fluxo sanguíneo cerebral; o  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA e o  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 (Technescan) utilizado na avaliação da função renal; o  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi ( $^{99m}\text{Tc}$ -(2-metoxi-2-isobutilisonitrilo)<sub>6</sub>) (Cardiolite) e  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrafosmina ( $^{99m}\text{Tc}$ -dioxifosfinato<sup>+</sup>) (Myoview) utilizados como agentes para imagem da perfusão do miocárdio. O próprio pertecnato (produto da eluição do gerador) tem diversas utilizações em Medicina Nuclear, tais como, cintigrafia da tiróide e das paratiróides e cintigrafia das glândulas salivares. Na Fig. 4.11 encontram-se as estruturas de alguns destes complexos de tecnécio-99. Na categoria dos bioconjugados contendo tecnécio-99 podemos referir o complexo  $^{99m}\text{Tc}$ -anexina V, marcador da apoptose [38], o anticorpo monoclonal marcado com tecnécio,  $^{99m}\text{Tc}$  (CEA-Scan) [46] ou peptídeos marcados com  $^{99m}\text{Tc}$  tais como análogos da somatostatina [42].

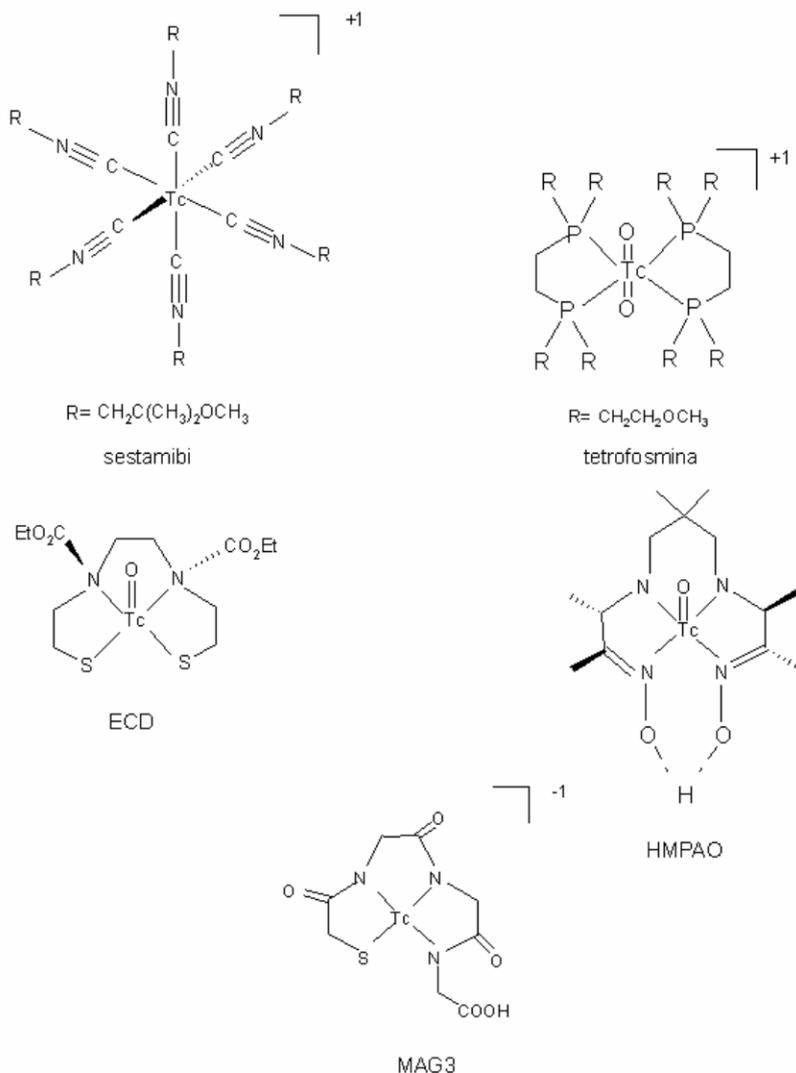


Fig. 4.12 - Estrutura de alguns compostos de  $^{99m}\text{Tc}$  com utilização em diagnóstico:  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi,  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina,  $^{99m}\text{Tc}$ -L,L-ECD,  $^{99m}\text{Tc}$ -D,L-HM-PAO e  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3.

#### 4.8.2 Radioisótopos e química de coordenação do gálio e do índio

Existem três radionuclédeos de gálio ( $^{66}\text{Ga}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ) e dois radionuclédeos de índio ( $^{111}\text{In}$  e  $^{113}\text{In}$ ) com características físicas apropriadas à sua utilização em cintigrafia ou em PET [30].

O  $^{67}\text{Ga}$  ( $t_{1/2} = 78,1$  h) é produzido num ciclotrão a partir do  $^{68}\text{Zn}$  enriquecido através da reacção  $^{68}\text{Zn}(p,2n)^{67}\text{Ga}$  e depois separado quer por extracção por solventes quer por troca iónica.

O  $^{68}\text{Ga}$ , emissor de positrões, é produzido num gerador  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  e decai em 89% por emissão de positrões. A energia máxima do positrão é 1,899 keV (a energia média por desintegração é 740 keV). O longo período do  $^{68}\text{Ge}$  ( $t_{1/2} = 280$  dias) permitindo a obtenção de  $^{68}\text{Ga}$  *in situ*, sem necessidade de se recorrer a um ciclotrão exige, por outro lado, um eficiente método de separação do  $^{68}\text{Ge}$  do  $^{68}\text{Ga}$ . O  $^{68}\text{Ga}$  tem um período de 68 minutos compatível com a biocinética de muitos radiofármacos de peso molecular baixo ou intermédio tais como peptídeos ou oligonucleotídeos [47] e abre a possibilidade de desenvolvimento de preparações em forma de kits frios liofilizados, à semelhança do que acontece com o  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . As propriedades químicas do  $^{68}\text{Ge}$  e do  $^{68}\text{Ga}$  são suficientemente diferentes de modo a permitirem uma eficiente separação dos dois radionuclídeos. Estão descritas na literatura duas estratégias principais de separação do  $^{68}\text{Ga}$  do  $^{68}\text{Ge}$ :

1- Utilizando matrizes orgânicas contendo grupos fenólicos com os quais o Ge(IV) estabelece ligações bastante fortes e que permitem a eluição do  $^{68}\text{Ga}^{3+}$  na forma de  $^{68}\text{GaCl}_4^-$  utilizando como eluente uma solução de HCl. Outro exemplo utiliza um polímero baseado no grupo N-metilglucamina e como eluente uma solução 0,1 M de citrato trisódico [48].

2- Utilizando matrizes de óxidos inorgânicos tais como  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{SnO}_2$ ,  $\text{Sb}_2\text{O}_5$ ,  $\text{ZrO}_2$ , and  $\text{TiO}_2$  e como eluentes soluções de HCl ou de EDTA [49]. Foi recentemente introduzido no mercado um gerador em que a separação  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  é realizada numa coluna de  $\text{TiO}_2$  utilizando como eluente uma solução 0,1M de HCl (Cyclotron Co, Obninsk, Rússia).

Existem publicados vários artigos de revisão sobre desenvolvimento de geradores  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  [50][51].

O  $^{66}\text{Ga}$ , emissor de positrões ( $t_{1/2} = 9,45$  h) é também produzido em ciclotrão a partir da reacção  $^{66}\text{Zn}(p,2n)^{66}\text{Ga}$ . Existem muito poucos exemplos da utilização deste radioisótopo.

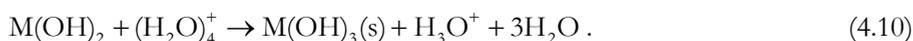
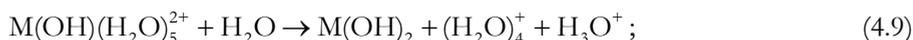
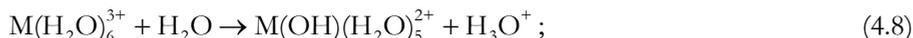
O  $^{111}\text{In}$  ( $t_{1/2} = 67,2$  h) é produzido num ciclotrão a partir do  $^{111}\text{Cd}$ ,  $^{111}\text{Cd}(p,n)^{111}\text{In}$ . O  $^{111}\text{In}$  decai por captura electrónica produzindo fótons de 173 e 247 keV com uma abundância respectiva de 89% e 95%. A separação do  $^{111}\text{In}$  do  $^{111}\text{Cd}$  faz-se pelos mesmos processos utilizados para isolar o  $^{67}\text{Ga}$ .

O  $^{113\text{m}}\text{In}$  ( $t_{1/2} = 1,7$  h) é obtido num gerador  $^{113}\text{Sn}/^{113}\text{In}$  e emite radiação gama de 393 keV. Actualmente este radionuclídeo é muito pouco utilizado já que é substituído com vantagem pelo  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .

A química de coordenação do gálio e do índio tem merecido grande interesse, sobretudo devido à utilização potencial de isótopos radioactivos de gálio e índio em radiofármacos [31][45][52]. O gálio e o índio são metais do grupo IIIB da tabela periódica e em condições fisiológicas existem apenas no estado de oxidação +3. Este facto é determinante no que respeita à síntese de radiofármacos. Tal como o boro e o alumínio, estes dois metais são classificados como «ácidos duros» [53] estabelecendo ligações preferenciais com bases de Lewis iónicas e não

polarizáveis tais como átomos de azoto e oxigénio (grupos carboxilato, fosfonato, fenolato e amino). A química de coordenação do Ga(III) é muito semelhante à do Fe(III) o que, como veremos, tem importantes implicações no que respeita à sua utilização na preparação de radiofármacos. O In(III), devido ao seu maior raio iónico, tem uma química de coordenação comparável à do Y(III) e dos lantanídeos.

Em solução aquosa os catiões hidratados Ga(III) e In(III) são apenas estáveis em condições ácidas, ocorrendo hidrólise, por elevação do pH, com formação dos hidróxidos insolúveis Ga(OH)<sub>3</sub> e In(OH)<sub>3</sub>:



Como exemplo aplicado à Medicina Nuclear, em soluções de gálio(III) contendo 1mCi/mL (o que corresponde a concentrações de  $4 \times 10^{-10}$  M de <sup>68</sup>Ga e  $2,5 \times 10^{-8}$  M de <sup>67</sup>Ga) ocorre precipitação de Ga(OH)<sub>3</sub> para um valores de pH ≥ 3, na ausência de ligandos estabilizadores [54]. E, embora se possam utilizar colóides de hidróxido de gálio-68 em imagem PET dos sistemas fígado-baço [55], as reacções de hidrólise prejudicam a preparação de radiofármacos de gálio. Em oposição ao que acontece com o In(OH)<sub>3</sub>, o Ga(OH)<sub>3</sub> é anfotérico, sendo solúvel quer a pH ácido quer a pH alcalino através da reacção,



que permite a redissolução do Ga(OH)<sub>3</sub>.

Para poderem ser utilizados como radiofármacos, os compostos de gálio e índio devem ser termodinamicamente estáveis em relação à hidrólise a pH fisiológico ou cineticamente inertes na escala temporal dos procedimentos necessários em Medicina Nuclear.

#### 4.8.2.1 Ligandos para gálio e índio

De acordo com as suas características estruturais podem dividir-se os ligandos utilizados para coordenar os iões In<sup>3+</sup> e Ga<sup>3+</sup> em dois grandes grupos: os ligandos de cadeia linear e os ligandos macrocíclicos. Muitos ligandos pertencentes a ambas as classes possuem, para além dos locais de ligação ao metal, grupos funcionais (-NH<sub>2</sub> ou -COOH) que lhes permitem a ligação a uma macromolécula. O DTPA, ácido dietilenotriaminopentaacético, é um exemplo de ligando de cadeia linear que tem tido ampla utilização em radiofarmácia nomeadamente na marcação de anticorpos [56] e de peptídeos [57] com radiometais. A conjugação a aminoácidos faz-se normalmente através do derivado bis-anidrido cíclico do DTPA (cDTPA) [58]. Este método tem como inconveniente o sacrifício de um

dos grupos carboxilato do DTPA para formar uma ligação amida com o resíduo de lisina da cadeia lateral do anticorpo.

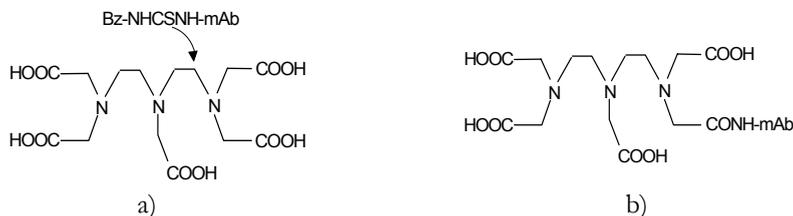


Fig. 4.13 - Estruturas com indicação dos locais de ligação dos grupos substituintes de a) SCN-BzDTPA (ligando octadentado) e b) cDTPA (ligando heptadentado).

Deste modo, apenas sete locais de ligação do DTPA ficam disponíveis para coordenação ao metal diminuindo a estabilidade termodinâmica do quelato. Por este motivo foi proposta a utilização de outro derivado do DTPA, o SCN-BzDTPA (SCN-Bz = 1-(p-isotiocianato de benzil)) em que o grupo de ligação ao mAb está ligado a um carbono do esqueleto do DTPA (ver Fig. 4.13) [59]. No entanto, o DTPA apenas forma complexos suficientemente estáveis de modo a permitir a utilização *in vivo* com o índio. Por isso foi proposto outro ligando linear para estudos com gálio: a desferrioxamina-B (DFO), (ver Fig. 4.14), é utilizada como ligando bifuncional por apresentar elevado rendimento de marcação com  $^{67/68}\text{Ga}^{3+}$  [60]. O quelato apresenta um grupo  $-\text{NH}_2$  disponível para acoplar biomoléculas.

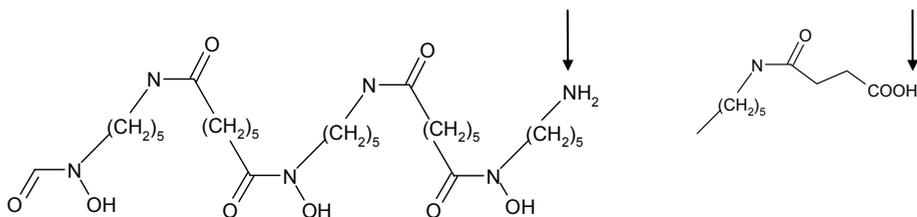


Fig. 4.14 - Estruturas com indicação dos locais de ligação dos grupos substituintes do DFO :  $\text{NH}_2$  ou um grupo succinil.

Ligandos macrocíclicos são, por definição, ligandos polidentados cíclicos contendo os átomos doadores incorporados no anel e/ou em grupos ligados ao

esqueleto do anel. As principais características que diferenciam os macrociclos dos seus análogos lineares são a elevada estabilidade dos complexos formados, a especificidade e selectividade em relação aos catiões a coordenar e uma cinética mais lenta de formação e dissociação dos complexos.

Ligandos macrocíclicos polifuncionais apresentam um tipo de coordenação altamente selectivo, dependente do pH e formam complexos muito estáveis com um elevado número de metais. A estabilidade destes quelatos depende da relação entre o tamanho da cavidade do macrociclo e o raio iónico do metal, da rigidez do ligando e da natureza dos grupos coordenados.

Em particular, o ligando 1,4,7-triazaciclono-nano-N,N',N''-triacetato (NOTA) forma quelatos de elevada estabilidade com o  $\text{Ga}^{3+}$  [61]. De facto, o  $\text{Ga}(\text{NOTA})$  mantém-se intacto em ácido nítrico 1 M por um período de pelo menos seis meses [62].

A elevada estabilidade dos complexos de  $\text{Ga}^{3+}$  deriva do excelente «encaixe» do pequeno ião metálico (raio iónico 0.76 Å) na cavidade do ligando. Esta classe de ligandos encapsula o ião metálico de forma eficiente [63] protegendo-o de ligandos competidores, nomeadamente da transferrina (proteína plasmática transportadora de ferro), o principal competidor para o  $\text{Ga}^{3+}$  na corrente sanguínea. Com efeito o gálio e o ferro partilham uma química muito semelhante: carga, raio iónico (62 pm para o  $\text{Ga}^{3+}$  e 65 pm for  $\text{Fe}^{3+}$ ) e preferência pelo número de coordenação 6. A transferrina possui dois locais de ligação ao ferro que têm elevada afinidade para o  $\text{Ga}^{3+}$  e esta proteína existe em concentrações elevadas no plasma,  $2,5 \times 10^{-3}$  M. As constantes de ligação do gálio e do índio à transferrina são respectivamente,  $\log K(\text{Ga-tf}) = 20,3$ ,  $\log K(\text{In-tf}) = 18,74$  [64]. Assim, quando se injecta  $^{67}\text{Ga}^{3+}$  na forma de citrato de gálio ou de outro complexo pouco estável, mais de 90 % deste metal é complexado pela transferrina.

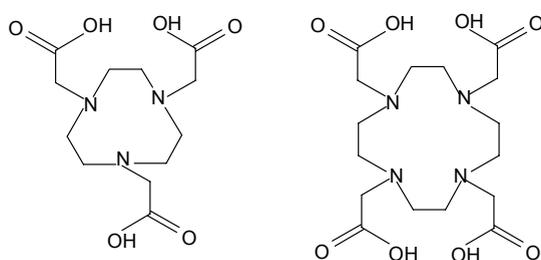


Fig. 4.15 - Estruturas dos macrociclos NOTA (1,4,7-triazaciclono-nano-N,N',N''-triacetato) e DOTA (1,4,7,10-tetraazaciclododecano, N, N', N'', N'''-tetraacetato)

Em radiofármacos de  $^{111}\text{In}$ , devido ao maior raio iónico deste metal, 81 pm, e também ao maior número de coordenação (o In apresenta-se normalmente nos

seu complexos com número de coordenação 7) preferem-se derivados do macrociclo octadentado DOTA (1,4,7,10-tetraaza-ciclododecano, N, N', N'', N'''-tetraacetato) por formarem complexos mais estáveis com este metal [45].

#### 4.8.2.2 Radiofármacos de gálio e índio

O  $^{67}\text{Ga}$ , na forma de citrato de gálio, foi durante muitos anos utilizado na detecção de processos inflamatórios, mas caiu em desuso com o desenvolvimento de métodos de marcação de leucócitos com  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO ou com  $^{111}\text{In}$ -oxina. No entanto, continua ainda a ser utilizado no diagnóstico de alguns processos inflamatórios crónicos, nomeadamente na sarcoidose e em pacientes em que os níveis de glóbulos brancos estão de algum modo comprometidos como é o caso dos portadores de SIDA. Em oncologia utiliza-se citrato de gálio-67 no diagnóstico e estagiamento de alguns tumores dos tecidos moles, nomeadamente nalguns tipos de linfomas. Embora se saiba que 90% do gálio injectado na corrente sanguínea na forma de citrato de gálio é captado pela transferrina, desconhece-se ainda hoje qual o mecanismo de incorporação do gálio na célula tumoral, pondo-se a hipótese de ser devida à captação do complexo  $^{67}\text{Ga}$ -transferrina pelos receptores de transferrina de células tumorais, mas poderão existir (ou coexistir) outros mecanismos.

Com o aumento do número de Centros PET e com a verificação da importância que o  $^{68}\text{Ga}$  poderá vir a assumir, em imagem molecular ressurgiu o interesse em novos ligandos para gálio, nomeadamente, quelatos bifuncionais [64][65]

Até há bem pouco tempo o  $^{111}\text{In}$  era quase exclusivamente utilizado na marcação de leucócitos e plaquetas através do complexo de  $^{111}\text{In}^{3+}$  com 8-hidroxiquinolina (oxina) [66]. Das poucas excepções referidas na literatura é a utilização de  $^{111}\text{InDTPA}$  para a avaliação de alterações da barreira hematoencefálica [67]. Hoje em dia este radioisótopo adquiriu importância adicional na marcação de anticorpos e peptídeos [30][45]. O  $^{111}\text{In}^{3+}$  forma um complexo liopossolúvel com a oxina (8-hidroxiquinolina)<sub>3</sub> e penetra nesta forma a membrana celular. Após a difusão o complexo  $^{111}\text{In}$ -oxina (Fig. 4.16.) dissocia-se e o  $^{111}\text{In}^{3+}$  liga-se a proteínas citoplasmáticas e nucleares [66]. Embora o complexo  $^{111}\text{In}$ -leucócito tenha fixação ao nível do fígado e baço, a ausência de captação renal, visical, e ao nível da vesícula biliar faz com que este método seja de grande aplicabilidade em cintigrafia do médio-baixo abdómen e tórax. Embora mais raramente, no diagnóstico de certos tipos particulares de inflamação (e.g inflamação articular) faz-se uso da imunoglobulina G (HIG) marcada com  $^{111}\text{In}$  [68]. O complexo  $^{111}\text{In}$ -HIG apresenta como grande vantagem o facto de não ser captado pela medula óssea.

O complexo  $^{111}\text{In}$ -oxina é ainda utilizado para marcar plaquetas com vista à detecção de trombos [69]. O método desenvolvido para marcar plaquetas com  $^{111}\text{In}$  pode também ser utilizado na sua marcação com  $^{68}\text{Ga}$  [70].

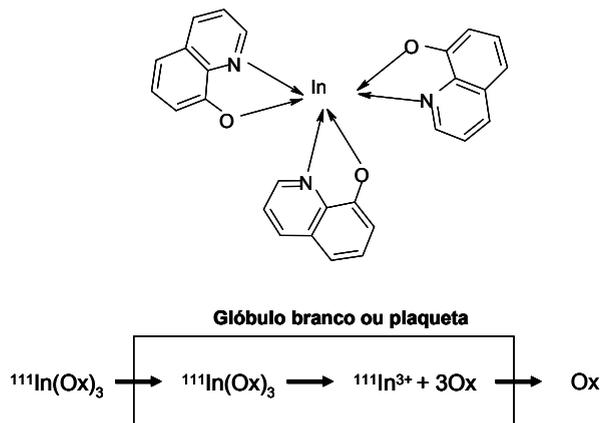


Fig. 4.16 - Estrutura do complexo In-oxina e mecanismo de marcação de células com este complexo.

#### 4.8.3 Radioisótopos e química de coordenação do cobre

Existem vários radioisótopos de cobre com potencial interesse quer em diagnóstico quer em radioterapia:  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{62}\text{Cu}$ ,  $^{61}\text{Cu}$ ,  $^{60}\text{Cu}$ . Estes radioisótopos possuem propriedades nucleares muito diversas, períodos que vão desde os 9,6 minutos ( $^{62}\text{Cu}$ ) às 62 h ( $^{67}\text{Cu}$ ), decaindo por emissão de positrões e/ou por emissão  $\beta^-$ . Enquanto que o  $^{67}\text{Cu}$  é utilizado exclusivamente em terapia, do ponto de vista do diagnóstico por imagem, o isótopo mais interessante é o  $^{64}\text{Cu}$  (que também pode ser usado em radioterapia) usado em PET. Devido ao seu período de decaimento relativamente longo (12,8 h) o  $^{64}\text{Cu}$  tem sido utilizado na marcação de biomoléculas que apresentam períodos biológicos prolongados, nomeadamente anti-corpos e peptídeos utilizados em imagem tumoral [71].

O esquema de decaimento do  $^{64}\text{Cu}$ ,  $\beta^+$ (19%),  $\beta^-$ (40%) e captura electrónica (41%), permite a previsão dosimétrica pre-terapêutica. O radioisótopo  $^{64}\text{Cu}$  pode ser produzido num reactor nuclear através da reacção  $^{64}\text{Zn}(n,p)^{64}\text{Cu}$  ou num ciclotrão, seguindo, por exemplo, o mecanismo  $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$ .

O cobre apresenta apenas dois estados de oxidação (I e II). O cobre (II), mais utilizado na produção de radiofármacos, prefere nas suas ligações compostos de coordenação contendo átomos de azoto (aminas, bases de Shift, piridinas) ou de enxofre. Os agentes quelatantes mais utilizados para complexar o cobre, nomeadamente na forma de compostos bifuncionais são macrociclos e incluem o 4-(1,4,8,11-tetraaza-ciclotetradec-1-il)metil) benzoato (CPTA), o 1,4,8,11-tetraaza-ciclotetradecano, 1,4,8,11,tetraacetato (TETA) e o 1,4,7,10-tetraaza-ciclododecano-1,4,7,10 tetraacetato (DOTA) (Fig. 4.19) [30].

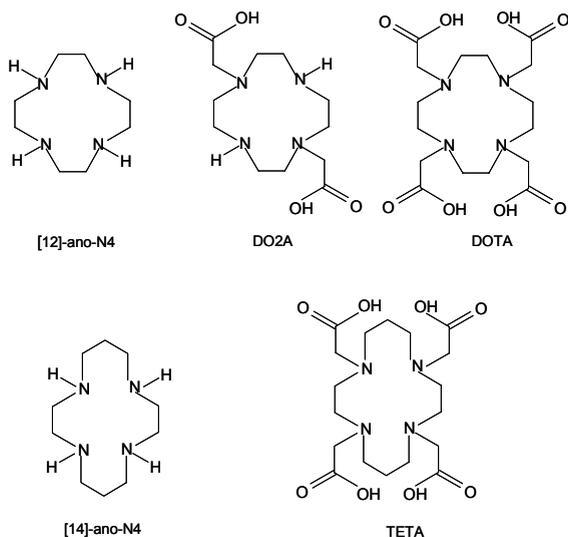


Fig. 4.17 - Macrociclos utilizados para coordenar radioisótopos de cobre em radiofármacos.

## 4.9 Utilização de anti-corpos e de peptídeos em imagem molecular

### 4.9.1 Anticorpos

Anticorpos monoclonais (mAbs) são proteínas com pesos moleculares médios de 160 kDa. A marcação destes anticorpos com radioisótopos data do início dos anos 70 [72]. Inicialmente os anticorpos eram marcados com isótopos radioactivos de iodo, mas hoje é mais comum a utilização de um quelante bifuncional conjugado com o anticorpo como forma de transportar o radiometal. A maioria dos anticorpos monoclonais utilizados na marcação de tumores pertence à família das IgG (imunoglobulinas G) e são constituídos por duas cadeias de maior peso molecular (em média 700 kD) e duas mais leves (cerca de 250 kD) ligadas por ligações dissulfeto.

Existem vários factores de que depende a utilização de mAbs na localização de tumores: 1- estes anticorpos não podem provocar reactividade cruzada com os tecidos normais; 2- tem que haver uma boa distribuição dos seus antígenos na membrana celular; 3- o anticorpo tem de possuir elevada afinidade para o antígeno; 4- não pode haver antígenos livres no plasma; 5- o tumor deve ter um bom grau de vascularização; 6- o anti-corpo deve ser eliminado rapidamente dos locais não específicos 7- o quelato e o conjugado quelato-mAb têm que possuir elevada estabilidade *in vivo*.

O elevado peso molecular dos anti-corpos faz com que a sua eliminação da corrente sanguínea seja bastante lenta e apresentem também uma lenta excreção

pelo mecanismo hepato-biliar. Para diminuir estas desvantagens produziram-se fragmentos de mAbs com pesos moleculares de 10 a 100 kDa que conservam as mesmas propriedades biológicas dos precursores intactos e que são habitualmente designados por Fab [73]. No entanto, se a utilização de fragmentos diminui a actividade de fundo, diminui também a captação tumoral.

Um ligando a utilizar no desenvolvimento de anticorpos deve obedecer às seguintes condições: 1- o ligando, covalentemente acoplado à proteína, deve complexar o radioisótopo rápida e quantitativamente em condições fisiológicas; e 2- o complexo deve ser estável em relação à desmetalacão promovida por condições ácidas ou pela presença de outros catiões no sangue (e.g.  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ).

Os radionuclédeos utilizados na marcação destes anti-corpos incluem o  $^{111}\text{In}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  e  $^{64}\text{Cu}$  [59][73] e ligandos macrocíclicos, que formam complexos de elevada estabilidade com estes metais preenchem estes dois requisitos. Existem na literatura numerosos trabalhos em que derivados bifuncionais dos ligandos NOTA (1,4,7-triazaciclonoano N, N', N''- triacetato) e DOTA (1,4,7,10-tetraazaciclododecano, N, N', N'', N'''-tetraacetato) (ver Fig. 4.15) foram ligados a anticorpos e marcados com  $^{111}\text{In}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{64}\text{Cu}$  e  $^{67}\text{Cu}$  [62][74].

Apesar de todo o interesse e desenvolvimento nesta área, a FDA apenas aprovou três destes anticorpos monoclonais para estudos clínicos:  $^{111}\text{In}$ -DTPA-B72.3 (ONCOScint),  $^{111}\text{In}$ -DTPA-7E11.C53 (Proctascint) e IMMU-4 marcado directamente com  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (CEA-Scan) [75].

#### 4.9.2 Peptídeos

Os anticorpos monoclonais, apesar de apresentarem elevada afinidade e especificidade para um determinado tecido, têm como desvantagem, entre outras, o seu lento desaparecimento da corrente sanguínea e lenta fixação no local de interesse, além de uma modesta razão entre a actividade no tecido alvo molecular e a actividade de fundo. O elevado peso molecular limita a sua localização e difusão sendo necessários grandes intervalos de tempo entre a administração e a obtenção da imagem. Por essas razões a utilização em imagem molecular de peptídeos biologicamente activos, marcados com emissores de positrões ou de fóton único foi vista como útil e promissora em oncologia [76][77]. Com efeito os peptídeos devido ao seu menor tamanho permitem uma rápida eliminação sanguínea e elevada relação tumor/fundo.

Muitos peptídeos são reguladores importantes do crescimento e de funções celulares, quer em tecidos normais quer em tecidos tumorais. Estas macromoléculas actuam como hormonas, neurotransmissores, neuromoduladores, factores de crescimento, factores de inibição e citocinas. Actuam em concentrações que vão do nanomolar a fentomolar, sendo a sua acção mediada pela ligação a receptores membranares. A maioria destes receptores pertence à família dos receptores associados à proteína G, os quais são proteínas membranares constituídas por uma cadeia polipeptídica simples com sete

domínios transmembranares, um domínio extracelular com o local de ligação ao ligando e um domínio intracelular com locais de ligação à proteína G.

Muitos tumores expressam receptores para diferentes peptídeos, frequentemente em número elevado, e muitos desses receptores são mediadores de efeitos regulatórios do crescimento *in vitro*. Alguns tipos de tumores respondem também a um efeito inibitório ou a um efeito de promoção do crescimento induzido *in vivo* por peptídeos [45]. Este efeito revelou-se numa importante aproximação clínica ao tratamento de tumores no homem. Um exemplo importante é o da utilização de análogos da somatostatina cujos receptores são expressos em grande número de tecidos neoplásicos. Desde 1979 que análogos da somatostatina são marcados com radioisótopos e utilizados quer em cintigrafia quer em radioterapia interna [78].

As técnicas de marcação de pequenos peptídeos são similares às de marcação de anticorpos. Um peptídeo natural, ou um análogo de um peptídeo natural é ligado covalentemente através de um grupo de ligação (spacer) a um quelante que permite a complexação do radiometal. Alternativamente, o peptídeo pode conter em si um grupo prostético capaz de ser marcado com um radioisótopo de iodo, ou com  $^{18}\text{F}$  para utilização em PET [79]. Em quase todos os peptídeos naturais os locais de reconhecimento molecular encontram-se restritos a áreas específicas, o que representa uma vantagem, já que permitem a modificação de outras regiões do peptídeo, possibilitando a marcação com radioisótopos. No entanto, devido ao pequeno tamanho do peptídeo a introdução de um grupo prostético ou de um agente quelante pode modificar a sua biodistribuição e principalmente a afinidade para o receptor. A inclusão de um grupo de ligação oferece um mecanismo de diminuir a interacção do quelato metálico com o local de ligação de modo a existir o mínimo de interferência estérica ou electrónica na ligação específica ao receptor. Além disso, e já que os peptídeos podem produzir efeitos farmacológicos mesmo quando aplicados em pequenas quantidades, é fundamental que o radiopeptídeo seja produzido com elevada actividade específica de modo a garantir que o radiofármaco não vá produzir actividade biológica. Daí que se torne fundamental a optimização da eficiência de quelatação, o que depende de factores tais como concentração do ligando, duração da reacção de quelatação, e da existência na solução de vestígios de outros metais. Um outro obstáculo à utilização de pequenos peptídeos em imagem é a sua rápida degradação plasmática devido à presença de peptidases e proteases endógenas. Por essa razão os peptídeos são modificados de modo a diminuir o seu reconhecimento enzimático, nomeadamente através da introdução de D-aminoácidos ou da introdução de aminoácidos não-usuais [80].

A maioria dos peptídeos desenvolvidos para imagem molecular são análogos da somatostatina. A somatostatina consiste naturalmente em dois peptídeos um com 14 aminoácidos, SS14 e outro com 28 aminoácidos, SS28. Existem receptores da somatostatina em vários órgãos e tecidos já que este neuropeptídeo apresenta múltiplas funções fisiológicas, principalmente de carácter inibitório: inibição da secreção da hormona do crescimento, do glucagom, insulina, gastrina e outras hormonas peptídicas, tem também uma função inibitória no sistema imune, para

além de actuar como um peptídeo neuromodulador no sistema nervoso central [81].

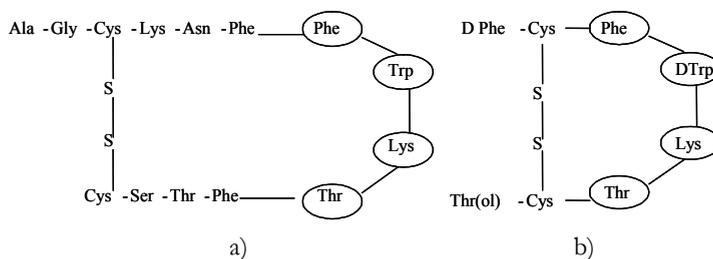


Fig. 4.18 - Estruturas a) da somatostatina-14 e b) do análogo octreotido. Os aminoácidos que se encontram no interior da oval são comuns aos dois peptídeos e constituem o local de reconhecimento do receptor.

Como a molécula de somatostatina não pode ser utilizada em imagem porque, pelas razões apontadas nos parágrafos anteriores, apresenta baixa estabilidade plasmática e tecidual, houve necessidade de sintetizar análogos mais resistentes à degradação biológica. Um desses análogos é o octreotido ( $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotido, Octreo-Scan) [82]. A Fig. 4.18 representa a sequência de aminoácidos da somatostatina e o do análogo octreotido. Análogos da somatostatina têm sido utilizados com sucesso na visualização (marcados com  $^{111}\text{In}$ ,  $^{67/68}\text{Ga}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ) [45][83] e terapia (quando marcados com os emissores  $\beta^-$   $^{90}\text{Y}$  ou  $^{174}\text{Lu}$ ) de tumores neuroendócrinos e das suas metastases [84].

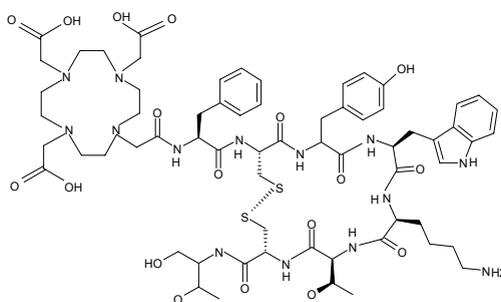


Fig. 4.19 - Estrutura química do peptídeo DOTATOC.

Têm também sido alvo de investigação outros peptídeos regulatórios para os quais é sabido existirem receptores em vários tipos de tumores, visando a obtenção de novos radiopeptídeos. Entre esses peptídeos podem-se citar: a

hormona estimuladora do melanócito  $\alpha$  ( $\alpha$  MSH –  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone), peptídeo vasoactivo intestinal (VIP- vasoactive intestinal peptide), substância P (SP), colecistoquinina-B (CCK-B), gastrina, neurotensina (NT), bombesina (BN) [85]. Todos os peptídeos mencionados são peptídeos regulatórios com múltiplas funções quer ao nível do sistema nervoso central quer do sistema nervoso periférico. Têm também em comum o facto da sua acção ser mediada por receptores específicos pertencentes à super-família dos receptores associados às proteínas G.

#### 4.10 Controle de qualidade de radiofármacos: pureza radioquímica, actividade específica e radiólise

A pureza radioquímica de um radiofármaco pode ser definida como a percentagem da radioactividade total de uma amostra associada à espécie que se pretende produzir. Por exemplo, se o radiofármaco que se pretende obter é o  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO, a pureza radioquímica mede a quantidade de tecnécio que está efectivamente coordenada ao HMPAO e compara-a com outras formas de tecnécio que possam estar presentes na amostra (e.g. na forma de pertecnetato). A pureza radioquímica de um radiofármaco deve ser superior a 95 %, já que a presença de outras espécies radioactivas, que terão, naturalmente diferente bidistribuição, invalidarão os resultados que se pretendem obter com o exame ou a experiência. Em radioquímica/radiofarmácia a pureza radioquímica de um composto é habitualmente determinada por meio das técnicas cromatográficas, HPLC e cromatografia de camada fina (usualmente designada por TLC, da designação inglesa, Thin Layer Chromatography). No caso do HPLC este terá acoplado um detector de radiação  $\gamma$  para além do habitual detector de UV.

Outro requisito de qualidade associado a um radiofármaco, uma vez que normalmente é administrado por via intra-venosa, é que ele seja produzido em condições de esterilidade e apirogenicidade e que seja testado em relação a estes dois parâmetros.

Um factor de contaminação de radiofármacos é a radiólise. É sabido que a radiação ionizante pode decompor as moléculas de água produzindo peróxidos de hidrogénio e radicais livres. A presença destas espécies oxidantes é particularmente crítica na preparação de radiofármacos de tecnécio, já que esse processo exige, como já foi referido, a presença de um agente redutor que permita converter o tecnécio na forma pertecnetato, que não é coordenado pelos ligandos habituais, numa forma reactiva. Para contornar este problema na formulação dos kits, o redutor (normalmente o cloreto estanhoso) está presente em largo excesso.

Para além de originar espécies oxidantes a radiólise pode quebrar ligações químicas em determinados radiofármacos comprometendo a sua estabilidade. Por isso é muitas vezes necessário estabelecer um compromisso entre a actividade específica de um radiofármaco, que se quer elevada quando o traçador liga a sistemas de baixa capacidade como é o caso de receptores membranares (com capacidades de ligação da ordem do nanomolar), e a possibilidade da

radioactividade produzir radiólise diminuindo a estabilidade do radiofármaco. Convém esclarecer que, neste contexto, actividade específica é definida como a razão entre a actividade do nuclídeo e a quantidade de ligando presentes na amostra (MBq/ $\mu$ mol).

#### 4.11 Avanços em radiofarmácia e novas tendências em radioquímica

A imagem molecular (PET ou SPECT) tende a ser cada vez mais a imagem da expressão génica e proteica [86]. Há, hoje em dia, um grande entusiasmo e investimento científico na determinação dos padrões genéticos que codificam os processos fisiológicos normais (normal entendido como não patológico) e de como esses padrões se alteram na doença. É hoje possível, utilizando a tecnologia e os traçadores correctos, saber, por exemplo, quando é que um produto da expressão de um gene, tal como um receptor ou uma enzima está ou não activo. Deste modo as técnicas de imagem molecular serão cada vez mais uma preciosa ferramenta quer no diagnóstico, quer na avaliação da resposta à terapia. Como exemplo do que se afirmou pode citar-se a avaliação da proliferação celular, em oncologia, utilizando nucleosídeos marcados com emissores de positrões, abrindo caminho ao desenvolvimento de terapia molecular e à avaliação de novos fármacos após a sua introdução no mercado [87]. Em conclusão, os novos radiofármacos serão, num futuro próximo, mais utilizados para caracterizar os processos que levam à doença do que para detectar os efeitos de uma patologia que se encontra já instalada.

É também de realçar a valiosa contribuição que estas técnicas estão a dar à indústria farmacêutica. Com efeito, na investigação e desenvolvimento farmacêuticos estão a ser cada vez mais utilizadas técnicas de imagem molecular, já que a imagem molecular permite acelerar o processo de desenvolvimento de novos fármacos através de uma mais fácil extrapolação dos dados *in vitro* para a aplicação *in vivo* [88]. Por outro lado o desenvolvimento de novos radiofármacos beneficiará dos métodos que se encontram já estabelecidos na indústria farmacêutica, tais como técnicas combinatórias e geração de livrarias de ligandos que permitem seleccionar mais rapidamente a molécula com as propriedades desejadas.

## REFERÊNCIAS

- [1] V.W. Pike. Positron emitting radioligands for studies in vivo – probes for human psychopharmacology. *J. Psychopharmacology*, 7: 139-158,1993.
- [2] M.J. Koepp, R.N. Gunn, A.D. Lawrence, V.J. Cunningham, A. Dagher, T. Jones, D.J. Brooks, C.J. Bench and P.M. Grasby. Evidence for striatal dopamine release during a video game. *Nature*, 393:266-8, 1998.
- [3] M.E. Raichle, W.R. Martin, P. Herscovitch, M.A. Mintun and J. Markham. Brain Blood Flow Measured with Intravenous H<sub>2</sub><sup>15</sup>O. II. Implementation and Validation. *J. Nucl. Med.*, 24:790-798, 1983.
- [4] R. Subramanyam, N.M. Alpert, B. Hoop Jr, G.L. Brownell and J.M. Taveras. A Model for Regional Cerebral Oxygen Distribution During Continuous Inhalation of <sup>15</sup>O<sub>2</sub>, C<sup>15</sup>O and C<sup>15</sup>O<sub>2</sub>. *J. Nucl. Med.*, 19:48-53, 1978.
- [5] S. J. Read, T. Hirano, D. F. Abbott, J. I. Sachinidis, H. J. Tochon-Danguy, J. G. Chan, G. F. Egan, A. M. Scott, FRACP, C. F. Bladin, W. J. McKay and G.A. Donnan. Identifying hypoxic tissue after acute ischemic stroke using PET and 18F-fluoromisonidazole. *Neurology*, 51:1617-1621, 1998.
- [6] K. J. Yagle, J. F. Eary, J. F. Tait, J. R. Grierson, J. M. Link, B. Lewellen, D. F. Gibson and K. A. Krohn. Evaluation of 18F-Annexin V as a PET Imaging Agent in an Animal Model of Apoptosis. *J. Nucl. Med.*, 46 (4): 658-666, 2005.
- [7] M.E. Phelps, S.C. Huang, E.J. Hoffman, C. Selin, L. Sokoloff and D.E. Kuhl. Tomographic measurement of local cerebral metabolic rate in humans with (F18) 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: Validation of the method. *Ann. Neurol.*, 6: 371-388, 1979.
- [8] A.K. Buck, G. Halter, H. Schirrmeister, J. Kotzerke, I. Wurziger, G. Glatting, T. Mattfeldt, B. Neumaier, S.N. Reske, M. Hetzel, Imaging proliferation in lung tumors with PET: [18F]FLT versus [18F]FDG. *J. Nucl. Med.*, 44:1426–1431, 2003.
- [9] T. Hara, N. Kosaka and H. Kishi. PET Imaging of Prostate Cancer Using Carbon-11-Choline. *J. Nucl. Med.*, 39:990-995, 1998.
- [10] T.J. Mangner, R.W. Klecker, L. Anderson and A.F. Shields. Synthesis of 2'-deoxy-2'-[(18)F]fluoro-beta-D-arabinofuranosyl nucleosides, [(18)F]FAU, [(18)F]FMAU, [(18)F]FBAU and [(18)F]FIAU, as potential PET agents for imaging cellular proliferation. *Nucl. Med. Biol.*, 30:215–224, 2003.
- [11] H.R. Schelbert, M.E. Phelps, S.C. Huang, N.S. MacDonald, H. Hansen, C. Selin, and D.E. Kuhl N-13 ammonia as an indicator of myocardial blood flow. *Circulation*, 63:1259-1272, 1981.
- [12] J.J. Armbrecht, D.B. Buxton, R.C. Brunken, M.E. Phelps and H.R. Schelbert. Regional myocardial oxygen consumption determined noninvasively in humans with [1-11C]acetate and dynamic positron tomography. *Circulation*, 80:863-872, 1998.

- [13] E.M. Geltman. Assessment of myocardial fatty acid metabolism with 1-11C-palmitate. *J. Nucl. Cardiol.*, 1:S15-S22, 1994.
- [14] L. Guiducci, T. Grönroos, M.J. Järvisalo, J. Kiss, A. Viljanen, A.G. Naum, T. Viljanen, T. Savunen, J. Knuuti, E. Ferrannini, P.A. Salvadori, P. Nuutila and P. Iozzo. Biodistribution of the Fatty Acid Analogue 18F-FTHA: Plasma and Tissue Partitioning Between Lipid Pools During Fasting and Hyperinsulinemia *J. Nucl. Med.*, 48:455-462, 2007.
- [15] J.C. Wu, K. Bell, A. Najafi, C. Widmark, D. Keator, C. Tang, E. Klein, B.G. Bunney, J. Fallon, W.E. Bunney. Decreasing striatal 6-FDOPA uptake with increasing duration of cocaine withdrawal. *Neuropsychopharmacology*, 17:402-409, 1997.
- [16] J. Hatazawa, K. Ishiwata, M. Itoh, M. Kameyama, K. Kubota, T. Ido, T. Matsuzawa, T. Yoshimoto, S. Watanuki and S. Seo. Quantitative Evaluation of L-[Methyl-C-11] Methionine Uptake in Tumor Using Positron Emission Tomography. *J. Nucl. Med.*, 30:1809-1813, 1989.
- [17] D. Salber, G. Stoffels, D. Pauleit, G. Reifenberger, M. Sabel, N. Shah, K. Hamacher, H. Coenen and K. Langen. Differential uptake of [18F]FET and [3H]-methionine in focal cortical ischemia. *Nucl. Med. Biol.*, 33: 1029-1035, 2006.
- [18] T. Yoshioka, T. Fukuda, K Yamaguchi, M. Suzuki, S. Furumoto, R. Iwata and C. Ishioka. O-[18F]fluoromethyl-L-tyrosine is a potential tracer for monitoring tumour response to chemotherapy using PET: an initial comparative in vivo study with deoxyglucose and thymidine. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.*, 33: 1134-1139, 2006.
- [19] R.N. Gunn, A.A. Lammertsma, P.M. Grasby. [carbonyl-(11C)]- WAY1000635 PET studies. *Nucl. Med. Biol.*, 27:477-482, 2000.
- [20] L. Farde, C. Halldin, S. Stone-Elander and G. Sedvall. PET analysis of human dopamine receptor subtypes using 11C-SCH 23390 and 11C-raclopride. *Psychopharmacology*, 92:278-284, 1987.
- [21] P.M. Grasby, M.J. Koeppe, R.N. Gunn, V.J. Cunningham, A. Lawrence, and C.J. Bench. [11C]raclopride pet detects dopamine release induced by behavioural manipulation. *Schizophrenia Res.*, 29:94-94(1), 1991.
- [22] W.M. Pardridge. CNS drug design based on principles of blood-brain-barrier transport. *J. Neurochem.*, 70: 1781-1792, 1998.
- [23] J. Korf, S. Reiffers, H.D. Beerling-van der Molen, J.P. Lakke, A.M. Paans, W. Vaalburg and M.G. Woldring. Rapid decarboxylation of carbon-11 labelled DL-DOPA in the brain: a potential approach for external detection of nervous structures. *Brain Res.*, 145:59-67, 1978.
- [24] P. Hartvig, H. Agren, L. Reibring, J. Tedroff, P. Bjurling, T. Kihlberg, and B. Langstrom. Brain kinetics of L-[beta-11C]DOPA in humans studied by positron emission tomography. *J. Neural Transm. Gen. Sect.*, 86:25-41, 1996.

- [25] K. Hamacher, H.H. Coenhen, G. Stocklin. Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution. *J. Nucl. Med.*, 27:235-238, 1986.
- [26] M. Guillaume, A. Luxen, B. Nebeling, M. Argentini, J.C. Clark, V.W. Pike. Recommendations for fluorine-18 production. *Appl. Radiat. Isot.*, 42:749-762, 1991.
- [27] L. Sokoloff, M. Reivich, C. Kennedy, M.H. Des Rosiers, C.S. Pratlak, K.D. Pettigrew, O. Sakurada and M. Shinohara. The [14C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: Theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J. Neurochem.*, 28:897-916, 1977.
- [28] M. Reivich, A. Alavi, A. Wolf, J.H. Greenberg, J. Fowler, D. Christman, R. MacGregor, S.C. Jones, J. London, C. Shiue and Y. Yonekura. Use of 2-deoxy-D[1-11C]glucose for the determination of local cerebral glucose metabolism in humans: variation within and between subjects. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2:307-319, 1979.
- [29] R.W. Horton, B.S. Meldrum and H.S. Bachelard. Enzymic and cerebral metabolic effects of 2-deoxy-D-glucose. *J. Neurochem.*, 21: 507-520, 1973.
- [30] C.J. Anderson and M.J. Welch. Radiometal-Labeled Agents (Non-Techneium) for Diagnostic Imaging. *Chem. Rev.*, 99:2219-2234, 1999.
- [31] S. Jurisson, J.D. Lydon. Potential Technetium Small Molecule Radiopharmaceuticals. *Chem. Rev.*, 99:2206-2218, 1999.
- [32] W.A. Volkert, T.J. Hoffman, Therapeutic radiopharmaceuticals. *Chem. Rev.*, 99: 2269-2292, 1999.
- [33] W.A.P. Breeman, M. de Jong, E. de Blois, B. F. Bernard, M. Konijnenberg, E.P. Krenning. Radiolabelling DOTA-peptides with <sup>68</sup>Ga. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.*, 32:478-485, 2005.
- [34] G.J. Ehrhardt, M.J. Welch. Gallium 66 and Gallium 68, a new germanium-68/gallium-68 generator. *J. Nucl. Med.*, 19: 925-929, 1978.
- [35] S. Liu, D.E. Scott. <sup>99m</sup>Tc-Labeled Small Peptides as Diagnostic Radiopharmaceuticals. *Chem. Rev.*, 99, 2235-2268, 1999.
- [36] M. A. Mendez-Rojas, B.I. Kharisov, A.Y. Tsivades. Recent advances on technetium complexes: coordination chemistry and medical applications. *J. Coord. Chem.*, 59:1-63, 2006.
- [37] H.F. Kung, H-J. Kim, M-P. Kung, S.K. Meegalla and H.K. Lee. Imaging of dopamine transporters in humans with technetium-99m TRODAT-1. *Eur. J. Nucl. Med.*, 23:1527-1530, 1996.
- [38] R.J. Di Rocco, A.A. Bauer, J.P. Pirro, B.L. Kuczynski, L. Belnavis, Y-W. Chan, K.E. Linder, R.K. Narra, D.P. Nowotnik and A.D. Nunn. Delineation of the border zone of ischemic rabbit myocardium by a technetium-labelled nitroimidazole, *Nucl. Med. Biol.*, 24:201-207, 1997.

- [39] R. Taillefer, L. Laflamme, G. Dupras, M. Picard, D-C. Phaneuf and J. Léveillé. Myocardial perfusion imaging with  $^{99m}\text{Tc}$ -methoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI) comparison of short and long intervals between rest and stress injections. Preliminary results. *Eur. J. Nucl. Med.*, 13: 515-522, 1998.
- [40] C.M.F. Gomes, M. Welling, I. Que, N.V. Henriquez, G. Pluijm, S. Romeo, A.J. Abrunhosa, M.F. Botelho, P.C.W. Hogendoorn, E.K.J. Pauwels and A.M. Cleton-Jansen. Functional imaging of multidrug resistance in an orthotopic model of osteosarcoma using  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi. *Eur. J. Nucl. Med.*, 34 :1793 – 1803, 2007.
- [41] G.G. Blankerberg, P.D. Katsikis, J.F. Tait, E.R. Davis, I. Naumovski, K. Ohtsuki, S. Kopywoda, M.J. Abrams, S. Darkes, R.C. Robins, H.T. Maecker and H.W. Strauss. In vivo detection and imaging of phosphatidylserine expression during programmed cell death. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95:6349-6354, 1998.
- [42] M. Leimer, A. Kurtaran, M. Raderer, P. Smith-Jones, C. Bischof, W. Petcov, C. Brunner, W. Schima, J. Lister-James and I. Virgolini. Somatostatin receptor in vitro and in vivo binding of Tc-99m-P829, *J. Nucl. Med.*, 39(5, suppl):39-39P, 1998.
- [43] J.A. Barrett, A.C. Crocker, D.J. Damphousse, S.J. Heminway, S. Liu, D.S. Edwards, A.R. Harris, R.J. Looby, J.L. Lazewatsky, M. Kagan, T.J. Mazaika, T. J., T.R. Carroll. Biological evaluation of thrombus imaging agents utilizing water soluble phosphines and tricine as coligands to label a hydrazinonicotinamide-modified cyclic glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist with  $^{99m}\text{Tc}$ . *Bioconj. Chem.*, 8:155-160, 1997.
- [44] K.E. Britton, S. Vinjamuri, A.V. Hall, K. Solanki, Q.H. Siraj, J. Bomanji, S. Das. Clinical evaluation of technetium-99m infection for the localization of bacterial infection. *Eur. J. Nucl. Med.*, 24:553-556, 1997.
- [45] A. Hepeller, S. Froidevaux, A.N. Eberle and H.R. Maecke. Receptor targeting for tumor localisation and therapy with radiopeptides. *Curr. Med. Chem.*, 7:971-994, 2000.
- [46] B.J. Krause, R.P. Baum, E. Staib-Sebler, M. Lorenz, A. Niesen and G. Hör. Human monoclonal antibody Tc-99m.88 BV59: detection of colorectal cancer, recurrent or metastatic disease and immunoscintigraphy assessment. *Eur. J. Nucl. Med.*, 24 :72–75, 1997.
- [47] H.R. Maecke, J.P. André.  $^{68}\text{Ga}$ -PET Radiopharmacy: a Generator-Based Alternative to  $^{18}\text{F}$ -Radiopharmacy . *PET Chemistry, the driving force in Molecular Imaging* P.A. Schubiger, L. Lehmann, M. Friebe editors Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2007).
- [48] M. Nakayama, M. Haratake, T. Koiso, O. Ishibashi, K. Harada, H. Nakayama, A. Suggii, S. Yahara and Y. Arano. Separation of  $^{68}\text{Ga}$  from  $^{68}\text{Ge}$  using a macroporous organic polymer containing N-methylglucamine groups. *Anal. Chim. Acta*, 453:135–141, 2002.
- [49] C. Loch, B. Maziere, D. Comar. A new generator for ionic gallium-68. *J Nucl Med.*, 21:171–173, 1980.

- [50] R. Lambrecht, M. Sajjad, M. Accelerator derived radionuclide generators. *Radiochimica Acta*, 43:171–179, 1978.
- [51] S. Mirzadeh, R. Lambrecht. Radiochemistry of Germanium. *J Radioanal. Nucl. Chem.*, 202:7–102, 1996.
- [52] M.A. Green, M.J. Welch. Gallium radiopharmaceutical chemistry. *Nucl. Med. Biol.*, 16:435-448, 1989.
- [53] R.G. Pearson. Hard and Soft Acids and Bases. *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 3533-3539, 1963.
- [54] A.M. Dymov and A.P. Seventin. *Analytical Chemistry of Gallium*, Ann Arbor Science Publishers, 1970.
- [55] B. Kumar, T.R. Miller, B.A. Siegel, C.J. Mathias, J. Markhan, G.J. Ehrhardt and M.J. Welch. Positron tomographic Imaging of the liver Ga-68 iron hydroxide colloid. *Am. J. Roent.*, 136:685-690, 1981.
- [56] B.A. Khan, J.T. Fallon, H.W. Strauss, E. Haber. Myocardial infarct imaging of antibodies to canine cardiac myosin with indium-111-diethylenetriamine pentaacetic acid. *Science* 209:295-297, 1980.
- [57] Y. Arano, T. Uezono, H. Akizawa, M. Ono, K. Wakisava, M. Nakayama, H. Sakahara, J. Konishi, and A. Yokoiama. Reassessment of Diethylenetriaminepentaacetic Acid (DTPA) as a Chelating Agent for Indium-111 Labeling of Polypeptides Using a Newly Synthesized Monoreactive DTPA Derivative. *J. Med. Chem.*, 39:3451-3460, 1996.
- [58] D.J. Hnatowich, K.L. Childs, D. Lanteigne and A. Najafi. The preparation of DTPA-coupled antibodies radiolabeled with metallic radionuclides: an improved method. *J. Immun. Meth.*, 65:147-157, 1983.
- [59] M.W. Brechbiel, O.A. Gansow, R.W. Atcher, J. Schlom, J. Esteban, D.E. Simpson and D. Colcher. Synthesis of 1 - (p -1sothiocyanatobenzyl) Derivatives of DTPA and EDTA. Antibody-Labeling and Tumor-Imaging Studies. *Inorg. Chem.*, 25: 2772-2781, 1986.
- [60] P.M. Smith-Jones, B. Stolz, C. Bruns, R. Albert, H.W. Reist, R. Fridrich and H.R. Maecke. Gallium-67/gallium-68-[DFO]-octreotide—a potential radiopharmaceutical for PET imaging of somatostatin receptor-positive tumors: synthesis and radiolabeling in vitro and preliminary in vivo studies. *J. Nucl. Med.*, 35:317–325, 1994.
- [61] E.T. Clarke, A.E. Martell. Stabilities of the Fe(III), Ga(III) and In(III) chelates of N,N',N''-triazacyclononanetriacetic acid. *Inorg. Chim. Acta*, 181:273-280, 1991.
- [62] J.P. Broan, L. Cox, A.S. Craig, R. Katakya, D. Parker, A. Harrison, M. Randall and G. Ferguson. Structure and solution stability of indium and gallium complexes of 1,4,7-triazacyclononanetriacetate and of yttrium complexes of 1,4,7,10-tetraazacyclododecanetetracetate and related ligands –kinetically stable complexes for use in imaging and radioimmunotherapy X-ray molecular structure of the indium and gallium complexes of 1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 2: 87-99, 1991.

- [63] W.R. Harris, V.L. Pecoraro. Thermodynamic binding constants for gallium transferrin. *Biochemistry*, 22: 292-299, 1983.
- [64] D. Wild, H.R. Maecke, B. Waser, J.C. Reubi, M. Ginj, H. Rasch, J. Mueller-Brand and M. Hofmann.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC: a first compound for PET imaging with high affinity for somatostatin receptor subtypes 2 and 5. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.*, 32:724-724, 2005.
- [65] W.A.P. Breeman and A.M. Verbruggen. The  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  generator has high potential, but when can we use  $^{68}\text{Ga}$ -labelled tracers in clinical routine?. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.*, 34: 978–981, 2007.
- [66] F.H.M. Corstens, J.W.M. van der Meer. Nuclear medicine's role in infection and inflammation. *The Lancet* , 354:765-770, 1999.
- [67] F. Servadei, G. Moscatelli, G. Giuliani, A.M. Cremonini, G. Piazza, M. Agostini and P. Riva, Cisternography in Combination with Single Photon Emission Tomography for the Detection of the Leakage site in Patients with Cerebrospinal Fluid Rhinorrhea: Preliminary Report. *Acta Neurochir. (Wien)*, 140:1183-1189, 1998.
- [68] W.J.G. Oyen, R.A.M.J. Claessens, J.W.M. van der Meer and F.H.M. Coerstens. Detection of Subacute Infectious Foci with Indium-111-Labeled Autologous Leukocytes and Indium-111-Labeled Human Nonspecific Immunoglobulin G: a Prospective Comparative Study. *J. Nucl. Med.*, 32:1854-1860, 1991.
- [69] M.L. Thakur, L. Walsh, H.L. Malech, and A. Gottschalk. Indium-111-labeled human platelets: improved method, efficacy and evaluation. *J. Nucl. Med.*, 22: 381-385, 1981.
- [70] M.J. Welch, M.L. Thakur, R.E. Coleman, M. Patel, B.A. Siegel and M. Ter-Pogossian. Gallium-68 Labeled Red Cells and Platelets New Agents for Positron Tomography. *J. Nucl. Med.*, 18:558-562, 1977.
- [71] C.J. Anderson, T.S. Pajeau, W.B. Edwards, E.L.C. Sherman, B.E. Rogers, B. and M. Welch. In Vitro and In Vivo Evaluation of Copper-64-Octreotide Conjugates. *J. Nucl. Med.* , 36:2315-2325, 1995.
- [72] D. Pressman. The Development and Use of Radiolabeled Antitumor Antibodies. *Cancer Res.*, 40: 2960-2964, 1980.
- [73] K.O. Webber, R.J. Kreitman, I. Pastan. Rapid and Specific Uptake of Anti-Tac Disulfide-stabilized Fv by Interleukin-2 Receptor-bearing Tumors. *Cancer. Res.*, 55: 318-323, 1995.
- [74] C. Meares. Chelating agents for the binding of metal ions to proteins. *Nucl. Med. Biol.*, 13:311-318, 1986..
- [75] A.J. Fishman, J.W. Babich, H.W. Strauss. A Ticket to Ride: Peptide Radiopharmaceuticals. *J. Nucl. Med.*, 34:2253-2263, 1993.
- [76] S.M. Okarvi. Recent progress in fluorine-18 labelled peptide radiopharmaceuticals. *Eur. J. Nucl. Med.*, 28:929-938, 2001.

- [77] A. Signore, A. Annovazzi, M. Chianelli, F. Corsetti, C. van de Wiele, R.N. Watherhouse and F. Scopinaro. Peptide radiopharmaceuticals for diagnosis and therapy. *Eur. J. Nucl. Med.*, 28:1555–1565, 2001.
- [78] T. Maack, V. Johnson, T.K. Sen, J. Figueiredo and D.Sigulem. Renal filtration, transport, and metabolism of low-molecular-weight proteins: a review. *Kidney Int.*, 16:251-270, 1979.
- [79] H. Lundqvist, V. Tolmachev. Targeting and Positron Emission Tomography. *Biopolymers (Peptide Science)*, 66: 381–392, 2002.
- [80] J.C. Reubi. In vitro identification of vasoactive intestinal peptide receptors in human tumors: Implications for tumor imaging. *J. Nucl. Med.*, 36: 1846-1853, 1995.
- [81] L.K. Kvols, C.G. Moertel, M.J. O'Connel, A.J. Schut, J. Rubin, R.G. Hahn. Treatment of the malignant carcinoid syndrome: evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *New. Engl. J. Med.*, 315-323, 1996.
- [82] K. N. Hofer, H.P. Amstutz, H.R. Maecke, R. Scharzbach, K. Zimmermann, J.J. Morgebthaler, P.A. Schubiger-Hofer. Cellular Processing of Copper-67-labeled Monoclonal Antibody chCE7 by Human Neuroblastoma Cells. *Cancer Res.*, 55:46-50, 1995.
- [83] C.J. Anderson, F. Dehdashti, P.D. Cutler, S.W. Schwarz, R. Laforest, L.A. Bass, J.S. Lewis and D.W. McCarthy. <sup>64</sup>Cu-TETA-Octreotide as a PET Imaging Agent for Patients with Neuroendocrine Tumors. *J. Nucl. Med.*, 42:213–221, 2001.
- [84] M. de Jong, W.A.P. Breeman, R. Valkema, B.F. Bernard and E.P. Krenning. Combination Radionuclide Therapy Using <sup>177</sup>Lu and <sup>90</sup>Y-Labeled Somatostatin Analogs. *J. Nucl. Med.*, 46: 13S-17S, 2005.
- [85] T.M. Behr, N. Jenner, M. Béhé, C. Angersten, S. Gratz, F. Raue and W. J. Becker. Radiolabeled Peptides for Targeting Cholecystokinin-B/Gastrin Receptor-Expressing Tumors. *J. Nucl. Med.* 40:1029-1044, 1999.
- [86] R. Weissleder, U. Mahmood. Molecular Imaging. *Radiology*, 219:316–333, 2001.
- [87] J. Toyohara, F. Yasuhisa. Trends in nucleoside tracers for PET imaging of cell proliferation. *Nucl. Med. Biol.*, 30:681–685, 2003.
- [88] R.M. Weussleder. Molecular Imaging in Drug Discovery and development. *Nat Rev Drug Discov.*, 2: 123-131, 2003.

#### Livros de texto

Text book of radiopharmacy, Ed by Charles B. Sampson 3<sup>rd</sup> Edition, Gordon and Breach Science Publishers

The Chemistry of Technetium in Medicine, Steigman J., Eckelman W.C. (1992) National Academy Press, Washington DC.

(Página deixada propositadamente em branco)

## CAPÍTULO 5

### DETECTORES DE RADIAÇÃO E PRODUÇÃO DE IMAGENS

#### 5.1 Métodos de detecção e de medida em Medicina Nuclear

A imagem tem cada vez mais importância na Medicina moderna quer como meio de diagnóstico complementar quer como apoio ao planeamento e controlo de procedimentos clínicos. Um dos factores que tem contribuído para este facto tem sido a melhoria da qualidade das imagens médicas. O aumento do contraste e da resolução, a diminuição do ruído, da distorção e dos artefactos bem como a possibilidade da quantificação tornaram-se o objectivo em várias áreas desde a física dos detectores até à matemática de reconstrução de imagem.

As técnicas de imagiologia nuclear com radioisótopos incluem métodos *ex vivo* e *in vitro*, e métodos *in vivo*. A autoradiografia de elevada resolução, com resoluções espaciais melhores que os 100  $\mu\text{m}$  é geralmente aplicada em estudos *in vitro* sendo o seu uso em exames *ex vivo* também possível. As imagens são obtidas em filme radiológico, emulsão nuclear ou em sistemas de autoradiografia em tempo real [1]. Os métodos de imagem *in vivo* da MN podem ser divididos em dois grupos: as técnicas de fotão único e as técnicas utilizando positrões designadas de PET (Positron Emission Tomography).

O primeiro grupo utiliza radionúclidos emissores de radiação gama e inclui a cintigrafia convencional (planar e de corpo inteiro) e a SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography).

Em geral, na tecnologia SPECT são utilizados os mesmos detectores que em cintigrafia, de preferência duas cabeças, com rotação em torno do objecto, permitindo o uso de algoritmos de reconstrução de cortes tomográficos e a possibilidade de visualização 3D.

Na PET são utilizados radionúclidos emissores de positrões (decaimento  $\beta^+$ ). Os positrões são emitidos com energias cinéticas dentro de um espectro contínuo, percorrendo distâncias variáveis no meio até termalizarem e se aniquilarem com electrões.

Quando ocorre a aniquilação a energia cinética do positrão pode não ser exactamente nula pelo que a conservação do momento cinético obriga a que os dois fotões gama de 511 keV sejam emitidos em sentidos opostos mas segundo direcções não coincidentes [2]. A PET utiliza esta colinearidade quase perfeita

para gerar a linha de resposta correspondente a cada coincidência detectada e obter a denominada colimação electrónica. Isso evita o uso de colimadores físicos que tanto degradam o desempenho dos sistemas SPECT. No entanto, um conjunto de outros factores favoráveis, entre os quais a maior vida média dos radionúclidos utilizados em SPECT contribuem para o seu muito maior uso em MN [3].

Com energias de fotões de 511 keV na PET, e menores que 400 keV nas técnicas de fotão único (com os 140 keV do  $^{99m}\text{Tc}$  os mais usados), tornou-se necessário recorrer a sistemas que detectem com elevada eficiência estas energias, quer directamente por colecção da carga produzida num meio apropriado quer recorrendo a sistemas conversores de energia electromagnética e a sequente detecção da radiação de menor energia.

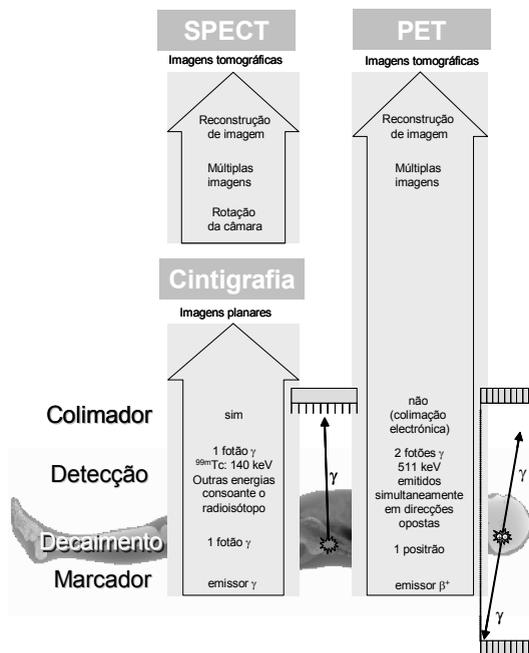


Fig. 5.1 - Comparação entre as técnicas de imagem *in vivo* da Medicina Nuclear, no que se refere à detecção e produção de imagens. A presença do colimador na cintigrafia e no SPECT, necessária para localizar a fonte radioactiva relativamente ao detector, provoca uma perda muito significativa de sensibilidade relativamente à PET, para além de degradar a resolução espacial, que piora com a distância da fonte ao detector.

Qualquer que seja a natureza dos fotões detectados (SPECT ou PET) a lógica subsidiária à tecnologia é a mesma, a saber:

1. Administração ao sujeito em estudo de uma molécula radiomarcada com interesse biológico;
2. Emissão de fótons gama, seja por decaimento radioactivo (um fóton por decaimento em Cintigrafia e SPECT), seja por aniquilação do positrão emitido num decaimento radioactivo (resultando em dois fótons de 511 keV emitidos simultaneamente em direcções opostas - PET);
3. Interação dos fótons gama com um detector, tipicamente um cristal cintilador emitindo fótons secundários na região do visível ou ultravioleta próximo;
4. Transdução do sinal luminoso para um sinal eléctrico com o qual se determina a posição no detector e a concentração do traçador;
5. Reconstrução da imagem a partir dos eventos detectados.

A grande utilidade em combinar informações de carácter diferente para auxiliar ao diagnóstico clínico levou ao desenvolvimento de sistemas multimodais PET/CT e SPECT/CT, que permitem obter, em aquisição quase simultânea, a informação morfológica da TAC (Tomografia Axial Computorizada, CT em inglês) e a funcional da PET ou SPECT. A utilização em conjunto destas modalidades torna-se especialmente útil na identificação e localização de lesões, incluindo tumores. A combinação com a TAC trouxe um segundo benefício, pois permite a correcção da atenuação da radiação no paciente, necessária para produzir imagens mais próximas da verdadeira distribuição de radiotraçador no paciente sem a utilização de fontes radioactivas externas. Esta correcção é realizada em PET usando medidas de transmissão e um cálculo simples, ao contrário do SPECT, onde esta correcção é mais complexa e menos precisa. Esta maior facilidade em PET resulta directamente do facto de serem detectados dois fótons em coincidência em vez do fóton único detectado em SPECT. Na cintigrafia não é habitual aplicar-se esta correcção, obtendo-se imagens planares com informação essencialmente qualitativa.

Os principais agentes utilizados na detecção e/ou medição da radiação ionizante em MN resultantes de interação com os meios detectores são a carga eléctrica (câmaras de ionização, contadores proporcionais, tubos de Geiger e fotocondução), a luz de processos de luminescência (fluorescência nos contadores de cintilação e termoluminescência nos TLDs) e a energia química (autoradiografia com filme).

Em MN é exigida a medição de radiação em situações diversas que dependem da fonte e do tipo de radiação a ser medida e requerem detectores e

instrumentação apropriados. O tipo de radiação é gama na sua quase exclusiva maioria mas há situações onde a medição de partículas beta é necessária<sup>1</sup>.

A medição da actividade de amostras de líquidos biológicos *in vitro* é uma situação corrente que requer contadores de poço para os emissores gama e, em situações mais raras, detectores de cintilação líquida para os emissores beta.

A detecção da actividade em zonas específicas de pacientes no vivo com intenção de obter resultados quantitativos, ou semi quantitativos, pode ser obtida com detectores de radiação gama colimados ou através de delimitação de zonas de interesse em detectores de área.

Na detecção com a finalidade de se obterem imagens em MN são fundamentalmente usados detectores de cintilação incorporados em câmaras de raios  $\gamma$  embora se avizinhem mudanças importantes com a utilização de detectores de semiconductor e de fotocondutores.

A utilização e medição da radiação  $\gamma$  emitida por traçadores selectivamente retidos no organismo, está limitada, à partida, por um conjunto de condicionalismos:

1. O ângulo sólido de emissão da radiação  $\gamma$  por qualquer fonte radioactiva é  $4\pi$  pelo que, na situação prática dos detectores de imagem, haverá sempre perda de raios emitidos por limitação da área de detecção;
2. Fora do intervalo de aquisição, que interessa que seja curto, há, em geral, a emissão de uma fracção importante de raios não utilizados, na sequência do decaimento dos radioelementos;
3. As contagens são afectadas por variações estatísticas inerentes aos próprios processos.
4. Os raios  $\gamma$  não podem ser refractados por lentes de modo a serem utilizadas as leis da óptica, pelo que os raios com informação de posição são seleccionados, por absorção selectiva, utilizando para o efeito colimadores. Disto resulta incerteza quanto à origem da emissão, uma má resolução espacial e efeito de volume parcial. Os colimadores absorvem, simultaneamente, uma fracção importante de radiação útil.
5. Há atenuação da radiação em tecidos situados entre a fonte e o detector. Os tecidos circundantes adicionam ruído de fundo devido à radiação dispersa originando degradação da resolução espacial;
6. As eficiências intrínsecas dos detectores são, em regra, inferiores à unidade.
7. Movimentos do paciente, de diversas naturezas, degradam as imagens.

---

<sup>1</sup> Devido ao pequeno percurso das partículas  $\beta$  estas não podem ser usadas na detecção externa de actividades situadas em órgãos internos, limitando-se o seu uso à medição de amostras *in vitro*.

Apesar de, em princípio, serem desconhecidos dados como a espessura do material absorvente, entre um ponto emissor e o detector, as suas características de atenuação e as suas variações locais é possível, como referimos, corrigir eficientemente o efeito de atenuação, referido no ponto 4, em PET e com boa aproximação em SPECT.

Qualquer destes pontos está associado a irradiação dos pacientes sem contribuição para a formação da imagem, sendo as eficiências globais de utilização dos raios emitidos da ordem de 0,001%. Os pontos 3 e 4, acima considerados, podem ser também causa de acentuada degradação da informação da imagem.

Apesar disto, têm sido feitos esforços continuados para que a imagem da MN fique tão próximo quanto possível de uma ferramenta ideal de diagnóstico médico: não invasiva, e veiculando informação simultaneamente funcional, tridimensional e quantitativa. Das duas técnicas de tomografia disponíveis em MN, a tomografia de emissão de positrões (PET) está provavelmente mais perto deste objectivo, um tanto ideal, do que está a tomografia da emissão de fóton único (SPECT).

No estágio presente de utilização destas técnicas, são obtidas com bom contraste, imagens funcionais da dinâmica de moléculas marcadas (nativas ou funcionalmente semelhantes) com envolvimento nos processos metabólicos dos órgãos em estudo.

Isótopos produzidos no ciclotrão ( $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ...) são utilizados na síntese de moléculas orgânicas (péptidos, hidratos de carbono, esteróides, vitaminas, etc...), para estudos em PET.

Sais solúveis ou insolúveis de metais ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{113}\text{In}$ ,  $^{82}\text{Rb}$ ,...) são empregues na síntese ou marcação de moléculas biológicas utilizadas como traçadores em SPECT, os dois primeiros e, em PET, o último.

Os computadores são vitais na MN moderna sendo utilizados em: aquisição de dados, correcção de dados em tempo real, visualização e processamento da imagens, manipulação matemática de imagens, análise e reconstrução da imagens, armazenamento de dados/arquivo, sistemas em rede e implementação de multimodalidade.

### 5.1.1 Física da detecção: conceitos básicos

Em sentido amplo, a detecção da radiação pressupõe a mudança da natureza de um sinal para outra mais facilmente mensurável. No tocante à detecção de radiação electromagnética é imprescindível que esta interaja com o detector através de um dos mecanismos conhecidos e, que a energia da partícula associada à radiação seja depositada dentro do volume do detector. Geralmente, a interacção da radiação com o detector leva ao aparecimento de uma certa quantidade de carga que é colectada com a ajuda de um campo eléctrico. A corrente eléctrica gerada é diferente de zero durante um período igual ao tempo associado ao processo de colecção da carga. Geralmente, a corrente gerada é traduzida num

signal de tensão através de um circuito cujo equivalente RC se encontra esquematizado na Fig. 5.2.

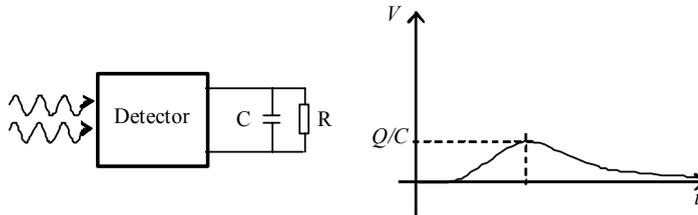


Fig. 5.2 - Esquema do circuito equivalente a que o detector se encontra ligado e resposta típica em tensão (V) do circuito.

A situação mais comum é a constante de tempo do circuito,  $\tau = RC$ , ser maior que o tempo de deposição da carga o que implica que o sinal apresente um ramo típico de carga do condensador e de descarga deste através da resistência de carga (Fig. 5.2). O tempo requerido para que o sinal atinja o máximo é sobretudo determinado pelo tempo do processo de colecção de carga no detector enquanto que o tempo de decaimento do sinal é determinado pela constante de tempo do circuito de carga. A amplitude do sinal é proporcional à carga depositada no detector ( $V_{\max} = Q/C$ ). A cada interacção eficiente ocorrida no detector corresponde um impulso eléctrico no circuito de medida, pelo que, a taxa da sequência de impulsos é equivalente à taxa de interacção ocorrida no detector.

Num detector são importantes a sua eficiência, a resolução em energia e o tempo morto. A eficiência de um detector relaciona o número de **fotões** que entram no volume activo com o número de impulsos eléctricos gerados. Por conveniência, estuda-se a eficiência de duas formas distintas designadas por eficiência absoluta e por eficiência intrínseca. A eficiência absoluta define-se como o quociente entre o número de impulsos medidos e o número de fotões emitidos pela fonte [4]:

$$\varepsilon_{\text{abs}} = \frac{\text{n}^{\circ} \text{ de impulsos medidos}}{\text{n}^{\circ} \text{ de fotões emitidos}}. \quad (5.1)$$

Já a eficiência intrínseca é definida de forma a não depender das características geométricas do arranjo de medição mas apenas das características do detector. Assim define-se eficiência intrínseca:

$$\varepsilon_{\text{int}} = \frac{\text{n}^{\circ} \text{ de impulsos medidos}}{\text{n}^{\circ} \text{ de fotões incidentes no detector}}. \quad (5.2)$$

Considerando uma fonte pontual que emite isotropicamente, a relação entre as duas eficiências baseia-se unicamente em argumentos geométricos e é dada por:

$$\varepsilon_{\text{int}} = \frac{4\pi}{\Omega} \varepsilon_{\text{abs}}, \quad (5.3)$$

em que  $\Omega$  é o ângulo sólido do detector visto da posição da fonte emissora. Os factores de que depende a eficiência intrínseca são o material do detector, a espessura (medida paralelamente à direcção da radiação incidente) e a energia da radiação incidente.

A resolução em energia de um detector é definida como sendo a capacidade para discriminar duas radiações de energias próximas. Considerando a resposta de um detector real a uma fonte monoenergética verifica-se que não se obtém um pico estreito (matematicamente: uma função delta) mas uma distribuição com formato Gaussiano centrada na amplitude de sinal correspondente à energia da radiação.

Formalmente, a resolução em energia é dada pelo quociente entre a largura em energia a meia altura ( $\text{FWHM} = \Delta E$ ) da resposta do detector a uma radiação monoenergética e a energia do pico ( $E_p$ ) [4]. Duas fontes monoenergéticas são discriminadas por um detector se a diferença entre as suas energias for superior à largura a meio altura da curva de resposta (Fig. 5.3).

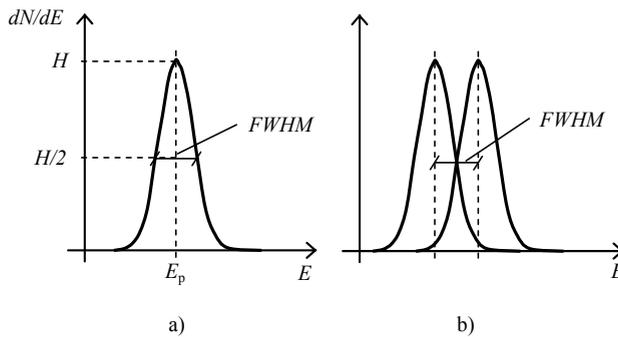


Fig. 5.3 - a) Curva de resposta de um detector a radiação monoenergética. No eixo dos xx representa-se a energia do sinal enquanto que no eixo dos yy se representa o número de contagens por intervalo de energia. b) Esquema relativo à mínima diferença de energia que deve existir para ainda haver discriminação entre duas radiações monoenergéticas.

São vários os factores que contribuem para a deterioração da resolução em energia de um detector, a saber: o ruído estatístico devido à natureza discreta do sinal, o ruído originado pelo detector e pelo circuito de medida e os eventuais desvios das condições de operação durante a medida. Enquanto que as duas últimas fontes de erro são passíveis de serem minimizadas por optimização do detector, a primeira causa de ruído estará sempre presente independentemente do detector. O ruído estatístico está relacionado com o facto da carga, que é

depositada no detector, apresentar uma natureza manifestamente discreta uma vez que é função do número de transportadores de carga solicitados. O número de transportadores de carga é pois aleatório obedecendo a uma determinada distribuição de probabilidades. Assumindo que o processo é Poissoniano, para um determinado número  $N$  de cargas criado espera-se que o desvio padrão seja  $\sqrt{N}$ . Admitindo, ainda, que a resposta do detector é linear relativamente ao número de carga geradas espera-se que a energia depositada ( $E_0$ ) seja igual a  $KN$  – em que  $K$  é uma constante de proporcionalidade. Para um número de cargas  $N$  elevado, a resposta do detector segue uma distribuição Gaussiana. Para esta distribuição, a largura a meia altura é igual a  $2,35\sigma$ , tem-se então que:

$$R = \frac{FWHM}{E_0} = \frac{2,35 K \sqrt{N}}{K N} = 2,35 \frac{1}{\sqrt{N}}. \quad (5.4)$$

Esta relação permite-nos concluir que o ruído estatístico limita a resolução em energia e que, por sua vez, esta melhora se o número de cargas por evento aumenta.

Entende-se por tempo morto de um detector o tempo que deve existir entre dois eventos distintos para que estes possam ser medidos como dois impulsos eléctricos separados. Consoante o tipo de detector o factor limitante é o processo de detecção ou o circuito electrónico associado.

#### 5.1.1.1 Interação da radiação com a matéria

Quando raios gama (ou X) incidem directamente e atravessam um objecto, alguns fotões interagem com as partículas que compõe o objecto e a sua energia pode ser absorvida ou dispersa. É usual dizer-se que a radiação é atenuada pressupondo-se, por isso, que este processo de absorção e dispersão se designa, de forma lata, por atenuação.

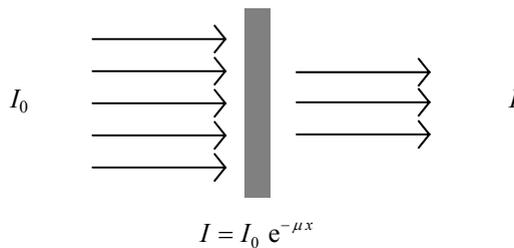


Fig. 5.4 - Representação esquemática da atenuação que um feixe monoenergético de radiação sofre quando atravessa um objecto de espessura  $x$ .  $I_0$  é a intensidade do feixe de radiação incidente que se reduz a  $I$  após atravessar o objecto. A fracção de redução é dada por  $e^{-\mu x}$  em que  $\mu$  é o coeficiente de atenuação linear do meio atravessado pela radiação.

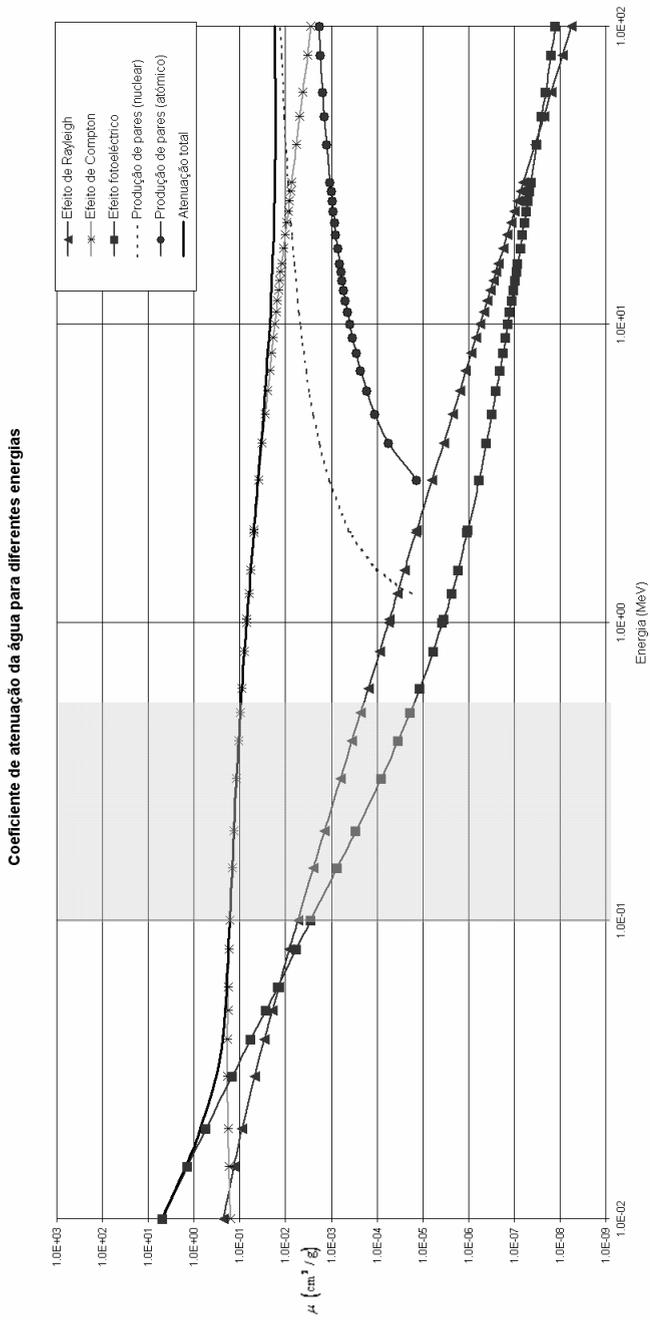


Fig. 5.5 - a) – Variação do coeficiente de atenuação da água com a energia. A atenuação total resulta do efeito somado dos quatro mecanismos existentes (Dados obtidos em: <http://physics.nist.gov/PhysRefData/Xcom/html/xcom1.html>)

**Coefficiente de atenuação do chumbo para diferentes energias**

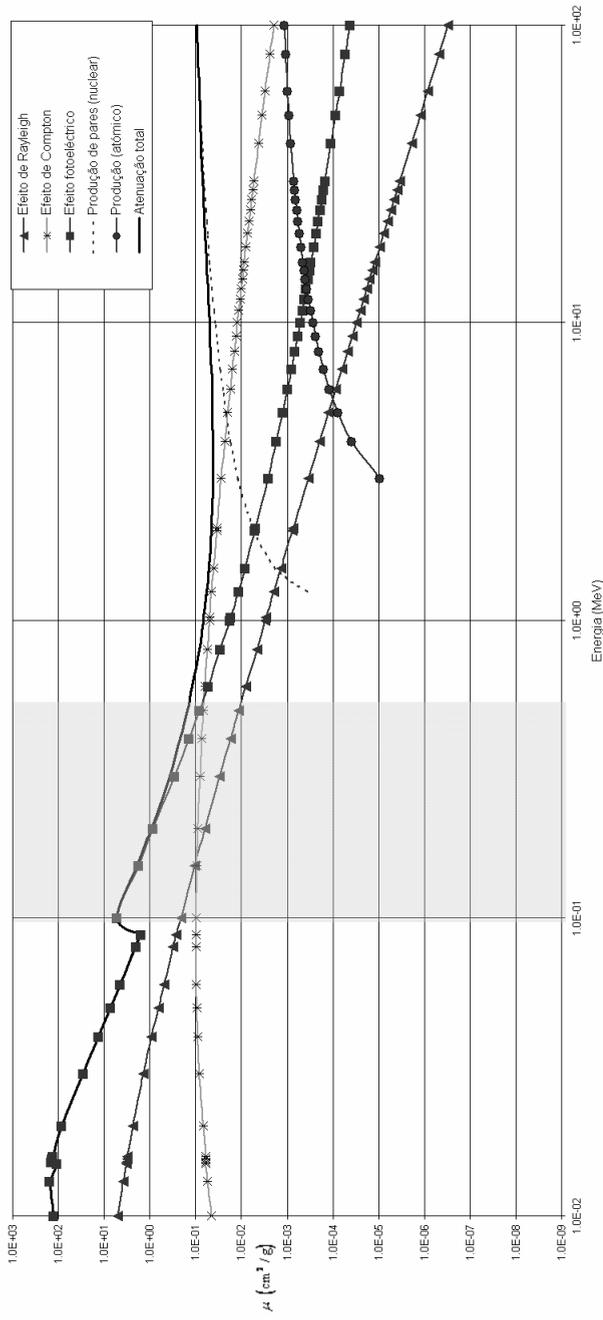


Fig. 5.5 - b) – Variação do coeficiente de atenuação do chumbo com a energia. A atenuação total resulta do efeito somado dos quatro mecanismos existentes (Ibidem)

A intensidade (energia por unidade de área e de tempo) da radiação emergente do objecto vai ser menor do que a intensidade incidente, dependendo a fracção de transmissão da densidade e número atómico do material, da sua espessura e da energia da radiação.

A atenuação resultante da interacção da radiação gama com as partículas do meio não é um processo único - uma interacção única raramente resulta numa alteração do fóton incidente para outra forma de energia, geralmente várias interacções são necessárias até que toda a energia do fóton seja transformada. Por conseguinte, a atenuação resulta de todos os processos envolvidos, a saber: o efeito fotoeléctrico, o efeito de Compton e de Rayleigh-Thomson e, para energias superiores a 1,022 MeV, a produção de pares.

A Fig. 5.5 mostra o coeficiente de atenuação total para a água e para o chumbo em função da energia da radiação gama incidente. O intervalo de energias para a radiação gama usual em MN é de 80 keV a 511 keV, que no gráfico corresponde aproximadamente à zona sombreada. Para a água (constituente principal dos tecidos biológicos) o efeito predominante, no intervalo de energias considerada, é o efeito de Compton, sendo a ocorrência do efeito fotoeléctrico muito menor. Já para o chumbo o efeito fotoeléctrico é predominante na mesma gama de energias. Note-se ainda que a atenuação total para a água apresenta um valor baixo, característica que é fundamental para o sucesso quer do SPECT quer do PET. As características que o chumbo apresenta são essenciais, como se verá adiante, nos colimadores e na blindagem com fins de radioprotecção.

O efeito fotoeléctrico ocorre quando o fóton incidente cede toda a sua energia a um electrão de um átomo que fica com uma energia cinética igual à diferença entre a energia do fóton incidente e a energia de ligação do electrão ( $E_e = h\nu - E_i$ ). A ejeção do electrão determina que o átomo se transforme num ião por um curto período de tempo. Este estado excitado permanece até que um electrão mais energético ocupe a lacuna entretanto criada emitindo um fóton de energia igual à diferença de energias dos estados inicial e final do electrão. A radiação emitida é denominado por raio X característico que é, em geral, posteriormente absorvido pelo detector. A probabilidade de ocorrência do efeito fotoeléctrico depende da quarta potência do número atómico ( $Z$ ) - facilmente observável na Fig. 5.5.

O efeito de Compton ou dispersão de Compton ocorre quando um fóton interage com um electrão havendo deflexão do fóton e cedência de energia do fóton para o electrão que recua.

A relação entre a energia do fóton,  $E_0$ , antes de interagir com o electrão e a energia do fóton após ser deflectido,  $E'$ , para um determinado ângulo  $\theta$  pode ser deduzida por aplicação do princípio de conservação do momento linear e da lei de conservação de energia. A aplicação destas relações resulta na expressão:

$$E' = \frac{E_0}{1 + \frac{E_0}{m_e c^2} (1 - \cos\theta)}, \quad (5.5)$$

em que  $m_e c^2$  é a energia do electrão em repouso.

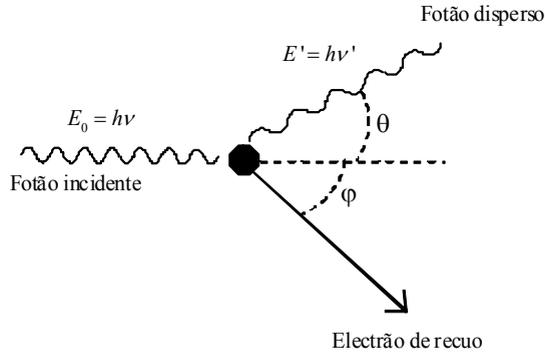


Fig. 5.6 - Representação esquemática do efeito de Compton – a interacção de um fóton com um electrão resulta na deflexão do fóton e cedência de energia para o electrão obtendo-se um fóton disperso de menor energia (maior comprimento de onda) e o recuo do electrão.

A dispersão de Compton não é isotrópica, i e., a probabilidade de um fóton ser deflectido não é igual para todos os ângulos. A fórmula de Klein-Nishina descreve a probabilidade de dispersão segundo uma determinada direcção:

$$\frac{d\sigma}{d\Omega} = \frac{r_e^2}{2} \left( P_{E_0, \theta} - P_{E_0, \theta}^2 \sin(\theta) + P_{E_\gamma, \theta}^3 \right), \quad (5.6)$$

em que  $r_e$  é o raio clássico do electrão e  $P_{E_0, \theta}$  é a razão entre as energias depois e antes da dispersão de Compton:

$$P_{E_0, \theta} = \frac{E'}{E_0} = \frac{1}{1 + \frac{E_0}{m_e c^2} (1 - \cos \theta)}. \quad (5.7)$$

O valor  $d\sigma/d\Omega$  é usualmente denominado por secção eficaz diferencial e representa a probabilidade de um fóton ser disperso para o ângulo sólido  $d\Omega$ .

A dispersão de Rayleigh-Thomson é também conhecida por dispersão elástica uma vez que se verifica conservação da energia cinética. A probabilidade de ocorrência deste efeito é maior para fótons de baixa energia ( $< 10$  keV) que interagem com um átomo sendo deflectidos sem existir perda de energia do fóton.

A produção de pares é um mecanismo de interacção que ocorre para valores energéticos superiores a 1,022 MeV não se verificando, por isso, para a gama de energias da medicina nuclear. Neste mecanismo um fóton de elevada energia

interage com o campo do núcleo ou com o campo dos electrões aniquilando-se e produzindo um par electrão-positrão.

Um mecanismo que ocorre apenas para fótons de muito elevada energia é a fotoabsorção em que um fóton é capturado pelo núcleo e emitida uma partícula por este.

### 5.1.2 Detectores de radiação gama

O sucesso da detecção depende da eficácia da interacção da radiação com o detector, na medida em que são os produtos da interacção que são realmente medidos. Os electrões rápidos que resultam da interacção da radiação gama com a matéria estão na base da medição. Estes electrões têm no máximo a energia do fóton incidente e vão perdendo a sua energia por interacção com os átomos do meio que ionizam ou excitam. A carga produzida é colectada quer directamente como nos contadores proporcionais ou nos detectores de semicondutores, quer indirectamente como nos cristais cintiladores.

#### 5.1.2.1 Detectores gasosos

Os detectores gasosos são compostos por dois eléctrodos separados por uma atmosfera gasosa. Geralmente, o vaso que contém a atmosfera gasosa é, ele próprio, um dos eléctrodos (cátodo) sendo o outro eléctrodo (ânodo) um fio metálico fino no interior do sistema [4].

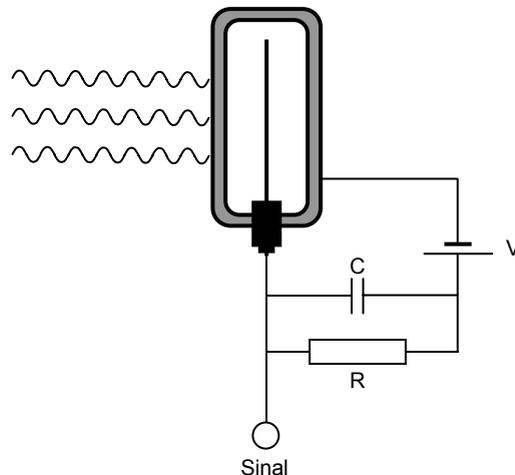


Fig. 5.7 - Esquema do circuito equivalente de um detector gasoso. O campo eléctrico criado dentro do detector acelera os electrões resultantes da interacção da radiação com o gás que são colectados no ânodo (fio interior).

A radiação gama interage com o gás contido no detector provocando, eventualmente, ionização e a consequente libertação de electrões. Estes são acelerados em direcção ao ânodo e, se totalmente colectados pelo ânodo produzem uma corrente mensurável. Nestas condições tem-se o detector a funcionar como câmara de ionização.

Quando a tensão externa aplicada comunica energia cinética suficiente aos electrões, estes produzem novas ionizações nos átomos do gás libertando mais electrões – efeito de avalanche. A carga negativa criada neste processo é então colectada pelo ânodo, constituindo uma corrente e originando um impulso eléctrico que é o sinal efectivamente medido (cf. 5.1.1). Para valores de campo eléctrico dentro de um determinado intervalo o sinal obtido é proporcional ao número de pares electrão-ião gerados pela radiação incidente. Neste caso designa-se o detector como contador proporcional e diz-se que se encontra em funcionamento na região de verdadeira proporcionalidade, representando o modo de funcionamento convencional deste tipo de detectores.

Para campos eléctricos suficientemente elevados o efeito de avalanche estende-se a todo o ânodo, deixando a carga produzida de ser proporcional à energia libertada pela radiação incidente. O sinal à saída do detector tem sempre a mesma amplitude. Diz-se, então que o detector opera na região de Geiger-Müller.

#### 5.1.2.2 Detectores de semicondutor

O detector de tecnologia de semicondutor mais usado para a detecção de radiação gama é o de germânio-lítio. Desde o início da década de sessenta que estes detectores são utilizados em espectroscopia de radiação gama. Estes detectores oferecem, relativamente aos detectores gasosos, a vantagem de terem menores dimensões devido à sua mais favorável constituição e muito maior densidade. Outra característica interessante é sua excelente resolução em energia. No entanto, até recentemente, para uma eficiente operação estes detectores necessitavam de arrefecimento o que limitava a sua aplicação em imagiologia médica. Com o aparecimento de detectores tais como o de CdZnTe (CZT) que podem funcionar à temperatura ambiente esta limitação desapareceu encontrando-se já disponíveis câmaras gama utilizando estes semicondutores. Contudo a resolução energética dos detectores baseados em CZT é menor do que os de germânio mas ainda superior à dos cintiladores. Existem também detectores de estado sólido (sílicio) que também não requerem arrefecimento mas que apenas podem ser utilizados com radiação de baixa energia (dezenas de keV).

O princípio de funcionamento dos detectores de semicondutor assenta na formação de pares electrões-lacunas cujo deslocamento dá origem a um sinal eléctrico mensurável.

Um semicondutor pode definir-se como sendo um sólido cuja banda de valência se encontra completa quando  $T = 0$  K, mas que a banda proibida é tão pequena (apenas alguns eV) que os electrões podem ser facilmente excitados termicamente (temperatura ambiente) passando para a banda de condução [5]. Se a banda proibida for mais larga o número de electrões capazes de passarem para a

banda de condução é muito menor sendo, por isso, o material classificado como não condutor (isolador).

Num material semiconductor, por cada electrão excitado para a banda de condução é criada uma lacuna na banda de valência cuja mobilidade é uma fracção da do electrão. Nesta situação pode haver condução de corrente eléctrica quando um campo eléctrico é aplicado. Todavia, a condutibilidade eléctrica é menor do que a dos metais e depende da temperatura.

Um semiconductor que se encontre livre de impurezas, apresenta um número igual de electrões na banda de condução e de lacunas na banda de valência uma vez que a excitação de electrões é feita termicamente existe uma relação de um-para-um entre electrões e lacunas. Diz-se que um semiconductor com estas características é intrínseco. Considerando a concentração de electrões ( $n$ ) na banda de condução e a concentração de lacunas ( $p$ ) na banda de valência facilmente se conclui que para um semiconductor intrínseco se tem:

$$n = p. \quad (5.8)$$

A dopagem dos semicondutores puros por impurezas apropriadas permite que se obtenham situações em que a relação anterior não se verifica podendo haver excesso de electrões ou excesso de lacunas. Os materiais assim obtidos são designados por semicondutores do tipo  $n$  ou por semicondutores do tipo  $p$ , respectivamente.

Um semiconductor que apresenta duas regiões adjacentes, uma  $p$  e uma  $n$ , revela propriedades adequadas ao uso como detector de radiação. Na zona de junção verifica-se difusão de electrões da zona  $n$  para a  $p$  e de lacunas de forma inversa. Este processo leva ao aparecimento de uma diferença de potencial na junção  $p$ - $n$ . Junto à junção dos dois tipos de semicondutores, é criada uma zona – zona de depleção - em que existe equilíbrio de cargas. A zona de depleção tem características favoráveis como meio de detecção de radiação na medida em que qualquer electrão criado nesta zona é acelerado para a região  $n$  e qualquer lacuna criada será acelerada para a região  $p$ . No entanto, para uma junção  $p$ - $n$  não polarizada a zona de depleção é pequena e a capacitância da junção é elevada, além de que o campo eléctrico espontâneo gerado tem uma intensidade pequena não permitindo que as cargas se movam rapidamente. Por estas razões, a junção  $p$ - $n$  é geralmente polarizada para ser usada como detector de radiação em aplicações reais.

A Fig. 5.8 mostra o esquema de um detector típico de semiconductor. A radiação interage com o detector podendo originar ionização e, por conseguinte, cargas livres as quais são aceleradas pelo campo eléctrico imposto. A carga assim criada é colectada pelos eléctrodos de polarização gerando-se um sinal eléctrico.

Os fótons gama incidentes são absorvidos na região da junção  $p$ - $n$  do cristal semiconductor, sujeito a uma elevada diferença de potencial, sendo criado um grande número de pares electrão-lacuna. Em média, são dispendidos aproximadamente 3 a 5 eV por par electrão-lacuna produzido e o número total de pares é proporcional à energia do fóton gama. No NaI(Tl) são necessários cerca de

30 eV para ocorrer uma ionização e ser produzida uma cintilação no cristal. O número de pares electrão-lacuna produzido é 6 a 10 vezes maior do que a quantidade de cintilações.

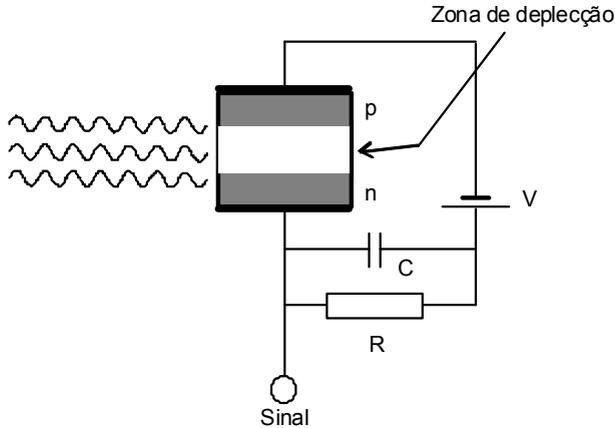


Fig. 5.8 - Esquema do circuito equivalente de um detector de semiconductor. O detector é uma junção p-n polarizada inversamente. Quando a radiação gama produz ionização a carga criada é conduzida através da região sensível (zona de depleção) e gerado um sinal que é medido.

A resolução de energia da câmara de CZT é de  $\sim 5\%$  comparada com cerca de 14 % para a câmara de NaI(Tl). A não utilização de tubos fotomultiplicadores é também uma vantagem das câmaras de CZT.

A eficiência dos cristais de CZT mais recentes é ligeiramente superior à do NaI(Tl). A resolução espacial intrínseca das câmaras gama com CZT é também superior sendo 2 a 3 mm comparada com 3 a 4 mm para a câmara de NaI(Tl), para 140 keV.

Adicionalmente o tempo de colecção para os pares electrão-lacuna é pelo menos 100 vezes mais curto do que o tempo de decaimento das cintilações do cristal de NaI(Tl) e permitindo o aumento das velocidades de contagem (250 000 cont./s).

O peso da câmara gama de CZT é da ordem de 100 vezes menor e as suas dimensões consideravelmente inferiores às da câmara de cintilação, sendo facilmente deslocável às enfermarias ou serviços de emergência.

Como consequência destas diferenças resultam vantagens na qualidade da imagem, em relação às câmaras de cintilação que são, fundamentalmente, o contraste melhorado consequência da maior eficiência e superior resolução de energia e maior precisão na determinação de posição (resolução intrínseca) como resultado da estrutura modular [6].

### 5.1.2.3 Detectores de cintilação

Os cintiladores convertem os fótons gama de alta energia em fótons de comprimento de onda na região do visível que, por sua vez, são detectados com o recurso a fotomultiplicadores. Os fotomultiplicadores colectam a luz originada no cristal pelos raios  $\gamma$ , por ionização e excitação, dando origem a sinais eléctricos com informação de energia cedida nas interacções no cristal.

Os cintiladores são os detectores mais usados em medicina nuclear. São na generalidade substâncias inorgânicas na forma de cristais sólidos ou substâncias orgânicas apresentadas tanto dissolvidas numa solução líquida como dissolvidas num solvente e posteriormente polimerizadas, ou seja, formando uma solução sólida. Mas são os cristais inorgânicos que hoje em dia são mais usados nos equipamentos modernos de medicina nuclear tanto para a detecção de raios X como de raios gama.

Quando raios  $\gamma$ , em geral com energia até 511 keV, atingem o cristal de NaI(Tl) pode:

- i) Não ocorrer interacção
- ii) Ocorrer efeito Compton
- iii) Ocorrer efeito fotoeléctrico

Após a interacção por qualquer dos processos, novos fenómenos poderão ocorrer no cristal levando à geração de cintilações, por acção de electrões secundários libertados e posteriormente conversão em impulsos eléctricos nos tubos fotomultiplicadores (TFM).

As múltiplas combinações possíveis que poderão levar à produção de cintilações estão esquematizadas na Fig. 5.9 a).

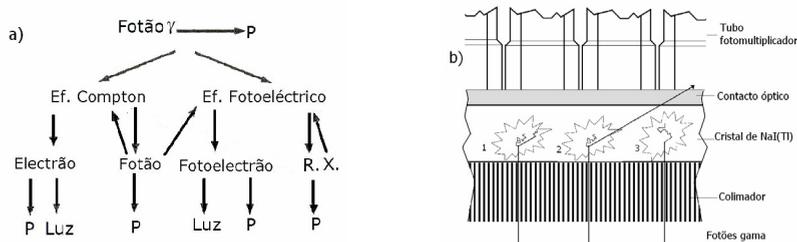


Fig. 5.9 - a) Combinações possíveis, após a interacção do fóton incidente, por todos os processos que poderão levar à geração de cintilações. b) Fragmento de um corte de uma câmara gama mostrando cintilações com absorção total da energia (1. e 3.), ou absorção parcial da energia (2.) por perda do fóton Compton.

Os requisitos de um cintilador ideal são uma elevada eficiência de detecção, uma boa resolução de energia, uma boa resolução espacial intrínseca, um reduzido tempo morto e um custo limitado. Concorrem para estes parâmetros as seguintes

características: o comprimento de atenuação, a luminosidade, a fracção fotoeléctrica e a constante de decaimento do detector [7].

A eficiência de detecção é crítica em medicina nuclear uma vez que as actividades administradas aos pacientes têm de ser tão pequenas quanto possível, o que acarreta naturalmente taxas de contagem reduzidas. Isto obriga a que a espessura (medida na direcção axial) dos cintiladores seja, no mínimo, igual a dois comprimentos de atenuação sendo usualmente igual a três. Porém, a resolução espacial intrínseca degrada-se com o aumento de espessura visto aumentar a probabilidade de ocorrerem interacções múltiplas no cristal com absorção total da energia dos fotões. Terá que haver um compromisso entre eficiência e resolução espacial.

A resolução espacial associada à lógica de Anger é proporcional ao diâmetro dos fotomultiplicadores e inversamente proporcional à raiz quadrada do número de fotoelectrões [7]. Portanto, quanto maior for o rendimento luminoso do cintilador (ver Eq. 5.10) melhor será a resolução intrínseca. Para o caso da câmara gama a resolução espacial global é dominada essencialmente pelo colimador tendo a resolução intrínseca um impacto marginal. Assim, usando-se um cintilador com maior rendimento luminoso pode aumentar-se o diâmetro dos fotomultiplicadores com diminuição no custos dos detectores.

Como vimos anteriormente (cf. 5.1.1), o aumento do rendimento luminoso tem implicação directa na resolução em energia o que, por sua vez, pode permitir rejeitar fotões que sofreram interacção de Compton.

Quando há absorção total da energia dos fotões, para a qualidade da resposta de posição de um detector, é preferível que haja interacção por efeito fotoeléctrico do que por efeito de Compton (cf. 5.1.1.1). Até ser absorvido, um fotão que sofre interacção de Compton deposita a sua energia pelo menos em duas localizações distintas o que degrada a resolução espacial. Desta forma, uma elevada fracção fotoeléctrica é desejável e o número atómico do material do cintilador é preponderante neste aspecto.

A Tabela 5.1 evidencia as propriedades dos principais cintiladores tanto em utilização em medicina nuclear como ainda em investigação e desenvolvimento. Foi compilada tendo como base [4][8-10], a página internet da colaboração Crystal Clear [11], bem como as referências nela indicadas. A densidade do cintilador  $\rho$  é multiplicada pela quarta potência do seu número atómico efectivo  $Z_{\text{eff}}$  devido ao facto de a absorção por efeito fotoeléctrico por unidade de comprimento ser proporcional a  $\rho Z_{\text{eff}}^{3-4}$ . Para fotões de 511 keV a probabilidade de interacção por efeito fotoeléctrico para  $Z_{\text{eff}} = 80$  é menor que 50%, sendo os restantes 50% devidos ao efeito de Compton. Dependendo do tipo de cintilador e do tamanho do cristal, a detecção do electrão de Compton juntamente com o fotão disperso pode aumentar significativamente a intensidade do fotopico, como foi demonstrado e.g. em detectores baseados no cintilador de LuAP [12] usados em PEM (Positron Emission Mammography). Em aplicações PET é necessário um cintilador com um comprimento de atenuação pequeno de modo a potenciar uma mínima dimensão radial deste. Tal possibilita minimizar o efeito de paralaxe,

responsável pela degradação radial da imagem em locais afastados do isocentro do tomógrafo [13]. A fracção fotoeléctrica é importante na medida em que proporciona mais eventos no fotopico, o que contribui para uma melhor rejeição de eventos que sofreram dispersão de Compton tanto no objecto como no detector. Eventos que sofreram dispersão de Compton resultam numa imagem mais esborratada. A fracção fotoeléctrica é também importante para o PET devido ao facto de diminuir as coincidências aleatórias já que estas são mais afectadas por eventos que sofreram dispersão Compton que os eventos verdadeiros [14]. A luminosidade e a constante de decaimento do cintilador jogam um importante papel na minimização da resolução temporal do sistema  $\tau$ . Uma resolução temporal pequena é necessária para minimizar a taxa de coincidências aleatórias  $C_a$  uma vez que  $C_a = 2\tau C_i C_j$ , com  $C_i$  e  $C_j$  a taxa de coincidências nos detectores  $i$  e  $j$  formando a linha de resposta  $ij$ . Uma constante de decaimento pequena é também necessária para minimizar o tempo morto, i.e. o tempo no qual uma coincidência não pode ser registada devido ao sistema se encontrar a processar o evento anterior. Várias partes do sistema contribuem para o tempo morto e o detector é uma delas. Para além da sua influência na resolução em energia, a luminosidade do cintilador joga um papel importante na obtenção da resolução espacial óptima a nível do detector em sistemas que usem métodos de partilha de luz para reduzir o número de canais de leitura [15][16][17].

De longe o cintilador mais usado em medicina nuclear é o iodeto de sódio dopado com tálio (NaI(Tl)). É usado em combinação com um fotomultiplicador sobretudo em sistemas de imagiologia de fóton único, mas também em alguns sistemas PET de alta resolução [18]. Outros cintiladores actualmente utilizados na PET são o BGO, LSO, LuAP, LPS, GSO e YAP (Tabela 5.1). O mais usado em sistemas PET comerciais é o BGO. Apresenta uma elevada eficiência de detecção para fótons de 511 keV (um cristal com 3 cm de profundidade apresenta quase três comprimentos de atenuação) e uma elevada fracção fotoeléctrica, bem como um custo de produção moderado. As maiores desvantagens do BGO são o seu longo tempo de decaimento de 300 ns e a sua baixa luminosidade quando comparado com cintiladores mais modernos como o LSO, o que induz uma pior resolução em energia e temporal. Um material que tem sido apresentado como vantajoso para uso em PET é o LSO. Apresenta um número  $\rho Z_{\text{eff}}^4$  elevado, bem como uma elevada luminosidade, uma constante de decaimento pequena e propriedades mecânicas relativamente boas, o que proporciona uma manufactura relativamente estável. Devido à sua pequena constante de decaimento uma resolução temporal de 1,2 ns foi já conseguida em tomógrafos comerciais [19], sendo que tomógrafos baseados em BGO apresentam tipicamente uma resolução de 12 ns. Este resultado, de 1,2 ns, despoletou um interesse renovado em aproveitar a informação de tempo de voo em PET [20]. É ainda de referir que vários grupos têm vindo a desenvolver novos métodos de detecção PET baseados no uso de elementos nobres, como seja o xénon líquido lido em modo de cintilação e ionização de modo a tentar resolver o problema de paralaxe em PET [21][22].

Tabela 5.1 – Propriedades de cintiladores com aplicação em Medicina Nuclear

Cintilador	$\rho$ (g/cm <sup>3</sup> )	Compr. atenuação (mm)	Fração fotoelétrica (%)	Higroscopicidade	Luminosidade (fotões/keV)	Const. de decaimento (ns)	Pico de emissão (nm)	$\Delta E/E$ (%),FWHM	Fluorescência (%/ms)	Índice de refração	Aplicação médica
NaI:Tl	3,67	29,1	17	Sim	41	230	410	5,6	0,3-5/6	1,85	SPECT
CsI:Na	4,51	22,9	21	Sim	40	630	420	7,4	0,5-5/6		XII
CsI:Tl	4,51	22,9	21	Pouco	66	> 800	420	6,6	0,5-5/6		PET, SPECT, CT
CsF	4,64	20	23	Muito	2	3	390			1,48	TOF-PET
BaF <sub>2</sub>	4,89	20,5	17	Pouco	2	0,7	220	10		1,54	TOF-PET
BGO (Bi <sub>4</sub> Ge <sub>3</sub> O <sub>12</sub> )	7,13	10,1	40	Não	9	300	480	9	0,005-3	2,15	PET
LSO (Lu <sub>2</sub> SiO <sub>5</sub> :Ce)	7,4	11,4	32	Não	26	40	420	7,9	< 0,1/6	1,82	TOF-PET
Lu <sub>1,8</sub> Y <sub>0,2</sub> SiO <sub>5</sub> :Ce (9/1)	7,1	11,5		Não	26	41	420	7-9	< 0,1/6	1,81	TOF-PET
LuYSiO <sub>5</sub> :Ce (5/5)	6	16,7	21	Não	26		420	7-9	< 0,1/6		TOF-PET
LuAP (LuAlO <sub>3</sub> :Ce)	8,3	10,5	30	Não	12	18	365	~15		1,94	TOF-PET
LPS (Lu <sub>2</sub> Si <sub>2</sub> O <sub>7</sub> :Ce)	6,2	14,1	29	Não	30	30	380	~10		1,74	TOF-PET
GSO (Gd <sub>2</sub> SiO <sub>5</sub> :Ce)	6,7	14,1	25	Não	8	60	440	7,8		1,85	PET
YAP (YAlO <sub>3</sub> )	5,5	21,3	4,2	Não	21	30	350	4,3		1,95	PET
LaCl <sub>3</sub> :Ce	3,86	27,8	14	Sim	46	25 (65%)	353	3,3		1,9	SPECT
LaBr <sub>3</sub> :Ce	5,3	21,3	13	Sim	61	35 (90%)	358	2,9		1,9	SPECT
CeBr <sub>3</sub>	5,2	21,5	14	Sim	68	17	370	3,4			TOF-PET
LXe (liquid xenon)	3,06	30,4	21	-	11	27 (30%)	165	22/16			DOI-PET
Ideal (PET)	> 6	< 12	> 30	Não	> 8	< 300	300-500	< 10			

Os sistemas PET comerciais actuais usam normalmente módulos de detectores lidos em lógica de Anger, i.e. um bloco de cintilador é implementado com pequenos cortes longitudinais transaxiais que definem pixeis individuais, sendo a luz de cintilação lida por vários fotomultiplicadores [20]. A coordenada do pixel onde se deu a interacção é calculada através dos quocientes entre os sinais analógicos lidos pelos vários fotomultiplicador [23]. Esta técnica permite reduzir o número de canais de leitura electrónica por um factor dado pela razão entre o número de pixeis lidos e o número de fotomultiplicador para efectuar essa leitura. No entanto, a técnica tem como desvantagem o facto de aumentar o tempo morto de toda a área frontal coberta pela área lida pelos vários fotomultiplicador. O tempo morto por unidade de área frontal é uma figura de mérito muito usada para descrever o tempo morto efectivo de um cintilador acoplado ao seu sistema de leitura. Para além de aumentar o tempo morto por unidade de área, a leitura do cintilador através da lógica de Anger tem também como desvantagem uma degradação de tipicamente dois milímetros adicionados em quadratura à resolução espacial do tomógrafo [24].

#### 5.1.2.4 Fotomultiplicadores

Os motivos pelos quais se usa tubos fotomultiplicadores (TFM) para ler a luz de cintilação são o seu elevado ganho e melhores características de ruído quando comparados com outros detectores de luz, mesmo mais compactos, como sejam os fotodíodos de avalanche baseados em silício.

Um fotomultiplicador é composto por um fotocátodo e uma série de dínodos. O fotocátodo encontra-se junto à janela de entrada do fotomultiplicador e é constituído por um material fotosensível. Os fotões, provenientes do cristal cintilador, interagem com o fotocátodo transferindo a sua energia para electrões do material do fotocátodo. Os electrões ejectados pelo fotocátodo são então acelerados de encontro ao primeiro dínodo. Os electrões interagem com o primeiro dínodo levando à libertação de mais electrões que são acelerados por outra diferença de potencial, até ao segundo dínodo. Este processo é repetido havendo uma multiplicação da carga por cada estágio entre dínodos. A carga é, finalmente, colectada no ânodo gerando um sinal que depois de amplificado e formatado é a entrada do discriminador de energia e de posição.

A amplitude do sinal final é proporcional à energia luminosa da cintilação no cristal que, por sua vez, é proporcional à energia perdida pela radiação incidente que produziu a cintilação.

Esquemáticamente, mostramos na Fig. 5.10 um detector de cintilação e a montagem geralmente usada para a obtenção das tensões interdinódicas.

Os passos referidos anteriormente podem ser analisados independentemente e quantificados de modo a gerar uma equação que traduza o comportamento do TFM.

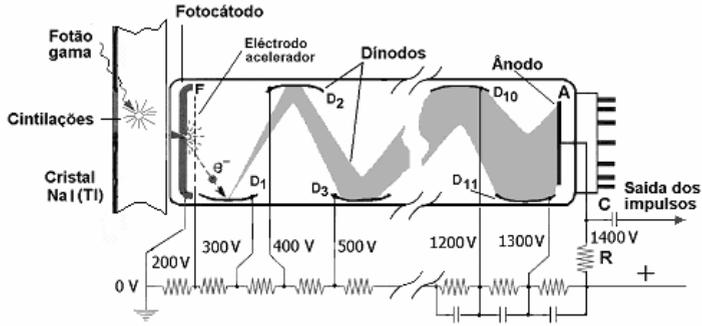


Fig. 5.10 - Esquema de um fotomultiplicador. Os fótons incidentes na janela do fotomultiplicador provocam a emissão de electrões do fotocátodo que são acelerados ao longo de uma cadeia de eléctrodos sob alta tensão, onde promovem o fenómeno de multiplicação de carga. As tensões nos dínodos são obtidas por divisão da tensão da fonte de alta tensão por uma série de resistências de valor elevado ( $M\Omega$ )

Se um fóton de energia  $E_\gamma$  actua no cristal e produz a libertação de  $N_0$  fótons de fluorescência de energia individual  $E$ , característica do cristal, a energia luminosa total libertada será

$$E_\tau = N_0 E . \quad (5.9)$$

Chama-se rendimento luminoso do cristal cintilador à relação

$$\lambda = \frac{E_\tau}{E_\gamma} . \quad (5.10)$$

Para o NaI(Tl) o rendimento luminoso pode atingir 0,1.

Dos  $N_0$  fótons luminosos, emitidos no seio do cristal em todas as direcções, só um certo número  $N_1$  atinge o fotocátodo. Chama-se rendimento óptico à relação

$$\omega = \frac{N_1}{N_0} , \quad (5.11)$$

que, em condições óptimas, pode atingir 0,5.

Parte destes  $N_1$  fótons vão produzir efeito fotoeléctrico no fotocátodo.

Seja  $N_2$  o número de fotoelectrões libertados. A relação

$$\xi = \frac{N_2}{N_1} , \quad (5.12)$$

é o rendimento quântico do fotocátodo. Para o antimónio-césio este rendimento é de cerca de 0,1.

Dos  $N_2$  fotoelectrões, só  $N_3$  atingem o primeiro dínodo. Chama-se rendimento de colecção a

$$\chi = \frac{N_3}{N_2}, \quad (5.13)$$

que pode ser próximo da unidade.

Cada dínodo vai multiplicar o número de electrões que o atingem por um dado factor, bastante elevado, o qual depende da diferença de potencial interdinódica e da substância de revestimento. O ganho ( $A$ ) de um dínodo é o quociente entre o número de electrões emitidos e o número de electrões incidentes.

Sendo  $n$  o número de dínodos, o ganho total do fotomultiplicador é

$$G = n A. \quad (5.14)$$

A carga total recebida pelo ânodo, depois do fotão de energia  $E_\gamma$  ter libertado  $N_0$  fotões luminosos no cristal, é

$$Q = N_0 \omega \xi \chi G e, \quad (5.15)$$

onde  $e$  representa a carga do electrão.

Podemos dar nova forma a  $Q$

$$Q = \frac{E_\tau}{E} \omega \xi \chi G e. \quad (5.16)$$

Ou ainda

$$Q = \lambda \frac{E_\gamma}{E} \omega \xi \chi G e. \quad (5.17)$$

Nesta expressão os valores  $E$ ,  $\lambda$ ,  $\omega$ ,  $\xi$ ,  $\chi$  e  $e$  são constantes para um dado conjunto cristal-fotomultiplicador.

Para uma dada tensão interdinódica, o ganho  $G$  é também uma constante. Podemos escrever então

$$Q = E_\gamma T, \quad (5.18)$$

em que

$$T = \lambda \frac{1}{E} \omega \xi \chi G e. \quad (5.19)$$

Ao definirmos o rendimento luminoso  $\lambda$  admitimos que toda a energia  $E_\gamma$  do fotão foi absorvida, originando  $N_0$  fotões luminosos. Então podemos concluir que

a carga captada pelo ânodo de um TFM acoplado a um cristal é proporcional à energia do fóton quando este é totalmente absorvido por efeito fotoelétrico ou quando ocorrem várias interações no cristal que produzem a perda da energia total do fóton  $\gamma$  incidente.

Quando não há absorção total do fóton a carga colectada no ânodo é, evidentemente, só proporcional à energia absorvida.

É o que sucede, por exemplo, quando ocorrem um ou vários efeitos Compton, acabando o fóton difundido por abandonar o cristal.

#### 5.1.2.5 Variantes e alternativas

O fotomultiplicador é o fotodetector usado actualmente na esmagadora maioria dos sistemas usados em Medicina Nuclear convencional, SPECT e PET. A sua tecnologia tem vindo a sofrer contínuas melhorias, mas existem algumas limitações intrínsecas que impedem a sua utilização em novas aplicações: por exemplo, eles são inapropriados para utilização nos novos sistemas multimodais PET/RMN dada a sensibilidade aos campos magnéticos e as suas relativamente grandes dimensões desaconselham o seu uso em sistemas de muito elevada resolução como os dedicados a pequenos animais. Felizmente, existem hoje variantes do fotomultiplicador tradicional e outros dispositivos alternativos que possuem desempenhos adequados para as necessidades previstas para o futuro mais próximo, que se prevê incluírem também sistemas com capacidade de medida do tempo de voo (obrigando a um curto tempo de resposta) e da profundidade de interacção (onde a reduzida dimensão e elevada eficiência é uma vantagem), eventualmente também com melhor resolução em energia e resolução temporal. Entre os fotodetectores que providenciam elevados ganhos e largura de banda suficiente para serem utilizados em MN contam-se os fotomultiplicadores multi-ânodos [25], fotomultiplicadores com dínodos de canais metálicos [26], fotomultiplicadores híbridos [27], fotomultiplicadores com placa de micro canais (MCP-PMT, Micro Channel Plate [28]), contadores de fótons de luz visível (VLPC, Visible Light Photon Counters [29]) e os fotodíodos Geiger [30]. Os últimos têm vindo a ganhar importância devido ao seu baixo custo, elevado grau de compactação, capacidade de operar à temperatura ambiente, entre outras características. Os fotodíodos de avalanche (APDs – Avalanche PhotoDiodes) e variantes (HAPDs - Hybrid Avalanche Photodiodes, PSAPDs – Position Sensitive APDs, entre outros) são compactos, possuem elevada eficiência quântica e ganhos elevados, sendo pouco sensíveis a campos magnéticos. Embora apresentem um ruído elevado, os APDs têm um desempenho adequado ao desenvolvimento de sistemas PET de elevada resolução e compatíveis com RMN. Os díodos P-I-N de silício têm dimensões reduzidas, uma elevada eficiência quântica e insensibilidade a campos magnéticos, mas têm um ganho baixo e necessitam de pré-amplificadores de baixo ruído. Outras tecnologias envolvendo fotomultiplicadores baseados em silício estão também disponíveis e em desenvolvimento rápido, bem como dispositivos baseados em CCDs (Charge Coupled Devices).

### 5.1.3 Electrónica para aquisição de sinais

A estrutura básica do módulo de aquisição de sinal usada encontra-se representada na Fig. 5.11:

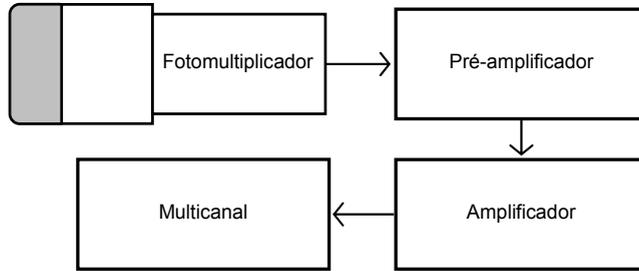


Fig. 5.11 - Esquema básico do módulo de electrónica usada na aquisição de sinais do detector (adaptado de [31]).

Os detectores geram um sinal no colector que é um impulso de corrente com uma duração na ordem dos microsegundos. A carga eléctrica contida nestes impulsos está relacionada com a energia depositada no volume do detector pela radiação ionizante. É necessário transformar este impulso de corrente num impulso de tensão tal que a amplitude seja proporcional à energia depositada. O pré-amplificador, com uma enorme impedância de entrada e baixa impedância de saída, é o dispositivo responsável por esta transformação ao mesmo tempo que permite o ajuste de impedâncias. O ganho do pré-amplificador é usualmente pequeno ( $\approx 1$ ).

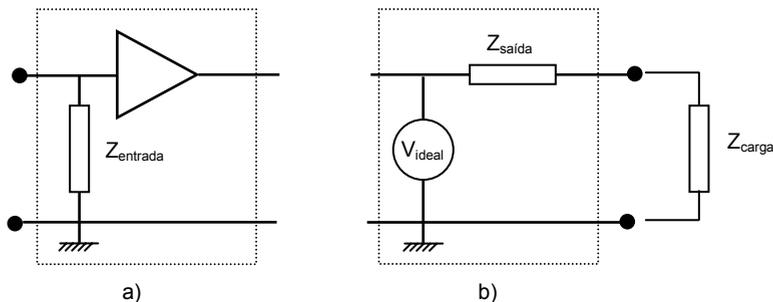


Fig. 5.12 – a) estágio de entrada do sinal; o triângulo representa um amplificador operacional e a impedância de entrada (idealmente infinita) é representada por  $Z_{\text{entrada}}$ . b) Estágio de saída que pode ser pensado como um gerador de tensão em série com uma resistência;  $Z_{\text{saída}}$  representa a impedância de saída que é tão pequena quanto possível.

O sinal de saída do pré-amplificador entra no amplificador no qual é amplificado e reformatado. O ganho típico deste estágio é de 1000 e a função de formatação ganha particular relevo na medida em que a discriminação em energia é necessária. A formatação do impulso depende da electrónica de análise de pico, a qual é efectuada por monocanais ou por multicanais. Uma vez que tanto os monocanais como os multicanais medem a amplitude do impulso relativamente a uma tensão de referência é imprescindível que, entre impulsos, a saída do amplificador retome rapidamente a uma tensão de referência estável [32]. Por conseguinte, é fundamental a implementação de um circuito de restauração da linha de base.

O sinal de saída do amplificador é um impulso de tensão simétrico (geralmente unipolar) cuja amplitude é proporcional à energia depositada no fotomultiplicador. Desta forma a análise à amplitude do sinal fornece informação da energia da radiação detectada que pode, posteriormente, ser usada para aceitar ou rejeitar eventos. Para este efeito, como referido anteriormente, podem ser usados analisadores monocanais ou multicanais. No primeiro caso, apenas impulsos que apresentam uma amplitude dentro de um determinado intervalo são aceites para contagem. Diz-se que se mede a radiação com uma determinada energia e que o canal apresenta uma certa largura que determina a resolução energética. Já para um multicanal, é criado um histograma de amplitudes correspondente a um espectro energético. Este histograma pode ser obtido com recurso ao uso de um conversor analógico-digital (ADC).

Em PET, e em câmaras SPECT que realizem coincidência, é útil que os detectores funcionem em modo de coincidência. Este modo pressupõe uma multiplicidade de detectores que funcionam simultaneamente. Quando é detectado um fóton, o sinal à saída do fotomultiplicador correspondente é utilizado para gerar um sinal de tempo que indica de forma precisa o instante  $t$  em que o fóton foi detectado. Esse sinal é depois enviado para uma unidade electrónica que processa a determinação de coincidências dentro da janela temporal  $\Delta t$  com todos os outros detectores do sistema; a unidade detecta uma coincidência se existir um sinal de tempo noutra cristal entre os instantes  $t$  e  $t + 2\Delta t$ . A escolha da janela temporal tem que ser feita cuidadosamente, e deve tomar em linha de conta a resolução temporal do sistema, a grandeza que parametriza a incerteza existente na determinação do instante em que ocorre a detecção do fóton. Se  $\Delta t$  for pequeno demais quando comparada com a resolução temporal do sistema, corre-se o risco de identificar menos coincidências verdadeiras do que as realmente existentes; por outro lado, se for grande demais, aumenta-se a probabilidade de detectar coincidências aleatórias. Caso  $\Delta t$  seja muito pequeno, inferior a cerca de 3 ns, a diferença de intervalos de tempo que os dois fótons de uma aniquilação levam a atingir os detectores torna-se importante; existem sistemas baseados em cintiladores muito rápidos que utilizam essa informação de tempo de voo (TOF, Time Of Flight) para melhorar a resolução espacial e diminuir o ruído na imagem.

Outro aspecto importante que se deve ter em conta no tratamento do sinal é a forma como se determina a posição da interacção da radiação dentro do cristal. A interacção de um fóton gama com o cristal produz milhares de fótons de cintilação que são detectados por vários fotomultiplicadores. A soma da carga medida por todos os fotomultiplicadores é proporcional à energia do fóton gama e é plausível assumir que a distribuição de carga é tal que deve ser mais intensa próximo do local de interacção e menos intensa em fotomultiplicadores afastados do local de interacção. A lógica de Anger tem por base este pressuposto e possibilita a determinação da posição de entrada do fóton gama no cintilador através de uma média ponderada.

Assumamos um sistema de coordenadas cuja origem se encontra no centro do cristal e que a cada fotomultiplicador,  $f$ , se associa uma posição  $(x_f, y_f)$  que é a posição do centro da sua janela no sistema de coordenadas considerado (Fig. 5.13). Para um dado evento cada fotomultiplicador mede uma amplitude  $a_f$ .

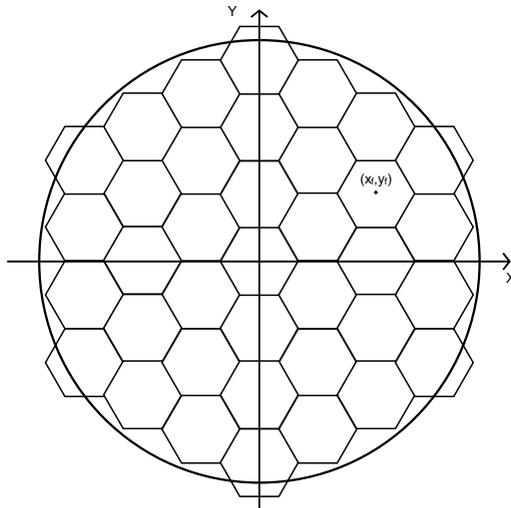


Fig. 5.13 - Esquema do arranjo de fotomultiplicadores para uma câmara gama e a sua relação na determinação da posição usando lógica de Anger.

A posição de um determinado evento será então dada como se de um centro de massa se tratasse [33], ou seja:

$$X = \frac{\sum_{f=1}^N a_f x_f}{\sum_{f=1}^N a_f} \quad \text{e} \quad Y = \frac{\sum_{f=1}^N a_f y_f}{\sum_{f=1}^N a_f}. \quad (5.20)$$

## 5.2 As propriedades dos sistemas de detecção de imagem

A qualidade das imagens médicas está relacionada principalmente com a facilidade em detectar a informação relevante. A qualidade da imagem depende do seu conteúdo em informação e da acessibilidade dessa informação.

As propriedades dos sistemas de imagem são geralmente expressas em termos físicos. Diversos conceitos são usados para descrever sistemas da imagem em termos da qualidade da resposta: resolução espacial, sensibilidade, contraste e ruído.

Existem quantidades físicas complementares que são usadas juntamente com estes conceitos básicos, reforçando a sua objectividade. As quantidades complementares mais importantes são a função de resposta a um ponto (FDP), a função de transferência de modulação (FTM), o espectro do Wiener, e a relação sinal-ruído (SNR).

Também o modelo de Rose com as curvas de contraste-detalle e a análise ROC (receiver-operator characteristics) são eles próprios conceitos unificadores intermediários que também incluem as propriedades básicas.

O detector é obviamente uma das mais importantes partes dos sistemas de imagem que no caso da MN se resume a detectores de radiação  $\gamma$ .

Algumas propriedades desejáveis nos detectores de raios  $\gamma$  são o número atómico efectivo elevado, alta densidade, fracção elevada do fotopico e tempo de decaimento curto na resposta impulsional<sup>2</sup>. As duas primeiras propriedades têm a ver com a sensibilidade do detector, a segunda com a selectividade na detecção dos fótons e a terceira com a capacidade de responder a elevadas actividades [34].

Outras propriedades podem ser importantes em contextos específicos tais como elevado rendimento luminoso, grandes dimensões da superfície detectora e baixo índice de refração.

Alguns dos parâmetros geralmente aceites para quantificar as propriedades dos sistemas de detecção de imagem são considerados brevemente, em seguida.

### 5.2.1 Distância de resolução. Função de resposta a um ponto ou Função de degradação de um ponto (FDP)

A resolução espacial relaciona-se com a definição ou detalhe das imagens.

O comportamento dos dispositivos de imagem médica pode ser definido perfeitamente, no que respeita a sensibilidade e a resolução espacial, pela sua função de resposta a um ponto que é a função que descreve a imagem quando o objecto é um ponto.

---

<sup>2</sup> No caso dos detectores de cintilação o tempo de decaimento é o tempo requerido para que a cintilação emitida decresça pelo factor  $e^{-1}$  do seu máximo.

Se  $B(x,y)$ , função de resposta a um ponto de um sistema de imagem 2D, tem simetria de revolução, a resposta do sistema poderá ser descrita inteiramente pela curva  $B(x)$  num plano axial intersectando  $B(x,y)$ .

O volume sob a superfície  $B(x,y)$  é proporcional à sensibilidade do sistema.

Num sistema de resposta isotrópica a largura a meia altura da curva  $B(x)$  é a distância de resolução  $d$ .

Dois pontos objecto à distância  $d$  são dificilmente separados na imagem, Fig. 5.14 b).

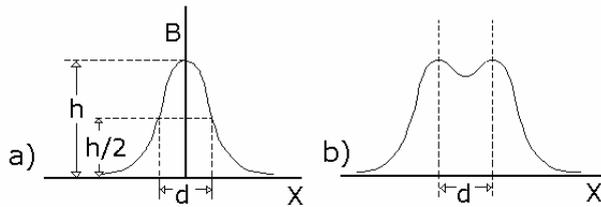


Fig. 5.14 - a) Distância de resolução  $d$  é a largura a meia-altura da curva  $B(x)$ , ou seja, a FDP. b) Dois pontos-objecto à distância  $d$  são dificilmente separados na imagem.

Nos sistemas digitais a resolução pode estar associada ao número de pixels que representa a imagem (tipicamente  $128 \times 128$ ,  $512 \times 512$ , etc) se  $d$  for inferior a duas vezes o lado do pixel.

No caso da FDP ser uma função gaussiana com desvio padrão  $\sigma$ , a distância de resolução  $d = 2,35\sigma$ .

Um sistema de imagem 2D perfeito daria um ponto imagem para cada objecto pontual. Nos dispositivos práticos ocorre degradação e as imagens dos pontos aparecem como uma área com intensidade que diminui da região central para a periferia. Considerando que cada distribuição de actividade pode ser representada por um conjunto de pontos objecto, a perda de definição das imagens de fontes extensas resulta da mútua sobreposição das imagens dos pontos objecto.

A função que representa a resposta bidimensional do sistema de imagem a um ponto objecto, de intensidade unitária, é a função da degradação de um ponto ou função normalizada de resposta a um ponto (FDP),  $h(x,y)$ .

Como a FDP pode variar com a direcção é muitas vezes utilizada a função de resposta a uma linha (FDL), ao longo dum eixo de um sistema de coordenadas ortogonal.

A FDL  $hL(x)$  podem ser calculada a partir de  $h(x,y)$ , se esta for simétrica e independente da direcção.

Em geral, nas câmaras gama a FDP é aproximadamente constante em planos perpendiculares ao eixo do colimador. Então, para um imagem bidimensional a

uma distância  $z$  da frente do colimador, a imagem  $g(x,y)$  é obtida pela convolução bidimensional da função  $f$  do objecto  $(x,y)$  com  $h(x,y)$ , isto é,

$$g(x,y) = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} f(x-x', y-y') h(x', y') dx' dy' . \quad (5.21)$$

A saída é, pois, uma sobreposição de versões deslocadas da FDP ponderadas para cada posição para a amplitude da entrada nesse ponto.

A Eq. 5.21 é aplicável se o sistema de imagem for linear e invariante em deslocamentos. Nos sistemas da MN a linearidade e invariância no espaço só aproximadamente são verificadas devido aos efeitos do tempo morto e da não uniformidade de resposta no campo.

Uma outra forma de representar a Eq. 5.21 é

$$g(x,y) = f(x,y) * h(x,y), \quad (5.22)$$

onde  $*$  significa convolução.

A Eq. 5.21 pode aplicar-se às secções de objectos homogéneos contanto que a FDP, corrigida da atenuação, seja conhecido num conjunto de planos perpendiculares à linha central do colimador.

A Eq. 5.21 toma em consideração os factores de degradação do sistema de imagem tais como aquelas que dependem das características do dispositivo desde a aquisição à interpolação no ecrã de visualização. Todavia, não considera o ruído. Uma aproximação de modelagem mais objectiva do processo da imagem deve ser:

$$g(x,y) = f(x,y) * h(x,y) + \eta, \quad (5.23)$$

onde  $\eta$  representa o ruído.

Na câmara de cintilação o aumento da espessura do detector é causa de degradação da resolução espacial intrínseca. Esta melhora com o aumento de energia dos fotões e com o aumento do número de TFMs.

## 5.2.2 Função de transferência de modulação (FTM)

A informação total contida na FDP, definida anteriormente, nem sempre é facilmente usada de um modo directo, sendo uma outra grandeza, a função de transferência de modulação (FTM) mais conveniente para alguns objectivos. A FTM é baseada no conceito de que todas as distribuições da radioactividade, num plano normal ao eixo do colimador, podem ser expressas por uma série de componentes moduladas sinusoidalmente, com respeito a dois eixos coordenados rectangulares e tendo as suas próprias frequências espaciais, amplitudes e fases. As frequências dos diversos componentes são múltiplos inteiros de uma frequência chamada fundamental.

As distribuições de actividade com variações rápidas ou apresentando detalhe fino têm uma contribuição grande de componentes de alta-frequência no seu conteúdo espectral, ao passo que as imagens grosseiras ou que só contêm

variações espaciais lentas de actividade, têm principalmente componentes de baixa-frequência [35].

Nesta interpretação, utilizando a análise de Fourier, é assumido que as imagens dadas por um particular dispositivo são descrições aproximadas dos objectos em termos de componentes sinusoidais sobrepostas com características que dependem do dispositivo.

Podem assim ser utilizadas imagens de objectos simples com estrutura sinusoidal para avaliar a resposta de sistemas de imagem.

A FTM exprime a resposta do sistema, ou componentes de sistemas, a distribuições sinusoidalmente moduladas do parâmetro no objecto quando a frequência espacial é variada.

Um instrumento para o estudo da resposta de um sistema de imagem da MN seria um conjunto de distribuições de actividade, consistindo de somas de modulações sinusoidais segundo a direcção dos  $xx$ , com diferentes frequências espaciais, adicionadas de um valor constante ( $\bar{y}$ ), como se apresenta na Fig. 5.15.

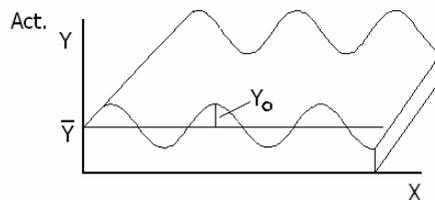


Fig. 5.15 - Objecto consistindo da soma de um valor constante de actividade com uma actividade sinusoidalmente modulada segundo a direcção dos  $xx$ .

A FTM exprime a resposta do sistema, ou de componentes do sistema, a distribuições de radioactividade moduladas sinusoidalmente, quando a frequência espacial é variada. Para cada valor da frequência espacial a FTM é a razão entre as modulações ou contrastes da imagem e do objecto e exprime a fracção da informação do objecto que é retida na imagem. Um sistema ideal tem um valor unitário de FTM para todas as frequências.

Para uma variação sinusoidal de actividade, a modulação ou o contraste é a razão entre a componente AC da variação (metade do valor pico a pico da actividade) e a actividade média, ou componente DC.

Supõe-se ainda que a imagem de um objecto modulado sinusoidalmente é uma imagem modulada sinusoidalmente com a mesma frequência embora a amplitude e a fase possam ser diferentes.

Uma expressão geral para a FTM pode ser obtida da Eq. 5.24 se for calculada a transformada de Fourier bidimensional de ambos os membros desta equação e efectuadas algumas transformações.

Sendo a transformação de Fourier da convolução de uma função com uma segunda igual ao produto das transformadas de Fourier das duas funções vem:

$$G(\omega_x, \omega_y) = F(\omega_x, \omega_y)H(\omega_x, \omega_y), \quad (5.24)$$

onde as funções  $G$  e  $g$ ,  $F$  e  $f$  e  $H$  e  $h$  são pares de transformadas de Fourier.  $G$  representa o espectro espacial complexo da saída,  $F$  o espectro espacial complexo da entrada e  $H$  uma função característica do sistema no domínio das frequências.

As frequências angulares  $\omega_x$  e  $\omega_y$  são relacionadas com as frequências espaciais  $v_x$  e  $v_y$  segundo as direcções  $x$  e  $y$  por

$$\omega_x = 2\pi v_x \quad \text{e} \quad \omega_y = 2\pi v_y. \quad (5.25)$$

A contribuição DC para o espectro de frequência de  $f$  e  $g$  são os valores de  $F$  e  $G$  quando  $\omega_x = \omega_y = 0$ , ou seja  $F(0,0)$  e  $G(0,0)$ . Então

$$G(0,0) = F(0,0)H(0,0). \quad (5.26)$$

A transformada de Fourier da função de resposta a um ponto  $h(x,y)$  é, por definição

$$H(\omega_x, \omega_y) = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} h(x,y) e^{-j(\omega_x x + \omega_y y)} dx dy. \quad (5.27)$$

A transformada de Fourier de  $h(x,y)$ ,  $H(\omega_x, \omega_y)$ , é geralmente chamada de função de transferência do dispositivo de imagem que é uma medida quantitativa da capacidade do sistema de preservar o contraste e a definição da imagem.

A transformada de Fourier de FDP quando  $\omega_x = \omega_y = 0$  é dado pela Eq. 5.28.

$$H(0,0) = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} h(x,y) dx dy = \xi; \quad (5.28)$$

$H(0,0)$  é consequentemente a informação total transferida em 1 segundo para o plano da imagem quando o objecto é um ponto radioactivo que se desintegra com uma velocidade de desintegração de uma desintegração por segundo, isto é, a eficiência  $\xi$  da câmara.

O valor de FTM (Eq. 5.29) é a relação entre as modulações da imagem e do objecto, considerando que se trata funções sinusoidais (segundo termo da equação). O terceiro membro da Eq. 5.29 resulta da aplicação da Eq. 5.24

$$\text{FTM} = \frac{G(\omega_x, \omega_y)/G(0,0)}{F(\omega_x, \omega_y)/F(0,0)} = \frac{H(\omega_x, \omega_y)}{H(0,0)}. \quad (5.29)$$

Obtém-se como resultado final para a FTM o cociente entre  $H(\omega_x, \omega_y)$  e  $H(0,0)$ , ou seja, é a função de transferência dividida pela eficiência do sistema.

Para todos os valores de frequência espacial a FTM é a razão das modulações ou contrastes da imagem e do objecto (Fig. 5.16).

Podemos também escrever

$$FTM = \frac{\text{Modulação da Imagem}}{\text{Modulação do Objecto}} \quad (5.30)$$

A FTM é uma função decrescente da frequência. Para frequências espaciais acima de um certo valor  $c$ , chamada de frequência de corte, o contraste de objecto não é transmitido à imagem, a FTM é nula.

As frequências de corte para alguns métodos de diagnóstico pela imagem

- Filme/ecrã: 10 - 20 pares de linhas/mm
- Scanner TC: 1 - 2 pares de linhas/mm
- Câmara de raios gama: 0,3 pares de linhas/mm
- Tubo I.I. com ecrã CsI: 4-5 pares de linhas/mm (8,9).

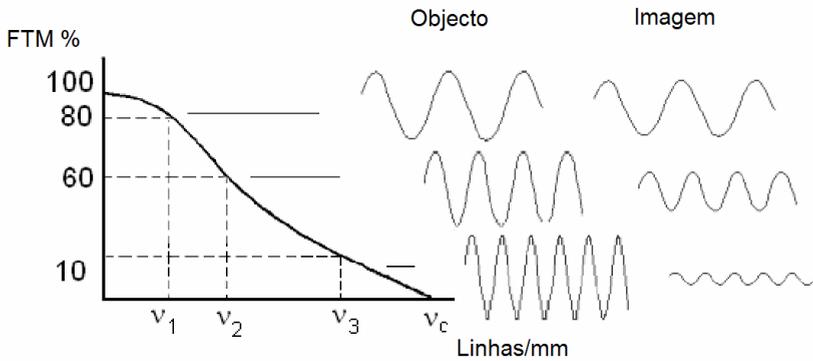


Fig. 5.16 - Função de transferência de modulação em função de frequência de espacial.

### 5.2.3 Eficiência de detecção ou sensibilidade

A eficiência de detecção ou sensibilidade aplica-se para a energia específica da radiação utilizada e mede a fracção da energia emitida pelo objecto que é, efectivamente, usada pelo detector para produzir a imagem. Em termos gerais a eficiência de um detector pode ser dividida em três componentes: eficiência geométrica, eficiência quântica (ou intrínseca) e eficiência de conversão (ou extrínseca).

A primeira tem a ver com o aproveitamento geométrico na detecção da radiação. A segunda é a fracção da energia incidente no detector que é absorvida.

A terceira mede o rendimento no processo de transformação da energia absorvida pelo detector em sinal útil.

#### 5.2.3.1 Eficiência geométrica

A eficiência geométrica,  $E_g$ , é a relação entre o ângulo sólido visto pelo detector e o ângulo sólido de emissão. Depende essencialmente das dimensões do detector e da distância fonte-detector. Com frequência há também que considerar a existência de regiões mortas nos detectores: nas bordas dos detectores ou entre detectores, quando em associação. Nos detectores de grande área de detecção obtida por formação de painéis de pequenos detectores unitários, o último efeito é muito importante. Nestes casos define-se o factor de preenchimento como a relação entre a área de detecção efectiva e a área total.

#### 5.2.3.2 Eficiência quântica

A eficiência quântica,  $E_Q$ , mede a probabilidade de interacção, i.e., a fracção da energia dos fotões incidentes que é absorvida pelo detector

$$E_Q = 1 - e^{-\mu x_d}, \quad (5.31)$$

onde  $x_d$  é a espessura do detector e  $\mu$  o coeficiente de atenuação linear do material que o constitui.

A eficiência quântica depende do  $\mu$  do material detector, da espessura do detector e da energia dos fotões. A eficiência quântica é modificada pelos materiais absorventes colocados no trajecto dos raios incidentes, como as protecções que envolvem os detectores tais como janelas de entrada (alumínio, vidro, titânio, etc.), grelhas e colimadores.

Na Eq. 5.31 é suposto que qualquer energia cedida pelos fotões incidentes ao detector produz um sinal utilizável apesar de um fracção destes ser eliminado quando há selecção de energias.

Na região do visível do espectro electromagnético ( $\lambda$  de 400 a 700 nm) o olho humano, como detector, tem uma  $E_Q$  de cerca de 1 %. Para a mesma região do espectro, o filme fotográfico tem, tipicamente,  $E_Q$  de 5 – 20 % e os CCDs, de 50-90 %.

#### 5.2.3.3 Eficiência de conversão

A eficiência de conversão,  $E_c$ , é a fracção da energia dos fotões absorvida pelo detector que é convertida num sinal mensurável, eléctrico ou luminoso.

#### 5.2.3.4 Eficiência total

A eficiência total de um detector (ou sensibilidade) é o produto das eficiências quântica e de conversão,  $E_t = E_g \times E_Q \times E_c$ .

Adicionalmente, a eficiência total do detector depende do tempo morto do sistema, ou seja, do intervalo de tempo, depois de uma detecção, no qual o detector é incapaz de uma nova detecção.

Um sistema com elevada sensibilidade incorpora mais informação nas imagens, num mesmo tempo, do que um sistema de pequena eficiência.

#### 5.2.4 Ruído

O FDL e FTM dos sistemas de imagem descritos acima foram considerados sob condições de ausência de ruído.

Devido à natureza estatística da produção dos fótons gama ocorrem flutuações aleatórias na intensidade da radiação emitida pelos radionuclídeos que constituem ruído de Poisson e têm uma acção de degradação do contraste.

A distribuição da probabilidade para  $p$  fótons num intervalo de tempo de  $T$  segundos quando a intensidade média é  $i$  fótons por segundo é:

$$P(p; i, T) = \frac{(iT)^p e^{-iT}}{p!}. \quad (5.32)$$

A interacção com o detector pode ser considerada binomial com uma probabilidade de sucesso  $E_Q$ .

A distribuição dos quanta que interagem é de Poisson com desvio padrão

$$\sigma = (iT E_Q)^{\frac{1}{2}}, \quad (5.33)$$

onde  $iT$  é o número de fótons incidentes. A relação sinal ruído é:

$$\text{SNR} = 10 \log_{10} (N_0 E_Q) \quad \text{dB}. \quad (5.34)$$

Se a detecção é seguida por um processo com ganho médio  $g$ , o sinal médio da amplitude será,

$$S = N_0 E_Q g. \quad (5.34)$$

O desvio padrão desta quantidade tem que incorporar o ruído e o ganho do ruído no processo de amplificação,  $g$ . O valor do ruído total, considerando as duas fontes de ruído é:

$$\sigma_s = \left\{ N_0 E_Q \left[ g^2 + \sigma g^2 (1 + N_0 E_Q) \right] \right\}^{\frac{1}{2}}. \quad (5.35)$$

Nos sistemas modernos o ruído dos amplificadores é, em geral, desprezável. Para definir completamente o ruído, têm de ser conhecidas as dependências na frequência espacial do sinal e do ruído.

O espectro de potência ou de Wiener, que descreve o ruído vs. frequência espacial, permite uma descrição completa do ruído.

Permite, por exemplo, conhecer quais as frequências da FTM que contêm maior contribuição de ruído.

O ruído branco corresponde a igual potência de ruído para todas as frequências.

O processamento de imagem como filtragem ou reconstrução pode alterar a magnitude do ruído.

### 5.3 Métodos de produção de imagens em Medicina Nuclear

Em termos gerais as duas possibilidades de obter imagens em MN são consideradas na Fig. 5.17.

a) Inclui todos os tipos de imagem convencional da MN com a exclusão de SPECT, isto é: cintigrafia estática, corpo inteiro, dinâmica e com aquisição sincronizada.

b) Inclui as técnicas de SPECT e de PET.

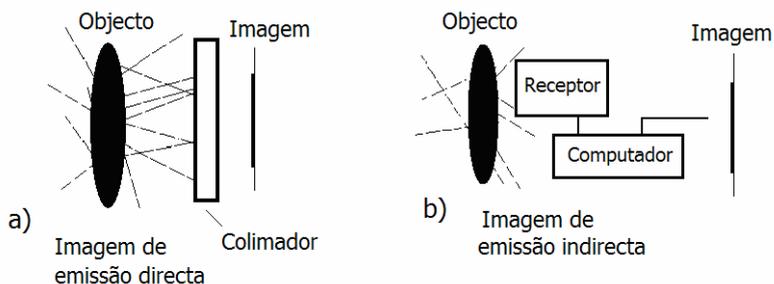


Fig. 5.17 - a) Imagens de emissão directa. b) Imagem obtida por técnicas indirectas.

A fixação selectiva de compostos marcados com emissores  $\gamma$  permite obter imagens da distribuição do traçador, que contêm para além dos aspectos morfológicos, dados sobre as capacidades metabólicas dos órgãos, com informação local e muitas vezes quantitativa. Através das imagens, a MN permite retratar as variações espaciais e temporais das distribuições das biomoléculas que constituem o corpo humano.

Estas imagens são como que projecções ortogonais planas da concentração local de um radiofármaco, presente num volume parcial do corpo e são chamadas de imagens planares ou, simplesmente, de gamagrafias (ou ainda cintigrafias). São mapeamentos bidimensionais onde é subtraída uma dimensão à distribuição original, volúmica.

Estudos dinâmicos podem também ser realizados, adquirindo rápidas seqüências de imagens planares. Esta facilidade é importante pois, uma imagem estática de um sistema biológico, num dado instante, poderá ser pouco informativa visto a dinâmica ser a essência da fisiologia.

O conteúdo funcional único, das técnicas da MN representou um avanço decisivo no estudo da dinâmica metabólica de numerosos órgãos.

A aquisição radial em torno do objecto, seguida de reconstrução, permitiu a obtenção de mapeamentos tomográficos da concentração de radionuclídeos. Esta metodologia, quando utilizada com a detecção de um único fotão, é conhecida por SPECT e oferece um contraste bastante melhor do que a gamagrafia planar. Além disso, a aquisição de séries de cortes transversais da distribuição de actividade permite reconstruir, aproximadamente, a sua localização espacial. A existência de câmaras de raios gama com movimento de rotação a um custo razoável, veio tornar o SPECT uma técnica de rotina em medicina nuclear convencional.

Os factores mais importantes a considerar na escolha de detectores de cintilação para a detecção da radiação gama com vista à obtenção de imagens, são o campo de visão, o poder de paragem do material detector, a eficiência, o tempo de resposta e a resolução de energia.

A câmara de cintilação foi sucessivamente melhorada estando hoje praticamente no limite máximo do seu desempenho custo/eficácia. Isto verifica-se apesar do NaI(I), o cintilador universalmente usado nas câmaras gama, não apresentar boa resolução de energia, e não ser ideal em termos de tempo de resposta, para além de ter outras propriedades físicas indesejáveis tais como a elevada higroscopicidade. Os pontos fortes do NaI(I) são sobretudo o seu elevado coeficiente de atenuação para os fotões de média energia e o elevado rendimento luminoso.

### 5.3.1 Câmara gama e SPECT

A câmara de cintilação, o dispositivo de imagem exclusivo da MN convencional, é um detector de radiação  $\gamma$  (NaI(I)), sensível à posição e usado em mais de 90% dos estudos de rotina com os raios  $\gamma$  de 140 keV do Tecnécio 99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ). Este é, por sua vez, o radionuclídeo usado em mais de 90% dos estudos de diagnóstico em MN, por não emitir praticamente partículas, por ter uma energia gama quase óptima para a detecção com NaI(I), por ter propriedades químicas excelentes no que se refere à marcação de moléculas, por ter um período curto e, finalmente, por ser possível a sua produção através de geradores.

O desenho da câmara gama deve-se a Hal Anger [23] e não tem sofrido alterações profundas desde a sua criação em 1958. Por esta razão a câmara gama também é denominada por câmara de Anger. A parte de detecção da câmara de raios gama, a cabeça (Fig. 5.18), consiste fundamentalmente de um cristal de iodeto de sódio activado com tálio, NaI(I), com a forma de um disco, ou

rectângulo, de grandes dimensões 30-50 cm e espessura 0,9-1,2 cm introduzido num invólucro cilíndrico hermético de alumínio, revestido de uma camada difusora da luz e com a base transparente (lucite), um conjunto (60-90 tubos) de tubos fotomultiplicadores (TFMs) acoplados opticamente à janela transparente do cristal, um colimador de chumbo e alguma electrónica. A espessura do cristal representa um compromisso entre resolução espacial intrínseca e eficiência de detecção.

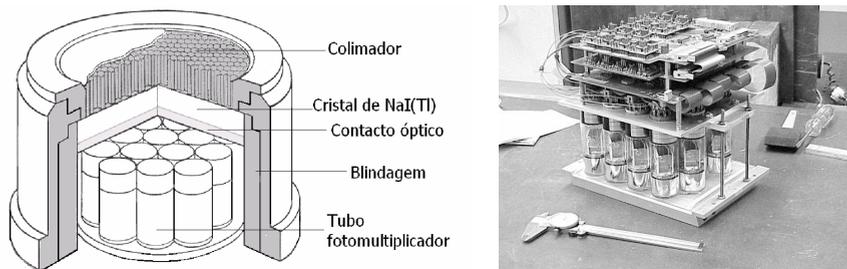


Fig. 5.18 - Esquema representativo dos componentes da câmara gama.

A principal função do colimador é a de limitar os fotões que interagem com o cristal apenas aos que apresentam uma determinada trajetória relativamente à superfície do detector, permitindo obter projecções bidimensionais da distribuição de actividade da molécula traçadora. Esta selecção de fotões torna a detecção muito pouco eficiente – tipicamente 99% dos fotões emitidos acabam por ser travados no colimador – mas é fundamental para a formação de uma projecção espacialmente correlacionada com a distribuição de actividade do marcador. O colimador reduz assim significativamente a sensibilidade da câmara ao mesmo tempo que influencia a resolução espacial da câmara gama, tornando-a dependente da distância do objecto ao detector e dependente das características do colimador.

A energia do fotão incidente num cintilador é parcialmente convertida em luz visível ou UV próxima (cintilação) e, depois, transformada em sinal eléctrico e sujeita a ampliação por um tubo fotomultiplicador. A resolução intrínseca de energia exprime a capacidade do detector (sem colimador) de diferenciar energias de dois fotões diferentes. Interessa, em particular, a diferenciação entre fotões do fotopico e fotões dispersos. O seu valor é dado pelo intervalo de energia que corresponde à largura a meia altura do fotopico expressa em termos da percentagem da energia do próprio fotopico.

Os impulsos do pico de absorção total correspondem à absorção total da energia do fotão incidente e podem resultar de: a) Interacção no cristal por efeito fotoeléctrico, sendo dissipada no cristal a energia do fotoelectrão e da radiação X de desexcitação ou electrões Auger e b) Interacção do fotão por efeito Compton com absorção pelo cristal do electrão Compton e fotão difundido.

Os TFMs colectam a luz originada no cristal pelos raios  $\gamma$ , por ionização e excitação, dando origem a sinais eléctricos com informação sobre a posição dos eventos e da energia das interacções no cristal. As interacções que ocorrem no cristal são processadas individualmente o que obriga à utilização de electrónica rápida e baixos tempos mortos no detector para permitir velocidades de contagem elevadas [36].

A proporcionalidade entre a energia cedida e o impulso eléctrico originado, permite a utilização do detector de cintilação para a espectrometria da radiação  $\gamma$ .

O espectro  $\gamma$ , isto é, a distribuição do número de impulsos para cada valor de amplitude, desde zero a um valor máximo (ou seja, para cada valor de energia dissipada no cristal), pode obter-se com um analisador de altura de impulsos.

Estes sinais são dirigidos para amplificadores de carga, amplificados e aceites pelos circuitos de posição, que computam as coordenadas individuais,  $x$  e  $y$ , das detecções. Estes passos são preferivelmente efectuados por circuitos digitais.

O desempenho da câmara de cintilação é comprometido por uma resolução espacial intrínseca próxima de 3 mm, agravada pela resposta do colimador e pela deterioração com a distância ao detector. Estes factores conduzem a valores de resolução espacial pobres, em comparação com as técnicas morfológicas. São esperadas distâncias da resolução para a câmara de cintilação da ordem de 5 mm na maioria dos exames em órgãos profundos.

A resolução espacial pobre origina efeito de volume parcial que impede a recolha quantitativa da informação de intensidade para objectos de dimensão inferior a duas vezes a distância de resolução do sistema.

A cintigrafia planar produz imagens bidimensionais de objectos tridimensionais. As imagens planares são prejudicadas pela sobreposição de regiões activas e não activas que limitam o contraste e restringem o rigor da informação funcional procurada.

A aquisição radial em torno do objecto, seguida de reconstrução, permite a obtenção de mapas tomográficos em MN. Esta metodologia, quando utilizada com detecção de fóton único, é designada de SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography) e, em termos gerais, oferece bastante melhor contraste do que a imagem planar.

A vantagem mencionada e a disponibilidade de rodar a câmara gama em torno do paciente a um custo razoável, tornaram a SPECT uma técnica muito usada em MN convencional [37].

No presente, a maioria dos estudos clínicos mostra somente distribuições estacionárias da actividade e a análise das imagens resultantes é, principalmente, qualitativa.

O problema da quantificação em SPECT é complexo já que se trata de determinar a distribuição e concentração desconhecidas de um traçador no interior de um conjunto desconhecido de tecidos absorventes.

A quantificação dos estudos através do uso de imagens funcionais dinâmicas e quantitativas, pode melhorar consideravelmente a qualidade do diagnóstico mas,

com o SPECT, este objectivo só é conseguido, aproximadamente, em alguns estudos.



Fig. 5.19 - Exemplos de câmaras gama.

Apesar de conceptualmente a câmara gama não ter sofrido grandes modificações ao longo do tempo o mesmo não se pode dizer relativamente ao seu desenho, aos detectores e aos materiais utilizados. Um dos aspectos que se reconhece com mais facilidade é o número de cabeças que as actuais câmaras gamas apresentam. A câmara gama rapidamente evoluiu no sentido de aumentar o número de cabeças de apenas uma para duas e três. Este desenvolvimento implicou uma melhoria na sensibilidade que por sua vez permitiu a diminuição da dose de radiofármaco administrado e/ou do tempo de exame.

Por outro lado, nos últimos anos surgiram novos dispositivos dos quais destacamos quatro:

1. Câmaras de múltiplos pequenos cristais. Usam TFMs com nova concepção.
2. Câmaras de fotodíodos. Câmaras onde são utilizados díodos de silício em vez de TFMs. Usam cintiladores de CsI cujo espectro de emissão se ajusta à sensibilidade dos fotodíodos.
3. Câmaras de Efeito Compton.
4. Câmaras com detectores de telureto de zinco e cádmio  $CdZnTe$  (CZT), detector de semiconductor utilizáveis à temperatura ambiente, recentemente comercializadas, justificam uma atenção especial.

#### 5.3.1.1 Colimadores

O colimador é um dispositivo que se interpõe entre o cristal e o objecto de estudo e consiste numa placa de um material absorvente da radiação gama no qual existem milhares de orifícios distribuídos em rede [38]. Desta forma é possível seleccionar determinadas direcções dos fotões incidentes em detrimento dos raios dispersos não utilizáveis para a formação da imagem. Apesar de tornar menos eficiente a técnica, por diminuição da taxa de contagem, os colimadores são essenciais para a formação da imagem uma vez que os fotões gama não são refractáveis e, por isso não, se podem utilizar lentes como no domínio do visível.

As paredes que limitam os orifícios do colimador denominam-se septos. A espessura do colimador, o diâmetro dos orifícios e a espessura dos septos relacionam-se directamente com as propriedades da imagem. As dimensões do colimador são as do cristal podendo ser em forma quadrangular ou circular.

O material geralmente usado nos colimadores é o chumbo por conjugar uma elevada densidade com um elevado número atómico. Requer-se uma densidade elevada ao material visto que esta se relaciona directamente com o coeficiente de atenuação o qual deve ser elevado para garantir absorção dos fotões gama. Por outro lado, o número atómico deve ser elevado para garantir que a fracção de interacções por efeito fotoeléctrico seja superior à fracção de interacções por efeito de Compton e por efeito de Rayleigh-Thomson. A este propósito recorde-se que, na gama de energias da medicina nuclear (80 – 511 keV), a fracção de interacção por efeito fotoeléctrico aumenta com o número atómico. Esta condição é essencial no que concerne a qualidade da imagem uma vez que os fotões secundários produzidos por efeito de Compton ou por dispersão elástica degradam a imagem.

Outros materiais como o tungsténio, o ouro ou o tântalo apresentam as características necessárias ao seu uso nos colimadores, todavia o seu elevado custo unitário e/ou de fabricação do próprio colimador tornam a sua utilização inviável.

Os colimadores diferem entre si essencialmente na geometria. Assim, é usual distinguirem-se os colimadores de orifícios paralelos, os convergentes, os divergentes e o pinhole. O tipo de orifícios dos colimadores pode também diferir, existindo três tipos básicos de arranjos: orifícios quadrados, hexagonais ou triangulares.

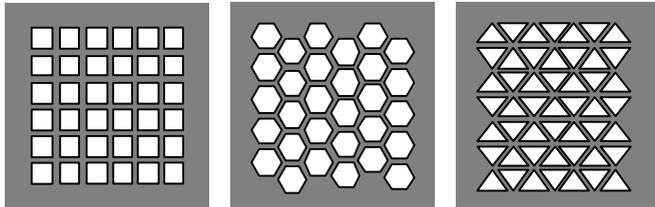


Fig. 5.20 - Esquema de vários tipos de arranjos de orifícios em colimadores.

O colimador de uso mais generalizado é o de orifícios paralelos que consiste num arranjo de orifícios perpendiculares à superfície do cristal. Neste caso, a imagem apresenta o mesmo tamanho que o objecto independentemente da distância do colimador ao objecto. Essa característica é intrínseca à projecção ortogonal que se verifica neste caso.

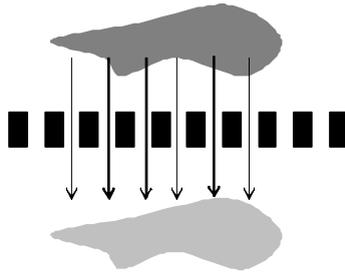


Fig. 5.21 - Esquema de um colimador de orifícios paralelos. O tamanho do objecto é preservado.

Quando o órgão em estudo é mais pequeno que o cristal da câmara gama pode ser usado um colimador convergente que permite aproveitar toda a superfície de cristal para construir a imagem. Neste caso a geometria não é ortogonal provocando uma ampliação dependente da distância do colimador ao objecto.

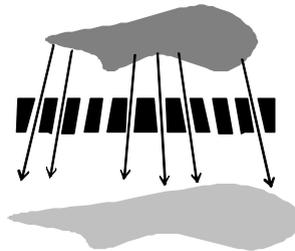


Fig. 5.22 - Esquema de um colimador convergente.

O colimador divergente é a versão invertida do colimador convergente e é utilizado quando se pretende aumentar o campo de visão da câmara. A imagem obtida é, para estes colimadores, menor do que o objecto real.

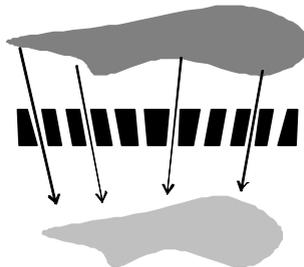


Fig. 5.23 - Esquema de um colimador divergente.

O colimador pinhole tem por base o funcionamento da câmara obscura (ou estenopeica) em que os raios luminosos passam por uma pequena abertura projectando-se de forma invertida para formar a imagem.

Como os raios têm de passar por um pequeno orifício apenas uma pequena percentagem de fótons emitidos é que consegue atingir o cristal pelo que uma das grandes desvantagens do pinhole é a reduzida sensibilidade que apresenta. Outro inconveniente é a distorção que este tipo de colimador impõe como resultado das dimensões finitas do orifício. No entanto, a possibilidade de ampliação e a melhoria de resolução associada tornam a escolha do pinhole preferencial para estudos de pequenos órgãos.

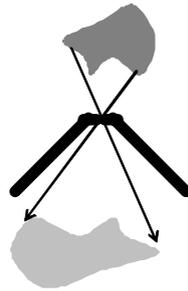


Fig. 5.24 - Esquema de um colimador pinhole.

O uso de colimadores tem implicações directas quer na resolução quer na sensibilidade do sistema. Estes factores podem ser analisados com base em argumentos geométricos. Define-se resolução como sendo a capacidade para discriminar dois pontos próximos entre si e é dada pela largura a meia altura (FWHM) da função de resposta a uma fonte pontual (Point Spread Function).

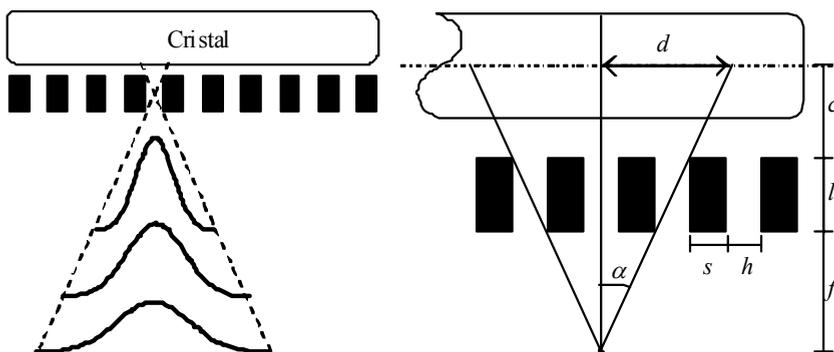


Fig. 5.25 - Variação da resolução com a profundidade. Relações geométricas associadas à resolução de um colimador.

Consideremos uma fonte pontual que se encontra à distância  $f$  de uma câmara gama com um colimador de orifícios paralelos cuja espessura dos septos é igual a  $s$  e largura dos orifícios igual a  $h$ . Seja ainda a altura dos septos dada por  $\ell$  e a distância do colimador ao cristal cintilador igual a  $c$ . O ângulo,  $\alpha$ , define-se como sendo o ângulo entre um raio perpendicular ao cristal e o raio oblíquo de máxima inclinação que ainda chega ao cristal. Tendo em conta os aspectos geométricos considerados e usando as propriedades de triângulos semelhantes, facilmente se deduz que:

$$d = \frac{h}{\ell}(c + \ell + f). \quad (5.36)$$

A relação mostra que as características do colimador influenciam a resolução espacial. Tendo em conta que, geralmente, a distância da fonte ao colimador,  $f$ , é maior do que a altura dos septos,  $\ell$ , e da distância entre o colimador ao cristal,  $c$ , os factores de que depende a resolução são a distância da fonte ao colimador e a relação entre a espessura dos septos e a largura dos orifícios ( $d \approx hf/\ell$ ). Assim, quanto menor forem os orifícios ( $h$ ) relativamente à altura ( $\ell$ ) dos septos menor será a distância de resolução,  $d$ . Ou seja, maior será o poder para discriminar duas fontes pontuais que se encontrem muito próximas. Outra conclusão que se retira da Eq. 5.36, e que também se observa na Fig. 5.25, é que a resolução varia com a distância da fonte ao colimador. Quanto mais distante se encontrar a fonte do colimador pior será a resolução.

Um outro aspecto que se deve ter em conta é o da eficiência geométrica do colimador que se define como a fracção entre o número de fótons isotropicamente emitidos e o número de fótons efectivamente colimados [39]. Considerando um plano infinito de actividade, no ar, a resposta do detector é invariante relativamente à distância ao plano, pelo que a eficiência geométrica,  $\Omega_{ef}$ , define-se geralmente supondo o plano encostado ao colimador. Atendendo à definição de eficiência geométrica, temos:

$$\Omega_{ef} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de fótons colimados}}{\text{n}^\circ \text{ de fótons emitidos}} = \frac{\text{Área perfurada}}{\text{Área total}} \times \frac{\Omega}{4\pi}, \quad (5.37)$$

em que  $\Omega$  é o ângulo sólido em que um orifício é visto do centro da secção num plano em contacto com o colimador. Assim, a eficiência geométrica,  $\Omega_{ef}$ , é melhor descrita por:

$$\Omega_{ef} = \bar{k} \frac{h^2}{(d+s)^2} \times \frac{h^2}{4\pi \ell_e} = k \left[ \frac{h^2}{\ell_e (h+s)} \right]^2, \quad (5.38)$$

em que  $k$  é um factor que traduz as propriedades associadas ao tipo de orifício (hexagonal, triangular ou quadrangular),  $h$  representa o tamanho do orifício,  $s$  a espessura do septo, e  $\ell_e$  é a espessura efectiva do colimador.

### 5.3.1.2 Aquisição de dados

Na cintigrafia procede-se à formação simples de uma projecção bidimensional segundo uma direcção definida, mantendo-se a câmara e o paciente ambos em repouso durante a aquisição de dados (Fig. 5.26a). O resultado é uma imagem semelhante a uma projecção radiográfica.

Na SPECT, uma ou mais câmaras gama são rodadas em torno do paciente para adquirir um número elevado de projecções distintas segundo ângulos diferentes (Fig. 5.26b). Essas projecções são depois combinadas através de algoritmos de reconstrução tomográfica para produzir um volume tridimensional representativo da actividade do marcador. Esse volume, por seu lado, pode ser posteriormente manipulado para construir planos da distribuição segundo qualquer direcção do espaço. Os tomógrafos SPECT actuais possuem duas a três câmaras gama, denominadas cabeças do detector, que rodam solidariamente em torno do paciente segundo trajectórias usualmente circulares ou elípticas, conhecidas como órbitas [40]. A aquisição de dados é feita em pontos fixos da órbita, afastados tipicamente entre  $3^\circ$  a  $6^\circ$  entre si. Na maior parte das vezes, o movimento das cabeças corresponde a uma rotação completa de  $360^\circ$  em torno do paciente, por forma a minimizar as distorções geométricas presentes na imagem reconstruída devido à dependência que a resolução espacial de cada cabeça tem com a distância da fonte ao colimador (Fig. 5.26c).

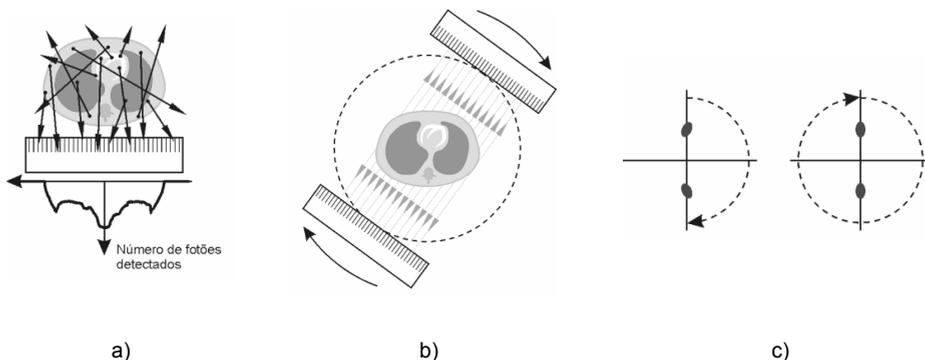


Fig. 5.26 - a) Formação de uma projecção bidimensional em cintigrafia segundo uma dada direcção. A câmara e o paciente mantêm-se ambos em repouso durante a aquisição de dados. b) Formação de múltiplas projecções bidimensionais em SPECT com um tomógrafo de duas cabeças. Cada projecção é adquirida em posições fixas da órbita dos detectores, à medida que estes rodam em torno do paciente. c) Ilustração das distorções geométricas geradas na imagem reconstruída de duas fontes pontuais colocadas em posições simétricas relativamente ao eixo do detector, para aquisições de  $180^\circ$  (esquerda) e de  $360^\circ$  (direita) num tomógrafo SPECT com uma única cabeça.

### 5.3.1.3 Armazenamento de dados

#### A. Formatos de dados: modo “list” e histogramas

O mapeamento de cada fóton detectado na área activa do detector leva a que os dados primários nestas técnicas possam ser compilados numa lista sequencial de eventos, onde em cada entrada se inscreve um conjunto de informações sobre cada fóton detectado, como a posição onde se deu a interacção do fóton com o cintilador ou a sua energia. Este formato de organização de dados, denominado modo “list” (list-mode em inglês)[41], é todavia pouco adequado aos métodos de reconstrução de imagem em SPECT, sendo quase sempre preferível utilizá-los num formato de histograma. No histograma, uma matriz bidimensional de coeficientes inteiros, os eventos são agrupados de acordo com a localização onde a detecção do fóton foi realizada [42]. Procede-se assim à discretização da área activa da câmara gama ou das cabeças do tomógrafo SPECT em canais ou bins, contando-se o número de fótons que é detectado em cada bin. Estabelece-se pois uma correspondência directa entre bins da câmara ou das cabeças e as entradas do histograma. No caso da cintigrafia, essa correspondência é estabelecida por forma a que o histograma coincida com a projecção bidimensional da distribuição de actividade segundo a direcção dos orifícios do colimador [40].

Para a SPECT, os dados são agrupados em vários histogramas, denominados sinogramas, que não coincidem com as projecções bidimensionais da distribuição de actividade segundo as direcções das aquisições ao longo da órbita, mas que são construídos para possuírem uma organização conveniente ao processo de reconstrução tomográfica [43].

Muitos tomógrafos SPECT utilizam o formato list-mode para a aquisição de dados, convertendo-os depois para histogramas. A conversão é facilmente realizada uma vez conhecida a discretização da área activa da câmara gama, ou das cabeças e posições angulares de aquisição do tomógrafo SPECT. Embora o histograma seja a estrutura de dados adequada à etapa de reconstrução de imagem, o formato list-mode tem um conteúdo de informação superior e que pode ser importante para a correcção de efeitos que prejudicam a imagem, como a radiação dispersa [44]. Adicionalmente, é o formato mais flexível, pois ao contrário do formato de histograma, não depende rigidamente da discretização imposta pela divisão da área activa dos detectores em canais.

#### B. Sinogramas em SPECT

A estrutura de dados com o formato de histograma utilizada em SPECT é o sinograma, que consiste numa matriz bidimensional do número de fótons registado segundo todas as direcções possíveis num plano perpendicular ao eixo de rotação do sistema [43]. Os dois índices de cada elemento do sinograma definem a orientação espacial dos fótons contados segundo a direcção associada a esse elemento, de acordo com a coordenada radial  $x_r$  e o ângulo azimutal  $\phi$

indicados na Fig. 5.27. Estes são definidos à custa de um sistema de eixos  $OX_rY_r$  solidário com uma das cabeças de detecção, obtido pela rotação no sentido negativo segundo o ângulo  $\phi \in [0; 2\pi[$  do sistema  $OXY$  fixo no tomógrafo, onde  $O$  se encontra no eixo do detector e  $OX$  e  $OY$  são respectivamente as direcções horizontal e vertical (Fig. 5.27a e Fig. 5.27b). Um eixo adicional  $OZ$  permite atribuir uma coordenada axial  $z$  a cada sinograma, localizando-o segundo o eixo do detector (Fig. 5.27b). A compilação dos sinogramas de um objecto é feita numa matriz tridimensional  $s(x_r, \phi, z)$  que guarda todos os sinogramas relativos a todos os planos de aquisição. Note-se que o número de elementos em cada dimensão do sinograma depende da discretização da área activa das cabeças (dimensão correspondente a  $x_r$ ) e do número de ângulos de aquisição utilizado (dimensão correspondente a  $\phi$ ). Caso o tomógrafo tenha mais do que uma cabeça, o número de contagens numa determinada direcção dada por  $x_r$ ,  $\phi$  e  $z$  é a soma das contagens registadas em cada cabeça para essa mesma direcção.

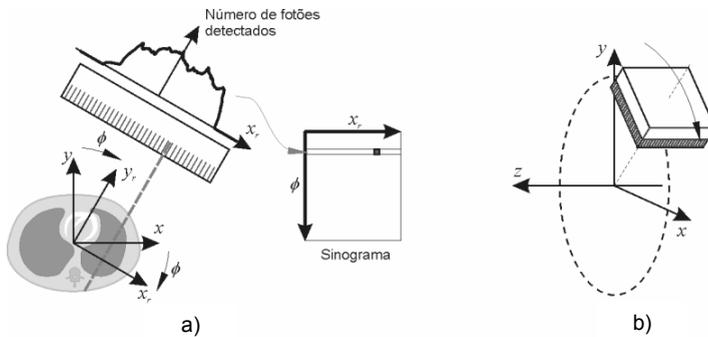


Fig. 5.27 - a) Definição das coordenadas  $x_r$  e  $\phi$  de uma direcção de emissão (linha a tracejado) em função do sistema  $OX_rY_r$  solidário com a cabeça de detecção, e respectiva localização no sinograma. b) Orientação do sistema  $XYZ$  solidário com o detector. Os planos  $XY$ ,  $YZ$  e  $XZ$  são normalmente referidos como planos transaxiais, sagitais e coronais.

De acordo com a definição de sinograma, cada linha da matriz agrupa direcções de emissão paralelas entre si que fazem um ângulo  $\phi$  com a horizontal, enquanto que cada coluna agrupa direcções com a mesma posição radial  $x_r$ , i.e. que são tangentes a uma circunferência centrada em  $O$  com raio  $x_r$  (Fig. 5.28). Note-se que o intervalo de posições radiais registado em cada linha do sinograma depende do tamanho do cintilador ao nível do plano em causa. Formalmente, o sinograma é a transformada de Radon bidimensional de um objecto [45], e o seu nome deriva do facto de uma fonte pontual de fótons produzir um padrão sinusoidal no sinograma [43] (Fig. 5.28).

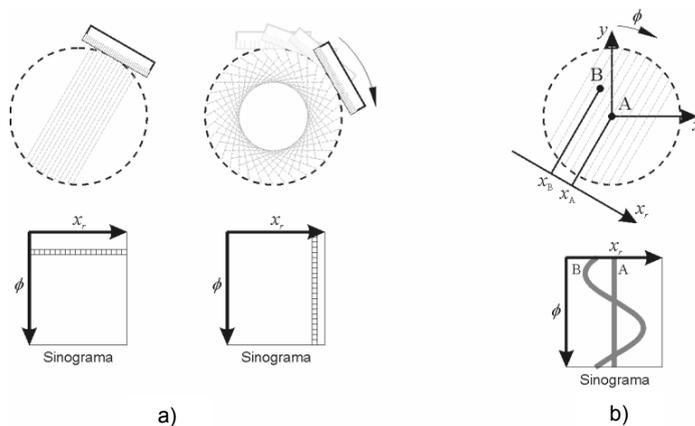


Fig. 5.28 - a) Esquema representativo das direcções de emissão agrupadas num sinograma em cada linha (esquerda) e em cada coluna (direita). b) Sinograma gerado por uma fonte pontual colocada no eixo do detector (A) e num ponto fora desse eixo (B). Em função de  $\phi$ , o sinograma descreve uma sinusóide completa em  $360^\circ$  com amplitude igual à distância a que cada fonte se encontra do eixo do detector.

A organização dos dados em sinogramas é especialmente adequada para a tarefa de reconstrução de imagem, dado que cada entrada do sinograma guarda o número de fótons emitidos na direcção respectiva que, na ausência de efeitos como a dispersão de Compton ou a absorção pelo volume do paciente, é proporcional à actividade do marcador ao longo dessa direcção. Deste modo, pode considerar-se cada linha do sinograma como sendo o conjunto das projecções paralelas da actividade (ou simplesmente a projecção da actividade) do objecto segundo a direcção  $\phi$  no plano  $z$ ,  $p(x_r, \phi, z)$  [43], ou seja

$$p(x_r, \phi, z) = s(x_r, \phi, z). \quad (5.39)$$

O conjunto das projecções da actividade segundo todas as direcções possíveis num plano  $z$  constitui a informação utilizada para reconstruir a imagem nesse plano. O resultado final do processo de reconstrução é a colecção de todos os planos reconstruídos, cujo empilhamento segundo o eixo OZ gera o volume da imagem final.

#### 5.3.1.4 Pré-processamento de dados

A reconstrução de imagem em SPECT assume que a contagem de fótons em cada direcção de emissão é proporcional ao integral da actividade do objecto em estudo ao longo dessa direcção. Existem no entanto diversos factores que afectam a medida e perturbam essa relação de proporcionalidade. São principalmente efeitos físicos, como a existência de fenómenos de dispersão Compton no

paciente, que leva ao aparecimento de radiação dispersa, ou a atenuação do fluxo de fótons emitidos devido a processos de interacção com a matéria no paciente. Existem diferentes estratégias para a correcção destes factores, muitas das quais implicam um pré-processamento dos dados adquiridos numa fase anterior à reconstrução de imagem. A realização da correcção de dados é fundamental para que a imagem reconstruída corresponda fielmente à distribuição de actividade do objecto em estudo; os principais efeitos que são habitualmente corrigidos e correspondentes métodos utilizados são abordados no capítulo 6.

### 5.3.1.5 Reconstrução de imagem

A SPECT é uma técnica tomográfica, e como tal gera cortes tomográficos do objecto em estudo, nomeadamente a distribuição da actividade do traçador radioactivo no volume do paciente. A reconstrução da imagem a partir do número de contagens de fótons detectados segundo diferentes direcções do espaço parte do princípio que, na ausência de atenuação ou dispersão de Compton, o número de fótons detectados numa direcção é proporcional ao integral da distribuição de actividade  $f(x, y, z)$  ao longo dessa mesma direcção, ou seja,

$$\sum_{\text{direcção } i} (\text{contagens } \gamma) \propto \int_{\text{direcção } i} f(x, y, z) dr_{\text{direcção } i} \cdot \quad (5.40)$$

Na notação introduzida na secção anterior (ver, p.ex., a Fig. 5.27), esta aproximação do integral de linha [42] pode também ser expressa em função das projecções paralelas da actividade do objecto,

$$p(x_r, \phi, z) = c \int f(x, y, z) dy_r, \quad (5.41)$$

onde usualmente se ignora a constante  $c$ .

Os algoritmos de reconstrução assumem que os dados se encontram no formato de projecções paralelas dadas por sinogramas, sendo a sua criação uma etapa necessária ao processo de reconstrução. Os processos de reconstrução de imagem podem seguir estratégias analíticas ou iterativas [41], consoante constroem uma estimativa da distribuição de actividade invertendo analiticamente a Eq. 5.41, ou procuram numericamente, por aproximações sucessivas, a distribuição de actividade que melhor reproduz as projecções medidas. Alguns dos principais algoritmos de reconstrução de imagem são discutidos no Cap. 6.

## 5.3.2 PET

### 5.3.2.1 Princípios e limites físicos

Num tomógrafo PET, os fótons produzidos nos eventos de aniquilação que ocorrem no paciente e o abandonam são detectados individualmente por um

conjunto de detectores distintos, posicionados usualmente em círculo em torno do paciente. Se dois desses fótons são detectados dentro de um intervalo de tempo  $\Delta t$  muito curto, da ordem de alguns nanossegundos, designado por janela temporal, o sistema considera que o par foi detectado em coincidência, i.e., que ambos os fótons tiveram origem no mesmo evento de aniquilação. Conhecendo a localização dos dois detectores actuados, e tendo em conta que a aniquilação produz dois fótons que se deslocam segundo a mesma direcção mas em sentidos opostos, é possível reconstituir a direcção de emissão do par de fótons detectados através do segmento de recta que une os dois detectores. Esse segmento de recta designa-se por linha de resposta ou LOR (Line Of Response) (Fig. 5.29).

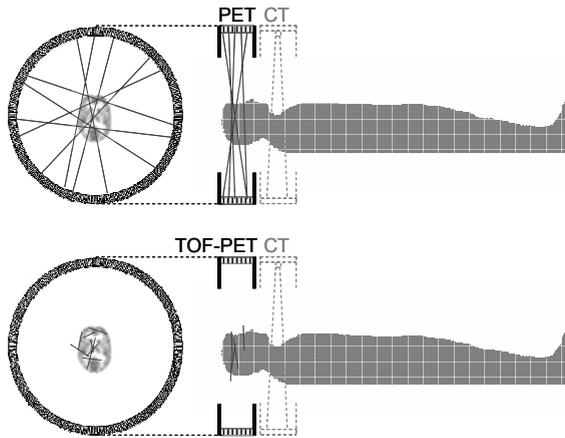


Fig. 5.29 - Geometria de aquisição típica em PET de corpo inteiro. Em cima: PET convencional, onde as as linhas de resposta unem pares de detectores; em baixo: PET com informação de tempo de voo (TOF-PET), onde o local da aniquilação é apenas uma parte da LOR, tanto menor quanto mais rápido é o detector. Na PET convencional, uma vez detectada a coincidência assume-se que o evento se localiza ao longo da LOR com probabilidade uniforme; em TOF-PET assume-se uma distribuição gaussiana de probabilidades para a localização do evento ao longo da fracção de LOR.

Se os detectores em coincidência forem particularmente rápidos e produzirem sinais de duração muito curta, tipicamente da ordem da centena de picossegundos, então é possível identificar uma porção da LOR onde se deu a interacção através da medida da diferença de tempos entre os instantes de chegada dos dois fótons, num processo que se designa por TOF-PET (Time-Of-Flight PET). A esmagadora maioria dos tomógrafos actuais apenas identifica a linha de resposta onde se deu a interacção, não realizando portanto TOF-PET, mas prevê-se que brevemente mais câmaras utilizem este processo, conseguindo desse modo um ganho em sensibilidade que é tanto maior quanto menor for a porção da LOR

onde se consegue localizar o evento. Note-se que não se prevê que os detectores atinjam uma rapidez tal que permitam melhorar também a resolução espacial da câmara, através da localização precisa do ponto de aniquilação na LOR.

O tomógrafo PET conta o número de pares de fótons de 511 keV que são detectados em coincidência para cada LOR possível de definir no sistema (Fig. 5.30); como a direcção de emissão dos fótons numa dada aniquilação é aleatória, é possível gerar projecções da distribuição de actividade no paciente segundo direcções perpendiculares a LORs paralelas. Desta forma, adquire-se informação posicional a partir da detecção dos fótons sem recorrer à colimação física, necessária por exemplo na cintigrafia e SPECT, como foi referido na secção 5.1. Esta característica designa-se por colimação electrónica, e é um importante factor de superioridade da PET relativamente a outras técnicas de imagiologia nuclear, pois permite dispensar o colimador físico que é necessário em SPECT e na gamagrafia. Deste modo, podem ser contados eventos vindos de todas as direcções e não apenas aqueles que resultam na emissão de fótons segundo a gama estreita de direcções permitidas pelo colimador físico. A sensibilidade da PET é por isso muito superior à das restantes técnicas de medicina nuclear, podendo administrar-se uma menor quantidade de radiotraçador ao paciente sem prejuízo da imagem, o que diminui potenciais efeitos para a saúde deste e o próprio custo do exame.

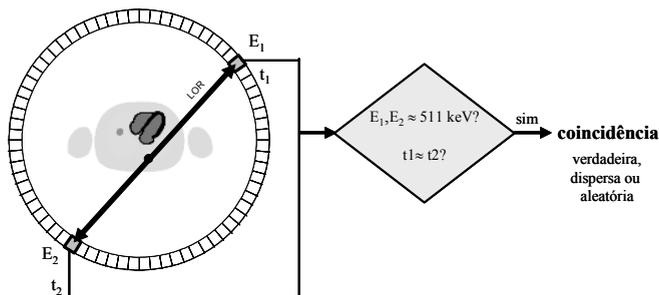


Fig. 5.30 - Se dois fótons são detectados em coincidência, assume-se que foram originados no mesmo evento de aniquilação. O segmento de recta que une os dois detectores actuaes designa-se por LOR (linha de resposta - Line Of Response) e corresponde à direcção de emissão do par de fótons no evento de aniquilação.

Apesar da resolução espacial das câmaras PET ser em regra melhor do que a das câmaras SPECT, existem limites físicos para a resolução espacial em PET que não existem para o SPECT. Os limites físicos devem-se a dois aspectos independentes: o alcance do positrão e a não-colinearidade dos dois fótons de aniquilação. Ambos impõem um limite à resolução espacial que se pode obter em PET, que pode ir de cerca de uma décima de milímetro a alguns milímetros,

consoante o radioisótopo usado, o raio do anel de detecção e a presença ou não de campos magnéticos de intensidade elevada.

A energia média com que o positrão é emitido depende do radioisótopo utilizado e determina o percurso médio que ele vai ter no meio, antes de aniquilar. Deste modo, o local da aniquilação difere ligeiramente do local de emissão, resultando numa indeterminação na posição do radionuclídeo que limita a resolução espacial que se pode obter, com um dado radionuclídeo, numa câmara PET.

Um outro limite provém da possibilidade do par positrão-electrão poder ter uma quantidade de movimento relativamente importante quando se dá a aniquilação. Neste caso, os dois fotões são emitidos com um ligeiro desvio (cerca de  $\pm 0,25^\circ$ ) relativamente aos  $180^\circ$  [2], resultando num erro na localização do radionuclídeo. Neste caso a degradação da resolução é tanto mais importante quanto maior for o raio do sistema de detecção.

A resolução espacial de um sistema é um parâmetro da maior importância em imagiologia, correspondendo à menor distância entre dois pontos objecto que permite que eles sejam observados como dois pontos imagem distintos. Ela é caracterizada pela largura a meia altura (FWHM) da função de resposta do sistema a uma fonte pontual (PSF). Por vezes é também utilizada a largura a um décimo da altura (Full Width at Tenth Maximum, FWTM), para melhor caracterizar a forma de uma PSF não gaussiana.

Prevê-se que no futuro os limites físicos sejam o factor determinante para a resolução espacial de um sistema PET, mas neste momento são ainda os limites de ordem técnica que condicionam em maior grau a resolução espacial das câmaras PET, cujos melhores valores para sistemas comerciais se situam em  $\sim 1$  mm [46] para câmaras de PET animal e em  $\sim 2$  mm para câmaras de PET clínico de corpo inteiro [47] (a maioria ainda tem resoluções espaciais acima dos 4 mm). A dimensão dos detectores usados, factor que até recentemente dominava a resolução dos sistemas, e o processo de reconstrução, que obriga ao uso de filtros para melhorar a relação sinal ruído da imagem, à custa de uma perda de resolução, são os factores preponderantes limitativos da resolução espacial. Uma fórmula para a estimação da resolução espacial de um sistema que utilize blocos de detectores foi proposta empiricamente [48], a partir da análise das características de diversas câmaras:

$$\Gamma = 1,25 \sqrt{(d/2)^2 + (0,0022D)^2 + r^2 + b^2} . \quad (5.42)$$

Nesta expressão,  $\Gamma$  é a resolução espacial da imagem reconstruída,  $d$  é a largura de um cristal individual,  $D$  é o diâmetro do anel de detecção (para ter em conta a não colinearidade dos fotões de aniquilação),  $r$  é a dimensão efectiva da fonte (incluindo o percurso do positrão), e  $b$  é a incerteza na determinação da posição do evento no bloco de detecção (maior quando existe partilha de luz entre cristais e menor quando a leitura da luz de cintilação é feita de forma independente). O factor 1,25 é devido ao processo de reconstrução tomográfica. Nesta fórmula

considera-se que não existe sub-amostragem na aquisição, que poderia também degradar a resolução.

Note-se que a resolução depende também da posição da fonte (embora bastante menos do que em SPECT), sendo geralmente pior na periferia do campo de visão (FOV – Field Of View), devido à curvatura da câmara e ao efeito de profundidade de interacção, que se procura minimizar em câmaras recentes. Os movimentos do paciente são um outro factor que limita a resolução das imagens, existindo actualmente sistemas ópticos que medem os movimentos externos com o objectivo de aplicar a correcção desses movimentos aos dados medidos. Movimentos internos como os respiratórios ou cardíacos são de mais difícil correcção, existindo também métodos de correcção actualmente em desenvolvimento.

Finalmente, refira-se que se pode reduzir o alcance do positrão pela acção de campos magnéticos de forte intensidade (5-10 Tesla) [49][50], sendo possível assim diminuir um dos efeitos que limitam fisicamente a resolução. No entanto, o limite físico devido à não-colinearidade dos fotões praticamente mantém-se [51], pelo que esta aplicação terá interesse sobretudo para câmaras de menor raio, como as que são usadas em experimentação animal, onde se deverão conseguir os melhores valores de resolução espacial.

### 5.3.2.2 Aquisição de dados

#### A. Tipos de eventos

Apesar do sistema assumir que cada coincidência registada adiciona informação útil ao mapa de actividade do radiotraçador, na realidade nem todos os eventos detectados o fazem. A detecção individual de fotões é designada por detecção de singles (fotões simples) que, apesar de não serem utilizados directamente na formação da imagem, são de longe os eventos mais frequentemente detectados durante um exame de PET, podendo ser duas ordens de grandeza mais numerosos do que as coincidências verdadeiras que se pretendem detectar. Se o sistema detecta três ou mais fotões simples na mesma janela temporal, diz-se que o evento é uma coincidência múltipla, e é rejeitado por não se lhe poder atribuir uma LOR. Se o sistema detecta apenas dois singles durante a janela temporal, então temos uma coincidência, que pode ser verdadeira (ou não-dispersa), dispersa ou aleatória (Fig. 5.31).

As coincidências verdadeiras são as únicas que possuem informação posicional válida, dado que correspondem à detecção de dois fotões efectivamente emitidos segundo a LOR dessa coincidência. Pelo contrário, as coincidências dispersas e aleatórias registadas numa LOR geram contagens com fotões que não foram emitidos segundo essa LOR, contribuindo apenas para a adição de ruído à imagem final.

Numa coincidência dispersa, pelo menos um dos fotões emitidos na aniquilação sofre efeito de Compton, um acontecimento que modifica a energia e

a direcção de propagação do fóton, acabando assim por fornecer informação incorrecta sobre a localização do radionuclídeo. Em certos cortes de um exame de corpo-inteiro, o número de coincidências dispersas detectado pode facilmente ultrapassar o número de coincidências verdadeiras.

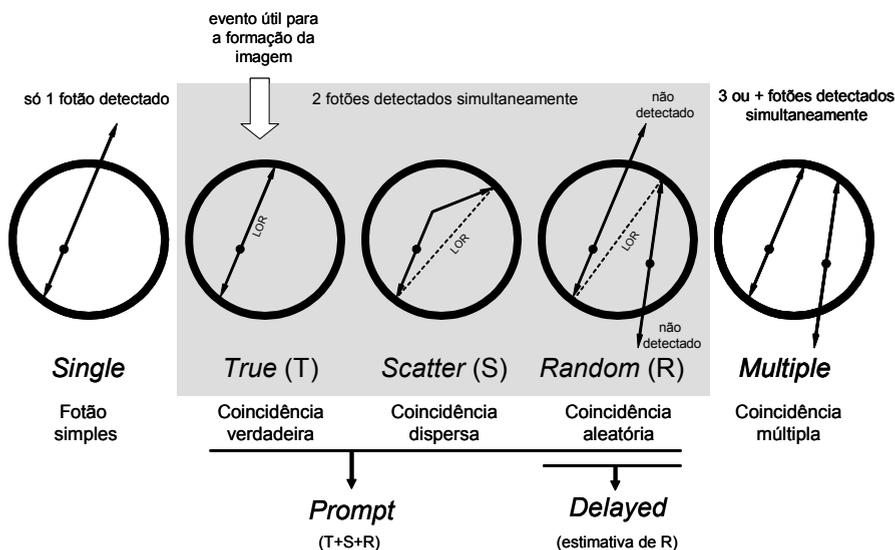


Fig. 5.31 - Tipos de eventos detectados em PET. Nas coincidências verdadeiras, o evento é registado na posição (LOR) correcta, sendo o único tipo de evento que interessa para formar a imagem. Nas coincidências dispersas por efeito de Compton e nas coincidências aleatórias ou fortuitas, os fótons detectados não foram emitidos segundo a LOR definida pelos dois detectores actuados (indicada a tracejado), pelo que fornecem informação espacial incorrecta e são assim uma fonte de adição de ruído à imagem final. Os termos mais utilizados para coincidências verdadeiras, dispersas e aleatórias são, respectivamente, True (T), Scatter (S) e Random (R). Utilizam-se ainda os termos “prompts” e “delayed”, respectivamente para o total de coincidências de dois fótons registadas ( $=T+S+R$ ) e para a estimativa de coincidências aleatórias fornecida pelo método da linha de atraso.

Numa coincidência aleatória ou fortuita, os dois fótons detectados em coincidência provêm na realidade de duas aniquilações diferentes (os restantes dois fótons de aniquilações não foram detectados). Estes eventos podem também ser mais numerosos do que as coincidências verdadeiras, sobretudo se a actividade no campo de visão da câmara for elevada e se a câmara tiver detectores lentos que exijam uma maior janela temporal. A probabilidade de detectar coincidências aleatórias numa dada LOR aumenta com as taxas de contagem de singles  $R_{s1}$  e  $R_{s2}$  nos dois detectores que definem a LOR e também com a duração da janela

temporal do sistema PET. Pode provar-se que taxa de coincidências aleatórias  $R$  registada nessa LOR é dada por

$$R = 2 \Delta t R_{s1} R_{s2}, \quad (5.43)$$

conquanto as taxas de contagem de singles sejam muito maiores do que a taxa de eventos de coincidência e que os efeitos de tempo morto possam ser desprezados. Assumindo ter-se  $R_{s1} \cong R_{s2} = R_s$  (detectores o mais idênticos possível e fluxo de fótons de coincidência semelhantes em cada detector), a Eq. 5.43 pode escrever-se na forma

$$R = 2 \Delta t R_s^2. \quad (5.44)$$

### B. Geometria de aquisição típica

A maioria dos tomógrafos PET actuais são compostos por milhares de cristais cintiladores dispostos em torno da região onde se encontra o paciente a examinar, o FOV. A disposição dos cristais (cada um deles um detector de fótons individual) é habitualmente cilíndrica, o que permite cobrir um ângulo sólido de detecção elevado, dado que os pares de fótons de aniquilação são emitidos virtualmente segundo todas as direcções do espaço. Em sistemas para aquisição de corpo inteiro (Fig. 5.29), o tomógrafo tem a capacidade de deslocar o paciente no interior do FOV segundo a direcção axial, efectuando aquisições sucessivas para construir a imagem de todo o volume do paciente.

Os cristais são tipicamente agrupados em blocos de detecção constituídos por  $8 \times 8$  cristais acoplados a 4 fotomultiplicadores. Os cristais de um bloco são normalmente produzidos a partir de um cristal único no qual se efectuam cortes de profundidades diferentes, que são depois preenchidos com um material reflector. Por seu lado, os blocos são agrupados em módulos ( $\sim 4$  blocos/módulo, embora este número seja muito variável), cujo conjunto constitui finalmente o tomógrafo. No entanto, esta organização, sendo eficiente do ponto de vista da electrónica, é pouco útil do ponto de vista da reconstrução da imagem. Para esse efeito, é mais usual considerar que os cristais se encontram agrupados em anéis completos justapostos.

A inclusão da TAC nos sistemas de PET comerciais no início de 2001, teve um grande impacto no mundo do diagnóstico clínico e levou a que em poucos anos estes sistemas se impusessem relativamente aos sistemas simples de PET. Passados poucos anos, virtualmente todos os sistemas comercializados são de PET/CT, que para além de associarem a informação anatómica da TAC com a funcional da PET, têm outras vantagens, como por exemplo a possibilidade de se ter uma correcção de atenuação de melhor qualidade (com menos ruído e melhor resolução espacial) utilizando a informação dos mapas de atenuação da TAC devidamente convertida para as energias dos fótons detectados em PET. Contudo, esta modificação na correcção de dados introduziu também novos problemas,

nomeadamente os artefactos devido a desalinhamentos entre a imagem de PET e de TAC. Os sistemas multimodais são mais desenvolvidos na secção 5.3.3.

### C. Modos de aquisição

O princípio de formação de imagem na PET baseia-se na contagem do número de coincidências verdadeiras detectadas em cada LOR. Este apuramento feito LOR a LOR, aliado ao número elevado de cristais dos sistemas PET actuais, que implica a existência de LORs distintas na ordem de muitas dezenas de milhão, leva a que o volume de dados recolhidos num exame possa facilmente atingir várias centenas de MBytes de informação. Na PET os dados podem ser obtidos com diferentes filosofias de aquisição, correspondentes aos modos 2D e 3D descritos seguidamente, e organizados ou não em estruturas directamente utilizáveis nos métodos de reconstrução de imagem.

Até finais da década de 1980, os sistemas PET eram operados num único modo, o modo 2D, no qual os anéis do tomógrafo se encontram separados por septos de uma liga de chumbo-tungsténio projectados cerca de 10 cm no interior da câmara [52]. Este modo de aquisição é idêntico à aquisição de dados SPECT, visto que os septos desempenham o mesmo papel de colimação física que os colimadores utilizados nas câmaras gama. Na PET, os septos, para além de limitarem a aquisição de dados e respectiva reconstrução de imagem a conjuntos de planos bidimensionais contíguos alinhados com os anéis do detector, têm também a função de proteger cada anel dos fótons dispersos fora do plano do anel, evitando utilizar meios de correcção de coincidências dispersas. Em 1988, estudos pioneiros desenvolvidos no Hammersmith Hospital, em Londres, demonstraram a possibilidade de melhorias de sensibilidade consideráveis quando esses septos não são utilizados [53][54] e referências nele contidas). Desde então, praticamente todos os sistemas comerciais passaram a oferecer a possibilidade de realizar exames sem septos num novo modo, o modo de aquisição 3D.

A maior sensibilidade a coincidências verdadeiras do modo 3D, tipicamente da ordem de 5 vezes superior à sensibilidade do modo 2D [53][54] (Fig. 5.32a), compreende-se por se efectuar uma aquisição num ângulo sólido maior, utilizando informação de mais LORs (Fig. 5.32b). De facto, no modo 2D a colimação electrónica não é totalmente aproveitada, dado que os septos introduzem colimação física e limitam a aquisição a LORs entre cristais do mesmo anel ou em anéis próximos, excluindo as LORs mais oblíquas.

O modo 3D, por ter uma maior sensibilidade a coincidências verdadeiras, apresenta a vantagem de permitir diminuir a quantidade de radiotraçador administrada ao paciente (ou reduzir o tempo de aquisição, ou ainda melhorar a qualidade de imagem). No entanto, a detecção num ângulo sólido maior pela remoção dos septos, aumenta também a sensibilidade a coincidências dispersas e aleatórias [53] (Fig. 5.33). O aumento da sensibilidade a coincidências dispersas neste modo implica o ter que se proceder, necessariamente, à subtracção ou correcção destas coincidências. Frequentemente este procedimento recorre a modelos sofisticados, e por outro lado que um maior número de coincidências

aleatórias leva à saturação mais rápida do sistema, exigindo por isso detectores e electrónica com um tempo morto muito pequeno.

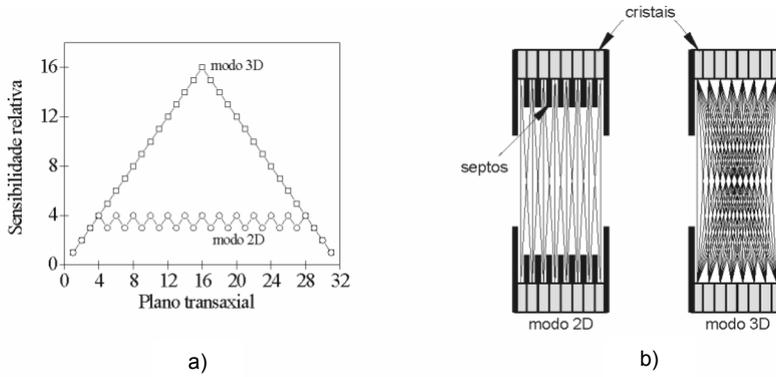


Fig. 5.32 - (a) Estimativa da sensibilidade a coincidências verdadeiras nos modos 2D e 3D tomada a partir do número de LORs que atravessam cada um dos planos transaxiais possíveis de definir numa câmara de 16 anéis. No modo 3D, a sensibilidade varia linearmente ao longo do eixo do tomógrafo, sendo máxima no centro do FOV axial; no modo 2D, esta quantidade é aproximadamente constante. (b) Vista axial das LORs definidas num tomógrafo PET nos modos 2D e 3D. No modo 3D, a ausência de septos permite a definição de muito mais LORs, com uma consequente maior sensibilidade.

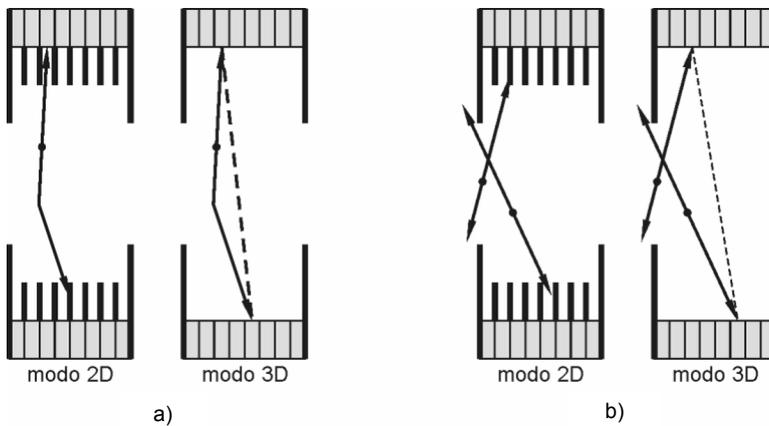


Fig. 5.33 - Efeito da remoção de septos na sensibilidade a (a) coincidências dispersas e (b) coincidências aleatórias. A aceitação angular dos cristais é maior no modo 3D, o que aumenta a sensibilidade não só às coincidências verdadeiras, como também às coincidências dispersas e aleatórias.

### 5.3.2.3 Armazenamento de dados

#### A. Formatos de dados

Tal como na SPECT, o armazenamento de eventos detectados num sistema PET pode ser feito quer no formato de list-mode como no de histograma. No primeiro, os dados são registados sob a forma de uma lista sequencial de coincidências, onde em cada entrada se inscreve um conjunto de informações sobre cada coincidência, como por exemplo os índices dos dois cristais actuados de acordo com a numeração de cristais definida para o detector, a energia dos dois fótons incidentes ou o instante em que a coincidência foi detectada. No segundo, os dados são reunidos num histograma multidimensional no qual todas as LORs possíveis estão mapeadas, uma por cada elemento desse histograma; o valor inteiro que o elemento toma é o número total de coincidências registadas na LOR correspondente.

A aquisição de dados em sistemas PET, tal como nos tomógrafos SPECT modernos, pode ser feita em list-mode, procedendo-se posteriormente à sua conversão para o formato de histograma. As ferramentas de conversão fazem uso do conhecimento das características físicas do detector, nomeadamente no que toca à posição de cada cristal. O formato list-mode tem também na PET um maior potencial para a correcção de efeitos que afectam a imagem, e não depende do conjunto de LORs que se definiram como “possíveis” para o sistema, nem da discretização do espaço imposta por essas LORs, para além de, em muitas situações, poder ser o mais compacto para o armazenamento de dados 3D.

#### B. Sinogramas no modo 2D

De forma análoga ao que acontece na SPECT, a estrutura utilizada para dados adquiridos no modo 2D é o sinograma, agora um histograma bidimensional das coincidências registadas segundo LORs contidas num determinado plano que para além de ser perpendicular ao eixo do tomógrafo, é também paralelo aos anéis do detector. Os dois índices de cada entrada do sinograma definem a orientação espacial nesse plano da LOR correspondente a essa entrada, de acordo com as coordenadas radial e azimutal  $x_r$  e  $\phi$  da direcção correspondente (Fig. 5.34a). A sua definição subentende igualmente a existência de um referencial  $OX_r Y_r$  rodado de um ângulo  $\phi \in [0; \pi[$  no sentido negativo relativamente ao detector. A coordenada axial  $z$  de cada sinograma é definida pela posição do plano segundo o eixo OZ coincidente com o eixo do detector (Fig. 5.34b). Em PET, os sinogramas 2D de um objecto relativos a todos os planos de aquisição em 2D são também agrupados numa matriz tridimensional  $s_{2D}(x_r, \phi, z)$ . Repare-se que, na PET, a coordenada azimutal varia de  $0^\circ$  a  $180^\circ$  devido à simetria da geometria de emissão de dois fótons em sentidos opostos, enquanto que em SPECT, os ângulos de rotação podem variar de  $0^\circ$  a  $360^\circ$ , devido a existir apenas um fóton emitido em cada ponto.

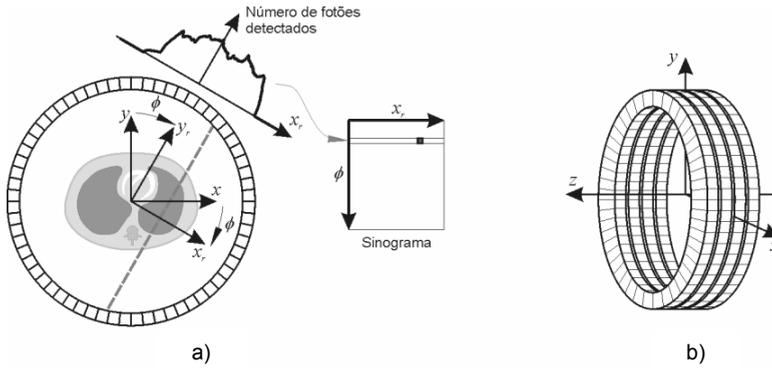


Fig. 5.34 - (a) Definição das coordenadas  $x_r$  e  $\phi$  de uma LOR (linha a tracejado) em função do sistema  $Ox_r y_r$  obtido por rotação do sistema  $OXY$  solidário com o detector, e respectiva localização no sinograma 2D. (b) Orientação do sistema  $XYZ$  solidário com o detector. Os planos  $XY$ ,  $YZ$  e  $XZ$  são mais uma vez os planos transaxiais, sagitais e coronais respectivamente.

Cada linha do sinograma 2D em PET agrupa LORs paralelas entre si que definem um ângulo  $\phi$  com a horizontal, e cada coluna agrupa LORs com a mesma coordenada radial  $x_r$ . A representação geométrica das linhas e colunas de um sinograma 2D é idêntica à mostrada na Fig. 5.28 para a SPECT, sendo agora de notar que o intervalo de posições angulares percorre o intervalo  $[0; \pi[$ . O intervalo de posições radiais registado em cada linha do sinograma abrange o diâmetro do FOV (o dobro do raio do FOV, ou seja  $2 \times R_{FOV}$ ), que em geral é inferior às dimensões do anel de detecção em virtude das LORs mais afastadas do centro do detector não serem em geral utilizadas, por terem em geral pouca informação útil e obrigarem a processamento adicional. O sinograma 2D na PET tem igualmente uma estrutura adequada à reconstrução de imagem, dado que cada elemento representa o número de coincidências detectadas na LOR respectiva, mantendo-se o pressuposto de proporcionalidade entre esse número e a actividade do marcador PET ao longo da LOR. Cada linha do sinograma 2D é de novo a projecção da actividade do objecto segundo a direcção  $\phi$  no plano  $\mathcal{R}_{2D}(x_r, \phi, z)$ , i.e.

$$p_{2D}(x_r, \phi, z) = s_{2D}(x_r, \phi, z), \quad (5.45)$$

projecção essa utilizada para reconstruir a imagem nesse plano. Como se verá mais à frente, em PET o número total de planos reconstruídos no modo 2D é  $2N-1$ , onde  $N$  é o número de anéis do detector.

### C. Sinogramas no modo 3D

No modo 3D também se usam sinogramas para o armazenamento de dados em formato de histograma, mas que incluem a contagem de coincidências em

LORs definidas por cristais localizados em anéis afastados. Assim, para além dos planos paralelos aos anéis do detector definidos no modo 2D, no modo 3D constroem-se também sinogramas relativos a planos oblíquos relativamente aos anéis do detector. Cada sinograma oblíquo regista as coincidências em todas as LORs definidas entre dois anéis diferentes do detector (Fig. 5.35a); num sistema com  $N$  anéis, pode-se construir um máximo de  $N^2$  sinogramas para uma aquisição 3D, por oposição aos  $2N-1$  sinogramas do modo 2D. É, então, necessário no modo 3D especificar não só a posição do sinograma segundo o eixo  $OZ$  do detector, mas também a sua inclinação relativamente ao eixo; esta última é usualmente dada em termos da diferença entre os dois anéis em coincidência,  $\Delta r = r_2 - r_1$ , onde  $r$  é um inteiro que enumera a posição do anel no eixo do detector (Fig. 5.35a). A coordenada axial  $z$  desse plano é a posição média dos dois anéis, sendo dada por

$$z = \frac{r_1 + r_2}{2} \Delta d_Z, \quad (5.46)$$

onde  $\Delta d_Z$  é a largura de cada anel. De forma semelhante ao que acontece para o modo 2D, os sinogramas 3D de um objecto são agrupados numa matriz  $s_{3D}(x_r, \phi, z_r, \Delta r)$ , agora com quatro dimensões, que contém todos os sinogramas adquiridos, oblíquos e não oblíquos. A organização dos sinogramas em função de  $\Delta r$  e  $z_r$  é referida em detalhe mais à frente.

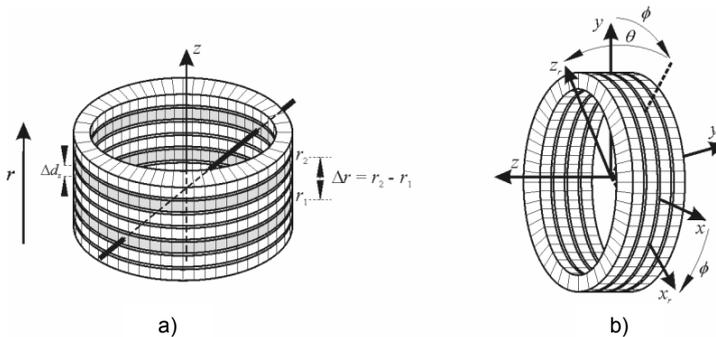


Fig. 5.35 - a) Ilustração dos anéis envolvidos na definição de um sinograma oblíquo, e respectiva definição dos valores de  $\Delta r$  e  $z_r$  para esse sinograma. b) Definição do sistema de eixos  $OX_r Y_r Z_r$  obtido por rotação do sistema  $OXYZ$  solidário com o detector segundo os ângulos azimutal  $\phi$  e co-polar  $\theta$ . Repare-se que enquanto que no modo 2D a direcção de cada LOR com coordenada azimutal  $\phi$  é coincidente com a direcção do eixo  $OY_r$  (ver Fig. 5.34a), a introdução da coordenada co-polar  $\theta$  no modo 3D faz com que a direcção de uma LOR com coordenadas angulares  $(\phi, \theta)$  passe a ser coincidente com a direcção do eixo  $OZ_r$ .

Nos sinogramas 3D, a definição das coordenadas  $x_r$  e  $\phi$  é feita com o auxílio de um sistema de eixos  $OX_rY_rZ_r$  rodado relativamente ao sistema  $OXYZ$  segundo os ângulos azimutal  $\phi \in [0, \pi[$  e co-polar  $\theta \in [0, \pi[$  (Fig. 5.35b). O ângulo co-polar  $\theta$  representa uma forma equivalente a  $\Delta r$  de exprimir a inclinação do sinograma, dado que as LORs correspondentes à posição radial central para todos os ângulos azimutais (localizadas na coluna central do sinograma) fazem um ângulo  $\pi/2 - \theta$  com o eixo do detector. Para um sinograma com inclinação  $\Delta r$  e coordenada axial  $z$ , cada linha agrupa LORs que fazem o mesmo ângulo  $\phi$  com a direcção vertical,  $OY$ , medido no plano  $OXY$  (Fig. 5.35b); essas LORs não são estritamente paralelas entre si, e, à excepção da LOR central, definem um ângulo com o eixo do detector que é inferior a  $\pi - \theta$  (i.e. são mais inclinadas do que a LOR central).

O facto de cada sinograma adquirido no modo 3D não definir directamente um plano, como acontece no modo 2D, leva a que seja muitas vezes preferível utilizar os dados do modo 3D sob a forma de projecções paralelas da actividade do objecto em estudo [42]. No modo 3D, estas projecções são bidimensionais, geradas no plano  $OX_rY_r$  definido pelas coordenadas angulares  $\phi$  e  $\theta$  (Fig. 5.36), e função de  $(x_r, y_r)$ . A relação entre todos os sinogramas  $s_{3D}(x_r, \phi, z, \Delta r)$  e todas as projecções  $p_{3D}(x_r, y_r, \phi, \theta)$  é dada por

$$p_{3D}(x_r, \phi, z) = s_{3D}(x_r, \phi, z), \quad (5.47)$$

onde as coordenadas  $(x_r, y_r, \phi, \theta)$  das projecções se relacionam com as coordenadas  $(x, \phi, z, \Delta r)$  dos sinogramas de acordo com

$$\begin{cases} x_r = x_r \\ y_r = -z \cos \theta \\ \phi = \phi \\ \tan \theta = \frac{\Delta r \times \Delta d_z}{2\sqrt{R_D^2 - x_r^2}} \end{cases}, \quad (5.48)$$

onde  $R_D$  é o raio dos anéis do detector.

Quando o raio do FOV,  $R_{FOV}$ , e o comprimento do eixo do detector são pequenos relativamente a  $R_D$ , pode considerar-se que as LORs agrupadas numa linha de um sinograma relativa a um ângulo azimutal  $\phi$  são todas paralelas e que fazem todas o mesmo ângulo  $\theta = \arctan(\Delta r \times \Delta d_z / 2R_D)$  com o plano  $OXY$ . Nesta aproximação, pode estabelecer-se uma correspondência directa entre essa linha e a linha de ordenada  $y_r = -z \cos \theta$  na projecção do objecto segundo os ângulos  $(\phi, \theta)$ ; a projecção segundo  $(\phi, \theta)$  corresponde assim às linhas de coordenada  $\phi$  de todos os sinogramas com diferentes coordenadas  $z$  que fazem um ângulo  $\pi/2 - \theta$  com o eixo do detector. Caso a aproximação referida não seja válida, para cada valor da coordenada radial  $x_r$  é necessário interpolar os valores registados nas colunas

respectivas de sinogramas com diferentes inclinações para obter as projecções paralelas. A reconstrução do volume da imagem final no modo 3D utiliza todas as projecções  $p_{3D}(x_r, y_r, \phi, \theta)$  simultaneamente, o que significa que os algoritmos de reconstrução em 3D trabalham num espaço tetradimensional, e envolve um grau de sofisticação considerável face ao espaço bidimensional no qual operam os métodos 2D, como veremos.

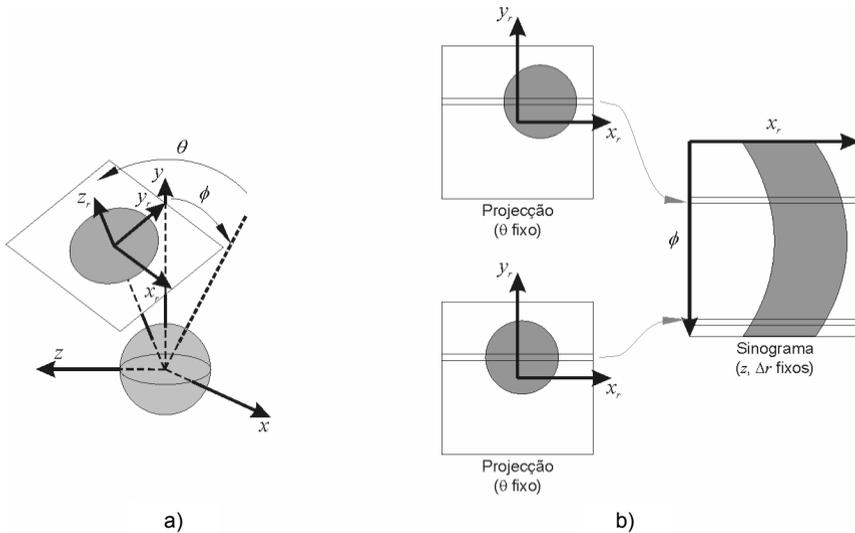


Fig. 5.36 - a) Projecção de um objecto gerada no plano  $OX_rY_r$  definido pelos ângulos  $(\phi, \theta)$ . b) Relação entre projecções paralelas e as linhas de um sinograma oblíquo.

#### 5.3.2.4 Pré-processamento de dados

Tal como na SPECT, a reconstrução de imagem em PET assume que a contagem de coincidências em cada LOR é proporcional ao integral da actividade do objecto em estudo ao longo da direcção definida por essa LOR, e de igual forma existem diversos factores de ordem física e instrumental que perturbam essa relação de proporcionalidade. A perturbação introduzida por todos esses factores é diferente de LOR para LOR, e a obtenção de uma imagem reconstruída que corresponda o mais possível à distribuição de actividade do marcador radioactivo implica a existência de uma etapa de correcção de dados prévia à reconstrução de imagem. A atenuação do feixe de fótons de aniquilação e a existência de radiação dispersa (que leva ao registo de coincidências dispersas) são também efeitos físicos encontrados na PET que influenciam a imagem final; para além destes, existem ainda outros factores específicos à PET, como a ocorrência

de coincidências aleatórias, ou efeitos instrumentais decorrentes da não-uniformidade na eficiência de detecção entre diferentes cristais e na eficiência geométrica de LORs distintas. Todos os efeitos físicos que afectam a medida podem em princípio ser adequadamente corrigidos em PET, permitindo que esta técnica seja quantitativa, ou seja, que forneça imagens com valores de pixels com significado físico em termos absolutos, por exemplo concentrações de radiofármaco em  $\text{Bq}/\text{cm}^3$ . Em SPECT, a quantificação absoluta é muito mais difícil de realizar devido ao facto de ser também consideravelmente mais difícil corrigir de forma exacta os efeitos da atenuação.

#### A. Redução de dados

Para além da correcção de dados, a reconstrução de imagem em PET é usualmente precedida de uma outra etapa de pré-processamento que visa diminuir o número de LORs utilizado na reconstrução. Essa etapa consiste no agrupamento das contagens em LORs adjacentes, num processo que é conhecido por *mashing* [42][55]. O *mashing* é utilizado em muitas câmaras actuais, devido ao grande número de LORs que os sistemas PET actuais possuem, o que leva a uma baixa estatística de contagem de coincidências por LOR e dificulta o processamento dos dados por ser necessário lidar com estruturas de dados demasiado grandes. A amostragem nas coordenadas radial, azimutal, co-polar e axial em sistemas PET, e a forma como se processa o *mashing* de LORs, é focada em seguida.

#### B. Amostragem radial: interleaving

A forma como a detecção de coincidências num sistema PET é feita, em que cada LOR efectua a amostragem de um volume paralelepípedo, implica necessariamente uma discretização do volume do FOV. Esse processo de discretização determina a resolução espacial intrínseca em função das características do detector; por exemplo, a amostragem da coordenada radial  $x_r$  depende directamente da dimensão dos cristais, enquanto que a amostragem do ângulo azimutal  $\phi$  depende do número de cristais por anel do detector.

A geometria em anel do sistema de detecção implica que a zona central do campo de visão transaxial está sobre-amostrada relativamente à zona periférica. Uma estratégia de amostragem radial utilizada nos sistemas PET actuais é o chamado *interleaving* [42], que permite aumentar a amostragem radial à custa de uma diminuição da amostragem angular. Neste processo, combinam-se alternadamente as LORs de dois ângulos  $\phi$  consecutivos numa só linha do sinograma, como é indicado na Fig. 5.37. Supondo que o número de cristais por anel é par e igual a um dado valor  $N_c$ , no modo 2D essas LORs de ângulos consecutivos definem dois conjuntos de  $N_c/2$  LORs que estão desfasados de meia posição radial entre si; combinando esses dois conjuntos numa única linha do sinograma, é possível duplicar a frequência de amostragem radial à custa da

redução para metade da frequência de amostragem angular em  $\phi$  e da introdução de um pequeno erro no ângulo  $\phi$  das coincidências registadas em cada posição radial  $x_r$ . Deste modo, consegue-se que a resolução espacial seja próxima da dimensão dos detectores, ultrapassando a limitação de não poder ser inferior ao dobro do tamanho dos cristais que de outra forma seria imposta pelo teorema da amostragem de Shannon.

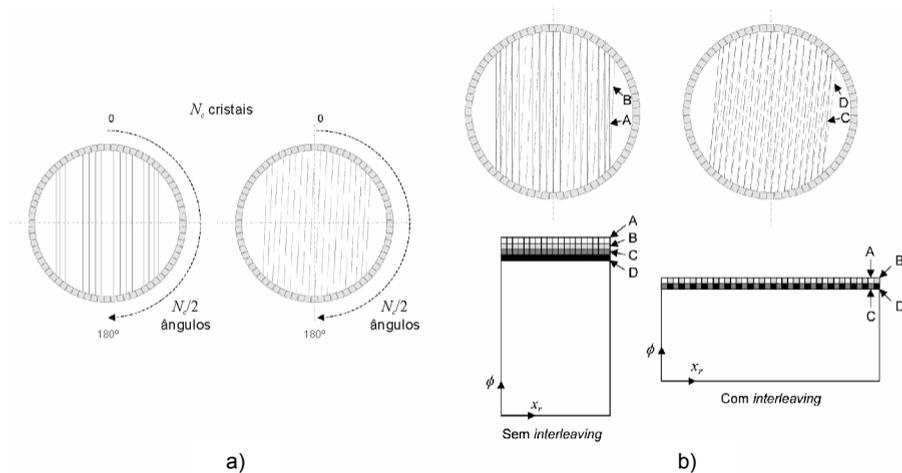


Fig. 5.37 - a) Esquema dos dois conjuntos de LORs desfasados de meia posição radial entre si utilizados no processo de interleaveing ( $N_c$  par, modo 2D). b) Forma como o processo de interleaveing combina esses conjuntos desfasados para construir as linhas do sinograma. A frequência de amostragem espacial duplica à custa da redução da frequência de amostragem angular para metade.

Para além do interleaveing, a amostragem radial é também normalmente confinada a um intervalo inferior às dimensões transversais do detector. O FOV é por isso menor do que o espaço interior do detector, mas evitam-se problemas práticos relacionados com a baixa taxa de contagem esperada em LORs muito periféricas (regra geral nem existe actividade na periferia por se ter o paciente longe da superfície interior dos anéis, e mesmo que existisse actividade, a grande inclinação dos cristais relativamente às LORs dessa zona diminui o ângulo sólido de amostragem), para além de se estar a rejeitar uma região onde a amostragem radial não é uniforme.

### C. Amostragem angular: compressão angular

A frequência de amostragem angular, que depende do número total de cristais por anel, também afecta a resolução espacial intrínseca do sistema PET.

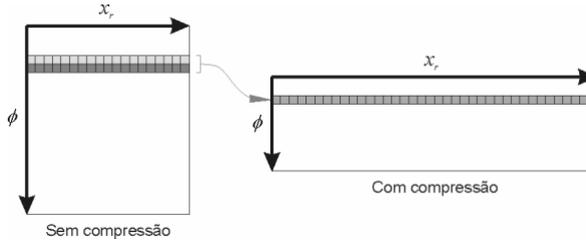


Fig. 5.38 - Esquema do processo de compressão angular. No sinograma, conjuntos de linhas são somadas de acordo com o factor de compressão angular, construindo-se um novo sinograma com uma única linha por conjunto na posição angular média das linhas somadas.

Nalguns sistemas actuais, o número de cristais necessário para garantir uma boa resolução espacial segundo a coordenada radial é na realidade muito superior ao necessário para garantir uma boa resolução espacial segundo a coordenada azimutal, especialmente no centro do FOV transaxial. Assim, a redução da frequência de amostragem angular imposta pelo interleaving não compromete a resolução espacial, e procede-se inclusivamente ao que é denominado por compressão angular ou *mashing* angular [42], em que se somam as coincidências de LORs referentes a ângulos azimutais  $\phi$  adjacentes (após o interleaving). Este procedimento equivale a somar linhas de sinogramas duas a duas, quatro a quatro, etc. (potências de 2), dividindo o número de ângulos amostrados por um factor de dois, quatro, etc. (Fig. 5.38). A compressão angular apresenta a vantagem de minimizar as necessidades de armazenamento e processamento dos dados praticamente sem prejuízo da resolução espacial.

#### D. Amostragem axial no modo 2D: *mashing* 2D

No modo 2D, o *mashing* de LORs segundo a direcção axial pode ser feito somando as coincidências entre cristais que se encontram num mesmo anel  $k$ , com aquelas registadas entre o anel seguinte ( $k+1$ ) e o anel anterior ( $k-1$ ), o anel na segunda posição seguinte ( $k+2$ ) e o anel na segunda posição anterior ( $k-2$ ), etc., até um limite máximo de diferença entre os anéis em coincidência  $\Delta r_{\max}$  par, como é mostrado na Fig. 5.39a. Essa soma é efectuada ângulo  $\phi$  a ângulo  $\phi$  e posição radial  $x_r$  a posição radial  $x_r$ , o que equivale à adição elemento a elemento dos sinogramas 3D correspondentes a essas combinações de anéis, ou seja,

$$\begin{aligned}
 s_{2D}(x_r, \phi, z = k \times \Delta d_z) = & s_{3D}(x_r, \phi, z = k \times \Delta d_z, \Delta r = 0) & + \\
 & + s_{3D}(x_r, \phi, z = k \times \Delta d_z, \Delta r = \pm 2) & + \\
 & + \quad \quad \quad \vdots & + \\
 & + s_{3D}(x_r, \phi, z = k \times \Delta d_z, \Delta r = \pm \Delta r_{\max}) & 
 \end{aligned} \tag{5.49}$$

sendo gerado um único plano, que se denomina plano directo, coincidente com a posição axial do anel  $k$ . Adicionalmente, formam-se planos cruzados somando as coincidências registadas entre o anel  $k$  e o anel seguinte ( $k+1$ ), entre o anel anterior ( $k-1$ ) e o anel na segunda posição seguinte ( $k+2$ ), etc. (Fig. 5.39b), também até uma diferença máxima entre anéis  $\Delta r_{\max}$ , agora ímpar. O plano cruzado resultante desta soma é atribuído à posição intermédia entre os anéis  $k$  e  $k+1$ , de coordenada axial  $z = (k+0,5) \times \Delta d_z$ :

$$\begin{aligned}
 s_{2D}(x_r, \phi, z = (k+0,5) \times \Delta d_z) = & s_{3D}(x_r, \phi, z = (k+0,5) \times \Delta d_z, \Delta r = \pm 1) & + \\
 & + s_{3D}(x_r, \phi, z = (k+0,5) \times \Delta d_z, \Delta r = \pm 3) & + (5.50) \\
 & + \quad \quad \quad \vdots & + \\
 & + s_{3D}(x_r, \phi, z = (k+0,5) \times \Delta d_z, \Delta r = \pm \Delta r_{\max}) &
 \end{aligned}$$

Desta forma, num detector com  $N$  anéis existem  $N$  planos directos e  $N-1$  planos cruzados, totalizando  $2N-1$  planos ao todo.

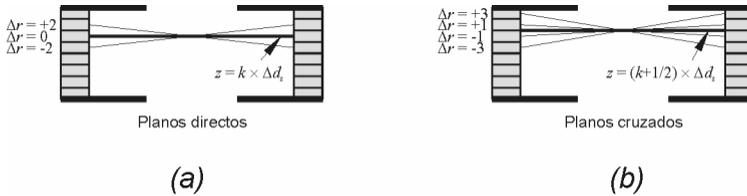


Fig. 5.39 - Ilustração do mashings axial das LORs no modo 2D, que constrói a) planos directos e b) planos cruzados. Num sistema de  $N$  anéis, existem  $N$  planos directos e  $N-1$  planos cruzados.

#### E. Amostragem co-polar e axial no modo 3D: mashings 3D e o michelograma

No modo 3D, o mashings axial é conjugado com o mashings do parâmetro que determina a inclinação dos sinogramas,  $\Delta r$ . Este processo envolve somar sinogramas 3D com a mesma coordenada axial  $z$  e inclinações  $\Delta r$  adjacentes, gerando um sinograma-soma com essa mesma coordenada  $z$  e inclinação  $\Delta r$  que é a média das inclinações dos sinogramas somados. É possível desta forma criar conjuntos de sinogramas-soma que tenham a mesma inclinação, mas coordenadas axiais  $z$  diferentes [42], denominados segmentos (Fig. 5.40).

Para obter o sinograma-soma de coordenada  $z = q \times \Delta d_z$  (onde  $q$  pode ser inteiro ou semi-inteiro, consoante esse sinograma-soma corresponde a um plano directo ou cruzado) pertencente ao segmento com inclinação  $\Delta r = m$ , adicionam-se todos os sinogramas 3D originais com essa coordenada axial  $z = q \times \Delta d_z$  e inclinações  $\Delta r$  contidas num intervalo centrado em  $m$  e com uma largura denominada span:

$$\begin{aligned}
s_{3Dseg}(x_r, \phi, z = q \times \Delta d_z, \Delta r = m) = & s_{3D}(x_r, \phi, z = q \times \Delta d_z, \Delta r = m - (\text{span} - 1)/2) + \\
& + s_{3D}(x_r, \phi, z = q \times \Delta d_z, \Delta r = m - (\text{span} - 1)/2 + 1) + \\
& + \qquad \qquad \qquad \vdots \qquad \qquad \qquad + \\
& + s_{3D}(x_r, \phi, z = q \times \Delta d_z, \Delta r = m + (\text{span} - 1)/2)
\end{aligned} \tag{5.51}$$

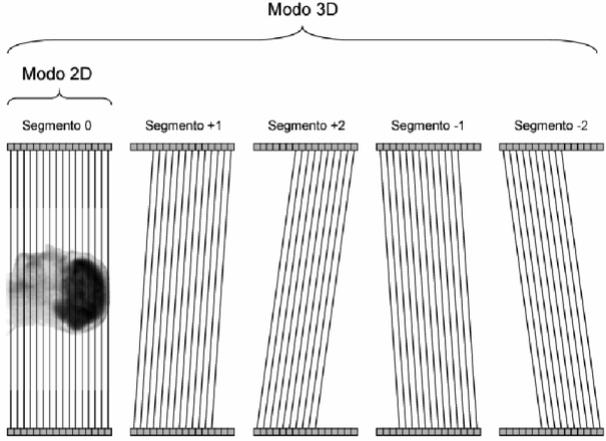


Fig. 5.40 - Esquema representativo do mashing de sinogramas em segmentos no modo 3D. Num determinado segmento, os sinogramas-soma pós-mashing percorrem todas as posições axiais  $z$  inteiras (planos directos) e semi-inteiras (planos cruzados) possíveis. O segmento zero corresponde aos planos definidos no modo 2D.

O  $\text{span}$  é o número máximo de planos directos e cruzados que se utilizam para obter um sinograma soma, sendo necessariamente uma quantidade ímpar. Pode verificar-se que a soma da Eq. 5.51 é efectuada sobre todos os sinogramas que reúnem as coincidências entre anéis  $r_1$  e  $r_2$  e que satisfazem simultaneamente as condições  $r_2 - r_1 = \Delta r \in [m - \text{int}(\text{span}/2), m + \text{int}(\text{span}/2)]$  e  $(r_1 + r_2)/2 = q$ . Os segmentos são rotulados pela sua inclinação  $m$ ; esta quantidade pode tomar os valores  $0, \pm \text{span}, \pm 2 \times \text{span}, \pm 3 \times \text{span}, \text{etc.}$ , totalizando um número  $N_{\text{seg}}$  (sempre ímpar) de segmentos. Este número é determinado não só pelo  $\text{span}$ , mas também pela diferença máxima entre anéis,  $\Delta r_{\text{max}}$  ou m.r.d. (maximum ring difference), que exprime a combinação entre anéis mais inclinada que é permitido utilizar, de acordo com

$$\Delta r_{\text{max}} = (\text{span} - 1)/2 + (N_{\text{seg}} - 1)/2 \times \text{span} . \tag{5.52}$$

Note-se que uma vez escolhido  $\Delta r_{\text{max}}$ , só certos  $\text{span}$ s é que permanecem possíveis (e vice-versa) para que a relação acima se observe, mantendo-se inteiro o número de segmentos.

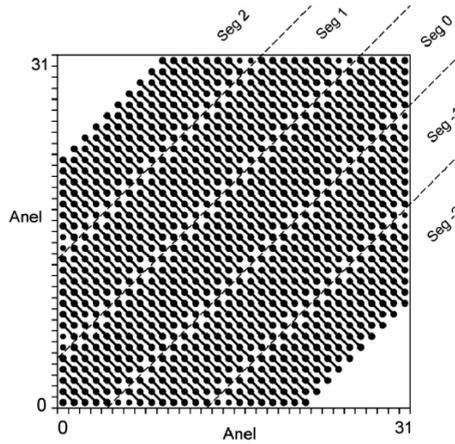


Fig. 5.41 - Exemplo de um michelograma para um sistema PET com 32 anéis, com parâmetros de mashing  $\text{span} = 9$  e  $\Delta r_{\text{max}} = 22$  (o que define  $N_{\text{seg}} = 5$  segmentos distintos). Cada ponto representa o sinograma para o par de anéis  $(r_1, r_2)$ ; as linhas que unem pontos representam a soma dos sinogramas relativos a esses pontos.

O mashing levado a cabo no modo 3D é convenientemente descrito por um diagrama denominado michelograma, desenvolvido por Christian Michel. O michelograma é um esquema no qual se representam sob a forma de pontos todas as combinações possíveis de pares de anéis segundo um eixo horizontal (índice do primeiro anel,  $r_1$ ) e um eixo vertical (índice do segundo anel,  $r_2$ ) (Fig. 5.41). Cada ponto representa um sinograma, e a soma de sinogramas é indicada através de linhas que unem os pontos correspondentes. Os segmentos são delimitados por linhas tracejadas em regiões distintas do esquema. Este tipo de esquema é muito intuitivo, e a sua análise atenta torna óbvias as relações referidas atrás. Além disso, permite extrair rapidamente os parâmetros de mashing, já que a diferença máxima entre anéis se pode ler directamente no número de pontos da primeira linha/coluna e que o número de pontos na mesma linha/coluna dentro de um segmento é o span.

### 5.3.2.5 Reconstrução de imagem

A reconstrução de imagem em PET parte, tal como a SPECT, da aproximação do integral de linha, tanto no modo 2D como no modo 3D:

$$\begin{aligned}
 p_{2D}(x_r, \phi, z) &= c \int_{-R_D}^{+R_D} f(x, y, z) dy_r \quad (\text{modo 2D}) \\
 p_{3D}(x_r, y_r, z, \theta) &= c \int_{-R_D}^{+R_D} f(x, y, z) dz_r \quad (\text{modo 3D})
 \end{aligned} \tag{5.53}$$

Para efeitos de reconstrução de imagem, a constante  $c$  é igualmente ignorada, embora na PET esta constante possa ser determinada experimentalmente. A constante  $c$  é um factor de escala que confere à PET a capacidade de medir a concentração absoluta do traçador radioactivo ao longo do volume do paciente, sendo o seu valor determinado quando se realiza a calibração da câmara.

Os algoritmos de reconstrução para PET assumem em geral que os dados se encontram no formato de projecções paralelas, e seguem estratégias analíticas ou iterativas consoante invertem as equações (Eq. 5.53) ou calculam numericamente a distribuição de actividade que melhor reproduz as projecções 2D ou 3D medidas. No Cap. 6 são discutidos alguns dos principais algoritmos de reconstrução de imagem.

### 5.3.3 Sistemas dedicados e multimodais

Após alguns anos de discussão, há uma ou duas décadas atrás, sobre as vantagens e desvantagens de cada modalidade imagiológica relativamente às restantes, e depois de muito se especular sobre quais as que iriam sobreviver nesta luta de modalidades, a perspectiva dominante mudou e a discussão passou a centrar-se na possibilidade de juntar diferentes modalidades para atingir de forma óptima um determinado objectivo clínico ou de investigação. Deste modo, para cada aplicação específica, pretende-se desenvolver ou utilizar um sistema, multimodal ou não, que possua o melhor conjunto de características de desempenho, ao mesmo tempo que otimiza os recursos para atingir o seu fim. Em certos casos, um sistema baseado numa única modalidade e otimizado para uma finalidade pode constituir o sistema mais simples e barato, com um desempenho adequado. Noutros casos, a sinergia conseguida pela união de duas ou mais modalidades pode levar à partilha de componentes e funções, a um melhor desempenho em conjunto e a uma optimização de recursos que torna um sistema melhor do que a soma das partes, apesar de mais complexo.

Nesta secção daremos exemplos de sistemas unimodais optimizados para aplicações específicas e de sistemas multimodais, já existentes ou em desenvolvimento.

#### 5.3.3.1 Sistemas para aplicações específicas

Com o desbravamento gradual das potencialidades de uma técnica, é frequente assistir-se à diversificação do desenho dos sistemas e à introdução de variantes dos sistemas actuais para responder às solicitações do mercado e ao surgimento de novas aplicações.

No caso do SPECT e PET, torna-se especialmente atractivo o desenvolvimento de sistemas optimizados para o estudo de um determinado órgão, pois aproximando-se a câmara do órgão obtêm-se ganhos de ângulo sólido que permitem melhorar significativamente a sensibilidade, ao mesmo tempo que se diminui o custo do sistema com redução no volume do detector e no número e

complexidade dos dispositivos electrónicos. Como vantagem adicional, a resolução espacial pode aumentar, quer em SPECT quer em PET: em SPECT a resolução melhora com a diminuição da distância da fonte ao detector (devido ao efeito do colimador, como referido em 5.3.1.1) e em PET o efeito de não colinearidade dos dois fótons de aniquilação é menor para pequenas distâncias entre detectores. Outros ganhos podem ainda surgir, por exemplo relativamente ao ruído e às taxas de eventos indesejáveis que são medidos, resultantes das geometrias utilizadas específicas em aplicações específicas (por exemplo, a radiação dispersa proveniente de fora do campo de visão diminui com a redução do raio do detector PET).

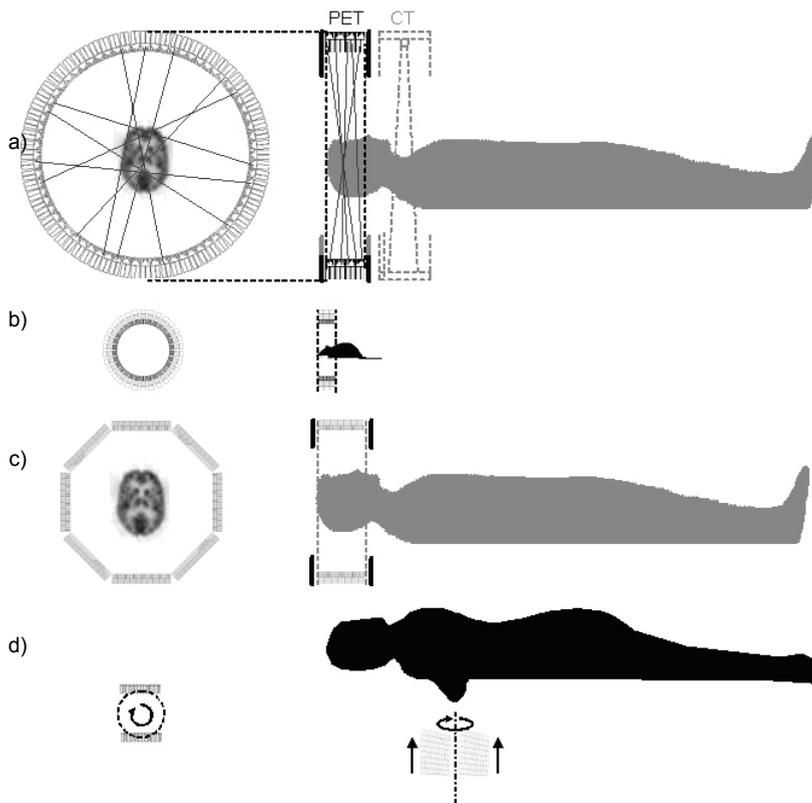


Fig. 5.42 - Algumas geometrias de câmaras PET propostas para sistemas dedicados a aplicações específicas. a) sistema tradicional de corpo inteiro (PET/CT), com indicação de algumas coincidências detectadas. b) PET animal c) PET cerebral d) Mamografia PET.

## A. PET cerebral

O desenvolvimento de câmaras dedicadas a estudos cerebrais, com melhor resolução espacial, boa sensibilidade e menor custo, tem o seu mercado desde há longos anos em PET, principalmente em investigação, tendo surgido em 1990 a câmara ECAT 953B [56] e, mais recentemente, o sistema HRRT (High Resolution Research Tomograph) que dispõe da melhor resolução espacial intrínseca para estudos em humanos, aproximadamente 2 mm [57]. Outros sistemas foram desenvolvidos mas não necessariamente comercializados, sendo utilizados principalmente em investigação. Em PET, estes sistemas pretendem maximizar a resolução espacial através da redução da dimensão dos cristais, ao mesmo tempo que se procura melhorar a sensibilidade ganhando em ângulo sólido de detecção. Uma característica desejável é a capacidade de medir a profundidade de interacção (“Depth Of Interaction”, DOI) em PET, para que a resolução espacial seja mais uniforme no campo de visão. A câmara HRRT foi o primeiro tomógrafo PET clínico com capacidade de medir a profundidade de interacção, através da utilização conjunta de 2 cristais em cada bloco de detecção, LSO e LYSO, numa técnica designada por Phoswitch. O sinal diferente produzido por cada cintilador permite que se distinga se a interacção se deu na parte da frente ou de trás do detector, permitindo melhorar a resolução na periferia do campo de visão. O arranjo phoswitch utilizando dois cristais permite discriminar a informação da profundidade em dois níveis. A utilização de 3 ou mais cristais tornar-se-ia muito mais complexa, mas permitiria identificar mais níveis de profundidade de interacção. Uma alternativa viável, que permite obter um maior número de níveis de profundidade de interacção é através da leitura da luz de cintilação em ambos os extremos do cristal, utilizando por exemplo APDs (ver 5.1.3.2). A relação entre as leituras dos dois APDs permite discriminar a profundidade da interacção no cristal com uma precisão da ordem do mm [58].

## B. PET animal

A importância cada vez maior da experimentação animal como forma de compreender o humano, permitindo testar formas de melhor analisar as suas patologias mas também o comportamento normal de tecidos e órgãos, para além de experimentar terapias e novas técnicas, como a observação *in vivo* da expressão de genes, torna atractivo o desenvolvimento de sistemas dedicados ao estudo de animais. As primeiras câmaras comerciais dedicadas a pequenos animais surgiram no final dos anos 90 [59] e rapidamente se tornaram populares dado o grande número de centros de investigação interessados nas suas imagens, existindo hoje em dia câmaras dedicadas à experimentação animal para as principais técnicas de imagiologia (microPET, microSPECT, microCT, microRMN). Uma vez mais, nestas pequenas câmaras, a menor área de detecção diminui o preço dos componentes e a proximidade ao objecto torna a câmara mais sensível, ao mesmo tempo que se pode otimizar o sistema noutras direcções, mantendo o custo total relativamente baixo. Nesta aplicação a resolução

espacial é o requisito essencial, dominando as restantes especificações (com a possível excepção da sensibilidade, que deve aumentar com a melhoria de resolução espacial, por forma a manter um número suficiente de decaimentos detectados por voxel e assim uma relação sinal/ruído adequada). Esta condicionante conduz ao desenvolvimento de sistemas com soluções tecnológicas mais radicais, como o sistema HIDAC, que alcança a melhor resolução espacial, 0,95 mm [46] através de detectores multi-wire proportional chambers, não convencionais em PET. ( É de resto nas aplicações de animal PET que se encontram as mais bem sucedidas tentativas de se tentar aproximar do limite físico da resolução espacial, existindo soluções técnicas que permitem atingir resoluções espaciais de algumas décimas de mm [60][61].

### C. Outros sistemas dedicados

Vários sistemas têm vindo a ser desenvolvidos para observar órgãos específicos, destacando-se os sistemas para mamografia (PEM – Positron Emission Mammography), área onde vários grupos investigam activamente, existindo vários protótipos em desenvolvimento [62-67]. Sistemas específicos para outros órgãos encontram-se também em desenvolvimento [68], tendo ambos as seguintes características em comum: uma aplicação clínica relevante, com um grande número de pacientes capaz de justificar um sistema dedicado e optimizado para esse fim; sistemas de detecção de menor dimensão do que os sistemas PET tradicionais (de corpo inteiro), que se colocam mais próximos do paciente, de forma a aumentar o ângulo sólido assegurando assim uma muito boa sensibilidade a um baixo custo; elevada resolução espacial, obtida à custa de cristais individuais de menores dimensões, de preferência com capacidade de medida da profundidade de interacção. O melhor desempenho, ao nível da sensibilidade e da resolução espacial, a um menor custo torna estes sistemas particularmente interessantes, ao mesmo tempo que pelo facto de serem dedicados à aplicação, permitem melhorar aspectos funcionais considerados importantes. Por exemplo, um sistema PEM pode adaptar-se de forma optimizada a sistemas estereotáxicos para guiar a biópsia, a sistemas de mamografia convencional para auxílio do diagnóstico com fusão de imagem, adequar-se melhor aos condicionalismos da geometria de aquisição de dados (e.g. inspeccionando detalhadamente a região axilar), entre outras facilidades.

#### 5.3.3.2 PET/CT

O desenvolvimento do primeiro sistema de PET/CT com uma configuração semelhante aos sistemas comerciais actuais teve início em 1995, com um protótipo instalado no Pittsburgh University Medical Center que entrou em testes clínicos em 1998. Este protótipo era constituído por uma câmara PET e uma câmara CT

numa configuração em tandem ou em linha<sup>3</sup>, onde o paciente entra num túnel de uma câmara CT seguido do túnel de uma câmara PET (Fig. 5.42). Este design foi adoptado, por ser mais simples e modular do que uma outra possibilidade inicialmente projectada e testada em dois protótipos [69]. Nesses protótipos, as duas modalidades eram integradas num único anel, constituído por um anel parcial de dois detectores PET em coincidência e, para a componente CT, por uma fonte e detector de raios X que utilizava o espaço restante do anel [69]. Esta geometria com um único anel parcial rotativo necessitava de um desenvolvimento de electrónica, detectores e mecânica para uma novo tipo de câmara com PET e CT integrados, obrigando à resolução de muitos problemas tecnológicos cuja complexidade não se revelou vantajosa relativamente à opção de simplesmente juntar duas câmaras, já existentes e testadas, e realizar as adaptações mínimas necessárias, nomeadamente ao nível mecânico para permitir a entrada da cama do paciente nos dois túneis. Deste modo o PET/CT nasceu juntando duas técnicas diferentes com um mínimo de trabalho de adaptação e, dado o sucesso que obteve, assiste-se hoje em dia a uma evolução no sentido inverso, com o desenvolvimento de novos sistemas dedicados que optimizam a integração das duas técnicas, tanto ao nível de software como do hardware.

A apresentação do primeiro sistema comercial de PET/CT ocorreu no ano 2000, com os primeiros sistemas a serem instalados em 2001 [70]. O sucesso do PET/CT foi fulgurante, substituindo em poucos anos o mercado de câmaras PET, tendo surgido rapidamente mais de uma dezena de modelos de vários fabricantes. As vantagens da junção da informação morfológica do CT com a informação funcional do PET na rotina clínica foram cruciais para este sucesso, existindo ainda os benefícios de se realizar a correcção de atenuação em PET com a informação do CT, proporcionando maior rapidez, menor ruído e melhor contraste. Do ponto de vista do paciente, o PET/CT possui a vantagem de permitir realizar de uma só vez o exame, de forma consideravelmente mais rápida se se utilizar o CT para corrigir a atenuação da radiação. Do ponto de vista do serviço de imagiologia e do médico, a redução dos tempos de aquisição do PET/CT permite aumentar o número de estudos realizados, ao mesmo tempo que facilita a gestão de pacientes, reduzindo a metade o número das suas vindas para realizar exames e o número de relatórios.

A rápida evolução do PET/CT não foi contudo ainda acompanhada duma validação clínica efectiva e completa das vantagens do PET/CT relativamente ao PET convencional ou relativamente ao correjisto por software de PET com dados de CT adquiridos numa outra câmara [70]. Apesar dos muitos estudos realizados para diferentes aplicações clínicas, a informação para uma avaliação global é ainda limitada, em parte por razões metodológicas: seria difícil de justificar a sujeição de pacientes a múltiplos exames e a uma maior dose de

---

<sup>3</sup> Também se designam estes sistemas por PET/CT *in-line* (por exemplo no contexto da comparação com alternativas com o PET sem CT e/ou com a fusão por software de dados PET e CT).

radiação para a realização destes estudos de forma sistemática. Independentemente deste aspecto, é no entanto consensual que a observação em conjunto da anatomia e função constitui uma boa prática, melhorando a confiança dos médicos na avaliação do estado do paciente. Se essa melhoria se traduz por uma efectiva vantagem clínica do PET/CT relativamente às outras opções, compensando a desvantagem da maior dose de radiação relativamente a um exame de PET ou ultrapassando a facilidade de usar câmaras já existentes e software de correção e fusão, depende das características da aplicação clínica específica, sendo necessário mais algum tempo de análise. De acordo com [70], uma revisão de publicações sobre PET/CT sugere um benefício incremental do PET/CT relativamente ao PET para 10% dos pacientes analisados. Naturalmente, convém referir algumas das dificuldades adicionais deste tipo de conclusões: a tecnologia utilizada está rapidamente a mudar, não só em termos de câmaras e software, o que altera as condições da comparação, mas também previsivelmente com a introdução de novos radiofármacos mais específicos, por exemplo (a informação clínica existente refere-se na sua esmagadora maioria a estudos realizados com FDG).

Embora a integração do PET e CT nos primeiros sistemas PET/CT procurasse reduzir ao mínimo as alterações introduzidas nos sistemas, houve vários aspectos que tiveram de ser substancialmente modificados. A mesa do paciente teve de ser redesenhada, dado ser necessário que ela avançasse mais do que o usual pelo facto do túnel ser agora mais largo. Um dos problemas encontrados prendia-se com a deflexão vertical que a mesa sofria devido ao peso do paciente, à medida que este entrava no túnel, deflexão essa que provocava erros de correção entre os dados de PET e de CT. A solução encontrada foi a de desistir de ter uma base da mesa fixa no chão, antes faz-la avançar através de carris, de modo a que o avanço do paciente e conseqüentemente a deflexão nunca seja significativo. Outra preocupação prendia-se com a utilização dos dados de CT na correcção de atenuação em PET. Os dados de CT referem-se aos coeficientes de atenuação linear dos tecidos para os fótons emitidos pela ampola de CT, com uma energia de cerca de 70 keV, e não para os fótons utilizados em PET, com 511 keV (se não sofrerem interacção Compton no meio). Formas de converter a atenuação de CT para PET são discutidas no cap. 6. A diferença entre os tempos de aquisição para PET, tipicamente de vários minutos, e CT, da ordem do segundo, também gera artefactos: os movimentos dos órgãos (respiratórios, cardíacos...) provocam o esborrar da imagem PET relativamente à CT, alterando a forma dos órgãos e levando a que as imagens fiquem mal sobrepostas e que a correcção de atenuação não seja correctamente aplicada. O efeito é o aparecimento de zonas com factores de correcção de atenuação errados, por exemplo no diafragma. Outros artefactos podem surgir, devido a implantes metálicos ou outros objectos de maior densidade, que provocam o efeito de beam-hardening no CT. Este efeito por sua vez traduz-se por um aumento local dos valores do coeficiente de atenuação, levando a uma correcção de atenuação exagerada na região em redor do implante, que assim aparenta ter uma maior actividade do que a real. Outros artefactos observados incluem os devidos à

presença de contraste do CT e os de truncatura do paciente, em certas câmaras que dispõem de um CT com menor raio de campo de visão do que o do PET [71]. Este último tipo de artefactos levou ao desenvolvimento de câmaras com CT com maior raio de campo de visão, com 70 cm em vez dos usuais cerca de 50 cm, para que deixassem de se verificar estes efeitos de truncatura da imagem CT do paciente, com consequentes erros de correcção de atenuação (sobre-correcção da atenuação no interior do paciente, levando a sobre-estimação da actividade; situação contrária na região onde não há coeficientes de atenuação medidos pelo CT [72]).

### 5.3.3.3 PET/RMN

A integração da PET e RMN (Ressonância Magnética Nuclear, em inglês MRI de Magnetic Resonance Imaging) está em curso, existindo diversos protótipos de câmaras em desenvolvimento [73-76]. Aproxima-se a comercialização de alguns sistemas, por enquanto vocacionados para animais, prevendo-se para breve o aparecimento de sistemas clínicos de corpo inteiro. Um sistema multimodal PET/RMN possui as mesmas vantagens de um sistema PET/CT, integrando a informação funcional e morfológica, garantindo um bom registo dos dois tipos de informação e as facilidades que resultam, nomeadamente para o paciente, clínico e serviço, de se fazer um único exame, como se referiu na secção anterior. No entanto, existem também algumas diferenças significativas: a RMN tem um melhor contraste para diferentes tipos de tecidos, além de uma outra flexibilidade em termos dos parâmetros medidos, existindo ainda as variantes de espectroscopia por ressonância magnética (MRS – Magnetic Resonance Spectroscopy) e de ressonância magnética nuclear funcional (fMRI – functional MRI). A informação morfológica da RMN tem assim particular interesse, por exemplo em estudos cerebrais onde permite discriminar entre matéria branca e cinzenta com facilidade (ao contrário do CT), mas também noutras partes do corpo, como por exemplo estudos pélvicos e do sistema locomotor. A MRS e a fMRI permitem ainda obter também informação funcional, diferente da PET, complementando-a. Estas modalidades têm sido objecto de intensa investigação, nomeadamente em estudos cerebrais, existindo um grande leque de aplicações já desenvolvido, que iria beneficiar da possibilidade de se obter em simultâneo com a informação da PET. Embora existam ferramentas de software que permitem realizar o registo e fusão de imagem com precisão, particularmente em estudos cerebrais, estas utilizam dados adquiridos em tempos e condições diferentes. A maior flexibilidade da RMN, sobretudo se em simultâneo com a PET, permite também em princípio endereçar um maior leque de questões do que com o PET/CT, que é sequencial no tempo nos sistemas actuais. Fundamentalmente, é a possibilidade de desenvolver novos tipos de estudos metabólicos, correlacionando uma grande variedade de variáveis fisiológicas que se podem medir através da fMRI e MRS e aliando a excelente resolução espacial e temporal da RMN à excelente sensibilidade e especificidade da PET, que permitem antever grandes oportunidades para o estudo in vivo dos sistemas biológicos, com a possibilidade

de realizar estudos que não eram possíveis até agora e o desenvolvimento de novas aplicações clínicas a curto ou médio prazo.

Tal como no caso do PET/CT, onde a junção das modalidades trazia vantagens adicionais como a correcção de atenuação por CT, também na PET/RMN surge a possibilidade de se realizar a correcção de efeito de volume parcial de uma forma fácil e precisa. Esta correcção, discutida também no cap. 6, tem grande interesse em PET para quantificar de modo absoluto e com boa precisão a actividade em pequenas estruturas, útil por exemplo em estudos cerebrais onde se pretende estudar de forma mais directa a acção de medicamentos no cérebro, mas também para diagnosticar e estudar a evolução de patologias. No entanto, ela raramente é realizada por ausência de informação anatómica de qualidade, por esta não ser adequadamente adquirida ou corregeada ou simplesmente devido à maior complexidade de procedimentos envolvidos. Estas limitações desapareceriam com sistemas de PET/RMN, que assim poderiam servir para melhorar de forma decisiva a quantificação da PET em estruturas de pequena dimensão, da ordem de grandeza da resolução espacial.

Uma outra vantagem que pode decorrer da utilização simultânea da PET e RMN advém do facto do campo magnético poder reduzir o percurso do positrão na matéria, o que permite em princípio reduzir esta limitação física da PET e assim melhorar a resolução espacial desta técnica no plano perpendicular ao campo. Tal possibilidade tem vindo a ser recorrentemente mencionada [77][78], mas seriam necessários campos magnéticos muito intensos, da ordem de 9 Tesla ou mais, para haver um efeito significativo com os radionuclídeos mais comuns. Essa perspectiva afigura-se possível a médio prazo, começando a surgir indícios de que os estudos com pacientes com campos elevados (9.4 Tesla) são seguros [79], encontrando-se em desenvolvimento câmaras RMN para pacientes com campos superiores a 11 Tesla. Com campos tão elevados, as especificações da instrumentação tornam-se ainda mais difíceis de cumprir, existindo ainda um longo caminho a percorrer.

Apesar destas vantagens serem conhecidas há muito tempo, só agora surgem os primeiros sistemas de PET/RMN, sobretudo porque o desenvolvimento coloca dificuldades técnicas muito mais importantes do que no caso do PET/CT. Os elevados campos magnéticos estáticos da RMN, os seus gradientes rápidos e a elevada intensidade dos impulsos de rádio-frequência, interferem com dispositivos electrónicos utilizados em PET e estes por sua vez podem influenciar aspectos do sistema de RMN como a uniformidade do campo magnético. Os fotomultiplicadores utilizados nos blocos de detecção da PET não funcionam nos campos da RMN, tendo de ser substituídos por outros dispositivos, como os APDs (Avalanche PhotoDiodes). De resto a substituição dos fotomultiplicadores é benéfica para a PET, pois estes componentes são menores e permitem realizar sistemas de melhor resolução espacial, ao mesmo tempo que reduzem a dimensão do sistema de detecção, que deste modo pode entrar no anel de RMN, naquilo que se designa por PET insert (um sistema que se insere quando necessário para aquisição simultânea de PET/RMN, geralmente utilizado para pequenos animais). A blindagem dos detectores e electrónica é outra das preocupações nos grupos

que desenvolvem estes sistemas, tendo sido possível desenvolver câmaras onde a interferência mútua entre a electrónica da PET e o campo da RMN é reduzida a valores insignificantes.

Começam a surgir os primeiros sistemas PET/RMN para animais [73-76] e cérebro [80], pelo que se esperam novas e interessantes aplicações. Não sendo clara a forma como esta técnica vai evoluir num ambiente dominado pelo PET/CT [70], parece certo que a junção de modalidades de imagem com sinergias importantes entre si e que compensem a complexidade adicional dos sistemas abrirá novos caminhos que conduzirão a excitantes desenvolvimentos e descobertas nos próximos anos.

## REFERÊNCIAS

- [1] Y. Charon, P. Lanièce, H. Tricoire. Radio-imaging for quantitative autoradiography in biology. Nucl. Med. Biol. , 25 , 699-704, 1998.
- [2] M. E. Phelps, E. J. Hoffman, N. A. Mullani, M. M. Ter-Pogossian. Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography. J. Nucl. Med. , 16 , 210-224, 1975.
- [3] S. R. Cherry. In vivo molecular genomic imaging: new challenges for imaging physics. Phys. Med. Biol. , 49 , 13-48, 2004.
- [4] G. F. Knoll. Radiation detection and measurement. John Wiley and Sons, New York, NY, 1979.
- [5] M.A. Omar, Elementary Solid State Physics: Principles and Applications, Addison-Wesley, Reading, MA (1975).
- [6] C. Scheiber et al, Medical Applications of CdTe and CdZnTe detectors. NIM A, 458, 12-25, 2001
- [7] William Moses, Vadim Gayshan, and Alexandr Gektin. The evolution of SPECT from Anger to today and beyond, 2006
- [8] C. W. E. van Eijk. Inorganic scintillators in medical imaging. Phys. Med. Biol. , 47 , 85-106, 2002.
- [9] J. Pawelke. Methodische Untersuchungen zum Einsatz der Positronen-Emissions-Tomographie in der Leichtionen-Tumorthherapie. Tese de doutoramento - Technische Universität Dresden , Dresden, 1995.
- [10] D. E. Groom. Particle detectors. The European Physical Journal C , 3: 1-4, 154-162, 1998.
- [11] Crystal Clear Collaboration, <http://crystalclear.web.cern.ch/crystalclear/>, acedida em Abril de 2007
- [12] A.I. Santos et al. Design and evaluation of the clear-PEM detector for positron emission mammography. Proc. IEEE 2004 Med. Ima. Conf., Vol. 6, p. 3805-3809, Roma, Itália, 2004.
- [13] J. L. Humm, A. Rosenfeld, A. DelGuerra. From PET detectors to PET scanners. Eur. J. Nucl. Med. Mol. , I. 30 , 1574-1597, 2003.

- [14] G. Muehllehner, J. S. Karp, S. Surti. Design considerations for PET scanners. *Q. J. Nucl. Med.* , 46:1 , 16-23, 2002.
- [15] M. E. Casey, R. Nutt. A multicrystal two dimensional BGO detector for positron emission tomography. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* , 33 , 460-463, 1986.
- [16] T. R. De Grado, T. G. Turkington, J. J. Williams, C. W. Stearns, J. M. Hoffman, R. E. Coleman. Performance characteristics of a whole-body PET scanner. *J. Nucl. Med.* , 35 , 1398-1406, 1994.
- [17] K. Wienhard, M. Dahlbom, L. Eriksson, C. Michel, T. Bruckbauer, U. Pietrzyk, W. D. Heiss. The ECAT EXACT HR: performance of a new high resolution positron camera. *J. Comput. Assist. Tomo.* , 18 , 110-118, 1994.
- [18] L. E. Adam, J. S. Karp, M. E. Daube-Witherspoon, R. J. Smith. Performance of a whole-body PET scanner using curve-plate NaI(Tl) detectors. *J. Nucl. Med.* , 42 , 1821-1830, 2001.
- [19] M. Conti, B. Bendriem, M. Casey, M. Chen, F. Kehren, C. Michel, V. Panin. Implementation of time-of-flight on CPS HiRez PET scanner. *Proc. IEEE 2003 Med. Ima. Conf.*, Vol. 5, 2796-2800 , Portland, 2003.
- [20] W. W. Moses, S. E. Derenzo, T. F. Budinger. PET detector modules based on novel detector technologies. *Nucl. Instrum. Meth. A* , 353 , 189-194, 1994.
- [21] V. Yu Chepel. A new liquid xenon scintillation detector for positron emission tomography. *Nucl. Tracks Radiat. Meas.* , 21:1 , 47-51, 1983.
- [22] J. Colloti, S. Jan, E. Tournefier. A liquid xenon PET camera for neuro-science. In B. Aubert and J. Colas, editors, *CALOR2000 Proc. 9th Int. Conf. on Calorimetry in High Energy Physics*, Frascati Phys. Ser. , 305-313, 2000.
- [23] H.O. Anger. Scintillation camera. *Rev. Sci. Instrum.*, 29, 27–33; 1958.
- [24] W. W. Moses, S. E. Derenzo. Empirical observation of resolution degradation in positron emission tomographs using block detectors. *J. Nucl. Med.* , 34 , 101-102, 1993.
- [25] S. Suzuki, T. Nakaya, A. Suzuki, H. Suzuki, K. Yoshioka, Y. Yoshizawa. PMTs of superior time resolution, wide dynamic range, and low cross-talk multi-anode PMTs. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* , 40:4 , 431-433, 1993.
- [26] H. Kyushima, Y. Hasegawa, A. Atsumi, K. Nagura, H. Yokota, M. Ito, J. Takeuchi, K. Oba, H. Matsuura, S. Suzuki. Photomultiplier tube of new dynode configuration. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* , 41:4 , 725-729, 1994.

- [27] C. P. Datema, I. P. Pleasents, D. Ramsden. Hybrid photodiodes in scintillation counter applications. Nucl. Instrum. Meth. A , 387 , 100-103, 1997.
- [28] C. Field, T. Hadig, M. Jain, D. W. G. S. Leith, G. Mazaheri, B. N. Ratcliff, J. Schwiening, J. Va'vra. Timing and detection efficiency properties of multi-anode PMT's for a focusing DIRC. Proc. IEEE 2003 Nucl. Sci. Symp, N38, Portland, 2003.
- [29] M. D. Petroff, M. G. Stapelbroek. Photon-counting solid-state photomultiplier. IEEE Trans. Nucl. Sci. , 36:1 , 158-162, 1989.
- [30] P. Buhzan, B. Dolgoshein, L. Filatov, A. Ilyin, V. Kantzerov, V. Kaplin, A. Karakash, F. Kayumov, S. Klemin, E. Popova, S. Smirnov. Silicon photomultiplier and its possible applications. Nucl. Instr. Meth. A , 504 , 48-52, 2003.
- [31] The AAPM/RSNA Physics Tutorial for Residents: Radiation Detectors in Nuclear Medicine. Radiographics, 19(2):481–502, 1999.
- [32] P. W. Nicholson. Nuclear Electronics. Wiley, 1974
- [33] J. L. Prince, J. M. Links. Medical Imaging Signals and Systems. Pearson Prentice-Hall Bioengineering, 2006.
- [34] S. Webb. The Physics of Medical Imaging. Medical Science Series, New York, 66-79; 1988
- [35] G.K. Von Schulthess, J. Hennig. Eds. Functional imaging. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997
- [36] Valentin Fidler. Current trends in nuclear instrumentation in diagnostic nuclear medicine. Raiol Oncol, 34 4,381-5, 2000
- [37] P. Zanzonico. Technical requirements for SPECT. In Kramer, EL and Sanger, JJ. Clinical Spect imaging; Raven Press, 1994.
- [38] M.N. Wernick, J.N. Aarsvold. Emission Tomography - The fundamentals of PET and SPECT. Elsevier Academic Press; 2004.
- [39] S. C. Moore, K. Kouris, I. Cullum. Collimator design for single photon emission tomography. Eur J Nucl Med, 19:2, 138–150, 1992.
- [40] Zeng, G.L., Galt, J.R., Wernick, M.N., Mintzer, R.A. e Aarsvold, J.N..Single-Photon Emission Computed Tomography. in Wernick, M.N. e Aarsvold, J.N., eds., Emission Tomography: The Fundamentals of SPECT and PET, San Diego, CA: Elsevier, 2004.

- [41] M. N. Wernick, J. N. Aarsvold. Introduction to Emission Tomography. in Wernick, M.N. e Aarsvold, J.N., eds., Emission Tomography: The Fundamentals of SPECT and PET. Elsevier, San Diego, 2004.
- [42] M. Defrise, P. Kinahan. Data Acquisition and Image Reconstruction for 3D PET. in Bendriem, B. e Townsend, D.W., eds., The Theory and Practice of 3D PET. Dordrecht: Kluwer Academic, 1998.
- [43] P. E. Kinahan, M. Defrise, R. Clackdoyle. Analytic Image Reconstruction methods. in Wernick, M.N. e Aarsvold, J.N., eds., Emission Tomography: The Fundamentals of SPECT and PET, CA: Elsevier, San Diego, 2004.
- [44] A. J. Reader, K. Erlandsson, R. J. Ott. Attenuation and scatter correction of list-mode data driven iterative and analytic image reconstruction algorithms for rotating 3D PET systems. IEEE Transactions on Nuclear Science, 46 , 2218-2226, 1999.
- [45] S. R. Deans. The Radon Transform and some of its applications. Wiley, New York, 1983.
- [46] A. P. Jeavons, R. A. Chandler, C. A. R. Dettmar. A 3D HIDAC-PET camera with sub-millimetre resolution for imaging small animals. IEEE Trans Nucl Sci, 46 N° 3 Parte 2, 468-473.
- [47] Brochura „Are you HD ready?“, Siemens Medical, disponível em [http://www.medical.siemens.com/siemens/en\\_GB/gg\\_nm\\_FBAs/files/brochures/Biograph/HD-Ready\\_Brochure.pdf](http://www.medical.siemens.com/siemens/en_GB/gg_nm_FBAs/files/brochures/Biograph/HD-Ready_Brochure.pdf), acedido em Abril de 2007
- [48] S. E. Derenzo, W. W. Moses, R. H. Huesman, T. F. Budinger . Critical instrumentation issues for <2mm resolution, high sensitivity brain PET. Quantification of brain function. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 25-37,1993.
- [49] N. L. Christensen, B. E. Hammer, B. G. Heil, K. Fetterly. Positron emission tomography within a magnetic field using photomultiplier tubes and lightguides. Physics in Medicine and Biology , 40 (4) , 691-7, 1995.
- [50] B. E. Hammer, N. L. Christensen, B. G. Heil. Use of a magnetic field to increase the spatial resolution of positron emission tomography. Medical Physics , 21 (12), 1917-20, 1994.
- [51] R. R. Raylman, E. Hammer, N. L. Christensen. Combined MRI-PET scanner: a Monte Carlo evaluation of the improvements in PET resolution due to the effects of a static homogeneous magnetic field. IEEE Transactions on Nuclear Science , 43(4, pt.2), 2406-12, 1996.

- [52] D. W. Townsend, B. Bendriem. Introduction to 3D PET. in Bendriem, B. e Townsend, D.W., eds., *The Theory and Practice of 3D PET*. Dordrecht: Kluwer Academic, 1998.
- [53] S. R. Cherry, M. Dahlbom, E. J. Hoffman. Three-dimensional positron emission tomography using a conventional multislice tomograph without septa. *J. Comput. Assist. Tomogr.* , 15 , 655-668, 1991.
- [54] D.W. Townsend, T. J. Spinks, T. Jones, A. Geissbuhler, M. Defrise, M.C. Gilardi, J. Heater. Three-dimensional reconstruction of PET data from a multi-ring camera. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, Vol. 36 , p. 1056-1065, 1989.
- [55] G. Brix, J. Zaers, L. E. Adam, M. E. Bellemann, H. Ostertag, H. Trojan, U. Haberkorn, J. Doll, F. Oberdorfer e W. J. Lorenz. Performance evaluation of a whole-body PET scanner using the NEMA protocol. *Journal of Nuclear Medicine*, 38(10), 1614-23, 1997.
- [56] B. Mazoyer, R. Trebossen, R. Deutch, M. Casey, K. Blohm. Physical characteristics of the ECAT 953B/31: a new high resolution brain positron tomography. *IEEE Trans Med Imag* , 10No. 4, 499-504, 1991.
- [57] K. Wienhard, M. Schmand, M. E. Casey, K. Baker, J. Bao, L. Eriksson, W. F. Jones, C. Knoess, M. Lenox, M. Lercher, P. Luk, C. Michel, J. H. Reed, N. Richerzhagen, J. Treffert, S. Vollmar, J. W. Young, W. D. Heiss, R. Nutt. The ECAT HRRT: performance and first clinical application of the new high resolution research tomography. *Trans Nucl Sci* , 49, No. 1, Part 1, 104-110, 2002.
- [58] M. C. Abreu, J. D. Aguiar, E. Albuquerque, F. G. Almeida, P. Almeida, P. Amaral, P. Bento, R. Bugalho, B. Carrico, H. Cordeiro, M. Ferreira, N. C. Ferreira, F. Goncalves, C. Leong, F. Lopes, P. Lousa, M. V. Martins, N. Matela, P. R. Mendes, R. Moura, J. Nobre, N. Oliveira, C. Ortigao, L. Peralta, J. Rego, R. Ribeiro, P. Rodrigues, A. I. Santos, J. C. Silva, M. M. Silva, I. C. Teixeira, J. P. Teixeira, A. Trindade, J. Varela. First experimental results with the Clear-PEM detector. *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, 3, 1082-3654, 2005.
- [59] S. R. Cherry, Y. Shao, R. W. Silverman, K. Meadors, S. Siegel, A. Chatziioannou, J. W. Young, W. Jones, J. C. Moyers, D. Newport, A. Boutefnouchet, T. H. Farquhar, M. Andreaco, M. J. Paulus, D. M. Binkley, R. Nutt, M. E. Phelps. MicroPET: a high resolution PET scanner for imaging small animals. *IEEE Trans Nucl Sci*, 44, N° 3, Parte 2, 1161-1166, 1997.
- [60] A. Blanco, N. Carolino, C.M.B.A. Correia, R. Ferreira Marques, P. Fonte, D. González-Díaz, A. Lindote, M.I. Lopes, M.P. Macedo, A. Policarpo. An RPC-PET prototype with high spatial resolution. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 533, Issues 1-2, 139-143, 2004.

- [61] J. R. Stickel, J. Qi, S. R. Cherry. Fabrication and Characterization of a 0.5-mm Lutetium Oxyorthosilicate Detector Array for High-Resolution PET Applications. *J Nuc Med*, 48 No. 1, 115-121, 2007.
- [62] K. Murthy, M. Aznar, C. J. Thompson, A. Loutfi, R. Lisbona, J. H. Gagnon. Results of preliminary clinical trials of the positron emission mammography system PEM-I: a dedicated breast imaging system producing glucose metabolic images using FDG. *Journal of Nuclear Medicine*, 41(11), 1851-8, 2000.
- [63] I. N. Weinberg, P. Y. Stepanov, D. Beylin, V. Zavarzin, E. Anashkin, K. Lauckner, S. Yarnall, M. Doss, R. Pani, L. P. Adler. PEM-2400 – a biopsy-ready PEM scanner with real-time x-ray correlation capability. *IEEE NSS Conference Record*, 2, 1128-1130, 2002.
- [64] R. R. Raylman, S. Majewski, A. G. Weinberger, V. Popov, R. Wojcik, B. Kross, J. S. Schreiman, H. A. Bishop. Positron Emission mammography-guided breast biopsy. *Journal of Nuclear Medicine*, 42(6), 960-6, 2001.
- [65] M. F. Smith, R. R. Raylman, S. Majewski, A. G. Weisenberger. Positron emission mammography with tomographic acquisition using dual-planar detectors: initial evaluations. *Phys Med Biol*, 49(11), 2437-52, 2004.
- [66] N. K. Doshi, R. W. Silverman, Y. Shao, S. R. Cherry. A dedicated mammary and axillary region PET imaging system for breast cancer. *IEEE Trans Nucl Sci*, 48(3), 811-815, 2001.
- [67] G. C. Wang, J. S. Huber, W. W. Moses, J. Qi, W. S. Choong. Characterization of the LBNL PEM camera. *IEEE Trans Nucl Sci*, 53(3), 1129-1135, 2006.
- [68] J. S. Huber, W. S. Choong, W. W. Moses, J. Qi, J. Hu, G. C. Wang, D. Wilson, S. Oh, R. H. Huesman, S. E. Derenzo. Characterization of a PET camera optimized for prostate imaging. *Conference Record Nuclear Science Symposium*, 3, 23-29, 2005.
- [69] David W. Townsend. From 3-D Positron Emission Tomography to 3-D Positron Emission Tomography Computed Tomography: What Did We Learn. *Molecular Imaging and Biology*, 6No. 5, 275–290, 2004.
- [70] Thomas Beyer, David W. Townsend. Putting ‘clear’ into nuclear medicine: a decade of PET/CT development. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 33, 857–861, 2006.
- [71] C Pettinato, C Nanni, M Farsad, P Castellucci, A Sarnelli, S Civollani, R Franchi, S Fanti, M Marengo, C Bergamini. Artefacts of PET/CT images. *Biomed Imaging Interv J*; 2(4), 2006.

- [72] Osama Mawlawi, Jeremy J. Erasmus, Tinsu Pan, Dianna D. Cody, Rachelle Campbell, Albert H. Lonn, Steve Kohlmyer, Homer A. Macapinlac and Donald A. Podoloff. Truncation Artifact on PET/CT: Impact on Measurements of Activity Concentration and Assessment of a Correction Algorithm. *AJR*; 186,1458-1467, 2006.
- [73] C.Catana et al.. Simultaneous acquisition of multislice PET and MR images: initial results with a MR-compatible PET scanner. *J. Nucl. Med* , 47, 1968, 2006.
- [74] B J Pichler et al.. Performance test of an LSO-APD detector in a 7-T MRI scanner for simultaneous PET/MRI. *J. Nucl. Med*, 47, 639, 2006.
- [75] R Raylman et al.. Simultaneous PET and MRI imaging of a rat brain. *Phys. Med. Biol.*, 51, 6371, 2006.
- [76] Y Shao et al.. Development of a PET detector system compatible with MRI/NMR systems. *IEEE Trans. Nucl. Sci* , 44, 1167, 1997.
- [77] R. R. Raylman, B. E. Hammer, N. L. Christensen. Combined MRI-PET scanner: a Monte Carlo evaluation of the improvements in PET resolution due to the effects of a stathomogeneous magnetic field. *IEEE Trans Nucl Sci* , 43, No. 4, Part 2, 2406-2412, 1996.
- [78] Blanco, N. Carolino, C.M.B.A. Correia, L. Fazendeiro, Nuno C. Ferreira, M.F. Ferreira Marques, R. Ferreira Marques, P. Fonte, C. Gild, M.P. Macedo. Spatial resolution on a small animal RPC-PET prototype operating under magnetic field. *Nuclear Physics B - Proceedings Supplements*, 158, 157-160, 2006.
- [79] University of Illinois at Chicago (2008, January 2). World's Most Powerful MRI Ready To Scan Human Brain. *ScienceDaily*. Acedido em 9 April, 2008 em <http://www.sciencedaily.com/releases/2007/12/071204163237.htm>
- [80] H. Schlemmer, P . J. Pichler, K. Wienhard, M. Schmand, C. Nahmias, D. Townsend, W . Heiss, C . D. Claussen. Simultaneous MR/PET for brain imaging: first patient scans. *J. Nucl. Med.* , 48 (Suplemento 2), 45P, 2007.

## CAPÍTULO 6

### MÉTODOS DE IMAGEM

#### 6.1 Aspectos físicos da imagem funcional em Medicina Nuclear

Uma imagem médica é uma representação plana, acessível ao nosso órgão de visão, dos valores locais de um parâmetro numa região ou órgão em estudo, obtida por técnicas de projecção, emissão, ou avaliação indirecta.

Os avanços da física e da tecnologia, desde os fins do século dezanove, trouxeram à medicina metodologias de imagem como a radiologia convencional, a cintigrafia, a ecografia, a TC e a MRI.

Melhorias notáveis nestas técnicas têm sido constantes nos últimos anos, possibilitando formas de diagnóstico poderosas e abrindo perspectivas cada vez mais sofisticadas e promissoras.

Numa visão muito geral as técnicas de imagem médica podem ser divididas em duas categorias: as passivas e as activas.

As técnicas passivas só usam sinais endógenos gerados espontaneamente no corpo humano. Exemplos são a termografia e a visualização da actividade eléctrica do cérebro.

As técnicas de imagem activas resultam de propriedades de várias formas de energia radiante, provenientes de fontes exógenas, capazes de se propagarem através da matéria e fornecerem informação, quer anatómica, quer fisiológica. Exemplos são a radiologia e a ecografia.

Numa segunda perspectiva, baseada nas propriedades, ou parâmetros, adquiridos, as imagens médicas podem dividir-se em imagens morfológicas (ou anatómicas) e imagens funcionais (ou fisiológicas). As imagens morfológicas informam sobre estruturas físicas, forma e sobre algumas propriedades da massa dos pacientes. São, em geral, imagens de boa resolução ( $\leq 1\text{mm}$ ). Exemplos são a radiografia convencional, a MRI, a TAC, e a ecografia.

As imagens funcionais retratam os movimentos de materiais associados aos processos fisiológicos que ocorrem nos pacientes. São imagens com informação, nalguns casos quantitativa, sobre metabolismo e outros aspectos da dinâmica biológico [1].

São exemplos desta categoria as imagens das técnicas radioisotópicas: SPECT, PET e de técnicas emergentes como a Ressonância Magnética funcional (RMf).

As imagens funcionais da medicina nuclear apresentam, em geral, resolução espacial pobre (3-5 mm ou superior).

As imagens médicas obtidas directamente dos detectores, são representadas frequentemente por funções analógicas com duas variáveis de posição  $x$  e  $y$ , no domínio do plano da imagem ou, em algumas técnicas, de três variáveis de posição  $x$ ,  $y$  e  $z$  no domínio do espaço imagem 3D.

Quando se trata de sequências de imagens uma nova variável, o tempo  $t$ , é adicionada, dando origem a funções de três ou quatro variáveis, com informação dinâmica, respectivamente  $I(x,y,t)$  e  $I(x,y,z,t)$ .

Em medicina nuclear o intervalo de existência da função imagem  $I$ , corresponde a valores de actividade (ou concentrações do traçador) abaixo de limites impostos por critérios de protecção, nos pontos da imagem  $(x,y)$  ou  $(x,y,z)$ , num particular instante  $(t)$ .

Frequentemente, para se manusearem os resultados relativos a uma lista de parâmetros é conveniente usar as imagens em notação matricial ou vectorial.

Uma matriz é uma tabela rectangular de valores que pode representar uma imagem. Para uma matriz  $I$  com  $n$  linhas e  $m$  colunas,  $I_{ij}$  diz respeito ao valor da matriz correspondente à linha  $i$  e coluna  $j$ , onde  $i$  varia de 1 a  $n$  e  $j$  varia de 1 a  $m$ .

Um vector pode ser representado como uma lista dos valores, escrita geralmente como uma coluna. Certos operadores do processamento de imagens são representados por vectores. Para um vector  $\mathbf{w}$  com  $n$  componentes,  $w_i$  refere-se à componente  $i$ , com  $i$  a variar de 1 a  $n$ . Um vector de intensidade  $w$  é equivalente a uma matriz coluna de  $n$  por 1.

As funções escalares são apropriadas para descrever imagens monocromáticas mas, para representar imagens a cores, é necessário usarem-se funções vectoriais que se representam pelas três componentes da cor:

$$I_R(x,y,t), \quad I_G(x,y,t), \quad I_B(x,y,t), \quad (6.1)$$

em que R está para vermelho (Red), G para verde (Green) e B para azul (Blue).

Outras funções vectoriais com componentes multi-paramétricos podem ser encontradas em algumas imagens médicas como é o caso da MRI.

A utilização de operadores vectoriais e matriciais pode simplificar a resolução de sistemas complexos de equações e facilitar a execução de muitas tarefas nas ciências da imagem [2].

Funções imagem analógicas  $I(x,y,t)$  não são utilizáveis para processamento em computadores digitais e isto justifica a transição sistemática das imagens analógicas convencionais (usando o filme como suporte) para mapeamentos digitais, que está a verificar-se nas imagens médicas, desde os anos sessenta.

A digitalização converte funções analógicas em funções digitais.

Nas imagens digitais planas  $x$ ,  $y$ , e  $t$  são quantidades discretas e finitas. Nas imagens da MN a digitalização envolve, ou unicamente os valores de actividade, ou estes e os parâmetros de posição.

No primeiro caso os dados são amostrados para valores discretos das coordenadas espaciais, sendo definidos pequenos elementos da imagem com

dimensões que dependem dos detectores usados. Podemos assim representar uma imagem amostrada como uma função

$$f(m,n) = f(m \Delta x, n \Delta y) \quad (6.2)$$

com  $0 \leq m \leq M$ ,  $0 \leq n \leq N$ , e onde  $\Delta x$  e  $\Delta y$  são os intervalos da amostragem segundo duas direcções normais, respectivamente  $x$  e  $y$ . A área elementar na imagem ( $\Delta y \Delta x$ ) é chamada pixel (elemento de imagem).

Os valores de actividade, no intervalo entre o mínimo e o máximo, que podem ser atribuídos aos pixels de uma particular imagem, são quantificados de forma discreta como números binários num conjunto de intervalos que depende do número de bits (profundidade) disponíveis. Opções correntes para os dados das imagens médicas são 8 bits (256 intervalos), 12 bits (4096 intervalos), ou 16 bits (65536 intervalos).

Em MN a captação selectiva em tecidos ou órgãos, ou as variações espaciais e temporais de distribuições de biomoléculas marcadas com emissores  $\gamma$ , ou de positrões, permitem obter imagens que contêm, para além dos aspectos morfológicos, dados funcionais muitas vezes quantitativos.

Intrinsecamente em MN os valores dos pixels, que compõem uma imagem digital, representam valores da actividade em elementos de volume do objecto, chamados voxels que, no exemplo da cintigrafia planar, se projectam no plano da imagem como pixels.

Então uma imagem digital 2D da MN é um mapeamento de números inteiros binários que representam, num plano, a actividade quantificada de amostras discretas de volume do objecto. As dimensões do voxel e pixel dependem da técnica usada. Em estudos de tomografia o volume do voxel é o produto da área do pixel pela espessura do corte.

A precisão associada a cada valor de pixel depende do número de bits que lhe é atribuído. O erro associado a cada valor no pixel depende do número de eventos acumulados.

Numa imagem tridimensional, os voxels com dimensões ( $\Delta x, \Delta y, \Delta z$ ) têm valores da actividade média  $I(x,y,z)$  expressos como números binários e com a identificação da posição espacial do elemento  $(x,y,z)$ .

A medicina nuclear (MN) tem diversas especificidades que condicionam fortemente o tipo de informação que é tornada disponível nos estudos com imagem na MN.

A emissão da radiação pelos órgãos ou dos tecidos em estudo é a base de métodos de imagem em medicina nuclear.

A detecção na MN refere-se somente à radiação emitida pelos átomos radioactivos que existem no objecto que, geralmente, é radiação gama, isto é, radiação electromagnética com um comprimento de onda muito curto ( $< 1,24 \times 10^{-10}$  m).

São administradas aos pacientes substâncias marcadas com radioisótopos (traçadores), quimicamente iguais (ou funcionalmente idênticas) às moléculas nativas que se pretendem estudar mas fisicamente diferentes uma vez que são

identificáveis pela emissão de radiação. A MN retrata as mudanças espaciais e temporais da distribuição de moléculas biológicas no corpo humano, através da identificação e seguimento de réplicas marcadas. Presentemente é compreendido que as imagens estáticas de um sistema biológico, num particular instante, podem ser totalmente inadequados uma vez que a dinâmica é a essência da fisiologia e da vida.

A informação, que é transmitida pela MN, é essencialmente funcional e difere intrinsecamente daquela fornecida por outras técnicas de imagem tais como a TC (tomografia axial computadorizada com raios X) ou a ultrasonografia, que são basicamente estruturais.

A informação fisiológica ou funcional é um termo geral que engloba metabolismo, secreção e excreção (rins, fígado) e movimentos de órgãos (coração, pulmões e sangue) [1].

Esta informação é importante, em particular na detecção precoce e no diagnóstico, uma vez que as perturbações metabólicas precedem as alterações estruturais na evolução de processos patológicos e também porque as dimensões das lesões funcionais são frequentemente diferentes das dimensões das lesões anatómicas correspondentes.

É também notável que todos estes processos sejam visualizados utilizando técnicas da MN sem nenhuma interferência com o sistema biológico porque as quantidades de traçador usadas são extremamente pequenas. Por exemplo, a massa de  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  injectada num estudo com 20mCi (740 MBq) deste ião é cerca de  $3,9 \times 10^{-9}$  g.

As imagens de MN representam meras distribuições de agentes radioactivos apropriados dentro do corpo. A matéria não radioactiva, que pode estar ou não relacionada com a quantidade de radioactividade presente, é ignorada na detecção, ou considerada somente para finalidades de correcção da atenuação. Isto pode também sugerir que boas relações sinal/ruído são de esperar nas imagens da MN. Isto é verdadeiro em muitos casos mas não constitui regra pois frequentemente o contraste que desejamos visualizar é entre concentrações ligeiramente diferentes do material radioactivo e não entre tecido radioactivo e não radioactivo.

Nas imagens da MN os limites geométricos da matéria que não fixou material radioactivo não são detectáveis, sendo frequentemente presumidos ou ignorados<sup>1</sup>. Apenas os limites da distribuição dos átomos radioactivos são conhecidos e até mesmo esses não muito nitidamente devido às limitações em resolução espacial das imagens da MN. Pensando apenas em termos ondulatórios esta má resolução espacial parece estar em desacordo com o pequeno comprimento de onda dos raios gama. A natureza das interacções físicas para as energias da radiação gama, impossibilitando a ocorrência de fenómenos como a refacção e reflexão, justifica esta aparente anomalia. Também as fortes limitações técnicas e a quase sempre

---

<sup>1</sup> - Em algumas situações das imagens da MN, uma pequena actividade residual em tecidos como o muscular fornece uma indicação imprecisa dos limites dos corpos.

desfavorável estatística dos fótons gama nas técnicas da MN contribuem para a má definição das imagens em MN.

Um dos maiores problemas que a MN convencional teve de enfrentar desde o seu início está relacionado com o facto de que a grande maioria das moléculas biológicas consiste em elementos com baixo número atómico. Este simples facto é um verdadeiro desastre para a MN convencional. Na realidade, não existem emissores de radiação gama, com períodos utilizáveis, que permitam detecção externa, entre os radioisótopos artificiais dos elementos biológicos de baixo número atómico (C, O, H, N, S). Os radioisótopos artificiais destes elementos com períodos utilizáveis são emissores beta puros ( $\beta^-$  ou positrões).

Esta situação levou ao desenvolvimento de moléculas marcadas com radioisótopos de elementos emissores gama de Z elevado, não biológicos que, supostamente, se comportam como as moléculas nativas, pelo menos nos passos metabólicos iniciais. Com excepção de alguns radioisótopos de elementos como iodo, ferro e sódio que têm papéis importantes no metabolismo humano, e algumas moléculas biológicas que contêm elementos pesados na sua constituição (Vitamina B12, hemoglobina, etc.) as técnicas da MN convencional utilizam radiofármacos intrinsecamente diferentes das moléculas que se pretendem estudar. A história da MN convencional é também a história dos passos que foram tomados para superar esta e outras dificuldades e, em última instância, aproximar mais esta tecnologia do conceito original de utilização de traçadores isotópicos.

Os sistemas biológicos são definidos por múltiplas variáveis e são representados, em geral, de modo deficiente por um único parâmetro, como sucede nas imagens médicas.

De facto a informação fornecida pela maioria das modalidades de imagem refere-se somente a um ou alguns parâmetros, provavelmente com um envolvimento biológico mínimo com a patologia em estudo e, mesmo assim, com restrições de diversos tipos (intrínsecas, técnicas, de protecção dos pacientes, etc.). Apesar das restrições citadas, a utilização da técnica de escolha em situações específicas, pode fornecer importante informação.

A TAC informa sobre a densidade média local dos electrões (ou o número atómico médio Z) nos voxels, elementos que no seu conjunto constituem os cortes imaginários do paciente e cujas propriedades médias são transcritas nos pixels. Esta informação é quantitativa. As diferenças nos parâmetros referidos para a radiografia convencional e a TAC permitem distinguir osso de tecido mole, gordura de tecido mole, etc. A MRI informa sobre a densidade protónica e as ligações ou interacções químicas. As diferenças permitem distinguir matérias cinzenta e branca, tecido mole de nervos, etc. A ecografia informa sobre as variações de impedância acústica nos meios que atravessa. Estas variações identificam contornos, a presença de massas, alterações de estrutura, etc [3][4].

Dissemos que a informação fornecida pela maioria das modalidades de imagem médica se limitava a um único parâmetro, mas não acentuámos a grande excepção que é a MN cujas imagens não estão condicionadas a informar sobre um único parâmetro uma vez que nesta especialidade, são utilizadas dezenas de moléculas

diferentes, com informação específica. As imagens da MN fornecem a informação funcional associada às moléculas marcadas que utilizarmos. Isto distingue profundamente as imagens da medicina nuclear das outras técnicas de imagem que só podem informar sobre uma única, ou poucas propriedades. Assim, o PET e o SPECT são tantas técnicas quantas moléculas formos capazes de marcar. As novas técnicas de imagem médica tornaram-se janelas para a observação não invasiva da anatomia, fisiologia e patofisiologia humanas sendo essenciais na prática da medicina moderna.

Numa apreciação global, com as imagens médicas tentam detectar-se alterações em sistemas complexos e multi-paramétricos medindo essencialmente um número limitado de parâmetros e, no caso das técnicas de projecção, alterando previamente a geometria.

A imagem da MN é uma excepção no que se refere ao número dos parâmetros avaliados uma vez que cada molécula marcada administrada fornece uma informação funcional específica.

## 6.2 Fontes de degradação nos métodos de imagem em Medicina Nuclear

### 6.2.1 Introdução

Uma imagem de MN é uma representação apenas aproximada da realidade que se pretende observar no organismo vivo. Esta simples constatação é válida quer se considere uma imagem planar obtida por cintigrafia numa gama câmara, um conjunto de dados em bruto, por exemplo projecções, adquirido num exame de SPECT ou de PET, um conjunto de cortes axiais, transaxiais ou sagitais obtidos por reconstrução tomográfica ou imagens paramétricas calculadas de um parâmetro fisiológico de interesse, como por exemplo o fluxo sanguíneo cerebral local. Não só estas imagens têm um erro associado a cada valor do pixel ou voxel, resultado de vários factores físicos e técnicos que afectam a medida e que iremos detalhar nas páginas seguintes, como este erro pode propagar-se, se não for devidamente tido em conta, para qualquer cálculo ou ilação que façamos a partir destas imagens, sejam eles a obtenção de uma simples curva de actividade ao longo do tempo, um relatório de diagnóstico clínico ou a opção por um determinado tratamento.

Ao analisar uma imagem de medicina nuclear, devemos estar conscientes de que cada valor de pixel tem um erro estatístico e que, tipicamente esse erro é, em termos relativos, bastante maior do que os que ocorrem numa fotografia ou numa radiografia. Se dispuséssemos de ferramentas que nos indicassem a medida exacta desse erro, poderíamos eventualmente corrigir o valor medido e obter assim a imagem perfeita. No entanto, o erro que afecta cada pixel é, como sabemos, unicamente conhecido através de um intervalo de incerteza. Devemos estar

conscientes desta incerteza, pois ela diz-nos, em última análise, até que ponto podemos confiar nas imagens da MN.

Há diversos factores que perturbam as imagens da MN: de facto são algo imprecisas, com pixels de vários milímetros de lado que não correspondem ao pormenor do organismo real, são versões discretas de uma realidade contínua. As contagens nos pixels ou voxels estão afectadas por ruído estatístico, o qual é responsável, por si só, pelo aparecimento de flutuações às quais se adicionam os efeitos de esborratamento (*blurring*) provocado pela resposta da câmara, as deformações da atenuação da radiação, as perdas de contraste do efeito Compton, os padrões das variações espaciais da eficiência dos detectores, os efeitos dos filtros e das hipóteses assumidas durante a reconstrução. Frequentemente quando se corrigem alguns destes efeitos utilizando métodos apropriados, as próprias correcções introduzem novos erros aleatórios e sistemáticos, que se espera sejam menores do que os erros sistemáticos que se pretenderam corrigir.

A presença destes erros ou artefactos é inevitável. A consciencialização da sua origem, amplitude e forma como se distribuem na imagem dá-nos uma oportunidade para compreender melhor as virtudes e defeitos dos processos de formação da imagem, permitindo desenvolver melhores sistemas, mas também melhorar a percepção e interpretação da informação por forma a que possamos tirar as conclusões apropriadas com base no verdadeiro conteúdo das imagens.

## 6.2.2 Correção de efeitos de degradação de imagem

### 6.2.2.1 SPECT

#### A. Correção de atenuação

Após a sua emissão no processo de decaimento dos marcadores de moléculas em SPECT, os fótons gama percorrem um determinado trajecto no interior do paciente antes de atingirem o detector. Ao longo desse percurso, todos os fótons têm uma probabilidade finita de interagirem com o meio, o que leva à atenuação do feixe emitido pela distribuição de actividade do marcador. Como a atenuação do feixe emitido num ponto da distribuição de actividade depende do comprimento percorrido pelos fótons no interior do paciente, suposto homogéneo, a reconstrução da distribuição de actividade directamente a partir das projecções medidas atribui menor actividade às regiões mais espessas do paciente, e maior actividade às zonas mais estreitas, como ilustrado na Fig. 6.1.

A correcção dos efeitos da atenuação implica o conhecimento da razão entre o número de fótons emitidos pela distribuição de actividade segundo cada direcção do espaço, e o número de fótons que efectivamente atingem as cabeças do tomógrafo nessa direcção. Essa razão depende da probabilidade que cada fóton emitido em cada ponto da direcção em causa tem em interagir ao longo do seu

percurso, o que por seu lado depende quer da natureza das diferentes estruturas que atravessa, como do espaço que percorre no interior de cada uma delas. O problema em causa é complexo, dado que equivale a ter que conhecer o *mapa de atenuação*, ou seja, o coeficiente de atenuação linear em todos os pontos observados pelo tomógrafo [5].

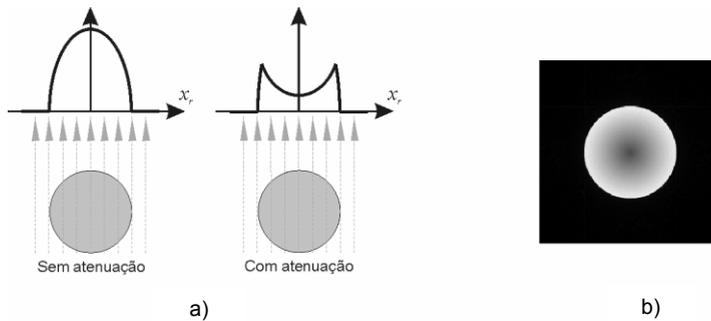


Fig. 6.1 - Efeito da atenuação em SPECT. (a) Ilustração de uma distribuição de actividade uniforme, e das projecções não-atenuada e atenuada segundo uma direcção escolhida (considerando a inexistência de ruído estatístico e de radiação dispersa). (b) Imagem obtida após reconstrução de imagem a partir das projecções atenuadas dessa mesma distribuição. A zona central da imagem reconstruída tem uma actividade inferior à presente na distribuição de actividade considerada.

A determinação do mapa de atenuação é um passo necessário para a correcção de atenuação em SPECT. Quando não existe forma independente de o conhecer que não a medida das projecções SPECT realizada com o tomógrafo, o mapa de atenuação e a distribuição de actividade têm que ser determinados em simultâneo, aplicando-se obrigatoriamente um método iterativo no processo de reconstrução de imagem para se obter um mapa preciso [6][7][8]. Caso seja possível determinar o mapa de atenuação através de outro meio, pode usar-se essa informação para corrigir os dados SPECT, quer quando a reconstrução é feita com métodos analíticos, implementando a correcção na etapa de pré-processamento de dados anterior à etapa de reconstrução [9-12], como quando é levada a cabo através de métodos iterativos, caso em que a correcção é incorporada no próprio processo iterativo [13][14]. A determinação do mapa de atenuação pode ser feita com uma medida de transmissão utilizando o próprio tomógrafo [5], como se refere em seguida, mas pode também ser realizada com base em imagens morfológicas obtidas com outros meios (TAC, RMN), nas quais se atribuem coeficientes de atenuação às diferentes regiões anatómicas segundo valores tabelados para cada tipo de tecido [15][16], ou ainda com base em informação anatómica dada pela radiação dispersa [17][18].

## B. Medida de transmissão

A medida de transmissão consiste na determinação da fracção de fótons transmitidos através da totalidade do paciente segundo todas as direcções contidas nos planos de reconstrução. Alguns tomógrafos SPECT possuem uma câmara TAC incorporada que realiza esta medida, mas a medida de transmissão pode ser feita também com as próprias cabeças do sistema e com uma fonte  $\gamma$  externa colimada, que roda em torno do paciente (Fig. 6.2).

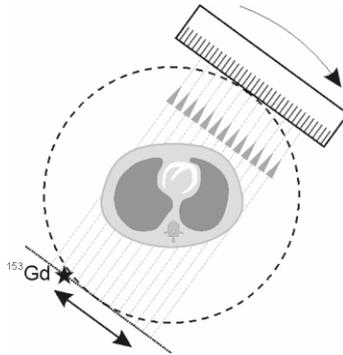


Fig. 6.2 - Ilustração da medida de transmissão, realizada com os detectores do próprio sistema SPECT e com uma fonte radioactiva externa colimada, que se desloca ao longo da projecção e em torno do paciente.

A fonte  $\gamma$  pode ser pontual, linear ou planar, e o colimador adequado à escolha do tipo de fonte, sendo frequente a combinação fonte linear com varrimento/colimador paralelo. O isótopo radioactivo usado na fonte tem que possuir período longo para tornar a medida de transmissão logisticamente viável, e produzir fótons  $\gamma$  de energia próxima dos emitidos pelo marcador SPECT para que os coeficientes de atenuação sejam aproximadamente idênticos. No caso em que o marcador é o  $^{99m}\text{Tc}$ , que emite fótons de 140 keV, utiliza-se habitualmente uma fonte de  $^{153}\text{Gd}$ , que possui um período de 242 dias para a emissão de fótons  $\gamma$  com energia de 100 keV. A medida de transmissão pode ser simultânea ou sequencial à medida de emissão SPECT; a primeira modalidade, embora exija o emprego de um sistema de coincidências entre a posição da fonte e os orifícios dos colimadores iluminados em cada instante, permite a realização de exames mais rápidos, e portanto com menos artefactos de movimento.

A medida de transmissão permite construir as projecções paralelas do mapa de atenuação, visto que a razão entre o número  $N$  de fótons transmitidos e o número  $N_0$  emitido pela fonte segundo uma dada direcção pode ser relacionada com o integral de linha do coeficiente de atenuação linear ao longo dessa mesma direcção através da lei de atenuação exponencial:

$$\ln \frac{N_0}{N} \Big|_{\text{direcção } i} = \int_{\text{direcção } i} \mu(x, y) dr_{\text{direcção } i} \cdot \quad (6.3)$$

As medidas não atenuadas  $N_0$  são produzidas num *blank scan*, i.e. uma medida nas mesmas condições de aquisição da medida de transmissão, mas sem o paciente. O mapa de atenuação  $\mu(x, y)$  para cada plano é por fim construído a partir das projecções paralelas da Eq. 6.3 recorrendo ao método da retro projecção filtrada, ou a qualquer um dos outros métodos de reconstrução de imagem referidos mais adiante neste capítulo.

A utilização da correcção de atenuação na clínica em SPECT, outrora rara em virtude da maior complexidade, custo e exigência em controlo de qualidade, é hoje em dia cada vez mais frequente, com o aparecimento e crescente vulgarização das câmaras de SPECT/CT. A correcção de atenuação tem um impacto clínico cada vez mais reconhecido: ela é recomendada, por exemplo, em cardiologia para exames de perfusão miocárdica com gated-SPECT [19].

### C. Métodos de correcção

Conhecido o mapa de atenuação  $\mu(x, y)$ , a correcção de atenuação pode ser realizada segundo métodos que operam directamente sobre a imagem reconstruída, métodos analíticos que corrigem as projecções SPECT antes da reconstrução de imagem, ou métodos iterativos que corrigem a atenuação durante a própria reconstrução de imagem.

O método de correcção directa de imagens de utilização mais frequente em rotina clínica é o método proposto por Chang [9], segundo o qual a estimativa da distribuição de actividade  $f_{\text{est}}(x, y)$  em cada plano é corrigida de acordo com

$$f_{\text{corrigida}}(x, y) = c(x, y) \times f_{\text{est}}(x, y), \quad (6.4)$$

onde os coeficientes de correcção  $c(x, y)$  são o inverso da atenuação média tomada sobre todas as direcções de emissão que passam no ponto  $(x, y)$ , i.e.

$$c(x, y) = \frac{1}{\frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} e^{-\bar{\mu}_\phi(x, y) l_\phi(x, y)} d\phi}, \quad (6.5)$$

sendo  $\bar{\mu}_\phi(x, y)$  o coeficiente de atenuação linear médio calculado desde o ponto  $(x, y)$  até à fronteira do paciente segundo a direcção  $\phi$ , e  $l_\phi(x, y)$  a espessura desse mesmo trajecto. Este método, embora de fácil aplicação, produz resultados pouco satisfatórios quando a distribuição de actividade é extensa, sendo nesses casos necessário aplicar um esquema iterativo de correcção no qual as estimativas da distribuição de actividade e dos factores de correcção vão sendo sucessivamente melhoradas através da comparação entre as projecções da distribuição corrigida,

calculadas tomando em linha de conta o mapa de atenuação, e as projecções da distribuição original.

Os métodos de correcção analíticos actuam sobre as projecções da distribuição de actividade previamente à reconstrução de imagem. Este tipo de métodos é menos popular na rotina clínica, mas produz em regra melhores resultados do que o método de Chang. O principal método analítico existente baseia-se na inversão matemática da transformada de Radon atenuada proposta por Markoe [10] a partir da inversão da transformada de Radon exponencial deduzida anteriormente por Tretiak e Metz [20]. Plano  $\xi$  a plano  $\zeta$ , as medidas SPECT são as projecções da distribuição de actividade  $f(x,y)$ , atenuadas pelo mapa de atenuação segundo a lei de atenuação exponencial,

$$p_{at}(x_r, \phi) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(x, y) e^{-\int_{y_r}^{+\infty} \mu(x', y') dy'} dy_r, \quad (6.6)$$

sendo  $p_{at}(x_r, \phi)$  as projecções paralelas *atenuadas* de  $f(x,y)$  por  $\mu(x,y)$ . Se a função  $\mu(x,y)$  for constante, com valor  $\mu_0$ , ao longo de toda a região onde se tem  $f(x,y)$  diferente de zero, então as projecções atenuadas podem ser convertidas nas projecções paralelas *exponenciais* de  $f(x,y)$  com factor  $\mu_0$ ,  $p_{\mu_0}(x_r, \phi)$ , através de

$$p_{\mu_0}(x_r, \phi) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(x, y) e^{\mu_0 y_r} dy_r = e^{d(x_r, \phi)} p_{at}(x_r, \phi). \quad (6.7)$$

Nesta relação, a função  $d(x_r, \phi)$  é dada por

$$d(x_r, \phi) = \mu_0 y_r^{\min}(x_r, \phi) + \int_{y_r^{\min}(x_r, \phi)}^{+\infty} \mu(x, y) dy_r, \quad (6.8)$$

cujos valores podem ser calculados conhecendo o mapa de atenuação  $\mu(x,y)$  e o contorno inferior  $y_r^{\min}(x_r, \phi)$  da região onde  $f(x,y)$  é diferente de zero expresso no sistema  $OX_r Y_r$  solidário com as cabeças de detecção (cf. 5.3.1.3 Fig. 5.27). O valor de  $\mu_0$  é também obtido a partir do mapa de atenuação, tomando-se normalmente a média de  $\mu(x,y)$  na região onde  $f(x,y)$  é diferente de zero. Note-se que a suposição de que o coeficiente de atenuação linear é constante onde a actividade é não nula é usualmente uma boa aproximação, visto que o traçador concentra-se principalmente num tipo específico de tecido. As projecções exponenciais de  $f(x,y)$ , por seu lado, são convertidas nas projecções paralelas não atenuadas de  $f(x,y)$ ,  $p(x_r, \phi)$ , através de uma translação operada no espaço de Fourier pela relação

$$\mathcal{F}_1\{p\}(v_{x_r}, \phi) = \mathcal{F}_1\{p_{\mu_0}\} \left( \sqrt{v_{x_r}^2 + \left(\frac{\mu_0}{2\pi}\right)^2}, \phi + i \operatorname{senh}^{-1} \frac{\mu_0}{v_{x_r}} \right), \quad (6.9)$$

onde  $\mathcal{F}_1$  representa a transformada de Fourier unidimensional em relação a  $x_r$  da função operanda. Com esta equação, efectuando um desenvolvimento em série de Fourier para calcular os valores correspondentes aos ângulos complexos que são argumentos da transformada de Fourier de  $p_{\mu_0}(x_r, \phi)$ , obtêm-se as projecções não atenuadas que podem finalmente ser utilizadas na reconstrução de imagem com métodos analíticos.

Nos métodos iterativos para a correcção de atenuação, esta é incluída no próprio protocolo de reconstrução iterativa de imagem. Este tipo de correcção é hoje em dia o mais utilizado na prática clínica [21][22], operando também ao nível das projecções da distribuição de actividade. Em cada iteração, o mapa de atenuação é utilizado de acordo com a Eq. 6.6 para calcular as projecções atenuadas a partir da estimativa da distribuição de actividade proposta nessa iteração. Essas projecções atenuadas são comparadas com as projecções medidas, procedendo-se à melhoria da estimativa da distribuição de actividade mediante o resultado da comparação. A reconstrução de imagem segue portanto o curso habitual dos métodos iterativos, sendo unicamente modificado o modelo de formação das projecções a partir da estimativa da distribuição de actividade.

#### D. Correcção de radiação dispersa

A correcção de radiação dispersa em SPECT envolve a determinação do número de fótons  $\gamma$  detectados segundo cada direcção do espaço que não sofreu processos de dispersão por efeito de Compton. Deste tipo de interacção emergem um electrão e um fóton que partilham a energia do fóton incidente, como se viu no cap. 5 (Fig. 5.6). O fóton emergente (ou disperso) é emitido segundo uma direcção que define com a direcção do fóton incidente um ângulo  $\theta$ , e transporta uma energia dada pela Eq. 5.5.

Note-se que  $E'$  é sempre inferior à energia do fóton incidente caso tenha existido deflexão, o que pode ser utilizado para distinguir os fótons dispersos daqueles que não sofreram efeito de Compton. A correcção de radiação dispersa deve ser efectuada antes da correcção de atenuação, para que esta última opere unicamente sobre os fótons não dispersos, que são aqueles cuja direcção tem uma relação de causalidade directa com o seu ponto de emissão.

A discriminação em função da energia dos fótons detectados é o processo mais simples de estimar o número  $S$  de fótons dispersos, cujo valor pode depois ser subtraído ao número de fótons detectados  $C$  para obter o número de fótons não dispersos  $T$  em cada direcção das projecções paralelas da distribuição de actividade:

$$T = C - S. \quad (6.11)$$

Existem vários métodos empíricos para estimar o valor de  $S$  baseados no número de fótons detectados em janelas de energia distintas definidas em torno do fotopico no histograma de energias dos fótons detectados (Fig. 6.3), segundo cada direcção de emissão [23][24][25]. A estimativa de  $S$  é calculada tomando o número de contagens dentro de cada janela, a largura das janelas e outros parâmetros simples obtidos do estudo empírico da radiação dispersa em SPECT.

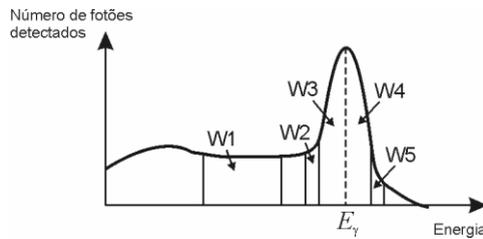


Fig. 6.3 - Histograma de energia típico dos fótons detectados num canal de um tomógrafo SPECT, e respectiva divisão em janelas de energia usadas para a correcção da radiação dispersa (W1-W5). O número de janelas efectivamente usado para a correcção depende do método escolhido.

A radiação dispersa pode ser corrigida alternativamente através de métodos que modelam a ocorrência do efeito de Compton no paciente. Um dos mais simples consiste na utilização de coeficientes de atenuação inferiores aos obtidos com a medida de transmissão [26]. A sub-valorização do mapa de atenuação toma em linha de conta o aumento do número de fótons detectados devido à presença de radiação dispersa. O grau de sub-valorização que deve ser utilizado depende no entanto da natureza de cada tecido, tendo que ser conhecido à partida para todas as estruturas existentes na distribuição de actividade. Um outro modelo de correcção, consideravelmente mais sofisticado, baseia-se no mapa de radiação dispersa esperado a partir das características anatómicas do paciente [27][28]. Este mapa é construído com o auxílio do mapa de atenuação conjugado com o conhecimento do tipo de tecido existente em cada ponto desse mapa, com o objectivo de estimar a probabilidade de ocorrer efeito Compton em cada um desses pontos.

#### E. Correcção de resolução espacial

Para além dos factores físicos que afectam as medidas na SPECT, como a atenuação e a radiação dispersa, há também factores de ordem instrumental que influenciam a formação da imagem. A forte dependência que a resolução espacial do detector apresenta com a distância às cabeças do sistema, fruto do uso de colimadores, é o principal desses factores. Associado a essa dependência, encontra-se ainda o facto de a função de resposta a um ponto, que é o que quantifica a resolução espacial do tomógrafo [29], ter uma largura finita,

originando o denominado *efeito de volume parcial*. Este efeito afecta sobretudo a observação de estruturas de pequena dimensão, até 2 a 3 vezes a resolução espacial da câmara, traduzindo-se na subavaliação da actividade nas estruturas que têm maior concentração do que os tecidos em redor, e na sobreavaliação nas que têm menor concentração [30]. A largura finita da função de resposta a um ponto provoca o alisamento dos contornos entre tecidos adjacentes com diferentes concentrações de actividade, fazendo com que transições bruscas de actividade sejam suavizadas (Fig. 6.4). Por outras palavras, as altas frequências espaciais que podem existir na distribuição de actividade real do objecto são filtradas pela função de resposta do tomógrafo. A correcção de resolução espacial deve ser efectuada depois das correcções de radiação dispersa e de atenuação, sendo raramente realizada na prática clínica.

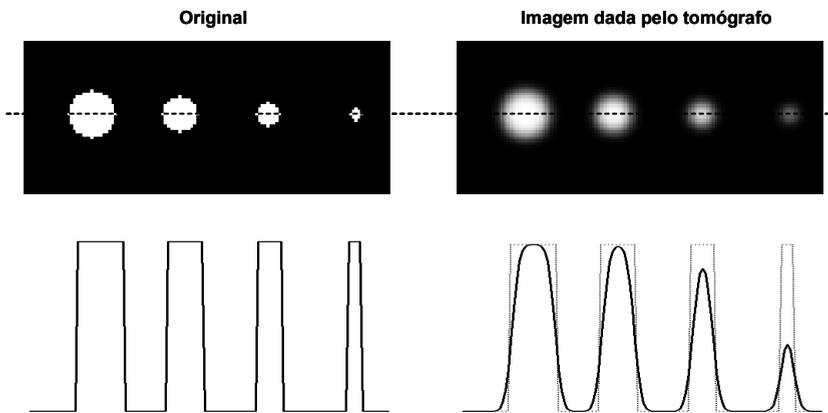


Fig. 6.4 - Efeito de volume parcial. (esquerda) Distribuição de actividade num tomógrafo ideal, que reproduz exactamente o objecto no campo de visão (direita) e respectiva imagem obtida num tomógrafo com resolução espacial finita, igual à estrutura de menores dimensões. Os restantes objectos têm dimensões 2, 3 e 4 vezes maiores do que a resolução espacial. Em baixo, as curvas a grosso indicam a actividade medida ao longo da linha a tracejado na imagem. As transições bruscas de actividade são suavizadas pelo tomógrafo, que produz uma imagem que é a convolução da distribuição de actividade com a função de resposta a um ponto do sistema. O erro na medida de actividade nas estruturas mais pequenas pode ser muito significativo, como acontece no pico mais à direita.

Os métodos de correcção do efeito de volume parcial na SPECT, incluindo a variação da resolução com a distância às cabeças do tomógrafo, podem ser divididos em três categorias: os métodos de desconvolução [31][32], os métodos que modelam o efeito da resolução no decurso da reconstrução iterativa de imagem [33][34][35], e os métodos que utilizam informação morfológica obtida independentemente da medida SPECT [36]. Na primeira categoria, as projecções

medidas são corrigidas antes da reconstrução de imagem. A correcção baseia-se no facto de a imagem obtida por um tomógrafo ser a convolução da distribuição de actividade com a função de resposta a um ponto desse tomógrafo. Para cada plano de reconstrução, esta função é dada em boa aproximação por uma função gaussiana do tipo

$$\text{PSF}(x, y) = e^{-\frac{(x-x_0)^2 + (y-y_0)^2}{\sigma^2(x_0, y_0)}} \quad (6.12)$$

em cada ponto  $(x_0, y_0)$  desse plano, cuja largura  $\sigma(x_0, y_0)$ , que varia de ponto para ponto, pode ser determinada experimentalmente para um tomógrafo em particular. Conhecendo a função de resposta a um ponto, é possível proceder à correcção das projecções medidas com a operação matemática de desconvolução, que se resume a uma divisão no espaço de Fourier.

Na segunda categoria, a função de resposta a um ponto, também determinada experimentalmente numa fase à parte, é convoluída com a estimativa da distribuição de actividade em cada iteração do processo de reconstrução de imagem antes da formação das projecções paralelas a partir dessa estimativa. A comparação entre projecções estimadas e projecções medidas opera-se assim tomando em linha de conta que as projecções medidas estão sujeitas ao efeito de volume parcial.

A terceira categoria inclui métodos de correcção propostos recentemente, que ajustam a distribuição de actividade medida pelo tomógrafo SPECT à morfologia dos tecidos subjacentes a essa distribuição. O ajuste é feito obrigando a que a actividade numa determinada região esteja confinada aos tecidos onde o traçador radioactivo se encontra; em particular, transpõe-se a actividade medida em tecidos supostamente inactivos para os tecidos capazes de fixar o traçador mais próximos. Este tipo de métodos implica o uso de imagens obtidas com técnicas morfológicas (TAC, RMN) separadamente da medida SPECT.

### 6.2.2.2 PET

#### A. Correcção de atenuação em PET

Tal como na SPECT, as medidas em PET também estão sujeitas à atenuação que ocorre quando os pares de fótons de aniquilação percorrem o seu trajecto até aos cristais de detecção. Isso significa que para uma dada LOR (*line of response*), o número de pares de fótons que atingem os dois detectores é menor do que o número de pares de fótons emitidos segundo essa LOR.

Há no entanto duas diferenças importantes entre a PET e a SPECT no que toca à atenuação. Em primeiro lugar, a atenuação é mais acentuada na PET, visto que ambos os fótons de aniquilação têm que escapar do meio sem interagirem para que se registre uma coincidência. A fracção do número de decaimentos no paciente que dá origem a um evento (coincidência no caso da PET, fóton único

no caso da SPECT) segundo uma determinada direcção é por isso consideravelmente menor na PET do que na SPECT.

A segunda diferença reside no facto de a atenuação em PET não depender da localização do ponto de emissão, ao contrário do que acontece na SPECT. Considerando uma situação simples, na qual uma fonte pontual se encontra no interior de um corpo uniforme com coeficiente de atenuação linear  $\mu$ , a taxa de contagem de coincidências medida numa LOR que passa pela fonte,  $A_{ab}$ , é dada em função da actividade  $A$  da fonte por

$$A_{at}(x_r, \phi) = A \left( e^{-\mu y_{r_1}} \times e^{-\mu y_{r_2}} \right) = A e^{-\mu(y_{r_1} + y_{r_2})} = A e^{-\mu l(x_r, \phi)}, \quad (6.13)$$

dados que a soma das distâncias  $y_{r_1}$  e  $y_{r_2}$  percorridas pelos dois fótons de cada par de aniquilação no interior do corpo é a espessura  $l(x_r, \phi)$  desse corpo segundo a direcção da LOR. O factor  $e^{-\mu l(x_r, \phi)}$  depende da espessura total percorrida pelo conjunto dos dois fótons de aniquilação, e não da localização da fonte ao longo da LOR. Por esta razão, a estimativa dos factores de atenuação é extremamente simples e precisa em PET quando comparada com os métodos de correcção de atenuação para a SPECT.

A distribuição dos coeficientes de atenuação no objecto pode ser medida realizando aquisições de transmissão que podem ser efectuadas tanto usando fontes polienergéticas de raios X, em sistemas de PET/CT, como se descreve na secção seguinte, como utilizando fontes monoenergéticas, que podem ser de positrões ou de raios gama em sistemas de PET. A Fig. 6.5 ilustra os diferentes métodos mencionados.

Nos sistemas PET, podem utilizar-se para a medida de transmissão fontes de Germânio ( $^{68}\text{Ge}$ ), emissor de positrões, ou de Césio ( $^{137}\text{Cs}$ ), emissor de fótons  $\gamma$  únicos de 662 keV [37][38].

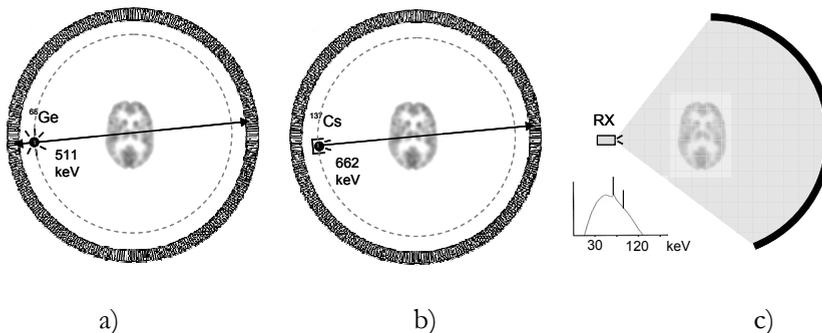


Fig. 6.5 - Ilustração dos três modos de medição de factores de atenuação através de um paciente, utilizando: a) emissor de positrões b) emissor gama c) fonte de raios X. O coeficiente de atenuação medido é função dos órgãos e tecidos no paciente e da energia da radiação usada.

O número  $N$  de fótons transmitidos em cada LOR é dado em função do número  $N_0$  de pares de fótons emitidos segundo essa LOR pela lei de atenuação exponencial

$$N = N_0 e^{-\int \mu(y_r) dy_r}, \quad (6.14)$$

sendo as medidas não atenuadas  $N_0$  produzidas igualmente num *blank scan* realizado nas mesmas condições de aquisição da medida de transmissão, mas sem o paciente. Para se obter o sinograma de correcção com os (inversos dos) factores de atenuação  $e^{-\int \mu(y_r) dy_r}$ , divide-se o sinograma do *blank scan* pelo sinograma da medida de transmissão. A correcção de atenuação para uma medida de emissão resume-se depois à multiplicação ponto a ponto destes dois sinogramas [37][39].

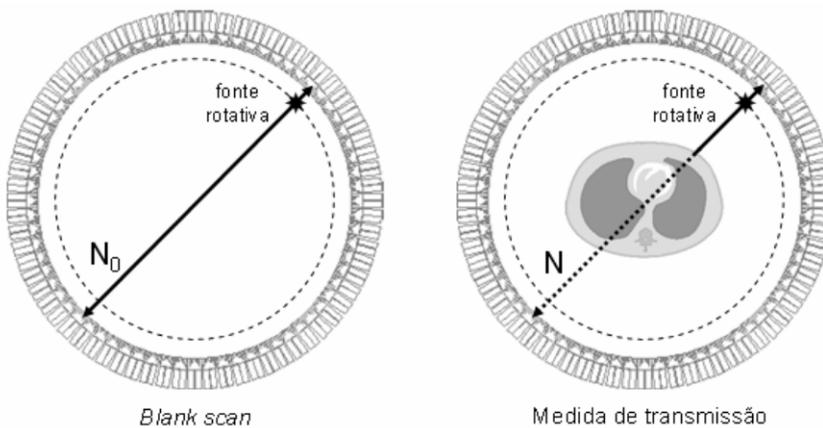


Fig. 6.6 - Ilustração da correcção de atenuação em PET, baseada em medidas de transmissão com fontes de fótons  $\gamma$  rotativas. (esquerda) *blank scan*, ou seja, uma aquisição na qual o paciente não se encontra no FOV (*field of view*); (direita) medida de transmissão com o paciente no FOV.

A comparação dos dados recolhidos com e sem o paciente no campo de visão do tomógrafo permite fazer uma estimativa directa da atenuação em cada LOR. O conhecimento do valor obtido é suficiente para efectuar uma correcção de atenuação, embora existam situações onde se torna necessário conhecer a imagem de atenuação e para as quais é necessário reconstruir os dados de transmissão. Uma vez obtida esta imagem, poder-se-á proceder a uma segmentação dos seus dados para, por exemplo, suprimir algum ruído. A imagem resultante pode então ser usada para gerar novos factores de correcção da atenuação.

## B. Correção de atenuação em PET/CT

### B.1 Cálculos da atenuação baseados em transmissão polienergética (raios-X)

Em tomografia axial computadorizada (TAC), valores proporcionais ao coeficiente de atenuação linear em cada ponto do corte são armazenados em forma digital, na memória do computador, desde os menores aos maiores, em endereços correspondentes a posições bem determinadas.

A grande variedade de valores de coeficientes de atenuação susceptíveis de ocorrer nas imagens de TAC pode imaginar-se a partir do gráfico da Fig. 6.7 [40]. Neste gráfico representam-se os valores dos coeficientes de atenuação de todas as substâncias que absorvem raios X no corpo humano, em percentagem, atribuindo-se à água o valor 0 e o valor -100 ao ar. Verificamos que a gordura absorve cerca de 10 % menos do que a água, o tecido mole pode absorver até cerca de 4% mais do que a água e que os ossos podem ultrapassar os 100% em relação à água. Usualmente não é em percentagem que em TAC se exprimem as atenuações, mas sim em unidades TAC, UTAC, ou unidades Hounsfield. Ao ar correspondem -1000 UTAC e à água 0 UTAC.

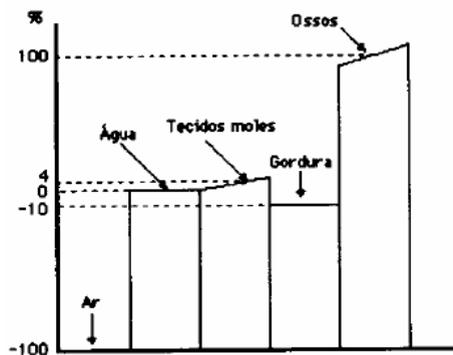


Fig. 6.7 - Valores dos coeficientes de atenuação de meios com interesse biológico, numa escala onde se tomam a água e o ar com valores percentuais respectivamente de 0 e -100 [40].

Na Tabela 6.1 são apresentados os valores das UTAC e dos correspondentes coeficientes de atenuação linear para duas tensões pico da ordem de grandeza das usadas na prática.

Quando os mapas de atenuação da radiação de 511 keV detectada em PET são gerados a partir da imagem TAC do paciente, os valores da TAC são reconstruídos nas unidades UTAC (ou unidades de Hounsfield) acima mencionadas. Estas não podem ser usadas para corrigir directamente a atenuação

dos dados medidos da emissão. Existem três métodos para executar essa conversão, a saber: segmentação, redimensionamento (em inglês *scaling*) e scans TAC com duas energias.

Tabela 6.1 - Valores UTAC e coeficientes de atenuação linear para duas tensões de pico, para diferentes materiais e tecidos.

Substância	U TAC	84 KVp	122 KVp
Ar	-1000	0,0003	0,0002
Água	0	0,180	0,160
Gordura	-100	0,162	0,144
Sangue	40	0,182	0,163
Ossos compactos	1000	0,460	0,410
Massa cinzenta	43	0,184	0,163
Massa branca	6	0,187	0,166

## B.2 Segmentação

Os métodos de segmentação podem ser usados para separar a imagem TAC em regiões correspondentes a diferentes tipos de tecido orgânico (e.g. tecido mole, pulmão, osso). Os valores da TAC para cada tipo de tecido são substituídos com os coeficientes de atenuação para uma energia de fótons com 511 keV. Um problema significativo surge devido ao facto de algumas regiões de tecido apresentarem densidades que variam continuamente e que não podem, por isso, ser representadas por um conjunto discreto de valores segmentados. Certas regiões pulmonares, por exemplo, apresentam variações de densidade que chegam aos 30 % [41].

## B.3 Redimensionamento

Os valores da imagem produzida pela TAC estão, na generalidade, correlacionados de um modo aproximadamente linear com o coeficiente de atenuação físico do tecido correspondente. Por este motivo, é possível estimar o mapa de atenuação do paciente para radiação de 511 keV bastando, para tal, multiplicar toda a imagem TAC pela razão de coeficientes de atenuação da água (representando os tecidos moles) nas energias da TAC e da PET. Uma vez que a TAC corresponde um espectro contínuo de energias, estima-se uma energia “efectiva” única (tipicamente  $\sim 70$  keV) que represente o dito espectro. LaCroix et al. [42] efectuaram estudos de simulação para investigar diferentes técnicas de redimensionamento (em inglês *scaling*) dos coeficientes de atenuação da TAC para a energia de 140 keV da SPECT. Os resultados revelam que o redimensionamento linear acima descrito resulta em coeficientes de atenuação correctos apenas para materiais com um número atómico  $Z$  baixo (e.g. ar, água, tecido mole). Para o osso, que tem um número atómico mais elevado, o estudo revela que o

redimensionamento linear traduz-se em resultados medíocres devido ao facto de a contribuição fotoeléctrica ser dominante para as energias mais baixas da TAC (Fig. 6.8). Por outras palavras, são necessários diferentes factores a aplicar ao redimensionamento do osso e dos tecidos moles de modo a transformar as imagens TAC adquiridas a uma energia efectiva de cerca de 70 keV num mapa de atenuação calibrado para 511 keV.

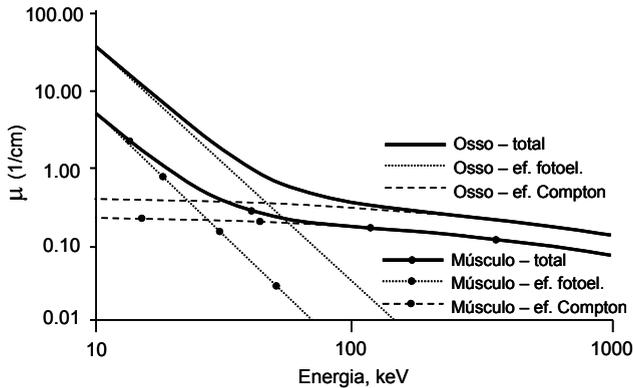


Fig. 6.8 - Coeficientes de atenuação linear para osso e músculo entre 10 e 1000 keV. As componentes correspondentes à absorção fotoeléctrica e à dispersão de Compton são também mostradas. O coeficiente de absorção total mostrado tem em conta todo o tipo de interações, e não apenas a absorção fotoeléctrica e a dispersão de Compton.

Um modo de compensar a presença de material com elevado Z apreende-se notando que os números UTAC tal que  $-1000 < H < 0$  representam maioritariamente regiões contendo misturas de pulmão e tecido mole, enquanto as regiões com  $H > 0$  contêm tecido mole e osso. Blankespoor et al. [43] argumentaram que um redimensionamento bilinear podia ser usado para converter imagens TAC em mapas de atenuação para radiação SPECT de 140 keV. Nesse método, dois factores são usados para o redimensionamento, um para a água e o ar ( $-1000 < H < 0$ ), e o outro para a água e o osso ( $H > 0$ ). Os coeficientes de atenuação resultantes desse método e correspondentes a radiação PET de 511 keV encontram-se ilustrados na Fig. 6.9. O método foi proposto para PET por Burger et al. [44] e Bai et al. [45].

Um método alternativo para converter imagens TAC em mapas de atenuação é o método “híbrido”, que combina os métodos de segmentação e de redimensionamento. O mapa de atenuação para radiação de 511 keV é estimado utilizando inicialmente um pedestal que separe a componente óssea da TAC, usando-se em seguida dois factores diferentes para o redimensionamento das componentes ósseas e não-ósseas. Este método é motivado pela Fig. 6.9, que mostra que a razão dos coeficientes de atenuação mássicos para radiação entre

70 keV e 511 keV é a mesma para todos os materiais orgânicos excepto o osso. Tal é devido à maior fracção fotoeléctrica causada pela elevada fracção de cálcio nos ossos (cerca de 22,5 % no osso cortical). O comportamento do método híbrido na conversão de números UTAC para coeficientes de atenuação linear a 511 keV contrasta com o método de redimensionamento bilinear, conforme se pode verificar na Fig. 6.9, sendo o pedestal escolhido para separar regiões ósseas de não ósseas  $H = 300$  por motivos heurísticos [46]. Quer isto dizer que o método híbrido considera regiões entre  $-1000 < H < 300$  como sendo misturas de ar/água, e regiões com  $H > 300$  como sendo misturas de ar/osso.

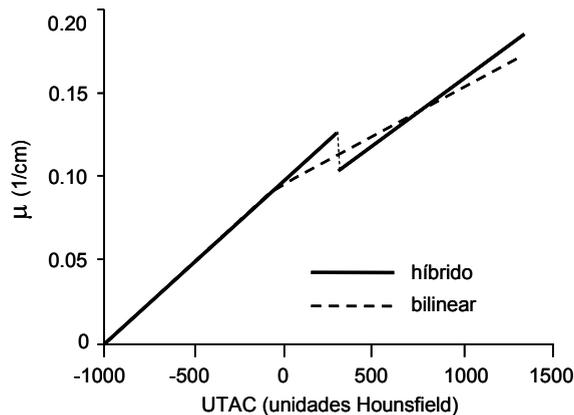


Fig. 6.9 - Conversão de números UTAC em coeficientes de atenuação linear a 511 keV. Notar a mudança de declive em  $U = 0$  para o método bilinear e a descontinuidade em  $U = 300$  no método híbrido.

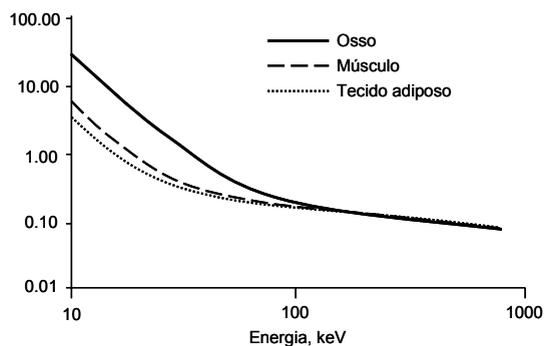


Fig. 6.10 - Coeficientes de atenuação mássicos totais para alguns materiais biológicos.

Foi demonstrado que tanto o método de redimensionamento bilinear como o método híbrido obtém resultados razoáveis para materiais biológicos [45][47][48]. Estudos recentes comparam, em pacientes, imagens de transmissão tanto baseadas em fontes de positrões como em raios-X [49][50]. O seu efeito nas imagens reconstruídas de estudos com o marcador FDG mostra efeitos menores ou mesmo insignificantes, apesar de este facto não ser verdade quando o paciente se apresenta com agentes de contraste ou com objectos metálicos.

#### B.4 Imagiologia de Raios-X com Duas Energias

Uma solução precisa para o problema de converter números UTAC em coeficientes de atenuação linear para radiação de 511 keV pode ser obtida se se amostrarem duas imagens de raios-X com diferentes espectros de energia. O coeficiente de atenuação passa a ser visto como uma combinação pesada entre a absorção fotoeléctrica e a dispersão de Compton, em essência um sistema com duas componentes. Se pudéssemos determinar as componentes individuais de Compton e fotoeléctricas, estas poderiam ser redimensionadas separadamente para qualquer energia desejada, sendo de seguida adicionadas de modo a obter-se o coeficiente de atenuação total. Alvarez e Macovski [51] desenvolveram um tal método quantitativo de imagiologia TAC. O mesmo método foi usado de modo a criar um mapa de atenuação monoenergético a 140 keV [52] para um detector protótipo de SPECT/CT. Uma potencial desvantagem advém do facto de o método obter o mapa de atenuações através do cálculo da diferença dos dois scans TAC obtidos com diferentes energias, sendo que o ruído das diferentes imagens TAC se adiciona em quadratura. Consequentemente, embora as técnicas com energias duplas ofereçam potencialmente o maior grau de precisão, elas resultam em características de ruído degradadas quando comparadas com os métodos obtidos de uma única TAC, ou através de scans de transmissão de radionuclídeos emissores de positrões.

#### C. Correção de coincidências aleatórias

Como se referiu no capítulo 5, as coincidências podem ser verdadeiras ( $T$ ), aleatórias ( $R$ ) ou dispersas ( $S$ ). O número  $C$  de eventos de coincidência detectados por unidade de tempo numa LOR é a soma dos eventos de cada um destes três tipos de coincidências,

$$C = T + R + S, \quad (6.14)$$

mas só as coincidências verdadeiras possuem informação válida sobre a localização da fonte que originou o par de fótons detectados. A correção de coincidências aleatórias e dispersas consiste na obtenção LOR a LOR de uma estimativa independente da taxa de coincidências aleatórias  $\hat{R}$  e de coincidências dispersas  $\hat{S}$ , de forma a estimar a taxa de coincidências verdadeiras a partir da taxa de coincidências total:

$$\hat{T} = C - \hat{R} - \hat{S}. \quad (6.15)$$

A estimativa da taxa de coincidências aleatórias pode ser feita de duas maneiras diferentes: por aplicação directa da Eq. 5.43, conhecidas as taxas de contagem de *singles*  $R_1$  e  $R_2$  dos dois detectores que definem cada LOR e a janela temporal  $\Delta t$  do sistema PET [53], ou utilizando uma linha de atraso em *hardware*, na qual os sinais de temporização de cada detector são atrasados por um intervalo de tempo significativamente superior a  $\Delta t$  [54][55]. Para cada LOR, das coincidências existentes entre a linha de atraso de um dos detectores e a linha não atrasada (também denominada linha *prompt*) do outro detector, nenhuma será verdadeira nem dispersas, visto a correlação temporal não o permitir (Fig. 6.11). As coincidências entre as linhas de atraso e *prompt* dos dois detectores são apenas aleatórias, e a taxa a que acontecem é uma boa estimativa da taxa de coincidências aleatórias  $\hat{R}$ . Esta forma de estimar  $\hat{R}$  é a mais frequentemente utilizada, dado que pode ser feita em tempo real durante a própria aquisição, e não necessita de intervenção directa do utilizador.

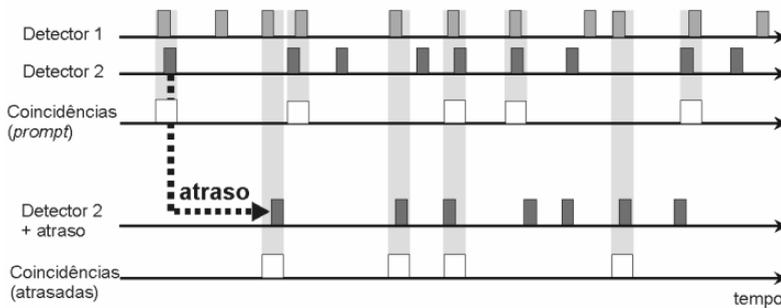


Fig. 6.11 - Esquema da estimativa da taxa de coincidências aleatórias realizada com uma linha de atraso. Para além da linha *prompt* de sinais de *timing*, cada detector possui ainda uma linha de atraso cujas coincidências com as linhas *prompt* dos outros detectores permitem estimar a taxa de coincidências aleatórias entre esse e os outros detectores.

#### D. Correção de coincidências dispersas

A correção de coincidências dispersas envolve discriminar se em cada coincidência registada qualquer um dos fótons de aniquilação detectados interagiu ou não com um electrão no interior do objecto em estudo por efeito de Compton. Tal como na SPECT, a forma mais simples de proceder a essa distinção consiste na medida da energia dos fótons que atingem o detector, rejeitando todos os eventos nos quais um dos fótons tenha energia inferior a um nível de discriminação inferior previamente escolhido [56]. Tipicamente, este nível de

discriminação situa-se em torno dos 350 keV, mas a sua escolha deve ser cuidadosa, visto que se for baixo demais a rejeição de coincidências dispersas não é eficaz, enquanto que se for alto demais corre-se o risco de rejeitar coincidências verdadeiras para as quais um dos fótons de aniquilação não depositou toda a sua energia no cintilador.

Uma forma alternativa bastante mais precisa, e frequentemente complementar, de corrigir os dados relativamente às coincidências dispersas, consiste em utilizar o mapa de atenuação obtido da aquisição de transmissão em conjunção com um modelo da geometria do conjunto detector/paciente para calcular a percentagem de fótons que atingem cada cristal. O cálculo é feito tendo em conta a probabilidade que cada fóton de aniquilação tem em interagir com o meio (dada pelo mapa de atenuação), e, caso interaja, a probabilidade do fóton disperso ser emitido segundo a direcção  $\theta$ , dada pela fórmula de Klein-Nishina para a secção eficaz diferencial  $d\sigma/d\Omega$  em função de  $\theta$ ,

$$\frac{d\sigma}{d\Omega}(\theta) = \frac{Z r_0^2}{2} \frac{1 + \cos^2 \theta}{\left(1 + \frac{E_\gamma}{m_e c^2} (1 - \cos \theta)\right)^2} \left(1 + \frac{\left(\frac{E_\gamma}{m_e c^2} (1 - \cos \theta)\right)^2}{(1 + \cos^2 \theta) \left(1 + \frac{E_\gamma}{m_e c^2} (1 - \cos \theta)\right)}\right), \quad (6.16)$$

onde  $Z$  é o número atómico efectivo do meio e  $r_0$  é a quantidade conhecida como raio clássico do electrão. Um dos métodos mais precisos e eficientes utiliza uma simulação simplificada, assumindo que apenas ocorre uma vez efeito Compton no trajecto dos dois fótons detectados numa coincidência dispersa [57][58], situação que corresponde em geral à maioria das coincidências Compton detectadas em PET [59]. Existem muitas outras técnicas de correcção de coincidências dispersas, descritas com pormenor em [38], todas elas baseadas, de uma forma ou outra, em características físicas do efeito de Compton e nas especificidades geométricas e técnicas da PET. Uma vez que em PET as coincidências dispersas podem ser contadas em linhas de projecção exteriores ao objecto (ao contrário do SPECT, onde é muito improvável que tal aconteça), existem métodos que exploram esta particularidade estimando a sua distribuição espacial através de um ajuste, por exemplo com uma função gaussiana a uma [60] ou a duas dimensões [61], feito à cauda de actividade que se observa no exterior do objecto e que se deve à radiação dispersa. Uma hipótese utilizada frequentemente como ponto de partida é a de que a distribuição espacial de eventos Compton que se pretende estimar varia lentamente no espaço, sendo constituída essencialmente por baixas frequências espaciais, o que permite modelizar a distribuição no interior do objecto por funções gaussianas ou polinomiais, ou ainda por curvas obtidas por convolução [62] ou desconvolução [63] a partir da distribuição total de coincidências. Uma alternativa possível é a utilização de métodos baseados na aquisição de dados utilizando uma [64][65] ou mais [66][67] janelas de energias adicionais, podendo cobrir uma gama de energias abaixo [64] ou acima [65] da janela habitual em torno de 511 keV, explorando assim a menor energia dos fótons que sofreram efeito de

Compton. Existem ainda métodos que envolvem o cálculo da distribuição da radiação dispersa por técnicas mais sofisticadas de simulação de Monte Carlo [68] e métodos que exploram a complementaridade das diferentes técnicas de forma a otimizar a correcção [69][70].

A correcção de radiação dispersa é frequentemente ignorada em dados adquiridos no modo 2D, dado que a colimação física imposta pelos septos reduz drasticamente o número de coincidências dispersas. No entanto, no modo 3D, este tipo de correcção é obrigatória, dado que a sensibilidade a coincidências dispersas é muito superior. A Fig. 6.12 demonstra essa necessidade, podendo observar-se a diferença clara que a correcção das coincidências dispersas tem em imagens adquiridas no modo 3D, mas que é quase imperceptível no modo 2D.

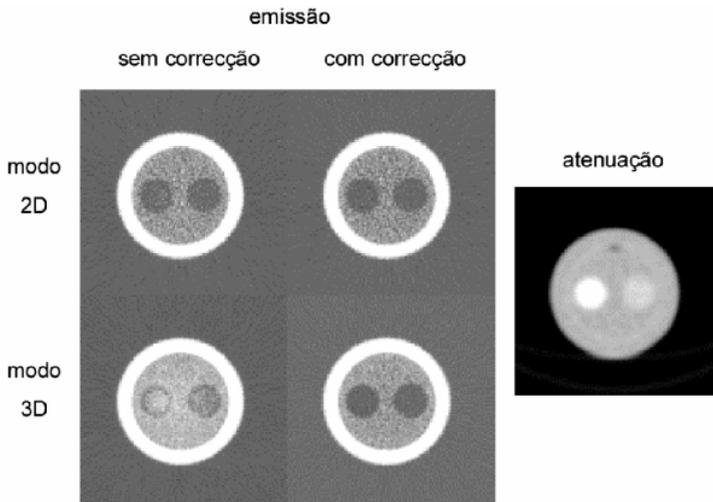


Fig. 6.12 - Comparação do efeito da correcção de coincidências dispersas em dados adquiridos nos modos 2D e 3D. Do lado direito mostra-se a imagem de atenuação do objecto em causa, com as regiões mais claras a indicarem zonas de maior coeficiente de atenuação linear; comparando-a com a imagem no modo 3D sem correcção, pode verificar-se que há mais dispersão nos meios mais atenuantes, tal como seria de esperar.

#### E. Correcção de normalização

A eficiência de detecção de coincidências de um sistema PET não é uniforme para todas as LORs, ou seja, a probabilidade que uma coincidência tem em ser detectada varia de LOR para LOR. Este facto deve-se, por um lado, a variações na eficiência intrínseca de cada cristal e respectivo fotomultiplicador acoplado, que podem inclusivamente variar no tempo, e por outro a efeitos sistemáticos relacionados com o arranjo geométrico dos cristais. A correcção da não-

uniformidade de resposta em cada LOR do detector é denominada *correção de normalização*, na qual se inclui ainda a correção dos efeitos devidos ao tempo morto do detector.

A correção de normalização começa pela realização de uma medida, denominada *medida de normalização*, na qual todas as LORs sejam igualmente iluminadas por uma fonte de coincidências uniforme [71]. O número de contagens obtido numa dada LOR, devidamente corrigido da presença de atenuação e de coincidências aleatórias e dispersas, é directamente proporcional à probabilidade de detecção de coincidências nessa LOR. O inverso desse número,  $1/C_{uniforme}$ , denominado *coeficiente de normalização* da LOR,  $NC$  (*normalisation coefficient*), pode ser usado para uniformizar as coincidências  $C$  da medida PET que se pretende corrigir, obtendo-se para a LOR em causa um número de coincidências corrigido

$$C_{norm} = NC \times C. \quad (6.17)$$

Este método de normalização, dito *directo* [38][71], é muitas vezes utilizado para a normalização de dados adquiridos no modo 2D, mas é impraticável na normalização de dados 3D devido ao número enorme de LORs tipicamente existentes no modo 3D (várias dezenas de milhões nos sistemas PET actuais), que implica a aquisição de quantidades enormes de eventos de coincidência na medida de normalização para que a precisão estatística dos factores  $NC$  seja razoável, e incompatibiliza a rotina de normalização com a prática clínica diária. Além disso, o maior ângulo sólido coberto no modo 3D impõe ao sistema de processamento de coincidências uma taxa de eventos mais alta do que no modo 2D, pelo que têm que se utilizar fontes de baixa actividade para a aquisição de normalização, o que a torna ainda mais demorada. Mesmo o próprio armazenamento e manipulação dos factores  $NC$  pode por vezes constituir um problema.

Por todas essas razões, opta-se por normalizar os dados 3D com outros métodos, denominados *indirectos* ou de *componentes*, que modelam a resposta individual de cada detector em vez de medir directamente a resposta de cada LOR a eventos de coincidência [72][73][74]. Os coeficientes de normalização são decompostos no produto de vários factores, um por cada efeito diferente que se pretende modelar:

$$\begin{aligned} NC = & \quad NC(\text{eficiência intrínseca}) \quad \times \\ & \times \quad NC(\text{eficiência geométrica}) \quad \times \\ & \times \quad NC(\text{tempo morto}) \\ & \quad \vdots \end{aligned} \quad (6.18)$$

As componentes relativas à eficiência intrínseca e à eficiência geométrica do sistema podem ainda ser decompostas em vários factores, dependendo das características específicas do tomógrafo em causa, e em especial da sua geometria [75][76].

Com este método, consegue-se reduzir o número de parâmetros da normalização 3D de vários milhões (o número de LORs) para apenas alguns

milhares (da ordem do número de detectores), tornando-a exequível [71]. Além disso, as metodologias usadas para a estimativa das diferentes componentes a partir da medida de normalização não são totalmente independentes na presença de ruído, sendo necessário recolher um volume de dados na medida de normalização que, sendo ainda considerável quando comparado com um exame clínico, é bastante inferior ao necessário para a realização da normalização directa no modo 3D.

### E.1 Eficiência intrínseca

A correcção de eficiência intrínseca compreende a compensação das variações da eficiência intrínseca individual dos cristais do tomógrafo. A forma mais simples de efectuar essa compensação consiste na estimativa da eficiência individual  $\varepsilon_i$  de cada cristal a partir da medida de normalização com o método *fan-sum* [72][73]. Este método estima a eficiência relativa de cada cristal  $i$  relativamente à eficiência média dos cristais no anel onde se encontra através da razão entre o somatório  $C_i^{fan}$  de todas as contagens registadas nas LORs definidas entre esse cristal e os restantes cristais do anel (a *fan*, ou leque, do cristal, Fig. 6.13), e o valor médio  $\langle C^{fan} \rangle_{anel}$  desse mesmo somatório para todos os cristais do anel:

$$\varepsilon_i = \frac{C_i^{fan}}{\langle C^{fan} \rangle_{anel}}. \quad (6.19)$$

Note-se que como a determinação da eficiência do cristal  $i$  não é totalmente independente das eficiências dos cristais com os quais está em coincidência, este método apresenta problemas se por qualquer razão um dos cristais num anel tiver uma eficiência muito diferente dos restantes.

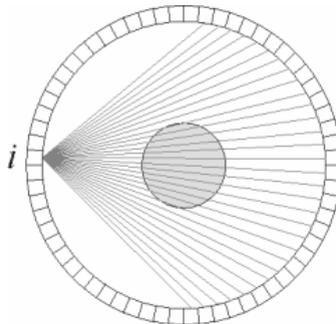


Fig. 6.13 - Representação de todas as LORs definidas entre o cristal  $i$  e os restantes cristais do anel, denominada *fan* do cristal  $i$ .

Por fim, o coeficiente de normalização relativo à eficiência intrínseca para a LOR definida entre dois cristais  $i$  e  $j$  é dado por

$$NC(\text{eficiência intrínseca}) = \frac{1}{\varepsilon_i \times \varepsilon_j}, \quad (6.20)$$

assumindo que todos os anéis apresentam eficiências de detecção idênticas. Caso tal não seja verdadeiro, a eficiência relativa de cada cristal dada pela Eq. 6.19 tem que ser multiplicada pela eficiência do anel onde o cristal se encontra.

## E.2 Eficiência geométrica

A correcção de eficiência geométrica consiste na compensação de variações de natureza geométrica que afectam a eficiência de detecção de cada LOR. Uma vez que essas variações são puramente geométricas, e não se alteram ao longo do tempo, as eficiências geométricas são determinadas tipicamente uma única vez para cada sistema PET.

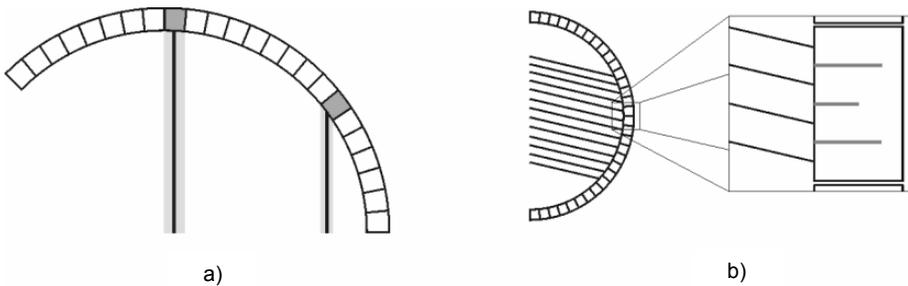


Fig. 6.14 - a) Efeito da variação do ângulo de incidência de uma LOR com a superfície dos cristais: à medida que o ângulo se afasta dos  $90^\circ$ , a secção recta transversal definida pela LOR diminui, diminuindo também a eficiência de detecção. b) Ilustração da interferência entre cristais num detector composto por módulos. Cada posição distinta dentro de um módulo corresponde a uma geometria ligeiramente diferente de aquisição do cristal.

O principal factor geométrico responsável pela desigualdade entre LORs pertencentes à mesma projecção paralela é a diminuição do ângulo de incidência dos fótons relativamente à superfície dos cristais à medida que as LORs se tornam mais periféricas (Fig. 6.14). A alteração do ângulo de incidência diminui o ângulo sólido de detecção, levando à diminuição também da eficiência das LORs. A variação sistemática da eficiência de detecção com a coordenada radial denomina-

se perfil radial geométrico [75], e o seu inverso constitui o coeficiente de normalização relativo à eficiência geométrica do tomógrafo.

Em adição ao perfil radial geométrico, é também usual efectuar uma correcção geométrica de segunda ordem em sistemas que têm cristais agrupados em módulos de detecção. A variação sistemática da posição dos cristais dentro de um bloco, devida a factores como a profundidade dos cortes entre cristais ou o acoplamento ao fotomultiplicador, modula o perfil radial geométrico; essa modulação é genericamente denominada interferência entre cristais [76].

### E.3 Tempo morto

Como se referiu no capítulo anterior, a sensibilidade da PET é superior à da SPECT em virtude de dispensar colimadores físicos para construir as projecções paralelas de actividade. Esse facto faz com que a taxa de contagem na PET seja bastante mais elevada do que a da SPECT, sendo por isso importante considerar o tempo morto que existe após a detecção de um fotão num cristal, durante o qual esse cristal fica incapaz de detectar um novo fotão. A existência de tempo morto diminui o número de coincidências detectadas relativamente ao número de coincidências cujos fotões de aniquilação atingiram o detector e interagiram no seu interior. No modelo mais simples para a descrição do efeito de tempo morto num detector PET, que ignora perturbações entre cristais do mesmo bloco, o número de contagens  $n_{single}$  de um cristal  $i$  é dado em função do número de fotões  $n_{inc}$  incidentes que interagem com o cristal e do parâmetro de tempo morto  $\tau_i$  respectivo a esse cristal, definido como o tempo morto do cristal dividido pelo tempo total da aquisição, através de

$$n_{single} = (1 - \tau_i) \times n_{inc} . \quad (6.21)$$

Como cada coincidência envolve a detecção de dois fotões em cristais diferentes, o coeficiente de normalização de tempo morto para a LOR definida entre os cristais  $i$  e  $j$  que recupera a taxa de coincidências incidentes a partir da taxa de coincidências detectada é igual a

$$NC(\text{tempo morto}) = \frac{1}{(1 - \tau_i) \times (1 - \tau_j)} . \quad (6.22)$$

### F. Outras correcções

Para além das correcções descritas atrás, existem ainda outras que, em determinadas situações, devem ser realizadas quando se pretende efectuar medidas quantitativas.

A correcção do efeito de volume parcial baseia-se nos mesmos princípios, e segue estratégias semelhantes às aplicadas em SPECT (cf. 6.2.2.1E) [79]. Ela aplica-se mais frequentemente em PET, principalmente em estudos de investigação que necessitam de uma quantificação absoluta precisa em pequenas estruturas, com dimensões até 3 vezes a resolução espacial da câmara. Com a expansão da utilização de sistemas para animais, onde esta necessidade é premente, e de sistemas híbridos multimodais PET/CT e PET/RMN, onde a existência de informação anatómica de boa qualidade aliada a um bom correjisto torna esta correcção prática, assiste-se a uma cada vez maior utilização desta correcção. Actualmente, as câmaras PET comerciais não corrigem o efeito de volume parcial em rotina.

Outras correcções auxiliares incluem as correcções de *decaimento* e de *branching ratio*. A primeira, importante para marcadores radioactivos com um período de semi-desintegração muito curto, corrige o decréscimo de actividade que se verifica desde o momento da injeção no paciente até ao momento da aquisição (e, se a aquisição for longa, o decréscimo da actividade ao longo da aquisição), por aplicação directa da lei do decaimento radioactivo. A segunda corrige a fracção de marcadores radioactivos que decaem por outros processos que não a emissão  $\beta^+$ , sendo importante efectua-la sempre que essa fracção não for desprezável.

Do ponto de vista geométrico, existem também duas correcções adicionais que podem ser necessárias. Uma delas é a correcção de curvatura do tomógrafo, que consiste em corrigir a não uniformidade de espaçamento entre LORs consecutivas numa linha de um sinograma. Esse espaçamento diminui à medida que as LORs se tornam mais periféricas, sendo dado por

$$\Delta x_r = \Delta d_r \sqrt{1 - \left(\frac{x_r}{R_D}\right)^2}, \quad (6.23)$$

onde  $\Delta d_r$  é a largura de cada cristal e  $R_D$  é o raio da câmara. Esta correcção deve ser tomada em linha de conta na reconstrução de imagem sempre que a região do paciente em estudo se encontra próximo dos limites da câmara. A prática habitual consiste em interpolar novos sinogramas, com espaçamento entre coordenadas radiais constante, a partir dos sinogramas medidos.

A segunda correcção de carácter geométrico que pode ser necessária é a relacionada com o efeito de *profundidade de interacção* (*depth of interaction*, DOI), também por vezes referido como *erro de paralaxe*. O efeito resulta da possibilidade de fótons incidentes obliquamente num cristal poderem penetrar para além deste e serem detectados em cristais vizinhos, o que provoca um erro na determinação da direcção da LOR (Fig. 6.15). O principal resultado deste efeito é a redução da resolução da imagem na periferia da câmara. É possível corrigir ou minimizar este efeito com detectores apropriados (detectores com capacidade de medida DOI), que fornecem a distância a que a interacção se dá da superfície do detector [78].



Fig. 6.15 - Ilustração do efeito de profundidade de interacção (DOI). Se um fóton atingir um cristal obliquamente, pode penetrar em cristais vizinhos, fazendo com que o sistema conte uma coincidência numa LOR com direcção errada (LOR a tracejado).

### 6.3 Processamento de imagem

Ao longo do tempo foram dados passos importantes na melhoria das capacidades de análise oferecidas pelas imagens médicas provenientes das diferentes técnicas.

Estas foram sendo optimizadas com o objectivo de melhor revelar anomalias de estrutura ou de comportamento funcional.

Foram desenvolvidos algoritmos de segmentação (ou seja, de delimitação de anomalias) e de determinação de características (através da obtenção de valores que quantificam detalhes visuais) bem como do seu enquadramento em relação a limites previamente obtidos. Estes limites são estabelecidos por observação de um grande número de indivíduos normais, de preferência da população que se deseja estudar.

O produto final que se pretende na detecção de anomalias, nas imagens médicas, é uma simples resposta de sim ou não. Esta resposta é suportada, em princípio, por um conjunto de elementos baseado em características determinadas nas imagens mas, quando a detecção é duvidosa ou quando não é possível identificar as características importantes, torna-se necessário procurar mais informação contextual. Entra-se numa fase de interpretação da imagem, bastante mais complexa que a simples detecção. Múltiplas modalidades de imagem podem ajudar nesta fase e ser um apoio de relevo para esclarecer patologias.

O processamento de imagem consiste na aplicação de um conjunto abrangente de algoritmos e ferramentas para restauração, análise, desenvolvimento e visualização de imagens. Por exemplo, podem ser melhoradas imagens ruidosas ou degradadas, podem ser realçados detalhes das imagens para melhor detecção de lesões, podem ser extraídos parâmetros das imagens, podem ser caracterizadas formas e texturas, e pode ser realizado o coregisto de imagens.

Existem fundamentalmente 3 níveis de processamento da informação nas técnicas de imagem:

- Nível de baixo processamento: caracteriza-se pelo facto de tanto a entrada como a saída serem imagens. Envolvem operações básicas iniciais como pré-processamento para reduzir o ruído, realce de contraste e melhoria do detalhe da imagem.

- Nível de médio processamento: caracteriza-se pelo facto das entradas serem imagens, mas as saídas serem atributos extraídos destas imagens, tais como regiões periféricas, contornos e a própria identificação dos objectos. O nível de médio processamento envolve tarefas como a segmentação (partição de uma imagem em regiões ou objectos), a descrição destes objectos para reduzi-los a uma forma adequada para o tratamento informático e a classificação (reconhecimento) de objectos individuais.

- Nível de alto processamento: envolve a procura de um conjunto de objectos característicos, a partir de análise de imagens para o desempenho das funções cognitivas geralmente associadas à visão.

Em termos genéricos os passos mais importantes no processamento de imagem incluem aquisição, transformação (pré-processamento), segmentação, selecção de características e classificação.

As operações de processamento realizadas sobre as imagens médicas podem ser agrupadas nas categorias seguintes:

- Realce e restauração de imagens que inclui adição e subtracção de imagens, filtragem linear e não linear, projectos de filtros, “deblurring” e aumento de contraste automático.

- Análise de imagem que inclui análise de textura, detecção de linhas, detecção de morfologia, detecção de limites, segmentação (partição em características), processamento de regiões-de-interesse (ROI), medida de características e extracção de informação útil.

- Reconhecimento de imagens

- Compressão de imagens

- Apoio para visualização e processamento de imagens multi-dimensionais (3D e 4D)

- Processamento de imagens a cor que inclui conversões de formato de cor e importação e exportação de perfis ICC (*international color consortium*) independentes da máquina. Um exemplo é a transformação de cor do formato de cor da visualização (vermelho, verde e azul) no formato “hardcopy” que imprime (sião, magenta e amarelo).

- Transformação de imagem numa versão alternativa mais eficaz, que inclui FFT (*fast Fourier transform*), DCT (*discrete cosine transform*), Radon, projecções de feixe em leque e compressão de imagens.

- Processamento e análise da imagens multimodais

- Reconstrução a partir de projecções

- Importação e exportação DICOM (*digital imaging and communications in medicine*)

- Visualização interactiva de imagens e ferramentas modulares para geração de imagens GUIs (*graphical user interface*)

Nos sistemas digitais de imagem em NM a intervenção do computador é parte do processo de aquisição, uma vez que os valores medidos apenas se tornam dados de imagem após processamento de sinais. Nos sistemas de imagem digital é, em geral, feita uma distinção entre os processos que actuam sobre os dados iniciais e conduzem à geração de uma imagem, directamente observável num ecrã (pré-processamento), e os métodos apoiados pelo computador para posterior análise e modificação do conteúdo da imagem. Os últimos, geralmente chamados de processamento de imagem digital ou pós-processamento, têm por finalidade a extracção e restauração de informação implícita não acessível directamente através da inspecção visual.

As finalidades do pré-processamento de dados são múltiplas, podendo referir-se correcções na eficiência intrínseca, geometria, atenuação, tempo morto, decaimento e dispersão, bem como escalamento, normalização, amostragem, realinhamento temporal, etc. que se destinam a gerar imagens digitais corrigidas de modo a otimizar as condições para seguintes tarefas.

Como um primeiro passo, a câmara ou dispositivo de aquisição gera uma imagem que se supõe ter uma estatística apropriada. Segue-se uma segunda fase na qual os dados iniciais são sujeitos a pré-processamento. Na próxima fase um especialista, utilizando análise assistida pelo computador adiciona contexto às imagens. O contexto da imagem toma em consideração a patologia provável do doente, a sua posição, o tipo de estudo, os parâmetros de funcionamento do equipamento, etc., e converte os dados registados em novas imagens eventualmente com avaliação quantitativa que apoiam a tarefa do clínico.

O software de imagem nuclear necessita examinar áreas extensas de exame (até ao corpo inteiro) em pouco tempo e dispor de métodos de correcção sofisticados (por exemplo controlo de qualidade da câmara) baseados em algoritmos eficientes. Como tal, deve poder dirigir conjuntos muito extensos de dados, e permitir o processamento e análise de dados 3D complexos.

São necessárias velocidades de processamento de dados elevadas nas aquisições directas de imagens 3D ou 4D, em tempo real. O desempenho dos semicondutores correntemente utilizados poderá ser insuficiente para as condições exigidas. Técnicas de segmentação de imagem eficazes são um apoio importante nestes casos.

Nas câmaras de cintilação diversas correcções são correntemente necessárias para evitar anomalias como os desvios espectrais (correcção de energia), mau posicionamento de regiões (correcção da linearidade espacial), diferenças de contagem locais (correcção de uniformidade), perdas de velocidade de contagem (correcção do “empilhamento”) e estabilização do TFM (ajuste da alta tensão).

Os radiofármacos administrados aos doentes para estudar as funções fisiológicas e identificar as doenças estão a tornar-se cada vez mais especializados (ou seja, específicos do órgão e da doença). Os radiofármacos do PET e SPECT são, no presente, largamente utilizados, contudo, apenas o PET pode quantificar

algumas medidas metabólicas importantes, em condições fisiológicas absolutas e oferecer os meios mais custo-eficazes de estagiar diversos tipos de cancro.

O custo mais elevado dos estudos com PET e sobretudo das suas instalações restringiram a sua aplicação a um número limitado de centros. No entanto o PET forneceu muita informação que facilitou o desenvolvimento de radiofármacos marcados com emissores gama para SPECT que se tornaram, em muitos casos, uma boa alternativa.

Novas perspectivas foram introduzidas através de detecção de coincidência com câmaras gama de duas cabeças. A comparação de SPECT com PET como dispositivos de imagiologia em termos de sensibilidade, resolução espacial, relação sinal/ruído, limites de desempenho, etc. parece não prever grandes alterações num próximo futuro no que concerne o estado presente das duas técnicas.

Apesar dos muitos progressos em radioquímica e radiofarmacologia, o  $^{99m}\text{Tc}$  é o radioisótopo mais utilizado no diagnóstico em NM convencional mantém a sua posição por aproximadamente 30 anos e é provável que a mantenha devido à sua disponibilidade, baixo custo, baixa dose de radiação e propriedades químicas altamente convenientes.

Investigação corrente em muitos laboratórios em todo o mundo dedica-se ao desenvolvimento de ligandos marcados com o  $^{99m}\text{Tc}$  e  $^{123}\text{I}$  para SPECT e com  $^{18}\text{F}$  ou  $^{11}\text{C}$  para PET, destinados a ligarem-se a receptores em neurologia, oncologia e cardiologia.

Os radiofármacos utilizados para diagnóstico por imagem em MN devem fornecer informação clínica útil e expor os doentes a doses mínimas de radiação. Para que este objectivo seja atingido as radiações emitidas pelo traçador não devem ter partículas, o período de desintegração do radionuclídeo deve ser da ordem de grandeza da duração da experiência, a energia dos raios gama deve ser apropriada para uma detecção eficiente com a câmara gama e a actividade específica do radiofármaco deve ser suficientemente elevada para não afectar a bioquímica do doente.

A reconstrução rigorosa de imagens 3D e 4D é um processo difícil devido sobretudo ao ruído, inexistência de métodos analíticos de reconstrução, em especial para algumas geometrias de aquisição, factores de degradação da imagem e falta de alinhamento dos sistemas de imagem em especial nos dispositivos destinados a pequenos animais.

Com a popularidade crescente da cirurgia minimamente invasiva e da radioterapia com intensidade modulada (IMRT), a localização precisa dos alvos anatómicos tornou-se crescentemente importante.

### 6.3.1. Reconstrução de imagem

Como foi referido no cap. 5, as imagens tomográficas obtidas em PET e SPECT resultam da aplicação de algoritmos de reconstrução que se podem classificar em algoritmos analíticos e iterativos e que em geral assumem algum modelo quanto à forma como a distribuição da actividade do traçador radioactivo

no volume do paciente se traduz em medidas, na forma de projecções dessa distribuição. A inversão desse modelo permite-nos reconstituir a distribuição de traçador original, na forma de um volume de imagens correspondendo a cortes sequenciais do objecto segundo uma dada direcção. O modelo mais usado para a formação das projecções a partir do objecto parte do princípio que, na ausência de atenuação ou dispersão de Compton, o número de fotões detectados numa linha de projecção que atravessa o objecto é proporcional ao integral da distribuição de actividade  $f(x,y,z)$  ao longo dessa mesma direcção, ou seja,

$$\sum_{\text{direcção } i} (\text{contagens } \gamma) \propto \int_{\text{direcção } i} f(x,y,z) dr \quad (6.24)$$

Esta noção corresponde à noção de transformada de Radon de um objecto, central a todas as técnicas tomográficas.

Retomando a notação introduzida no cap. 5 (ver, p.ex., a Fig. 5.27), esta *aproximação do integral de linha* [80] pode ser expressa em função das projecções paralelas da actividade do objecto, a duas ou a três dimensões:

$$\begin{aligned} p_{2D}(x_r, \phi, z) &= c \int_{-R_D}^{+R_D} f(x, y, z) dy_r \\ p_{3D}(x_r, y_r, z, \theta) &= c \int_{-R_D}^{+R_D} f(x, y, z) dz_r \end{aligned} \quad (6.25)$$

Para efeitos de reconstrução de imagem, a constante  $c$  pode ser ignorada, embora frequentemente se determine experimentalmente em PET, quando se pretende calibrar a imagem em termos absolutos. A constante  $c$  é um factor de escala que pode conferir à técnica de imagem a capacidade de medir a concentração absoluta do traçador radioactivo ao longo do volume do paciente, sendo o seu valor determinado com o auxílio de fantasmas, quando se realiza a calibração da câmara.

Os algoritmos de reconstrução assumem em geral que os dados se encontram no formato de projecções paralelas, e seguem estratégias analíticas ou iterativas consoante invertem as equações (6.25) ou calculam numericamente a distribuição de actividade que melhor reproduz as projecções 2D ou 3D medidas.

### 6.3.1.1 Reconstrução 2D e reconstrução 3D

Entende-se por reconstrução 2D a determinação da distribuição de actividade para um dado plano ou corte do objecto, utilizando para tal as projecções do objecto medidas segundo esse plano. Designa-se igualmente por reconstrução 2D o processo de determinação da distribuição tridimensional de actividade do objecto que se obtém reconstruindo, de forma independente, a actividade em cada plano, utilizando para tal um algoritmo de reconstrução 2D. Neste segundo processo, o volume tridimensional obtido tem dimensões iguais às que seriam obtidas por reconstrução 3D do objecto. A reconstrução 3D difere da reconstrução 2D pelo facto de utilizar também dados medidos segundo planos

oblíquos e pelo facto de utilizar toda esta informação em conjunto (em vez de independentemente, plano a plano) no processo de determinação do volume do objecto (Fig. 6.16).

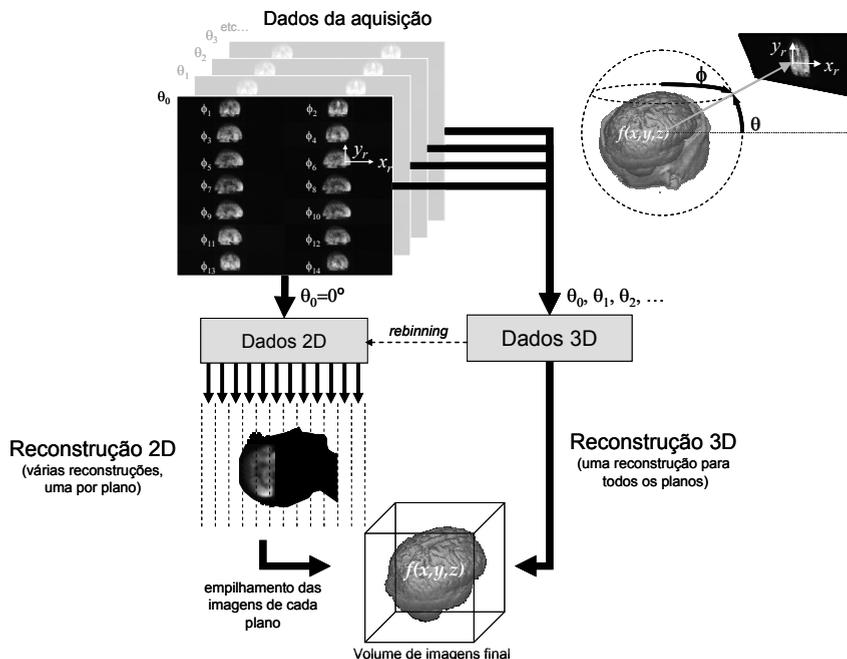


Fig. 6.16 - Representação esquemática do processo de reconstrução de imagem 2D e 3D em PET.

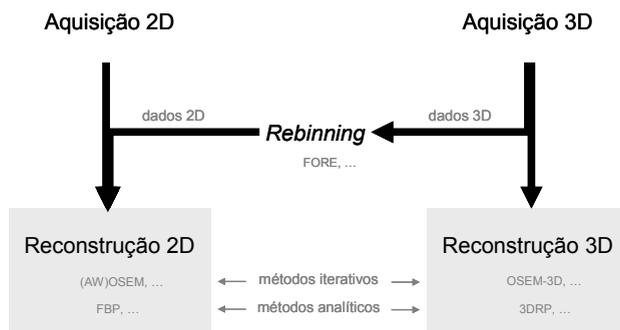


Fig. 6.17 - Resumo das estratégias de reconstrução de imagem em PET, com indicação de alguns dos algoritmos mais populares.

### 6.3.1.2 Reconstrução 2D

#### A. Métodos analíticos

Num algoritmo de reconstrução 2D, a reconstrução da imagem é feita segundo planos perpendiculares ao eixo do sistema, o que significa que os algoritmos de reconstrução lidam com matrizes de projecção referentes a planos  $z$  fixos,  $p(x_r, \phi, z)|_{z=z_0}$ . Estas matrizes podem ser tomadas ainda como a colecção de projecções paralelas unidimensionais segundo os diferentes ângulos de projecção  $\phi$  (Fig. 6.18a), o que permite definir o procedimento de reconstrução analítico mais básico de todos, a *retroprojecção simples* [81][82]. Neste processo, o valor das contagens de fótons gama relativo a uma dada coordenada  $x_r$  de uma projecção unidimensional é adicionado a todos os pontos da imagem que se encontrem na linha de projecção respectiva, como mostra a Fig. 6.18b. Efectuando a retroprojecção das projecções unidimensionais segundo vários ângulos  $\phi$ , obtém-se uma estimativa  $f_{est}(x, y, z)|_{z=z_0}$  da distribuição de actividade  $f(x, y, z)|_{z=z_0}$  que deu origem a essas projecções.

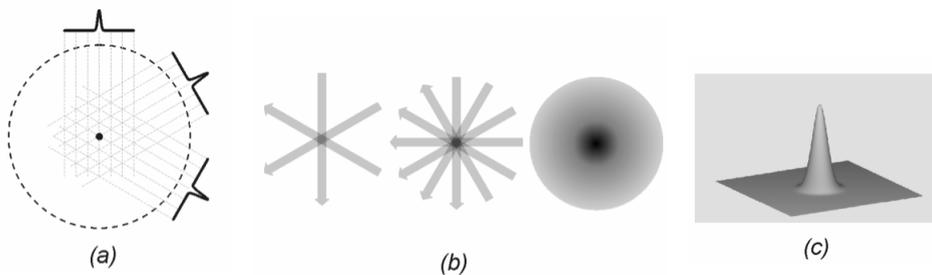


Fig. 6.18 - a) Ilustração das projecções unidimensionais segundo três ângulos  $\phi$  distintos geradas por uma fonte pontual no eixo do detector. b) Imagem da fonte pontual mostrada em a) reconstruída por retroprojecção simples de 3 , 6 e um número muito elevado de projecções. Quando a imagem é reconstruída a partir de poucas projecções, aparecem artefactos em forma de estrela, que com muitas projecções geram um efeito de esborratamento. c) Ilustração do efeito de “desfocagem” produzido pela retroprojecção simples.

A amostragem finita do número de ângulos de projecção, aliada à distribuição *equitativa* do valor de contagens que é feita pela retroprojecção ao longo de toda a linha de projecção, gera no entanto *artefactos*, isto é, há pontos da imagem aos quais

são atribuídas contagens mas que na realidade não possuem actividade (Fig. 6.19). No limite em que o número de projecções se aproxima de infinito, esses artefactos geram um efeito de esborramento [81], que consiste num espalhamento de contagens a partir do ponto onde se encontra a fonte de actividade que é proporcional ao inverso da distância relativamente a este,  $1/r$  (Fig. 6.18c). Este efeito é uma consequência directa da sobre-amostragem a que o ponto onde a fonte se encontra está sujeito, dado que concentra uma densidade de linhas de projecção que, no limite da existência de projecções numa variação contínua de  $\phi$ , tende para infinito [80]. Matematicamente, este efeito equivale à convolução em cada ponto  $(x, y)$  da imagem verdadeira com a função  $1/r$  [82], ou seja,

$$f_{est}(x, y, z)|_{z=z_0} = f(x, y, z)|_{z=z_0} * 1/r, \quad (6.26)$$

onde  $*$  denota a operação de convolução e  $r$  é a distância ao ponto  $(x, y)$  para o plano  $z = z_0$ .

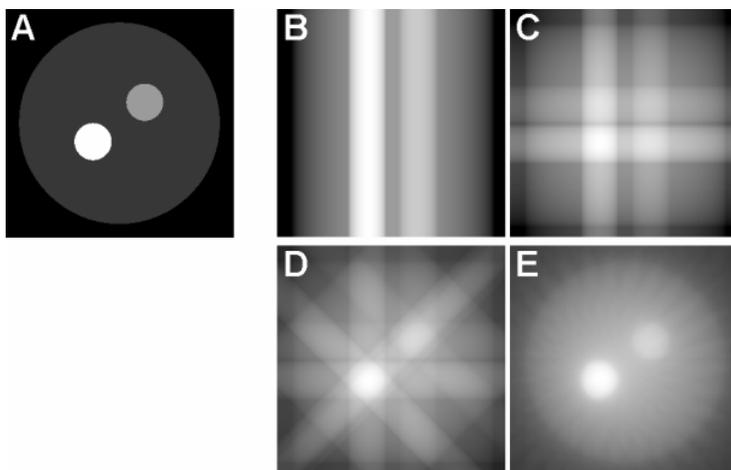


Fig. 6.19 - Comparação entre a distribuição de actividade verdadeira (A) com imagens obtidas por retro projecção simples de 1, 2, 4 e 16 projecções (B-E).

A resolução do problema de “desfocagem” consiste em deixar de se fazer uma distribuição equitativa das contagens ao longo das linhas de projecção, passando a dar-se um peso menor às contagens em pontos próximos da fonte de actividade. Uma forma simples de implementar esta distribuição desigual baseia-se em convoluir ou *filtrar* a imagem retroprojectada com um determinado filtro [81], operação essa efectuada através da multiplicação no espaço de Fourier da

transformada de Fourier do filtro,  $w(\nu)$ , pela transformada de Fourier dos dados da imagem. No método da *retroprojectação filtrada* [81][82], referido por FBP (*Filtered-BackProjection*), o filtro é aplicado directamente às projecções unidimensionais  $p(x_r, \phi, z)|_{z=z_0}$  ângulo  $\phi$  a ângulo  $\phi$ , retroprojectando-se depois o conjunto de projecções filtradas  $p(x_r, \phi, z)|_{z=z_0} * w(x_r)$  produzido pela filtragem. Se  $\Re\{\}$  denotar a operação de retroprojectação<sup>2</sup>,

$$\Re\left\{p(x_r, \phi, z)|_{z=z_0}\right\} = \int_0^{2\pi} p(x_r, \phi, z)|_{z=z_0} d\phi = f_{est}(x, y, z)|_{z=z_0}, \quad (6.27)$$

tem-se então para o FBP

$$f_{estFBP}(x, y, z)|_{z=z_0} = \Re\left\{p(x_r, \phi, z)|_{z=z_0} * w(x_r)\right\}. \quad (6.28)$$

Um outro método alternativo consiste em filtrar não as projecções unidimensionais, mas sim retroprojectá-las primeiro e só então aplicar o filtro; é a *filtragem da retroprojectação* [81][82], BPF (*BackProjection-Filtering*):

$$f_{estBPF}(x, y, z)|_{z=z_0} = \Re\left\{p(x_r, \phi, z)|_{z=z_0}\right\} * w(x, y). \quad (6.29)$$

Este método é muito pouco utilizado, dado que produz imagens de qualidade semelhante às produzidas com o FBP, com a agravante de envolver o cálculo de uma transformada de Fourier bidimensional, que o torna mais lento.

A filtragem tenta corrigir o efeito da convolução com a função  $1/r$ ; como a transformada de Fourier de  $1/r$  é  $1/\nu$ , a função que naturalmente se coloca como o filtro ideal é a função rampa no espaço da frequência, i.e.,  $w(\nu) = \nu$ . Na prática, porém, a amostragem espacial finita da distribuição de actividade  $f$  obriga a que o filtro seja truncado na frequência de Nyquist,  $\nu_N = 1/2\Delta x_r$ , o que impede a obtenção da distribuição de actividade  $f$  de forma exacta [80]. Além disso, o ruído estatístico existente nas projecções paralelas é amplificado pelo filtro rampa nas altas frequências, o que diminui o contraste da imagem final; para minimizar este problema, procede-se à *apodização* do filtro rampa com funções decrescentes de  $\nu$ , como as janelas de Hann e de Hamming [83] (Fig. 6.20). A apodização provoca um alisamento da imagem, suprimindo variações bruscas, e diminui a resolução da imagem [81]; por essa razão, a escolha dos parâmetros das janelas de apodização deve ser feita tendo em conta que se está a trocar menos ruído por pior resolução,

---

<sup>2</sup> Note-se que para o caso da PET o limite superior do integral da equação (6.27) é apenas  $\pi$ , dado existirem dois fotões detectados e não um fotão único, como em SPECT.

sendo necessário em regra procurar uma solução de compromisso entre esses dois factores.

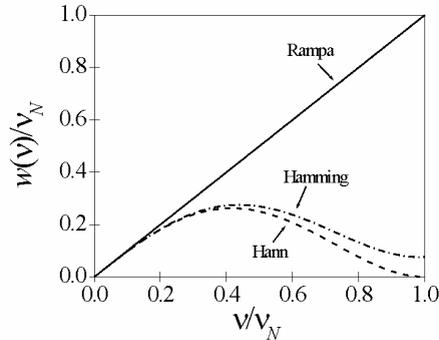


Fig. 6.20 - O filtro rampa, truncado na frequência (espacial) de Nyquist  $v_N = 1/2\Delta x_s$ , e as duas apodizações mais frequentemente utilizadas, a de Hanning e a de Hamming.

## B. Métodos iterativos

Os métodos de reconstrução analíticos, baseados em transformadas de Fourier e operações de retroprojectão, têm uma grande importância na prática clínica por serem rápidos, estáveis e de implementação simples. Todavia, esses métodos são muito pouco flexíveis, sendo muito limitada a possibilidade de incorporar informação acerca do processo de formação da imagem, nem condições físicas que lhe podem ser impostas, como o grau de regularidade do objecto em estudo ou a forma e volume ocupado pelo objecto. Em particular, o facto de usarem filtros truncados na frequência de Nyquist gera muitas vezes artefactos por subestimação nas fronteiras entre regiões com actividades muito diferentes, chegando mesmo a estimar valores negativos (não físicos) para a actividade em determinados pontos da imagem [80].

Os métodos de reconstrução iterativos, por seu lado, são extremamente flexíveis, e podem incorporar modelos de formação de imagem que durante o próprio processo de reconstrução corrijam o efeito de factores de deterioração, como a dispersão de Compton ou a atenuação [80]. Esta é uma vantagem muito importante relativamente aos métodos analíticos, que ao assumirem que o valor de um elemento de uma projectão é igual ao integral da actividade ao longo da linha de projectão, obrigam a que quaisquer correcções tenham que ser aplicadas aos dados antes da reconstrução. A principal desvantagem dos métodos iterativos face aos métodos analíticos prende-se sobretudo com a sua maior lentidão, visto que são mais intensivos do ponto de vista do processamento numérico (tipicamente,

para a reconstrução da mesma imagem, demoram até 10 vezes mais do que os métodos analíticos). No entanto, os avanços verificados na capacidade de processamento dos computadores modernos tornaram este tipo de métodos habituais na rotina clínica, sendo já a tónica dominante nos sistemas comercializados actualmente. Ainda assim, o carácter não-linear dos métodos iterativos pode em raras situações gerar comportamentos erráticos capazes de afectar acentuadamente a imagem reconstruída.

A base de funcionamento dos algoritmos iterativos é simples: plano a plano, gera-se uma estimativa da distribuição de actividade no volume do paciente  $f_{est}(x, y, z)|_{z=z_0}$ , que é iterativamente melhorada mediante a comparação das projecções paralelas  $p_{est}(x_r, \phi, z)|_{z=z_0}$  geradas por essa estimativa com as projecções  $p(x_r, \phi, z)|_{z=z_0}$  realmente medidas; caso essas duas projecções sejam diferentes, introduzem-se correcções na estimativa da distribuição de actividade que são função das diferenças encontradas entre as projecções (Fig. 6.21) [84]. Este processo cíclico inicia-se com uma distribuição de actividade normalmente nula (também pode ser unitária), e repete-se até que as projecções geradas pela estimativa e as projecções medidas sejam iguais (dentro de uma certa tolerância previamente definida), ou que uma dada condição sobre a distribuição de actividade estimada seja satisfeita.

O cálculo das projecções  $p_{est}(x_r, \phi, z)|_{z=z_0}$  geradas pela estimativa da distribuição de actividade a partir dessa mesma distribuição  $f_{est}(x, y, z)|_{z=z_0}$  é uma componente fundamental do processo iterativo. Esta tarefa é feita com uma *matriz sistema*,  $A$ , que relaciona os valores medidos nas diferentes linhas de projecção, geralmente organizados segundo um vector de dados,  $y$ , com os elementos de volume que compõem o objecto, geralmente discretizado em voxels cujos valores são armazenados num vector  $x$ :

$$y = Ax + r. \quad (6.30)$$

O vector  $r$  contém o ruído associado à medida, podendo ser modelizado de diferentes formas, sendo frequente assumir-se que obedece a uma distribuição Poissoniana ou Gaussiana de probabilidades.

Os diferentes métodos iterativos existentes distinguem-se essencialmente pela maneira como são comparadas as projecções geradas pela estimativa e as projecções medidas, e a forma como são calculadas as correcções a introduzir na estimativa da distribuição de actividade em cada nova iteração (o que também implica diferenças no tempo de processamento de cada método). Um dos métodos iterativos mais simples é a *Algebraic Reconstruction Technique*, ART, que se baseia num processo iterativo puramente algébrico que vai melhorando a distribuição de actividade ângulo a ângulo, comparando cada projecção medida com a projecção calculada a partir da estimativa actual da imagem, através de uma simples subtracção [85]. Este método revela-se mais lento do que outros métodos

iterativos para a reconstrução de imagens com o número de pixels habitualmente utilizado em SPECT, e por essa razão é menos utilizado.

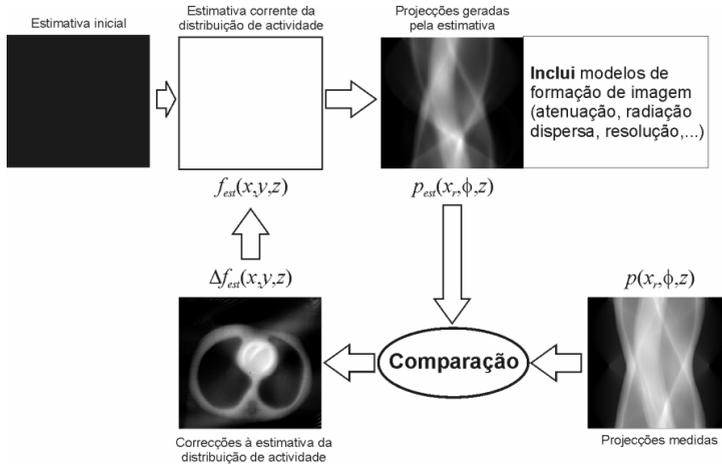


Fig. 6.21 - Representação esquemática de um algoritmo iterativo. O ciclo indicado processa-se plano a plano até que se atinja uma condição de paragem.

### B.1 O algoritmo MLEM

O algoritmo MLEM (maximização do valor espectável da máxima verosimilhança, *maximum likelihood expectation maximization*) descreve a aquisição da distribuição de coincidências,  $y$ , como

$$y_j = \sum_i a_{ij} x_i, \quad (6.31)$$

sendo  $x_i$  a actividade no voxel  $i$  contribuindo com peso  $a_{ij}$  para o canal de coincidências  $j$ . No entanto, a inversão da matriz  $A = \{a_{ij}\}$ , na Eq. 6.31, que levaria à solução directa para se obter a imagem  $x$  é impraticável devido a várias razões: (1) os elementos da matriz  $a_{ij}$  não são conhecidos com exactidão suficiente devido ao facto de dependerem de  $x_i$  devido à dispersão de Compton, (2) podem não haver projecções adquiridas em número suficiente para completar o sistema de equações e, mesmo que o número de equações fosse suficiente, (3) a natureza estatística do decaimento radiactivo e da sua detecção iriam introduzir ambiguidades no sistema de equações. Por este motivo, recorre-se a um procedimento iterativo. Tal procedimento pode ser deduzido se se considerar que a probabilidade de se observar uma dada distribuição de coincidências  $y = y_{\text{obs}}$ , dada uma hipotética biodistribuição  $x_{\text{hyp}}$ , pode ser maximizada se se aplicar a máxima verosimilhança a essas variáveis. A probabilidade de sucesso, i.e. detectar

a actividade do voxel  $x_i$  num dado canal de coincidência  $y_j$ , é muito mais pequena do que o número total de possibilidades, pelo que o processo de detecção obedece à estatística de Poisson. Uma vez que um par de fótons que interaja num dado par de cristais não pode ser detectado noutra qualquer par (negligenciando o efeito de Compton nos cristais), conclui-se que as variáveis, para além de obedecerem à estatística de Poisson, são também independentes. Pode assim aplicar-se a distribuição de Poisson, sendo  $P(y_{\text{obs}} | x_{\text{hyp}})$  a probabilidade a ser maximizada através da função da máxima verosimilhança. A manipulação dessa função [86] permite provar que a função é côncava (existe convergência) e obter a seguinte expressão

$$x_i^n = x_i^{n-1} \sum_j a_{ij} \frac{y_j}{\sum_k a_{kj} x_k^{n-1}}, \quad (6.32)$$

sendo  $n$  o número da iteração,  $i = 1 \dots$  número de voxels na imagem,  $k = 1 \dots$  número de voxels na imagem e  $j = 1 \dots$  número de canais de coincidência.

O vector  $x^1$  é normalmente uma distribuição uniforme ( $x_i^1 = 1$ ). O somatório em  $k$  no denominador do segundo factor traduz uma projecção da imagem  $x^{n-1}$  em  $y$ , i.e. representa a distribuição de coincidências a medir se  $x^{n-1}$  fosse a imagem verdadeira. O somatório em  $j$  no numerador traduz uma multiplicação pela transposta de  $A$  e representa a retro projecção do rácio entre os dados adquiridos e os estimados na iteração  $n$ .

Este algoritmo pode ser facilmente implementado em série, processando os dados em formato *listmode*, uma vez que apenas trabalha os canais de coincidência em  $y$  não nulos e que contribuem para a retro projecção.

No que respeita à estabilidade do algoritmo, este converge para a imagem que melhor se aproxima dos dados em termos da verosimilhança de Poisson. No entanto, esta aproximação de dados com ruído de Poisson induz instabilidades de alta frequência crescentes a partir de um determinado número de iterações. Tal resulta em artefactos de alta frequência espacial na imagem que podem ser remediados através de variadas técnicas. Por exemplo, pode-se aplicar um filtro 3D Gaussiano após a reconstrução da imagem. A resolução espacial intrínseca do filtro deve corresponder àquela que se pretende obter na imagem para um valor dado de SNR (do inglês *signal-to-noise ratio*). Outra técnica pode ser a filtragem dos dados antes de se aplicar o algoritmo, ou ainda parar o algoritmo de reconstrução numa iteração prévia. Existem vários métodos para estimar o número mais apropriado de iterações [87][88], embora todas as aplicações clínicas determinam o melhor número de iterações empiricamente [89].

### C. Outros métodos

O método OSEM (*Ordered Subset Expectation Maximisation*) [90] tornou-se muito popular pelo facto de acelerar significativamente a convergência relativamente ao algoritmo MLEM, embora se baseie nos mesmos princípios deste. O OSEM

consegue o ganho em velocidade de convergência ao dividir os dados em subconjuntos. Em cada iteração, a estimativa da distribuição de actividade obtida de um subconjunto é usada como estimativa inicial para o subconjunto seguinte. O processo de convergência torna-se assim mais célere do que o do MLEM, mas por outro lado aumenta o ruído numérico, facto manifestado pela solução do OSEM ser diferente à do MLEM. Um melhoramento deste método que se tornou muito popular é o algoritmo AWOSEM (*Attenuation Weighted OSEM*) [91], que se baseia numa melhor modelização do ruído na imagem para conseguir uma melhor qualidade de imagem sem um custo elevado de velocidade de computação.

### 6.3.1.3 Reconstrução 3D

No modo 3D, a reconstrução de imagem por métodos analíticos recorre à generalização para três dimensões dos métodos desenvolvidos para o modo 2D [89][93]. Há, no entanto, uma diferença importante que levanta alguns problemas do ponto de vista prático: enquanto que no modo 2D se parte de matrizes bidimensionais relativas às projecções  $p_{2D}(x_r, \phi, z)|_{z=z_0}$  de cada corte em separado, no modo 3D é necessário utilizar todas as projecções em simultâneo, o que obriga a lidar com matrizes de projecções  $p_{3D}(x_r, y_r, \phi, \theta)$  na totalidade das suas quatro dimensões. Deste modo, na reconstrução 3D há um aspecto novo relativamente à reconstrução 2D: existe redundância de informação nos dados medidos, sendo possível reconstruir o objecto utilizando apenas um subconjunto desses dados (por exemplo, é possível reconstruir o objecto utilizando apenas as projecções não oblíquas, ou seja, as que têm ângulo polar igual a  $0^\circ$ , correspondendo a uma aquisição em modo 2D).

Por outro lado, a reconstrução 3D implica um aumento drástico do volume de dados, que passa a incluir as projecções oblíquas e torna o processamento computacional bastante mais complexo e demorado. O resultado, porém, traduz-se em imagens com qualidade superior à do modo 2D para a mesma quantidade de radiotraçador injectado no paciente, visto que se dispõe de um maior número de coincidências detectadas no modo 3D. Este facto justifica o interesse crescente que se tem verificado no desenvolvimento e implementação de métodos de reconstrução 3D em diversos sistemas PET, apesar da sua morosidade.

#### A. Métodos analíticos

A adaptação dos métodos analíticos do modo 2D para o modo 3D é directa, já que a operação de retroprojectão das projecções paralelas, agora bidimensionais nas coordenadas  $(x_r, y_r)$ , continua a ser possível para cada direcção do espaço especificada pelas coordenadas angulares  $(\phi, \theta)$ . Para reconstruir a distribuição de actividade, basta retroprojectar todas as projecções  $p_{3D}(x_r, y_r, \phi, \theta)$  segundo todas as direcções do espaço  $(\phi, \theta)$ . Tal como no modo 2D, a filtragem também continua a ser necessária para não haver uma sobre-amostragem em torno dos pontos onde existem fontes de actividade. Contudo, o processo de retroprojectão em 3D tem

um problema inexistente no modo 2D: dependendo dos parâmetros de aquisição e da relação de dimensões entre o objecto em estudo e o detector, pode haver projecções paralelas que estejam incompletas, o que implica que a amostragem do volume desse objecto não é uniforme (Fig. 6.22) [80].

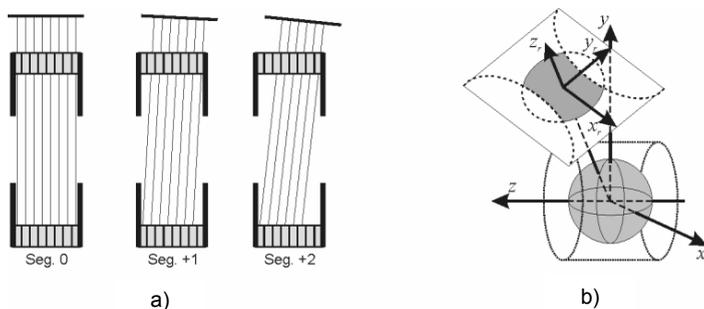


Fig. 6.22 - a) Vista axial dos planos definidos num sistema PET no modo 3D. A área transversal varrida pelas projecções paralelas diminui à medida que a inclinação  $\theta$  das linhas de projecção aumenta. b) Ilustração de uma projecção paralela incompleta devido ao FOV limitado do sistema PET.

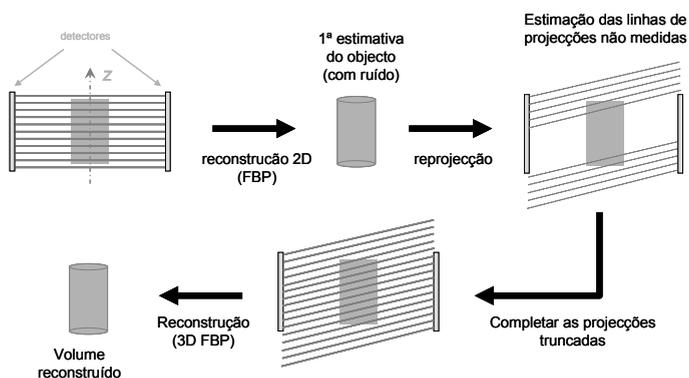


Fig. 6.23 - Passos do algoritmo analítico de reconstrução 3DRP [92]. Para que o algoritmo de reconstrução analítico *standard*, 3D FBP, possa ser aplicado correctamente, as projecções medidas têm de estar completas, mas em geral tal não acontece: as projecções oblíquas estão truncadas. Deste modo, o método baseia-se no processo de completar as projecções oblíquas, através da retroprojecção do volume que se pode obter reconstruindo apenas as projecções não oblíquas, para que depois se possa aplicar o algoritmo 3D FBP.

O problema das projecções incompletas pode ser resolvido recorrendo a um passo prévio de reconstrução no modo 2D, que permite obter uma estimativa inicial da distribuição de actividade  $f_{est}(x, y, z)$ . Esta estimativa é então projectada para preencher as zonas truncadas nas projecções incompletas, obtendo-se um conjunto de projecções paralelas completas  $p_{3D,comp}(x_r, y_r, \phi, \theta)$  a partir do qual se pode efectuar um processo de reconstrução análogo ao FBP com um filtro escolhido. Este algoritmo é conhecido por 3DRP (*3D-ReProjection*) [89], encontrando-se esquematizado na Fig. 6.23.

## B. Métodos iterativos

A filosofia da reconstrução de imagem em PET com métodos iterativos é a mesma que se ilustra na Fig. 6.21 para a SPECT. Trata-se de um processo cíclico, que envolve a melhoria gradual da estimativa para a distribuição de actividade mediante a comparação a cada iteração entre as projecções geradas pela estimativa e as projecções medidas, e o cálculo da correcção à estimativa da distribuição de actividade a partir dessa comparação. A aplicação deste princípio é idêntica nos modos 2D e 3D da PET, diferindo apenas nas dimensões das projecções utilizadas (bidimensionais no modo 2D e tetradimensionais no modo 3D) e da matriz do sistema usada para obter as projecções correspondentes à estimativa da distribuição de actividade em cada iteração. Os diferentes métodos iterativos existentes para a PET incluem o ART, o MLEM e o OSEM entre muitos outros.

Como na SPECT, este tipo de metodologia permite a inclusão de modelos de formação de imagem que permitam corrigir os diversos factores que degradam a imagem em PET, bem como de informação a priori acerca da imagem que se quer reconstruir. Exemplos de efeitos físicos são a função de resposta da câmara, a existência de coincidências dispersas, ou o ruído inerente à correcção da atenuação da radiação, enquanto a informação a priori pode incluir a imposição de condições matemáticas à imagem formada, como a positividade da distribuição de actividade em todo o espaço ou a limitação da distribuição de actividade aos contornos do objecto, entre outras. Embora os métodos iterativos em PET apresentem também comportamentos não lineares, logo mais difíceis de prever e de interpretar, as suas vantagens face aos métodos analíticos suplantam hoje em dia as desvantagens, o que justifica que sejam a abordagem habitual usada hoje em dia para a reconstrução de imagem no modo 2D [94][95][96]. No modo 3D, todavia, é menos frequente aplicar métodos iterativos para a reconstrução de imagem em ambiente clínico. Tal deve-se a questões de ordem prática relacionados com a grande quantidade de dados contidos nas projecções paralelas  $p_{3D}(x_r, y_r, \phi, \theta)$ , e com o facto de ser necessário lidar com todos eles em simultâneo. Essa imposição obriga a que a matriz do sistema tenha dimensões com as quais é difícil de lidar computacionalmente, tanto no que toca ao armazenamento em memória, como na lentidão que o seu processamento implica [97]. A reconstrução iterativa de dados 3D acaba por ser principalmente utilizada em situações de investigação e

desenvolvimento, com vista quase sempre à concepção de novas metodologias computacionais que os tornem viáveis do ponto de vista prático.

#### 6.3.1.4 Métodos de rearranjo de dados (“rebinning”)

A reconstrução de dados adquiridos no modo 3D, mesmo com métodos analíticos, é significativamente mais morosa do que a reconstrução 2D pelos mesmos métodos, sendo por isso menos empregue em rotina clínica. No entanto, o facto de os dados recolhidos no modo 3D oferecerem uma sensibilidade substancialmente maior, originou a procura de metodologias que, usando a totalidade dos dados 3D, procedessem à reconstrução de imagem em 2D. As soluções encontradas têm uma filosofia simples, que consiste em efectuar o reagrupamento, ou *rebinning*, dos dados 3D em dados 2D (Fig. 6.24), adicionando as contagens dos planos oblíquos aos planos 2D. Assumindo que os dados se encontram no formato de sinograma, essa operação corresponde à transformação

$$s_{3D}(x_r, \phi, z, \Delta r) \rightarrow s_{2D}(x_r, \phi, z), \quad (6.33)$$

onde cada método específico de *rebinning* estabelece uma regra de atribuição de contagens de LORs oblíquas aos planos transaxiais usados no modo 2D.

No método de *rebinning* mais simples, o SSRB (*Single Slice Rebinning*) [98], as contagens de uma LOR oblíqua com coordenada axial  $z$  são atribuídas ao plano transaxial com a mesma coordenada  $z$  independentemente da inclinação  $\Delta r$  da LOR. A redução dos sinogramas 3D para 2D é feita de acordo com

$$s_{2D}(x_r, \phi, z) = \sum_{\Delta r} s_{3D}(x_r, \phi, z, \Delta r) \Big|_{(x_r, \phi, z) \text{ fixo}}, \quad (6.34)$$

implicando que as coincidências de cada LOR oblíqua são somadas ao plano médio entre os dois detectores que definem essa LOR (Fig. 6.25a). A simplicidade desta forma de *rebinning* tem o inconveniente de introduzir erros na determinação da coordenada axial  $z$  de fontes que se encontram fora do eixo do detector [80]. O método MSRB (*Multi-Slice Rebinning*) [99] é uma alternativa que distribui equitativamente o número de contagens numa LOR oblíqua por todos os planos atravessados por essa LOR (Fig. 6.25b).

O MSRB é de processamento bastante rápido; todavia, é pouco robusto relativamente à presença de ruído nos dados, deslocalizando a actividade de LORs muito oblíquas, cujo valor é assim distribuído por vários planos. Estes métodos de *rebinning* são frequentemente preteridos relativamente a um terceiro método de *rebinning*, o FORE (*Fourier Rebinning*) [100]. Este último método é muito estável face ao ruído nos dados, envolvendo o cálculo numérico da transformada de Fourier bidimensional  $S_{3D}(v_s, v_\phi, z, \Delta r)$  de cada sinograma oblíquo  $s_{3D}(x_r, \phi, z, \Delta r)$  registado no modo 3D. O método baseia-se numa aproximação, denominada *relação frequência-distância* [80], segundo a qual  $S_{3D}(v_s, v_\phi, z, \Delta r)$  depende apenas da distribuição de actividade  $f(x, y, z)$  num conjunto discreto de pontos ao longo de cada LOR. A transformada  $S_{3D}(v_s, v_\phi, z, \Delta r)$  de cada sinograma oblíquo ( $z$  e  $\Delta r$

fixos) é o que sofre o processo de *rebinning*, sendo o valor de cada coeficiente dessa transformada adicionado a uma transformada-soma  $S_{2D}(V_s, V_\phi, z)$  no plano de coordenada  $z$  que intersecta a LOR em causa no ponto onde se verifica a relação frequência-distância. Os sinogramas 2D reagrupados  $s_{2D}(x_r, \phi, z)$  obtêm-se efectuando a transformada de Fourier (bidimensional) inversa de  $S_{2D}(V_s, V_\phi, z)$  para cada plano individualmente. Uma descrição mais detalhada deste método, nomeadamente acerca da relação frequência-distância e dos pontos onde é válida, encontra-se em [80].

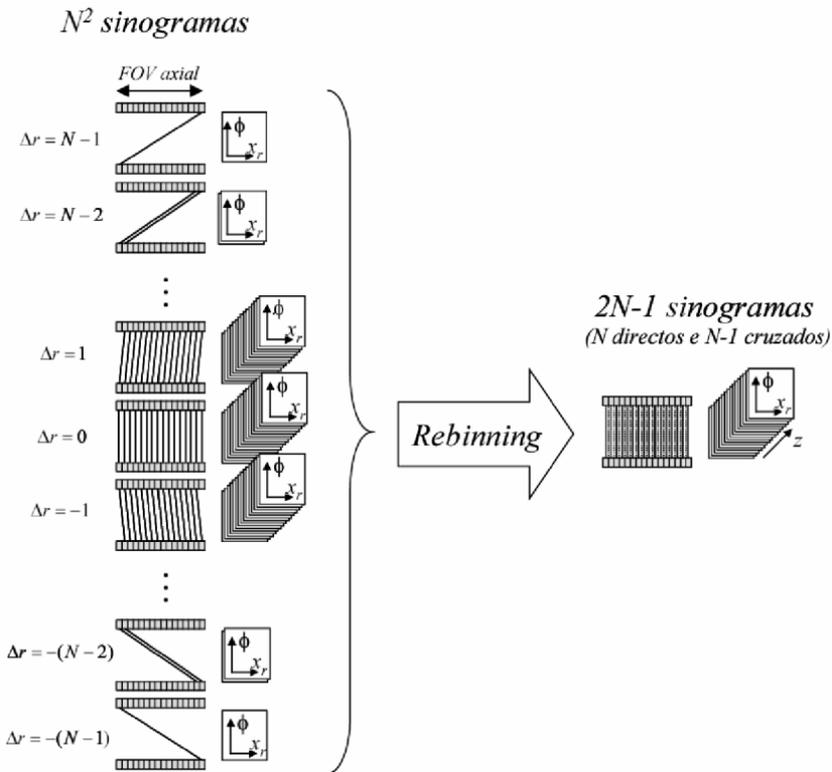


Fig. 6.24 - Ilustração do processo de *rebinning*. Os sinogramas 3D são reagrupados num número inferior de sinogramas 2D correspondentes a apenas a planos transaxiais.

Quaisquer um destes métodos de *rebinning* adiciona ruído aos dados, sendo o seu uso geralmente pior nesse aspecto do que o recurso aos métodos de reconstrução 3D. No entanto, o *rebinning* torna a reconstrução de imagem muito mais rápida, e o problema do ruído pode ser compensado quando o método de

reconstrução 2D associado pertence à classe dos métodos iterativos, que são capazes de modelar e eliminar o ruído; a conjugação FORE+OSEM, um dos métodos de reconstrução mais populares hoje em dia, é o principal desses casos [80].

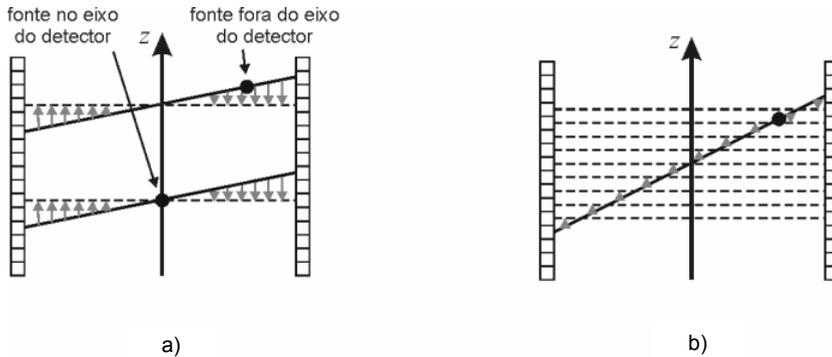


Fig. 6.25 - Esquema da atribuição de contagens de LORs oblíquas a planos transaxiais nos métodos (a) SSRB e (b) MSRB. Os erros cometidos no método SSRB na determinação da coordenada axial de fontes que se encontram fora do eixo do detector são substancialmente reduzidos no MSRB ao distribuir-se equitativamente o número de contagens das LORs oblíquas pelos planos que estas atravessam.

A combinação FORE+AWOSEM (*Attenuation Weighted OSEM*) tornou-se igualmente muito popular, constituindo um melhoramento relativamente ao FORE+OSEM por permitir aplicar o algoritmo de reconstrução em condições mais próximas das hipóteses em que se baseiam. Com efeito, o algoritmo FORE pressupõe que os dados de que parte estão corrigidos para os vários efeitos físicos que afectam a medida. Contudo, ao fazer-se essa correcção para se poder aplicar o FORE, destrói-se o carácter Poissoniano dos dados, hipótese que é assumida pelo algoritmo OSEM. Ou seja, para que se possa aplicar o algoritmo FORE nas melhores condições, ter-se-ia de aplicar subsequentemente o algoritmo OSEM em más condições, isto é, sem que os dados obedeam à hipótese de partida de que os dados usados em OSEM seguem uma distribuição Poissoniana onde a média é igual à variância. Para evitar este problema, a solução utilizada no FORE+AWOSEM consiste em, após a aplicação do FORE, corrigir os dados por um factor de ponderação que tenta restituir aos dados o seu carácter Poissoniano antes de se aplicar o OSEM. Após a aplicação do OSEM, a correcção previamente aplicada aos dados é de novo retirada. No método AWOSEM, a correcção baseia-se nos factores de correcção de atenuação, como o nome indica. A correcção de atenuação é aquela que mais afecta a amplitude dos valores medidos e por isso tem grande influência na remoção do carácter Poissoniano dos dados, tendo

também a vantagem de ser de fácil aplicação, pois os factores de atenuação estão disponíveis, tendo-se obtido a partir da medida de transmissão. Outros métodos de ponderação foram propostos, incluindo outras correcções, como a de normalização [91], ou outros critérios directamente relacionados com o ruído [101][102].

São ainda de referir as alternativas de *rebinning* designadas por FOREX [103] e FOREJ [104], que são mais precisas do que o método FORE, que se baseia numa aproximação que só é válida para ângulos polares  $\theta$  até cerca de  $20^\circ$ . Estes métodos são referidos na literatura como sendo exactos, por oposição aos métodos aproximados referidos anteriormente (SSRB, MSRB e FORE). Como o nome indica, baseiam-se na mesma relação frequência-distância que é utilizada pelo método FORE, mas utilizam termos de correcções adicionais que permitem a sua validade para maiores ângulos polares, embora à custa de maior tempo de cálculo e complexidade de implementação. De referir ainda o aparecimento recente de métodos de *rebinning* apropriados para TOF-PET [105].

### 6.3.2 Noções de Processamento Digital de Imagem

#### 6.3.2.1 Pré-Processamento de Imagem

O pré-processamento das imagens envolve um conjunto de operações que se destina a corrigir a imagem e/ou a melhorá-la. Um conjunto particular dessas operações é composto pelas operações pontuais pois são aplicadas directamente a cada um dos pixels de uma imagem, sem consideração da sua vizinhança. Este tipo de operação altera o histograma da distribuição dos níveis de cinzento da imagem.

#### 6.3.2.2 Pré-processamento pontual

Neste tipo de pré-processamento um cada nível de cinzento é convertido num outro valor que depende da natureza do pré-processamento pretendido. Seja o conjunto de níveis de cinzento dado por  $[0, K-1]$ . Dado um nível de cinzento  $u \in [0, K-1]$  ele é convertido num outro nível de cinzento  $v \in [0, K-1]$  de acordo com uma função  $f$  tal que,

$$v=f(u)$$

Dependendo da função  $f$  vários tipos de transformações podem ser efectuados na imagem. Em geral considera-se que esta função é monótona e crescente o que tem como efeito preservar o ordenamento dos valores dos níveis de cinzento entre o escuro e o claro [106]. Este mapeamento pode ser definido por meio de uma tabela (conhecida por “LUT—Look-up Table”) uma vez que os

valores dos níveis de cinzento são discretos e inteiros (sendo a função discreta ela define apenas um mapeamento entre valores discretos). O mapeamento definido desta forma pode ser representado pela Fig. 6.26.

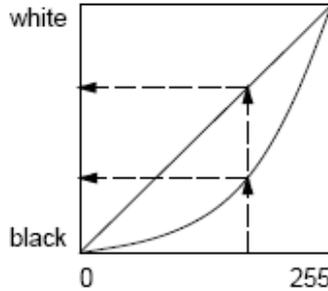


Fig. 6.26 - Mapeamento dos níveis de cinzento [106]

A utilização da LUT permite manipular o contraste e o brilho de uma imagem. Se a função  $f(u)$  for linear (ou linear por intervalos) o declive da recta permite aumentar ou reduzir o contraste da imagem. A Fig. 6.27 mostra um exemplo de transformação linear de contraste por intervalos. A transformação pode ser expressa por

$$v=f(u)=\begin{cases} au & 0 \leq u < I \\ b(u-I)+I' & I \leq u < J \\ c(u-J)+J' & J \leq u < K \end{cases} \quad (6.35)$$

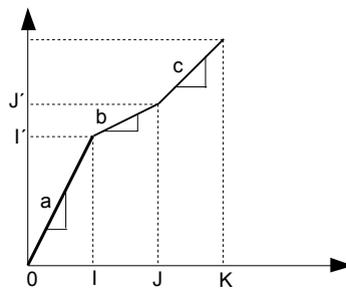


Fig. 6.27 - Variação do contraste a imagem por meio de transformações lineares (extraída de [106]).

Se o declive da recta for maior do que a unidade então o mapeamento aumenta o contraste. A análise do histograma da imagem permite definir e escolher os

valores dos parâmetros, nomeadamente a, b, c e I e J. As coordenadas dos pontos (I, I') e (J, J') controlam a forma da transformação. Se I= I' e J= J' a transformação é uma função linear que não altera os níveis de cinzento. Se I=J, I'=0, e J'=K-1 então o efeito do mapeamento é o de binarizar a imagem. Neste caso a imagem passa a ter apenas dois valores de níveis de cinzento, geralmente 0 e 1.

### 6.3.2.3 Correção Gama

Geralmente as imagens com elevado contraste são mais fáceis de analisar visualmente. Em muitos casos o ajuste não-linear do contraste produz melhores resultados. Um dos tipos mais comuns de ajuste não-linear do contraste é designado por “correção gama”. Neste caso a função  $f(u)$  tem a seguinte forma:

$$v=f(u)=c u^\gamma \tag{6.36}$$

Valores de  $\gamma > 1$  aumentam o contraste e valores de  $\gamma < 1$  diminuem o contraste. Por outro lado também não ocorre saturação para valores nos extremos da variação dos níveis de cinzento [107]. Estas transformações são também conhecidas como mapeamentos segundo a lei das potências. Muitos dispositivos usados para a impressão de imagens e para a sua visualização seguem o mapeamento de potências.

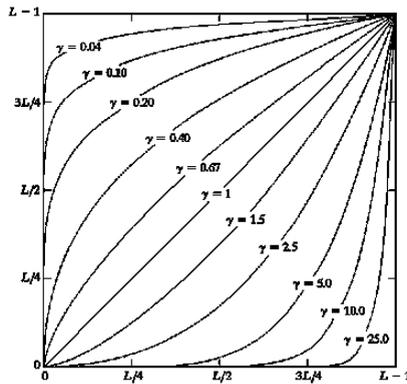


Fig. 6.28 - Correção gama para vários valores de gama (extraída de [107]).

Na verdade é o processo usado nesses dispositivos para corrigir a sua resposta obedecendo à lei das potências que é designado por correção gama. Por exemplo, os tubos de raios catódicos têm uma relação entre a intensidade luminosa e a tensão que segue a lei das potências. A correção gama é importante para permitir a visualização correcta das imagens. Um outro tipo de correção que pode ser empregue tem como base uma função sigmoidal:

$$v=f(u)=\frac{1}{1+e^{-au+\beta}} \quad (6.37)$$

Esta não-linearidade tem dois graus de liberdade e por isso pode produzir uma melhoria de contraste mais equilibrada.

#### 6.3.2.4 Transformações logarítmicas

As transformações logarítmicas são geralmente usadas para aumentar a gama de valores de níveis de cinzento correspondente aos pixels escuros ao mesmo tempo que a gama de valores de níveis de cinzento correspondentes aos pixels mais claros é comprimida [107]. Geralmente a função  $f(u)$  que define a transformação tem a seguinte forma:

$$v=f(u)=c \log(1+u) \quad (6.38)$$

As transformações que seguem a lei das potências são em geral mais flexíveis do que esta. No entanto a transformação logarítmica permite uma mais eficaz compressão da gama dinâmica dos níveis de cinzento quando a imagem contém variações muito grandes dos níveis de cinzento. Uma transformação definida pelo inverso do logaritmo tem o efeito oposto.

#### 6.3.2.5 Processamento de Histogramas

O histograma de uma imagem representa a frequência relativa de ocorrência dos níveis de cinzento numa imagem. As técnicas de modelização dos histogramas modificam uma imagem de forma a que o seu histograma tenha uma forma pré-definida. Este tipo de modificação possibilita a melhoria da qualidade das imagens. Uma das técnicas mais usadas é a da igualização dos histogramas [106]. O objectivo é obter um histograma uniforme ou seja um histograma em que a frequência de ocorrência dos níveis de cinzento seja a mesma. Seja  $m_k$  o número de pixels numa imagem com o nível de cinzento  $k$ . Se  $M$  for o número total de pixels numa imagem o histograma normalizado é dado por  $p(k)=m_k/M$ . No histograma normalizado a soma de todos os seus elementos é 1. Para se obter um histograma igualizado calcula-se, para cada nível de cinzento  $k$ , a seguinte transformação:

$$r=T(k)=\sum_{i=0}^k p(i)=\sum_{i=0}^k \frac{m_i}{M} \quad (6.39)$$

A imagem resultado obtém-se substituindo cada nível de cinzento  $k$  pelo nível de cinzento  $r$ . A transformação  $T(k)$  tem inversa e é monótona, ou seja preserva a sequência dos níveis de cinzento de preto para branco. Com esta transformação garante-se que um nível de cinzento nunca é transformado noutra correspondente a uma tonalidade mais escura. Este tipo de transformação do histograma é

geralmente usada para aumentar o contraste da imagem. Este procedimento pode ser generalizado, permitindo aproximar outros tipos de distribuição.

### 6.3.2.6 Correção da Distorção Geométrica

Em muitos processos de aquisição de imagem ocorrem distorções geométricas que alteram as relações espaciais entre os pixels. Para compensar as distorções geométricas usam-se transformações espaciais que alteram as posições relativas dos pixels. Compensada a alteração geométrica é necessário calcular os valores dos níveis de cinzento dos pixels o que é feito por meio de interpolação. As transformações geométricas são geralmente expressas sob forma matricial. As transformações geométricas mais comuns incluem a translação e a rotação (designadas por transformações Euclidianas porque preservam distâncias e ângulos) e o conjunto que inclui rotação, translação, escalamento, e reflexão (designadas por transformações Afins porque preservam o paralelismo). Dado um pixel de coordenadas  $(x,y)$ , as coordenadas do pixel transformado  $(x',y')$  podem ser calculadas através de:

$$\begin{bmatrix} x' \\ y' \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a & b \\ c & d \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} s \\ t \end{bmatrix} \quad (6.40)$$

Se se considerar que a transformação é geral as coordenadas  $(x',y')$  podem não ser inteiras. Assim sendo torna-se necessário estimar o correspondente nível de cinzento (ver Fig. 6.29). O procedimento usual é considerar que as coordenadas  $(x,y)$  correspondem ao pixel da imagem com distorção geométrica e estimar as coordenadas do pixel correspondente  $(x',y')$  na imagem sem distorção. Existindo um modelo analítico para a distorção geométrica, e no caso geral, isso implica que o correspondente nível de cinzento tem que ser estimado com base nos valores dos pixels vizinhos. A solução mais simples é interpolar com base no valor do nível de cinzento do vizinho mais próximo. Este tipo de interpolação é designada por interpolação de ordem zero e, consiste em escolher para o nível de cinzento do pixel na imagem sem distorção (com coordenadas  $(x,y)$ ) o nível de cinzento do pixel mais próximo de  $(x',y')$  o que pode ser obtido arredondando as coordenadas  $(x',y')$ . Uma solução muito utilizada baseia-se na interpolação bilinear. Considerem-se quatro pixels vizinhos cujas coordenadas são:  $(x_i, y_i)$ ,  $(x_i, y_{i+1})$ ,  $(x_{i+1}, y_i)$  e  $(x_{i+1}, y_{i+1})$ . Seja  $g(x,y)$  o valor do nível de cinzento no pixel  $(x,y)$ . Então o valor do nível de cinzento  $g(x',y')$  estimando usando interpolação bilinear é dado por:

$$g(x',y') = (1-t)(1-s)g(x_i, y_i) + t(1-s)g(x_{i+1}, y_i) + (1-t)s g(x_i, y_{i+1}) + ts g(x_{i+1}, y_{i+1}).$$

Com  $x_i < x' < x_{i+1}$ ,  $y_i > y' < y_{i+1}$  e

$$t = \frac{x' - x_i}{x_{i+1} - x_i} \quad s = \frac{y' - y_i}{y_{i+1} - y_i}. \quad (6.41)$$

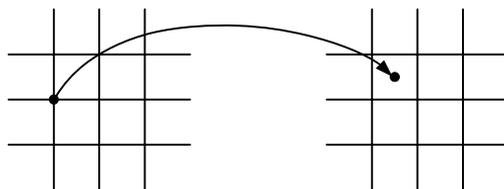


Fig. 6.29 - Correção da distorção geométrica e interpolação

Outros tipos de interpolação são possíveis nomeadamente a interpolação cúbica usando splines mas normalmente os resultados obtidos com a interpolação bilinear são de boa qualidade.

### 6.3.2.7 Pré-processamento de cor

A percepção humana da cor é um fenómeno complexo ainda não inteiramente compreendido. Determinou-se experimentalmente que para a maioria dos observadores são apenas necessárias três cores (designadas por primárias) para obter (por combinação) qualquer outra cor. No entanto para que isso ocorra tem que se admitir que a combinação pode ser subtractiva e que as cores primárias são independentes (ou seja, a mistura de duas das primárias não pode produzir a terceira). Este princípio é geralmente conhecido como princípio da tricromia. Normalmente é explicado admitindo que existem três tipos de transdutores no olho. Em geral, dadas as mesmas primárias e uma cor de teste, a maior parte dos observadores escolhe a mesma mistura de primárias para obter a cor de teste. Com base nesta informação, uma das formas mais comuns usadas para representar a cor baseia-se na definição de um conjunto de cores primárias e na descrição de qualquer cor visível por meio dos três factores multiplicativos (pesos) que um observador médio usaria para combinar as três cores primárias de modo a obter a cor pretendida. Os sensores na retina responsáveis pela percepção da cor são designados por cones. A evidência experimental mostra que os cerca de 6 a 7 milhões de cones na retina podem ser divididos em três tipos diferentes correspondendo grosso modo ao vermelho, verde e azul. Cerca de 65% dos cones são sensíveis à luz vermelha, 33% são sensíveis à luz verde e só cerca de 2% são sensíveis ao azul (embora sejam os mais sensíveis) [107]. As sensibilidades espectrais dos três tipos de cones estão representadas na Fig. 6.30. Estas cores são conhecidas por cores primárias aditivas.

É importante distinguir as cores primárias de luz das cores primárias dos pigmentos (conhecidas também por cores primárias subtractivas). As cores primárias dos pigmentos são definidas como sendo as cores que subtraem ou absorvem uma cor primária de luz e reflectem ou transmitem as outras duas [107]. Assim as cores primárias dos pigmentos são o magenta, o ciano e o amarelo. Por exemplo as cores primárias usadas nos monitores de tubo de raios catódicos são

as aditivas ou seja o verde, vermelho e o azul. Os pigmentos, pelo contrário, combinam-se subtractivamente.

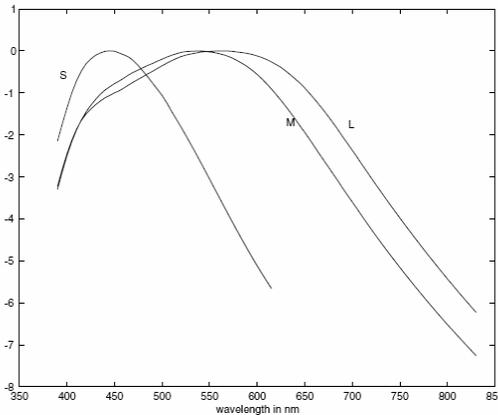


Fig. 6.30 - Respostas dos cones à radiação visível: logaritmos das sensibilidades espectrais dos três tipos de cones nos olhos humanos. A curva S corresponde aos cones “azuis”, a curva M aos cones “verdes” e a curva L aos cones “vermelhos” (extraído de [108]).

Para representar as cores existem vários tipos de espaços. Um dos espaços lineares mais usados é o RGB (de “Red, Green, Blue”). Este é um espaço linear que usa cores primárias, cada uma das quais corresponde a radiação composta por um único comprimento de onda (645,16 nm para o vermelho, 526,32 nm para o verde e 444,44 nm para o azul). Neste espaço as cores são normalmente representadas por um cubo, normalmente designado por cubo RGB, cujas arestas representam os pesos das cores correspondentes (Fig. 6.31). O cubo é representado num sistema de coordenadas cartesianas. A cor negra localiza-se na origem e a cor branca no vértice mais afastado da origem. Aos vértices localizados nos eixos do sistema de coordenadas correspondem as cores primárias: vermelho, verde e azul. Neste modelo cores diferentes são pontos no interior do cubo e são definidos por vectores que os unem à origem [107]. Imagens representadas neste modelo são compostas por três imagens, uma por cada cor primária. Se os pixels de cada uma das imagens for representado por 8 bits então cada pixel da imagem a cores é representado por 24 bits.

Os espaços usados para representar a cor subtractivamente são diferentes. O espaço de cores mais simples para a representação subtractiva das cores é o CMY composto pelo ciano, magenta e amarelo. O ciano obtém-se subtraindo ao branco o vermelho, o magenta obtém-se subtraindo ao branco o verde e o amarelo obtém-se subtraindo ao branco o azul. Na prática os sistemas de impressão requerem

pelo menos quatro cores (ciano, magenta, amarelo e preto) porque a mistura de cores primárias subtractivas dão origem a cores pretas de má qualidade.

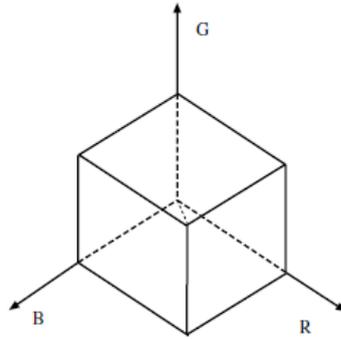


Fig. 6.31 - O cubo RGB. O cubo tem dimensões unitárias e neste espaço todas as cores podem ser obtidas combinando as primárias vermelho, verde e azul que correspondem aos três eixos (extraído de [108]).

Para a representação aditiva das cores existem outros espaços que são não-lineares. Nesses espaços procuram-se representar propriedades das cores. Um desses espaços é o HSV (“Hue, Saturation, Value”). “Hue” designa em geral a tonalidade, “saturation” o grau de branco, e o “value” o “brilho” ou “intensidade” da cor. Este espaço pode ser obtido a partir do RGB de forma simples.

O processamento de imagem usando pseudo-cor tem com objectivo por em evidência alguns aspectos ou detalhes da informação disponível na imagem. Facilita-se, assim, a visualização e interpretação das imagens. Isto acontece porque o sistema visual humano é capaz de distinguir um número muito mais elevado de cores do que de tonalidades de cinzento. O processamento de pseudocor refere-se ao mapeamento de um conjunto de imagens  $I_i(m,n)$  com  $i=1,\dots,k$  numa imagem a cores. Geralmente o mapeamento é determinado de modo a que elementos ou estruturas diferentes do conjunto de dados possa ser distinguido através das várias cores [106]. Desse modo é possível visualizar melhor um conjunto de dados complexo (Fig. 6.32).

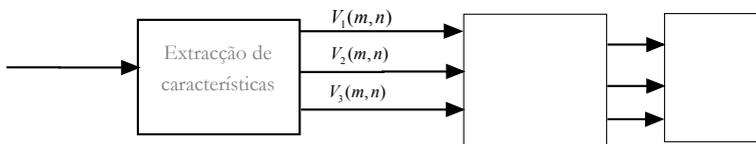


Fig. 6.32 - Transformação de imagens usando pseudocor

O procedimento geral para determinar os mapeamentos de pseudocor consistem em mapear o conjunto de imagens de entrada em três imagens de características (por meio de funções  $V_1(m, n)$ ,  $V_2(m, n)$  e  $V_3(m, n)$ ) e em seguida mapear essas três imagens nas cores primárias. Se se quiser transformar uma imagem com níveis de cinzento numa imagem pseudocor é necessário começar por definir um mapeamento entre os níveis de cinzento e o espaço de cores, o que permitirá fazer corresponder a cada tonalidade de cinzento uma cor. Se o número de imagens original for superior a três isso significa que será necessário proceder à geração de três imagens intermédias por meio de processamento adequado ao objectivo pretendido ao qual se seguirá o mapeamento em cores. Em geral os mapeamentos em pseudocor fazem-se por meio de tentativa e erro por forma a melhor seleccionar as cores que melhor permitam visualizar as características pretendidas.

### 6.3.3 Corregisto de imagem

O corregisto de imagens é o processo de colocação de diferentes imagens no mesmo sistema de coordenadas com o intuito de integrar e comparar a informação contida nas mesmas. Consiste pois, no alinhamento das imagens entre si fazendo a correspondências das características comuns [109][110]. Para isso é necessário determinar a transformação que faz o mapeamento dos pontos de uma imagem nos pontos correspondentes da outra imagem.

O corregisto de imagens procura retirar benefício da junção da informação de várias imagens. Na verdade, verifica-se que a informação útil resultante da junção das imagens é superior à informação obtida pelas imagens de forma isolada. E é esta a principal razão que alimenta todas as tentativas de superação das dificuldades criadas pelo problema do corregisto.

O corregisto pode ser feito sobre imagens do mesmo tipo ou sobre imagens de diferentes tipos, denominando-se este caso por corregisto multimodal. Os vários tipos de imagens cedem ao resultado final as características advindas das imagens iniciais criando-se, entretanto no processo de junção, nova informação útil. Por exemplo, o uso de imagens TAC permitem obter informação anatómica e imagens PET permitem obter informação funcional. Quando corregistadas entre si, além dos aspectos descritos, ganha-se no facto da informação funcional adquirir elevada precisão de localização. Para determinadas situações é vantajoso alinhar imagens do mesmo tipo seja para fazer análise ao longo do tempo seja para fazer estudos entre diferentes sujeitos. Note-se que no caso da medicina nuclear apesar de se poder ter imagens do mesmo tipo e do mesmo indivíduo quando se usam diferentes traçadores obtém-se informação diversa.

A importância do corregisto na área médica assenta essencialmente em duas circunstâncias: por um lado, o diagnóstico pressupõe muitas vezes a aquisição de várias modalidades de imagens, por outro um indivíduo realiza ao longo da sua vida vários exames. Cabe muitas vezes ao médico efectuar mentalmente a fusão

das diferentes imagens adquiridas ou a comparação entre exames adquiridos a tempos diferentes procurando diferenças entre eles. Se estas tarefas já são em si complexas, procurar reunir informação de uma amostra de sujeitos com o objectivo de criar um padrão é praticamente impossível de efectuar “mentalmente”. O correjisto de imagens cria um mapeamento entre as imagens que permite, assim, a reunião de informação ponto-a-ponto ou a procura de pequenas diferenças, seja ao longo do tempo ou mesmo numa população.

Para além da obtenção de melhores imagens o correjisto também permitiu o aparecimento de novas técnicas, nomeadamente a cirurgia guiada. As imagens adquiridas antes da intervenção são geralmente correjistadas (em tempo real) com o dispositivo cirúrgico sendo usadas pelo cirurgião como guia.

O trabalho feito sobre este tema é vasto e os algoritmos encontrados na literatura são díspares. A diversidade é facilmente entendida se atentarmos nos diferentes caminhos que podem ser traçados para chegar à meta final, que é o estabelecimento de uma correspondência entre os pontos das imagens a correjistar.

O problema pode traduzir-se genericamente como sendo a procura da transformação,  $\tau$ , óptima entre duas imagens. Entendendo-se pela operação transformação como um mapa entre os pontos das imagens. Assim, teremos:

$$\arg \min_{\tau} S(A - \tau(B)). \quad (6.42)$$

em que  $S$  representa uma medida de similitude aplicada entre pontos da imagem  $A$  e pontos da imagem transformada  $B$ . Se as duas imagens fossem exactamente iguais,  $\tau$  representaria uma operação unitária e a medida de similitude,  $S$ , aplicada aos pontos das imagens daria zero.

Apesar da equação anterior sugerir que o correjisto seja sempre visto como um problema de optimização sobre o qual se vão aplicar métodos e técnicas usuais e próprios da optimização, existem casos em que a transformação  $\tau$  é obtida de outra forma, por exemplo por resolução de uma equação diferencial. Contudo, mesmos nestes casos, é comum os algoritmos serem iterativos sendo o critério de paragem definido por uma função de similitude. Salvaguardando as devidas diferenças, pode-se afirmar que o problema continua a ser a determinação do mapeamento entre as duas imagens.

A Eq. 6.42 permite-nos verificar a variedade de questões que são colocados na sua resolução. Sumariamente: podemos ter diferentes tipos de dados iniciais, diferentes formas de pensar a transformação inerente à correspondência, diversas operações de medir a semelhança ou a proximidade associada à correspondência e finalmente diferentes métodos de abordar a minimização. Para além do que genericamente é apontado pela Eq. 6.42 é necessário ter em consideração os aspectos particulares que são colocados por cada aplicação específica, e.g., um aumento/diminuição da área numa zona de captação do radiotraçador geralmente não tem o mesmo significado anatómico.

Um dos primeiros critérios de classificação dos métodos de correjisto foi proposto por Elsen [111], que posteriormente foi retomado por Maintz

[112][113]. Os critérios adoptados neste trabalhos são encontrados na literatura subsequente com poucas variações [114][115][116]. Essencialmente, diferenciam-se os seguintes pontos classificativos do método:

1. Dimensão;
2. Natureza da base do correjisto;
3. Natureza e domínio da transformação;
4. Interacção;
5. Optimização;
6. Modalidades;
7. Sujeito;
8. Objecto de correjisto.

Estes aspectos são melhor discutidos nas secções seguintes.

#### 6.3.3.1 Dimensão

Os dados iniciais podem ser originários de imagens bidimensionais ou tridimensionais. O correjisto pode ser feito entre imagens bidimensionais ou tridimensionais e, nalguns casos, pode ser feito entre imagens bidimensionais e tridimensionais. O tipo de imagem de que se parte tem implicações directas no mapeamento de dados que se procura; pelo menos, existe uma implicação no número de dimensões a ter em conta. No entanto, a grande subdivisão que é feita ao nível da dimensão é a de considerar apenas dimensões espaciais ou ter em conta a dimensão temporal. Se apenas se tem em conta as dimensões espaciais então é usual discriminarem-se os métodos de correjisto em: 2D/2D, 2D/3D e 3D/3D.

#### 6.3.3.2 Natureza da base do correjisto

É usual distinguirem-se as abordagens que usam apenas alguns pontos da imagem daquelas que usam as imagens como um todo trabalhando sobre a intensidade dos pixels/voxels. Distinguem-se, desde logo, os métodos extrínsecos (que fazem uso de objectos artificiais que são colocados no(s) indivíduo(s)), dos métodos intrínsecos, que apenas usam informação contida nas imagens. Relativamente aos últimos ainda se subdividem consoante os dados sejam: i) a intensidade dos pixels/voxels, ii) características das imagens obtidas por segmentação e iii) marcas características que se distinguem na imagem, e.g., extremidade da bifurcação de um vaso sanguíneo.

#### 6.3.3.3 Natureza e domínio da transformação

Um dos aspectos determinantes no tipo de algoritmo de correjisto e com implicações directas sobre a complexidade e número de variáveis a tratar é o tipo de transformação que se pretende fazer sobre os dados e o domínio (global ou local) da sua aplicação. É comum encontrar-se na literatura especializada uma clivagem entre algoritmos devotados a transformações rígidas e algoritmos que

introduzem deformação, denominados não rígidos. É consensual que os métodos não rígidos são usados para apurar o correção obtido após métodos rígidos.

Quando se considera uma transformação rígida entende-se que a correspondência entre pontos nas imagens pode ser descrita apenas por translações e rotações, o que significa que a distância relativa entre pontos se mantém inalterada. Para o correção 2D/2D (o caso mais simples) apenas são necessários três parâmetros para traduzir a transformação: dois para a translação e um para a rotação. Já para o caso em que se deseja corrigir duas imagens 3D são necessárias três rotações e três translações.

A rotação e a translação são operações que conservam a colinearidade, o que significa que uma recta numa imagem se transforma também numa recta na outra imagem. Operações que mantêm a colinearidade e que mantêm a razão de distâncias (Eq. 6.43) entre três pontos colineares,  $p_1$ ,  $p_2$  e  $p_3$ , dizem-se afins.

$$\frac{\|p_2 - p_1\|}{\|p_3 - p_2\|}. \quad (6.43)$$

Para além da rotação e da translação, que são casos particulares de transformações afins, podemos também ter transformações de escala e de enviesamento (“skew”). É usual definir-se uma transformação afim como uma transformação linear seguida de uma translação, ou seja, é uma operação que transforma um vector  $x$  noutra  $x'$  sob a forma:

$$x' = Mx + t, \quad (6.44)$$

em que  $M$  representa uma combinação de rotação, escala e enviesamento e  $t$  uma translação e em que os elementos  $m_{ij}$  da matriz  $M$  podem ser quaisquer. O número de graus de liberdade neste caso aumenta para 12, em que 6 são relativos à transformação de corpo rígido, 3 de escala e 3 de enviesamento. A Fig. 6.33 mostra o efeito da aplicação destas transformações sobre uma imagem (2D).



Fig. 6.33 - a) Imagem original; b) alteração da escala segundo  $xx$ ; c) enviesamento.

Para uma transformação rígida os elementos,  $m_{ij}$ , da matriz  $M$  têm de ser tais que o determinante seja unitário, o que revela o carácter de rotação da matriz. Define-se então a matriz  $M$  por:

$$M = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos \alpha_1 & -\text{sen } \alpha_1 \\ 0 & \text{sen } \alpha_1 & \cos \alpha_1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \cos \alpha_2 & 0 & -\text{sen } \alpha_2 \\ 0 & 1 & 0 \\ \text{sen } \alpha_2 & 0 & \cos \alpha_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \cos \alpha_3 & -\text{sen } \alpha_3 & 0 \\ \text{sen } \alpha_3 & \cos \alpha_3 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (6.45)$$

em que o ângulo  $\alpha_i$  caracteriza a rotação efectuada em torno do eixo  $i$ .

Como referido anteriormente, uma determinada transformação pode ser aplicada global ou localmente. Ora, entende-se por aplicação global quando a transformação é aplicada em toda a imagem enquanto que uma transformação local é aplicada apenas a uma parte da imagem. A aplicação de transformações locais carece de especiais cuidados uma vez que pode acarretar violações à continuidade local. Destarte, raramente é aplicada uma única transformação local, ao invés são geralmente empregues transformações locais em diversos locais da imagem. A Fig. 6.34 apresenta vários exemplos das transformações discutidas para imagens bidimensionais:

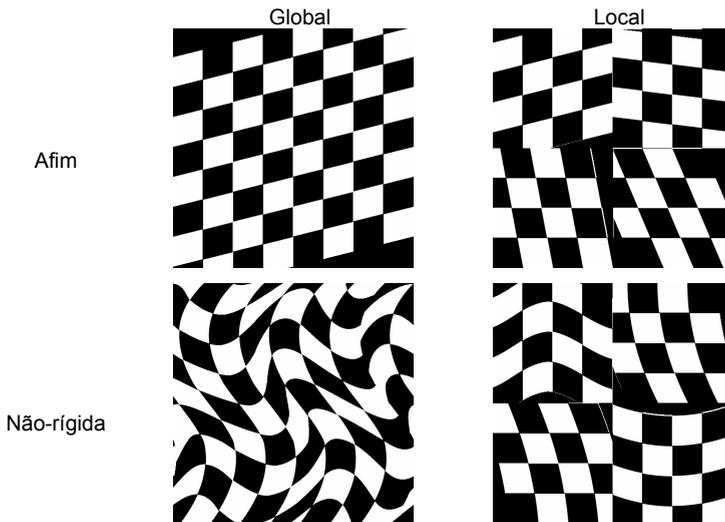


Fig. 6.34 - Exemplos de transformações sobre imagens 2D. As transformações locais podem levar ao aparecimento de descontinuidades na imagem caso não sejam adoptadas restrições adequadas que o impeçam (adaptado de [111])

Para uma transformação não-rígida as posições relativas dos pontos não se mantêm invariantes e o número de parâmetros que traduzem esta operação é

superior ao de uma transformação afim e podem, teoricamente, ser superior ao número de pontos nas imagens – no extremo qualquer ponto pode “deslocar-se” de qualquer forma. Pelo que este tipo de algoritmos apresentam geralmente abordagens diferentes por forma a simplificar o problema.

#### 6.3.3.4 Interação

São reconhecidos três níveis de interacção dos algoritmos de registo com o utilizador. Esta distinção baseia-se no grau de intervenção que o utilizador tem com o algoritmo. Assim, existem desde os algoritmos que dispensam qualquer intervenção do utilizador até aqueles que exigem a intervenção total do utilizador para poderem funcionar. Os primeiros são conhecidos como automáticos enquanto que os últimos por interactivos. Entre estes dois existem os algoritmos semi-automáticos em que o utilizador tem um papel activo no processamento de registo mas não o efectua completamente. Neste tipo de métodos é usual o utilizador participar no processo, seja na inicialização do algoritmo, na segmentação da imagem ou, mesmo, encaminhando o método por aceitação/rejeição das hipóteses que vão sendo colocadas.

#### 6.3.3.5 Optimização

A optimização pressupõe três assuntos distintos: por um lado a medida de similitude que se usa, ou seja a função objectivo que se pretende minimizar ou maximizar, por outro, o método de procura do extremo e finalmente, a técnica de reamostragem/interpolação usada para traduzir a transformação da imagem.

##### A. Funções objectivo

Sai fora do âmbito deste livro a enumeração exaustiva de todas as funções de custo que vêm sendo utilizadas para corrigir imagens. No entanto, salientam-se entre outras a distância entre pontos, a diferença de intensidade, a correlação e a informação mútua [117].

Em métodos que usam posições de marcas (intrínsecas ou extrínsecas) é habitual considerar-se a distância entre os pontos. Desta forma o problema é descrito matematicamente por:

$$\arg \min_T \|P_A - \tau(P_B)\|, \quad (6.46)$$

em que  $P_A$  e  $P_B$  representam um conjunto de pontos nas duas imagens a corrigir e  $\tau$  é a transformação a determinar. Geralmente  $\|\cdot\|$  expressa a norma Euclideana mas podem ser definidas outras distâncias distintas.

No caso particular do uso da distância entre pontos para a função objectivo e para uma transformação rígida o algoritmo é directo. O problema assim definido é conhecido por “Procrustes” [118] ou como “orientação absoluta”, no contexto da

fotogrametria [119-122]. É conhecido que a solução é única se e só se garantir a existência de pelo menos três pontos não colineares entre si. Schönemann [123], em 1966, propôs para este problema uma solução em forma fechada que envolve dois passos [124]: no primeiro, é determinada a translação como sendo o vector entre os centróides dos pontos nas duas imagens; e no segundo passo, calcula-se a rotação entre os dois conjuntos de pontos, já corrigidos da translação, por decomposição em valores singulares da matriz de covariância. Sejam  $\bar{\mu}_{P_A}$  e  $\bar{\mu}_{P_B}$  os centróides dos conjuntos de pontos considerados nas duas imagens. Definindo os vectores  $\bar{P}_A$  e  $\bar{P}_B$  como sendo os vectores posição dos pontos corrigidos dos respectivos centróides, tem-se:

$$\bar{P}_A = P_A - \mu_{P_A} \quad \text{e} \quad \bar{P}_B = P_B - \mu_{P_B}. \quad (6.47)$$

Logo, a matriz rotação,  $R$ , é tal que verifica a equação:

$$\arg \min_R \left\| \bar{P}_A - R(\bar{P}_B) \right\|, \quad (6.48)$$

e que está sujeita à restrição de ortogonalidade:

$$R R^T = 1. \quad (6.49)$$

Determina-se, então, a matriz rotação,  $R$ , por:

$$R = U V^*, \quad (6.50)$$

em que as matrizes  $U$  e  $V^*$  são obtidas pela decomposição em valores singulares da matriz  $S = \bar{P}_A (\bar{P}_B)^{-1}$ :

$$S = U \Sigma V^*. \quad (6.51)$$

Os métodos que tem por base os valores das intensidades das imagens apresentam particularidades distintas ao descrito anteriormente. Uma das funções de similitude mais simples que se pode estabelecer é a diferença entre as intensidades [125][126], ou melhor, a soma das diferenças quadráticas pixel-a-pixel ( $SDQ$ ). Considerando as imagens  $A$  e  $B$  e um subconjunto,  $\Omega$ , de voxels em que há correspondência nas duas imagens pode definir-se a soma das diferenças quadráticas por:

$$SDQ = \sum_{X \in \Omega} \left[ A(X) - \tau(B(X)) \right]^2. \quad (6.52)$$

Esta função objectivo é óptima para quando as imagens diferem entre si apenas por ruído Gaussiano [127], todavia esta é uma situação rara mesmo para o correção intramodal. Ainda assim, é frequente encontrarmos aplicações desta função em séries de ressonância magnética [128][129].

A correlação é também uma medida de semelhança entre duas imagens que assume que existe uma relação linear entre as intensidades das duas imagens corregistadas. Define-se então coeficiente de correlação ( $CC$ ) por:

$$CC = \frac{\sum_{X \in \Omega} (A(X) - \bar{A})(\tau(B(X)) - \bar{B})}{\sqrt{\sum_{X \in \Omega} (A(X) - \bar{A})^2 \cdot \sum_{X \in \Omega} (\tau(B(X)) - \bar{B})^2}}. \quad (6.53)$$

em que  $\bar{A}$  representa o valor médio da intensidade da imagem  $A$  no domínio  $\Omega$  e  $\bar{B}$  o valor médio da imagem  $B$  no mesmo domínio.

Como a correlação não é tão restritiva relativamente à natureza das imagens pode ser usada entre diferentes modalidades desde que se verifique uma relação linear entre as intensidades dos voxels como, de resto, é assumido. Outra particularidade interessante da correlação é que pode ser aplicada mesmo no domínio das frequências onde também se pode fazer proveito das características da transformada de Fourier [130]. Desta forma, para uma transformação rígida uma diferença de fase no domínio das frequências vai corresponder a uma translação no domínio espacial. E a rotação pode ser determinada por representação polar do domínio das frequências [131][132][133].

A informação mútua alicerça-se na ideia de que o registo corresponde à maximização da informação comum entre as imagens. Pressupõe-se que o alinhamento de duas imagens implica a sobreposição das mesmas estruturas contidas nas imagens e que, no caso contrário, existe duplicação das estruturas no resultado final. Deste modo, uma medida de informação pode ser usada no registo. A medida mais usada para a informação contida num sinal foi sugerida por Shannon [134] em 1940, conhecida por medida de entropia. A informação média,  $H$ , fornecida por uma série de símbolos  $j$  cujas probabilidades são dadas por  $p_j$  é descrita por:

$$H = -\sum_j p_j \log p_j. \quad (6.54)$$

A entropia,  $H$ , é máxima se as probabilidades  $p_j$  forem todas iguais entre si, isto é, se todos os símbolos  $j$  forem equiprováveis de ocorrerem. E é mínima se apenas um símbolo ocorrer, ou seja, probabilidade unitária para esse símbolo e nula para os restantes.

O corregistro subentende a existência de duas imagens o que obriga a que haja dois símbolos por voxel (cada um relativo à intensidade da imagem respectiva). Por conseguinte define-se o conceito de entropia conjunta que quantifica a informação nas duas imagens combinadas. Assim, quanto mais similares as duas imagens forem menor será a entropia conjunta. A definição matemática de entropia conjunta entre duas imagens  $A$  e  $B$  é:

$$H(A, B) = -\sum_i \sum_j p_{AB}(i, j) \log p_{I'}(i, j). \quad (6.55)$$

em que  $p_{AB}(i, j)$  representa a probabilidade conjunta que usualmente é determinada a partir do histograma conjunto normalizado. Aliás, como vimos anteriormente, para cada voxel sobreposto teremos um par de intensidades os quais podem ser representados nos eixos de um gráfico. O histograma então é obtido determinando a frequência relativa para cada par. A Fig. 6.35 apresenta alguns exemplos de histogramas para imagens PET, alinhadas e desalinhadas.

O histograma conjunto torna-se cada vez mais disperso quando as imagens ficam mais desalinhadas e a entropia é usada como uma medida dessa dispersão [135][136]. A informação mútua é também uma medida do mesmo tipo usada no corregristo multimodal tendo sido proposta quer por Collignon *et al* [137] quer por Viola e Wells [127][138]. Pluim [139] revê três definições idênticas para informação mútua, das quais passaremos apenas a discutir uma visto serem todas equivalentes entre si. A informação mútua encontra-se directamente relacionada quer com a entropia das imagens quer com a entropia conjunta. A informação mútua,  $I(A, B)$  de duas imagens  $A$  e  $B$  é dada por:

$$I(A, B) = H(A) + H(B) - H(A, B). \quad (6.56)$$

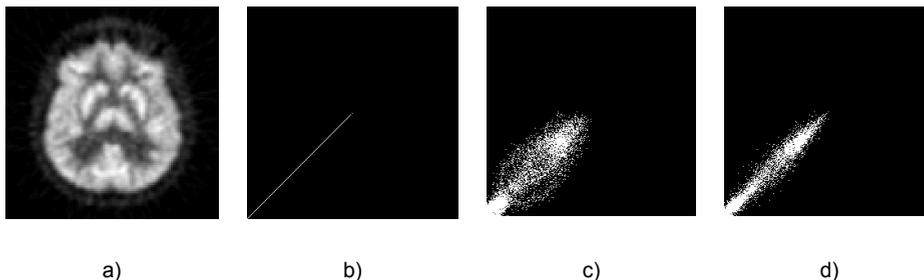


Fig. 6.35 - Histograma conjunto entre a mesma imagem (slice) PET a); b) alinhada; c) translacção de 2 pixels; d) rodada de 2°.

O termo subtractivo aponta para uma equivalência entre a maximização da informação mútua e a minimização da entropia. Todavia, a informação mútua apresenta uma vantagem relativamente à entropia que é o facto de incluir também a entropia das imagens, o que evita que no processo de optimização se obtenha uma zona de sobreposição contendo apenas o fundo das imagens – o que pode ocorrer se se usar apenas a entropia conjunta. A informação mútua pode também ser pensada como uma medida de quão bem uma imagem explica a outra.

## B. Procura do mínimo

As técnicas envolvidas na pesquisa do mínimo da função objectivo dependem directamente das características da própria função. Para funções convexas e suaves o método de Newton, e as suas derivações, são frequentemente preferidos uma vez que aliam a rapidez à simplicidade de implementação [140][141][142]. O método de Newton é uma técnica iterativa de procura de zeros de uma função. Assenta na aproximação de uma função por um polinómio dado pela série de Taylor [143]. Uma função,  $f(x)$ , infinitamente diferenciável nas vizinhanças de um ponto  $a$ , pode ser aproximada, em torno do ponto considerado, por um polinómio obtido segundo a equação:

$$f(x) \approx f(a) + f'(a)(x-a) + \frac{f''(a)}{2}(x-a)^2 + \dots + \frac{f^n(a)}{n!}(x-a)^n + \dots \quad (6.57)$$

Considerando apenas uma aproximação linear e que  $a$  é um ponto próximo de um zero da função  $f(x)$ , pode deduzir-se que:

$$x_{n+1} = x_n - \frac{f(x_n)}{f'(x_n)}, \quad (6.58)$$

que constitui a base do método de Newton. A partir de uma primeira estimativa de um zero da função obtém-se, a cada iteração, uma aproximação cada vez melhor. Este é um método de procura de zeros que é utilizado para a procura de mínimos pesquisando, por isso, os zeros da primeira derivada. E, como geralmente as funções objectivo têm várias variáveis, a Eq. 6.58 é então adaptada para:

$$X_{n+1} = X_n - [H f(X_n)]^{-1} \nabla f(X_n), \quad (6.59)$$

em que  $X_n = [x_n^1 \ x_n^2 \ x_n^3 \ \dots \ x_n^m]^T$  é um vector que traduz um ponto no espaço da função  $f$ ,  $\nabla$  representa o gradiente da função e  $H$  é a matriz Hessiana que contém as segundas derivadas da função. O método de Newton converge rapidamente para a solução, contudo a primeira estimativa é crucial uma vez que é imprescindível que se encontre próxima da solução. Outro aspecto capital para o sucesso deste método, aliás já anteriormente referido, é o tipo de função que se tem - para funções suaves e convexas o método é excelente.

Uma das formas mais simples de modificar o método de Newton é incluir uma variável,  $\gamma > 0$ , para regular o passo:

$$X_{n+1} = X_n - \gamma [H f(X_n)]^{-1} \nabla f(X_n). \quad (6.60)$$

A inversão da matriz Hessiana é muitas vezes complexa ou mesmo impossível sendo usadas por isso formas alternativas como os métodos do gradiente (ou

declive máximo) ou o do gradiente conjugado os quais não fazem uso das segundas derivadas. No caso do método do gradiente a direcção de procura do mínimo é dada pelo gradiente pelo que um novo ponto é obtido segundo:

$$X_{n+1} = X_n - \gamma \nabla f(X_n). \quad (6.61)$$

Já no caso dos gradientes conjugados a direcção descendente é obtida por forma a tornar a pesquisa mais rápida usando para isso um conjunto de direcções que são conjugadas entre si e que são as mais próximas do gradiente [144].

Para problemas de mínimos quadrados é também usual o recurso ao algoritmo de Gauss-Newton ou ao algoritmo de Levenberg-Marquardt [145][146][147] que combina as vantagens do método de Gauss com o do gradiente. O método de Gauss deriva-se rapidamente do de Newton considerando a sua aplicação aos mínimos quadrados. O gradiente, no caso dos mínimos quadrados, é dado por:

$$\nabla f(X) = 2 J_f(X)^T f(X), \quad (6.62)$$

em que  $J_f$  representa o Jacobiano da função. Consequentemente, a Hessiana é aproximadamente igual a:

$$H f(p) = 2 J_f(X)^T J_f(X). \quad (6.63)$$

Pelo que, finalmente se obtém:

$$X_{n+1} = X_n - \left[ J_f(X_n)^T J_f(X_n) \right]^{-1} J_f(X_n)^T f(X_n), \quad (6.64)$$

O método de Powell é uma técnica de optimização bastante usada [148-151]. Caracteriza-se fundamentalmente por considerar um conjunto de direcções mutuamente conjugadas e por pesquisar o mínimo em cada direcção de cada vez. O atractivo deste método é a dispensa do uso de gradientes. O mínimo ao longo de uma linha é geralmente determinado usando o método de Brent [152] que combina uma procura mais lenta, mas mais segura, com uma procura mais rápida quando a função é mais suave. Para situações em que a função é mais difícil a procura do extremo é feita por bissecção do intervalo. Neste caso considera-se um tripleto de pontos  $a$ ,  $b$  e  $c$  tal que  $f(b) < f(a)$  e  $f(b) < f(c)$  e sendo a função contínua no intervalo  $(a, c)$  então existe um mínimo dentro do intervalo. Logo, este mínimo pode ser isolado por bissecção dos intervalos  $(b, c)$  ou  $(a, b)$ . Na verdade, não se recorre a uma bissecção pura: dado o tripleto anterior  $(a, b, c)$  o novo ponto,  $x$ , testado deverá estar a uma fracção de 0,38197 do maior segmento medido a partir do ponto central. Este procedimento vai garantir uma razão de

ouro<sup>3</sup> entre os pontos do triplete, mesmo que se tenha iniciado sem ela existir e, desta forma, uma convergência linear na busca do mínimo. Já para as situações em que a função é mais suave pode usar-se uma técnica de busca do mínimo mais rápida que se baseia numa interpolação parabólica. Neste caso, para o triplete de pontos de abcissas  $(a, b, c)$  e ordenadas  $(f(a), f(b), f(c))$  determina-se a parábola que os contém e, a partir desta, o valor de  $x$  que é a abcissa do mínimo da parábola. Assim, para pontos não colineares tem-se que:

$$x = b - \frac{1}{2} \frac{(b-a)^2 [f(b) - f(c)] - (b-c)^2 [f(b) - f(a)]}{(b-a)[f(b) - f(c)] - (b-c)[f(b) - f(a)]}. \quad (6.65)$$

Depois de determinar o ponto  $x$ , que é o mínimo numa determinada direcção, o algoritmo testa uma nova direcção buscando um novo mínimo e, assim sucessivamente.

Para além dos analisados existem outros métodos globais que também são usados com frequência no corregistro de imagens, nomeadamente os métodos genéticos e os métodos de têmpera simulada (*simulated annealing*).

Os algoritmos genéticos são implementados como uma simulação computacional que emula a evolução biológica de maneira a resolver um determinado problema [153][154][155]. Desta forma, não é estranho encontrarmos características como hereditariedade, mutação, selecção e recombinação nos algoritmos genéticos. Para um determinado problema, é inicialmente fornecido, ao algoritmo genético, um conjunto de possíveis soluções (população) bem como a função objectivo que serve para avaliar cada solução particular (candidato). As soluções iniciais são geralmente obtidas aleatoriamente esperando-se que o algoritmo as melhore. Os candidatos diferem entre si por um conjunto de características abstractas mas com significado para o problema em causa. Os candidatos são pontuados e seleccionados com base nessa pontuação para se reproduzirem dando origem a uma nova população. Os candidatos da nova população, apesar da hereditariedade, serão diferentes da anterior por ter havido recombinação e, eventualmente, mutação na suas características. O critério de paragem do algoritmo pode ser pelo número de gerações produzidas ou pelo nível estabelecido para a função objectivo.

O método de têmpera simulada é inspirado, como o nome indica, na obtenção da têmpera de um metal por recozimento. Esta técnica metalúrgica envolve o aquecimento de um metal até ao seu ponto de fusão e o seu posterior arrefecimento de forma lenta. O calor provoca uma alteração das posições dos átomos, que se encontram num estado de energia mínimo, promovendo rearranjos aleatórios de energia superior. O lento arrefecimento facilita o

---

<sup>3</sup> Define-se algebricamente razão de ouro para um triplete de pontos  $(a, b, c)$  numa recta como sendo os que verificam a relação:  $\overline{ac}/\overline{ab} = \overline{ab}/\overline{bc}$ .

estabelecimento de configurações menos energéticas do que a inicial. O algoritmo de têmpera simulada foi proposto independentemente por Kirkpatrick *et al.* [156] e por Cerny [167] utilizando para o efeito o algoritmo de Metropolis [157].   semelhança do processo metalúrgico, o algoritmo de têmpera simulada, substitui a solução actual por outra que é escolhida com base numa distribuição de probabilidades que   função de um parâmetro de temperatura. Esta solução   então aceite ou rejeitada mediante a condição de Metropolis que tem em conta não são a melhoria dos valores da função objectivo mas também o nível de temperatura. O processo repete-se até se atingir um equilíbrio a que se segue uma diminuic o da temperatura e repetindo tudo de novo. A ideia fundamental do algoritmo é inicialmente (temperatura elevadas) aceitar quase todas os estados (soluções) propostos – inclusivamente, alguns que pioram o valor da função objectivo –, com o intuito de escapar a mínimo locais.   medida que a temperatura diminui o número de transições possíveis vai diminuindo até que, no limite quando a temperatura tende para zero, apenas se aceitam as transições que diminuem o valor da função objectivo. Chegado a este ponto a solução obtida corresponde ao mínimo da função objectivo.

### C. Reamostragem e interpolação

Uma vez que os métodos de correcc o são iterativos   necessário a cada iteração “mover” uma das imagens o que implica efectuar uma reamostragem. Ou seja, é fundamental determinar novos valores de intensidade dos pixels/voxels. Ora, este cáculo é feito recorrendo à interpolação que, segundo Th venaz *et al.* [158], é o método de recuperação de um modelo contínuo a partir de valores discretos dentro de um intervalo de abcissas conhecido. Por conseguinte, o valor,  $f(X)$ , num ponto qualquer  $X$  do espaço de dimensão  $q$  é dado por interpolação linear, tal que:

$$f(X) = \sum_{K \in \mathbb{Z}^q} f_K \varphi_{\text{int}}(X - K) \quad \forall X = [x_1, x_2, \dots, x_q]^T \in \mathbb{M}^q. \quad (6.66)$$

O valor assim determinado é pois uma combinação linear dos valores conhecidos,  $f_k$ , amostrados nas posições  $K = [k_1, k_2, \dots, k_q]$  e pesados pelos valores dado pela função  $\varphi_{\text{int}}(X - K)$ . A interpolação é, por isso, usualmente realizada por convolução com um *kernel* apropriado. A função *sinc*   um interpolador óptimo, no entanto, de difícil utilização prática visto ser espacialmente ilimitada. Consequentemente, são frequentemente preferidos outros interpoladores, nomeadamente: vizinho mais próximo (*nearest neighbor*), bilinear e bic bico e splines-B cúbicos, entre outros.

Ao longo do tempo foram propostos diversos métodos de interpolação que diferem entre si fundamentalmente, e na prática, na exactidão e na complexidade computacional que apresentam [159]. Para cada situação em concreto deve ser escolhido criteriosamente o método a usar, contudo a interpolação bilinear é um

dos métodos que apresenta melhor compromisso entre a exactidão e a complexidade [115].

#### 6.3.3.6 Modalidades

É usual distinguirem-se dois tipos de tarefas diferentes no que concerne a modalidade. O correjisto pode ser feito sobre a mesma modalidade e, nesse caso diz-se monomodal. Ou sobre modalidades distintas e diz-se, por isso, multimodal. Um exemplo típico de correjisto monomodal é o que é efectuado em imagens SPECT do miocárdio em que são realizados dois exames: um em repouso e outro em esforço. O diagnóstico neste caso beneficia da comparação (via correjisto) entre os dois exames. Já para o caso multimodal, é comum encontrarmos correjisto entre imagens cerebrais de PET e de ressonância magnética (MRI). Ou, para não falar das correcções de atenuação em PET que carecem de uma imagem de transmissão que pode ser obtida por fontes externas ou, modernamente, a partir de imagens de tomografia computadorizada (TAC) (cf. §6.2.2.2) que têm de ser correjistadas. São inúmeras as aplicações do correjisto multimodal sendo vulgar distinguir-se o correjisto entre modalidades anatómicas e modalidades funcionais, isto é: anatómico/anatómico, anatómico/funcional e funcional/funcional.

Para além destas duas categorias, Maintz *et al.* [112] propõe mais dois tipos diferentes: o correjisto modalidade-modelo e o correjisto paciente-modalidade. Um exemplo do primeiro tipo é o correjisto de um estudo cerebral para um modelo compartimental envolvendo grandes estruturas. E, no segundo, caso o alinhamento efectuado na radioterapia pode ser considerado um correjisto paciente-modalidade. Note-se que o planeamento é feito anteriormente e aí o correjisto tem apenas por base imagens adquiridas mas a tarefa de posicionamento do paciente à mesa de radioterapia é em si um tipo de correjisto.

#### 6.3.3.7 Sujeito

O correjisto serve vários fins distintos que neste capítulo podem ser divididos entre: i) o correjisto feito sobre imagens do mesmo indivíduo efectuadas em tempos diferentes e modalidades diferentes; ou, ii) sobre indivíduos diferentes (mesma *modalidade*); ou, ainda, iii) entre a imagem de um indivíduo e um atlas. A denominação reduzida destes três casos é: i) intra-sujeito; ii) inter-sujeito e iii) atlas. É usualmente entendido como *atlas* uma imagem que é construída a partir de uma base de dados de imagens de diferentes sujeitos. Uma imagem assim construída é o padrão de uma determinada população.

#### 6.3.3.8 Objecto de correjisto.

Os objectos que demandam a aplicação do correjisto são os mais variados, de entre os quais se destacam: o cérebro, o olho, o coração, a mama, o rim, o fígado, etc. Esta lista está longe de ser exaustiva e, ainda que o fosse, não se crê que

estivesse fechada uma vez que se assiste à aplicação do correjisto a cada vez mais objectos.

### 6.3.3.9 Métodos não rígidos

Existem situações para as quais as transformações rígidas são suficientes para efectuar o correjisto, é o caso, nomeadamente, de imagens cerebrais anatómicas intra-sujeito. Os movimentos estão, nestas circunstâncias, constrictos pelas características rígidas do crânio, pelo que não se justifica a adopção de soluções mais complexas. Porém, para outras aplicações são requeridas transformações não-rígidas que consigam mapear os pontos entre as duas imagens em causa. É o caso, por exemplo, do correjisto inter-sujeito em que as naturais variações anatómicas são ajustadas por intermédio da transformação. Muitas abordagens diferentes têm vindo a ser ensaiadas. O mapa de deformação obtido por splines de placas finas (*thin-plates splines*) é habitualmente utilizado quando o correjisto é baseado em marcas fiduciais. Já para correjisto baseado nos valores de intensidade a transformação pode ser descrita por uma combinação linear de polinómios ou por funções base. Um outro tipo de abordagem que tem sido empregue alicerça as suas fundações em modelos físicos como a deformação elástica ou o escoamento de fluidos.

#### A. Splines de placas finas

O termo splines de placas finas alude a uma analogia física com uma lâmina comprida feita de metal ou madeira, geralmente usada para moldar o casco dos barcos. Estas lâminas eram dobradas por colocação de pesos em determinados pontos. De forma equivalente pode pensar-se numa maneira de traduzir uma transformação espacial não-rígida para fazer o mapeamento entre duas imagens. Por conseguinte, quando se considera a deformação da placa é como se houvesse deslocamento nas coordenadas  $x$  e  $y$  medidas sobre o plano inicial. Tendo em consideração as marcas fiduciais correspondentes nas duas imagens o problema resume-se a determinar a transformação que melhor alinha esses pontos que, neste contexto, se costumam denominar por pontos de controlo.

Dado um conjunto de pontos de controlo,  $\{p_1, p_2, \dots, p_n\}$ , diz-se que uma função de base radial<sup>4</sup>,  $\phi(r)$ , define um mapa espacial que faz corresponder a cada posição  $x$  uma nova posição  $f(x)$  e é dada por:

---

<sup>4</sup> Uma função de base radial é uma função real cujo valor depende apenas da distância a um determinado ponto,  $a$ , tal que:  $\phi(x, a) = \phi(\|x - a\|)$ , ou simplesmente  $\phi(r, a) = \phi(r)$  em que  $r$  é a distância, logo  $r = \|x - a\|$ .

$$f(x) = \sum_{i=1}^n c_i \phi(\|x - p_i\|), \quad (6.67)$$

em que  $c_i$  são coeficientes do mapa. Uma das possíveis escolhas para função de base radial é a spline de placas finas, introduzida de forma independente por Duchon [160] e por Meinguet [161], e definida por:

$$\phi(r) = r^2 \log(r) \quad \beta \in N. \quad (6.68)$$

Outras funções que têm sido usadas são a Gaussiana e a multiquadrática. A escolha da função base tem implicações no espaço das possíveis deformações, isto é, na capacidade de produzir grandes deformações numa determinada região minimizando os efeitos em outras áreas da imagem.

Os splines de placas finas são especialmente utilizados na interpolação de superfícies tendo sido propostos como uma abordagem ao correção de imagem por Goshtasby [162]. Tendo em conta um conjunto de pontos de controlo nas duas imagens,  $\{(x_1, y_1), (X_1, Y_1)\}, \{(x_2, y_2), (X_2, Y_2)\}, \dots, \{(x_n, y_n), (X_n, Y_n)\}$ , cuja correspondência é conhecida o problema de correção das duas imagens pode resumir-se a determinar duas superfícies suaves: uma que contém os pontos  $\{(x_1, y_1, X_1), (x_2, y_2, X_2), \dots, (x_n, y_n, X_n)\}$  e outra contém os pontos  $\{(x_1, y_1, Y_1), (x_2, y_2, Y_2), \dots, (x_n, y_n, Y_n)\}$ . É como se para cada ponto  $(x_i, y_i)$  de uma das imagens se associasse uma carga que provoca uma deflexão da superfície de valor igual  $X_i$  para o primeiro caso e, de valor igual a  $Y_i$  no segundo caso. Portanto, dado um ponto qualquer,  $(x, y)$ , da imagem as superfícies determinadas por splines de placas finas podem ser usadas para calcular o correspondente ponto na outra imagem. A interpretação física intuitiva juntamente com a simplicidade algébrica associada é uma das grandes vantagens deste método que continua a atrair investigadores [163].

### B. Correção elástica

O correção elástica [164] assenta na ideia de que o campo de deformação pode ser modelado como um processo físico de deformação de um material elástico o qual é descrito pela equação de Navier-Stokes:

$$\mu \vec{\nabla}^2 \vec{u} + (\lambda + \mu) \vec{\nabla} (\vec{\nabla} \cdot \vec{u}) + \vec{F} = \vec{0}, \quad (6.69)$$

em que  $\vec{u} \equiv \vec{u}(x, y, z)$  representa o campo de deslocamentos e  $\vec{F} \equiv \vec{F}(x, y, z)$  é a força externa que actua em cada ponto do corpo elástico. Os parâmetros  $\mu$  e  $\lambda$  são as constantes de elasticidade de Lamé que são características do corpo elástico.

A equação diferencial 6.69 é resolvida em ordem ao campo de deslocamento,  $\vec{u}$ , que é determinado a partir da força externa  $\vec{F}$  para a qual tem sido propostas

diferentes formas de cálculo. O gradiente de uma medida de similitude aplicada aos valores de intensidade das imagens é um dos meios mais comuns de cálculo da força externa.

Geralmente recorre-se a diferenças finitas e a um esquema de sobre relaxação sucessiva [152] para a resolução da equação que resulta num campo discreto de deslocamento definido em cada voxel. Outro esquema, é a determinação do campo de deslocamento apenas para alguns voxels que correspondem a nodos de um modelo físico para os quais a força externa é conhecida. Os deslocamentos para os restantes voxels são posteriormente obtidos por interpolação.

### C. Corregisto fluido

Uma das desvantagens do corregisto elástico prende-se com o facto de que deformações intensas localizadas não são possíveis devido ao equilíbrio das forças internas (elásticas) e externas. Este aspecto é ultrapassado no corregisto fluido que permite modelar grandes deformações locais. O modelo que traduz o escoamento de um fluido e que é usado no corregisto é uma vez mais descrito pelas equações de Navier-Stokes:

$$\mu \bar{\nabla}^2 \bar{\mathbf{v}} + (\lambda + \mu) \bar{\nabla} (\bar{\nabla} \cdot \bar{\mathbf{v}}) + \bar{\mathbf{F}} = \bar{\mathbf{0}}, \quad (6.70)$$

que é em tudo semelhante à Eq. 6.69 à excepção que agora é o campo de velocidades que é envolvido. Existe, contudo, uma relação entre a velocidade e o deslocamento dada por:

$$\bar{\mathbf{v}} = \frac{\partial \bar{\mathbf{u}}}{\partial t} + \bar{\mathbf{v}} \cdot \bar{\nabla} \bar{\mathbf{u}}. \quad (6.71)$$

A Eq. 6.70 pode ser também resolvida recorrendo a um esquema de sobre relaxação sucessiva [165] o que, infelizmente, redundará num algoritmo bastante lento requerendo, por isso, muito tempo de computação. Uma das formas propostas para acelerar o algoritmo é por intermédio do uso de um filtro de convolução [166].

## 6.4 Métodos avançados em Oncologia Nuclear

A medicina nuclear fornece informação funcional acerca da biodistribuição dos radiofármacos usados. Por outro lado, os avanços obtidos nos últimos anos na compreensão dos mecanismos moleculares que estão na base da doença, permitem o diagnóstico cada vez mais cedo, por vezes vários meses antes do aparecimento das alterações morfológicas tradutoras de doença.

Estas novas abordagens são especialmente importantes em oncologia. A medicina nuclear permite mapear e quantificar a actividade local, que se relaciona com as vias metabólicas envolvidas na transformação maligna ou na proliferação tumoral.

Nesta secção faz-se uma abordagem longitudinal da evolução da transformação maligna e mostra-se como é possível avaliar cada etapa com recurso à medicina nuclear obtendo informações não só da situação metabólica do tecido tumoral em estudo, mas também da resposta terapêutica.

#### 6.4.1 Introdução

Durante os últimos anos, os avanços obtidos na compreensão dos mecanismos moleculares que estão na base da doença, conduziram a grandes alterações nas metodologias de diagnóstico e nas abordagens terapêuticas. Com base nas alterações bioquímicas e moleculares das células, é possível diagnosticar, cada vez mais cedo, mesmo vários meses antes do surgimento das alterações morfológicas. Estas novas atitudes aplicam-se não só aos novos tratamentos mas também às metodologias imagiológicas, nomeadamente, as que fornecem informação funcional.

As técnicas de imagem molecular têm como objectivo quantificar as alterações moleculares associadas à doença, tais como a diferenciação celular, as alterações associadas às várias vias metabólicas intracelulares e até às vias de morte celular, funcionando como uma alternativa à imagem que fornece informação acerca das alterações morfológicas consequentes das alterações funcionais.

Estas novas perspectivas são especialmente importantes na situação oncológica. A medicina nuclear é capaz de mapear e quantificar a actividade local, relacionada com características específicas, próprias de algumas vias metabólicas envolvidas na transformação maligna ou na proliferação tumoral. Algumas destas vias são responsáveis pela própria transformação maligna, como é o caso da síntese proteica e da apoptose, ou pela proliferação maligna, como ocorre com a angiogénese ou com a hipóxia tumoral [168].

Para a avaliação de qualquer destas vias, a medicina nuclear usa radiotraçadores, que são moléculas que nos permitem obter imagens funcionais ou moleculares. Neste contexto, uma outra questão importante é a escolha correcta do radiofármaco que, naturalmente, deve ter em conta as vias bioquímicas a estudar, a fim de se obter um bom e eficaz traçador. Como princípio geral, o procedimento de marcação não deve introduzir alterações estruturais na molécula escolhida. Contudo, por vezes, pequenas alterações são aceitáveis, desde que a molécula mantenha o comportamento biológico, e deste modo, a finalidade.

Este objectivo é facilmente atingido se o procedimento de marcação for feito através de uma ligação covalente, ou seja, usando reacções de substituição ou de adição para colocar um isótopo na molécula em causa. Exemplos deste tipo de situação ocorrem quando se usam o flúor-18 ( $^{18}\text{F}$ ), o iodo-123 ( $^{123}\text{I}$ ), o iodo-131 ( $^{131}\text{I}$ ), o bromo-75 ( $^{75}\text{Br}$ ), o bromo-77 ( $^{77}\text{Br}$ ) ou o carbono-11 ( $^{11}\text{C}$ ). Este tipo de marcação é normalmente bastante demorado e está associado tanto a um rendimento baixo como a um custo elevado [169].

Porém, esta não é a modalidade de marcação mais frequente, pois normalmente é necessário um agente quelante para ligar os isótopos metálicos.

Este requisito torna os procedimentos químicos muito mais complexos e, adicionalmente, o quelante pode alterar as propriedades químicas da molécula. É exemplo deste tipo de situação a marcação com o tecnécio-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ), com o rénio-188 ( $^{188}\text{Re}$ ) ou com o gálio-68 ( $^{68}\text{Ga}$ ), todos obtidos a partir de geradores. Em contrapartida, apesar de envolver a adição de um quelante, este tipo de marcação está associado a um rendimento elevado e a um custo baixo [169].

O radioisótopo mais frequentemente usado para marcar os radiofármacos é o  $^{99m}\text{Tc}$ . Esta preferência deve-se à favorável energia emitida (140 keV) pelo isótopo, química fácil e baixo custo. Têm sido propostos diversos quelantes para a marcação com  $^{99m}\text{Tc}$ , tais como o  $\text{N}_4$ , o  $\text{N}_3\text{S}$ , o  $\text{N}_2\text{S}_2$ , o  $\text{NS}_3$ , o  $\text{S}_4$ , o ácido dietilenotriamino pentacético (DTPA), o  $\text{O}_2\text{S}_2$  ou a hidrazina nicotinamida (HYNIC). Destes quelantes, os que contêm átomos de azoto e enxofre são estáveis para ligandos do tipo  $^{99m}\text{Tc}$ -bis-aminoetanol tetradentato, também chamados de compostos do diaminoditiol, os quais formam complexos de  $\text{Tc(V)O}$ - muito estáveis, capazes de se ligar a dois tiosulfatos e a dois átomos de azoto do grupo amina [170].

O DTPA forma complexos com  $^{99m}\text{Tc}$  menos estáveis, enquanto que, quando se usa o HYNIC, são necessários dois intermediários químicos, a tifenilfosfina e a tricina a fim se poder realizar a marcação com o  $^{99m}\text{Tc}$ . A L,L-etilenedicisteína (EC) que usa como quelante o  $\text{N}_2\text{S}_2$ , pode ser marcada com o  $^{68}\text{Ga}$  ou com o  $^{99m}\text{Tc}$ , com elevada eficiência de marcação, elevada pureza radioquímica e grande estabilidade, permanecendo a preparação estável por várias horas [170].

Uma característica importante dos traçadores marcados com o  $^{99m}\text{Tc}$  é a possibilidade de serem capazes de identificar um eventual alvo terapêutico, para ser alvo de outro radionúclido, como por exemplo o rénio-188 ( $^{188}\text{Re}$ ). O  $^{188}\text{Re}$ , de modo semelhante ao  $^{99m}\text{Tc}$ , é um radionúclido produzido por gerador, tem um período de semi-desintegração físico curto (16,9 horas), tem uma dosimetria favorável e apresenta, igualmente, boas características para a obtenção de imagem, já que a sua emissão gama tem uma energia de 155 keV. Associadamente, tem um elevado potencial para ser usado como agente terapêutico, uma vez que também apresenta emissão de radiação beta com energia de 2,1 MeV.

Um gerador é um dispositivo que contém um conjunto nuclideo pai - nuclideo filho no qual um isótopo pai de período de semi-desintegração físico relativamente longo decai para um isótopo filho de período de semi-desintegração físico curto, capaz de ser usado para obtenção de imagem e/ou para terapêutica metabólica. Com os geradores, o isótopo pai, pode ser produzido em ciclotrão e enviado para o local de aplicação clínica, onde o isótopo filho é obtido por eluição com uma solução salina isotônica.

Há também alguns emissores de positrões que são igualmente disponibilizados por gerador. É o caso do gerador de gálio-68 ( $^{68}\text{Ga}$ ) que tem um período de semi-desintegração físico de 1,13 horas, cujo nuclideo pai é o germânio-68 que, possui um período de semi-desintegração de 275 dias. Este longo período de semi-desintegração do nuclideo pai, torna este gerador numa boa alternativa aos isótopos que são mais frequentemente usados em PET, como é o caso do  $^{18}\text{F}$  e do iodo-124 ( $^{124}\text{I}$ ).

#### 6.4.2 Proliferação tumoral

A proliferação celular descontrolada é uma das características da transformação maligna de um tecido a que está associada elevada actividade mitótica e metabólica, directamente correlacionada com o grau de anaplasia celular da lesão e com a agressividade do tumor. O desenvolvimento de um agente para imagem, capaz de visualizar esta actividade proliferativa, teria elevada especificidade para a detecção de tumores malignos e poderia ser usado para discriminar tumores mais invasivos dos tumores benignos ou de baixa invasibilidade. Simultaneamente, este traçador deveria ser capaz de detectar a transformação de um tumor pouco invasivo em um de grande invasibilidade, assim como, deveria poder ser usado para planear a melhor abordagem para a biópsia, a ressecção cirúrgica e até para a terapêutica por radiação.

#### 6.4.3 Metabolismo tumoral

Várias são as vias metabólicas envolvidas na transformação maligna que podem ser usadas para, através da medicina nuclear, obter informação funcional acerca da situação da doença ou da monitorização da terapêutica.

#### 6.4.4 Metabolismo da glicose

Quando ocorre transformação maligna, surgem alterações a diferentes níveis da célula, relacionadas com o transporte e metabolismo da glicose. Assim, verifica-se aumento da actividade dos transportadores da glicose, particularmente do GLUT-1, aumento da síntese de novas classes de transportadores, aumento da captação da glicose através da membrana, aumento do metabolismo da glicose e aumento das enzimas glicolíticas como a hexocinase, a fosfofructocinase e a piruvato desidrogenase [171].

Estas alterações estão na base da utilização da fluorodesoxiglicose (FDG), que sendo um análogo da glicose, as suas primeiras etapas metabólicas na via glicolítica são semelhantes. Uma vez dentro da célula, após fosforilação pela hexocinase, a FDG origina fluorodesoxiglicose-6-fosfato (FDG-6-fosfato). Contudo, a semelhança com a via glicolítica termina aqui, já que a glicose-6-fosfato isomerase, que actua no passo seguinte, não reconhece a FDG-6-fosfato como substrato e não a metaboliza. Simultaneamente, como este metabolito tem um transporte transmembranar muito lento, acumula-se no meio intracelular tumoral, contrariamente ao que acontece nas células normais. Esta acumulação reflecte o consumo de energia nos tecidos, constituindo um índice da actividade celular. De facto, diversos estudos têm demonstrado que, numa grande variedade de tumores, a captação de FDG está relacionada com o grau de invasibilidade tumoral assim como com o estado de proliferação e com o grau de invasão. De um modo geral,

a captação de FDG é menor nos tumores de baixa invasibilidade e com baixa proliferação do que nos tumores pouco diferenciados com grande taxa de proliferação [172][173].

Se a FDG for marcada com o  $^{18}\text{F}$  ( $^{18}\text{F}$ -FDG), o aumento da sua captação correlaciona-se com a invasibilidade e com a agressividade biológica do tumor, parecendo também estar fortemente relacionada com o número de células viáveis presentes na massa tumoral.

O mecanismo bioquímico envolvido na utilização deste traçador, permite diferenciar lesões tumorais de necrose pós-radioterapia, uma vez que as regiões necróticas possuem baixo metabolismo. Por outro lado, as alterações na captação de FDG durante o tratamento, podem ser um indicador da resposta terapêutica [173].

Porém, como o aumento da glicólise está associado a aumento da actividade metabólica, da velocidade de crescimento celular e da malignidade do tumor, o aumento da captação de FDG não é específico da existência de um tumor.

#### 6.4.5 Metabolismo dos nucleósidos

A fase de S do ciclo celular, fase da síntese do ácido desoxirribonucleico (ADN), é fundamental para o crescimento da célula. Nesta fase, ocorre incorporação no ADN dos nucleósidos que têm como bases azotadas pirimidínicas, a timina e a citosina, e como bases azotadas púricas, a adenina e a guanina. Destas quatro bases azotadas, apenas a timina é incorporada no ADN, enquanto que as restantes três são também incorporadas no ácido ribonucleico (ARN).

As bases azotadas associadas a uma pentose constituem os nucleósidos. No caso de um tumor, quanto mais elevado for o seu crescimento mais rapidamente incorporará nucleósidos. Isto significa que, a acumulação dos nucleósidos no tecido tumoral e nos órgãos com taxas proliferativas elevadas, reflecte o grau relativo de síntese do ADN, o que constitui um índice da divisão celular.

Esta informação possui elevada importância visto que a taxa de crescimento do tumor é inversamente proporcional ao tempo de surgimento dos efeitos da radioterapia. Assim, a informação quantitativa da actividade proliferativa do tumor, pode ser obtida por métodos de imagem não invasivos, o que é fundamental para uma correcta monitorização da resposta à radioterapia [173].

Podemos também considerar os análogos das purinas os quais têm sido marcados usando quelantes, para a reacção de marcação. Exemplo deste tipo de procedimento é a marcação da guanina com  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ou com  $^{68}\text{Ga}$  usando o etilenedicisteína (EC) como quelante. Deste modo obtiveram-se dois traçadores, o  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -etilenedicisteína-guanina ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EC-Guan) e o  $^{68}\text{Ga}$ -etilenedicisteína-guanina ( $^{68}\text{Ga}$ -EC-Guan) que permitem avaliar a proliferação celular assim como diferenciá-la de inflamação [170][173][174].

#### 6.4.5.1 Timidina

A timidina, que como referimos anteriormente é um dos nucleósidos que são incorporados no ADN, pode ter duas origens diferentes, a corrente sanguínea ou a síntese intracelular. Como a taxa de síntese de ADN depende sobretudo do estado proliferativo do tecido, a incorporação de nucleósidos e respectivos nucleótidos no ADN reflecte a taxa da síntese celular.

Quando se pretende usar a timidina com o propósito de obter imagem médica, a molécula tem que ser marcada com um emissor apropriado de radiação. A opção mais usada é a marcação com  $^{11}\text{C}$ , a qual pode ser realizada em duas posições diferentes, ou seja, na posição 5-metil originando a  $^{11}\text{C}$ -metiltimidina ou na posição 2 do anel de onde resulta a  $^{11}\text{C}$ -timidina [170][173].

Após a injeção intravenosa, ambas as moléculas são rapidamente metabolizadas. Contudo, os seus metabolitos finais são diferentes. Para a  $^{11}\text{C}$ -metiltimidina os metabolitos finais são os ácidos  $\beta$ -ureidoisobutírico e  $\beta$ -aminoisobutírico enquanto que para a  $^{11}\text{C}$ -timidina é o  $\text{CO}_2$  marcado com carbono-11 ( $^{11}\text{CO}_2$ ). A estes diferentes metabolismos correspondem diferentes modelos cinéticos, que devem ser tidos em conta quando se pretende quantificar correctamente a captação tumoral [173].

Tanto a  $^{11}\text{C}$ -timidina como a  $^{11}\text{C}$ -metiltimidina são captadas por uma grande variedade de tumores humanos, como o linfoma, os tumores cerebrais, os sarcomas, os tumores do pulmão, do rim e da cabeça e pescoço.

#### 6.4.5.2 Derivados da timidina

A rápida metabolização e a lenta cinética da incorporação no ADN da  $^{11}\text{C}$ -timidina, assim como a necessidade de ter um ciclotrão próximo do local de utilização, dado o curto período de semi-desintegração do  $^{11}\text{C}$ , faz com que seja pouco utilizada em aplicações clínicas. Estas limitações levaram ao desenvolvimento de diversos análogos capazes de serem marcados com emissores de período de semi-desintegração mais longo e mais resistentes à degradação metabólica. Estas características conseguem-se com a marcação com o  $^{18}\text{F}$ , o qual, por sua vez, induz alterações no comportamento da molécula *in vivo*. As alterações induzidas tornam a molécula mais resistente à degradação mantendo, no entanto, a aptidão de visualizar *in vivo* a capacidade proliferativa do tumor.

Dos vários análogos desenvolvidos, o mais interessante sob o ponto de vista da imagem funcional é a 3'-desoxi-3- $^{18}\text{F}$ -Fluorotimidina ( $^{18}\text{F}$ -FLT). Este radiofármaco mostra, tanto em modelos animais como em doentes, que tem melhor comportamento comparativamente com o FDG, sendo também mais útil do que este para realizar o controlo da terapêutica. Este melhor comportamento deve-se a várias circunstâncias. Como factores mais importantes devemos referir que a captação de FLT, como consequência de uma resposta inflamatória, é menor do que a captação de FDG, para além de que os fármacos citostáticos têm um maior impacto na divisão celular do que no metabolismo da glicose. Para além disto, a captação de FLT nas regiões cerebrais normais é muito baixa quando

comparada com a dos tumores cerebrais, por causa da reduzida divisão das células neuronais [170][173][175].

Estas características, fazem com que a  $^{18}\text{F}$ -FLT seja um radiofármaco com especial interesse no reestadiamento após tratamento e nos tumores cerebrais.

#### 6.4.5.3 Outros nucleósidos e análogos

Para além do FLT foram propostos outros derivados dos nucleósidos igualmente com o intuito de superar quer a rápida degradação da timidina quer o curto período de semi-desintegração do  $^{14}\text{C}$ . Um dos derivados seleccionados foi a desoxiuridina. Esta molécula foi marcada com diversos radioisótopos, como o iodo-131 ( $^{131}\text{I}$ ), o iodo-124 ( $^{124}\text{I}$ ), o bromo-76 ( $^{76}\text{Br}$ ) ou o bromo-77 ( $^{77}\text{Br}$ ). O  $^{131}\text{I}$  e o  $^{77}\text{Br}$  são isótopos que podem ser usados em medicina nuclear por emissão de fóton único enquanto que o  $^{76}\text{Br}$  e o  $^{124}\text{I}$  se utilizam em tomografia por emissão de positrões [169].

As quatro diferentes possibilidades de marcar a desoxiuridina levaram ao aparecimento de outros tantos complexos, o  $^{76}\text{Br}$ -desoxiuridina, o  $^{77}\text{Br}$ -desoxiuridina, o  $^{131}\text{I}$ -desoxiuridina e o  $^{124}\text{I}$ -desoxiuridina, todos passíveis de serem captados pelo tecido tumoral. Porém, a bromodesoxiuridina (BrdU) tem uma maior captação tumoral, devido à sua menor dimensão e hidrofiliçidade, do que a timidina. Contudo, a desalogenação *in vivo* leva a um aumento da actividade de fundo, com a conseqüente baixa da relação sinal-ruído. Estudos posteriores mostraram que uma parte significativa do sinal do tecido resulta da existência de Br livre ( $^{76}\text{Br}$  ou  $^{77}\text{Br}$ ), ou seja, o traçador disponível não é todo incorporado no ADN. De facto, a taxa da incorporação no ADN é relativamente baixa quanto comparada com a actividade total do tecido, não havendo melhorias significativas na relação sinal-ruído quando se força a diurese. Dadas as características descritas, o BrdU é um análogo da timidina que, quando frio é usado em imunohistoquímica para determinar o índice de marcação ou fracção das células em mitose e quando marcado com  $^{76}\text{Br}$  ou  $^{77}\text{Br}$  pode ser usado como traçador em tomografia de positrões ou em medicina nuclear por emissão de fóton único, respectivamente [173].

Outro análogo da timidina desenvolvido para ser marcado com o  $^{76}\text{Br}$  foi o 1-(2'-desoxi-2'-fluoro- $\beta$ -D-arabinofuranosil)-5-[ $^{76}\text{Br}$ ]bromouracilo ( $^{76}\text{Br}$ -BFU) que é estável à degradação e foi demonstrado em experiências animais que tem uma muito maior incorporação no ADN, o que se traduz numa maior captação em tecidos proliferativos do que nos não proliferativos.

Outros análogos de nucleósidos actualmente em estudo incluem o  $^{18}\text{F}$ -1'-fluoro-5-(C-metil)-1- $\beta$ -D-arabinofuranosiluracil (FMAU), o  $^{124}\text{I}$ -iododeoxyuridine, ou o  $^{124}\text{I}$ -5-iodo-1-(2-fluoro-2-deoxy- $\beta$ -D-arabinofuranosil)-uracilo (FIAU) [170][173].

#### 6.4.6 Metabolismo dos aminoácidos

Após os nucleósidos, se quisermos estudar a proliferação tumoral, os aminoácidos são a etapa seguinte, uma vez que também eles podem ser usados como marcadores da síntese proteica. Os tumores necessitam de aminoácidos para a síntese de proteína e de combustível metabólico para produzir produtos de secreção. Estas necessidades reflectem, porém, variações significativas tanto para os diferentes aminoácidos como para os diferentes tipos de tumores.

Quando se usam aminoácidos marcados, a maior parte é incorporada pela célula, enquanto que somente uma pequena quantidade é usada para a síntese proteica. Mas, se os aminoácidos forem usados como traçadores para a obtenção de imagem, todas as partes são importantes, estando a sua concentração total relacionada com actividade metabólica das células tumorais viáveis.

Na utilização dos aminoácidos como traçadores para a obtenção de imagem tumoral, é de ter em conta que a sua captação pelas células envolvidas nos processos inflamatórios é muito pequena. Este facto é de elevada importância visto que os doentes oncológicos frequentemente apresentam processos inflamatórios associados, quer à radioterapia quer à quimioterapia. Perante isto, a avaliação imagiológica obtida com aminoácidos, de um doente portador de neoplasia, poderá dar informação funcional com o objectivo de um melhor estadiamento que está associado a menor quantidade de falsos positivos [172].

Vários têm sido os aminoácidos marcados, quer com emissores de fotão único quer com emissores de positrões, com a finalidade de serem usados como traçadores para visualização tumoral in vivo. Como exemplos, podemos referir a metilmetionina marcada com o  $^{11}\text{C}$  ( $^{11}\text{C}$ -MET), a tirosina marcada com o  $^{11}\text{C}$  ( $^{11}\text{C}$ -TIR) ou um derivado da fenilalanina, a fluorofenilalanina, marcada com o  $^{18}\text{F}$  ( $^{18}\text{F}$ -Phe). Porém, os aminoácidos que possuem maior potencial para a obtenção de imagem funcional em oncologia nuclear são o aminoácido artificial L-3-iodo- $\alpha$ -metiltirosine (IMT) ou alguns derivados fluorados como o O-(2-fluoroetil)-L-tirosine (FET) e o  $\alpha$ -fluorometiltirosina (FMT). O IMT pode ser marcado como o iodo-123 ( $^{123}\text{I}$ -IMT) enquanto que o FET e o FMT podem ser marcados com o flúor-18, originando os complexos  $^{18}\text{F}$ -FET e  $^{18}\text{F}$ -FMT, respectivamente [170][172][173].

Em relação à tirosina, há ainda o adicional de ser um aminoácido precursor da melanina, pelo que os seus derivados podem ter uma enorme importância em situações de doentes portadores de melanomas malignos.

#### 6.4.7 Enzimas

Há enzimas que, pelo facto de estarem envolvidas em etapas muito específicas de uma determinada via metabólica, podem ser especialmente importantes, constituindo bons alvos para avaliação. Esta avaliação pode ser relativa à escolha

dos doentes a serem incluídos numa determinada terapêutica ou à informação acerca da resposta terapêutica.

#### 6.4.7.1 Timidina fosforilase

A timidina fosforilase é uma enzima que catalisa a hidrólise da timidina em timina e deosixirribose-1-fosfato.

A sobreexpressão de timidina fosforilase pelas células de tumores colorrectais, cabeça e pescoço, bexiga e colo do útero, está associada a maior actividade angiogénica tumoral assim como a diminuição da sobrevida dos doentes.

Dados provenientes de experimentação animal, mostram que a 5-cloro-6-(2-iminopirrolidina-1-il)metil-2,4(1H,3H)-pirimidinadiona, um inibidor específico da timidina fosforilase, é capaz de reduzir as dimensões tumorais [170].

Associadamente, como a timidina fosforilase também catalisa a reacção reversa, ou seja, a conversão de timina em timidina, pode igualmente servir como um meio de reter no interior da célula, análogos terapêuticos da timidina, tais como a capecitabina, a qual é convertida em fluoracilo.

Análogos radiomarcados com a astatina-211 ( $^{211}\text{At}$ ), o iodo-125 ( $^{125}\text{I}$ ) ou o iodo-131 ( $^{131}\text{I}$ ), podem também ser usados como agentes terapêuticos, para destruir as células tumorais, ou como traçadores, para identificar tumores com elevados níveis de timidina fosforilase capazes de serem objecto de terapêutica e/ou monitorizar a resposta terapêutica e a angiogénese tumoral.

#### 6.4.7.2 Tirosina cinase

Os inibidores da actividade da tirosina cinase, como o gefitinibe (Iressa®) ou o erlotinibe (Tarceva®) mostraram serem capazes de evitar o crescimento do tumor. A eficácia desta terapêutica pode ser avaliada através da utilização de um derivado da tirosina marcado com  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , usando o ciclam (1,4,8,11-Tetraazaciclotetradecano) como quelante.

Estudos realizados *in vitro* mostraram haver uma boa correlação entre a captação celular da  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ciclam-tirosina e a expressão da proteína, quantificada por *western blot*. Assim, os tumores com elevada expressão de tirosina cinase mostram igualmente uma boa correlação com os dados provenientes das culturas celulares [170].

Os estudos realizados com  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ciclam-tirosina indicam que este traçador pode ser útil na selecção dos doentes para serem submetidos à terapia com os inibidores da tirosina cinase.

#### 6.4.8 Hipóxia tumoral

A hipóxia tecidual, situação caracterizada por uma diminuição da pressão parcial de oxigénio nos tecidos, está na base da patogenia de diversas doenças e tem sido considerada como factor essencial para o crescimento de tumores

malignos. Em situações oncológicas, a hipóxia tumoral é um dos factores mais importantes implicados na resistência à radio e à quimioterapia, tendo por resultado uma elevada taxa de recorrência tumoral. Por outro lado, sabe-se que a hipóxia também induz a angiogénese, a qual contribui para a invasão e metastização do cancro, o que está também relacionado com mau prognóstico.

A resistência tumoral relacionada com a hipóxia pode ser ultrapassada através do uso de radiosensibilizadores das células hipóxicas ou de oxigénio hiperbárico, uma vez que baixos níveis de hemoglobina e baixa pressão parcial de oxigénio ( $pO_2$ ) tumoral estão associados com elevada resistência ao tratamento.

A possibilidade de se conseguir aceder a informação sobre o estado hipóxico do tumor, com o objectivo de prever o resultado à radioterapia ou o eventual uso de radiosensibilizadores, é actualmente possível, tanto através de análise bioquímica, como de modo não invasivo através de imagem funcional [173].

De facto, existe uma proteína nuclear chamada factor indutor da hipóxia (HIF, do inglês *hypoxia-inducible factor*) que informa sobre o estado hipóxico intracelular. Esta proteína é composta por duas subunidades, a subunidade alfa e a subunidade beta. A primeira é a responsável por uma resposta hipóxica específica, enquanto que a segunda não tem essa especificidade. Em condições de normóxia, dependendo da proteína de supressão tumoral de von Hippel-Lindau (pVHL), as subunidades são rapidamente degradadas através da via da ubiquitina-proteossoma. Na condição de hipóxia, as subunidades estão estabilizadas e translocadas no núcleo, onde a subunidade beta se pode dimerizar com a molécula de ADN.

Em termos de detecção, as subunidades alfa do HIF não estão presentes na maioria de tecidos humanos normais mas, contrariamente, estão expressas nas células de muitos tumores malignos, particularmente quando se encontram localizadas junto às áreas de necrose. Este padrão é visto nos tumores da próstata, da mama, do pulmão, do tracto gastrointestinal, do cérebro, do ovário, do melanoma e do mesotelioma. No carcinoma de células claras do rim e no hemangioblastoma aparece muitas vezes expresso em toda a massa tumoral. Em tumores do cérebro, como a necrose e a hipóxia são marcas histológicas de grande invasibilidade, a intensidade da expressão da subunidade alfa do HIF correlaciona-se com o tipo de tumor.

A medicina nuclear, é importante, já que é possível marcar radioactivamente moléculas envolvidas ou nas vias metabólicas intracelulares de hipóxia ou na sua repercussão sobre outras vias. Esta marcação permitirá obter uma imagem capaz de dar informação qualitativa e quantitativa sobre a presença ou não de hipóxia tumoral.

Sabe-se que os tecidos hipóxicos podem captar moléculas biorredutivas, como o misonidazol, as quais contêm um grupo imidazol. Estas moléculas têm a capacidade de aceitar um electrão, com a conseqüente produção de um radical aniónico livre que, após redução, é incorporado nos constituintes da célula se esta se encontrar em condição hipóxica. Deste modo, a quantidade de moléculas biorredutivas captadas pelas células hipóxicas, pode ser considerada como um sensor directo da pressão parcial de oxigénio nos tecidos.

As primeiras moléculas desenvolvidas, com o objectivo de serem usadas como traçadores para a imagem foram o fluoromisonidazol (FMISO) e o fluoroeritronitroimidazol (FETNIM), ambos com um átomo do flúor. A presença deste átomo de flúor nas moléculas, faz com que elas possam ser marcadas com  $^{18}\text{F}$ , constituindo-se os complexos  $^{18}\text{F}$ -FMISO e  $^{18}\text{F}$ -FETNIM, respectivamente [168][174][176].

Por outro lado, e com o mesmo objectivo, desenvolveram-se outras moléculas que não contêm o grupo imidazol. Exemplos são o iodoazomicina arabinosido (IAZA) ou o iodovinilmisonidazole (IVM). Estas moléculas têm um átomo de iodo, o que lhes permite serem marcadas com vários isótopos do iodo, nomeadamente o  $^{123}\text{I}$  ou o  $^{124}\text{I}$ . Esta marcação confere-lhes capacidade de serem usadas em medicina nuclear por emissão de fotão único (no caso da marcação com  $^{123}\text{I}$ ), ou em tomografia por emissão de positrões, se for usado o  $^{124}\text{I}$ .

Há ainda outro tipo de compostos, não derivados do nitroimidazol, que podem ser usados com o mesmo objectivo. Dentro destes compostos, os que deram melhores resultados foram o 4,9 diaza-3,3,10,10-tetrametildodecan-2,11-diona dioxima, conhecido como HL-91, capaz de ser marcado pelo  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  e o Cu(II)-diacetil-bis(N-4-metiliosemicarbazona) (ATSM) capaz de ser marcado com diversos isótopos do cobre [176].

Mais recentemente, dois compostos foram desenvolvidos, o  $^{18}\text{F}$ -fluoro-RP-170 para ser usado em tomografia por emissão de positrões, e o SR 4554 (n(2-hidroxi-3,3,3-trifluoropropil)-2-(2-nitro-1-imidazolil)acetamida), para ser usado em imagiologia por ressonância magnética nuclear. Este composto parece também ter potencial para ser marcado com emissores de positrões e, assim, poder ser usado como traçador em PET [168].

#### 6.4.9 Angiogénese tumoral

A angiogénese é o processo que envolve a proliferação de células endoteliais e de músculo liso de modo a formar novos vasos sanguíneos. Esta proliferação de neovasos, é um factor importantíssimo no processo metastático, e tem impacto a dois níveis. Primeiro, os novos vasos fornecem ao tumor uma importante via de saída através da qual células tumorais do tumor primário saem e se espalham por outras partes do corpo, com a conseqüente possibilidade de localizações secundárias à distância. Em segundo lugar, os novos vasos fornecem oxigénio ao tecido tumoral, permitindo assim que o tumor primário se desenvolva mais.

O crescimento destes neovasos é mediado e controlado por vários factores de crescimento angiogénico, particularmente o factor de crescimento endotelial vascular (VEGF, do inglês *vascular endothelial growth factor*), alguns receptores celulares como os receptores dos estrogénios e algumas moléculas da adesão como a integrina  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ .

Este integrina encontra-se expressa nas células endoteliais vasculares somente durante o processo de angiogénese e de remodelação vascular, particularmente nas vias metabólicas estimuladas pelo VEGF, não se encontrando expressa nem nos

vasos maduros nem no epitélio não neoplásico. Associadamente, a integrina  $\alpha v\beta 3$  liga-se a diversos ligandos desde que contenham a sequência -Arg-Gli-Asp-(RGD) na matriz extracelular [177].

Em relação a esta ligação, demonstrou-se que se perde a capacidade de proliferação de novos vasos, se a interação ligando-receptor se perder pela ligação competitiva com um anticorpo. Este tipo de ocorrência foi aproveitado em termos clínicos, com o desenvolvimento de um novo anticorpo monoclonal terapêutico, o LM609, o qual impede a proliferação de novos vasos.

Durante o seu crescimento, um tumor *in situ* pode proliferar até 1-2 milímetros sem necessidade de fornecimento suplementar de sangue. Contudo, à medida que o tumor cresce, as necessidades de oxigénio aumentam, o que leva ao aparecimento de um microambiente mais ácido que, por sua vez, induz as células tumorais a produzir factores angiogénicos, os quais estimulam o desenvolvimento de novos vasos. O crescimento de neovasos condiciona a expansão do tumor ao mesmo tempo que fornece às células tumorais vias de fuga, permitindo-lhes deslocarem-se até áreas distantes da localização tumoral primária, constituindo-se assim novos focos tumorais, ou seja, metástases. Isto é particularmente verdadeiro para tumores com grande densidade vascular os quais apresentam uma incidência mais elevada de metástases do que os tumores pobremente vascularizados.

Esta modalidade de expansão está na base do desenvolvimento de inibidores de angiogénese que constituem uma nova abordagem, altamente promissora, para a terapêutica antitumoral. Entre os fármacos antiangiogénicos, quatro tipos de moléculas podem ser considerados. São eles, os anticorpos, os fragmentos de proteínas, a modulação do factor de crescimento dos fibroblastos (FGF do inglês *fibroblast growth factor*) e pequenas moléculas sintéticas. No caso dos anticorpos, podemos considerar os anticorpos anti-integrinas, anti-EGFR (do inglês, *Epidermal Growth Factor Receptor*), os anticorpos monoclonais anti-VEGF e uma glicoproteína anti-endogлина. No caso dos fragmentos de proteínas, podem ser usados plasminogénios e colagénio. Em relação à modulação do FGF, os interferões são moléculas muito importantes. Quanto às pequenas moléculas sintéticas, podemos considerar as proteases, os inibidores da urocinase, os inibidores da ciclooxigenase e os inibidores da tirosina cinase [177].

Tendo por base o que foi referido, diversos estudos têm sido realizados com o objectivo de usar peptídeos cíclicos com a sequência RGD marcados com  $^{18}\text{F}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  e  $^{111}\text{In}$ , para avaliar o estado angiogénico através de uma imagem funcional.

De facto, se os resultados obtidos através de estudos realizados em modelos animais confirmarem a captação tumoral desse tipo de moléculas, estas poderão ser usadas como traçadores de imagiologia de diagnóstico e também para informar acerca da resposta terapêutica dos antagonistas da integrina  $\alpha v\beta 3$ . Uma destas moléculas é a etilenedicisteína endostatina (EC-endostatina) marcada com  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EC-endostatina). Este complexo está a ser estudado como potencial traçador para imagem não invasiva, capaz de dar informação qualitativa e quantitativa sobre a resposta do tumor à terapia anti-angiogénica. Isto porque os estudos de viabilidade realizados *in vitro* assim como ensaios realizados pela

técnica de TUNEL (do inglês *Terminal deoxynucleotidyl Transferase Biotin-dUTP Nick End Labeling*) mostraram não haver nenhuma diferença entre a EC-endostatina e a endostatina. Por outro lado, os estudos de biodistribuição da  $^{99m}\text{Tc}$ -EC-endostatina realizados em ratos, mostraram que a relação entre as contagens do tumor e do tecido normal aumentavam com o tempo, o que era confirmado pelas imagens planares. Estas imagens permitiam observar que os tumores estavam bem visualizados duas horas após a administração de  $^{99m}\text{Tc}$ -EC-endostatina. Adicionalmente a esta informação, a captação pelo tumor pode ser usada para avaliar a eficiência da terapia anti-angiogénica.

A ciclooxigenase-2 (COX-2) é outra molécula com papel importante na angiogénese e, indirectamente na progressão do tumor. Como muitos tumores expressam COX-2, imagens funcionais obtidas com um inibidor da COX-2 como o Celebrex (CBX) marcado com o  $^{99m}\text{Tc}$  ( $^{99m}\text{Tc}$ -EC-CBX) pode dar informação não invasiva não só sobre a expressão tumoral de COX-2 mas também sobre a resposta clínica à terapêutica anti-COX-2 ou mesmo acerca da correcta escolha do doente para o tratamento com estes agentes [170].

Um outro factor importante na divisão celular, na progressão tumoral, na angiogénese e na metastização é o receptor do factor do crescimento epidérmico (EGFR). Como muitos tumores expressam EGFR na sua superfície, também a imagem funcional obtida através do uso de anticorpos monoclonais, que tenham como alvo o EGFR, tais como o anticorpo monoclonal quimérico C225 marcado com  $^{99m}\text{Tc}$  ( $^{99m}\text{Tc}$ -EC-C225), pode dar informação não invasiva sobre a expressão de EGFR. Esta informação pode igualmente ser útil para a avaliação das respostas clínicas à terapêutica com anti-EGFR e também sobre a escolha do doente para receber tal tipo de tratamento [170].

Resultados já obtidos em murganhos nude portadores de xenotransplantes mostraram que o C225 em combinação com fármacos citostáticos ou com radioterapia é eficaz na erradicação de tumores bem diferenciados que expressem EGFR.

#### 6.4.10 Apoptose

Apoptose, mecanismo de morte celular muitas vezes referido como morte celular programada ou suicídio celular, é um mecanismo activo, dependente de energia, de remoção de células doentes, infectadas, excedentes ou que são reconhecidas imunologicamente como agressivas. Embora um grande número de estímulos possam iniciar o processo apoptótico, todos culminam na activação da cascata das caspases. A activação destas proteases conduz, por sua vez, a alterações irreversíveis de componentes celulares, como o rompimento do citoesqueleto, formação de aglomerações de cromatina, quebras de ADN internucleossomal e/ou desintegração da célula sob a formas de pequenos restos membranares que são objecto de remoção rápida pelos macrófagos. Este processo apoptótico é rápido e normalmente não é acompanhado por uma resposta inflamatória aguda.

O papel da apoptose foi demonstrado numa grande variedade de processos fisiológicos durante a embriogénese, na remodelação do cérebro após o nascimento, no desenvolvimento de tolerância imune através da eliminação clonal das células-T ou no turnover de células senescentes na mucosa intestinal.

No campo oncológico, a apoptose tem igualmente importante papel numa grande variedade de tumores malignos, particularmente nas áreas hipóxicas adjacentes a zonas necróticas, ao mesmo tempo que é actualmente objectivo de grande parte das terapêuticas anticancerígenas.

Em relação à terapia anticancerígena, alguns autores consideram mesmo a apoptose como o mais importante factor que influencia a sensibilidade ou a resistência tumoral à quimioterapia. Deste modo, pelo menos para alguns tumores, o índice apoptótico do tumor deve ser considerado como um factor de prognóstico da resposta clínica à quimioterapia e à sobrevivência.

Actualmente, sabe-se que a apoptose é o principal mecanismo de morte celular após radioterapia. De facto, doses de 1 a 5 Gy induzem preferencialmente apoptose, a qual aparece rapidamente, cerca de 1 a 2 h após a irradiação, atingindo o valor máximo pelas 3 a 6 h depois.

A intensidade da apoptose pode ser quantificada através da utilização de uma sonda fluorescente mediada pela desoxinucleotidil transferase, que parte a ligação da desoxiuridina trifosfato (TUNEL), ou, em alternativa, podemos ter informação semi-quantitativa por análise imunohistoquímica através da detecção da Bcl-2 (do inglês *B-cell leukemia/lymphoma 2*) e da Bax (do inglês *Bcl-2-associated-X-protein*) [170].

Uma das características das membranas normais é que a fosfatidilserina, um fosfolípido aniónico constituinte membranas nativo, se encontra somente localizado no folheto interno da bicamada lipídica da membrana plasmática. Porém, nas células que se encontram em apoptose, a fosfatidilserina é rápida e selectivamente translocada para o folheto externo, donde resulta ficar exposta sobre a superfície membranas.

A anexina-V é uma proteína humana endógena, que se pode ligar, com grande afinidade à fosfatidilserina exposta. Deste modo é considerada como um marcador da apoptose e tem sido usada, depois de marcada com isótopos radioactivos, para obtenção de imagens funcionais que informam acerca da presença ou não de apoptose no local em estudo. Com esse objectivo, a anexina-V foi marcada com iodo e com tecnécio-99m, tendo sido usado como quelante a etilenedicisteína ( $^{99m}\text{Tc}$ -EC-anexina-V) ou hidrazinonicotinamida ( $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-anexina-V) para a marcação com o  $^{99m}\text{Tc}$ . Este tipo de marcação permite-nos obter informação funcional relacionada com a apoptose para a monitorização da dinâmica da morte celular induzida ou não por quimio e/ou radioterapia, assim como apreciar a eficácia das terapêuticas [170][178].

Em resultados obtidos com modelos animais onde se usou a anexina-V marcada com  $^{99m}\text{Tc}$ , verificou-se que esta é captada pelo coração, pelo pulmão e pelo fígado transplantado, pelas placas arteroscleróticas e pelo cérebro neonatal do coelho, após laqueação unilateral da artéria carótida, com o objectivo de induzir hipóxia cerebral.

Do mesmo modo, estudos em humanos mostram que a captação da anexina-V está aumentada no coração transplantado, quando existe evidência histológica de rejeição, assim como em alguns doentes com enfarte agudo do miocárdio.

Também os estudos in vitro confirmam a captação de anexina-V marcada com o  $^{99m}\text{Tc}$  por células de linhas celulares de cancro da mama, quando são expostas ao paclitaxel e a doses de radiação de 10 a 30 Gy. Resultados semelhantes foram obtidos em ratos com xenotransplantes da mama quando tratados com o paclitaxel.

De todos estes resultados podemos afirmar que a captação de anexina-V se correlaciona com a extensão da morte celular, mas que não é específica da apoptose, pois pode ocorrer também na necrose celular.

#### 6.4.11 Resistência a múltiplos Fármacos

Chama-se resistência a múltiplos fármacos (MDR, do inglês *MultiDrug Resistance*), ao aparecimento de resistência cruzada a diversos fármacos citostáticos não relacionados nem estrutural nem funcionalmente, a maior parte das vezes após a exposição do tumor a um único fármaco citostático [179][180][181].

Na prática clínica, os protocolos terapêuticos envolvem quase sempre a combinação de um conjunto de fármacos que actuam em diferentes alvos celulares, de modo a maximizar o efeito terapêutico. Isto significa que os fármacos devem operar em diferentes vias metabólicas intracelulares. Se um tumor maligno, após alguns ciclos terapêuticos, começar a expressar MDR, indica que a sua resposta à quimioterapia se vai reduzir, o que se traduz num pior prognóstico.

Há diversos grupos de proteínas transmembranares de transporte relacionadas com a resistência a múltiplos fármacos, como a glicoproteína-P, a proteína relacionada com a resistência a múltiplos fármacos (MRP, do inglês *multidrug resistance-related protein*), proteína relacionada com a resistência pulmonar (LRP, do inglês *lung resistance-related protein*) ou a proteína relacionada com o cancro da mama (BCRP, do inglês *breast cancer related protein*), todas elas pertencentes ao grupos dos transportadores ABC (do inglês, *ATP-Binding Cassete*).

A glicoproteína-P (GpP), é uma glicoproteína transmembranar com peso molecular de 170 kDa, codificada pelo gene MDR1, situado no cromossoma 7 (7q21.1) e que é constituída por 12 domínios transmembranares e dois locais de ligação para o ATP. Funciona como uma bomba de efluxo de moléculas catiónicas e lipofílicas para fora das células, dependente de ATP. Este mecanismo de extrusão confere resistência a um grande número de fármacos citostáticos, como as antraciclina, os alcalóides da vinca, as epipodofilotoxinas ou os taxanos, que são fármacos que não estão relacionados entre si, nem estrutural nem funcionalmente. Para além da presença de GpP nos tecidos oncológicos após a sua exposição a citostáticos, há células normais que também a expressam, como as do córtex supra-renal, da mucosa intestinal, do epitélio gastrointestinal, os hepatócitos na sua extremidade biliar, as células dos canais pancreáticos, as células dos tubos contornados proximais do rim, os miócitos, as células endoteliais dos

capilares do cérebro e do testículo, o útero durante a gravidez e as células estaminais da medula óssea positivas para o CD34 [182][183].

A presença de GpP nas células normais, funciona como mecanismo de protecção, uma vez que extrusa moléculas lipofílicas e catiónicas, como são as toxinas, para fora das células. No caso dos tumores malignos, há alguns que sobreexpressam a GpP desde a altura do diagnóstico, antes mesmo de terem sido expostas a qualquer citostático. Esta ocorrência limita, desde logo, a eficácia de uma grande variedade de agentes oncológicos, como a daunorrubicina, a vincristina, o ectoposídeo ou a adriamicina, os quais funcionam como seus substratos.

A proteína relacionada com a resistência a múltiplos fármacos (MRP), é outra proteína de transporte transmembranar, igualmente pertencente à superfamília de transportadores ABC. É codificada no Homem por um conjunto de genes próximos uns dos outros, localizados no cromossoma 16 (16p13.1). Esta proteína tem um peso molecular de 190 kDa e possui 17 regiões transmembranares com dois sítios para ligação, transporta fármacos lipofílicos e aniónicos e encontra-se expressa em praticamente todas as células epiteliais normais. A MRP, transporta vários fármacos não citostáticos como compostos aniónicos ou leucotrienos (LT) (nomeadamente o LTC<sub>4</sub>, o LTD<sub>4</sub> ou o LTE<sub>4</sub>) e citostáticos tais como os alcalóides da vinca, as epipodofilotoxinas, as antraciclinas e as camptotecinas, a maioria dos quais são também substratos para a GpP. Deste modo, tanto a GpP como a MRP podem estar sobreexpressas ao mesmo tempo nas células resistentes a múltiplos fármacos, o que também limita a eficácia de uma grande variedade de fármacos citostáticos, tais como a doxorrubicina, a epirrubicina, o ectoposídeo, o metotrexato, a cisplatina, a vincristina, a vinorelbina ou o mitoxantrone, pois funcionam como seus substratos [180][182].

Acontece que devido a este comportamento, tanto a GpP como a MRP, se transformaram em importantes alvos para intervenção farmacológica. Em consequência desenvolveram-se moléculas moduladoras ou quimiossensibilizadoras, capazes de interagir com os transportadores acima referidos e, deste modo, tornar os tumores que os expressam sensíveis aos vários fármacos citostáticos.

A acção destas moléculas moduladoras ou quimiossensibilizadores de MDR, tem por objectivo bloquear as proteínas transmembranares de efluxo, nomeadamente a GpP, e, como consequência, aumentar as concentrações intratumorais de fármacos citostáticos.

Ao longos dos últimos anos várias são as moléculas que têm sido usadas como moduladores de MDR. A primeira geração de moduladores, compreende moléculas como o verapamil, a azidopina, a ciclosporina-A ou o FK506, as quais actuam através da ligação com a GpP, competindo directamente com os citostáticos, ao mesmo tempo que elas próprias são transportadas pelos transportadores de membrana. A sua utilidade clínica é muito limitada, devido aos efeitos secundários, uma vez que para terem acção de modulação da MDR as concentrações têm que ser demasiado elevadas.

A segunda geração de moduladores engloba moléculas como o dexverapamil, o tamoxifen, a progesterona, o GF120918 e o PSC833. Estas moléculas competem para os locais de ligação, o que inibe o transporte dos citostáticos, no entanto, não são transportadas. Estes moduladores são mais potentes do que os da primeira geração, e menos tóxicos. Um dos moduladores mais promissores da segunda geração, foi o PSC833. Este modulador é um derivado da ciclosporina mas sem os seus efeitos imunossuppressores nem a sua nefrotoxicidade. Resultados obtidos em ensaios pré-clínicos e clínicos mostraram que é um poderoso modulador de MDR. Contudo, estes ensaios mostraram também que era tóxico para o sistema nervoso central e que era substrato para a GpP, sendo actualmente considerado como um antagonista parcial [182][184].

A terceira geração de moduladores engloba moléculas como o tariquidar e zozuquidar e foram desenvolvidos para ultrapassar as limitações dos moduladores da segunda geração. Estudos já realizados mostram que estes são capazes de inibir especificamente a GpP.

Em relação à avaliação da MDR, a medicina nuclear tem também algumas potencialidades, dispondo de um conjunto de traçadores que foram inicialmente desenvolvidas para estudos da perfusão miocárdica. Estes traçadores são moléculas lipofílicas e monocatiónicas, marcáveis com  $^{99m}\text{Tc}$ , como é o  $^{99m}\text{Tc}$ -hexakis(2-metoxiisobutilisonitrilo) ( $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI), o  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina ( $^{99m}\text{Tc}$ -TF) e a  $^{99m}\text{Tc}$ -furifosmina ( $^{99m}\text{Tc}$ -FUR) e estão actualmente a ser usados para avaliar in vivo a expressão de MDR por tumores.

O MIBI é um derivado dos isonitrilos enquanto que a tetrofosmina é um derivado das difosfinas. Estas duas moléculas são substratos tanto para a GpP como para a MRP em concentrações da ordem dos picomolar pelo que, qualquer delas pode ser usada como traçador na avaliação da resistência aos citostáticos ou para avaliar acerca da sua reversão, se tiver sido previamente administrado algum modulador de MDR.

Embora a captação inicial e as concentrações dos traçadores acima referidos sejam devido a factores não específicos tais como a perfusão ou interações electrostáticas na membrana mitocondrial, nos tumores a cinética do efluxo reflectirá o nível da expressão de MDR1 ou outros genes semelhantes que conferem resistência a múltiplos fármacos. A avaliação do nível da actividade da GpP pode prever a resposta à quimioterapia ou indicar a necessidade de se realizar uma terapia adjuvante com inibidores da GpP, tais como o verapamil ou a ciclosporina, ou mesmo com os agentes mais recentes tais como o PSC833, o GF120918, o VX-710, o tariquidar ou zozuquidar [181][184].

A utilidade dos quimiossensibilizadores em inverter a função da GpP e, assim, aumentar a acumulação intracelular dos traçadores catiónicos marcados com  $^{99m}\text{Tc}$  não foi ainda bem estudada. De facto, a maioria dos estudos sobre a capacidade que os dois agentes lipofílicos e catiónicos têm de reconhecer a expressão da MDR ou a sua reversão por utilização de moduladores, foram realizados in vitro [184].

Para além dos traçadores referidos, para a utilização em medicina nuclear por emissão de fóton único, várias têm sido as moléculas propostas para serem

marcadas com emissores de positrões. Nestas incluem-se a colchicina marcada com  $^{11}\text{C}$  ( $^{11}\text{C}$ -colchicina), o verapamil marcado com o  $^{11}\text{C}$  ( $^{11}\text{C}$ -verapamil), a daunorrubicina marcada com o  $^{11}\text{C}$  ( $^{11}\text{C}$ -daunorrubicina) e o N-acetil-leukotrieno E4 marcado com o  $^{11}\text{C}$  ( $^{11}\text{C}$ -LTE4) [180].

#### 6.4.12 Receptores tumorais

Uma das características da transformação maligna é a expressão de um variado número de receptores membranares, assim como o aparecimento de novos.

##### 6.4.12.1 Receptores de ácido fólico

Os receptores do ácido fólico da membrana medeiam a acumulação intracelular do ácido fólico e dos seus análogos, tais como o metotrexato. A sua expressão é limitada em tecidos normais, mas os receptores estão sobreexpressos em vários tipos de células tumorais. Usando a etilenedicisteína como quelante, é possível marcar o ácido fólico com  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EC-AF). Este traçador pode ser usado para obtenção de imagens cuja captação traduz a sua acumulação intratumoral [185].

##### 6.4.12.2 Receptores sigma

Apesar da biologia dos receptores opiáceos sigma estar ainda incompletamente compreendida, a sua expressão foi detectada fora do sistema nervoso central, numa grande variedade de tecidos, tais como o coração, os rins, as glândulas supra-renais, as gónadas, o tracto gastrointestinal, o fígado, e o baço.

Quanto à localização, estes receptores localizam-se nas membranas plasmáticas de alguns organelos celulares, nomeadamente do complexo de Golgi, do retículo endoplasmático e do núcleo e podem estar simultaneamente associados com as proteínas-G. Estão descritos dois subtipos, o sigma-1 e o sigma-2, ambos expressos em alguns tipos de tumores. Os receptores sigma-1 encontram-se expressos principalmente nos tumores da próstata, enquanto que os sigma-2 estão sobreexpressos em melanomas, tumores da mama, da próstata e de pequenas células pulmonares. Quanto maior a expressão dos receptores sigma-2 maior o grau de proliferação das células tumorais. Em alguns casos de cancro da mama a sua sobreexpressão pode ser tão intensa que, cada célula pode expressar mais de um milhão de cópias do receptor.

Recentemente, de acordo com estudos *in vitro* realizados em células de adenocarcinoma da mama, foi sintetizado um complexo de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  específico para os receptores sigma-2, o  $[\text{n}2((3^{\text{N}}\text{-propil-[3.3.1]azabicyclononan-3}\alpha\text{-yl)}(2\text{-metoxi-5-metil-fenilcarbamato})(2\text{-mercaptoetil})\text{amino})\text{acetil}]-2\text{-aminoetanolato}]\text{Tc}(\text{V})\text{óxido}$  [186][187][188].

#### 6.4.12.3 Receptores dos tumores da mama

Desde alguns anos que a terapia hormonal nos tumores da mama está bem estabelecida, pois mais de metade dos tumores primários expressam receptores de estrogénios e de progesterona. Para os tumores que expressam receptores, a estimulação com estrogénios tem um efeito pró-proliferativo.

O tamoxifen e o raloxifene são moduladores selectivos dos receptores dos estrogénios, que actuam como agonistas em alguns tecidos, nomeadamente os tecidos cardiovasculares e como antagonistas noutros tecidos, onde se incluem a mama e os tumores da mama [189].

Tendo em conta este tipo de distribuição, o bloqueio da acção estrogénica está associada não só com a diminuição do crescimento do tumor, mas também com o aumento do período de sobrevida, ao mesmo tempo que diminui a incidência em doentes que realizam terapêutica profilática.

Este tipo de correlações, levou a que tenham sido usados análogos dos estrogénios marcados com isótopos radioactivos, para avaliar a expressão de receptores estrogénicos assim como para monitorizar a resposta à terapêutica anti-estrogénica em doentes portadores de tumores da mama.

O HER-2/neu é um receptor transmembranar da tirosina cinase que se encontra sobreexpresso em muitos dos tumores da mama primários, e constitui um factor de mau prognóstico. No entanto, a sua expressão é também um sinal preditivo da resposta ao tratamento adjuvante com a doxorrubicina. Porém, se o doente realizou uma terapia neoadjuvante com antraciclina ou tamoxifen, a sobreexpressão do receptor HER-2/neu significa uma má resposta à terapêutica [189].

Dada a sua importância, este receptor foi escolhido como alvo terapêutico nos tumores da mama que o sobreexpressam. Assim, com este objectivo, foi desenvolvido um anticorpo monoclonal que se liga à porção extracelular do HER-2/neu, o trastuzumab (Herceptin®). A utilização desta molécula melhora a resposta terapêutica actuando como adjuvante à quimioterapia de primeira linha, principalmente nos tumores que sobreexpressam o receptor HER-2/neu.

Para atingir este receptor desenvolveram-se anticorpos monoclonais anti-HER-2/neu marcados com <sup>131</sup>I e com o <sup>111</sup>In. A captação destes anticorpos pelo tumor, e a sua visualização, é um sinal com valor preditivo da resposta à imunoterapia com trastuzumab.

#### 6.4.12.4 Receptores da colecistocinina-B/Gastrina

O receptor da colecistocinina-B (CCK-B)/gastrina encontra-se expresso em quase todo o telencéfalo e no estômago, não se encontrando em situações normais em mais nenhum órgão. Porém, pode estar sobreexpresso em tumores pancreáticos, gástricos, e colorrectais, de pequenas células pulmonares, do estroma ovárico e dos astrocitomas. Na tiróide, mais de 90% dos carcinomas medulares expressam este receptor e a injeção de pentagastrina fria tem sido amplamente

utilizada como um teste de provocação para detecção de carcinoma medular da tireóide primário, recorrente ou metastático [190].

Em termos de medicina nuclear, a utilização do heptadecapeptídeo da gastrina marcado com  $^{131}\text{I}$ , cujo complexo é captado pelos carcinomas medulares da tireóide, permite a sua utilização no campo da radioterapia metabólica, assim como na imagiologia. A captação deste complexo por parte de um tumor medular da tireóide traduz uma sobreexpressão do referido receptor [191].

#### 6.4.12.5 Outros receptores

Para além dos receptores já referidos, os tumores podem sobreexpressar outros receptores para peptídeos e outras pequenas moléculas, tais como receptores para a proteína-G, receptores da tirosina cinase e receptores não tirosina cinase.

Como exemplos de receptores para a proteína-G existem os receptores para o peptídeo libertador de gastrina, os receptores para o peptídeo intestinal vasoactivo (VIP, do inglês *vasoactive intestinal peptide*) e os receptores tipo-2 para a somatostatina. Dos receptores da tirosina cinase, podemos referir o receptor B do factor de crescimento derivado das plaquetas (PDGF, do inglês *platelet-derived growth factor*), o receptor do factor de crescimento endotelial (VEGF-R, do inglês *vasoendothelial growth factor receptor*), o receptor de insulina, o receptor de factor de crescimento insulina-like tipo-1, receptor do factor de crescimento epidérmico (EGF-R, do inglês *epidermal growth factor receptor*) e os receptores do factor de crescimento dos fibroblastos do tipo 4 e 1. Dos receptores não tirosina cinase, podemos referir o receptor do factor inibidor da leucemia e o receptor da subunidade  $\beta$  da interleucina-2 [192].

À semelhança do trastuzumab para o tratamento do cancro da mama, outros anticorpos e antagonistas de peptídeos têm sido desenvolvidos no sentido de explorar os receptores como alvos terapêuticos. Assim, vários são os receptores alvo, nomeadamente os receptores do peptídeo libertador de gastrina, do EGF-R, do PDGF e do VEGF.

Também como no caso do trastuzumab, a utilização de ligandos marcados com isótopos radioactivos podem dar informação acerca da correcta escolha para a terapêutica, assim como permitir monitorizar a própria terapêutica antitumoral [193].

Neste contexto, vários têm sido os ligandos que já foram testados. Exemplos são os ligandos para os receptores da endotelina como o PD156707 marcado como o  $^{11}\text{C}$  ( $^{11}\text{C}$ -PD156707) e FBQ3020 marcado como  $^{18}\text{F}$  ( $^{18}\text{F}$ BQ3020), os ligandos análogos da oxitocina como o DOTA-lys8-vasotocina marcado com  $^{111}\text{In}$  ( $^{111}\text{In}$ -DOTA-lys8-vasotocina), e os ligandos específicos para o melanoma como o N-(2-dietilaminoetil)-2-iodobenzamida marcado com o  $^{123}\text{I}$  ( $^{123}\text{I}$ -N-(2-dietilaminoetil)-2-iodobenzamida).

#### 6.4.13 Imagem molecular como alvo

Depois da revisão dos diversos tipos de abordagem, sobre a utilização da medicina nuclear, podemos dizer que a imagem molecular permite obter informação acerca de inúmeros passos metabólicos, da angiogénese, da hipóxia e das diversas transformações e alterações genéticas das células.

Em oncologia, a mais valia da imagem molecular traduz-se na possibilidade da obtenção de informação funcional relacionada com a diferenciação e com a resposta terapêutica. Deste modo, diferenciar entre uma reacção inflamatória ou uma recorrência, ou saber antecipadamente se o tumor vai ou não responder a determinada terapêutica, dá ao clínico capacidade de uma escolha criteriosa dos doentes a incluir num dado protocolo terapêutico.

Depois de analisar as várias possibilidades de avaliar através de imagem funcional as diversas vias metabólicas quando ocorre uma transformação maligna, podemos dizer então que os agentes que têm a capacidade de diferenciar entre inflamação e recorrência tumoral são os marcadores da apoptose e do DNA uma vez que eles se acumulam nos núcleos das células. Os agentes que podem fornecer informação acerca da previsão da resposta terapêutica são normalmente marcadores enzimáticos ou ligandos para receptores membranares. Dos marcadores enzimáticos os mais frequentemente usados são os marcadores da glicólise, da hipóxia ou tirosinases, enquanto que em relação aos receptores são os receptores estrogénicos e os androgénicos.

### 6.5 Sistema Nervoso Central – modelos fisiológicos e aplicações clínicas

#### 6.5.1 Introdução

Agora que chegou até esta secção podemos afirmar que o seu sistema nervoso central (SNC) desempenhou tarefas importantes e relativamente fulcrais para a leitura, apreensão e compreensão dos temas, assuntos e objectivos deste livro. Provavelmente, não se deu conta da quantidade significativamente elevada de substratos que teve de utilizar, nem mesmo dos mecanismos de interacção e coordenação celular que desencadeou. Estamos convictos que outras leituras já lhe deram a oportunidade de perceber que a utilização desses substratos e os mecanismos, mais ou menos complexos, de funcionamento dos muitos milhões (cerca de  $100 \times 10^9$ ) de células do SNC podem ser, hoje em dia, investigados com imagens médicas. Mas também se apercebeu que é possível com as novas técnicas de imagem médica produzir mapas funcionais [194] do SNC que, de certa forma, rebatem alguns dos conhecimentos de anatomia funcional tão criteriosa e artisticamente desenvolvidos por cientistas do conhecimento básico [195] e clínicos [196][197][198]. Muito recentemente, fomos aturridos por menções

relativas à necessidade de alterar conceitos que pensávamos bem sedimentados: ao contrário do sabido número decrescente de células neuronais desde o nascimento, é agora tido como certo que durante a nossa vida podemos recriar novos neurónios [199] para suprir falhas funcionais por doença ou mesmo trauma – plasticidade neuronal; o conceito de mapa anátomo-funcional chamado “homunculus” parece estar a ser repensado [200], face aos resultados obtidos de investigações de imagiologia médica, em especial com ressonância magnética funcional e com imagem óptica [201].

O objectivo desta secção é fazê-lo pensar um pouco mais sobre as bases anatómicas e funcionais das imagens médicas do SNC, em especial daquelas que utilizam moléculas radioactivas na forma de radiofármacos. A nossa intenção não é tanto informá-lo, mas antes e mais do que isso estimular a sua curiosidade e dar-lhe algumas pistas para desenvolver o seu possível interesse pela investigação funcional do SNC através de imagens médicas obtidas com moléculas marcadas com radionuclídeos, i.e., radiofármacos.

Sendo assim, siga-nos através de revisões sumárias da anatomia, fisiologia, farmacologia e mecanismos de interacção neuronal com vista às aplicações clínicas mais importantes nesta área do conhecimento.

## 6.5.2 Bases anatómicas

A anatomia do sistema nervoso central descreve a morfologia e constituintes macroscópicos e microscópicos do cérebro e da medula espinal. Aqui vamos relembrar-lhe apenas alguns aspectos importantes para a compreensão das imagens médicas. O estudo morfológico da medula espinal e dos pares cranianos é da quase exclusiva competência da radiologia com a ressonância magnética que desempenha o papel mais importante no diagnóstico de patologia e das alterações evolutivas. Os radiofármacos são muito mais frequentemente associados ao estudo e investigação da fisiologia e fisio-patologia cerebral, quer supra, quer infra-tentorial. Por isso, vamos dedicar-nos ao cérebro, incluindo o cerebelo e o mesencéfalo com o bolbo e a protuberância onde reside a substância reticulada funcionalmente implicada em algumas patologias neurológicas, hoje em dia investigadas com frequência.

### 6.5.2.1 Cérebro

Alguns autores consideram que várias características anatómicas do cérebro podem ser usadas como indicadores da capacidade mental [202]: o peso do cérebro, a predominância do hemisfério esquerdo e ainda a complexidade das circunvoluções cerebrais topográficas dos lobos frontais e parietais. Todas estas foram relatadas em estudos de autópsias de cérebros de cientistas famosos. Mesmo que tenha alguma dificuldade em acreditar plenamente nestes pressupostos morfológicos da inteligência humana terá que ter em conta a

importância que desempenham na avaliação dos estudos qualitativos e quantitativos das funções e doenças cerebrais [203].

O peso médio do cérebro de um adulto é de cerca de 1300 a 1400 gramas e o volume de cerca de 1400 ml em média. Estes valores obtidos em estudos de necropsia após a morte não são isentos de erros introduzidos fundamentalmente pela perda de água. Estudos estruturais com resolução espacial e volumétrica muito precisa são possíveis com RM e permitem estabelecer estes valores *in vivo* através de algoritmos automáticos e outros semi-automáticos para extração do crânio e estruturas extra-cranianas [204]. Assim, e seguindo esta metodologia o volume cerebral *in vivo* é de  $1286,4 \pm 133$  ml e de  $1137,8 \pm 109$  ml, respectivamente em homens e mulheres voluntários normais. O peso é então calculado a partir destes volumes usando a equação

$$p_c = V_T \times 1,0365 \text{ g ml}^{-1} + V_L \times 1,00 \text{ g ml}^{-1} \quad (6.72)$$

em que  $V_T$  é o volume total em mililitros e  $V_L$  é o volume do líquido cefalorraquidiano em mililitros [205][206].

O volume cerebral é dependente da idade, isto é, aumenta exponencialmente durante a infância e adolescência para atingir o seu valor máximo entre os 12 e 25 anos de idade. A partir daqui, e até aos 80 anos de idade, o volume cerebral decresce lentamente com uma redução de cerca de 26% do seu máximo entre os 71 e os 80 anos de idade. Nesta altura, o volume cerebral é menor que o volume cerebral de crianças saudáveis de 2 ou 3 anos de idade. Estes achados são muito semelhantes aos encontrados em pesquisas que usaram dados de necropsia após a morte [207].

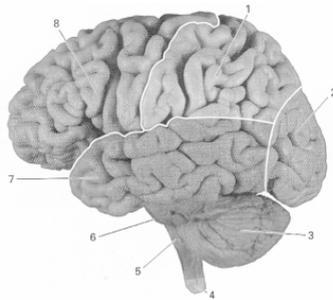


Fig. 6.36 - Anatomia superficial do cérebro como componente intracraniano do Sistema Nervoso Central. Para referência estão também representados na figura, o cerebelo (3), o bulbo raquidiano (5), a ponte ou protuberância anular (6) e a extremidade superior da medula espinhal (4).

A superfície do cérebro é feita de circunvoluções de substância cinzenta (corpos celulares de células neuronais) com espaços entre elas – os sulcos – preenchidos por meninges. Esta superfície é subdividida em quatro lobos como

está representado na Fig. 6.36 – frontal (8), parietal (1), temporal (7) e occipital (2) – em cada um dos hemisférios. Existem demarcações geográficas bem definidas entre o lobo frontal e o parietal – sulco central ou fissura de Rolando -, entre o lobo temporal e o lobo frontal, incluindo a região mais anterior e inferior do lobo parietal – sulco ou fissura de Sílvio. No entanto a demarcação entre o restante lobo parietal e o lobo temporal, assim como entre o lobo parietal e o lobo occipital e entre o lobo temporal e o lobo occipital é apenas funcional e não tem representação geográfica bem definida.

É na região mais posterior e inferior do córtex (superfície do cérebro feita pela camada mais superficial de tecido cerebral constituído por corpos celulares – substância cinzenta) parietal que se localiza o córtex de associação parieto-temporo-occipital, que tal como o nome indica se estende do córtex parietal às regiões mais posteriores do córtex temporal e invade o córtex occipital. Pequenos sulcos separam áreas corticais com cito-arquitetura e funções diferentes (52 áreas de Brodmann – 15 - inicialmente descritas) em cada um dos lobos. No entanto, no córtex de associação referido não existem demarcações geográficas que permitam com exactidão separar os lobos parietal, temporal e occipital entre eles. Algumas outras funções são referenciadas a áreas corticais de outros dois lobos cerebrais chamados subsidiários, um o córtex insular que constitui a parede medial da fissura ou sulco de Sílvio e o outro o córtex ou lobo límbico que fica em cima da região mais anterior (cefálica) ou rostral do mesencéfalo junto ao corpo caloso. As áreas funcionais de Brodmann (Fig. 6.37) são um meio de trabalho muito importante para imagiologistas e neurocirurgiões na realização de estudos de provocação funcional cerebral durante a preparação pré-cirúrgica em neuro-oncologia e epilepsia.

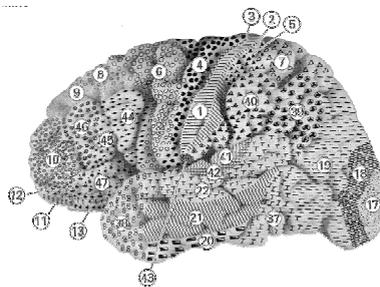


Fig. 6.37 - Representação de áreas de Brodmann na superfície externa do hemisfério esquerdo. Como exemplos, é interessante referenciar algumas delas: 1, 2 e 3 – sensoriais; 4 e 6 – motoras e extra-piramidal; 17, 18 e 19 – visuais; 22, 37, 41 e 47 – auditivas; 44 e 45 – Broca – motora da fala.

No interior do cérebro, para além dos ventrículos laterais e da maior parte da substância branca feita de axónios, alguns muito longos, de células neuronais com soma (corpo celular) no córtex, existem também núcleos de substância cinzenta

com funções muito importantes de regulação e também de transição. Estes núcleos são sede de sinapses (transições de neurónios pré-sinápticos para neurónios pós-sinápticos) em que a continuação da informação neuronal é feita quer por via eléctrica, quer por via química. No mesmo núcleo podem existir vários tipos de neurotransmissão pertencentes a sistemas fisio-farmacológicos diferentes e com acções tão diversas como estimulação ou inibição. Estes núcleos só podem ser identificados ou visualizados através de técnicas tomográficas. A descrição pormenorizada da anatomia tomográfica não é objectivo deste capítulo. No entanto, damos uma ideia representativa na secção imediatamente a seguir em que descrevemos sucintamente alguns dos problemas que se nos deparam quando comparamos imagens da mesma secção cerebral do mesmo indivíduo e que revelam funções diferentes nas mesmas estruturas.

#### A. Anatomia comparativa “in vivo”

Os conhecimentos sobre a morfologia e estrutura do SNC, em especial do cérebro tiveram como base fundamental os estudos de dissecação após a morte. Mesmo a estrutura microscópica tão bem e quase exactamente descrita por Ramón y Cajal foi descrita à custa de estudos minuciosos de cadáveres. Hoje em dia, os estudos imagiológicos com tomografia computadorizada e ressonância magnética detectam alterações importantes da morfologia e estrutura arquitectónica cerebral com resoluções espaciais, já em alguns casos, inferiores ao milímetro. Em comparação com os dados de autópsia o desenho das estruturas constituintes do SNC acima e por baixo do tentório cerebral é obtido de forma elegante e, pode ser mostrado em concordância e nas mesmas orientações. O advento de novas sequências utilizadas pelos instrumentos e software mais recentes de ressonância magnética dá um cunho funcional às imagens do cérebro. Cada imagem obtida com uma sequência diferente tem um significado também diferente (Fig. 6.38).

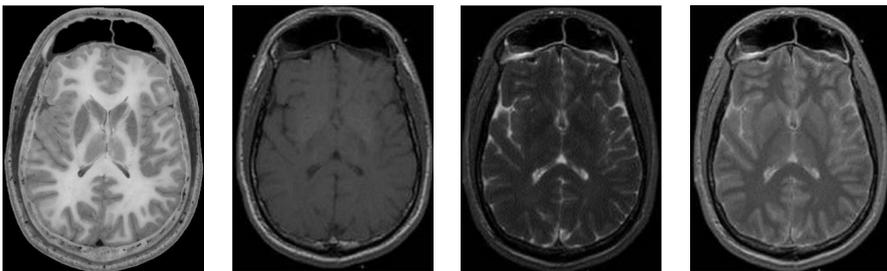


Fig. 6.38 - Imagens do mesmo corte (ao nível dos gânglios da base com núcleo caudado, núcleo lentiforme e tálamo em ambos os hemisférios) de um cadáver. A imagem mais à esquerda é uma fotografia (tons de cinzento) do corte cadavérico e seguem-se imagens obtidas com ressonância magnética das sequências para demonstrar da esquerda para a direita T1, T2 e densidade de protões.

Mesmo esta capacidade da ressonância magnética de nos oferecer imagens de resolução muito fina das estruturas cerebrais, e com características funcionais, não traduz “vida”, isto é, função cognitiva, de circulação sanguínea, de perfusão ou mesmo de utilização de substratos. Para isso necessitamos de marcadores funcionais *in vivo* como são os radiofármacos. A Fig. 6.39 revela cortes a nível semelhante aos anteriores da Fig. 6.38, mas desta vez cada corte tem o seu significado funcional e químico *in vivo*. À esquerda representamos a distribuição de um radioligando ( $^{99m}\text{Tc}$ -hexametazima) que tem captação cerebral directamente proporcional ao fluxo sanguíneo regional cerebral (perfusão), e à direita a distribuição no mesmo indivíduo (voluntário normal) e ao mesmo nível de um outro radiofármaco ( $^{123}\text{I}$ -ioflupano) cuja imagem traduz a distribuição da captação nos gânglios da base que é directamente proporcional à distribuição dos sistemas transportadores da dopamina localizados na membrana do terminal neuronal pré-sináptico.

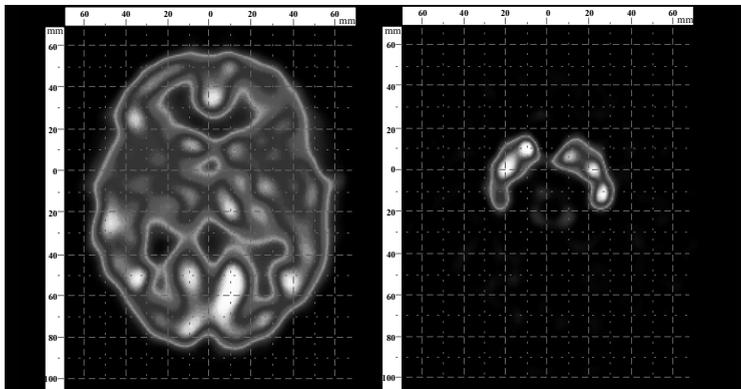


Fig. 6.39 - Anatomia funcional comparativa obtida do mesmo indivíduo, voluntário normal, ao nível dos gânglios da base num corte transversal paralelo à referência da linha comissura anterior-comissura posterior como é habitual em neuroimagemologia. Os dois cortes obtidos em dias diferentes estão referenciados a uma rede (unidades de  $1\text{ cm}^2$ ) semelhante à usada por Talairach [209] no seu “Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain”.

Todas estas imagens necessitam de coordenadas adequadas para referência inter-modalidade e inter-função. A definição de redes de representação planar (como a que se ilustra na Fig. 6.39) e, mais importante, de outras de representação volumétrica como a definida por Talairach [209] permitem, com o recurso a software e algoritmos mais ou menos complexos, obter sobreposição de imagens que são o registo de informação anatómica e de informação funcional. E, também oferece a possibilidade de obter mapas compostos de correlação entre funções diferentes. As técnicas de registo já são parte da aplicação clínica de rotina, por exemplo nos estudos de tomografia por emissão de positrões (PET)

com  $^{18}\text{F}$ -DG e tomografia computadorizada (TC). A Fig. 6.40 exemplifica esta situação. A imagem à direita da figura é o corregristo da informação obtida voxel a voxel nas duas imagens da esquerda que representam a primeira o mapa de atenuação e a do meio o mapa de distribuição do metabolismo da glicose no cérebro. Neste caso específico, podemos observar redução marcada do metabolismo cerebral nos córtices parietais (mais à direita que à esquerda) e também nos córtices frontais (de intensidade menor que nos parietais) com metabolismo conservado nos córtices motores de ambos os hemisférios, assim como no córtex visual occipital. A imagem mais à esquerda de TC mostra apenas ligeira dilatação ventricular sem outras anomalias significativas. Este padrão de hipometabolismo cortical é típico de uma doença degenerativa do SNC que cursa com perda de memória e outras perturbações cognitivas típicas de demência. Trata-se de um caso de demência de Alzheimer de tipo assimétrico.

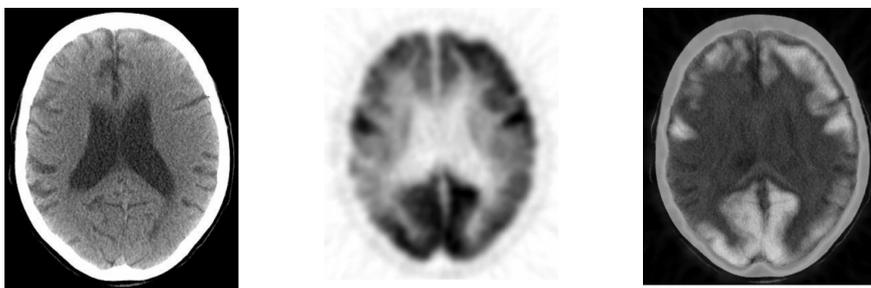


Fig. 6.40 - As imagens representam da esquerda para a direita cortes transversais ao mesmo nível (ventrículos laterais) do mapa de atenuação dos raios-X (tomografia axial computadorizada, TAC, TC), da distribuição do metabolismo cerebral da glicose ( $^{18}\text{F}$ -DG) e o corregristo, voxel por voxel, das duas imagens, isto é a distribuição do metabolismo da glicose sobreposta ao mapa de atenuação (TC).

Este exemplo é a demonstração da metodologia mais simples de corregritar imagens, uma vez que o objecto (cérebro) está envolvido por uma carapaça estática (desde que o indivíduo não mova a sua cabeça) e o posicionamento de cada voxel com informação diferente é o mesmo nas duas aquisições. Neste caso, não são necessárias marcas fiduciais externas que sirvam de referência durante a realização do programa de sobreposição. Essas marcas fiduciais estão contidas nas próprias imagens. Os dois instrumentos que adquirem as imagens diferentes são contíguos e o objecto apenas se desloca automaticamente e com precisão (determinada de forma computacional) entre o TC (imagem da esquerda) e o PET (imagem do meio). Noutros casos, a proximidade física dos instrumentos de aquisição de dados não é compatível com a imobilização do objecto (sujeito) pelo que o corregristo tem de ser feito de forma digital e baseado em técnicas mais elaboradas (cf. 6.3.3). A maior parte destas técnicas são obrigadas a utilizar

algoritmos matemáticos de manipulação de dados em vários sentidos e direcções o que torna o produto final não isento de erros. Para complicar o sistema de registo é frequente ser-se obrigado a redimensionar as imagens porque durante a aquisição são usados voxels de dimensões diferentes o que introduz imediatamente um problema de correcção de escala, possível, mas nem sempre isento de artefactos. Isto está bem patente num trabalho recente que compara as coordenadas de vários métodos usados na análise de dados funcionais imagiológicos cerebrais [210].

#### 6.5.2.2 Cerebelo

O cerebelo formado por dois lobos laterais e um médio o vérmis localiza-se por baixo dos lobos occipitais e está separado deles por uma membrana chamada tentório. Por isso, ele é considerado infratentorial tal como o mesencéfalo, o bolbo raquidiano e a protuberância anular. A função do cerebelo é fundamentalmente de coordenação motora, muito importante para a manutenção da postura corporal e do equilíbrio. Para isso recebe axónios vindos do córtex cerebral depois de estes terem cruzado a linha média. O hemisfério cerebeloso direito recebe axónios com origem no hemisfério cerebral esquerdo e vice-versa, o hemisfério cerebeloso esquerdo recebe axónios provenientes do hemisfério cerebral direito. A conexão do cerebelo com a periferia (estruturas musculares) é feita através dos pedúnculos cerebelosos superior, médio e inferior que existem à direita e à esquerda.

#### 6.5.2.3 Mesencéfalo

Na literatura inglesa é frequente encontrar referência ao “brain stem” (que poderíamos traduzir por “eixo ou suporte cerebral”) e inclui o cerebelo, a parte mais superior da medula espinhal e ainda o bolbo raquidiano e a protuberância anular, estes dois últimos fazendo o que na literatura anglo-saxónica é referido como “midbrain pons”. Nós consideramos o mesencéfalo como sendo a ponte ou protuberância anular sediada entre o bolbo raquidiano inferiormente e a base do cérebro a nível superior à qual se liga pelos pedúnculos cerebrais. Todos os axónios de comunicação entre o cérebro e a medula espinhal com passagem pelo cerebelo passam obrigatoriamente pelo mesencéfalo. Para os propósitos deste livro utilizamos esta secção para fazer referência não só ao mesencéfalo propriamente dito, mas também ao anglo-saxónico “brain stem”. E isso porque, queremos deixar claro que os doze pares de nervos cranianos, mediadores de sentidos, tais como a visão, audição, gosto e olfacto, nascem das vertentes laterais do “brain stem”. E todos eles têm representação cerebral específica através de ligações entre os seus núcleos de origem e as áreas corticais directamente relacionadas com as suas funções. Mais importante, no entanto, é a necessidade de mencionar a “formação ou substância reticulada” que, sendo uma estrutura principalmente mesencefálica, também se estende pelo “brain stem” desde a extremidade superior da medula espinhal até à base dos pedúnculos cerebrais. A

“formação ou substância reticulada” é uma mistura de arranjos inter-neuronais que formam uma rede intrincada de regulação e modulação funcional entre as aferências neuronais sensitivas e sensoriais (“input”) e os fluxos eferentes para as regiões motoras periféricas (“output”) daquilo a que chamamos reflexos. Tanto quanto se sabe é aqui nesta área mesencefálica que algumas aferências são enfatizadas e supervalorizadas, enquanto que outras são minimizadas ou mesmo suprimidas. As funções principais da formação ou substância reticular são baseadas em quatro tipos de conexões: 1) ascendentes para o tálamo e córtex que funcionam como um sistema activador ou de alerta, particularmente importante para a percepção da dor e sua conotação desagradável; 2) descendentes para a medula espinhal e periferia que modula a tensão muscular esquelética; 3) eferentes que utiliza os pares cranianos e que lhe permite modular a frequência cardíaca e a pressão arterial tendo como ponto de partida o seio carotídeo (reflexo neurovegetativo); 4) descendentes pelo feixe reticulo-espinhal que termina no corno dorsal da medula espinhal e serve como atenuador da dor diminuindo os efeitos dos nervos sensitivos mediadores da dor. Em resumo, é um controlador de alto nível entre a medula espinhal e o cérebro que contribui para as respostas a acontecimentos indesejáveis, sempre alerta e pronto a escolher a resposta mais adequada em situação funcional normal. Pela sua complexidade micro-estrutural com inúmeras ramificações axonais e interligações neuronais, a disfunção da formação ou substância reticulada dá origem a síndromas mal identificados e, por vezes, medicamente ainda por alguns desacreditados [211][212].

### 6.5.3 Bases fisiológicas e farmacológicas

O aporte de substratos ao SNC é feito de acordo com as leis da farmacocinética que, se excluirmos a absorção, i.e. passagem desde o local de administração até à corrente sanguínea, compreende a distribuição directamente proporcional ao fluxo sanguíneo regional e, conseqüentemente, à percentagem de volume sanguíneo por unidade de massa do tecido (para o caso em discussão o SNC, principalmente o cérebro). O substrato pode apresentar-se no sangue, melhor dito plasma ou soro na sua forma livre ou ligada a proteínas plasmáticas ou mesmo aos corpúsculos do sangue, i.e., eritrócitos, glóbulos brancos, plaquetas. A concentração de substrato disponível para ser presente às células do tecido cerebral é a que está fundamentalmente na sua forma livre. No entanto, e de acordo com os princípios da farmacocinética, o substrato ou qualquer fármaco pode sofrer metabolização (hepática ou outra) ou excreção (hepática e/ou renal) que tendem a reduzir a concentração livre no plasma. Quer dizer, os substratos e, para o caso do assunto que nos diz respeito nesta obra dedicada à Medicina Nuclear, os radiofármacos após a sua administração intravenosa são disponibilizados ao tecido cerebral de acordo com a distribuição do fluxo sanguíneo, terão de atravessar as barreiras sangue-cérebro, encontrar os seus locais de ligação mais ou menos específica, podem ser metabolizados quer no SNC quer

noutros órgãos e finalmente uma parte das suas moléculas vai ser excretada quer por via hepática quer por via renal.

O cérebro e o restante SNC intracraniano são irrigados pelos sistemas arteriais carotídeos (as artérias carótidas correm pela face antero-lateal do pescoço) e vertebrais (estas artérias vertebrais correm junto à coluna vertebral cervical). Estes sistemas arteriais comunicam entre si quer a nível extracraniano quer mais bem organizado, a nível intracraniano. É bem conhecido o polígono de Willis formado pelos vasos comunicantes anterior e posterior que ligam entre si respectivamente as artérias cerebrais anteriores e as posteriores. Para além destas comunicações que se não permanentemente patentes, o ficam em caso de patologia, de tal maneira que o sistema direito pode fornecer facilmente sangue ao esquerdo e vice-versa, assim como o posterior ao anterior e vice-versa existe ainda uma rede de distribuição de capilares que fazem comunicar entre si todos os territórios vasculares cerebrais vizinhos, particularmente nas suas fronteiras, também designadas de áreas “watershed” ou de “mistura das águas”. É, fundamentalmente, aqui que se pode assistir à criação de hiperemia reacional após insulto vascular ou ainda à formação de novos vasos capilares colaterais para suprir territórios isquémicos em zonas de penumbra isquémica, isto é, o halo circundante do território com ausência de suprimento sanguíneo.

A rede vascular e capilar cerebral não é um sistema rígido de tubos ramificantes. Antes pelo contrário é um sistema, como já foi dito, intrincado, flexível e também dinâmico de percursos vasculares multidireccionais que ligam arteríolas terminais a vénulas. A força impulsionadora principal do fluxo sanguíneo regional cerebral é a chamada pressão de perfusão. Esta é a diferença entre a pressão de “*influx*” arterial e a pressão de “*outflow*” nas veias. Existem mecanismos de auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral que o mantém relativamente constante mesmo sob a influência de factores variados. Em condições fisiológicas qualquer variação do metabolismo cerebral provoca uma alteração do fluxo sanguíneo de amplitude e direcção semelhantes. A rede vascular cerebral reage a alterações da concentração arterial de CO<sub>2</sub>, da concentração iónica (Ca<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup>), assim como a alterações da concentração de fármacos tais como a adenosina e neuropeptídeos no líquido intersticial. Todos eles podem ser usados como provocadores de *stres* vascular e, conseqüentemente, do metabolismo neuronal. Em condições patológicas, particularmente durante a evolução da isquemia cerebral existe aquilo a que se chama “dissociação fluxo-metabolismo”, em que ao contrário do normal descrito acima, alterações do fluxo sanguíneo podem não produzir mudanças reconhecíveis do metabolismo ou desencadear respostas metabólicas de sentido oposto.

Uma vez chegados aos capilares os substratos/fármacos são então presentes a barreiras celulares que separam o sangue do tecido cerebral. Estas barreiras celulares compreendem o endotélio capilar, uma membrana basal e os terminais de astrócitos (podócitos) no meio de líquido intersticial de quantidade variável. É destas barreiras que falamos a seguir.

### 6.5.3.1 Barreiras

Os componentes do sistema nervoso central estão delimitados por três tipos de barreiras que separam o sangue do parênquima cerebral com o líquido extracelular (a barreira hemato-encefálica), o sangue do líquido cefaloraquidiano (a barreira sangue-líquor) e o líquido do parênquima cerebral (a barreira cérebro-líquor). Estas barreiras desempenham um papel importante na formação de imagens do SNC. A administração intra-tecal (no líquido cefalo-raquidiano do espaço subaracnoideu da medula espinal) de um soluto para mielografia revela a distribuição do líquido e daí o estado da barreira cérebro-líquor. Esta metodologia de imagem foi ultrapassada pelas características de definição tecidual específica da ressonância magnética (RM) que permitem avaliar a interface cérebro-líquor e com muita boa resolução espacial. No entanto, a RM não dá informação sobre a cinética do líquido, em especial a sua produção e absorção. Estas características podem ser mais bem definidas com administração intravenosa de pertecnetato ( $^{99m}\text{Tc}$ ) de sódio que difunde do soro sanguíneo para o espaço intraventricular através dos plexos coróides (barreira sangue-líquor, i.e, produção) e pela administração intra-tecal, por exemplo de ácido etileno-triamino-penta-acético (DTPA) marcado com índio-111 ou tecnécio-99m que vai ser reabsorvido, tal como o líquido, para o sangue através das vilosidades ou granulações aracnoideias, assim como paredes de capilares do SNC e “pia matter”. A outra barreira, a hemato-encefálica, é altamente selectiva e regula a captação de substratos e, por isso, também das moléculas de radiofármacos com potencial utilidade para a investigação de funções e processos fisio-farmacológicos do cérebro.

#### A. Barreira hemato-encefálica

No início do século XX, Ehrlich [213][214] verificou que a injeção intravenosa de corantes, durante os seus estudos de pesquisa de agentes quimioterapêuticos, não provocava qualquer coloração do cérebro ao contrário do que acontecia em todos os outros órgãos. Mais tarde, Stern e Gautier [215] ao estudar o movimento de várias substâncias do sangue para o cérebro, assim como os efeitos dessas substâncias no SNC [216], perceberam que: 1) existia uma barreira entre o sangue e o cérebro que excluía algumas substâncias do SNC e chamaram-lhe barreira hemato-encefálica – “*barrière hématoencéphalique*”; 2) as substâncias que não fossem capazes de atravessar esta barreira não podiam localizar-se no líquido; 3) algumas dessas substâncias que não podiam atravessar a barreira passavam do líquido para o SNC, por exemplo, o iodo. Embora não completamente correcta, esta hipótese de Stern e Gautier permitiu estabelecer pela primeira vez a característica de *selectividade* da barreira hemato-encefálica [217] que ainda hoje se mantém, de muitas formas melhor compreendida. A outra característica muito importante da barreira hemato-encefálica, a *lipossolubilidade*, foi suspeitada por Becker e Quadbeck [218] e elaborada com o uso de algoritmos de análise quantitativa através da definição de parâmetros de travessia de membranas (constantes de velocidade – “*rate constants*” [219][220]).

O conceito de barreira hemato-encefálica ficava assim baseado em duas características físico-químicas, a *selectividade* e a *lipossolubilidade*. Embora a segunda seja fácil de compreender e localizar nas membranas das células que emparedam os capilares (células endoteliais) e suas adjacentes (astrócitos), a *selectividade* da barreira é de mais difícil responsabilização anatômica. Enquanto uns [221][222] concluíam que o endotélio chamava a si essa responsabilidade, outros [223] observavam que o endotélio era coberto por uma camada protoplasmática – os podócitos – de astrócitos íntimamente ligados por uma membrana basal, e que não havia aparentes soluções de continuidade nestas membranas [224]. Aos locais de contacto entre duas células endoteliais que não apresentam soluções de continuidade é dado o nome de “*tight junctions*” e passam a ser consideradas como o local estrutural da barreira hemato-encefálica por Brightman e Reese [225]. Estes investigadores demonstraram que após injeção intraventricular a peroxidase (*horseradish peroxidase*) difunde através do interstício intercelular à volta dos capilares cerebrais, mas não consegue atingir a corrente sanguínea, parando junto das “*tight junctions*”.

A barreira hemato-encefálica [226], que é permeável a substâncias lipossolúveis e aparentemente construída pelas células endoteliais dos capilares cerebrais com as suas “*tight junctions*”, juntamente com as suas propriedades de selectividade explica os resultados de muitos estudos que demonstram ausência de efeitos farmacológicos no SNC dos fármacos (drogas) não-lipofílicos, após administração intravenosa. Por outro lado, estas mesmas drogas hidrossolúveis e não-lipofílicas quando administradas por via intra-tecal podem ultrapassar a barreira líquor-cérebro e ser capazes de produzir efeitos farmacológicos mensuráveis.

#### B. Componentes estruturais da barreira hemato-encefálica

A evolução do conceito de barreira hemato-encefálica tem sido longa, e continua a ter como base fundamental a célula endotelial dos capilares no SNC cujas características funcionais e morfológicas são moduladas pelos astrócitos com os quais contacta intimamente [227][228]. A camada de células endoteliais não tem soluções de continuidade como tal. Ao contrário, e por interferência dos astrócitos existem “*tight junctions*” que constroem uma barreira apenas transponível através de mecanismos de transporte nas barreiras celulares, sem qualquer tipo de passagem através de poros. A modulação da camada endotelial pelas células gliais foi demonstrada por experiências cruzadas em que tecido celular avascular transplantado para a cavidade celômica de embriões de aves deu origem a uma barreira tipo hemato-encefálica [229]. Por outro lado, quando enxertos de tecido celômico eram transplantados para tecido cerebral embrionário, observou-se que os capilares tinham as características dos capilares periféricos, i.e., apresentavam poros nas membranas endoteliais, e não havia “*tight junctions*”. Isto foi mais tarde confirmado por Janzer e Raff [230], ao demonstrarem que o astrócito é a célula responsável pela formação de “*tight junctions*” em células endoteliais de tecido não neuronal. Para complemento destas capacidades moduladores e indutoras dos astrócitos sobre células endoteliais foi também demonstrado que estas células

gliais aumentam a frequência, dimensão e complexidade das “*tight junctions*” que se formam em meios de cultura celular. Células endoteliais em cultura dão origem a “*tight junctions*” com cerca de 13  $\mu\text{m}$  e fragmentadas, enquanto que quando cultivadas em conjunto com astroglia a dimensão média aumenta para cerca de 165  $\mu\text{m}$  [231].

As células endoteliais e os astrócitos compartilham uma outra estrutura - a membrana basal perivascular (MB) – que é constituída por uma lâmina basal filamentosa com grande densidade de electrões intercalada no meio de duas camadas electrónicas (uma em contacto com a membrana celular do endotélio e a outra em contacto com a membrana celular do astrócito) muito menos densas. Esta lâmina basal incluiu glicoproteínas, laminina, fibronectina quantidades variáveis de tipos diferentes de colagénio e glicosaminoglicans [232].

Quer dizer que a barreira hemato-encefálica deve ser pensada como uma barreira fisiológica com três estruturas constituintes, *células endoteliais* com “*tight junctions*”, *membrana basal perivascular* e *astroglia* (astrócitos).

Estes três componentes da barreira hemato-encefálica tornam-na selectiva e, segundo Crone [233], apresentam características fisiológicas bem definidas, a saber:

1. é uma camada de células envolvida por uma membrana basal contínua;
2. as células endoteliais estão ligadas umas às outras por “*tight junctions*”;
3. a permeabilidade a substâncias hidrofílicas (não electrólitos) é muito baixa;
4. a permeabilidade iónica é muito baixa;
5. a condução hidráulica é muito baixa;
6. a permeabilidade passiva a solutos é principalmente feita através das junções intercelulares;
7. tem mecanismos de transporte facilitado para algumas soluções orgânicas;
8. possui estereoespecificidade, é saturável e sede de interações competitivas;
9. é sede de mecanismos de indução;
10. tem uma resistência eléctrica elevada (cerca de 2000  $\Omega\cdot\text{cm}^2$ ) [234];
11. a sua permeabilidade é aumentada por valores de osmolaridade elevados;
12. a bomba de  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  localiza-se na membrana abluminal da célula endotelial.

Todas estas características participam de uma maneira ou outra na definição do mecanismo de transporte mais adequado a cada substância ou substrato presente à barreira hemato-encefálica durante a distribuição regional do fluxo sanguíneo [235]. Como exemplo, podemos afirmar que é cada vez mais aceite que as células endoteliais participam activamente na regulação dos componentes do líquido extracelular cerebral e também no conteúdo em aminoácidos do cérebro [236]. O

transporte activo de aminoácidos faz-se na membrana “abluminal”, o transporte facilitado de outros aminoácidos é regulado na face luminal e os aminoácidos neutros e longos atravessam a barreira por mecanismos situados em ambas as faces do endotélio [236].

### C. Mecanismos de transporte

A captação intracerebral de radiofármacos rege-se pelas mesmas propriedades que a captação de solutos que é primariamente determinada pela fracção não-ionizada e, portanto, lipofílica de cada um dos compostos em causa. A captação da substância e a sua relação com a porção não captada e em circulação pode ser quantificada pela técnica de difusão do indicador. A permeabilidade através da barreira hemato-encefálica, segundo Crone [237] é expressa pela fórmula seguinte:

$$P = -\frac{F}{S} \ln(1 - E), \quad (6.73)$$

em que  $P$  é permeabilidade ou coeficiente de partição,  $F$  é o fluxo sanguíneo ou plasmático,  $S$  é a área de superfície do capilar e  $E$  representa a fracção de extração inicial da substância em causa.

#### C.1 Influência da lipossolubilidade ou lipofilia

Apesar de o primeiro contacto e limitação à passagem de solutos do sangue para o SNC ser a membrana celular endotelial com as suas características de lipofilicidade e selectividade, a barreira hemato-encefálica não é completamente impermeável à água e a soluções polares. Aparentemente, a água, e algumas soluções polares de baixo peso molecular, conseguem passar através das cadeias hidrocarbonadas presentes na camada bilipídica das membranas celulares. Além disso, pode acontecer que a dinâmica das “*tight junctions*” seja tal que, em alguns casos, uma pequena percentagem delas possa abrir-se e permitir a travessia não selectiva de iões pequenos [238]. De acordo com a Eq. 6.73, durante a primeira passagem pela barreira hemato-encefálica quanto maior a permeabilidade (coeficiente de partição) maior é a quantidade de substância captada pelo SNC. Quanto maior for a permeabilidade capilar (endotelial), a quantidade da substância que atravessa a barreira hemato-encefálica será progressivamente mais dependente do fluxo sanguíneo regional, de tal modo que numa situação teórica de solubilidade lipídica máxima possível, a captação no SNC está correlacionada com o fluxo cerebral de forma linear, como pode ser demonstrado na Eq. 6.74 que define capacidade de difusão [239][237]:

$$P_s = Q \ln(1 - E), \quad (6.74)$$

em que  $P_s$  representa a capacidade de difusão através da barreira, i.e., o producto permeabilidade superfície,  $Q$  é o fluxo sanguíneo cerebral e  $E$  a extração da

substância. O gráfico da Fig. 6.41, modificado do apresentado por Bradbury [240], ilustra a relação entre o fluxo sanguíneo cerebral e a extração do sangue para o tecido cerebral para valores diferentes de  $P_s$ .

Considerando que a superfície capilar endotelial é linear, e que não existe retrodifusão do cérebro para o sangue, a captação cerebral de um determinado composto não é significativamente afectada pelo fluxo sanguíneo se este é superior a  $0,5 \text{ ml g}^{-1} \text{ min}^{-1}$  e o produto  $P_s$  é inferior a  $0,2 \text{ ml g}^{-1} \text{ min}^{-1}$ . Ao contrário, para valores de  $P_s$  de  $5 \text{ ml g}^{-1} \text{ min}^{-1}$ , ou mais elevados (que significam extração e solubilidade lipídica elevadas), a captação cerebral está principalmente determinada pelo fluxo sanguíneo e, por isso, podemos dizer que é limitada pelo fluxo sanguíneo cerebral regional. Por conseguinte, esta característica de lipossolubilidade elevada tem sido usada como o factor mais importante para o desenvolvimento de radiofármacos usados no estudo de funções cerebrais, e em especial do fluxo sanguíneo regional, de que são exemplos a  $^{123}\text{I}$ -iodoantipirina e o  $^{85}\text{K}$ rypton. Um outro exemplo de lipossolubilidade elevada é o  $^{133}\text{X}$ enon. Neste caso, e porque este gás radioactivo não é metabolizado no tecidos nem se liga a qualquer estrutura celular, existe retrodifusão franca pela barreira, excepto se a concentração no sangue é igual ou superior à do cérebro. Depois de obter uma concentração máxima (para a dose administrada) no cérebro, se não houver aporte (*input*) arterial de  $^{133}\text{X}$ enon todas as moléculas que entram na corrente sanguíneas são levadas para jusante (na direcção das artérias para as veias) e proporcionalmente ao fluxo sanguíneo regional capilar (“*rate of washout*”).

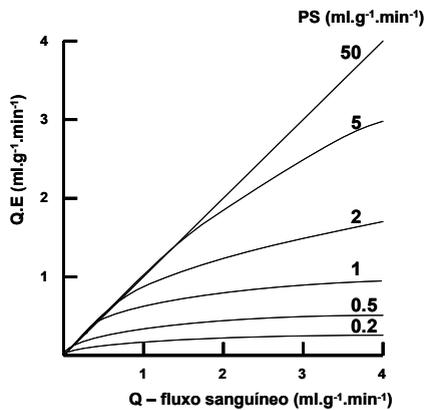


Fig. 6.41 - Curvas teóricas baseadas na Eq. (6.74), também denominada de Crone-Renkin em que o produto fluxo pela extração ( $Q.E$ ) é comparado com o fluxo sanguíneo ( $Q$ ).  $Q.E$  representa o volume de sangue a cada momento (minuto) na barreira, sendo directamente proporcional ao valor do fluxo ou quantidade da substância que entra no cérebro por minuto. Uma vez que a equação pressupõe retrodifusão igual a zero, o produto  $Q.E$  é também proporcional ao fluxo unidireccional da substância do sangue para o cérebro através da barreira hemato-encefálica.

## C.2 Influência da osmolaridade ou pressão osmótica

A osmolaridade explica os movimentos de moléculas de água através da barreira hemato-encefálica para os casos que nos interessam neste capítulo. O produto  $P_s$  da barreira hemato-encefálica para a água marcada mesmo com radionuclídeos é de determinação difícil. A sua difusão para o cérebro e deste para a corrente sanguínea é parcialmente dependente do fluxo sanguíneo e completamente dependente dele para valores de fluxo relativamente baixos [241]. Paulson *et al.* [242] calcularam valores de coeficiente ou taxa de filtração (i.e. permeabilidade osmótica das membranas) mais elevados do que a taxa de permeabilidade por difusão com uma relação de 4:3, o que permite concluir que quaisquer gradientes de pressão osmótica através da barreira hemato-encefálica são maiores que possíveis gradientes de pressão hidrostática. Qualquer filtração inicial de água por pressão hidrostática será limitada imediatamente por um gradiente osmótico de valor mais elevado e de sentido contrário. No entanto, e se por qualquer razão houver rotura na barreira hemato-encefálica, é possível observar filtração de substâncias do plasma para os tecidos cerebrais (espaço intersticial) com ou sem proteínas. Este é, muito provavelmente, o mecanismo do chamado edema cerebral vasogénico.

## C.3 Influência da ligação às proteínas plasmáticas

A ligação às proteínas plasmáticas influencia de forma significativa a farmacocinética e a interacção entre fármacos/substâncias na corrente sanguínea. O estado “*livre*” e o estado “*ligado às proteínas plasmáticas*” é considerado como tendo uma influência significativa na captação cerebral. No entanto, alguns autores continuam a negligenciar este facto, mesmo em estudos relativamente recentes. Em geral, a porção lipofílica do fármaco atravessa a barreira hemato-encefálica facilmente, enquanto que as moléculas não-lipofílicas permanecem na corrente sanguínea para serem excretadas ou então depositadas noutros tecidos/órgãos que não o cérebro. Para além dessa qualidade, a quantidade da fracção ligada às proteínas plasmáticas também influencia directamente a travessia da barreira hemato-encefálica. Tudo isto é ainda mais complicado pelo tipo de ligação, i.e. *reversível* ou *irreversível*. Se a ligação é reversível isto introduz uma variável importante na quantidade de fármaco disponível para a travessia da barreira (fracção livre) que muda conforme a concentração da fracção livre e da ligada às proteínas. No caso da ligação irreversível a concentração da fracção livre e disponível para a travessia das barreiras é constante.

No entanto existem algumas excepções a esta regra ainda não completamente explicadas. As hormonas de tipo esteróide,  $^3\text{H}$ -progesterona e  $^3\text{H}$ -testosterona, apesar de apresentarem fracções de ligação significativas a proteínas séricas, têm índices de captação cerebral da ordem de 80 a 100% independentemente da concentração da fracção ligada às proteínas séricas [243]. Outro exemplo é o triptofano que tem uma ligação à albumina plasmática de cerca de 90%. No entanto a sua captação cerebral após injeção intracarotídea (em “*bolus*”) de  $^{14}\text{C}$ -

triptofano não é influenciada pela presença de albumina [244]. Aparentemente o triptofano foi separado, como que sugado, da sua proteína de ligação (albumina) durante a primeira passagem pelo capilar cerebral. Três mecanismos podem ser adiantados como explicação para este fenómeno:

- 1) dissociação rápida da albumina devido a captação cerebral intensa que provoca uma consequente redução muito rápida da fracção livre;
- 2) mudanças diferenciais do pH fisiológico local;
- 3) deslocamento de metabolitos por possível antagonismo o que pode alterar a constante de associação do complexo triptofano-albumina.

O mecanismo exacto continua desconhecido. No entanto, parece que a constante de dissociação do complexo triptofano-albumina é significativamente maior que a constante de dissociação medida *in vitro* [245].

Na realidade a explicação deste fenómeno, assim como, daquele que acontece de forma semelhante com as hormonas tiroideias continua por esclarecer. As hormonas tiroideias são compostos polarizados mas entram no cérebro através de um mecanismo transportador específico [246], mas as hormonas apresentam-se nos capilares cerebrais ainda com fracção ligada às proteínas séricas. As hormonas são desligadas das proteínas nos capilares por mecanismos também ainda não completamente esclarecidos.

#### C.4 Outras influências

A ligação aos eritrócitos (glóbulos rubros) e a sequestração endotelial podem, de forma semelhante, reduzir a taxa de captação cerebral de compostos lipofílicos.

A remoção de moléculas do cérebro (washout) para a corrente sanguínea e a sua taxa de variação são diferentes do que acontece nos tecidos extra-cerebrais. Nestes as moléculas de alto peso molecular ou as partículas em suspensão e que não conseguem atravessar a barreira endotelial capilar no sentido do líquido intersticial para o sangue são removidas através da drenagem linfática. No cérebro a remoção de solutos polares mesmo de baixo peso molecular é complicada. Estes não podem atravessar a barreira hemato-encefálica no sentido tecido intersticial-sangue, a não ser que haja um mecanismo específico para o transporte através do endotélio. No entanto, existem mecanismos de remoção não-específicos para vários solutos polares (não-lipofílicos) que penetram no interstício de forma lenta, por exemplo, o <sup>35</sup>S-sulfato e a <sup>14</sup>C-inulina. São três os mecanismos [247], não mutuamente exclusivos, que podem explicar a existência de convecção na remoção (washout) de solutos polares do interstício cerebral para o sangue:

- 1) secreção de líquido intersticial através do capilar para o sangue;
- 2) circulação através dos espaços perivascularres;
- 3) movimentos de onda, particularmente nos espaços arteriais.

#### C.5 Transporte específico na barreira hemato-encefálica

Se a lipofilicidade fosse a única característica determinante da taxa de atravessamento da barreira hemato-encefálica para entrada nos tecidos cerebrais,

então o cérebro ficaria privado das quantidades adequadas de vários substratos dos quais depende para sobreviver, tais como a glucose e muitos aminoácidos. Estes substratos, devido ao seu “*quociente de partição*” relativamente baixo, não conseguem ultrapassar a barreira hemato-encefálica através de mecanismos de difusão simples, isto é não facilitada. Monosacarídeos, ácidos monocarboxílicos, aminoácidos neutros, aminoácidos dicarboxílicos e algumas aminas conseguem atravessar a barreira com a ajuda de mecanismos de transporte activo ou facilitado, mas específicos. Estes mecanismos de transporte são estereó-específicos, saturáveis e podem mesmo ser inibidos por antagonistas específicos. São por isso dependentes de gastos de energia. Assim, por exemplo, os monosacarídeos têm um transportador altamente estereó-específico com grande afinidade para a d-glucose. Outro exemplo é o dos peptídeos que se apresentam como moléculas de grandes dimensões e polares [248][249]. Sem um mecanismo de transporte adequado e específico através da barreira hemato-encefálica, seria impossível desempenharem o seu papel importante na síntese de neurotransmissores ou serem, eles mesmos, neurotransmissores.

Tabela 6.2 - Exemplos de sistemas de transporte através da barreira hemato-encefálica.

<b>Tipo de substância (exemplo)</b>	<b>Transporte (Capacidade máxima) (<math>V_{max}</math>) (<math>\mu\text{moles/g per min}</math>)</b>	<b>Constante de Michaelis (aparente) (<math>K_m</math>) (mM)</b>
Monosacarídeos [250] (d-glucose)	2 – 4	7-11
Ácidos monocarboxílicos [251] (l-lactato)	90	2
Aminoácidos neutros [251][252] (l-leucina)	30 – 60	0,025 – 0,1
Aminoácidos básicos [251] (l-arginina)	8	0,09
Aminas [251] (colina)	11	0,34
Nucleosídeos [251] (adenosina)	0,75	0,025
Purinas [251] (adenina)	0,05	0,01

### 6.5.3.2 Factores que influenciam a permeabilidade capilar cerebral

A permeabilidade ao nível dos capilares cerebrais é habitualmente definida, como ficou dito atrás, pelo produto  $P_s$  em vez do quociente de permeabilidade porque a área exacta de endotélio por unidade de peso do tecido cerebral é um

valor desconhecido. A permeabilidade a substâncias lipossolúveis (lipofílicas) é primariamente influenciada pela distribuição do fluxo sanguíneo regional cerebral e obviamente o produto  $P_s$ . Assim a permeabilidade aumenta com o aumento do fluxo, por exemplo sob influência de hipercapnia e consequente vasodilatação capilar, e diminui com a redução do fluxo sanguíneo regional cerebral durante a hipocapnia que provoca vasoconstrição [253]. Os mecanismos de transporte específicos, quer o transporte facilitado, quer o transporte activo, podem ser modulados por um número muito variável de factores [254-257] que mudam de acordo com as necessidades energéticas do tecido cerebral. O jejum [255] e a anastomose porto-cava [258] alteram dramaticamente os transportadores selectivos na barreira hemato-encefálica, muito provavelmente devido às alterações metabólicas marcadas que produzem.

#### A. Importância para a Medicina Nuclear

As características especiais de permeabilidade selectiva da barreira hemato-encefálica, em especial a sua lipofilicidade deu origem à investigação para desenvolvimento de radioligandos que fossem capazes de ultrapassar a barreira e revelar funções cerebrais por captação em células do sistema nervoso central. No entanto, alguns radiofármacos que não atravessam a barreira hemato-encefálica intacta demonstram interesse em aplicações clínicas específicas, em especial no campo da oncologia e infecciolgia neurológica.

O pertecnetato ( $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ) de sódio após injeção intravenosa apresenta-se à barreira hemato-encefálica na sua forma iónica e por isso não atravessa a barreira hemato-encefálica intacta. Contudo, é segregado para o líquido cefalo-raquidiano (líquor) através dos plexos coróides (barreira sangue-líquor) dando ideia sobre o funcionamento desta barreira no sentido sangue-líquor. O pertecnetato de sódio foi o primeiro radiofármaco marcador da barreira hemato-encefálica intacta, mas de forma negativa, isto é demonstrando o cérebro como imagem “vazia” no normal, mas revelando captação em áreas de destruição da barreira como por exemplo nos casos de enfarte cerebral e tumores, em que o pertecnetato de sódio se acumula no líquido extracelular. A grande desvantagem é a visualização dos plexos coróides que em mãos menos experientes pode levar a falsos-positivos. Por isso, sempre que necessária a sua utilização deve ser precedida pelo bloqueio da secreção pelos plexos coróides, por exemplo com perclorato de sódio. Mais recentemente são utilizados outros radiofármacos (glucoheptonato e ácido etileno-triamino-penta-acético marcados com  $^{99m}\text{Tc}$ ) que não são segregados pelos plexos coróides e, por isso, não necessitam de fármacos bloqueadores. O cloreto de tálio ( $^{201}\text{Tl}$ ) é um outro exemplo de radiofármaco que não atravessa a barreira hemato-encefálica intacta. Mais recentemente, a importância clínica deste radiofármacos, em especial o cloreto de tálio, renasceu através da sua utilidade no diagnóstico diferencial entre recidiva de tumores cerebrais e fibrose após cirurgia e/ou irradiação [259], e mais ainda no diagnóstico diferencial entre infecção (toxoplasmose cerebral) e linfoma intracerebral em doentes com o síndrome de imunodeficiência vírica [260].

A lipofilicidade da barreira hemato-encefálica que lhe dá selectividade fez com que se desenvolvessem compostos neutrais e lipofílicos capazes de atravessar a barreira intacta. Estes compostos (radioligandos) comportam-se como microsferas de tipo químico, isto é passam a barreira endotelial-membrana basal-astrócito no sentido sangue-cérebro para se transformarem em compostos polares no tecido cerebral incapazes de atravessar a barreira em sentido contrário.

Isto dá origem à retenção intracerebral directamente proporcional à distribuição de microsferas radiomarcadas com estanho ( $^{113}\text{Sn}$ ) na rede capilar (Fig. 6.42) e consequentemente proporcional à distribuição do fluxo sanguíneo cerebral regional. Esta proporcionalidade acontece para valores muito variados de fluxo sanguíneo regional cerebral. Na substância branca (valores mais inferiores de fluxo sanguíneo) existe aparentemente uma inflação dos valores de fluxo por parte dos marcadores de perfusão em comparação com as microsferas. Para os valores de fluxo habitualmente presentes na substância cinzenta a correlação é melhor (a linha de regressão apresenta um coeficiente de correlação significativamente elevado,  $r = 0,924$ ).

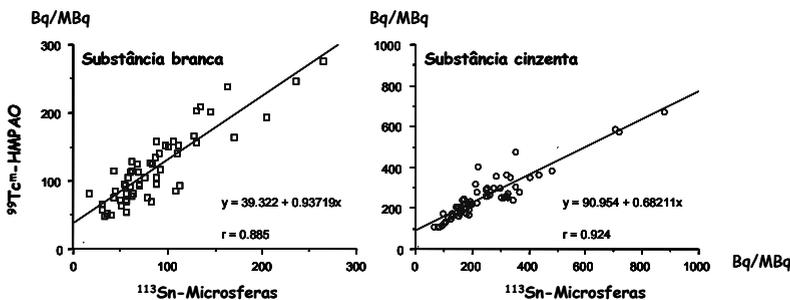


Fig. 6.42 - Comparação entre a distribuição de um marcador de fluxo sanguíneo cerebral lipofílico ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hexametazima) e a distribuição de  $^{113}\text{Sn}$ -microsferas em amostras de substância branca e cinzenta de cérebros de cães [261].

Os radiofármacos deste tipo, globalmente denominados “marcadores da perfusão cerebral ou do fluxo sanguíneo cerebral regional – rCBF) são usados na clínica juntamente com SPECT (tomografia por emissão de fotão simples) para investigar doentes com isquemia cerebral, epilepsia (localização de foco epiléptico) e no diagnóstico diferencial das demências, em especial as fronto-temporais da doença de Alzheimer. São exemplos comercialmente disponíveis  $^{123}\text{I}$ -IMP (iodo-amfetamina),  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD (dímero de l,l-etilcisteinato), assim como  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  - hexametazima ou  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO (hexametilpropilenoaminóxima).

A dinâmica fisiológica de circulação do líquido cefalo-raquidiano (líquor) é especialmente bem demonstrada pelos estudos de cisternografia isotópica com DTPA marcado com  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ou  $^{111}\text{In}$ . Após injeção intra-tecal (habitualmente no espaço epidural ao nível da coluna lombar) o radiofármaco distribui-se pelas

cisternas e acaba por ser reabsorvido para o sangue através das vilosidades ou granulações aracnoideias. Não existe, de momento, qualquer outra técnica de imagem capaz de revelar a fisiologia da distribuição e reabsorção do líquido com tanta inocuidade como é feito com a cisternografia isotópica. Esta técnica serve não só para diagnosticar hidrocefalias no diagnóstico diferencial de hipertensão intracranéa [262], mas também para prever os resultados de cirurgia potencialmente útil.

A outra aplicação clínica desta técnica de cisternografia isotópica, o despiste de perdas de líquido [263], é já mais inerente a técnicas de resolução anatómica muito fina, caso da ressonância magnética. No entanto, continua a ser útil naqueles casos em que ressonância magnética dá origem a falsos negativos. Mas, mais importante é o facto de que a perda pode ser quantificada com o uso de radiofármacos, mas não através da ressonância magnética.

### 6.5.3.3 Neurotransmissores

No SNC, cérebro e para lá da barreira hemato-encefálica as interacções e comunicações intercelulares, i.e. interneuronais são centrais a todas as teorias de processamento de informação. A era de neurobiologia molecular que desde há alguns anos cresce nas neurociências fundamenta-se no conhecimento sobre a transmissão neuronal e o papel das moléculas neurotransmissoras nas muitas funções cerebrais. Para que haja neurotransmissão é necessário primeiro que o neurotransmissor em questão seja sintetizado no neurónio pré-sináptico, transportado até ao terminal neuronal para ser pronto a libertar-se para a fenda sináptica. Aí o neurotransmissor tem a possibilidade de activar receptores na membrana do neurónio pós-sináptico e desencadear processos electro-químicos que continuam a corrente de informação. Para que este processo seja eficaz é forçoso que as moléculas de neurotransmissor livres na fenda sináptica sejam removidas, quer por actuação de enzimas quer através de sistemas de recaptação para o neurónio pré-sináptico através da sua membrana e por mecanismos específicos. O neurotransmissor no terminal pré-sináptico é armazenado em vesículas pronto para ser liberto e desencadear novo processo de transmissão. Estas regras gerais de neurotransmissão são globalmente as mesmas seja qual for o sistema em questão: adrenérgico, colinérgico, glutaminérgico, dopaminérgico, serotoninérgico, etc.

Qualquer interferência com um ou mais destes passos desde a síntese até à metabolização enzimática e recaptação neuronal pré-sináptica vai obviamente interferir com a neurotransmissão e a sua função específica.

#### A. Fenda sináptica

A fenda sináptica é o espaço entre dois neurónios com cerca de 10 a 50 nm (variável com o sistema de neurotransmissão) e que pode ser considerado quase como virtual uma vez que está em permanência preenchido por moléculas do neurotransmissor em movimento do neurónio pré para o pós-sináptico e vice-

versa. A fenda está em comunicação com o líquido intersticial ou extracelular e têm sido aventadas várias explicações para o correcto funcionamento da transmissão, sem que haja correntes significativas que promovam a dissipação da corrente de informação (electro-química) para fora da sinapse. De Robertis em 1967 [264] tentou explicar a existência de filamentos de ligação entre as membranas pré e pós-sinápticas que serviriam para “guiar” as moléculas do neurotransmissor para os seus receptores. Muitos outros autores, no entanto, e usando técnicas de imuno-histoquímica chegaram à conclusão que a fenda sináptica está preenchida por um material de densidade intermédia e constituído por uma grande variedade de proteínas e açúcares na forma de mucopolissacarídeos e glicoproteínas [265]. Seria este material proteico e glucídico que evitaria a difusão do neurotransmissor para fora da fenda sináptica ao manter as duas membranas (pré e pós-sinápticas) ligadas entre si. As glicoproteínas são autoimunologicamente activas e objecto de investigação contínua. Parece desempenharem um papel importante no reconhecimento durante o processo de sinaptogénese, que hoje em dia é tido como um processo em permanente actividade e que talvez explique bem a capacidade de regeneração neuronal que agora se acredita ser frequente em processos de memorização, mas também como reacção a lesões tecidulares graves que destroem neurónios. A plasticidade das sinapses inter-neuronais é um facto demonstrado por vários autores e em áreas cerebrais múltiplas [266][267]. É evidente que para além da fenda sináptica inter-neuronal existe ainda um outro tipo de fenda sináptica, mais periférica e variável com os tecidos onde reside que é a fenda da sinapse neuro-efectora. Esta existe em tecido glandular, muscular esquelético, muscular liso das artérias, muscular liso do intestino, etc.

## B. Receptores

Receptores são os locais específicos da membrana do neurónio pós-sináptico, e não só, que são activados pelos neurotransmissores. Cada sistema tem os seus receptores específicos de que existem várias classes e subclasses. Como ficou dito atrás a ligação do neurotransmissor aos receptores é reversível. Esta ligação pode ter intensidades variáveis e estas são determinadas pela energia necessária para desfazer a ligação ao receptor. Em farmacologia esta energia é habitualmente expressa em quilocalorias por molécula. Nos sistemas biológicos as forças de atracção aos receptores são de fraca intensidade (1 – 5 quilocalorias por molécula) com excepção das covalentes. Assim, podem com facilidade e como é desejável desfazer-se, isto é são reversíveis. Existem, em geral, quatro tipos de forças de ligação aos receptores: covalentes (50 – 150 quilocalorias por molécula); iónicas (aproximadamente 5 quilocalorias por molécula); ligações de hidrogénio (2 – 5 quilocalorias por molécula); e forças de Van der Waals (cerca de 0,5 quilocalorias por molécula). A ligação dos neurotransmissores aos receptores pode sofrer interferências por parte de fármacos exógenos e outras substâncias endógenas que têm afinidade para o mesmo receptor e podem ou não ser capazes de desencadear resposta, sendo respectivamente agonistas (dão origem a uma resposta, isto é têm

eficácia) e antagonistas (não desencadeiam resposta). Os antagonistas podem ainda ser competitivos (afinidade semelhante à do transmissor) lutando de forma semelhante à do neurotransmissor para a ligação ao receptor e com reversibilidade semelhante. Se a afinidade do antagonista ao receptor é maior que a do neurotransmissor agonista então o antagonismo é não-competitivo (irreversível). Os radioligandos têm afinidade para os receptores sem demonstrarem efeitos farmacológicos mensuráveis e funcionam habitualmente como agonistas ou antagonistas com ligações mais ou menos reversíveis, competitivas. Por isso, e também de acordo com as suas características farmacocinéticas, as imagens a obter com SPECT e PET são-no, tanto quanto possível, em equilíbrio de concentração entre os compartimentos de ligação específica e os de ligação não específica e radioligando livre, assim como o plasma.

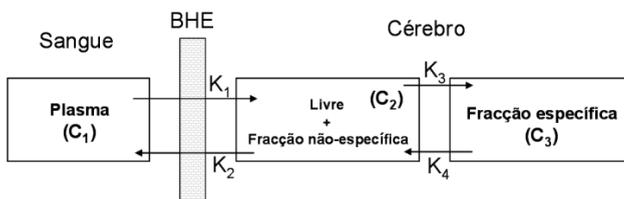


Fig. 6.43 - Gráfico demonstrativo dos três compartimentos, dois deles no cérebro, usados para a quantificação da captação de radioligandos ao nível dos receptores cerebrais. BHE=barreira hemato-encefálica, C=concentração, K=constantes de travessia/difusão/passagem.

Numa outra secção deste livro encontrará, com certeza, explicações, definições e equações que permitem compreender como obter valores quantitativos de captação de radioligandos em receptores e outros locais específicos com base na teoria de compartimentos múltiplos (Fig. 6.43).

### C. Importância para a Medicina Nuclear e Neurociências

O exemplo mais característico da importância para a prática clínica de Medicina Nuclear destes conhecimentos sobre os sistemas de neurotransmissão é a caracterização *in vivo* das alterações neuroquímicas da doença de Parkinson. Esta doença degenerativa do SNC, que é uma doença do movimento é caracterizada pela degenerescência dos neurónios do feixe nigroestriado cujo soma está na substância negra do mesencéfalo e tem terminais dopaminérgicos (produtores do neurotransmissor dopamina) no estriado (núcleo caudado e putamen). O ioflupano, um análogo da cocaína marcado com  $^{123}\text{I}$  marca especificamente os terminais pré-sinápticos no estriado dos neurónios do feixe nigro-estriado que estão significativamente reduzidos na doença de Parkinson – diminuição marcada da captação de ioflupano no estriado (putamen) contralateral ao hemicorpo com sintomas e sinais de afetação parkinsonica. Por outro lado, e devido à redução

marcada na produção de dopamina pelo neurónio pré-sináptico, os receptores pós-sinápticos para a dopamina estão mais ávidos do que o normal (“*upregulation*”). SPECT com benzamida marcada com  $^{123}\text{I}$  revela captação normal no estriado (principalmente putamen) com uma imagem que contrasta dramaticamente com a imagem negativa do putamen obtida com ioflupano.

Muitos outros radioligandos podem ser desenvolvidos para estudar outros sistemas transmissores. A importância clínica potencial que todos têm ainda não deu origem a radiofármacos com interesse comercial significativo.

Antes de terminar estes pensamentos sobre as dificuldades e potencialidades das metodologias que usam radiofármacos, gostaria de dizer que o futuro reservamos mais e melhor, pelo que me sinto obrigado a pedir-vos, caros leitores, para estudarem (caso as neurociências sejam o vosso objectivo de investigação) o livro [268] que recomendo em leitura suplementar e que em meu entender é uma obra muito bem conseguida, “Principles of Neuropsychopharmacology” by Robert S. Feldman, Jerrold S. Meyer e Linda F. Quenzer.

## REFERÊNCIAS

- [1] W. E. Adam. A general comparison of functional imaging in nuclear medicine with other modalities. *Sem. in Nucl. Med.*, 17:3-17, 1987.
- [2] J. T. Bushberg, J. A. Scibert, E. M. Leidholdt, Jr, J. M. Boone. *The Essential Physics of Medical Imaging* (2nd Edition). Williams & Wilkins, 487-527, 2001.
- [3] D. J. Dowsett, P. A. Kenny, R. E. Johnston. *The Physics of Diagnostic imaging*. Chapman & Hall Medical, 66-79, London, 1998.
- [4] W. R. Hendee, R. E. Ritenour. *Medical Imaging Physics*, 4th Edition, Wiley-Liss, 197-217, 2002.
- [5] G. L. Zeng, J. R. Galt, M. N. Wernick, R. A. Mintzer, J. N. Aarsvold. Single-Photon Emission Computed Tomography. In M. N. Wernick, J. N. Aarsvold, eds. *Emission Tomography: The Fundamentals of SPECT and PET*. San Diego, CA, Elsevier, 2004.
- [6] Y. Censor, D. Gustafson, A. Lent, H. Tuy. A new approach to the emission computerized tomography problem : simultaneous calculation of attenuation and activity coefficients. *IEEE Trans Nucl Sci*, NS-26:2775-2779, 1979.
- [7] A. Bronnikov. Approximate reconstruction of attenuation map in SPECT imaging. *IEEE Trans Nucl Sci*, 42:1483-1488, 1995.
- [8] R. Ramlau, R. Clackdoyle, F. Noo, G. Bal. Accurate attenuation correction in SPECT imaging using optimization of bilinear functions and assuming an unknown spatially-varying attenuation distribution. *Z. angew. Math. Mech*, 80:613-621, 2000.
- [9] L.-T. Chang. A method for attenuation correction in radionuclide computed tomography. *IEEE Trans Nucl Sci*, NS-25:638-642, 1978.
- [10] A. Markoe. Fourier inversion of the attenuated X-ray transform. *SIAM Journal of Mathematical Analysis*, 15:718-722, 1984.
- [11] C. Metz, X. Pan. A unified analysis of exact methods of inverting the 2D exponential Radon transform, with implications for Noise Control in SPECT. *IEEE Trans. Med. Imaging*, MI-14:643-658, 1995.
- [12] F. Natterer. Inversion of the attenuated Radon transform. *Inverse Problems*, 17:113-119, 2000.

- [13] G. Gullberg, R. Huesman, J. Malko, N. Pelc, T. Budinger. An attenuated projector-backprojector for iterative SPECT reconstruction. *Phys. Med. Biol.*, 30:799-816, 1985.
- [14] B. M. W. Tsui, G. Gullberg, E. Edgerton, J. G. Ballard, J. Perry Jr., W. McCartney, G. Berg. Correction of nonuniform attenuation in cardiac SPECT imaging. *J. Nucl. Med.*, 30:497-507, 1989.
- [15] T. F. Lang, B. H. Hasegawa, S. C. Liew, J. K. Brown, S. C. Blankespoor, S. M. Reilly, E. L. Gingold, C. E. Cann. Description of a prototype of a emission-transmission computed tomography imaging system. *J. Nucl. Med.*, 33:1881-1887, 1992.
- [16] N. P. Rowell, N. J. Glaholm, M. A. Flower, B. Cronin, V. R. McCready. Anatomically derived attenuation coefficients for use in quantitative single photon emission tomography studies of the thorax. *Eur. J. Nucl. Med.*, 19:36-40, 1992.
- [17] S. Loncaric, W. Chang, G. Huang. Using simultaneous transmission and scatter SPECT imaging from external sources for the determination of the thoracic  $\mu$ -map. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 41:1601-1606, 1994.
- [18] J. W. Wallis, T. R. Miller, T. R. Koppel. Attenuation correction in cardiac SPECT without a transmission source. *J. Nucl. Med.*, 35:82P, 1994.
- [19] G. V. Heller, J. Links, T. M. Bateman, J. A. Ziffer, E. Ficaro, M. C. Cohen, R. C. Hendel. American Society of Nuclear Cardiology and Society of Nuclear Medicine joint position statement: Attenuation correction of myocardial perfusion SPECT scintigraphy. *Journal of Nuclear Cardiology*, March/April, 229-230, 2004.
- [20] O. Tretiak, C. Metz. The exponential Radon transform. *SIAM Journal of Applied Mathematics*, 39:341-354, 1980.
- [21] T. M. Bateman, S. J. Cullom. Attenuation Correction Single-Photon Emission Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging. *Semin. Nucl. Med.*, 35:37-51, 2005.
- [22] M. T. Madsen. Recent Advances in SPECT Imaging. *J. Nucl. Med.*, 48:661-673, 2007.
- [23] R. J. Jaszcak, K. L. Greer, C. E. Floyd Jr., C. C. Harris, E. R. Coleman. Improved SPECT quantification using compensation for scattered photons. *J. Nucl. Med.*, 25:893-900, 1984.
- [24] K. Ogawa, Y. Harata, K. Ichiara, A. Kubo, S. Hashimoto. A practical method for position-dependent compton-scatter correction in Single-Photon Emission CT. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 10:408-412, 1991.

- [25] M.A. King, G. J. Hademenos, S. J. Glick. A dual-photopeak window method for scatter correction. *J. Nucl. Med.*, 33:605-612, 1992.
- [26] S. A. Larsson. Gamma camera emission tomography. Development and properties of a multi-sectional emission computed tomography system. *Acta Radiol. Suppl.*, 363:30-32, 1980.
- [27] S. R. Meikle, B. F. Hutton, D. L. Bailey. A transmission-dependent method for scatter correction in SPECT. *J. Nucl. Med.*, 35:360-367, 1994.
- [28] B. F. Hutton, A. Osiecki, S. R. Meikle. Transmission-based scatter correction of 180° myocardial single-photon emission tomographic studies. *Eur. J. Nucl. Med.*, 23:1300-1308, 1996.
- [29] C.-M. Kao, P. La Rivière, X. Pan. Basics of Imaging Theory and Statistics. In M. N. Wernick, J. N. Aarsvold, eds., *Emission Tomography: The Fundamentals of SPECT and PET*. San Diego, CA, Elsevier, 2004.
- [30] M. A. King, S. J. Glick, P. H. Pretorius, R. G. Wells, H. C. Gifford, M. V. Narayanan, T. Farncombe. Attenuation, Scatter, and Spatial Resolution Compensation in SPECT. In M. N. Wernick, J. N. Aarsvold, eds. *Emission Tomography: The Fundamentals of SPECT and PET*. San Diego, CA, Elsevier, 2004.
- [31] R. Lewitt, P. R. Edholm, W. Xia. Fourier method for correction of depth-dependent collimator blurring. *SPIE*, 1092:232-243, 1989.
- [32] W. Xia, R. M. Lewitt, P. R. Edholm. Fourier correction for spatially invariant collimator blurring in SPECT. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 14:100-114, 1995.
- [33] B. M. W. Tsui, H.-B. Hu, D. R. Gilland, G. T. Gullberg. Implementation of simultaneous attenuation and detector response correction in SPECT. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 35:778-783, 1988.
- [34] A. R. Formiconi, A. Pupi, A. Passeri. Compensation of spatial system response in SPECT with conjugate gradient reconstruction technique. *Phys. Med. Biol.*, 34:69-84, 1989.
- [35] G. L. Zeng, G. T. Gullberg. Frequency domain implantation of the three-dimensional geometric point-source correction in SPECT imaging. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 39:1444-1453, 1993.
- [36] L. Itti, L. Chang, T. Ernst, F. Mishkn. Improved 3D correction for partial volume effects in brain SPECT. *Human Brain mapping*, 5:379-388, 1997.

- [37] D. W. Townsend, T. J. Spinks, T. Jones, A. Geissbuhler, M. Defrise, M. C. Gilardi, J. Heater. Three-dimensional reconstruction of PET data from a multi-ring camera. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 36:1056-1065, 1989.
- [38] D. L. Bailey et al. Quantitative Procedures in 3D PET. In B. Bendriem, D. W. Townsend, eds. *The Theory and Practice of 3D PET*. Dordrecht: Kluwer Academic, 1998.
- [39] B. McKee, R. Clack, P. Harvey, L. Hiltz, M. Hogan, D. Howse. Accurate attenuation correction for a 3D PET system. *Phys. Med. Biol.*, MI-11:560-569, 1991.
- [40] De Lima JJP. Radioisotopes in Medicine. *Eur. J. Phys.*, 19, 485-497, 1998.
- [41] P. J. Robinson, L. Kreel. Pulmonary tissue attenuation with computed tomography: Comparison of inspiration and expiration scans. *J Comput Assist Tomogr*, 3:740-748, 1979.
- [42] K. J. LaCroix, B. M. W. Tsui, B. H. Hasegawa, J. K. Brown. Investigation of the use of X-ray CT images for attenuation compensation in SPECT," *Nuclear Science, IEEE Transactions on* , 41(6):2793-2799, Dec 1994.
- [43] S. C. Blankespoor, X. Wu, J. K. Kalki, et al. Attenuation correction of SPECT using X-ray CT on an emission-transmission CT system: Myocardial perfusion assessment. *IEEE Trans Nucl Sci*, 43:2263-2274, 1996.
- [44] C. Burger, G. Goerres, S. Schoenes et al. PET attenuation coefficients from CT images: Experimental evaluation of the transformation of CT into PET 511-keV attenuation coefficients. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 29:922-927, 2002.
- [45] C. Bai, L. Shao, A. J. Da Silva. CT-based attenuation correction for PET/CT scanners. *Proc. IEEE Nucl Sci Symp and Med Imag Conf*, Norfolk,VA, Nov 11-16, 2002.
- [46] P. E. Kinahan, D. W. Townsend, T. Beyer et al. Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner. *Med Phys*, 25:2046-2053, 1998.
- [47] T. Beyer. Design, construction and validation of a combined PET/CT tomography for clinical oncology. Doctoral thesis, University of Surrey, Surrey, UK, 1999.
- [48] M. Charron, T. Beyer, N. N. Bohnen et al. Image analysis in oncology patients studied with a combined PET/CT scanner. *Clin Nucl Med*, 25:905-910, 2000.
- [49] E. Kamel, T. F. Hany, C. Burger et al. CT vs  $^{68}\text{Ge}$  attenuation correction in a combined PET/CT system: Evaluation of the effect of lowering the CT tube current. *Eur J Nucl Med*, 29:346-350, 2002.

- [50] Y. Nakamoto, M. Osman, C. Cohade et al. PET/CT: comparison of quantitative tracer uptake between germanium and CT transmission attenuation-corrected images. *J Nucl Med*, 43:1137-1143, 2002.
- [51] R. E. Alvarez, A. Macovski. Energy-selective reconstructions in X-ray computed tomography. *Phys Med Biol*, 21:733-744, 1976.
- [52] B. H. Hagesawa, T. F. Lang, E. L. Brown et al. Object specific attenuation correction of SPECT with correlated dual-energy X-ray CT. *IEEE Trans Nucl Sci*, NS-40:1242-1252, 1993.
- [53] B. E. Cooke, A. C. Evans, E. O. Fanthome, R. Alarie, A. M. Sendyk. Performance figure and images from the Therascan 3128 positron emission tomograph. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 31:640-644, 1984.
- [54] G. Knoll. *Radiation Detection and Measurement*. 3<sup>a</sup> edição, New York, John Wiley & Sons, 1999.
- [55] R. D. Badawi, M. P. Miller, D. L. Bailey, P. K. Marsden. Randoms variance reduction in 3D PET. *Phys. Med. Biol.*, 44:941-954, 1999.
- [56] K. F. Koral, N. H. Clinthorne, W. L. Rogers. Improving emission-computed-tomography quantification by compton-scatter rejection through offset windows. *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res.*, A242:610-614, 1986.
- [57] C. C. Watson, D. Newport, M. E. Casey. A single scatter simulation technique for scatter correction in 3D PET. In *Three-dimensional image reconstruction in radiology and nuclear medicine*. Eds. P. Grangeat and J.-L. Amans. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 255-268, 1996.
- [58] J M Ollinger. Model-based scatter correction for fully 3D PET. *Phys. Med. Biol.*, 41:153-176, 1996.
- [59] A. S. Goggin, J. M. Ollinger. A model for multiple scatters in fully 3D PET. *IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Record*. Norfolk, VA, USA, 1994.
- [60] S. R. Cherry, H. Sung-Cheng. Effects of scatter on model parameter estimates in 3D PET studies of the human brain. *IEEE Transactions on Nuclear Science*. 42: 1174-9, 1995.
- [61] C. W. Stearns. Scatter Correction Method for 3D PET using 2D Fitted Gaussian Functions. *J Nuc Med*, 36:105, 1995.
- [62] D. L. Bailey, S. R. Meikle. A convolution-subtraction scatter correction method for 3D PET. *Physics in Medicine and Biology*. 39:411-24, 1994.

- [63] M. Bergström, L. Eriksson, C. Bohm, G. Blomqvist, J. Litton. Correction for scattered radiation in a ring detector positron camera by integral transformation of the projections. *J Comput Assist Tomogr*, 7(1):42-50, 1983.
- [64] S. Grootoank, T. J. Spinks, T. Jones, C. Michel, A. Bol. Correction for scatter using a dual energy window technique with a tomograph operated without septa. *IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Record*, Santa Fe, 1991.
- [65] R. Trébossen, B. Bendriem, A. Fontaine, R. Rougetet, V. Frouin, P. Remy. Quantitation of clinical 3D PET studies with the ETM scatter correction, *IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Record*, San Francisco, CA, USA, 1995.
- [66] L. Shao, R. Freifelder, J. S. Karp. Triple energy window scatter correction technique in PET. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 13(4): 641-648, 1994.
- [67] M. Bentourkia, P. Msaki, J. Cadorette, R. Lecomte. Assessment of scatter components in multispectral PET imaging. *IEEE Conference Record. Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*, San Francisco, CA, USA, 1993.
- [68] C. S. Levin, M. Dahlbom, E. J. Hoffman. A Monte Carlo correction for the effect of Compton scattering in 3-D PET brain imaging. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 42:1181-5, 1995.
- [69] N. C. Ferreira, R. Trébossen, C. Lartizien, V. Brulon, P. Merceron, B. Bendriem. A hybrid scatter correction for 3D PET based on an estimation of the distribution of unscattered coincidences: implementation on the ECAT EXACT HR+. *Phys Med Biol*, 47:1555-71, 2002.
- [70] N. C. Ferreira. Contribuição para a quantificação em Tomografia por Emissão de Positrões no modo 3D. Tese de doutoramento, Universidade de Coimbra, 2001.
- [71] R.D. Badawi. Aspects of Optimisation and Quantification in Three-Dimensional Positron Emission Tomography. PhD, London: University of London, 1998.
- [72] M. E. Casey, E. J. Hoffman. Quantitation in positron emission tomography: 7. A technique to reduce noise in accidental coincidence measurement and coincidence efficiency calibration. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 10:845-850, 1986.
- [73] E. J. Hoffman, T. M. Guerrero, G. Germano, W. M. Digby, M. Dahlbom. PET system calibrations and corrections for quantitative and spatially accurate images. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 36:1108-1112, 1989.
- [74] D.A. Chesler, C. W. Stearns. Calibration of detector sensitivity in positron cameras. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 37:768-772, 1990.

- [75] M. Bergström, L. Eriksson, C. Bohm, G. Blomqvist, T. Greitz, J. Litton, L. Widén. A procedure for calibrating and correcting data to achieve accurate quantitative values in positron emission tomography. *IEEE Trans. Nucl. Sci*, 29: 555-557, 1982.
- [76] M. E. Casey, H. Gadagkar, D. Newport. A component based method for normalization in volume PET, in Grangeat, P., Amans, J.L., eds. *Proceedings of the 3rd International Conference on Three-Dimensional Image Reconstruction in Radiology and Nuclear Medicine*. Aix-les-Bains. 67-71, 1995.
- [77] N. C. Ferreira, R. Trébossen, M.-C. Grégoire, B. Bendriem. Influence of malfunctioning block detectors on the calculation of single detector efficiencies in PET. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 46:1062-1069, 1999.
- [78] W. W. Moses, S. E. Derenzo, T. F. Budinger. PET detector modules based on novel detector technologies. *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. A*, 352:189-194, 1994.
- [79] H. Müller-Gärtner, J. Links, J. L. Prince. Measurement of radiotracer concentration in brain gray matter using positron emission tomography: MRI-based correction for partial volume effects. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 12: 571-583, 1992.
- [80] M. Defrise, P. Kinahan. *Data Acquisition and Image Reconstruction for 3D PET*, in B. Bendriem, D. W. Townsend, eds., *The Theory and Practice of 3D PET*. Dordrecht: Kluwer Academic, 1998.
- [81] P. P. Bruyant. Analytic and Iterative Reconstruction Algorithms in SPECT. *J. Nucl. Med.*, 43:1343–1358, 2002.
- [82] P.E. Kinahan, M. Defrise, R. Clackdoyle. Analytic Image Reconstruction methods. In M. N. Wernick, J. N. Aarsvold, eds. *Emission Tomography: The Fundamentals of SPECT and PET*. San Diego, CA, Elsevier, 2004.
- [83] R. B. Blackman, J. Tukey. Particular Pairs of Windows. In *The Measurement of Power Spectra, From the Point of View of Communications Engineering*. New York: Dover, p. 98-99, 1959.
- [84] J. A. Fessler. Penalized weighted least squares image reconstruction for positron emission tomography. *IEEE Trans. Med. Imag.*, 13(2):290-300, 1994.
- [85] A. Macovski. Tomography. In T. Kailath, ed. *Medical Imaging Systems*. Englewoods Cliffs, NJ: Prentice-Hall, 106–144, 1997.
- [86] L. A. Shepp, Y. Vardi. Maximum likelihood reconstruction for emission tomography. *IEEE Trans. Med. Imag*, MI-1:113–122, 1982.

- [87] E. Veklerov, J. Llacer. Stopping Rule for the MLE Algorithm Based on Statistical Hypothesis Testing. *Medical Imaging, IEEE Trans Med Imag*, 6(4):313–319, 1987.
- [88] V. V. Selivanov, D. Lapointe, M. Bentourkia, R. Lecomte. Cross-validation stopping rule for ML-EM reconstruction of dynamicPET series: effect on image quality and quantitative accuracy. *IEEE Trans Nucl Sci*, 48(3-Part 2):883-889, 2001.
- [89] P. E. Kinahan, J. G. Rogers. Analytic three-dimensional image reconstruction using all detected events. *IEEE Trans. Nucl. Sci*, NS-36:964-968, 1989.
- [90] H. M. Hudson, R. S. Larkin. Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE Trans. Med. Imag.*, 13:601–609, 1994.
- [91] C. Michel, X. Liu, S. Sanabria et al. Weighted schemes applied to 3D-OSEM reconstruction in PET. *Nucl. Sci. Symp. Conf. Rec.*, Seattle, USA, 3:1152-1157, 1999.
- [92] P. E. Kinahan, J. G. Rogers. Analytic three-dimensional image reconstruction using all detected events. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, NS-36:964-968, 1989.
- [93] J. G. Colsher. Fully three-dimensional positron emission tomography. *Phys. Med. Biol.*, 20:103-115, 1980.
- [94] J.-S. Liow, S.C. Strother, K. Rehm, A. Rottenburg. Improved resolution for PET volume-imaging through three-dimensional iterative reconstruction. *J. Nucl. Med.*, 38:1623-1630, 1997.
- [95] J. Qi, R. M. Leahy, S. R. Cherry, A. Chatziioannou, T. H. Farquhar. High Resolution 3D Bayesian Image Reconstruction Using the Small Animal microPET Scanner. *Phys. Med. Biol.*, 43:1001-1013, 1998.
- [96] P. E. Kinahan, C. Michel, M. Defrise, D. W. Townsend, M. Sibomana, M. Lonneux, D. F. Newport, J. D. Luketich. Fast Iterative Image Reconstruction of 3D PET Data. In *Proceedings of the IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*. Anaheim, CA, 1918-1922, 1996.
- [97] C. A. Johnson, Y. Yan, R. E. Carson, R. L. Martino, M. E. Daube-Witherspoon. A system for the reconstruction of retracted.septa data using the EM algorithm. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 42:1223-1227, 1995.
- [98] M. E. Daube-Witherspoon, G. Muehlehner. Treatment of axial data in three-dimensional PET. *J. Nucl. Med.*, 28:1717-1724, 1987.

- [99] R. M. Lewitt, G. Muehlechner, J. S. Karp. Three-dimensional image reconstruction for PET by multi-slice rebinning and axial image filtering. *Phys. Med. Biol.*, 39:321-339, 1994.
- [100] M. Defrise, P. E. Kinahan, D. W. Townsend, C. Michel, M. Sibomana, D. Newport. Exact and approximate rebinning algorithms for 3D PET data. *IEEE Trans. Med. Imag.*, 16:145-158, 1997.
- [101] L. Janeiro, C. Comtat, C. Lartizien, P. E. Kinahan, M. Defrise, C. Michel, R. Trebossen, P. Almeida. NEC-scaling applied to FORE+OSEM. *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, 2:717- 721, 2002.
- [102] L. Janeiro. Incorporating accurate statistical modeling in PET reconstruction for whole-body imaging. Tese de doutoramento, Universidade de Lisboa, 2007.
- [103] X. Liu, M. Defrise, C. Michel, M. Sibomana, C. Comtat, P. E. Kinahan, D. W. Townsend. Exact Rebinning Methods for Three-Dimensional PET. *IEEE Trans. Med. Imag.*, 18:657-664, 1999.
- [104] M. Defrise, X. Liu. A fast rebinning algorithm for 3D positron emission tomography using John's equation. *Inverse Problems*, 15:1047-1065, 1999.
- [105] M. Defrise. Fourier rebinning of time-of-flight PET data. *Phys Med Biol*, 50:2749-2763, 2005.
- [106] A.K. Jain. *Fundamentals of Digital Image Processing*, Prentice-Hall.
- [107] R. C. Gonzalez, R. W. Woods, "Digital Image Processing", Second Edition, Prentice-Hall.
- [108] D. Forsyth, J. Ponce, "Computer Vision: A Modern Approach", Prentice-Hall.
- [109] Lisa Gottesfeld Brown. A survey of image registration techniques. *ACM Comput. Surv.*, 24(4):325–376, 1992.
- [110] M. R. Neuman, editor. *Medical Image Registration*. CRC Press, 2001.
- [111] P.A. van den Elsen, E.-J.D. Pol, M.A. Viergever. Medical image matching-a review with classification. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 12, 26–39, 1993.
- [112] J. Maintz and M. Viergever. An overview of medical image registration methods, 1996.
- [113] J. Maintz and M. Viergever. A survey of medical image registration. *Medical Image Analysis*, 2(1):1–36, 1998.

- [114] R. Wan, M. Li. An overview of medical image registration. In ICCIMA '03: Proceedings of the 5th International Conference on Computational Intelligence and Multimedia Applications, p. 385, Washington, DC, USA, IEEE Computer Society, 2003.
- [115] B. Zitova, J. Flusser. Image registration methods: a survey. *Image and Vision Computing*, 21(11):977–1000, 2003.
- [116] B. F. Hutton, M. Braun, L. Thurfjell, D. Y H Lau. Image registration: an essential tool for nuclear medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 29(4):559–577, Apr 2002.
- [117] M. Holden, D. L. G. Hill, E. R. E. Denton, J. M. Jarosz, T. C. S. Cox, D. J. Hawkes. Voxel similarity measures for 3d serial mr brain image registration. p. 472–477, 1999.
- [118] R. B. Cattell, J. R. Hurley. The procrustes program: Producing direct rotation to test a hypothesized factor structure. *Behavioral Science*, 7:258–262, 1962.
- [119] B. K. P. Horn. Closed-form solution of absolute orientation using unit quaternions. *Journal of the Optical Society of America. A*, 4(4):629–642, Apr 1987.
- [120] B. K. P. Horn, H. M. Hilden, and Shahriar Negahdaripour. Closed-form solution of absolute orientation using orthonormal matrices. *J. Opt. Soc. Am. A*, 5(7):1127, 1988.
- [121] Paul D. Fiore. Efficient linear solution of exterior orientation. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, 23(2):140–148, 2001.
- [122] Z. Wang, Zhengyan Wang, and A. Jepson. A new closed-form solution for absolute orientation. In A. Jepson, editor, *Proc. CVPR '94. IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, pages 129–134, 1994.
- [123] Peter Schönemann. A generalized solution of the orthogonal procrustes problem. *Psychometrika*, 31(1):1–10, March 1966. available at <http://ideas.repec.org/a/spr/psycho/v31y1966i1p1-10.html>.
- [124] K. S. Arun, T. S. Huang, and S. D. Blostein. Least-squares fitting of two 3-d point sets. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, 9(5):698–700, 1987.
- [125] J. Ashburner and K.J. Friston. Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Human Brain Mapping*, 7(4):254–266, 1999.

- [126] K.J. Friston, J. Ashburner, C. Frith, J.B. Poline, J. D. Heather, and R.S.J. Frackowiak. Spatial registration and normalization of images. *Human Brain Mapping*, 2:165–189, 1995.
- [127] Paul A. Viola. Alignment by maximization of mutual information. (AITR-1548):156, 1995.
- [128] R. P. Woods, S. T. Grafton, C. J. Holmes, S. R. Cherry, and J. C. Mazziotta. Automated image registration: I. general methods and intrasubject, intramodality validation. *J Comput Assist Tomogr*, 22(1):139–152, 1998.
- [129] Saeed N. Soar E. Oatridge A. Young I. Hajnal, J. and G. 1995. Bydder. A registration and interpolation procedure for subvoxel matching of serially acquired mr images. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 19(2):289–296., 1998.
- [130] E. De Castro and C. Morandi. Registration of translated and rotated images using finite fourier transforms. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, 9(5):700–703, 1987.
- [131] M. McGuire. An image registration technique for recovering rotation, scale and translation parameters. Technical report, NEC Res. Inst. Tech. Rep., 1998.
- [132] B.S. Reddy, B.S. Reddy, and B.N. Chatterji. An fft-based technique for translation, rotation, and scale-invariant image registration. 5(8):1266–1271, 1996.
- [133] G. Wolberg and S. Zokai. Robust image registration using log-polar transform. 2000.
- [134] Claude Elwood Shannon. A mathematical theory of communication. *The Bell System Technical Journal*, 27, 1948.
- [135] André Collignon, Dirk Vandermeulen, Paul Suetens, and Guy Marchal. 3d multi-modality medical image registration using feature space clustering. p. 195–204, 1995.
- [136] D. L. G. Hill C. Studholme and Hawkes D. J. "multi-resolution voxel similarity measures for mr-pet registration,". *Proc. IPMI 95*, p. 187–198, 1995.
- [137] Hongxia Luan, Feihu Qi, Zhong Xue, Liya Chen, and Dinggang Shen. Multimodality image registration by maximization of quantitative-qualitative measure of mutual information. *Pattern Recogn.*, 41(1):285–298, 2008.
- [138] W. Wells, P. Viola, H. Atsumi, S. Nakajima, and R. Kikinis. Multi-modal volume registration by maximization of mutual information. 1996.

- [139] J.B.A., Viergever M.A. Pluim, J.P.W., Maintz. Mutual-information-based registration of medical images: a survey. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 22(8):986–1004, Aug. 2003.
- [140] L. Freire, A. Roche, and J. Mangin. What is the best similarity measure for motion correction of fMRI time series. 2002.
- [141] A.D. Fright, W.R., Linney. Registration of 3-d head surfaces using multiple landmarks. *IEEE Trans Med Imag*, 12(3):515–520, Sep 1993.
- [142] R. P. Woods, J. C. Mazziotta, and S. R. Cherry. MRI-PET registration with automated algorithm. *J Comput Assist Tomogr*, 17(4):536–546, 1993.
- [143] James Stewart. *Calculus*. Brooks/Cole Publishing Co., Pacific Grove, CA, USA, 2007.
- [144] Jonathan R. Shewchuk. An introduction to the conjugate gradient method without the agonizing pain. Technical report, Pittsburgh, PA, USA, 1994.
- [145] Stefan Henn. A levenberg-marquardt scheme for nonlinear image registration. *BIT Numerical Mathematics*, 43(4):743–759, 2003.
- [146] G. Taubin. An improved algorithm for algebraic curve and surface fitting. *Computer Vision, 1993. Proceedings., Fourth International Conference on*, pages 658–665, 11-14 May 1993.
- [147] T., van den Elsen P.A., Napel S., Adler J. Hemler, P.F., Sumanaweera. A system for multimodality image fusion. *Computer-Based Medical Systems, 1994., Proceedings 1994 IEEE Seventh Symposium on*, pages 335–340, 10-12 Jun 1994.
- [148] F. Maes, A. Collignon, D. Vandermeulen, G. Marchal, and P. Suetens. Multimodality image registration by maximization of mutual information. *IEEE Trans Med Imaging*, 16(2):187–198, Apr 1997.
- [149] Wai-Hon Tsui, Henry Rusinek, Peter Van Gelder, and Sergey Lebedev. Fast surface-fitting algorithm for 3d image registration. *Medical Imaging 1993: Image Processing*, 1898(1):14–23, 1993.
- [150] Marcel van Herk and Hanne M. Kooy. Automatic three-dimensional correlation of ct-ct, ct-mri, and ct-spect using chamfer matching. *Medical Physics*, 21(7):1163–1178, 1994.
- [151] J. L. Andersson, A. Sundin, and S. Valind. A method for coregistration of pet and mr brain images. *J Nucl Med*, 36(7):1307–1315, Jul 1995.

- [152] William Press, Saul Teukolsky, William Vetterling, and Brian Flannery. Numerical Recipes in C. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2nd edition, 1992.
- [153] Darrell Whitley. A genetic algorithm tutorial. *Statistics and Computing*, 4:65–85, 1994.
- [154] Darrell Whitley. Genetic algorithms and evolutionary computing. 2002.
- [155] Melanie Mitchell. An introduction to genetic algorithms. MIT Press, Cambridge, MA, USA, 1996.
- [156] S. Kirkpatrick, C. D. Gelatt, and M. P. Vecchi. Optimization by simulated annealing. *Science*, Number 4598, 13 May 1983, 220, 4598:671–680, 1983.
- [157] Nicholas Metropolis, Arianna W. Rosenbluth, Marshall N. Rosenbluth, Augusta H. Teller, and Edward Teller. Equation of state calculations by fast computing machines. *The Journal of Chemical Physics*, 21(6):1087–1092, 1953.
- [158] Philippe Thèvenaz, Thierry Blu, and Michael Unser. Image interpolation and resampling. pages 393–420, 2000.
- [159] C., Spitzer K. Lehmann, T.M., Gonner. Survey: interpolation methods in medical image processing. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 18(11):1049–1075, Nov 1999.
- [160] J. Duchon. Splines minimizing rotation-invariant semi-norms in sobolev spaces.
- [161] Jean Meinguet. Multivariate interpolation at arbitrary points made simple. *Zeitschrift für Angewandte Mathematik und Physik (ZAMP)*, 30(2):292–304, March 1979.
- [162] A. Goshtasby. Registration of images with geometric distortions. *Geoscience and Remote Sensing, IEEE Transactions on*, 26(1):60–64, Jan 1988.
- [163] K. Eriksson, A.P., Astrom. Bijective image registration using thin-plate splines. *Pattern Recognition, 2006. ICPR 2006. 18th International Conference on*, 3:798–801, 2006.
- [164] Ruzena Bajcsy and Stane Kovacic. Multiresolution elastic matching. *Comput. Vision Graph. Image Process.*, 46(1):1–21, 1989.
- [165] G.E. Christensen, G.E. Christensen, R.D. Rabbitt, and M.I. Miller. Deformable templates using large deformation kinematics. *5(10):1435–1447*, 1996.

- [166] Morten Bro-Nielsen and Claus Gramkow. Fast fluid registration of medical images. p. 267–276, 1996.
- [167] V. Cerny. Thermodynamical approach to the traveling salesman problem: An efficient simulation algorithm. *Journal of Optimization Theory and Applications*, 45(1):41–51, January 1985.
- [168] B. G. Siim, W. T. Laux, M. D. Rutland, B. N. Palmer, W. R. Wilson. Scintigraphic imaging of the hypoxia marker  $^{99m}\text{Tc}$ -labeled 2,2 $^*$ -(1,4-Diaminobutane)bis(2-methyl-3-butanone) Dioxime ( $^{99m}\text{Tc}$ -labeled HL-91; Prognox): noninvasive detection of tumor response to the antivasular agent 5,6-Dimethylxanthenone-4-acetic Acid. *Cancer Res*, 60, 4582–4588, 2000..
- [169] J. C. W. Crawley. Quantitation of uptake of bromine-77 in the human brain. *Clin Phys Physiol Meas*, 5, 121-124, 1984.
- [170] D. J. Yang, E. E. Kim, T. Inoue. Targeted molecular imaging in oncology. *Ann Nucl Med*, 20, 1–11, 2006.
- [171] N. Pandit-Taskar. Oncologic imaging in gynecologic malignancies. *J Nucl Med*, 46, 1842–1850, 2005.
- [172] A. Del Sole, A. Falini, L. Ravasi, L. Ottobrini, D. De Marchis, E. Bombardieri, G. Lucignani. Anatomical and biochemical investigation of primary brain tumours. *Eur J Nucl Med*, 28, 1851–1872, 2001.
- [173] C. van de Wiele, C. Lahorte, W. Oyen, O. Boerman, I. Goethals, G. Slegers, ARA. Dierckx. Nuclear medicine imaging to predict response to radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys*, 55, 5–15, 2003.
- [174] J. R. Buscombe, E. Bombardieri. Imaging cancer using single photon techniques. *Q J Nucl Med*, 49, 121-31, 2005.
- [175] H. Kawai, J. Toyohar, H. Kado, T. Nakagawa, S. Takamatsu, T. Furukaw, Y. Yonekur, T. Kubota, Y. Fujibayashi. Acquisition of resistance to antitumor alkylating agent ACNU: A possible target of positron emission tomography monitoring. *Nucl Med Biol*, 33, 29–35, 2006.
- [176] B. Gagel, P. Reinartz, C. Demirel, H. J. Kaiser, M. Zimny, M. Piroth, M. Pinkawa, S. Stanzel, B. Asadpour, K. Hamacher, H. Coenen, U. Buell, M. J. Eble.  $^{18}\text{F}$  fluoromisonidazole and  $^{18}\text{F}$  fluorodeoxyglucose positron emission tomography in response evaluation after chemo-/radiotherapy of non-small-cell lung cancer: a feasibility study. *BMC Cancer*, 6, 51-59, 2006.
- [177] M. Yoshimoto, S. Kinuya, A. Kawashima, R. Nishii, K. Yokoyam, K. Kawai. Radioiodinated VEGF to image tumor angiogenesis in a LS180 tumor xenograft model. *Nucl Med Biol*, 33, 963–969, 2006.

- [178] J. Toretsky, A. Levenson, I. N. Weinberg, J. F. Tait, A. Uren, R. C. Mease. Preparation of F-18 labeled annexin V: a potential PET radiopharmaceutical for imaging cell death. *Nucl Med Biol*, 31, 747–752, 2004.
- [179] L. Aloj, A. Zannetti, C. Caracó, S. Del Vecchio, M. Salvatore. Bcl-2 overexpression prevents  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI uptake in breast cancer cell lines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 31, 521–527, 2004.
- [180] S. Del Vecchio, M. Salvatore.  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI in the evaluation of breast cancer biology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 31(Suppl. 1), S88–S96, 2004.
- [181] S. DelVecchio, A. Ciarmiello, M. I. Potena, M. V. Carriero, C. Mainolfi, G. Botti, R. Thomas, M. Cerra, G. D'Aiuto, T. Tsuruo, M. Salvatore. In vivo detection of multidrug-resistant (MDR1) phenotype by technetium- $^{99m}$  sestamibi scan in untreated breast cancer patients. *Eur J Nucl Med*, 24, 150-159, 1997.
- [182] S. Kinuya, J. Bai, K. Shiba, K. Yokoyama, H. Mori, M. Fukuoka, N. Watanabe, N. Shuke, T. Michigishi, N. Tonami.  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi to monitor treatment with antisense oligodeoxynucleotide complementary to MRP mRNA in human breast cancer cells. *Ann Nucl Med*, 20, 29–34, 2006.
- [183] N. H. Hendrikse, E. J. F. Franssen, WTA. van der Graaf, W. Vaalburg, E. G. E. de Vries. Visualization of multidrug resistance in vivo. *Eur J Nucl Med*, 26, 283–293, 1999.
- [184] JR. Murren. Modulating Multidrug Resistance: Can we target this therapy? . *Clin Cancer Res*, 8, 633–635, 2002.
- [185] W. Guo, G. H. Hinkle, R. J. Lee.  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-Folate: A novel receptor-based targeted radiopharmaceutical for tumor imaging. *J Nucl Med*, 40, 1563–1569, 1999.
- [186] I. Madar, B. Bencherif, J. Lever, R. F. Heitmiller, S. C. Yang, M. Brock, J. Brahmer, H. Ravert, R. Dannals, JJ. Frost. Imaging  $\delta$ - and  $\mu$ - opioid receptors by PET in lung carcinoma patients. *J Nucl Med*, 48, 207–213, 2007.
- [187] M. Mirowski, R. Wiercioch, A. Janecka, E. Balcerczak, E. Byszewska, D. Birnbaum, S. Byzia, P. Garnuszek, R. Wierzbicka. Uptake of radiolabeled morphiceptin and its analogs by experimental mammary adenocarcinoma: in vitro and in vivo studies. *Nucl Med Biol*, 31, 451–457, 2004.
- [188] C. Zeng, S. Vangveravong, J. Xu, K. C. Chang, R. S. Hotchkiss, K. T. Wheeler, D. Shen, Z. P. Zhuang, HF. Kung, R. H. Mach. Subcellular localization of Sigma-2 Receptors in breast cancer cells using two-photon and confocal microscopy. *Cancer Res*, 67, 6708–6716, 2007.

- [189] E. Bombardieri, F. Crippa, L. Maffioli, M. Greco. Nuclear medicine techniques for the study of breast cancer. *Eur J Nucl Med*, 24, 809–824, 1997.
- [190] F. G. Blankenberg, H. W. Strauss. Nuclear medicine applications in molecular imaging. *J Mag Res Imaging*, 16, 352–361, 2002.
- [191] D. J. Hnatowich. Observations on the role of nuclear medicine in molecular imaging. *J Cel Biochem, Suppl.* 39, 18–24, 2002.
- [192] S. H. Britz-Cunningham, S. J. Adelstein. Molecular targeting with radionuclides: State of the science. *J Nucl Med*, 44, 1945–1961, 2003.
- [193] C. E. Deppe, P. J. Heering, S. Viengchareun, B. Grabensee, N. Farman, M. Lombés. Cyclosporine a and FK506 inhibit transcriptional activity of the human mineralocorticoid receptor: A cell-based model to investigate partial aldosterone resistance in kidney transplantation. *Endocrinology*, 143, 1932–1941, 2002.
- [194] P. T. Fox, A. R. Laird and L. Lancaster. Coordinate-Based Voxel-Wise Meta-Analysis: Dividends Of Spatial Normalization. Report of a Virtual Workshop. *Human Brain Mapping*, 25:1-5, 2005.
- [195] P. Broca. *Bull. Soc. Anthropol. (Paris)*. 1861, 2:235; *Bull. Soc. Anat. (Paris)*, 6:330,398, 1861.
- [196] S. S. Ketty. The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man – theory, procedure and normal values. *Journal of Clinical Investigation*. 27:476, 1948.
- [197] W. D. Obrist. Determination of regional cerebral blood flow by inhalation of 133-Xenon. *Circulation Research.*, 20: 124, 1967.
- [198] N. A. Lassen. Regional cerebral blood-flow in stroke by Xe-133 inhalation and emission tomography. *Stroke*, 12:284, 1981.
- [199] G. Neves, S.F. Cooke and T.V. Bliss. Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. *Nat. Rev. Neurosci.*, 9(1): 65-75, 2008.
- [200] M. S. A. Graziano, C. S. R. Taylor and T. Moore. Complex movements evoked by microstimulation of precentral cortex. *Neuron.*, 34: 841-851, 2002.
- [201] B. M. Ramsden, C. P. Hung and A. W. Roe. Real and Illusory Contour Processing in Area V1 of the Primate: a Cortical Balancing Act. *Cerebral Cortex*, 11: 648-665, 2001.
- [202] A. A. Vein and M. L. C. Maat-Schieman. Famous Russian brains: historical attempts to understand intelligence. *Brain*, 131(Pt 2):583-590, 2008.

- [203] N. Bernasconi, S. Duchesne, A. Janke, J. Lerch, D.L. Collins and A. Bernasconi. Whole-brain voxel-based statistical analysis of gray matter and white matter in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage*, 23(2):17-723, 2004.
- [204] E. Courchesne, H. J. Chisum, A. Cowles, J. Covington, B. Egaas, M. Harwood, S. Hinds and G. A. Press. Normal Brain Development and Aging: Quantitative Analysis at in vivo MR Imaging in Healthy Volunteers. *Radiology*, 216:672-682, 2000.
- [205] J. G. Frontera. Evaluation of the immediate effects of some fixatives upon measurements of the brains of macaques. *J. Comp. Neurol.*, 109:417-438, 1958.
- [206] H. Stephan. Methodische studien uber den quantitativen vergleich architektonischer struktureinheiten des gehirns. *Z. Wiss. Sool.*, 164:1-2, 1960.
- [207] S. M. Blinkov and I. I. Glezer. The human brain in figures and tables: a quantitative hand-book. New York, NY: Plenum Press and Baic Books, 334-338, 1968.
- [208] K. Brodmann, Vergleichende localizationlehr der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Leipzig: J.A. Barth. 1909.
- [209] J. Talairach and P. Tournoux. Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging. Translated by Mark Rayport. Stuttgart - New York, NY: Thieme Medical Publishers, Inc., 1988.
- [210] J. L. Lancaster, D. Tordesillas-Gutiérrez, M. Martínez, F. Salinas, A. Evans, K. Zilles, J. C. Mazziotta and P. T. Fox. Bias Between MNI and Talairach Coordinates Analysed Using the ICBM-152 Brain Template. *Human Brain Mapping*, 28:1194-1205, 2007.
- [211] D. C. Costa, C. Tannock, J. Brostoff. Brainstem Perfusion is Impaired in Patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *The Quarterly Journal of Medicine*, 88:767-773, 1995.
- [212] A. Greco, C Tannock, J. Brostoff, D. C. Costa. Brain MR Imaging in Chronic Fatigue Syndrome. *American Journal of Neuroradiology (AJNR)*, 18:1265-1269, 1997.
- [213] P. Ehrlich. Das Sauerstoff-Bedurfuis des Organismus: eine farbenalytische Studie. Hirschward, Berlin, 1885.
- [214] P. Ehrlich. Uber die Beziehungen von chemische Constitution, Vertheilung, und Pharmakologischer Wirkung. *Collected studies in immunology*. (Reproduced and translated). Wiley, New York, 567-595, 1906.

- [215] L. Stern, R. Gautier. Rapports entre le liquide céphalo-rachidien et la circulation sanguine. *Arch Int Physiol*, 17: 138–192.
- [216] L. Stern, R. Gautier. 1992 Les rapports entre le liquide céphalo-raquidien et les éléments nerveux de l'axe cérébrospinal. *Arch Int Physiol* 1921; 17: 391–448.
- [217] H. Davson. History of the blood–brain barrier concept. In: Neuwelt E A (ed) *Implications of the blood–brain barrier and its manipulation*. Plenum, New York, 27–52, 1989.
- [218] H. Becker, G. Quadbeck. Tierexperimentelle tersuchungen uber die Funktionsweise der Blut-Hirnschranke. *Z Naturforsch*, 7B:493, 1952.
- [219] B. B. Brodie, H. Kurtz, L. S. Schanker. The importance of dissociation constant and lipid-solubility in influencing the passage of drugs into the cerebrospinal fluid. *J Pharmacol*, 130:20–25, 1960.
- [220] K. Welch. A model for the distribution of materials in the fluids of the central nervous system. *Brain Res*, 16:453–468, 1969.
- [221] H. Spatz. Die Bedeutung der vitalen Fäbund für die Lehre vom Stoffaustausch zwischen dem Zentralnervensystem und dem übrigen Körper. *Arch Psychiat Nervenheilk*, 101:267–358, 1934.
- [222] Riser. *Le liquide céphalo-rachidien*. Masson, Paris, 1920.
- [223] J. Wolff. Beiträge zur Ultrastruktur der Kapillaren im Zentralnervensystem. *Z Zellforsch*, 60:409–431, 1963.
- [224] C. D. Clemente, E. A. Holst. Pathological changes in neurons, neuroglia and blood–brain barrier induced by x-irradiation of the heads of monkeys. *Acta Neurol Psychiatr Scand*, 71:66–79, 1954.
- [225] M. W. Brightman, T. S. Reese. Junctions between intimately apposed cell membranes in the vertebrate brain. *J Cell Biol*, 40:648–677, 1969.
- [226] D. C. Costa. The blood-brain barrier, in *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*, 3<sup>rd</sup> ed., edit P.J. Ell and S.S. Gambhir, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, chap. 89:1235-1246, 2004.
- [227] H. Davson. The blood–brain barrier. *J Physiol*, 255:1–28, 1976.
- [228] W. Oldendorf, H. Davson. Transport in the central nervous system. *Proc Roy Soc*, 60:326–328, 1967.

- [229] P. A. Stewart, M. J. Wiley. Developing nervous tissue induces formation of blood–brain barrier characteristics in invading endothelial cells: a study using quail-chick transplantation chimeras. *Dev Biol*, 84:183–192, 1981.
- [230] R. C. Janzer, M. C. Raff. Astrocytes induce blood–brain barrier properties in endothelial cells. *Nature*, 325:253–257, 1987.
- [231] J.-H. Tao-Cheng, Z. Nagy, M. W. Brightman. Tight junctions of brain endothelium in vitro are enhanced by astroglia. *J Neurosci*, 7:3293–3299, 1987.
- [232] M. W. Brightman. The anatomic basis of the blood–brain barrier. In: Neuwelt E A (ed) *Implications of the blood–brain barrier and its manipulation*. Plenum, New York, p. 53–83, 1989.
- [233] C. Crone. Tight and leaky endothelia. In: H. Ussing, N. Bindslev, N. A. Lassen, O. Sten-Knudsen (eds), *Water transport across epithelia*. Munksgaard, Copenhagen, p. 256–267, 1981.
- [234] C. Crone, S. P. Olesen. Electrical resistance of brain microvascular endothelium. *Brain Res*, 241:49-55, 1982.
- [235] R. A. Hawkins, D. R. Peterson and J. R. Viña. The complementary membranes forming the blood-brain barrier. *IUBMB Life*, 54:101-107, 2002.
- [236] R. L. O’Kane and R. A. Hawkins. Na-dependent transport of large neutral amino acids occurs at the abluminal membrane of the blood-brain barrier. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 285: 1167-1173, 2003.
- [237] C. Crone. The permeability of capillaries in various organs as determined by use of the indicator diffusion method. *Acta Physiol Scand*, 58:292–305, 1963.
- [238] C. Crone. Lack of selectivity to small ions in paracellular pathways in cerebral and muscle capillaries of the frog. *J Physiol*, 353:317–337, 1984.
- [239] E. M. Renkin. Transport of potassium-42 from blood to tissue in isolated mammalian skeletal muscle. *Am J Physiol*, 197:1205–1210, 1959.
- [240] M. W. B. Bradbury. *The concept of a blood–brain barrier*. Wiley, New York, 1979.
- [241] J. O. M. Eichling, M. E. Raichle, R. L. Grubb et al. Evidence of the limitations of water as a freely diffusible tracer in brain of the rhesus monkey. *Circ Res*, 35: 358–364, 1974.
- [242] O.B. Paulson, M. M. Hertz, T. G. Bolwig et al. Filtration and diffusion of water across the blood–brain barrier in man. *Microvasc Res*, 13:113–124, 1977.

- [243] W. M. Partridge, L. J. Mietus. Transport of steroid hormones through the rat blood-brain barrier. Primary role of albumin bound hormone. *J Clin Invest*, 64:145-154, 1979.
- [244] A. Yuwiler, W. H. Oldendorf, E. Geller et al. Effect of albumin binding and amino acid competition on tryptophan uptake into brain. *J Neurochem*, 28:1015-1023, 1977.
- [245] W. M. Partridge, E. M. Landaw. Tracer kinetic model of blood-brain barrier transport of plasma protein bound ligands. Empiric testing of the free hormone hypothesis. *J Clin Invest*, 74:745-752, 1984.
- [246] W. M. Partridge. Carrier-mediated transport of thyroid hormones through the rat blood-brain barrier. Primary role of albumin-bound hormone. *Endocrinology*, 105:605-612, 1979.
- [247] M. W. Bradbury. Transport across the blood-brain barrier. In: Neuwelt EA (ed) *Implications of the blood-brain barrier and its manipulation*. Plenum, New York, p. 119-136, 1989.
- [248] B. V. Zlokovic, D. J. Begley, D. G. Chain. Blood-brain barrier permeability to dipeptides and their constituent amino acids. *Brain Res*, 271:65-71, 1983.
- [249] W. M. Partridge, J. Eisenberg, J. Yang. Human blood-brain barrier insulin receptor. *J Neurochem*, 44:1771-1778, 1985.
- [250] A. Gjedde, M. Rasmussen. Blood-brain glucose transport in the conscious rat: comparison of the intravenous and intracarotid injection methods. *J Neurochem*, 35:1375-1381, 1980.
- [251] W. M. Partridge. Brain metabolism: A perspective from the blood-brain barrier. *Physiol Rev*, 63:1481-1535, 1983.
- [252] Q. R. Smith, Y. Takasato, D. J. Sweeney et al. Regional cerebrovascular transport of leucine as measured by the in situ brain perfusion technique. *J Cereb Blood Flow Metab*, 5: 300-311, 1985.
- [253] M. E. Phelps, S-C. Huang, E. J. Hoffman et al. Cerebral extraction of N-13 ammonia: its dependence on cerebral blood flow and capillary permeability-surface area product. *Stroke*, 12:607-619, 1981.
- [254] J. E. Cremer, L. Braun, W. H. Oldendorf. Changes during development in transport processes of the blood-brain barrier. *Biochim Biophys Acta*, 448:633-637, 1975.
- [255] A. Gjedde, C. Crone. Induction processes in blood-brain transfer of ketone bodies during starvation. *Am J Physiol*, 229:1165-1169, 1975.

- [256] J. H. James, J. Escourrou, J. E. Fischer. Blood–brain neutral amino acid transport activity is increased after portacaval anastomosis. *Science*, 200:1395–1397, 1978.
- [257] A. M. Mans, J. F. Biebuyck, R. A. Hawkins. Ammonia selectively stimulates neutral amino acid transport across blood–brain barrier. *Am J Physiol*, 245:C74–C77, 1983.
- [258] G. S. Sarna, M. W. B. Bradbury, J. E. Cremer, et al. Brain metabolism and specific transport at the blood-brain barrier after porto-caval anastomosis in the rat. *Brain Res*, 160:69-83, 1979.
- [259] R. B. Schwartz, P. A. Carvalho, E. Alexander III, J. S. Loeffler, R. Folkerth, B. L. Holman. Radiation necrosis versus high-grade recurrent glioma: differentiation by using dual-isotope SPECT with  $^{201}\text{Tl}$  and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO. *AJNR*, 12:1187–1192, 1992.
- [260] D. C. Costa, S. Gacinovic, R. F. Miller. Radionuclide brain imaging in immunodeficiency syndrome (AIDS). *Q J Nucl Med*, 39:243–249, 1995.
- [261] D. C. Costa. A study of the first  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -labelled radiopharmaceutical for the investigation of cerebral blood flow in man. PhD Thesis, University of London, 1989.
- [262] G. Orefice, L. Celentano, M. Scaglione, M. Davoli, S. Striano. Radioisotopic cisternography in benign intracranial hypertension of young obese women. A seven-case study and pathogenetic suggestions. *Acta Neurol (Napoli)*, 14:39-50, 1992.
- [263] M. Primeau, L. Carrier, P. C. Milette, R. Chartrand, D. Picard, M. Picard. Spinal cerebrospinal fluid leak demonstrated by radioisotopic cisternography. *Clin Nucl Med*, 13:701-703, 1988.
- [264] E. De Robertis. Ultrastructure and cytochemistry of the synaptic region. *Science*, 156:907-914, 1967.
- [265] G. D. Pappas. Ultrastructural basis of synaptic neurotransmission. In *The Nervous System*, Vol 1 (D.B. Tower, Ed), Raven Press, New York, p. 19-30, 1975.
- [266] C. W. Cotman and M. Nieto-Sampedro. Cell Biology of Synaptic Plasticity. *Science*, 225:1287-1294, 1984.
- [267] R. L. Clem, T. Celikel and A. L. Barth. Ongoing in Vivo Experience Triggers Synaptic Metaplastcity in the Neocortex. *Science*, 319:101-104, 2008.
- [268] R. S. Feldman, J. S. Meyer and L. F. Quenzer. Principles of Neuropharmacology. Sinauer Associates, Inc., Publishers, Sunderland, Massachusetts, 1997.

## CAPÍTULO 7

### SISTEMAS EM MEDICINA NUCLEAR

#### 7.1 Teoria dos Sistemas Biológicos: uma Introdução

##### 7.1.1 Conceitos básicos de sistêmica biológica e fisiológica

Neste Capítulo estudaremos as noções básicas de teoria dos sistemas com maior aplicação em sistemas biológicos (incluindo os fisiológicos). O desenvolvimento da biologia matemática tem sido enorme nas últimas décadas e os métodos de modelização e análise dos sistemas biológicos são porventura um dos aspectos mais relevantes desses progressos.

Estudaremos modelos de populações biológicas, modelos compartimentais e alguns princípios da cinética envolvida na dinâmica dos sistemas e nas suas interações.

Iniciaremos o estudo com alguns conceitos da teoria geral dos sistemas muito úteis para a compreensão dos sistemas biológicos.

##### 7.1.1.1 Sistemas, elementos e relações

Sistema é um conceito que povoa densamente o nosso quotidiano e mesmo o nosso imaginário. Poderemos defini-lo como um conjunto de elementos (ou componentes) relacionados e interagindo entre si de modo a desempenharem alguma função.

Genericamente diz-se que existe uma relação entre os elementos E1 e E2 (de um sistema) se o comportamento de E1 é influenciado ou controlado pelo comportamento de E2 e vice-versa.

Um atributo de um elemento é uma propriedade característica do elemento (cor, tamanho, peso, etc.). Um atributo de uma relação é uma qualidade característica da relação (intensidade, velocidade de comunicação, etc.). No estudo de sistemas biológicos, e dos sistemas em geral, a evolução dos atributos assume um aspecto fundamental, dado que é essa evolução que exprime a dinâmica do sistema e é através dela que o sistema realiza os seus fins.

Se entendermos elemento como algum fenómeno da vida natural ou social, ou a sua representação, que tem certos atributos que podem variar ao longo do tempo em consequência do seu próprio comportamento no sistema em que se insere, teremos uma definição suficientemente geral para abranger o objectivo do nosso estudo: os sistemas biológicos e fisiológicos. Um sistema diz-se dinâmico se os atributos dos seus elementos variam ao longo do tempo.

Há dois conceitos chave nesta definição de sistema: relação e interacção. Sem eles não existe o sistema.

Uma simples célula animal ou vegetal é um complexo sistema com um elevado número de elementos que actuam de forma conjugada e coordenada de modo a executarem as acções necessárias à vida e reprodução da célula.

Um automóvel em funcionamento contém um número muito elevado de componentes de diversa natureza: depósito de combustível, motor, pneus, electrónica e microprocessadores, etc. Entre eles circula informação (de múltiplos sensores e actuadores para e dos microprocessadores), massa (do depósito de combustível para os injectores no motor) e energia (do motor para as rodas, por exemplo, energia mecânica).

Massa, energia e informação são os três elementos circulantes dos sistemas em geral. Nos sistemas biológicos a informação circula nas proteínas e está no genoma. Uma relação entre elementos do sistema materializa-se precisamente através de fluxos de materiais, de informação ou de energia entre eles. Por isso o conceito de comunicação pode ser, até certo ponto, usado equivalentemente ao de relação.

Uma célula é uma fábrica sofisticada e complexa, de muitos componentes relacionados de um modo bem definido. Os mesmos componentes relacionados de modo diferente podem dar origem a células com características diferentes. Cada um dos seus componentes tem uma missão específica, e a interacção entre eles, conjugando as suas missões, permite a vida. Também aí fenómenos de trocas de massa (nutrientes, por exemplo), de energia (por exemplo calor), de informação (através dos genes e das proteínas) são a condição primitiva para a existência do sistema celular no seu todo.

#### 7.1.1.2 Retroacção (Feedback) e (auto)regulação

O nosso sistema nervoso mede a temperatura da pele e envia ao cérebro essa informação. Este, sabendo se está num bom ou mau valor, envia para os órgãos adequados a ordem de produzir mais calor (consumindo mais calorias) ou arrefecer (transpirando). Trata-se de um sistema de regulação, tal como muitos que povoam o nosso quotidiano (ar condicionado, regulador de velocidade nos automóveis, temperatura de um forno de culinária, etc.), em que o elemento essencial é o envio da informação do estado do sistema ao dispositivo que tem por missão a sua manutenção num bom valor. Chama-se retroacção (da saída para a entrada) ou de realimentação, em inglês feedback. O feedback permita a auto-regulação, enquanto capacidade do sistema total de se manter num estado saudável. No corpo humano existem múltiplas e intrincados caminhos de

retroacção que permitem a auto-regulação dos diversos órgãos e sistemas fisiológicos essenciais à vida (açúcar no sangue, equilíbrio ácido-base, etc.).

Consideremos por exemplo um sistema biológico de duas populações, o par predador-presa, sendo a presa herbívoro e o predador carnívoro. Se a vegetação aumenta, a população de herbívoros cresce exponencialmente. Por isso a população de carnívoros aumenta também exponencialmente, o que provoca depois a diminuição dos herbívoros. Assim, o aumento inicial dos herbívoros retroagiu consigo próprio através da sua relação com a população de carnívoros.

A regulação do açúcar no sangue pode ser representada pela Fig. 1 onde se evidenciam múltiplas malhas de realimentação que permitem a capacidade de auto-regulação de um corpo saudável.

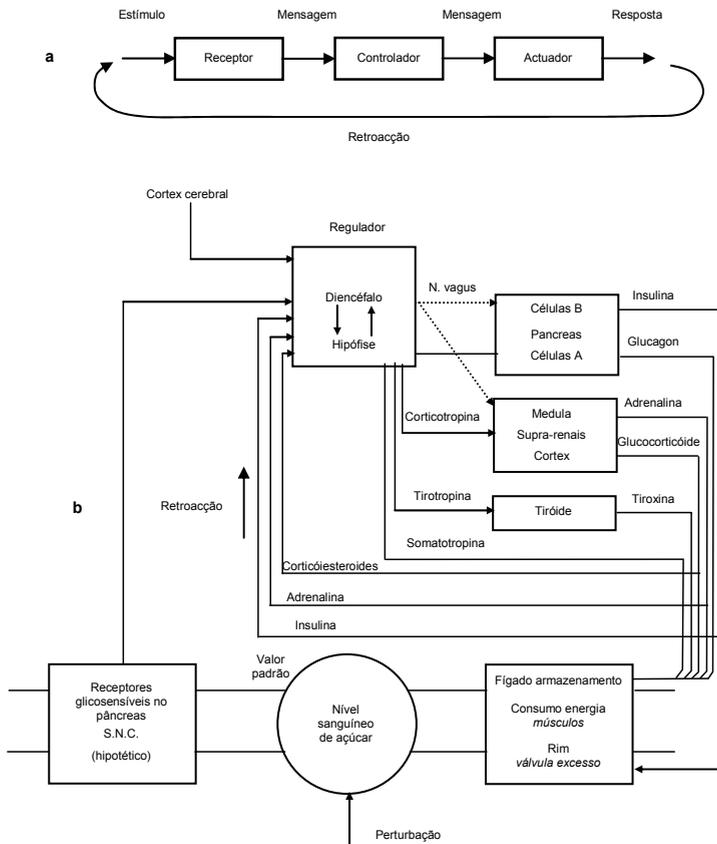


Fig. 7.1 - O feedback permite o controlo da concentração de açúcar no sangue (adaptado de [1]).

Na auto-regulação a retroacção dá-se com sinal negativo, na medida em que ela permite uma comparação pela diferença entre dois valores: o desejado e o

observado. Essa diferença constitui o erro do sistema nesse momento e é em função dele que se desenrolarão as acções correctivas, isto é, o controlo. Diz-se por isso retroacção positiva.

Mas a retroacção, ou realimentação, pode existir com sinal positivo, e nessa caso diz-se realimentação positiva. Não se faz uma comparação pela diferença, mas produz-se um efeito de reforço (acumulação) através da soma.

A realimentação positiva pode ter efeitos favoráveis mas também pode ter efeitos catastróficos sobre um sistema. Quando uma pessoa corre, necessita de mais oxigénio e por isso aumenta o ritmo da respiração (feedback positivo, mais corre mais respira). As malhas de realimentação positiva dominam durante esta fase, provocando um aumento da oxigenação dos pulmões que por sua vez permite a corrida. Numa pessoa saudável, os limites da capacidade humana são determinados por feedback negativo, e por isso só se pode correr até um certo limite, o que nos impede de exaurir. Se as malhas de realimentação negativa se quebram, permitindo o domínio indesejável das positivas, como acontece quando os atletas tomas certas drogas dopantes, podem-se alcançar desempenhos sobre-humanos, mas por vezes com resultados trágicos quando os processos biológicos dos atletas não conseguem aguentar requisitos descontroladas que levam ao colapso e à morte, como se tem já verificado em plenas provas.

Um exemplo muito mais banal de realimentação positiva acontece quando, num palco, o microfone do interveniente está defronte de uma coluna de som: o som vai do microfone ao amplificador, deste ao altifalante, deste ao microfone, ao amplificador, etc., aumentando de intensidade em cada volta, até que o amplificador satura e se ouve um som agudo muito desagradável. Por isso é necessário que o microfone esteja sempre fora do campo de abrangência do altifalante, ou seja, atrás do seu plano frontal

A definição que adoptámos de sistema, é muito geral, permitindo englobar fenómenos da vida natural desde a célula até ao próprio universo. Por isso, em cada caso de estudo concreto, temos que nos contextualizar distinguindo o que é para nós em cada situação concreta o sistema em estudo do que o não é, isto é do que o rodeia.

#### 7.1.1.3 Ambiente, sistemas fechados, sistemas abertos e homeostasia

Um sistema está sempre envolvido pelo seu ambiente e com ele comunica através da sua fronteira que o demarca do resto do mundo. Entre os elementos do sistema existe uma malha densa de relações (Fig. 7.2).

A intensidade da comunicação entre o sistema e o seu ambiente é variável. Se é fraca, diz-se que o sistema é fechado. Uma reacção química num vaso fechado em que se misturam os reagentes, é descrita, do ponto de vista do exterior, por um sistema fechado. É a este tipo de sistemas que se aplicam as leis da termodinâmica.

Mas se a comunicação entre um sistema e o seu ambiente é intensa, estamos em presença de um sistema aberto, que troca materiais, informação e energia com o seu ambiente, através de uma fronteira. Uma célula viva é um caso típico de sistema aberto.

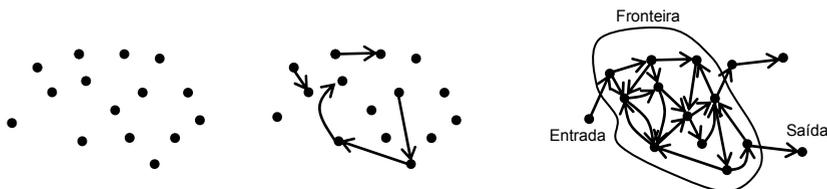


Fig. 7.2 - a) Um conjunto de objectos independentes não constituem um sistema. b) Estabelecendo-se relações entre os elementos cria-se sinergia e emerge o sistema. (adaptado de [2]).

Num sistema aberto, dado que as trocas são permanentes e contínuas, nem sempre é possível identificar a fronteira com precisão.

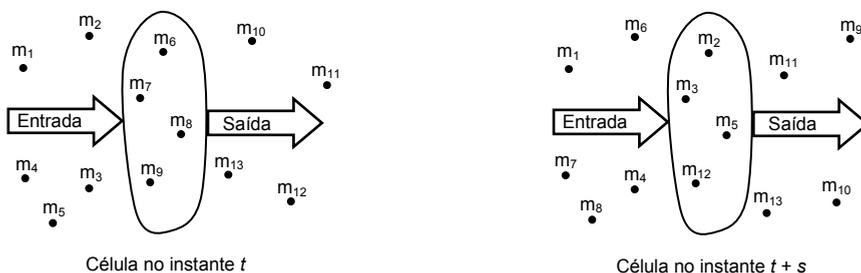


Fig. 7.3 - Homeostasia; Os componentes interiores da célula ( $m_i$  representam moléculas) foram substituídos entre os dois instantes  $t$  e  $t + s$ , mas a célula manteve-se num estado estacionário (adaptado de [2]).

Os seres vivos são sistemas abertos: estão sempre a receber do ambiente e a enviar para o ambiente materiais e energia, a sua estrutura interna está em permanente mudança, e por isso nunca se encontram em estado estacionário (no sentido de que todos os atributos de todos os seus elementos têm um valor constante ao longo do tempo), mas em equilíbrio químico e termodinâmico (em que os atributos apresentam padrões definidos ao longo do tempo, com possíveis pequenas variações transitórias). A este equilíbrio chama-se homeostasia ou homeostase. O conceito foi criado pelo fisiologista francês Claude Bernard (1813, 1878)[3], com a sua famosa frase "La fixité du milieu intérieur est la condition de la vie libre" que é ainda hoje o princípio subjacente à homeostasia. - a constância do meio interior é a condição da vida. O termo foi depois fixado pelo fisiologista americano Walter Cannon (1871-1945), no seu livro *The Wisdom of the Body* (1932), onde descreve as características gerais da homeostasia através de quatro proposições [4]:

A constância num sistema aberto, como o representado pelo nosso corpo, requer um mecanismo que actue para manter essa constância (como por exemplo na concentração da glucose, na temperatura corporal, no balanço ácido-base, etc.).

As condições de regime estacionário requerem que qualquer tendência para a mudança se confronte com factores que resistam à mudança. Por exemplo um aumento da concentração de açúcar no sangue produz a sensação de sede – o corpo procura diluir a concentração de açúcar no fluido extra celular.

O sistema de regulação que determina o estado homeostático é composto por vários mecanismos cooperantes actuando simultânea ou sucessivamente . Por exemplo o açúcar no sangue é regulado pela insulina, “glucagons” e outras hormonas que controlam a libertação de insulina pelo fígado e a sua absorção pelos tecidos. Para regulação da temperatura no corpo humano, o arrefecimento do sangue (pelo contacto com o ambiente) estimula o cérebro que activa mecanismos de produção de calor que consomem calorías da alimentação, o que faz com que a temperatura do corpo recupere e suba.

A homeostasia não acontece por acaso, mas é o resultado do auto-governo organizado.

#### 7.1.1.4 Entropia e neguentropia

A entropia exprime a tendência que as coisas têm para evoluírem para um estado de grande desordem e desorganização. Ela carrega consigo a lei irreversível da degradação da energia e da matéria, tal como enunciado pelo segundo princípio da termodinâmica: os sistemas tendem para a desordem. Essa foi a conclusão de Clausius<sup>5</sup> ao enunciar o seu famoso princípio da máxima entropia (“ a entropia do universo tende para um máximo” (cresce sempre)), ou, matematicamente teremos a Eq. 7.1, em que S representa a entropia.

$$dS \geq 0. \tag{7.1}$$

Mas os sistemas homeostáticos mantêm a ordem, tendem para a ordem. Não haverá aqui uma contradição na ciência?

Foi este o problema tratado por Ilya Prigogine, propondo em 1945 o teorema da mínima produção de entropia aplicável a estados estacionários de não equilíbrio, dando uma explicação da analogia que relaciona a estabilidade de estados de equilíbrio termodinâmico (noção clássica) com a estabilidade de sistemas biológicos, tais como o expresso pelo conceito de homeostasia. Prigogine foi Prémio Nobel da Química em 1977 [6] Este resultado é dado pela equação de Prigogine Eqs. 7.2 e 7.3:

$$dS = d_e S + d_i S, \tag{7.2}$$

$$dS \leq 0, \tag{7.3}$$

$d_i S$  representa a entropia produzida internamente pelo processo irreversível de degradação (reacções químicas, difusão, transporte de calor, etc.) e  $d_e S$  representa

a entropia importada pelo sistema vivo, aberto, sob a forma de matéria e energia. Pela lei de Clausius,

$$d_i S > 0, \quad (7.4)$$

substituindo a Eq. 7.4 na Eq. 7.2 facilmente se conclui que:

$$d_e S \leq 0. \quad (7.5)$$

Devido à Eq. 7.5 chama-se neguentropia, entropia negativa a deS. Os sistemas abertos importam neguentropia.

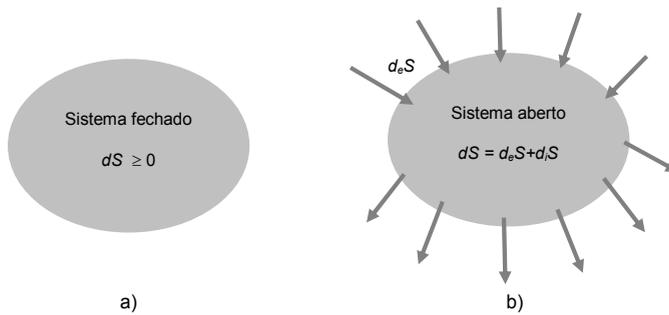


Fig. 7.4 - a) Sistema fechado (equação de Clausius) e b) sistema aberto (equação de Prigogine)

Por isso as leis da termodinâmica aplicam-se apenas aos sistemas fechados. A entropia aparece assim como uma força em luta contra a homeostasia. Com a homeostasia, os sistemas importam materiais, energia e informação do ambiente, e com eles compensam a tendência para a desordem, criando e mantendo a ordem, resistindo ao segundo princípio da termodinâmica, e podendo até evoluir para estados de maior ordem e maior organização.

A estrutura de um sistema exprime a forma com os seus elementos se relacionam uns com os outros e estabelece a base de suporte aos processos que nele decorrem.

Se observarmos um sistema em instantes sucessivos, aperceber-nos-emos que ele evolui de alguma forma. O comportamento do sistema é essa nossa percepção. O comportamento do sistema diz-se orientado por um objectivo se puder ser apreciado e avaliado relativamente a uma finalidade particular.

Nos sistemas abertos um dado estado final de equilíbrio pode ser alcançado a partir de diferentes estados iniciais, seguindo diferentes trajectórias. Diz-se, neste sentido, que o estado de equilíbrio tem um valor equifinal e que o sistema goza da propriedade de equifinalidade (equifinality).

#### 7.1.1.5 Autopoiese, adaptação, cibernética

Um sistema que goza da propriedade de autopoiese (autopoiese) tem a capacidade de se reproduzir: uma célula produz os seus próprios componentes que por sua vez a produzem. Autopoiese significa por isso a capacidade de auto-produção, o que acontece com os seres vivos: eles são autopoieticos porque estão organizados para permitirem que os seus próprios processos produzam os componentes que são necessários para a continuação desses mesmos processos.

Um sistema diz-se adaptativo se tiver capacidade de adaptação. A adaptação surge como a necessidade de resposta a mudanças no ambiente com vista à sobrevivência e à manutenção de um bom desempenho do sistema. Pode-se dizer que a teoria darwinista da evolução constitui uma teoria de adaptação. A capacidade de adaptação é decisiva quando o ambiente muda com intensidade e com frequência. A adaptação requer a capacidade de regulação e controlo para resposta às mudanças bruscas e de longo prazo (regulação de curto prazo e de longo prazo). Qualquer ser vivo requer múltiplos sistemas de regulação e de controlo de curto e médio prazo para sobreviver; a isto se chama por vezes a lei da variedade requerida (requisite variety).

Por vezes na nossa vida olhamos para as coisas apenas parcialmente, vendo apenas algumas partes e esquecendo-nos de olharmos para elas globalmente, holisticamente. Por isso o resultado das nossas ações é muitas vezes contra as nossas expectativas, por termos negligenciado ou esquecido a complexidade dos fenómenos. Este facto traz-nos a necessidade do pensamento sistémico, chama a atenção para a necessidade de metodologias e de modelos para lidar com a complexidade. Sem este pensamento formal veremos apenas partes, as explicações simplistas, as soluções simplistas.

A cibernética estuda a adaptação, a regulação e o controlo. Podemos definir cibernética como a ciência do controlo e da comunicação nos animais e nas máquinas (proposta por Wiener em 1945 no livro “Cybernetics, or Control and Communication in the Animal and Machine (1948)”).

#### 7.1.1.6 Uma hierarquia de sistemas

Numa hierarquia de regulação e de controlo poderemos definir sistemas em diversos níveis: teremos assim uma hierarquia de sistemas. Um metasistema é um sistema que se posiciona acima de um outro sistema numa dada hierarquia. Um subsistema posiciona-se abaixo. No ser humano o cérebro/consciência é o metasistema de nível mais elevado e o átomo o de nível básico. Teremos a hierarquia: átomo, molécula, célula, tecido, órgão, sistema funcional, ..., consciência.

A organização hierárquica é assim uma representação lógica dos fenómenos como sistemas e subsistemas. Descendo a hierarquia, aumentamos o nível de resolução da análise dos fenómenos, vendo cada vez mais detalhes. A escolha de um nível apropriado de resolução para análise de um fenómeno é uma tarefa

decisiva que determina no fundo quais as questões com que lidaremos no estudo. O nível de resolução escolhido chama-se o sistema em enfoque (system-in-focus).

Para se ser um bom cientista de sistemas tem que se ser simultaneamente holístico (olhar para o sistema como um todo) e reducionista (ser capaz de compreender o sistema de modo mais detalhado, em cada uma das suas partes).

Quando se sobe numa hierarquia de sistemas descobre-se uma propriedade fundamental de todo a teoria dos sistemas: o todo é maior do que a soma das partes. Trata-se da propriedade de emergência: há propriedades do hipersistema que emergem apenas (por vezes inesperadamente) quando se combinam os subsistemas. Trata-se do efeito de sinergia.

As células agrupam-se em diversos órgãos (rim, fígado, coração, pulmão, etc.) cada qual com uma função específica e com propriedades diferentes das suas células. Os órgãos, em conjunto, formam um corpo com propriedades emergentes: eles organizam-se através da comunicação e do controlo (cibernética) numa hierarquia de partes corporais que permitem o surgimento das capacidades de observação, audição, olfacto, locomoção, emoção, isto é, da pessoa humana. Um ser humano não é um agregado das partes corporais. Nem uma sociedade um agregado de grupos humanos. Os sistemas juntam-se para formar hipersistemas cujas propriedades são diferentes das dos sistemas.

A emergência é assim uma caracterização dos fenómenos que não conseguimos explicar de outro modo.

A emergência de uma sociedade é a sua cultura.

Tabela 7.1 - A hierarquia de sistemas segundo Bertalanffy [1].

Nível	Descrição e exemplos
Sistemas simbólicos	Linguagem, lógica, matemática, ciência, morais, etc
Sistemas sócio-culturais	Populações de organismos (incluindo humanos); comunidades humanas determinadas por símbolos (culturas).
O Homem	Simbolismo; passado e futuro, o “eu” e o mundo; auto-consciência resultando como consequência a comunicação pela linguagem.
Animais	Aumento da importância do tráfego de da informação (evolução dos receptores, sistemas nervosos, etc.) aprendizagem; início da consciência.
Organismos inferiores	Organismos do tipo planta: aumento da diferenciação nos sistemas (“divisão do trabalho” nos organismos); distinção da reprodução das funcionalidades individuais.
Sistemas abertos	Chama, células, tecidos, órgãos e organismos em geral
Mecanismos de controlo	Termostato, servo-mecanismos, mecanismos homeostáticos em organismos vivos.

A sinergia é um termo usado para descrever a emergência de propriedades inesperadas e interessantes, por exemplo em teoria das organizações (a sinergia dos grupos de trabalho, por exemplo).

De acordo com Bertalanffy [1], poderemos definir a hierarquia de sistemas apresentada na Tabela 7.1.

Ao longo do último século surgiram diversas metáforas para os sistemas, à medida que se procurava aplicar a teoria dos sistemas ao funcionamento dos grupos humanos e das sociedades.

Primeiramente a metáfora da máquina, olhando para um sistema fechado com um conjunto de objectivos bem precisos e uma estrutura rígida de controlo para os alcançar (os servomecanismos tecnológicos são disso um exemplo). Foi esta metáfora que inspirou o desenvolvimento das cadeias de montagem na indústria e a sua gestão.

Depois de Prigogine essa visão foi ultrapassada, passando-se à metáfora orgânica que descreve redes complexas de elementos e de relações com uma transformação afectada por realimentação.

Mas a metáfora orgânica não permite descrever as emoções. Surgiu por isso a metáfora do cérebro.

A metáfora da cultura permite incluir uma rede de valores, crenças e normas.

Finalmente a metáfora política permite redes de interesses interactuantes, interesses que os indivíduos procuram alcançar.

Neste nosso estudo da dinâmica de processos biológicos e fisiológicos preocupar-nos-emos com a obtenção de modelos matemáticos computáveis (isto é, programáveis em computador e úteis para a análise, simulação e predição) de sistemas dos dois últimos níveis da hierarquia de Bertalanffy.

Basearemos a nossa análise nas propriedades dos fenómenos físicos, químicos, termodinâmicos, etc. A aplicação das respectivas leis leva-nos a um conjunto de equações diferenciais que permitem descrever e simular computacionalmente o respectivo comportamento dinâmico. As equações diferenciais servem também para a obtenção de formas de representação matemática muito práticas e de grande utilidade: as equações de estado (casos linear e não linear).

Algumas propriedades dinâmicas, como a estabilidade e tipo de resposta transitória, são facilmente obtidas nessas representações especiais.

Alguns sistemas não lineares têm uma importância especial no contexto biológico e fisiológico: os sistemas caóticos. Com veremos, um sistema é caótico se tiver um comportamento que não se possa prever com o conhecimento possível do seu estado actual. Veremos alguns exemplos concretos e uma introdução à sua teoria.

### 7.1.2 Representação e análise de sistemas biológicos: modelos populacionais

A modelização de populações de espécies biológicas tem uma vasta área de aplicação, desde os estudos ambientais e ecológicos aos estudos de propagação de doenças e epidemias virais, de crescimento de tumores, etc. Os modelos

matemáticos obtidos, desde que realistas, têm grande aplicação prática para compreender as dinâmicas das populações e para fazer previsões sobre a sua evolução.

#### 7.1.2.1. Crescimento de uma população de uma espécie biológica

Seja  $N(t)$  a população de uma espécie no instante  $t$ , num certo ambiente. No instante  $t+\Delta t$  ela será  $N(t+\Delta t)$ , dada pela equação de equilíbrio (ou de conservação de massa): os de amanhã serão os de hoje, mais os que nascerão até lá, menos os que morrerão, mais os que virão de fora, menos os que partirão:

$$\begin{aligned}
 N(t + \Delta t) &= N(t) \\
 &+ \text{os que nasceram durante } \Delta t \\
 &- \text{os que morreram duante } \Delta t \quad . \\
 &+ \text{os que imigraram durante } \Delta t \\
 &- \text{os que emigraram durante } \Delta t
 \end{aligned}
 \tag{7.6}$$

Manipulando a Eq. 7.6, e admitindo que não há migrações, vem

$$N(t + \Delta t) - N(t) = \Delta N(t) = \text{nascituros durante } \Delta t - \text{mortos durante } \Delta t \quad .
 \tag{7.7}$$

Admitindo agora uma taxa de natalidade  $a$  e uma taxa de mortalidade  $b$  por unidade de tempo, teremos que os nascituros e mortos durante  $\Delta t$  são respectivamente,  $a N(t)\Delta t$  e  $b N(t)\Delta t$ . Substituindo na Eq. 7.1 obtém-se:

$$N(t + \Delta t) - N(t) = \Delta N(t) = a N(t)\Delta t - b N(t)\Delta t \quad .
 \tag{7.8}$$

Dividindo ambos os lados da Eq. 7.8 por  $\Delta t$ , vem:

$$\frac{N(t + \Delta t) - N(t)}{\Delta t} = \frac{\Delta N(t)}{\Delta t} = a N(t) - b N(t) \quad .
 \tag{7.9}$$

Aplicando seguidamente à Eq. 7.9 o limite quando  $\Delta t$  tende para zero:

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta N(t)}{\Delta t} = a N(t) - b N(t) \quad .
 \tag{7.10}$$

Obtém-se assim a definição da derivada de  $N$  em ordem a  $t$ , ou seja:

$$\frac{dN(t)}{dt} = a N(t) - b N(t) \quad .
 \tag{7.11}$$

#### 7.1.2.2 A equação logística

No modelo (Eq. 7.11) anterior admitamos que não há mortes. Nesse caso a população crescerá de acordo com:

$$\frac{dN(t)}{dt} = aN(t), \quad (7.12)$$

cuja solução é uma curva exponencialmente crescente. Na realidade uma população, num dado ambiente com recursos finitos, não poderá ultrapassar um certo limite, em que todos os recursos existentes são usados para manter a própria população. Para contemplar este facto introduz-se um termo limitativo, obtendo-se

$$\frac{dN(t)}{dt} = aN(t) - bN^2(t) = aN(t) \left[ 1 - \frac{b}{a} N(t) \right] = aN \left[ 1 - \frac{N}{k} \right], \quad (7.13)$$

conhecido como a equação logística ou equação de Verhulst [7]. A constante  $a$  é a taxa de crescimento intrínseca e,  $k = b/a$  é a capacidade populacional que o ambiente pode suportar (carrying capacity). Se  $N = k$  a população mantém-se constante.

Poderemos também desenvolver um modelo discreto, que fornece o valor da população apenas em instantes do tempo bem definidos.

Suponhamos uma espécie biológica cujos indivíduos vivem um número inteiro de intervalos de tempo (anos, por exemplo) e nascem ou morrem na mesma estação (no final do ano).

Inicialmente existem  $N_0$  indivíduos. Ao fim de um ano,  $N_1$  indivíduos, ao fim de 2 anos  $N_2$  indivíduos, etc., ao fim de  $k$  anos  $N_k$  indivíduos.

Em princípio poderemos admitir que ao fim de um ano a população  $N_1$  é proporcional a  $N_0$ , segundo a constante de proporcionalidade  $A$  que depende das condições ambientais (existência de alimentos, água, clima, etc.)

$$N_1 = AN_0. \quad (7.14)$$

Se  $A > 1$ , a população aumenta, e pode ser considerada a taxa de reprodução; se  $A < 1$ , diminui; até à extinção, e é a taxa de mortalidade. Se  $A > 1$  é constante ao longo dos anos, a população crescerá ilimitadamente, levando à explosão populacional.

Ora se a população crescer sem limite, não haverá alimentos suficientes por um lado, e por outro lado os eventuais predadores existentes no mesmo ambiente terão mais facilidade em caçar indivíduos da espécie em análise, e por isso o crescimento da população será limitado. Este efeito de limitação pode ser introduzido na equação através de um termo substractivo que seja insignificante para pequenos valores de  $N$  (pequenas populações) e muito influente para grandes valores de  $N$ , por exemplo

$$N_1 = AN_0 - BN_0^2. \quad (7.15)$$

Se  $B$  for muito menor do que  $A$ ,  $B \ll A$ , o termo substractivo só será relevante para grandes valores de  $N_0$ , o que corresponde ao efeito desejado. Nos anos

seguintes teremos sucessivamente, admitindo que A e B se mantêm constantes ao longo dos anos:

$$\begin{aligned} N_2 &= AN_1 - BN_1^2 \\ N_3 &= AN_2 - BN_2^2 \\ &\vdots \\ N_{k+1} &= AN_k - BN_k^2 \end{aligned} \quad (7.16)$$

Haverá uma altura em que a população não poderá crescer mais, isto é, em que atinge o seu valor máximo,  $N_{\max}$ . Seja  $m$  esse ano e  $N_m = N_{\max}$ . No ano seguinte, a população será:

$$N_{m+1} = AN_{\max} - BN_{\max}^2 \quad (7.17)$$

Para que  $N_{m+1}$  seja positivo, teremos

$$AN_{\max} - BN_{\max}^2 \geq 0 \Leftrightarrow N_{\max} (A - BN_{\max}) \geq 0 \Rightarrow N_{\max} \leq \frac{A}{B} \quad (7.18)$$

A relação  $A/B$  tem que ser inferior ao máximo valor alcançável da população. Expressando a população como uma fracção da população máxima, por

$$x_k = \frac{N_k}{N_{\max}} \Rightarrow N_k = x_k N_{\max}, \text{ para todo o } k, \quad (7.19)$$

e substituindo o resultado da Eq. 7.19 na Eq. 7.17, vem:

$$N_{k+1} = AN_k - BN_k^2 \Rightarrow x_{k+1} N_{\max} = Ax_k N_{\max} - Bx_k^2 N_{\max}^2 \quad (7.20a)$$

Resolvendo agora em ordem a  $x_{k+1}$ :

$$x_{k+1} = Ax_k - Bx_k^2 N_{\max} \Rightarrow x_{k+1} = Ax_k - Bx_k^2 \frac{A}{B} \Leftrightarrow x_{k+1} = Ax_k (1 - x_k) \quad (7.20)$$

Temos assim encontrado o modelo de crescimento populacional, na forma de uma equação de diferenças não linear

$$x_{k+1} = Ax_k (1 - x_k) = f(x_k), \quad x \in [0,1], \quad (7.21)$$

em que  $x_k$  é a população no ano  $k$ , como uma fracção da população máxima. Esta é a famosa equação logística do modelo populacional de que voltaremos a falar.

Haverá estados de equilíbrio, em que a população se mantenha constante ao longo do tempo? Nestas circunstâncias teríamos  $x_{k+1} = x_k$ , ou seja:

$$\begin{aligned}
 x_{k+1} &= Ax_k(1-x_k) = x_k \Rightarrow Ax_k - Ax_k^2 = x_k \Rightarrow (A-1-Ax_k)x_k = 0 \\
 \Rightarrow \begin{cases} A-1-Ax_k = 0 \\ x_k = 0 \end{cases} &\Rightarrow \begin{cases} x_k = \frac{A-1}{A} \\ x_k = 0 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} x_k = 1 - \frac{1}{A} \\ x_k = 0 \end{cases} . \quad (7.22)
 \end{aligned}$$

Se  $A > 1$ , temos assim dois estados de equilíbrio. Se  $A < 1$ , só a origem pode ser estado de equilíbrio, dado que  $x_k$  tem que ser maior do que zero. Note-se que  $A > 0$ .

### 7.1.2.3 Modelo Lotka-Volterra do par predador-presa

Há muitos exemplos na natureza de pares predador-presa: leão-gazela, pássaro-insecto, gato-rato, pandas-eucaliptos, etc. [13] Para descrever a interacção biológica entre as duas espécies, na relação particular em que uma, predadora, come a outra, a presa, usa-se o modelo de Lotka-Volterra. Para obter um modelo simples façam-se as seguintes hipóteses:

- a espécie predadora é totalmente dependente da presa, sendo esta o seu único alimento,
- a presa tem uma quantidade ilimitada de alimentos,
- a presa só tem um predador, o que está a ser considerado, e não tem outras limitações.

Na natureza as coisas são mais complicadas, mas assim poderemos desenvolver um modelo fácil de compreender.

Se existirem zero predadores, a presa não tem qualquer limite ao seu crescimento e por isso cresce exponencialmente. Sendo  $x(t)$  a população actual no instante  $t$ , a sua taxa de crescimento será:

$$\frac{dx(t)}{dt} = a x(t). \quad (7.23)$$

Mas havendo predadores, o crescimento será menor: os predadores introduzem assim um factor negativo nesta equação.

Se  $y(t)$  for a população de predadores no instante  $t$ , cada um deles tem certa probabilidade de encontrar uma presa. Essa probabilidade é tanto maior quanto mais predadores existirem e tanto maior também quanto mais presas existirem. Por isso pressupõe-se que

- a taxa de encontros entre um predador e uma presa é conjuntamente proporcional ao tamanho das duas populações,
- dos encontros realizados, uma parte fixa resulta na morte da presa.

Assim teremos:

$$\frac{dx(t)}{dt} = a x(t) - b x(t) y(t). \quad (7.24)$$

Quanto à população de predadores,  $y$ , se não tiver alimentos (não havendo presas) morre a uma velocidade proporcional ao seu tamanho, ou seja:

$$\frac{dy(t)}{dt} = -cy(t), \quad (7.25)$$

por não haver energia para novos nascimentos.

Ora felizmente para os predadores existem presas, e por isso eles vão aí buscar energia para se reproduzirem. Por cada encontro predador - presa há uma parte que resulta em alimentos para o predador e por isso a sua população variará de acordo com

$$\frac{dy(t)}{dt} = -cy(t) + px(t)y(t), \quad (7.26)$$

sendo  $p$  uma constante exprimindo a verosimilhança de o predador comer a presa.

Juntando as equações obtidas obtém-se o modelo de Lotka-Volterra

$$\begin{aligned} \frac{dx(t)}{dt} &= ax(t) - bx(t)y(t) \\ \frac{dy(t)}{dt} &= -cy(t) + px(t)y(t) \end{aligned}, \quad (7.27)$$

composto por duas equações diferenciais de 1ª ordem acopladas, que não podem ser resolvidas separadamente e para as quais não é possível encontrar uma solução analítica (mas apenas numérica).

Pode-se mostrar que existe um par  $(x_e, y_e)$  para o qual  $dx/dt = dy/dt = 0$ , isto é, as populações estão em equilíbrio e não variam ao longo do tempo. Para isso basta fazer

$$\begin{aligned} 0 &= ax(t) - bx(t)y(t) \\ 0 &= -cy(t) + px(t)y(t) \end{aligned}, \quad (7.28)$$

e resolver o sistema de equações

$$\begin{cases} [a - by(t)]x(t) = 0 \wedge x(t) \neq 0 \\ [-c + px(t)]y(t) = 0 \wedge y(t) \neq 0 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} [a - by(t)] = 0 \\ [-c + px(t)] = 0 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} y(t) = \frac{a}{b} \\ x(t) = \frac{c}{p} \end{cases}. \quad (7.29)$$

Um tal estado chama-se regime permanente ou estado estacionário. O seu valor depende das constantes  $a$ ,  $b$ ,  $c$ , e  $p$  que são os parâmetros do modelo.

Voltaremos a este modelo mais tarde para analisar as suas trajectórias de fase.

Existem modelos mais completos de duas populações. Por exemplo em [8] encontra-se um modelo que inclui competição (luta pelos mesmos recursos) entre espécies, interacção agressiva (combatem-se activamente, embora não se comam),

cooperação ou simbiose (ajudam-se mutuamente), relação predador-presa, interacção forte-fraco (uma espécie está mais capacitada para sobreviver).

#### 7.1.2.4 Modelo geral de interacção entre duas populações

Duas populações biológicas  $x$  e  $y$  interagindo num certo ambiente podem ser modelizadas pelas seguintes duas equações diferenciais [7]:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= ax + bxy \\ \dot{y} &= cy + dxy \end{aligned} \quad (7.30)$$

com os quatro parâmetros reais  $a, b, c, e d$ .

Os termos lineares  $ax$  e  $cy$  descrevem o crescimento ou decadência das populações  $x(t)$  e  $y(t)$  consideradas isoladamente uma da outra. Para  $a > 0$ ,  $x(t)$  cresce exponencialmente; para  $a < 0$ ,  $x(t)$  decresce exponencialmente. Para  $b > 0$  ou  $b < 0$  passa-se o mesmo relativamente a  $y$ .

A interacção entre as duas populações é modelizada pelos termos não-lineares  $bxy$  e  $dxy$ . A interacção depende do número de encontros entre elementos de  $x$  e de  $y$ . As constantes  $b$  e  $c$  exprimem a verosimilhança da interacção no caso de um encontro. Várias formas de interacção entre as duas populações podem ser descritas por este modelo, conforme os sinais das quatro constantes  $a, b, c$  e  $d$ , como na Tabela 7.2, admitindo que um predador só tem uma espécie de presas.

Tabela 7.2 - Sinais das constantes do modelo geral de interacção biológica e o tipo de interacção que exprimem.

a	b	c	d	Tipo de interacção
-	+	+	-	Predador(x)-presa(y)
+	-	-	+	Presa(x)-Predador(y)
+	+	+	+	Modelos mutualistas ou simbióticos
+	-	+	-	Modelos de competição

Se considerarmos agora a equação logística para cada uma das populações e a ao mesmo tempo a sua interacção teremos:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= a_1x \left(1 - \frac{x}{K_1}\right) - \frac{b_{12}}{K_1}xy \\ \dot{y} &= a_2y \left(1 - \frac{y}{K_2}\right) - \frac{b_{21}}{K_2}xy \end{aligned} \quad (7.31)$$

em que as constante  $a_1, a_2, b_{12}, b_{21}$  têm o significado indicado.

### 7.1.2.5 Modelo de epidemias

Considere-se o caso de uma epidemia (gripe, por exemplo). Um indivíduo infectado é introduzido na população. A infecção espalha-se por contacto entre um infectado e um saudável. Num contacto o saudável pode ficar infectado ou não. Após algum tempo (uma ou duas semanas no caso da gripe), o infectado recupera (cura-se) e fica imune (não será infectado novamente). Teremos assim o seguinte diagrama de estados

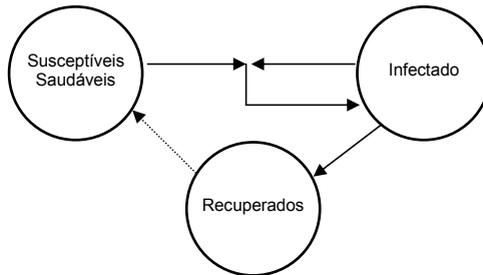


Fig. 7.5 - Interações num modelo de epidemias.

As equações diferenciais que descrevem a dinâmica desta população são:

$$\begin{aligned}\dot{S} &= -\beta IS + \gamma R \\ \dot{I} &= \beta IS - \alpha I \\ \dot{R} &= \alpha I - \gamma R\end{aligned}\quad (7.32)$$

Se o período de imunização é infinito, então  $\gamma=0$ , e este modelo reduz-se ao de Kermak-McKendrick [7] dado por:

$$\begin{aligned}\dot{S} &= -\beta IS \\ \dot{I} &= \beta IS - \alpha I\end{aligned}\quad (7.33)$$

Ao fim de certo tempo, a população divide-se em três tipos: susceptíveis, infectados, recuperados. Os recuperados podem eventualmente passar a susceptíveis se a sua imunização cessar (seriam imunes apenas durante um certo tempo).

### 7.1.2.6 Sistemas fisiológicos

Os sistemas fisiológicos incluem os organismos dos animais em geral e do homem em particular. São dos sistemas mais complexos que a natureza criou. Eles compõem-se em grande medida de sistemas dos tipos que vimos (mecânicos,

fluidicos, químicos, etc.) que ao incluírem órgãos vivos adquirem, por sinergia, novas propriedades.

### Exemplo 7.1 Um vaso sanguíneo

Considere-se um vaso sanguíneo ilustrado na figura.

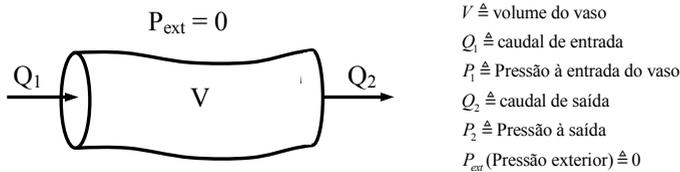


Fig. 7.6 - Representação de um vaso sanguíneo (de Hoppensteadt<sup>9</sup>)

Admita-se que o vaso está a funcionar em regime permanente em que todas aquelas quantidades são constantes. Nessas condições, necessariamente  $Q_1=Q_2$ , porque não há acumulação de sangue no vaso por ser constante o seu volume. Seja  $Q=Q_1=Q_2$  esse valor do fluxo.

Para encontrarmos uma relação entre  $Q$ ,  $P_{11}$ ,  $P_{22}$  e  $V$  consideram-se duas propriedades do vaso: a sua resistência ao fluxo e a sua complacência (compliance) para com a pressão (que tende a aumentar a sua secção). A fim de facilitar a análise idealizem-se duas situações:

i) um vaso sem complacência, rígido, de volume constante e bem conhecido. Para ele temos, como num sistema fluidoico, que o caudal é igual à diferença de pressões nos extremos do canal a dividir pela resistência fluidoica do canal:

$$Q = \frac{P_1 - P_2}{R}, \quad (7.34)$$

em que  $R$  é a resistência do vaso, pelo que temos aqui um vaso de resistência.

ii) um vaso elástico sem qualquer resistência fluidoica. Nestas condições a pressão na entrada é igual à pressão na saída, para qualquer valor de  $Q$ . A relação entre a pressão  $P$  e o volume do vaso pode ser aproximada pela relação:

$$V = CP \Rightarrow C = \frac{V}{P}, \quad (7.35)$$

em que a constante  $C$  se denomina por complacência do vaso. Também se pode escrever:

$$V = V_d + CP, \quad (7.36)$$

em que  $V_d$  é o volume do vaso para pressão nula (volume “morto”, dead).  $C$  é na mesma a complacência do vaso.

Poderemos constatar a analogia das duas situações seguintes:

Vaso : Conforme a complacência  $C$ , o vaso alarga-se até chegar a um volume fixo, que depende da complacência. Aí teremos  $V=CP$

Condensador: conforme a capacidade  $C$ , o condensador carrega-se até chegar a uma carga fixa, que depende da capacidade. Aí  $Q=CV$ .

Estas situações, i) e ii), idealizadas exprimem a realidade com alguma aproximação. Um vaso real tem resistência e complacência ao mesmo tempo. A relação entre as variáveis não é exactamente linear.

No corpo humano a circulação produz uma divisão entre os vasos de resistência e os vasos de complacência. As grandes artérias e veias são sobretudo de complacência, porque bastam pequenas diferenças de pressão para produzir o fluxo de sangue, e o seu volume sofre variações muito significativas. As pequenas artérias e veias nos tecidos (arteríolas e vénulas) são sobretudo vasos de resistência: o seu volume varia pouco e verificam-se aí grandes diferenças de pressão.

Tabela 7.3 - Analogias entre as variáveis e os sistemas fisiológicos e os eléctricos.

Vaso		Circuito eléctrico	
Pressão,	P	V,	Tensão
Volume,	V	Q,	Carga,
Caudal,	Q	i ,	Corrente,
Resistência,	R	R,	Resistência
Complacência,	C	C,	Condensador C

Considerando as duas propriedades poderemos conceber um circuito eléctrico equivalente de um vaso, com as analogias da Tabela 7.3.

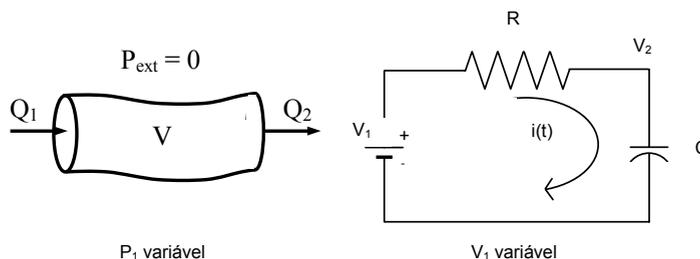


Fig. 7.7 - Analogia eléctrica de um vaso sanguíneo

$$\frac{dP_2}{dt} = -\frac{P_2}{RC} + \frac{P_1}{RC}, \quad C \frac{dv_2}{dt} = \frac{v_1 - v_2}{R} \Rightarrow \frac{dv_2}{dt} = -\frac{v_2}{RC} + \frac{v_1}{RC} \quad (7.37)$$

Exemplo 7.2 Modelo biomecânico da inspiração/expiração pulmonar

O acto de inspirar e expirar pode ser descrito por um sistema biomecânico ilustrado na Fig. 7.8.

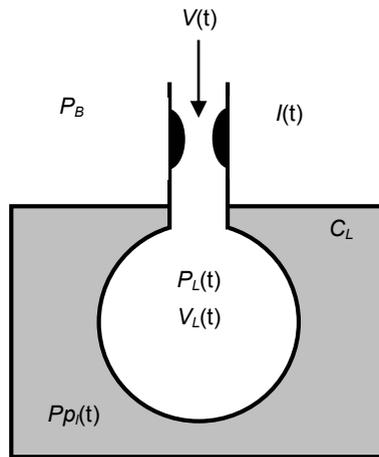


Fig. 7.8 - A biomecânica da inspiração (adaptado de Bruce [10] )

No estado de relaxamento, sem qualquer fluxo de ar, a pressão dentro dos pulmões é igual à pressão atmosférica,  $P_B$ . Durante a inspiração os músculos respiratórios – isto é, o diafragma e os músculos da caixa torácica contraem-se e baixam a pressão ( $P_{pl}(t)$ , pressão pleural) em torno dos pulmões dentro do peito.

Devido à sua elasticidade (descrita pela complacência  $C$ , o inverso da elasticidade), os pulmões expandem-se como abaixamento da pressão transmural dentro deles e por isso a pressão interior dos pulmões (representada por  $P_L(t)$ ) decresce momentaneamente. Gera-se assim uma queda de pressão na resistência fluidica  $R_f$  das vias respiratórias, donde resulta um caudal de ar para dentro dos pulmões. Enquanto os músculos se contraírem, com força crescente, este processo repete-se e a inspiração continua. No fim da inspiração os músculos expiratórios do abdómen e da caixa torácica. contraem-se, forçando  $P_{pl}(t)$  a ultrapassar  $P_B$  (pressão atmosférica) e expulsando o ar dos pulmões. Na respiração de descanso os músculos de expiração não se contraem, basta a relaxação dos músculos de inspiração para que  $P_{pl}(t)$  ultrapasse  $P_B$ .

Este processo biomecânico pode ser descrito matematicamente a partir das propriedades físicas das estruturas envolvidas. Trata-se de um sistema misto fluídico-mecânico.

O fluxo de ar depende da diferença de pressão através da resistência fluídica  $R_f$  e da própria resistência

Se  $I(t)$  representa o caudal de ar de inspiração/expiração, teremos:

$$I(t) = \frac{P_B - P_L(t)}{R_f}, \text{ ou seja } P_B - P_L(t) = I(t)R_f. \quad (7.38)$$

Sendo  $V(t)$  o volume dos pulmões, durante o intervalo de tempo  $\Delta t$  a variação do volume será (7.39), admitindo  $I(t)$  constante durante  $\Delta t$ ,

$$V_L(t + \Delta t) - V_L(t) = I(t) \Delta t \Rightarrow \frac{V_L(t + \Delta t) - V_L(t)}{\Delta t} = I(t) \Rightarrow I(t) = \dot{V}_L(t), \quad (7.39)$$

e por isso, substituindo em cima, vem:

$$P_B - P_L(t) = \dot{V}_L(t)R_f. \quad (7.40)$$

A complacência dos pulmões  $C_L$  é definida pela relação entre o volume dos pulmões e a pressão transmural. Matematicamente igual a:

$$C_L = \frac{V_L(t)}{P_L - P_{pl}(t)}. \quad (7.41)$$

Donde

$$P_L - P_{pl}(t) = \frac{V_L(t)}{C_L} \Rightarrow P_L = P_{pl}(t) + \frac{V_L(t)}{C_L}. \quad (7.42)$$

Substituindo agora  $P_L$  na Eq. 7.42 obtém-se:

$$P_B - P_L(t) = \dot{V}(t)R_f \Rightarrow P_B - P_{pl}(t) + \frac{V_L(t)}{C_L} = \dot{V}(t)R_f \Rightarrow$$

$$P_B - P_{pl}(t) = \dot{V}(t)R_f + \frac{V_L(t)}{C_L}. \quad (7.43)$$

Como a pressão atmosférica é constante, define-se a pressão diferencial,

$$P(t) = P_B - P_{pl}(t), \quad (7.44)$$

e,

$$P(t) = \dot{V}_L(t)R_f + \frac{V_L(t)}{C_L}$$

$$\dot{V}_L(t) + \frac{1}{R_f C_L} V_L(t) = -\frac{1}{R_f} P(t), \quad (7.45)$$

ou

$$\dot{V}_L(t) + aV_L(t) = bP(t)$$

obtendo-se uma equação diferencial linear de 1ª ordem que relaciona o volume dos pulmões,  $V_L$ , com a pressão intramural relativa,  $P(t)$ . Do ponto de vista sistêmico pode representar-se pelo diagrama de blocos da Fig. 7.9.

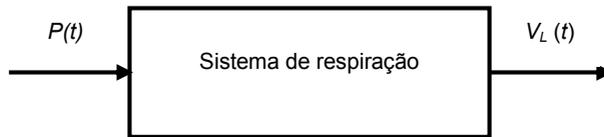


Fig. 7.9 - Uma representação sistêmica da respiração.

Note-se, ainda, que:

$$\dot{V}(t) = I(t) \Rightarrow V(t) = V(0) + \int_0^t I(t) dt, \quad (7.46)$$

em que  $V_L(0)$  é o volume em repouso. Como é constante (característica do indivíduo), pode considerar-se nula e  $V_L(t)$  representa por isso a variação do volume dos pulmões em relação a  $V_L(0)$ .

#### 7.1.2.7 Análise compartimental

A análise compartimental em fisiologia permite seguir a distribuição de substâncias biológicas no corpo humano [11]. Para se definir uma correcta dosagem de medicação é necessário conhecer-se o ritmo de absorção de drogas pelos diferentes tecidos e órgãos. Outras substâncias de origem natural (hormonas, substratos metabólicos, lipoproteínas, peptídes, etc.) têm padrões de distribuição muito complexos. Para decifrar esses padrões usam-se traçadores radioactivos. Mistura-se um traçador com a substância em estudo e introduz-se no corpo. A sua concentração no sangue pode ser medida em amostras em sucessivos instantes do tempo sujeitas a análise radioactiva. Essa radioactividade pode também ser medida através da imagiologia de radiação. Assim o fisiologista pode determinar o ritmo de absorção e libertação de uma substância por um tecido; ou

o ritmo de degradação ou eliminação da circulação (pelos rins, por exemplo) ou dos tecidos (pela degradação bioquímica).

Na análise compartimental o corpo é dividido num conjunto de compartimentos homogêneos (well-mixed) e interligados, que trocam entre si substâncias e as degradam segundo uma cinética linear simples. Considere-se por exemplo o caso de dois compartimentos, em que o primeiro representa o sistema circulatório e o outros todos os tecidos relevantes para a análise (não necessariamente um único órgão ou uma única entidade fisiológica). A Fig. 7.10 ilustra o caso:

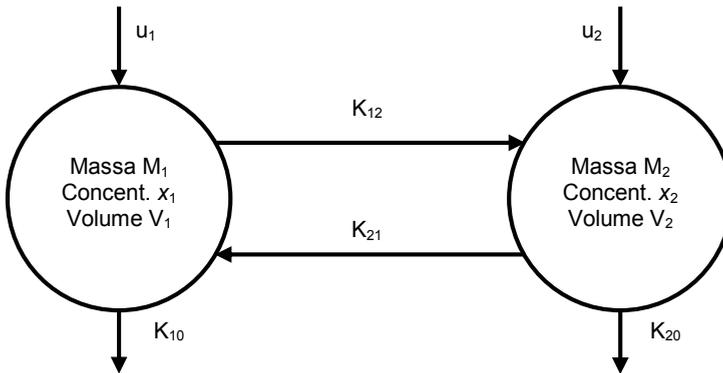


Fig. 7.10 - Dois compartimentos trocando substâncias entre si e o meio.

As variáveis têm aí o seguinte significado:

- $u_1, u_2$  taxa de injeção de substância nos compartimentos 1 e 2;
- $K_{12}$  taxa de fluxo da substância do compartimento 1 para o compartimento 2;
- $K_{21}$  taxa de fluxo da substância do compartimento 2 para o compartimento 3;
- $K_{10}$  taxa de degradação da substância no compartimento 1;
- $K_{20}$  taxa de degradação da substância no compartimento 2;
- $x_1$  densidade da substância no compartimento 1;
- $x_2$  densidade da substância no compartimento 2.

Aplicando o princípio de conservação da massa, teremos:

i) para o compartimento 1:

$$\frac{dM_1}{dt} = -K_{12}M_1 + K_{21}M_2 - K_{10}M_1 + u_1; \quad (7.47)$$

ii) para o compartimento 2:

$$\frac{dM_2}{dt} = +K_{12}M_1 - K_{21}M_2 - K_{20}M_2 + u_2. \quad (7.48)$$

Estas equações podem ser escritas em função das concentrações  $x_1$  e  $x_2$ . Dado que  $x_1 = M_1/V_1$  e  $x_2 = M_2/V_2$ , obtém-se:

$$\frac{dx_1}{dt} = -k_1x_1 + k_{21}x_2 + w_1, \quad (7.49)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = +k_{12}x_1 - k_2x_2 + w_2, \quad (7.50)$$

em que  $k_1 = K_{12} + K_{10}$ ,  $k_2 = K_{21} + K_{20}$ ,  $k_{21} = K_{21}V_2/V_1$ ,  $k_{12} = K_{12}V_1/V_2$ .

#### 7.1.2.8 Estado, espaço de estados, equações de estado

Alguns atributos elementares de um sistema são muito importantes e de per si permitem-nos ter uma imagem suficientemente precisa do sistema num dado momento. Por exemplo a temperatura de uma estufa, a velocidade de um veículo, a população de uma espécie, o nível de um reservatório de água, a concentração de uma substância, etc. Esses atributos chamam-se por isso variáveis de estado e eles condensam a história passado do sistema. Para a representação matemática define-se um vector  $x$ , chamado vector de estado, cujos componentes  $x_i$  são as variáveis de estado.

$$x = [x_1 \quad x_2 \quad \dots \quad x_n]^T \quad (7.51)$$

Como veremos, o estado é uma síntese da história do sistema: o estado actual do sistema resulta de toda a sua evolução passada. Num sistema dinâmico o estado variará ao longo do tempo. Se o representarmos graficamente ele descreve uma trajectória no espaço  $n$ -dimensional, chamado espaço de estados. Se pudermos prever com rigor os valores futuros do estado, conhecido exactamente o seu estado inicial, estamos em presença de um sistema determinístico; caso contrário temos um sistema não-determinístico, ou probabilístico, ou estocástico.

A representação no espaço de estados desenvolve-se no domínio temporal. As equações de estado derivam das equações diferenciais que descrevem o sistema; as equações de estado são elas mesmo equações diferenciais de primeira ordem.

Vimos anteriormente diversos modelos de equações diferenciais. No modelo de inspiração-expiração pulmonar, definindo a variável de estado  $x_1$  como o valor da pressão  $V_L$ , a entrada  $u$  como  $P(t)$  e a saída do sistema como o volume pulmonar (o que queremos observar), obtém-se:

$$\dot{V}_L(t) + aV_L(t) = bP(t)$$

$$x_1 \triangleq V \quad u \triangleq P(t), \quad (7.52)$$

$$\dot{x}_1 = -ax_1 + bu$$

uma equação diferencial linear de 1ª ordem de coeficientes constante (por isso invariante), completa por haver uma entrada externa (também chamada exógena),  $u(t)$ . Deve ser escolhida como estado uma variável que seja capaz de exprimir a memória do sistema, em geral associada à quantidade de energia ou de massa armazenada. Neste caso essa variável é o volume pulmonar (associado à quantidade de ar).

### Exemplo 7.3 Metabolismo da glucose

O metabolismo da glucose no sangue pode ser aproximado pelo modelo simplificado seguinte de Ackerman [12]:

$$\begin{aligned} \frac{dg}{dt} &= -m_1g - m_2h + J(t) \\ \frac{dh}{dt} &= -m_3h + m_4g + K(t) \end{aligned}, \quad (7.53)$$

em que  $g$  é o desvio do nível da glucose do seu valor recomendado,  $h$  é o desvio do nível da insulina do seu valor recomendado,  $J$  representa a taxa experimental de infusão de glucose e,  $K$  é a taxa experimental de infusão de insulina. Os parâmetros  $m_1, m_2, m_3$  e  $m_4$  são constantes características de cada indivíduo.

Escolhendo as variáveis de estado como  $x_1=g$ ,  $x_2=h$ , definindo as entradas do sistema como sendo  $u_1=J$ ,  $u_2=K$ , obtém-se

$$\frac{dx_1}{dt} = -m_1x_1 - m_2x_2 + u_1(t), \quad (7.54)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = -m_3x_1 + m_4x_2 + u_2(t). \quad (7.55)$$

Rescrevendo as Eqs. 7.54 e 7.55 sob a forma matricial obtém-se:

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -m_1 & -m_2 \\ -m_3 & +m_4 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \end{bmatrix}. \quad (7.56)$$

No caso do modelo de dois compartimentos obtiveram-se as equações diferenciais:

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= -k_1x_1 + k_{21}x_2 + w_1 \\ \frac{dx_2}{dt} &= +k_{12}x_1 - k_2x_2 + w_2 \end{aligned} \quad (7.57)$$

A que corresponde matricialmente a

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -k_1 & k_{21} \\ +k_{12} & -k_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \end{bmatrix}, \quad (7.58)$$

ou ainda mais simplesmente a:

$$\dot{x} = Ax + B. \quad (7.59)$$

#### Exemplo 7.4 Predadores e presas

No modelo de Lotka-Volterra (Eq. 7.60) analisado anteriormente, tem-se:

$$\begin{aligned} \frac{dx(t)}{dt} &= ax(t) - bx(t)y(t) \\ \frac{dy(t)}{dt} &= -cy(t) + px(t)y(t) \end{aligned} \quad (7.60)$$

Sejam as variáveis de estado,  $x_1$  e  $x_2$ , o número de elementos de cada população (acumulação de massa). Substituindo e simplificando a notação, vem:

$$x_1 \triangleq x \text{ (presas)} \quad x_2 \triangleq y \text{ (predadores)}$$

$$\begin{aligned} \frac{dx_1(t)}{dt} &= ax_1(t) - bx_1(t)x_2(t) & \dot{x}_1 &= ax_1 - bx_1x_2 \\ \frac{dx_2(t)}{dt} &= -cx_2(t) + px_1(t)x_2(t) & \dot{x}_2 &= -cx_2 + px_1x_2 \end{aligned} \quad (7.61)$$

Obtém-se, então, duas equações de estado, invariantes (porque os seus coeficientes são constantes com o tempo). Neste caso, não há entrada externa e, por isso, as equações são homogêneas. Por outro lado, as equações são não-lineares porque há produtos de variáveis de estado.

É usual designar-se a evolução das duas populações por saídas do sistema, i. e., o que se observa de fora do sistema. Desta forma:

$$\begin{aligned} \text{saída 1: } y_1 &= x_1 \\ \text{saída 2: } y_2 &= x_2 \end{aligned} \quad (7.62)$$

Podemos fazer o mesmo desenvolvimento para todos os exemplos que vimos. Por isso podemos generalizar, dizendo que a estrutura geral de um modelo de um sistema contínuo, independentemente da sua natureza, é constituído por um conjunto de equações diferenciais de primeira ordem, com  $m$  entradas externas. Para  $n$  variáveis de estado e usando uma notação genérica, vem

$$\frac{dx_i}{dt} = f_i(x_1(t), \dots, x_n(t), u_1(t), \dots, u_m(t), t) \quad \text{com, } i = 1, \dots, n, \quad (7.63)$$

em que  $f_i$  são funções contínuas dos seus argumentos. As condições iniciais, necessárias para definir o estado inicial do sistema (a sua memória), serão:

$$x_i(t_0) = x_{i0}, \quad i = 1, \dots, n. \quad (7.64)$$

Teremos também um conjunto de  $r$  equações de saída ( $r$  saídas) (7.65)

$$y_i(t) = g_i(x_1(t), \dots, x_n(t), u_1(t), \dots, u_m(t), t) \quad \text{com } i = 1, \dots, r. \quad (7.65)$$

em que as variáveis de saída medidas se exprimem em funções das  $n$  variáveis de estado do sistema e das  $m$  variáveis de entrada. Não há nenhuma relação geral obrigatória entre as dimensões dos vectores de estado, de entrada e de saída, mas na maior parte dos casos  $n \gg \max(m, r)$ .

Se  $f_i$  ou  $g_i$  dependem explicitamente de  $t$ , para algum  $i$ , como em:

$$\dot{x}_1 = -2x_1 e^{-t} + 3u, \quad (7.66)$$

diz-se um sistema variante. Em contraponto, quando tal não acontece, denomina-se o sistema de invariante.

As funções  $f_i$  têm como argumentos apenas  $x_i$ , quando não existe qualquer entrada externa  $u(t)$ . Diz-se, neste caso, que os sistemas são autónomos [14] (dependem apenas de si próprios).

Nas funções  $g_i$  é pouco frequente existirem entradas como argumentos: as entradas influenciam as saídas através dos estados, e não directamente. As saídas são, por isso em geral, funções apenas dos estados. As saídas são no fundo o que desejamos observar, medir, ou calcular, no sistema.

Em notação matricial poderemos escrever:

$$\begin{aligned} x &= [x_1, \dots, x_n]^T && \text{(vector de estado)} \\ y &= [y_1, \dots, y_r]^T && \text{(vector de saída)} \\ u &= [u_1, \dots, u_m]^T && \text{(vector de entrada)} \\ x &= [x_{10}, \dots, x_{n0}]^T && \text{(vector de estado inicial)} \end{aligned}, \quad (7.67)$$

e os vectores de funções

$$f(x,u) = \begin{bmatrix} f_1 \\ \cdot \\ \cdot \\ f_n \end{bmatrix} \quad g(x,u) = \begin{bmatrix} g_1 \\ \cdot \\ \cdot \\ g_r \end{bmatrix}. \quad (7.68)$$

O modelo no espaço de estados é então definido por uma equação de estado (com condições iniciais) e uma equação de saída:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f(x,u), & x(t_0) &= x_0 \\ y &= g(x,u) \end{aligned} \quad (7.69)$$

Se as funções  $f_i$  e  $g_i$  são lineares e invariantes, teremos:

$$\begin{aligned} f_i(x,u) &= a_{i1}x_1 + a_{i2}x_2 + \dots + a_{in}x_n + b_{i1}u_1 + \dots + b_{im}u_m, & i=1, \dots, n \\ g_i(x,u) &= c_{i1}x_1 + c_{i2}x_2 + \dots + c_{in}x_n + d_{i1}u_1 + \dots + d_{im}u_m, & i=1, \dots, r \end{aligned} \quad (7.70)$$

em que  $a_{ij}$ ,  $b_{ij}$ ,  $c_{ij}$  e  $d_{ij}$  são coeficientes constantes.

Ou seja, a equação de estado toma a forma matricial:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= Ax + Bu & x(t_0) &= x_0 \\ y &= Cx + Du \end{aligned}, \quad (7.71)$$

que se pode representar pelo diagrama de blocos da Fig. 7.11.

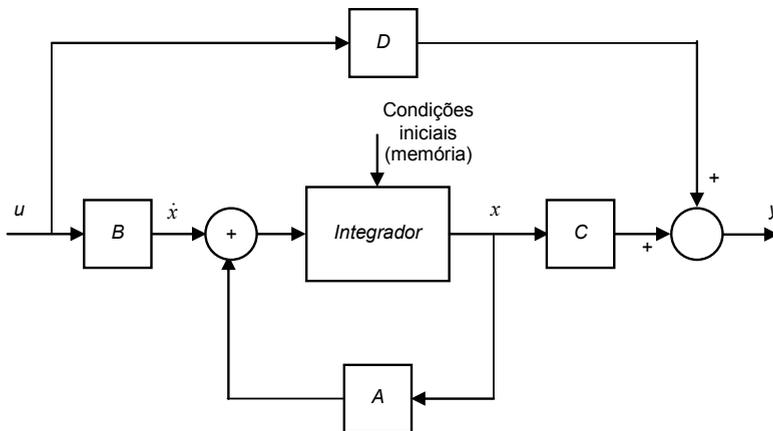


Fig. 7.11 - Diagrama de blocos da representação no espaço de estados. Normalmente  $D$  é nula.

As matrizes envolvidas chamam-se:

- $A = n \times n$  matriz de estado
- $B = n \times m$  matriz de controlo, ou de entrada, ou de comando
- $C = r \times n$  matriz de saída (ou de observação)
- $D = r \times m$  matriz de avanço (feedforward)
- $u =$  vector de controlo, ou de entrada, de dimensão  $m$
- $y =$  vector de saída de dimensão  $r$

No caso SISO (Single Input, Single Output),  $B$  é um vector coluna que se pode representar por  $b$ , e  $C$  é um vector linha, representado por  $c^T$ ,  $D$  é um escalar  $d$ . Assim:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= Ax + bu & x(t_0) &= x_0 \\ y &= c^T x + du \end{aligned} \quad (7.72)$$

mas neste caso SISO também se pode utilizar a notação mais geral  $(A,B,C,D)$ .

Se as matrizes  $A$ ,  $B$ ,  $C$ , ou  $D$  contêm elementos que variam com o tempo, diz-se, então, um sistema variante (neste caso algum dos coeficientes  $a_{ij}$ ,  $b_{ij}$ ,  $c_{ij}$  ou  $d_{ij}$  variam com o tempo) e denotam-se por  $A(t)$ ,  $B(t)$ ,  $C(t)$ , e  $D(t)$ .

A matriz  $D$  exprime a influência instantânea das entradas sobre as saídas, ou seja, aquela influência que actua imediatamente e antes da devida à variação dos estados. Por isso se chama matriz de avanço. Na generalidade dos sistemas físicos, providos de inércia, esta influência instantânea é nula e portanto a matriz  $D$  é a matriz nula. Lembremo-nos, por exemplo, do efeito da posição do acelerador de um automóvel sobre a velocidade por ele atingida - o tempo de reacção é sempre finito não nulo (a não ser que o automóvel possua uma potência infinita...) não existindo por isso acção de avanço.

O espaço de estados é o espaço  $X^n$  de dimensão  $n$ , subespaço de  $IR^n$  em cujos eixos de coordenadas se definem os componentes do vector de estado. O estado  $x(t)$ , em qualquer instante  $t$ , é um ponto de  $IR^n$ .

Quando o estado varia com o tempo, denomina-se trajectória de estado ao percurso (curva) por ele produzido no espaço de estados. Alguns autores designam “plano de fase” ao espaço de estados bidimensional e “trajectória de fase” à trajectória de estado nesse caso (voltaremos a este assunto).

A equação de estado de um sistema é um conjunto de  $n$  equações diferenciais de primeira ordem, em que  $n$  é o número de variáveis de estado.

#### 7.1.2.9 Escolha das variáveis de estado

A primeira etapa na aplicação destas definições a um sistema qualquer consiste na escolha das variáveis (do processo) que devem ser variáveis de estado. Deve notar-se que não existe um modo único de fazer essa escolha. Na prática existem várias escolhas possíveis, e teoricamente uma infinidade. Algumas escolhas têm interesse particular. Quando as variáveis de estado representam grandezas fisicamente mensuráveis e observáveis classificam-se por variáveis físicas.

A escolha das variáveis de estado físicas (tal como se fez nos exemplos anteriores) baseia-se em geral nos elementos do sistema armazenadores de energia ou de massa, os quais sintetizam toda a história passada do processo. De facto, sendo todos os fenómenos físicos transformações de energia e de massa, o estado actual da massa e de energia de um dado processo, é o resultado de tudo o que ele passou. Daí a pertinência desta forma de escolha das variáveis de estado.

### 7.1.2.10 Resolução da equação de estado linear no domínio temporal

#### A. Solução da equação de estado homogénea

Consideremos a equação de estado de um sistema linear, invariante:

$$\dot{x} = Ax + Bu. \quad (7.73)$$

A equação homogénea obtém-se fazendo  $u = 0$ , de que resulta um sistema dito não forçado (também designado autónomo):

$$\dot{x}(t) = Ax(t) \quad (7.74)$$

Integrando ambos os lados da equação obtém-se:

$$x(t) = \int_0^t Ax(t)dt + x_0. \quad (7.75)$$

Mas o integral (Eq. 7.75) é recorrente em  $x(t)$ , podendo-se escrever:

$$\begin{aligned} x(t) &= \int_0^t Ax(t)dt + x_0 = \int_0^t A \left( \int_0^t Ax(t)dt + x_0 \right) dt + x_0 = \\ &= \int_0^t A \left( \int_0^t A \left( \int_0^t Ax(t)dt + x_0 \right) dt + x_0 \right) dt + x_0 = \dots \\ &= x_0 + \int_0^t Ax_0 dt + \int_0^t \int_0^t AAx_0 dt + \int_0^t \int_0^t \int_0^t AAAx_0 dt + \dots \\ &= x_0 + Ax_0 \int_0^t dt + A^2 x_0 \int_0^t \int_0^t dt + A^3 x_0 \int_0^t \int_0^t \int_0^t dt + \dots \\ &= x_0 + Ax_0 t + A^2 x_0 \frac{t^2}{2!} + A^3 x_0 \frac{t^3}{3!} + \dots + A^k x_0 \frac{t^k}{k!} + \dots \\ &= [1 + At + A^2 \frac{t^2}{2!} + A^3 \frac{t^3}{3!} + \dots + A^k \frac{t^k}{k!} + \dots] x_0 \end{aligned} \quad (7.76)$$

Se compararmos esta expressão (Eq. 7.76) com

$$e^{at} = 1 + \frac{at}{1!} + \frac{(at)^2}{2!} + \dots + \frac{(at)^k}{k!} + \dots, \quad (7.77)$$

poderemos escrever:

$$x(t) = e^{At} x(0), \quad (7.78)$$

e, por isso,  $e^{At}$  chama-se a exponencial de matriz.

Note-se que a exponencial da matriz  $A$  não é composta pelas exponenciais dos elementos de  $A$ .

A exponencial de matriz denomina-se matriz de transição de estado,  $\Phi(t)$ , podendo escrever-se

$$x(t) = \Phi(t) x(0). \quad (7.79)$$

Conhecida a condição inicial, para calcular o estado em qualquer instante futuro basta multiplicar o estado inicial pela matriz de transição de estado nesse instante; isto é, esta matriz transita o estado inicial para o instante  $t$ , e daí o seu nome.

Como calcular  $e^{At}$ ?

Computacionalmente poderemos calcular parcela a parcela,

$$e^{At} = I + At + A^2 \frac{t^2}{2!} + A^3 \frac{t^3}{3!} + \dots + A^k \frac{t^k}{k!} + \dots, \quad (7.80)$$

até que a parcela seguinte seja praticamente nula (se a série convergir ...).

Mas seria interessante procurar outra solução, menos trabalhosa e, (...ouro sobre azul!) que, nos permitisse também extrair algumas propriedades do sistema.

Essa solução existe, e baseia-se na estrutura própria da matriz a qual é composta pelos seus:

- valores próprios;
- vectores próprios à esquerda;
- vectores próprios à direita.

Considere-se novamente a equação homogénea

$$\dot{x}(t) = Ax(t). \quad (7.81)$$

Uma solução possível para este sistema é aquela em que  $\dot{x}$  e  $x$  têm a mesma direcção no espaço de estados, diferindo apenas na sua amplitude por um factor de proporcionalidade. A solução será então de forma:

$$\dot{x} = \lambda x. \quad (7.82)$$

Substituindo a Eq. 7.82 na Eq. 7.81, obtém-se:

$$\lambda x = Ax \Leftrightarrow [\lambda I - A]x = 0. \quad (7.83)$$

Se um valor de  $\lambda \neq 0$  satisfaz esta equação, é uma solução não trivial, e teremos necessariamente:

$$Q(\lambda) = \det[\lambda I - A] = 0 \Leftrightarrow |\lambda I - A| = 0. \quad (7.84)$$

Sendo  $A$  de ordem  $n$ ,  $Q(\lambda)$  é o polinómio característico de  $A$  e a equação polinomial resultante chama-se a equação característica de  $A$  e terá a forma (7.85)

$$Q(\lambda) = \lambda^n + a_{n-1}\lambda^{n-1} + \dots + a_1\lambda + a_0 = 0 \quad (7.85)$$

As raízes da equação característica designam-se por valores próprios da matriz  $A$ . Uma raiz pode ser única (distinta), ou repetida com uma multiplicidade  $p$ . Uma raiz pode ainda ser real ou complexa, aparecendo neste último caso sempre em pares conjugados (dado que os coeficientes da equação característica são reais). Quando as raízes são distintas, o polinómio  $Q(\lambda)$  pode escrever-se:

$$Q(\lambda) = (\lambda - \lambda_1)(\lambda - \lambda_2)\dots(\lambda - \lambda_n) \quad (7.86)$$

O produto dos valores próprios de uma matriz  $A$  é igual ao seu determinante. A sua soma é igual ao traço da matriz (soma dos elementos da diagonal principal).

Os vectores  $x$  não nulos que verificam

$$Ax = \lambda x, \quad (7.87)$$

denominam-se por vectores próprios à direita de  $A$ .

A cada valor próprio distinto corresponde um vector próprio, e verifica-se que os  $n$  vectores próprios assim obtidos são linearmente independentes.

Se existe um valor próprio de multiplicidade  $p$ , o número de vectores próprios a ele associados linearmente independentes varia entre 1 e  $p$ , dependendo das propriedades da matriz  $A$ .

Note-se que se  $x$  é vector próprio,  $\lambda x$ , para qualquer  $\lambda \in \mathbb{R}$ , também o é. Prova-se pela definição.

Chamam-se vectores próprios à esquerda (ou recíprocos) da matriz  $A$  os vectores  $w_i$ , (associados aos valores próprios  $\lambda_i$ ,  $i = 1, \dots, n$ ) que verificam a equação:

$$w_i^T A = \lambda_i w_i^T \quad \text{ou} \quad w_i^T [\lambda_i I - A] = 0. \quad (7.88)$$

Se  $w_i$  é um vector próprio recíproco, também o é  $\mu w_i$ , para qualquer  $\mu \in \mathbb{R}$ .

Pode provar-se que a solução da equação de estado homogénea, usando a estrutura própria é dada pela Eq. 7.89, no caso em que os valores próprios são todos distintos,

$$x(t) = \left[ \sum_{j=1}^n e^{\lambda_j t} \cdot v_j w_j^T \right] x(0) = e^{\lambda_1 t} v_1 w_1^T x(0) + e^{\lambda_2 t} v_2 w_2^T x(0) + \dots + e^{\lambda_n t} v_n w_n^T x(0). \quad (7.89)$$

Este resultado é pleno de significado: ele diz-nos que a trajectória temporal do estado, para uma dada condição inicial, é uma soma ponderada de exponenciais dos valores próprios da matriz  $A$  (os termos  $e^{\lambda_i t}$ ). São os vectores próprios que

estabelecem os coeficientes de ponderação. Quer dizer que a estrutura própria da matriz é como que o código genético da dinâmica do sistema (autónomo).

O que acontece se um dos valores próprios da matriz de estado é positivo? A sua exponencial tende para infinito com  $t$  e portanto a parcela respectiva também! Logo a soma é infinita! Isto é, o estado tende para infinito (pelo menos num dos seus componentes) e por isso o sistema é instável.

Encontramos aqui a questão da estabilidade às condições iniciais. Os valores próprios de  $A$  são também denominados modos do sistema. A esta solução da equação de estado chama-se solução modal por explicitar os modos.

## B. Solução da equação de estado completa

Agora temos a equação completa

$$\dot{x} = Ax + Bu, \quad (7.90)$$

e encontrar a sua solução não é tão simples.

Para isso considere-se a propriedade da derivação de matrizes variantes

$$\frac{d[M(t)N(t)]}{dt} = \dot{M}(t)N(t) + M(t)\dot{N}(t), \quad (7.91)$$

em que a derivada de uma matriz é a matriz constituída pelas derivadas dos elementos da matriz inicial,  $\dot{M} = [\dot{m}_{ij}]$

$$\frac{d}{dt}[e^{-At}x(t)] = e^{-At}\dot{x}(t) - Ae^{-At}x(t) = e^{-At}[\dot{x}(t) - Ax(t)]. \quad (7.92)$$

Mas como,

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t). \quad (7.93)$$

então substituindo o resultado da Eq. 7.93 na Eq. 7.92 obtém-se

$$\frac{d}{dt}[e^{-At}x(t)] = e^{-At}Bu(t). \quad (7.94)$$

Integrando ambos os membros da Eq. 7.94 vem:

$$e^{-At}x(t) = \int_0^t e^{-A\tau}Bu(\tau)d\tau + K. \quad (7.95)$$

Sendo  $K$  uma (matriz) constante de integração. Substituindo  $t = 0$  na expressão

$$e^{-A0}x(0) = \int_0^0 e^{-A\tau}Bu(\tau)d\tau + K \Leftrightarrow x(0) = K. \quad (7.96)$$

E multiplicando ambos os lados por  $e^{At}$ , agrupando os termos, obteremos:

$$e^{At} e^{-At} x(t) = e^{At} \int_0^t e^{-A\tau} B u(\tau) d\tau + e^{At} x(0). \quad (7.97)$$

Ou, multiplicando as duas exponenciais de matrizes, somando os expoentes  $At - At = 0$ , sabendo que a exponencial da matriz nula é a matriz identidade, vem:

$$I x(t) = e^{At} x(0) + \int_0^t e^{A(t-\tau)} B u(\tau) d\tau. \quad (7.98)$$

Constata-se na Eq. 7.98 que  $x(t)$  é igual à soma de duas contribuições:

$$x(t) = x_{zi}(t) + x_{zs}(t) \quad (7.99)$$

uma devida às condições iniciais (zi-zero input) e outra devida à entrada (zs-zero inicial state).

### C. Solução da equação de estado de dois compartimentos

As duas equações de dois compartimentos são, como vimos:

$$\frac{dx_1}{dt} = -k_1 x_1 + k_{21} x_2 + w_1 \quad (7.100)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = +k_{12} x_1 - k_2 x_2 + w_2 \quad (7.101)$$

Se admitirmos que uma massa  $M_0$  de uma substância é introduzida na corrente sanguínea instantaneamente (bolus injection), em  $t = 0$ , e que ela se mistura aí rapidamente, teremos  $w_1 = 0$  e  $w_2 = 0$ . A equação de estado homogênea virá:

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -k_1 & k_{21} \\ k_{12} & -k_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix}. \quad (7.102)$$

Cuja solução será:

$$\begin{aligned} \mathbf{x}(t) &= c_1 \mathbf{v}_1 e^{-\lambda_1 t} + c_2 \mathbf{v}_2 e^{-\lambda_2 t} \\ \mathbf{x}(t) &= \begin{bmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \end{bmatrix} = c_i \mathbf{v}_i = \begin{bmatrix} a_i \\ b_i \end{bmatrix}, \end{aligned} \quad (7.103)$$

$\lambda_1$  e  $\lambda_2$  são os valores próprios da matriz  $A$  e os coeficientes  $a_i$  e  $b_i$  dependem dos vectores próprios e vectores próprios recíprocos. Eles têm os valores

$$\lambda_{1,2} = -\frac{k_1 + k_2}{2} \pm \frac{\sqrt{(k_1 - k_2)^2 + 4k_{12}k_{21}}}{2}. \quad (7.104)$$

### 7.1.2.11 Sistemas não-lineares, pontos singulares e linearização

Muitos sistemas naturais, em particular os biológicos e fisiológicos, são de facto descritos por equações diferenciais não lineares. Coloca-se então a questão de aproximar as equações não lineares por equações lineares, se se pretender aplicar a teoria dos sistemas lineares. Chama-se linearização a essa operação e faz-se em torno dos pontos em que esvanecem as derivadas, chamados pontos singulares ou singularidades

#### A. Pontos singulares ou singularidades

Em muitas aplicações práticas as condições ideais de operação são caracterizadas por entradas, estados e saídas constantes no tempo. Suponhamos que o sistema é descrito pelo modelo não linear, traduzido pela equação:

$$\dot{x} = f(x, u). \quad (7.105)$$

A representação matemática de uma operação de linearização faz-se passando pela noção de ponto de equilíbrio ou ponto singular, ou por vezes também chamado regime permanente (mas este termo é aplicável apenas a sistemas estáveis). Diz-se que o vector  $x_s$  ( $n \times 1$ ) é um ponto singular ou singularidade (também designado por ponto de equilíbrio, estado de equilíbrio, ou estado permanente) correspondendo à entrada constante  $u(t) = u_s$ , se e só se,

$$f(x_s, u_s) = 0. \quad (7.106)$$

A correspondente saída de equilíbrio ou saída de regime permanente é o vector  $y_s$  ( $r \times 1$ ) tal que

$$y_s = g(x_s, u_s). \quad (7.107)$$

#### Exemplo 7.5 Modelo de Lotka-Volterra

Para calcular as singularidades do modelo (Eq. 7.60) de Lotka-Volterra anulam-se as derivadas, ou seja:

$$\begin{aligned} 0 &= a x_1(t) - b x_1(t) x_2(t) \\ 0 &= -c x_2(t) + p x_1(t) x_2(t) \end{aligned} \quad (7.108)$$

Resolvendo este sistema de equações, vem:

$$\begin{cases} [a - bx_2(t)]x_1(t) = 0 \wedge x_1(t) \neq 0 \\ [-c + px_1(t)]x_2(t) = 0 \wedge x_2(t) \neq 0 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} [a - bx_2(t)] = 0 \\ [-c + px_1(t)] = 0 \end{cases}. \quad (7.109)$$

Que admite duas soluções:

$$\Rightarrow \text{solução 1: } \begin{cases} x_2(t) = \frac{a}{b} \\ x_1(t) = \frac{c}{p} \end{cases}; \quad (7.110)$$

$$\Rightarrow \text{solução 2: } \begin{cases} x_2(t) = 0 \\ x_1(t) = 0 \end{cases}. \quad (7.111)$$

Conclui-se assim que o modelo de Lotka-Volterra tem duas singularidades. Veremos posteriormente as consequências deste facto.

#### B. Métodos de linearização: aproximação pela Série de Taylor

O processo de linearização (de um modelo) de equações não lineares na vizinhança de um estado de um ponto singular definido pelo tripleto  $x_s, u_s, y_s$ , consiste na aproximação dos vectores de funções  $f$  e  $g$  por funções lineares, na vizinhança desse ponto singular. A linearização analítica baseia-se na aproximação das funções  $f_i$  e  $g_i$  por uma série de Taylor (na vizinhança dos pontos singulares), sendo  $\Delta x_i$  e  $\Delta u_i$  os desvios em relação ao ponto singular, tal como em

$$\begin{aligned} f_i(x_{1s} + \Delta x_1, x_{2s} + \Delta x_2, \dots, x_{ns} + \Delta x_n, u_{1s} + \Delta u_1, u_{2s} + \Delta u_2, \dots, u_{ms} + \Delta u_m) = \\ f_i(x_{1s}, x_{2s}, \dots, x_{ns}, u_{1s}, u_{2s}, \dots, u_{ms}) + \sum_{k=1}^n \frac{\partial f_i}{\partial x_k} \Delta x_k + \sum_{k=1}^m \frac{\partial f_i}{\partial u_k} \Delta u_k \quad (7.112) \\ + \text{termos de ordem superior} \end{aligned}$$

Para as funções de saída, de igual modo teremos:

$$\begin{aligned} g_i(x_{1s} + \Delta x_1, x_{2s} + \Delta x_2, \dots, x_{ns} + \Delta x_n, u_{1s} + \Delta u_1, u_{2s} + \Delta u_2, \dots, u_{ms} + \Delta u_m) = \\ g_i(x_{1s}, x_{2s}, \dots, x_{ns}, u_{1s}, u_{2s}, \dots, u_{ms}) + \sum_{k=1}^n \frac{\partial g_i}{\partial x_k} \Delta x_k + \sum_{k=1}^m \frac{\partial g_i}{\partial u_k} \Delta u_k \quad (7.113) \\ + \text{termos de ordem superior} \end{aligned}$$

Desprezando os termos de ordem superior e considerando,

$$A = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} \\ \vdots & \dots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n} \end{bmatrix} = F_x^T; \quad (7.114)$$

$$B = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial u_1} & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial u_m} \\ \vdots & \dots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial u_1} & \dots & \frac{\partial f_n}{\partial u_m} \end{bmatrix} = F_u^T; \quad (7.115)$$

$$C = \begin{bmatrix} \frac{\partial g_1}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial g_1}{\partial x_n} \\ \vdots & \dots & \vdots \\ \frac{\partial g_p}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial g_p}{\partial x_n} \end{bmatrix} = G_x^T; \quad (7.116)$$

$$D = \begin{bmatrix} \frac{\partial g_1}{\partial u_1} & \dots & \frac{\partial g_1}{\partial u_m} \\ \vdots & \dots & \vdots \\ \frac{\partial g_p}{\partial u_1} & \dots & \frac{\partial g_p}{\partial u_m} \end{bmatrix} = G_u^T. \quad (7.117)$$

As derivadas nas Eqs 7.114 a 7.117 são sempre determinadas na singularidade, substituindo os valores de  $x$  e  $u$  por  $x_s, u_s$ , respectivamente.

As matrizes das primeira derivadas das funções em ordem a cada um dos seus argumentos denominam-se por Jacobianos.

Substituindo na série de Taylor truncada na 1ª ordem obtém-se um modelo linear. Para a singularidade verifica-se a equação de estado, ou seja:

$$\dot{x}_s = f(x_s, u_s). \quad (7.118)$$

Se considerarmos um ponto na vizinhança da singularidade,  $x_s + \Delta x$ , teremos a Eq. 7.119 dado que a derivada da soma é igual à soma das derivadas,

$$\left( \frac{\dot{\quad}}{x_s + \Delta x} \right) = \dot{x}_s + \Delta \dot{x}. \quad (7.119)$$

Mas agora aproximando pela série de Taylor (termos de 1ª ordem apenas), vem:

$$(\dot{x}_s + \Delta\dot{x}) = f(x_s + \Delta x, u_s + \Delta u). \quad (7.120)$$

Atendendo ao resultado das Eqs. 7.114 a 7.117, obtém-se

$$(\dot{x}_s + \Delta\dot{x}) = f(x_s, u_s) + A\Delta x + B\Delta u. \quad (7.121)$$

Ou ainda a equação de estado e de saída na forma padrão:

$$\begin{aligned} \Delta\dot{x} &= A\Delta x + B\Delta u \\ \Delta y &= C\Delta x + D\Delta u \end{aligned} \quad (7.122)$$

cuja validade só pode ser afirmada quando são desprezáveis os termos de ordem superior a 1 da série de Taylor, i. e., quando são pequenos os desvios do ponto singular. Para simplificar a notação, poderemos representar o sistema linearizado eliminando os  $\Delta$ s, e tendo sempre presente que as variáveis (de estado, de entrada, de saída) representam desvios do ponto singular. As matrizes A, B, C, e D são os Jacobianos de  $f$  e  $g$  (em ordem a  $x$  e a  $u$ ) dados pelas Eqs 7.114 a 7.117.

### C. Tipos de singularidades

Um sistema linear, salvo para a situação particular em que  $\det(A) = 0$ , tem uma só singularidade. Se a entrada for nula, a singularidade será a origem do espaço de estados. Vamos considerar este caso, sem perda de generalidade (no caso linear a entrada desloca a singularidade no espaço, mas não altera a sua natureza). A estabilidade do sistema é dada, como vimos, pelos valores próprios da matriz de estado.

Há vários tipos de singularidades, umas instáveis, outras estáveis [15]. Vejamos um exemplo de cada tipo.

i) Nó estável (poço-sink, attractor): quando os valores próprios de A são negativos e distintos. A trajectória tende para o nó sem oscilações. A Fig. 7.12 apresenta o caso das trajectórias de um sistema de 2ª ordem dado pela equação de estado linear (Eq. 7.123). Partindo de diversos pontos do plano, as trajectórias tendem sempre para a origem, sem oscilações, e lá ficam. Estas curvas no plano chamam-se curvas de fase e foram obtidas com a aplicação pplane7 [16] em Matlab®. As setas indicam o sentido de progressão da trajectória.

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \begin{bmatrix} -2 & 0 \\ 0 & -3 \end{bmatrix} x + \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \end{bmatrix} u \\ &u = 0 \end{aligned} \quad (7.123)$$

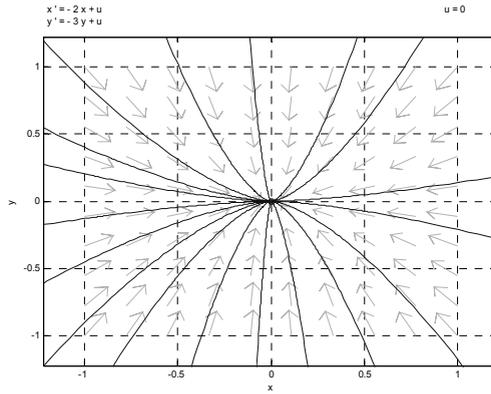


Fig. 7.12 - Nó estável (valores próprios: -2; -3).

ii) Foco estável (poço-sink, atractor): quando os valores próprios de  $A$  são complexos conjugados com partes reais negativas. A trajectória tende para o foco oscilando. A Fig. 7.13 mostra as trajectórias para o sistema (Eq. 7.124).

$$\dot{x} = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ -3 & -1 \end{bmatrix} x + \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} u \quad (7.124)$$

$$u = 0$$

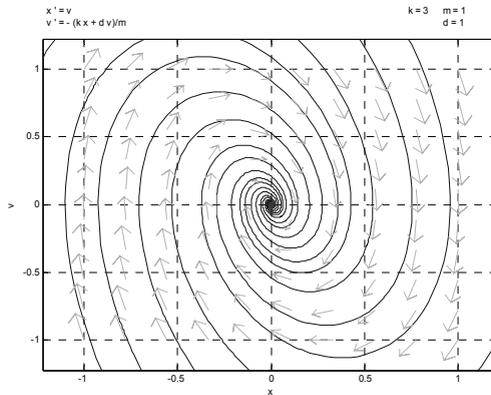


Fig. 7.13 - Foco estável (valores próprios:  $-0,5000 + 1,6583i$ ;  $-0,5000 - 1,6583i$ )

iii) Nó instável (fonte-source, repelling): ambos os valores próprios são reais positivos. A trajectória é repelida, sem oscilações. Trata-se de um sistema instável. Para o sistema (Eq. 7.125) temos a Fig. 7.14.

$$\dot{x} = \begin{bmatrix} 2 & 0 \\ 0 & 3 \end{bmatrix} x + \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \end{bmatrix} u$$

$$u = 0$$
(7.125)

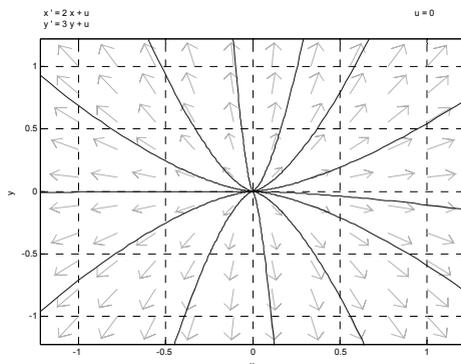


Fig. 7.14 - Nó instável (valores próprios: 2;3)

(iv) Foco instável (fonte-source, repelling): quando as raízes são complexas conjugadas com parte real positiva. A trajectória é repelida com oscilações, como na Fig. 7.15 para o sistema, traduzido pela equação:

$$\dot{x} = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ -3 & 1 \end{bmatrix} x + \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} u$$

$$u = 0$$
(7.126)

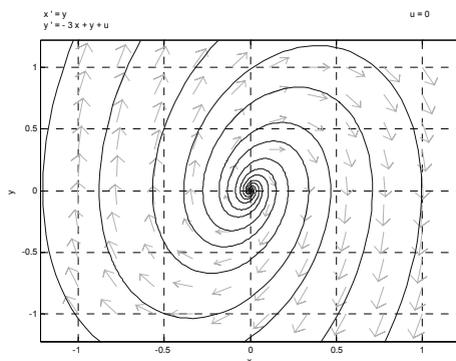


Fig. 7.15 - Foco instável (valores próprios:  $0,5000 + 1,6583i$  ;  $0,5000 - 1,6583i$ )

(v) Centro: quando os valores próprios são ambos imaginários. A trajectória move-se em torno do centro descrevendo uma curva fechada.

$$\dot{x} = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ -3 & 0 \end{bmatrix} x + \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} u$$

$$u = 0$$
(7.127)

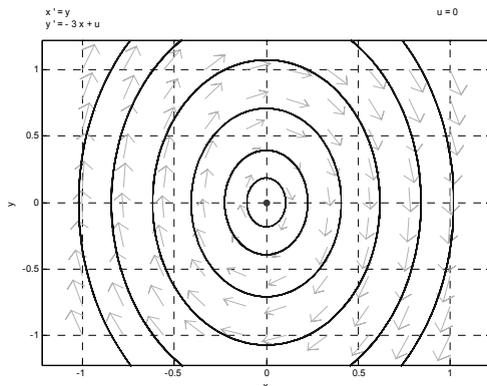


Fig. 7.16 - Centro (valores próprios:  $+1,73i$ ;  $-1,73i$ )

Um oscilador linear tem a equação diferencial:

$$\frac{d^2 y}{dt^2} + ay = 0,$$
(7.128)

em que  $a$  é uma constante positiva.

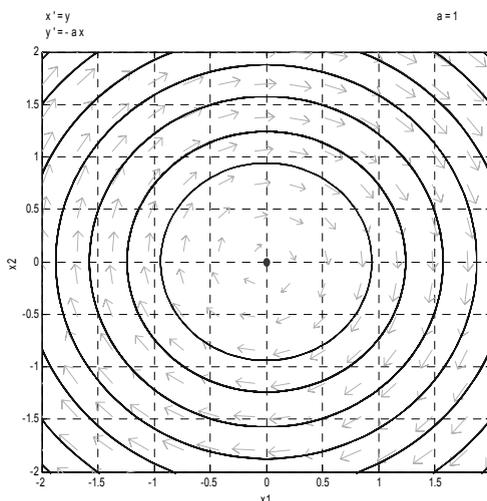


Fig. 7.17 - Plano de fase do oscilador linear.

Escolhendo as variáveis de estado  $x_1 = y$  e  $x_2 = dy/dt$ , obtêm-se as equações de estado,

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= x_2 \\ \dot{x}_2 &= -ax_1 \end{aligned} \quad (7.129)$$

O plano de fase respectivo é apresentado na Fig. 7.17 que, como se pode observar, é semelhante ao anterior, que é um oscilador com  $a = 3$  (atente-se na matriz de estado (Eq. 7.129)).

vi) Ponto sela: quando um dos valores próprios é positivo e o outro é negativo, como o dado pela Eq. 7.130 e pelas curvas de fase da Fig. 7.18.

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \begin{bmatrix} 2 & 2 \\ -2 & -3 \end{bmatrix} x + \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} u \\ u &= 0 \end{aligned} \quad (7.130)$$

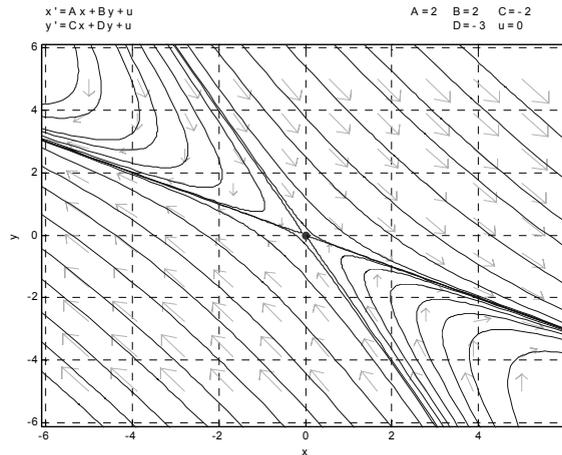


Fig. 7.18 - Ponto sela (valores próprios: 1; -2)

#### D. Sistemas não lineares: várias singularidades possíveis e estabilidade local

##### Exemplo 7.6: Modelo de Lotka-Volterra

No exemplo 7.5 calcularam-se os pontos singulares das equações de estado do modelo de Lotka-Volterra, obtendo-se a Eq. 7.110 e a Eq. 7.111. Consideremos a singularidade não nula. Linearizando as equações de estado em torno dessa singularidade, obtêm-se o seguinte Jacobiano:

$$A = \frac{\partial f}{\partial x} = \begin{bmatrix} a - bx_2 & -bx_1 \\ px_2 & -c + px_1 \end{bmatrix}_{\left[\begin{smallmatrix} c & a \\ p & b \end{smallmatrix}\right]} = \begin{bmatrix} 0 & -b\frac{c}{p} \\ p\frac{a}{b} & 0 \end{bmatrix}. \quad (7.130)$$

Calculando os valores próprios de A, o seu polinómio característico é dado por:

$$|\lambda I - A| = \begin{vmatrix} \lambda & +b\frac{c}{p} \\ -p\frac{a}{b} & \lambda \end{vmatrix} = \lambda^2 + pb\frac{a}{b}\frac{c}{p} = \lambda^2 + ac, \quad (7.131)$$

cujas raízes são iguais a,

$$|\lambda I - A| = 0 \Leftrightarrow \lambda^2 + ac = 0 \Rightarrow \lambda = 0 \pm j\sqrt{ac}. \quad (7.132)$$

Para uma dada população inicial de cada espécie, qual será a evolução delas? A singularidade é um centro, dado que os valores próprios são imaginários conjugados. Usando o pplane7, obtêm-se as curvas de fase da Fig. 7.19 para  $a = 0,4$ ;  $b = 0,01$ ;  $c = 0,3$  e  $p = 0,005$ .

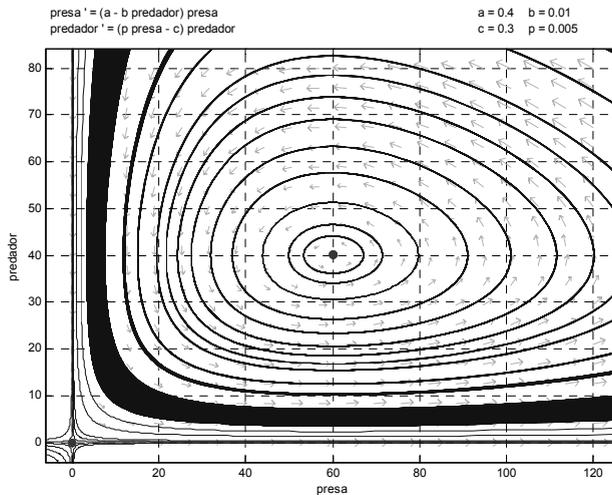


Fig. 7.19 - Curvas de fase do modelo de Lotka-Volterra.

São bem visíveis os dois pontos singulares: um ponto sela (a origem, valores próprios 0,4 e -0,3) e um centro (valores próprios +0,3464i e -0,3464i). A mancha representa uma trajectória que se vai abrindo, já na bacia de atracção da origem.

#### E. A incerteza nas condições iniciais e o caos

Vejamos agora o que acontece na fronteira das regiões de convergência para uma dada singularidade. Para isso seja o sistema não linear dado pelas equações de estado:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= (x-1)^2 - u \\ \dot{y} &= (y-2)^2 - u \end{aligned} \quad (7.133)$$

Para uma entrada  $u = 1$ , este sistema tem 4 singularidades, a saber:

$$x_s^1 = \begin{bmatrix} 2 \\ 3 \end{bmatrix} \quad x_s^2 = \begin{bmatrix} 2 \\ 1 \end{bmatrix} \quad x_s^3 = \begin{bmatrix} 0 \\ 3 \end{bmatrix} \quad x_s^4 = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix}; \quad (7.134)$$

a que correspondem os Jacobianos,

$$A = \begin{bmatrix} 2 & 0 \\ 0 & 2 \end{bmatrix} \quad A = \begin{bmatrix} 2 & 0 \\ 0 & -2 \end{bmatrix} \quad A = \begin{bmatrix} -2 & 0 \\ 0 & 2 \end{bmatrix} \quad A = \begin{bmatrix} -2 & 0 \\ 0 & -2 \end{bmatrix}. \quad (7.135)$$

nó instável                  ponto sela                  ponto sela                  nó estável

Traçando as suas curvas de fase com o `ppplane7`, obtém-se a interessante Fig. 7.20, que evidencia os diferentes tipos de singularidades.

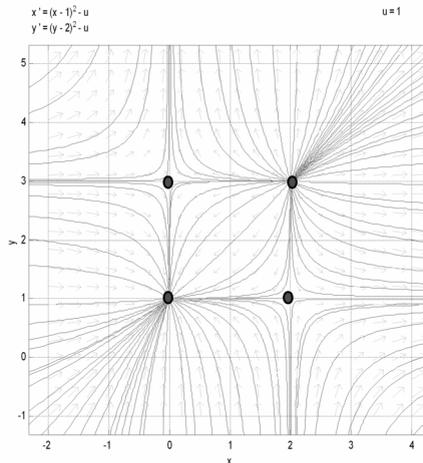


Fig. 7.20 - Curvas de fase para o sistema (7.133). Tem dois pontos sela, um nó estável e um nó instável (7.135).

A recta  $y = 3$  é uma fronteira de decisão para a singularidade [0 3]. Acima de 3 as trajectórias tendem para infinito, abaixo de 3 tendem para o nó estável [0,1]. Podemos ver mais em detalhe essa fronteira, como nas figuras 7.22 e 7.23.

Por exemplo, no gráfico , o segmento de recta  $y = 3$ , entre  $x = -2$  e  $x = 0$ , é uma fronteira. As trajectórias acima divergem para infinito, as abaixo convergem para a origem:

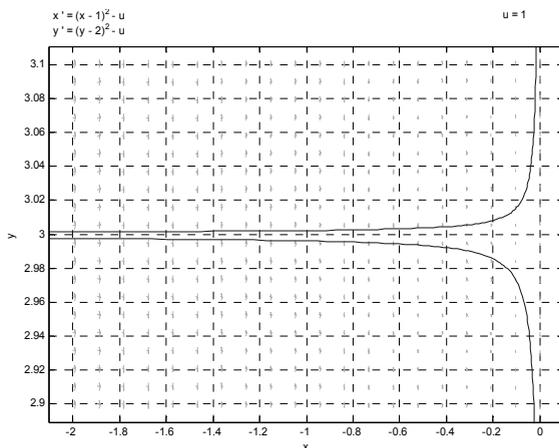


Fig. 7.22 - Curvas de fase do sistema (7.133) em torno da fronteira

Reduzindo a escala do eixo vertical, obtém-se a Fig. 7.23.

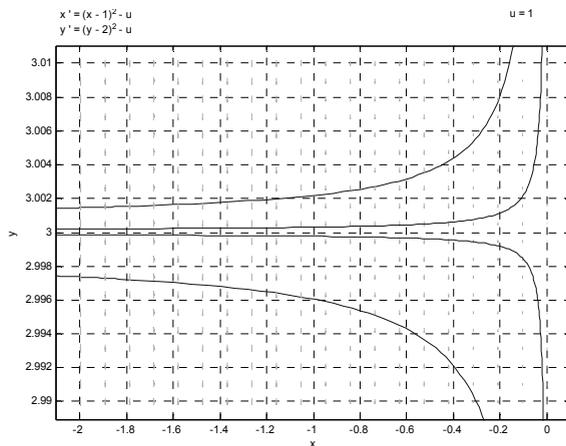


Fig. 7.23 - Maior detalhe da fronteira. Note-se a diferença de escala no eixo vertical em relação à Fig. 7.22.

Reduzindo ainda mais a escala do eixo vertical, reencontramos sempre uma fronteira bem definida. Na Fig. 7.24 o intervalo vertical é [2.9999 3.0001].

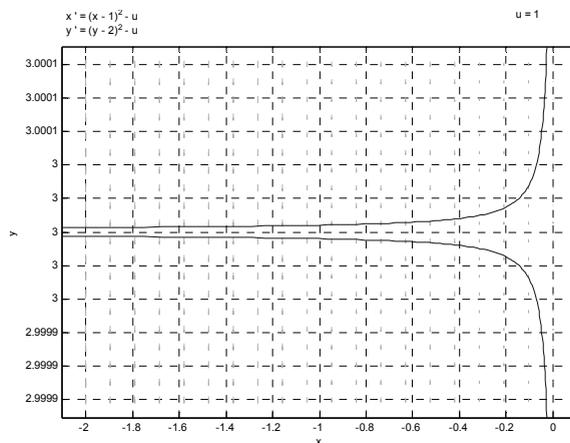


Fig. 7.24 - Uma diferença ínfima nas condições iniciais produz comportamentos muito diferentes do sistema: num caso ele vai para infinito, noutro caso vai para o nó estável

Coloca-se agora a seguinte questão: se as condições iniciais são medidas por um instrumento, e se o erro do instrumento é superior a 0,0001, será possível prever a evolução deste sistema não-linear?

Não é. Este facto ilustra uma das características do comportamento caótico de alguns sistemas não lineares: a impossibilidade de prever o seu futuro devido à incerteza nas condições iniciais. Uma diferença infinitesimal pode fazer a diferença. Daí o famoso efeito de borboleta primeiro utilizado por E.N. Lorenz em 1992 [15]: “Predictability: Does the Flap of a Butterfly’s Wings in Brazil set off a Tornado in Texas” que depois se repetiu em múltiplas versões geográficas “um bater de asas de borboleta em S. Francisco (i.e., uma pequeníssima variação das condições iniciais) pode provocar uma tempestade em Pequim (ou seja, o sistema tende para valores elevados)”. Isto não quer dizer que o sistema seja estocástico. O sistema é de facto determinístico, mas a incerteza (da medição) nas condições iniciais impede-nos de prevermos a sua evolução.

O futuro de um sistema caótico é indeterminado ainda que o sistema seja determinístico.

As trajectórias que definem uma fronteira chamam-se separatrizes e separam o plano de fase em regiões de modos dinâmicos diferentes.

O conjunto de pontos onde se originam trajectórias que levam a um certo ponto singular chama-se bacia de atracção desse ponto (basin of attraction), por analogia com o conceito de bacia hidrográfica.

## F. Bifurcações e caos

Considere-se o modelo discreto (Eq. 7.21) de crescimento populacional a equação logística, repetida aqui:

$$x_{k+1} = Ax_k(1 - x_k) = A(x_k - x_k^2), \quad x \in [0,1], \quad (7.136)$$

em que  $A$  exprime a taxa de fecundidades da população.

Este modelo tem as duas singularidades definidas por

$$\begin{cases} x_k = 1 - \frac{1}{A}, \\ x_k = 0 \end{cases} \quad (7.137)$$

e a convergência para um ou para outro depende do estado inicial. Quando  $A < 1$  a única singularidade possível é a origem,  $x_k = 0$  (a espécie extingue-se).

Para o estudarmos com algum pormenor, dado que daí poderemos extrair muita informação, implemente-se em Simulink [17], usando o bloco de memória que faz o mesmo que um atraso puro:

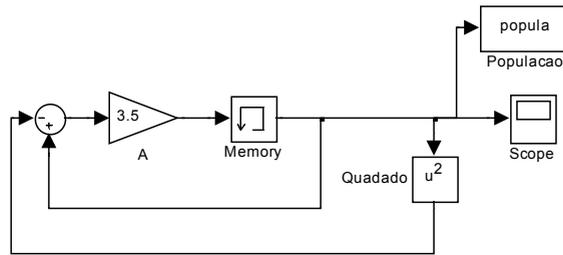
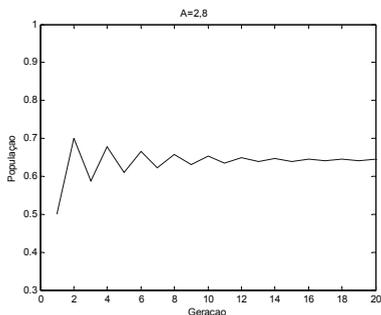


Fig. 7.25 - Implementação da equação logística em Simulink.

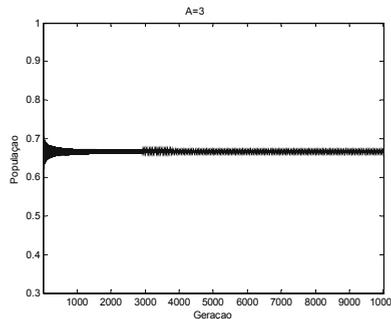
Introduzindo diversos valores de  $A$  e simulando, obtêm-se os gráficos representados na Fig. 7.26.

O sistema apresenta um comportamento estranho: o seu período depende de  $A$ , a taxa de fecundidade. À medida que  $A$  aumenta, a população é periódica de período dependente de  $A$ : Assim,  $A$  em:

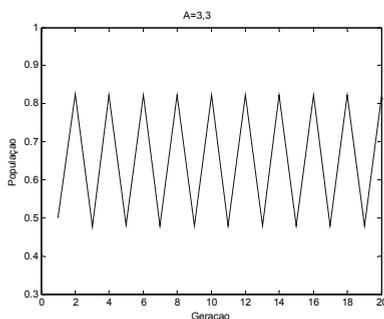
- ] 3; 3,34495] oscila com período 2 gerações;
- ] 3,4495; 3,54408] oscila com período 4 gerações;
- ] 3,54408; 3,56440] oscila com período 8 gerações;



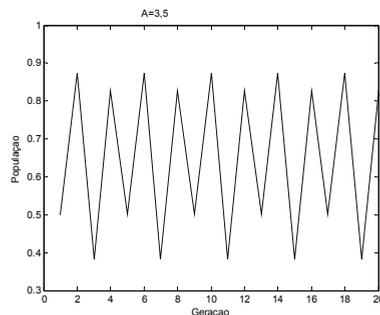
$A=2,8$ ; atinge um regime final



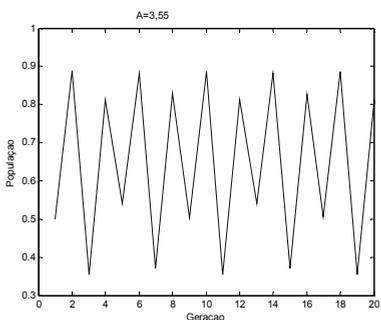
$A=3$ ; tende para um regime final



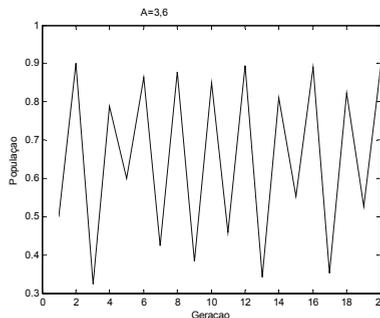
$A=3,3$ ; oscila, período 1 geração



$A=3,5$ ; oscila, período 2 gerações



$A=3,55$ ; oscila, período 8 gerações



$A=3,6$ ; caos (não há período)

Fig. 7.26 - Evolução da população da espécie para diferentes valores de  $A$ .

Faça-se agora a seguinte construção gráfica:

Para cada valor de  $A$  calculam-se os valores da população  $x$  que compõem o respectivo ciclo. Estes valores determinam-se por exemplo simulando no Simulink e lendo depois no Workspace os valores do vector popula que compõem um período. Por exemplo para  $A = 3,3$  teremos  $x = 0,8236$  ou  $x = 0,4794$ ; para

$A = 3,5$  será  $x \in \{0,3828; 0,5009; 0,8269; 0,8750\}$ . Para  $A = 0,55$ ,  $x \in \{0,3548; 0,81265; 0,54049; 0,88168; 0,37034; 0,82781; 0,50601; 0,88737\}$ . E assim sucessivamente. Para valores de  $A$  inferiores a 3 só teremos um valor, o do regime permanente; para valores inferiores a 1, o regime permanente é a origem. Graficamente, obtém-se o famoso diagrama de bifurcação da função logística:

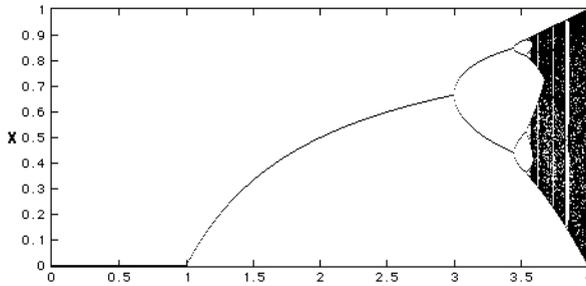


Fig. 7.27 - Diagrama de bifurcações da curva logística de crescimento populacional.

Ampliando a parte final, entre 3,4 e 4, obtém-se uma figura em que se repetem, a uma outra escala, os padrões da figura original. Se nesta segunda ampliássemos novamente, iríamos obter de novo os padrões da figura inicial. Isto é, aumentando o detalhe de observação encontram-se sempre os mesmos padrões. Esta é uma característica dos fractais.

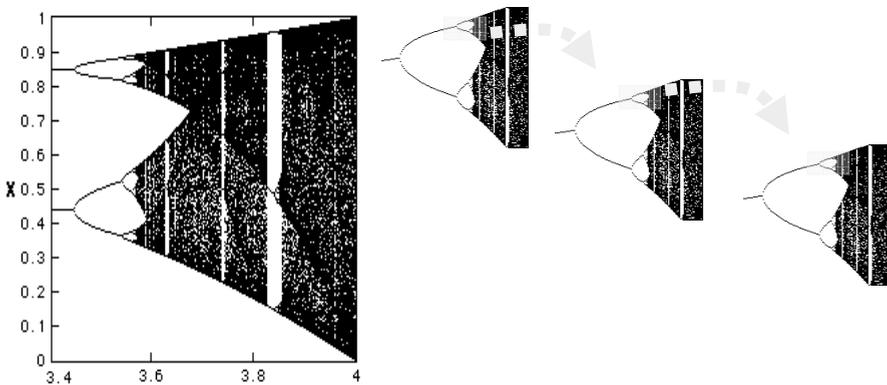


Fig. 7.28 - A característica fractal do diagrama de bifurcações (Fig. 7.27). (<http://www.vanderbilt.edu/AnS/psychology/cogsci/chaos/workshop/BD.html>)

Temos assim, com a variação de  $A$ , uma duplicação do período (de oscilação), até que deixa de se observar um comportamento periódico. Este comportamento, em que não há repetição de padrões, é caótico. Um ponto (no eixo de  $A$ ) em que se iniciam dois caminhos chama-se bifurcação.

### G. Os números de Feigenbaum

Seja  $A_n$  o valor de  $A$  em que o período  $2n$  dá origem ao período  $2n+1$ . O número:

$$\delta_n = \frac{A_n - A_{n-1}}{A_{n+1} - A_n}, \quad (7.138)$$

designa-se por delta de Feigenbaum. Podemos calculá-los para diferentes valores de  $n$ , obtendo-se a Tabela 7.4:

Tabela 7. 4 - Sequência dos números de Feigenbaum.

$n$	$A_n$	$\delta_n$
1	3	
2	3,44949	
3	3,54409	4,751479915
4	3,564407	4,656199242
5	3,568.750	4,668428309
6	3,569692	4,664523044
7	3,569891	4,688442211
8	3,569934	...
9	3,569943	
10	3,5699451	
11	3,56994556	
infinito	3,56994567	4,669201...

O ponto em que deixa de haver período e se inicia o comportamento caótico chama-se ponto de acumulação

Feigenbaum estudou a evolução do seu delta para vários sistemas, no Laboratório Nacional de los Alamos (USA), e para todos encontrou, em 1975, o seguinte resultado [15]:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \delta_n = 4,66920161... \quad (7.139)$$

Segundo Hilborn [15] este número está destinado a figurar no Panteão dos números da Física (tal como o  $\pi$ , o número de ouro  $(\sqrt{5}-1)/2$ , etc.) e tem sido considerado uma constante universal.

## 7.2 Modelagem cinética de traçadores

### 7.2.1 Introdução

As metodologias da medicina nuclear (MN) conquistaram, progressivamente, um papel central na investigação dos processos fisiológicos e patofisiológicos, na descoberta ou na avaliação de drogas e no diagnóstico ou na terapêutica de um conjunto de situações médicas. Os progressos recentes da fisiologia humana dependeram consideravelmente de uma aproximação molecular aos processos metabólicos e do uso de estudos cinéticos com radiotraçadores para estudar as funções associadas, inspirados em paradigmas das ciências biológicas e farmacêuticas.

Os radiotraçadores distribuem-se e localizam-se no corpo em consequência de interações físico-químicas com os tecidos vivos, e são utilizados com a finalidade de fornecer informações sobre processos fisiológicos específicos. Contudo, a sequência complexa de eventos que determina a dinâmica dos traçadores consiste de mecanismos de diferentes tipos, tais como troca iónica, difusão, incorporação metabólica, ligação a receptores, reacções imunológicas, etc. que são governados por leis bem conhecidas.

SPECT e PET são técnicas de imagem que usam quantidades mínimas de espécies moleculares marcadas com radiotraçadores para estudar os passos e as interações moleculares, no vivo, sem interferir com os processos sob análise.

A detecção da distribuição de radiotraçadores e das variações das suas concentrações nos tecidos biológicos é a finalidade directa do método experimental da MN. Processando sequências de mapeamentos da concentração dos traçadores numa particular região de interesse, com resoluções espacial e temporal apropriadas (milímetros e segundos) podem determinar-se os parâmetros dinâmicos característicos, bioquímicos e fisiológicos, com boa aproximação.

Características importantes associadas a um bom traçador são a afinidade, a selectividade, a repartição adequada nos compartimentos fisiológicos e reduzida participação em ligações não-específicas.

A quantificação das funções dos órgãos e tecidos humanos com base na modelagem ou na análise de dados são a finalidade da maioria dos estudos de imagiologia funcional molecular. O papel da modelagem é aplicar métodos de análise apropriados aos dados, a fim de avaliar o comportamento fisiológico e cinético dos traçadores.

Os modelos usados na MN, embora envolvendo diferentes análises dos órgãos, conduzem geralmente a equações diferenciais ou integrais ou a sistemas de equações diferenciais. As soluções destas equações fornecem expressões que, supostamente, se ajustam aos dados experimentais e traduzem o comportamento do sistema no que se refere ao traçador usado.

Em sentido lato cada metodologia da MN é um exercício de teoria dos sistemas, isto é, um processo onde uma função de entrada é usada para estudar um sistema através de uma resposta induzida.

O sistema, aqui, significa uma entidade com larga latitude na sua complexidade, teoricamente linear, invariante no tempo e com capacidade de fornecer uma resposta específica a estímulos.

Na MN a função de entrada é, basicamente, o radiofármaco administrado sendo a resposta detectada, isto é, a função de saída, o resultado do transporte e do processamento biológico do traçador. Esta metodologia foi extensivamente utilizada para estudar a biocinética, a biodistribuição e a ocupância de milhares de fármacos radioactivos.

A MN tem progredido como consequência dos avanços em cada um dos estágios deste processo, isto é, avanços nas funções de entrada devido à introdução de novos radiotraçadores, avanços na tecnologia e fiabilidade dos detectores para melhorar a saída e finalmente o aumento na capacidade de extrair e de processar os dados resultantes.

Na recente ciência de imagem com o PET, são sintetizadas novas moléculas para serem aplicadas em tecidos preparados geneticamente ou transplantados, em modelos animais, desenvolvidos com a intenção de fornecer informação molecular em doenças humanas, ou seja, avaliar a base molecular e genética da função celular normal e das transformações associadas às células doentes.

Foram desenvolvidos novos e poderosos algoritmos matemáticos e estatísticos para extrair a informação temporal e espacial dos extensos conjuntos de dados do PET em especialidades médicas como a oncologia, a neurologia e a cardiologia. O desenvolvimento de novos traçadores radioactivos, a multimodalidade, a aquisição 3D, a criação de novas ferramentas de processamento de dados e de imagem, etc., complementam-se neste esforço promissor de caracterizar pela imagem as bases moleculares da saúde e da doença.

A sensibilidade extraordinariamente elevada das técnicas com positrões (PET) capazes de detectar  $\sim 10^{-9}$  a  $10^{-12}$  M e uma especificidade que vai ao nível molecular, tornam estas técnicas únicas nos estudos no vivo dos órgãos internos, particularmente com moléculas específicas existentes no corpo em concentrações muito baixas (inferiores a  $10^{-8}$  M). Por exemplo, os receptores extra estriatais da dopamina D1, presentes no cérebro com uma concentração de aproximadamente  $10^{-9}$  M podem ser medidos com o PET usando  $^{11}\text{C}$ -NNC 756 (18).

### 7.2.2 Conceitos em modelagem cinética de radiotraçadores

A disciplina que estuda os movimentos das moléculas dentro dos organismos, bem como as suas consequências imediatas, é frequentemente designada de biocinética.

Os métodos de estudo da cinética molecular, em particular nas aplicações farmacológicas, têm beneficiado de progressos em múltiplas áreas e em especial dos métodos nucleares e de análise de dados.

A finalidade das técnicas da imagem da MN (tomografia da emissão com positrões (PET), tomografia computadorizada de emissão com fóton único (SPECT) e cintigrafia planar), é obter dados sobre processos fisiológicos no vivo. A informação contida nas variações locais e temporais da actividade funcional de uma espécie molecular marcada é transformada em contraste de imagens através destas técnicas. Posteriormente é analisada qualitativamente ou usando aproximações, quantitativas, estas baseadas em propriedades intrínsecas ou estatísticas do sistema em observação e com diversos graus de complexidade.

A partir de dados da MN, dinamicamente adquiridos, podem ser estimados parâmetros funcionais por um número de diferentes técnicas. Um exemplo é a reconstrução de sequências temporais de imagens seguida de geração de regiões de interesse (ROIs), traçadas nas imagens, extracção de curvas de actividade/tempo (TACs) e o subsequente cálculo dos parâmetros, através de procedimentos apropriados de ajuste dos dados.

Teoricamente o PET permite o estudo dinâmico de moléculas orgânicas marcadas com um emissor de positrões, que pode ser um elemento "biológico" ( $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ), gerando moléculas quimicamente idênticas às nativas (marcação isotópica), ou com um elemento não existente nas moléculas nativas (por exemplo, o  $^{18}\text{F}$  a substituir um átomo de H) conduzindo a moléculas do traçador que são diferentes das moléculas nativas (marcação não isotópica). Estes, após cumprimento da função de traçador, serão discriminados num posterior estágio da cadeia metabólica.

Em SPECT quase todas as moléculas usadas como traçadores são diferentes das moléculas nativas visto terem de ser marcadas com elementos não biológicos emissores de fótons gama ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{123}\text{I}$ , etc.). Os elementos de baixo Z como o C, O, H e N não possuem radioisótopos artificiais emissores de raios  $\gamma$  utilizáveis, sendo os seus radioisótopos emissores  $\beta$  puros ( $\beta^+$  ou  $\beta^-$ ).

Além da vantagem da marcação isotópica a eficiência de detecção e a resolução espacial do PET são geralmente superiores às do SPECT. Adicionalmente é fácil obter a correcção quantitativa da atenuação no PET, sendo difícil ou quase impossível em SPECT. As restrições temporais nas medidas do SPECT são também uma fonte frequente das dificuldades no estudo de processos dinâmicos. Um problema adicional em SPECT está relacionado com o movimento da "gantry" durante a aquisição de dados. Durante a aquisição as projecções em ângulos diferentes, utilizadas para a reconstrução de um corte, ocorrem de facto em instantes diferentes e correspondem a distribuições diferentes do traçador, um efeito que é maximizado em estudos dinâmicos rápidos. As imagens reconstruídas com estas projecções desfasadas podem conter artefactos que conduzem a erros na estimativa dos parâmetros cinéticos.

A maior parte deste capítulo é dedicado às técnicas do PET porque são as mais representativas nas aplicações dos traçadores.

Na análise dos dados bem como no projecto da investigação, em biocinética dos radiofármacos, utilizam-se com frequência modelos.

Um modelo utiliza as grandezas e dimensões físicas do fenómeno biológico em estudo e permite matematicamente, em princípio, prever o comportamento de uma droga no espaço e no tempo, e determinar a sua concentração e dos seus metabolitos activos, nos diversos estágios.

Um modelo é uma ferramenta para a compreensão dos fenómenos e simultaneamente um deslocamento do campo experimental para uma fase da análise e de interpretação teórica. Os modelos são utilizados para a obtenção de um melhor conhecimento dos sistemas biológicos, testar ideias, hipóteses ou outros processos lógicos, avaliar consequências futuras de fenómenos observados, garantir o controlo de processos fora da situação real, etc.

O objectivo da modelagem no caso específico da MN é aplicar ferramentas de análise apropriadas aos dados de SPECT, PET ou de contagem de amostras, de forma a avaliar o comportamento fisiológico e cinético de traçadores no corpo e estudar a função dos seus órgãos ou tecidos.

A modelagem pode permitir prever matematicamente os passos metabólicos de uma molécula endógena, ou de um fármaco, e avaliar a sua concentração e dos seus metabolitos activos em compartimentos não acessíveis do sistema biológico.

Geralmente o modelo é uma representação física ou conceptual que descreve o comportamento de um processo biológico sob restrições específicas e que usa as mesmas variáveis. Princípios básicos da física e química podem ser usados para modelar e simular quantitativamente processos fisiológicos dinâmicos, em geral descritos só qualitativamente. Um modelo pode ajudar-nos não só a compreender qualitativamente os fenómenos mas também a analisar quantitativamente o processo utilizando métodos matemáticos.

As técnicas de modelagem podem pretender representar exaustivamente um fenómeno, isto é ser a sua réplica, ou traduzir o seu desempenho funcional apenas de uma maneira simplificada ou parcial, evidenciando trajectos moleculares para determinar parâmetros de interesse, tais como potenciais de ligação. A maioria dos sistemas, sobre os quais usamos modelos para tentar compreender a participação de moléculas de um traçador, estão em estado estacionário ou de quase equilíbrio. Tal estado existe no homem devido ao controle homeostático que mantém constante a concentração dos produtos, mas que não corresponde a um equilíbrio químico verdadeiro. Exemplos deste quase equilíbrio são o apertado controlo das concentrações dos electrólitos do corpo, o nível da glucose do sangue, a manutenção das contagens das células do sangue, e muitas outras populações de moléculas ou células. Metabolismo e outros processos dinâmicos têm que ocorrer para que o estado estacionário seja mantido.

Alguns modelos físicos são essencialmente determinísticos. O modelo assume que o sistema é regido por leis físico-químicas conhecidas, sendo os valores dos parâmetros a introduzir obtidos a partir das amostras medidas.

Outros sistemas são estocásticos por natureza. Nestes modelos são as características estatísticas do sistema que comandam os processos. As funções de resposta e os seus parâmetros, têm de ser estabelecidos a partir da análise dos resultados obtidos.

Desde os anos sessenta que análise compartimental, modelos matemáticos funcionais e teoria de sistemas são largamente aplicadas em estudos com radionuclídeos [19].

Na criação dos modelos, o espaço em estudo pode ser uma subdivisão anatómica, fisiológica, química ou física do sistema sob investigação. Supõe-se, em geral, para além do estado estacionário do sistema, que o traçador se misture rapidamente nos compartimentos de modo a que a actividade específica seja uniforme em todo o compartimento em qualquer instante. As aproximações nos modelos determinísticos podem abranger diversos pontos. De facto, a condição do estado estacionário nem sempre é conseguida, a homogeneização rápida às vezes não se verifica, a reacção em alguns processos não é determinada apenas por uma constante mas por uma distribuição estatística de constantes, a ordem das reacções não é conhecida e os modelos patológicos podem não coincidir com normal. Os modelos compartimentais são os mais comuns dos modelos cinéticos usados com traçadores em estudos com SPECT ou PET. Estes modelos são formulados usando as equações diferenciais que descrevem as trocas entre os compartimentos do sistema e podem fornecer medidas exactas das velocidades de troca, dos potenciais de ligação, que são proporcionais à concentração de sítios disponíveis do receptor, e das outras quantidades.

Na maioria de casos a complexidade dos sistemas fisiológicos torna difícil associar directamente um modelo cinético biológico predefinido a um traçador. É necessária uma análise dos processos dinâmicos que é plausível serem observáveis dentro das restrições de heterogeneidade do objecto. Esta análise tem que tomar em consideração a resposta global, espacial e temporal do detector, bem como a qualidade estatística dos dados. Um modelo cinético bem definido para ser aceite como ferramenta útil, ou seja, a partir do qual pode ser obtida informação biológica quantitativa sobre os processos e respectivas trocas, necessita de um conhecimento rigoroso do destino biológico do traçador, que está relacionado com os mecanismos das trocas que ocorrem nos tecidos e na contribuição dos diferentes processos.

Como um exemplo, nos estudos cerebrais com o PET e o SPECT são exigidos radiotraçadores com afinidade elevada para os receptores dos neurotransmissores ou para os transportadores. Contudo, o metabolismo periférico dos radiotraçadores corresponde frequentemente a uma actividade reduzida no cérebro. Alguns metabolitos ligam-se não especificamente aos receptores enquanto que outros se ligam mesmo preferencialmente a outros receptores.

A análise a priori dos dados para derivar os processos cinéticos identificáveis antes de executar um modelo, pode envolver métodos analíticos do pré-processamento poderosos, alguns ainda em um estágio de desenvolvimento. Os exemplos de tais métodos são a análise de “clusters”, a análise de factorial, a análise espectral e a análise fractálica [20][21][22].

A modelagem cinética é, no presente, um campo vasto e altamente especializado sobretudo devido às possibilidades oferecidas pelo PET em estudos do cérebro e ao elevado número de radiotraçadores e radioligandos que podem ser usados para detectar sítios de ligação molecular. A obtenção de imagens biológicas

quantitativa a partir de séries de dados espaciais e temporais complexos requer a aplicação de processamento de imagem e de métodos de modelagem cinética especializados.

Estendendo a análise das regiões de interesse (ROIs) e das curvas actividade/tempo (CACTs) ao nível do voxel, podem ser geradas imagens paramétricas, onde um índice do voxel representa um parâmetro (por exemplo, metabolismo da glucose ou perfusão sanguínea) em vez de concentração do traçador como nas imagens originais do PET. A modelagem matemática desempenha um papel importante na conversão das imagens originais em parâmetros locais da reacção, isto é, em imagens paramétricas.

Recentemente, tem aumentado o interesse na formação das imagens paramétricas que modelam o comportamento cinético de cada elemento do volume (voxel), individualmente, no domínio da imagem sob a análise. Esta aproximação é mais apropriada quando o volume não pode ser segmentado eficazmente em regiões homogéneas, que seriam modeladas com o mesmo conjunto de parâmetros cinéticos.

A fusão de informação de modalidades diferentes ou de diferentes traçadores pode também ser muito útil para identificar relações estrutura/função ou avaliar estados normais, ou de doença em órgãos específicos.

### 7.2.3 O transporte de traçadores e mecanismos de localização

Os estudos com traçadores são baseados no princípio de que a massa (ou actividade) do traçador libertada num órgão por unidade de massa de tecido é proporcional à perfusão (caudal de sangue/massa de tecido) no órgão, isto é,

$$\frac{\text{massa do traçador em A}}{\text{caudal de sangue em A}} = \frac{\text{massa do traçador em B}}{\text{caudal de sangue em B}} = C^{te} . \quad (7.140)$$

Se o tecido B com uma actividade conhecida de traçador é tomado como referência e tem caudal de sangue conhecido, o caudal de sangue no tecido A pode ser determinado medindo a actividade do traçador neste tecido.

O uso de imagens de  $^{13}\text{N}$ -amónia no PET para obter o caudal relativo do sangue no miocárdio é baseado neste princípio.

A captação de um traçador por um tecido perfundido por um dado caudal de sangue depende também da eficiência de extracção do tecido.

A extracção pode ser definida para o estado estacionário ou para condições de primeira passagem.

No primeiro caso,  $E_n$  é a diferença relativa entre as concentrações arterial e venosa do traçador ( $C_A$  e  $C_V$ ) de um órgão ou de um tecido em estado estacionário, isto é,

$$E_n = \frac{(C_A - C_V)}{C_A} \quad (7.141)$$

No último caso (extração unidireccional,  $E_u$ ) somente a quantidade de traçador efectivamente extraída do sangue pelo tecido é considerada. A quantidade de traçador no tecido restituída de novo ao sangue não é incluída. A Eq. 7.141 aplica-se ainda mas, agora, as concentrações referem-se à primeira passagem.

Se não houver nenhuma utilização do traçador, isto é, se todo o traçador transferido para o tecido for restituído ao sangue, o  $E_n$  é zero. Esta situação aplica-se aos gases inertes. O  $E_n$  é, geralmente, maior do que a fracção efectiva de extração. Uma excepção a esta regra geral ocorre com  $O_2$ . Praticamente todo o oxigénio extraído pelo tecido é metabolizado; assim,  $E_n$  e  $E_u$  são iguais. Essencialmente, para a maioria das substâncias, a maior parte da massa extraída pelo tecido é depois restituída ao sangue.

Depois de injeccção intravenosa os radiofármacos são transportados até aos capilares pelo caudal do sangue (perfusão) e são transportados para fora do compartimento intravascular sobretudo através das paredes dos capilares por diversos mecanismos de transporte passivos ou activos.

A partir do espaço intersticial os radiofármacos podem mover-se através das membranas celulares e, na célula, participar em reacções bioquímicas, ou ligarem-se a receptores.

No transporte passivo o movimento do traçador é determinado pelas forças da difusão, seguindo o sentido do gradiente da concentração através da membrana, na fase da membrana, ou em passagens minúsculas existentes entre as células endoteliais dos capilares.

Para um gradiente constante da concentração do traçador, o caudal líquido na difusão passiva depende somente do coeficiente de difusão e do gradiente da concentração do traçador.

Um outro tipo de transporte passivo é o transporte facilitado que é executado por transportadores especiais que existem na membrana e permitem um captação selectiva e controlada, por exemplo, de aminoácidos e glucose.

O transporte facilitado é considerado geralmente um processo com três etapas: a ligação do substrato às moléculas do transportador num dos lados da membrana, o movimento apoiado do complexo do substrato-transportador, e a liberação do substrato no outro lado da membrana. Para as baixas concentrações dos traçadores radioactivos este processo pode ser considerado como um processo linear semelhante à cinética catalisada de um enzima com inibição competitiva.

No transporte activo os traçadores são transportados contra os gradientes de concentração graças à energia fornecida pelo trifosfato de adenosina (ATP) presente na membrana. O conhecido mecanismo de bomba que regula as concentrações do  $Na^+$  e do  $K^+$  nos dois lados da membrana celular e, nos rins, a reabsorção tubular da glucose, são exemplos de mecanismos do transporte activo.

Existe um vasto conhecimento sobre o comportamento e trajecto de elementos e compostos, depois da sua administração no corpo [22].

É conhecido que a localização dos elementos nos tecidos e a sua configuração electrónica específica estão estreitamente relacionadas.

No lado esquerdo da tabela periódica, predominam as relações verticais, tendo os elementos de uma dada família periódica (coluna da tabela), distribuições nos

tecidos semelhantes entre si. Pelo contrário, no lado direito da tabela periódica, especialmente para os metais de transição, são predominantes as relações horizontais. A distribuição nos tecidos de um elemento tende a assemelhar-se à dos elementos vizinhos com quase a mesma massa atômica.

Em regra, os aniões, incluindo iões dos halogéneos, iões oxigenados ou halogenados dos grupos IV, V e VI e os metais de transição, tendem a ser rapidamente eliminados pelos rins. Em contraste, os catiões metálicos com as camadas mais interiores completamente preenchidas por electrões, tendem a ser retidos no esqueleto e tecidos moles, por tempo prolongado.

As propriedades mais importantes na determinação da localização e excreção de um elemento nos tecidos são: oxidação ou estado de valência, para o pH do sangue (pH = 7,4); a solubilidade relativa em meio aquoso ou, se insolúvel, a dimensão das partículas coloidais constituintes e a sua tendência para se incorporarem em compostos orgânicos ou proteínas específicas.

Os factores que determinam a localização biológica dos compostos são mais complexos do que aqueles já referidos para os elementos. Depois da injeção intravenosa, a maior parte dos radiofármacos abandonam o compartimento vascular principalmente através dos capilares. Num homem médio, existem cerca de  $4 \times 10^{10}$  capilares com uma área de superfície para troca de cerca de  $1000 \text{ m}^2$ , contendo no entanto, no estado de repouso, menos de 5% do total da circulação do sangue.

A captação de um composto por um órgão depende da fracção do débito cardíaco recebida pelo órgão e da presença de sítios receptores, tendo uma afinidade bioquímica específica para extracção e concentração do composto. Também considerados importantes são os factores relacionados com os capilares, em particular o número de capilares por milímetro cúbico de tecido e o tipo de endotélio capilar existente no órgão.

A permeabilidade dos capilares aos diferentes materiais não é a mesma para todos os órgãos. O endotélio dos capilares é classificado em três grandes tipos: contínuo, fenestrado e descontínuo. O endotélio contínuo não-fenestrado encontra-se em músculos, gordura, tecido conectivo e pulmões.

O endotélio fenestrado pode ser fechado como no trato gastrointestinal e glândulas endócrinas, ou aberto como no glomérulo renal, onde o raio efectivo do poro é 45-50 Å. O endotélio descontínuo, permitindo a passagem de grande quantidade de moléculas no espaço perivascular, existe nos sinusóides dos órgãos retículoendoteliais - fígado, baço e medula óssea.

Algumas das causas determinantes da localização de fármacos no corpo são:

- 1 - Dimensão e forma molecular quando no plasma;
- 2 - Natureza e intensidade da força da ligação às proteínas no sangue e tecidos;
- 3 - Liposolubilidade da droga;
- 4 - Mecanismos celulares específicos.

Depois da administração de um traçador radioactivo, podem prevalecer os processos lentos de difusão passiva, devidos a gradientes de concentração, através de barreiras permeáveis. Quando isto ocorre, o traçador pode ser usado ou para

medir parâmetros dentro de seu espaço de localização, tal como o volume, ou relativos à barreira, tal como a permeabilidade e constantes dinâmicas

Após a administração, um radiofármaco atravessa uma série de membranas até alcançar um determinado tecido, sendo frequentemente importante o conhecimento da permeabilidade destas membranas, para com os diferentes agentes.

Em termos gerais, os gradientes de energia potencial responsáveis pelo transporte passivo de moléculas radioactivas, não carregadas, nos meios biológicos, resultam da concentração e da pressão. Esta última é, com frequência, o factor mais importante nos métodos de diluição.

A distribuição e localização dos radiofármacos não são, em geral, processos simples mas uma sequência complexa de processos com interacções múltiplas que envolvem provavelmente diversos fenómenos que vamos referir em seguida.

As membranas que um radiofármaco tem de atravessar são predominantemente lipídicas tais como a membrana endotelial capilar, a membrana gastrointestinal e mesmo as membranas envolventes dos organelos intracelulares. Os processos mais comuns envolvidos no movimento e na distribuição de moléculas do traçador após a injeção, são considerados brevemente abaixo:

- troca iónica que consiste na remoção de iões existentes no órgão de interesse por troca com os iões idênticos do radiotraçador arrastados para o local. Ou o contrário, quando o traçador está retido no órgão. Os iões do fluoreto, do fosfato e do tálio são extraídos inicialmente do plasma circulante principalmente por um processo da troca iónica.

- incorporação metabólica, em que o traçador radioactivo segue trajectos bioquímicos idênticos aos do substrato natural não radioactivo, sendo incorporada activamente nos processos metabólicos. A glucose marcada e o iodeto radioactivo são exemplos típicos, o primeiro usado para detectar locais de glicólise e o último para estudar a produção e utilização das hormonas da tiróide.

- ligação a receptores em que o radiotraçador (ligando) interage com os receptores que são macromoléculas (glicoproteínas), para produzir complexos característicos. Os ligandos são considerados frequentemente como consistindo de duas partes, uma que contém o local obrigatório essencial e uma segunda parte que não intervém na reacção e pode ser modificada dentro de certos limites. Quando um radionuclídeo é introduzido numa molécula de um ligando para produzir um radiofármaco, a incorporação deve ocorrer na parte modificável da molécula. Depois de um radioligando abandonar o compartimento vascular, ele liga-se de forma reversível a sites de ligação não específicos nos espaços intersticial e intracelular e difunde mais tarde para locais específicos. Muitos receptores foram investigados incluindo hormonas polipeptídicas, acetilcolina, etc..

- reacções enzimáticas catalisadas. A maioria das reacções químicas em tecidos vivos são catalisadas por enzimas, e podem ser descritas pela cinética de Michaelis-Menten. Para os traçadores, a equação é linear com respeito à sua concentração; mantendo-se esta linearidade mesmo quando as reacções não seguem estritamente

a cinética de Michaelis-Menten, desde que a concentração do traçador seja baixa em comparação com a substância natural.

- os anticorpos monoclonais marcados, derivados de células de cultura do hibridoma, têm a capacidade de reconhecer e interagir com antígenos, e potencialmente podem identificar e ligar-se a grupos específicos de células tais como células sanguíneas e tumorais. O problema principal em aplicar a técnica à imagem nuclear é a especificidade, que pode diferir apenas ligeiramente entre os tecidos não afectados e os tecidos tumorais, originando um mau ou inexistente contraste.

- quando os radiofármacos gasosos são administrados por inalação passam para a circulação pulmonar venosa e podem posteriormente trocar livremente entre o sangue e os tecidos. Em estudos convencionais da MN, os gases mais usados são os isótopos do xenon ( $^{133}\text{Xe}$ ,  $^{127}\text{Xe}$ ) e o  $^{81\text{m}}\text{Kr}$  que são quimicamente inertes e no PET o  $^{13}\text{N}$ , o  $^{112}\text{Co}$  ou  $^{10}\text{CO}_2$  são gases com grandes potencialidades.

- outros processos tais como a fagocitose, a pinocitose e a retenção nos capilares podem ser envolvidos quando os traçadores são partículas ou células radioactivas.

#### 7.2.4 Modelos compartimentais

Numa perspectiva simplista e frequentemente útil, um organismo pode ser considerado como um conjunto de unidades dinamicamente interrelacionados, chamadas compartimentos e estudadas como modelos cinéticos compartimentais. Uma troca contínua de matéria e energia ocorre entre esses compartimentos e também com o meio exterior. Estas trocas são os processos físico-químicos relacionados com a absorção, a distribuição, a síntese, a degradação e a excreção. As relações entre estes compartimentos são tão estreitas que, de um modo geral, o desequilíbrio em determinada troca pode ter repercussões no funcionamento de vários elementos do sistema. A doença pode ser encarada como uma alteração de uma ou algumas destas trocas, ou dos seus mecanismos de regulação.

Os modelos compartimentais são originários do campo da farmacocinética e são uma ferramenta matemática geralmente usada para analisar dados do PET e do SPECT. Um compartimento não é necessariamente um volume ou um espaço físico mas, em sentido genérico, é uma quantidade de um composto químico que pode ser estudado cineticamente da mesma maneira que uma massa homogénea do mesmo produto. Nos organismos vivos, existem muitos compartimentos, quer fisicamente bem separados quer teoricamente definidos. De facto um organismo pode, fundamentalmente ser considerado como um conjunto de compartimentos dinamicamente relacionados. Uma troca contínua da matéria e da energia ocorre entre tais compartimentos e entre alguns destes e o ambiente. Estas trocas são os processos físico-químicos relacionados com absorção, distribuição, síntese, degradação e excreção. A doença é uma alteração de uma ou algumas destas trocas ou de seus mecanismos reguladores [23][24].

Os radiofármacos podem conseguir a sua biodistribuição inicial pela diluição simples, após uma injeção rápida, num compartimento acessível suposto estratégico para a experiência. Um traçador permanece num compartimento um tempo que depende dos processos bioquímicos e biofísicos específicos em que será envolvido. A evolução com o tempo da quantidade de traçador num compartimento após uma injeção rápida é, frequentemente, a função da actividade/tempo obtida pela detecção externa (detecção do resíduo).

Um modelo compartimental que se ajusta perfeitamente aos dados experimentais da NM é a referência para aos estudos cinéticos [25][26].

Nos modelos compartimentais quando o curva do sangue arterial corrigida da actividade dos metabólitos e os dados dinâmicos estão disponíveis desde o momento da injeção até ao instante em que todas as mudanças importantes para a cinética do traçador já ocorreram e os dados têm boa estatística, pode ser possível estimar a perfusão, o volume do sangue na vascularização dos tecidos, as constantes das reacção metabólicas e os potenciais de ligação específicos. Na prática esta situação é aplicável na maior parte em modelos compartimentais simples mas a complexidade matemática aumenta drasticamente quando o número de compartimentos aumenta. No entanto, na maioria de casos não há necessidade de conhecer todos os parâmetros, mas somente alguns característicos que determinam as propriedades em estudo.

Problemas usuais na análise compartimental são o desenvolvimento de modelos plausíveis para sistemas biológicos específicos e de teorias analíticas para cada classe de sistemas .

A curva do plasma arterial corrigida da actividade dos metabólitos é, frequentemente, a função de entrada do modelo de compartimentos. Embora o plasma não seja propriamente um compartimento do modelo é contado geralmente como sendo.

Uma categoria importante e comum de modelos compartimentais é aquela em que as velocidades de transferências entre todos os compartimentos são reacções de primeira ordem. Esta é uma constrição determinística, baseado na experiência, que tem uma vasta aplicação.

#### 7.2.4.1 Modelos de compartimento único e modelos multicompartimentais.

##### A. Modelos de um único compartimento

Podemos começar por um modelo para a simples injeção de um radiofármaco na circulação sanguínea e o seu eventual desaparecimento. Aqui, o sangue é considerado como um compartimento único de volume  $V$ .

Seja  $c(t) = q(t)/V$ , a concentração do traçador no sangue, (em actividade por unidade de volume), para  $t \geq 0$ . Seja  $i(t)$  a função que traduz a velocidade instantânea de entrada do radiofármaco no sangue (em actividade por unidade de tempo).

Supõe-se que o desaparecimento do radiofármaco ocorre de acordo com uma reacção de primeira ordem com constante  $\lambda_{ef}$ . Esta suposição é uma coacção determinística, assumida como sendo baseada na experiência.

No intervalo de tempo  $dt$ , decorrido a partir do instante  $t$ , a eliminação efectiva a actuar no compartimento irá diminuir a actividade do traçador de  $q(t)$  para  $q(t)(1 - \lambda_{ef}dt)$  enquanto a entrada irá aumentá-la de  $i(t)dt$ , assim

$$q(t + dt) = q(t)(1 - \lambda_{ef}dt) + i(t)dt. \quad (7.142)$$

Assumindo a função  $q(t)$  como contínua

$$q(t + dt) = q(t) + q'(t)dt + \dots, \quad (7.143)$$

e, desprezando os termos de segunda ordem e superiores vem

$$q'(t) = -\lambda_{ef}q(t) + i(t), \quad (7.144)$$

ou

$$q(t) = q_0 e^{-\lambda_{ef}t} + \int_0^t e^{-\lambda_{ef}(t-s)} i(s) ds, \quad (7.145)$$

e, dividindo por  $V$

$$c(t) = c_0 e^{-\lambda_{ef}t} + \frac{\int_0^t e^{-\lambda_{ef}(t-s)} i(s) ds}{V}. \quad (7.146)$$

Se  $i(t) = 0$  para  $t > 0$ , isto é, não existe entrada e para  $t = 0$ ,  $c(t) = c_0 = q_0/V$ , vem

$$q(t) = q_0 e^{-\lambda_{ef}t} \quad \text{e} \quad c(t) = c_0 e^{-\lambda_{ef}t}. \quad (7.147)$$

Um exemplo desta situação (Fig. 7.24), é a injeção instantânea da actividade  $q_0$ , no instante  $t = 0$ , de um traçador difusível, com mistura instantânea no compartimento.

Se a concentração no compartimento para  $t = 0$  é zero, isto é,  $C_0 = 0$ , mas  $i(t)$  não é nulo, temos

$$c(t) = \frac{\int_0^t e^{-\lambda_{ef}(t-s)} i(s) ds}{V}, \quad (7.148)$$

que é a convolução da função de entrada com a resposta do sistema a uma injeção instantânea de actividade unitária.

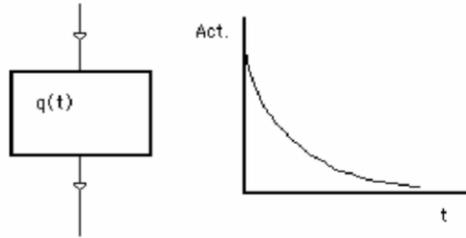


Fig. 7.24 - Curva de resíduo actividade/tempo após uma injeção instantânea num sistema aberto de um compartimento. Supõe-se a mistura instantânea.

Se  $i(t)$  tem valor constante,  $i(t) = k$ , assim a integração da Eq. 7.148 dá

$$c(t) = \frac{k}{\lambda_{ef} V} (1 - e^{-\lambda_{ef} t}). \quad (7.149)$$

A representação gráfica desta função é

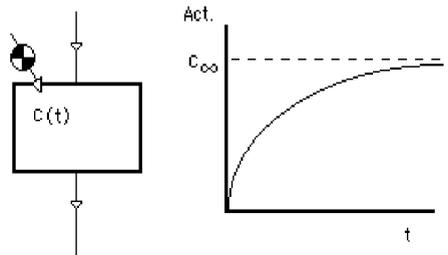


Fig. 7.25 - Curva de resíduo actividade/tempo durante a perfusão contínua num sistema aberto de um compartimento.

Um exemplo desta situação é a perfusão contínua do  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  para a determinação da clarificação renal.

Num compartimento onde ocorre mistura instantânea e homogénea, se para  $t = 0$  é realizada uma injeção instantânea de uma actividade de traçador  $q_0$ , e  $\lambda_{ef} = 0$ , o volume de distribuição pode ser facilmente determinado se a actividade da amostra e o volume injectado forem conhecidos e for possível a colheita de amostras. Se  $q_0$  é a actividade administrada no volume  $v$  e se, depois da homogeneização for recolhida uma amostra de volume  $v'$  e actividade  $a'$ , a concentração no compartimento é,

$$c = \frac{a'}{v'} = \frac{q_o}{V+v} = \frac{q_o}{V} \quad \text{e} \quad V = \frac{q_o - cv}{c} = \frac{q_o}{c}, \quad (7.150)$$

$q_o$  e  $c$  são conhecidos. A aproximação mantém-se para o caso de  $V \gg v$ . Esta situação é conhecida como o princípio da diluição. Assume-se que nenhum declínio significativo de actividade ocorre e aparece como um princípio irrealista de conservação para a actividade, em sistemas biológicos. Devido ao decaimento radioactivo e eliminação biológica, mesmo as amostras que são recolhidas um pequeno intervalo de tempo depois da injeção, necessário para garantir a homogeneização no sangue, já estão afectadas de erro. Após a colheita de amostras de sangue em diferentes tempos e realizado o ajuste das curvas da actividade *vs.* tempo, o valor para o tempo zero pode ser determinado por extrapolação e a correcção introduzida na Eq. 7.150. Para uma diminuição exponencial, como no caso da Fig. 7.24 o ajuste em escala semilogarítmica é linear, o que torna fácil o processo.

Podemos facilmente relacionar entre  $Cl$ ,  $V$ ,  $T_{1/2}$  e  $k$  no modelo de um único compartimento:

i) Velocidade de eliminação (g/ml) =  $-k Q = -kVC$

ii) Velocidade de eliminação (g/ml) =  $ClC$

Então  $Cl = kV$  e

$$T_{1/2} = \frac{0,693}{k} = \frac{0,693V}{Cl}. \quad (7.151)$$

Exemplos típicos da determinação do volume de compartimentos são o plasma e os glóbulos vermelhos. O primeiro usando albumina do soro humano marcada e o segundo glóbulos vermelhos autólogos marcados.

## B. Modelos de dois compartimentos

### B.1 Sistema aberto de dois compartimentos em série

Para  $t = 0$ , é realizada uma injeção instantânea de um traçador no compartimento 1 com mistura instantânea, originando-se uma concentração homogénea no compartimento,  $q_0$ . As constantes de troca  $k_1$  e  $k_2$  referem-se às trocas do compartimento 1 para o compartimento 2 e do compartimento 2 para o exterior, respectivamente. As equações para as variações de concentração do traçador em 1 e 2 são:

$$\frac{dq_1}{dt} = -k_1 q_1, \quad (7.152)$$

$$\frac{dq_2}{dt} = -k_1 q_1 - k_2 q_2. \quad (7.153)$$

A integração da Eq. 7.152 é, imediatamente

$$q_1(t) = q_0 e^{-k_1 t}. \quad (7.154)$$

A integração da Eq. 7.153 dá

$$q_2(t) = q_0 \frac{k_1}{k_2 - k_1} (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t}). \quad (7.155)$$

Os gráficos das Eqs. 7.154 e 7.155 podem ser observados na Fig. 7.26 para o caso geral de  $k_2 \neq 0$  (gráfico I) e para  $k_2 = 0$  (gráfico II).

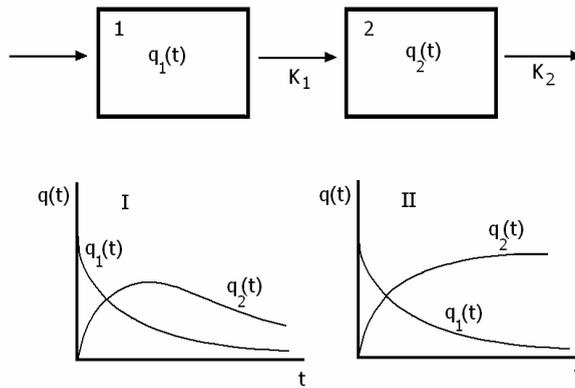


Fig. 7.26 - Variações de atividade em compartimentos 1 e 2, depois de injeção instantânea de radiotraçador em 1. Caso I:  $k_2 \neq 0$ ; Caso II:  $k_2 = 0$ .

Um exemplo do caso I é, numa primeira aproximação, a  $^{99m}\text{Tc}$ -Deshida, um radiofármaco para estudos hepático-biliares. Depois da injeção é retirado do plasma por células do parênquima hepático e eliminado com a bÍlis para o intestino. Para o caso II, e de novo com os estudos hepáticos, mas agora com radiocolóides, como o  $^{99m}\text{Tc}$ -S, e supondo a não fixação pelo baço e medula óssea.

## B.2 Sistema fechado de 2 compartimentos em equilíbrio

Este modelo descreve a troca bidireccional de traçador entre dois compartimentos sem perdas. Um bolo radioactivo de actividade  $Q$  é injectado instantaneamente no compartimento 1 no instante  $t = 0$ . As actividades nos compartimentos 1 e 2 são  $q_1(t)$  e  $q_2(t)$ .

As equações que traduzem as quantidades de traçador em cada um dos compartimentos são

$$\frac{dq_1}{dt} = -k_1 q_1 + k_2 q_2, \quad (7.156)$$

$$\frac{dq_2}{dt} = k_1 q_1 - k_2 q_2. \quad (7.157)$$

Não há saída de traçador do sistema de dois compartimentos. Então

$$q_1 + q_2 = Q,$$

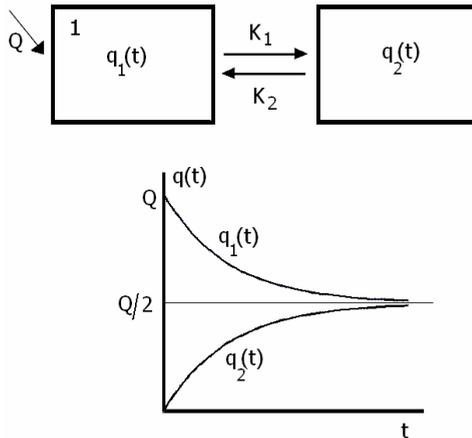


Fig. 7.27 - Sistema fechado de 2 compartimentos em equilíbrio. A curva refere-se ao caso de  $k_1 = k_2$  e volumes iguais para os dois compartimentos.

e derivando em ordem ao tempo vem,

$$\frac{dq_1}{dt} = -\frac{dq_2}{dt},$$

indicando que sendo a função  $q_1(t)$  decrescente, como é de esperar, a função  $q_2(t)$  deve ser crescente que significa aumento da quantidade de traçador em 2.

As condições iniciais são

$$q_1 = Q \quad \text{e} \quad q_2 = 0,$$

e também,

$$\frac{dq_1}{dt} = -k_1 Q \quad \text{e} \quad \frac{dq_2}{dt} = k_1 Q.$$

As soluções para estas equações com as condições indicadas são:

$$q_1(t) = q_0 \left\{ 1 - \frac{k_1}{k_2 + k_1} \left[ 1 - e^{-(k_1 + k_2)t} \right] \right\}, \quad (7.158)$$

e

$$q_2(t) = q_0 \frac{k_1}{k_2 + k_1} \left[ 1 - e^{-(k_1 + k_2)t} \right]. \quad (7.159)$$

A actividade vai decrescer exponencialmente em 1 e aumentar exponencialmente em 2 até ser atingida uma situação estacionária. A velocidade de variação nos dois casos é determinada pela soma das duas constantes  $k_1$  e  $k_2$ .

Sendo  $k_1 = k_2$  e iguais os volumes dos dois compartimentos as funções  $q_1(t)$  e  $q_2(t)$  tendem para o valor  $Q/2$ , Fig. 7.27.

### C. Modelos de três compartimentos

#### C.1 Sistema de 3 compartimentos sem equilíbrios

As variações da actividade nos três compartimentos do sistema de compartimentos da Fig. 7. 28 são:

$$\frac{dq_1}{dt} = -k_{12} q_1 - k_{13} q_1; \quad (7.160)$$

$$\frac{dq_2}{dt} = k_{12} q_1 - k_{24} q_2; \quad (7.161)$$

$$\frac{dq_3}{dt} = k_{13} q_1 - k_{34} q_3. \quad (7.162)$$

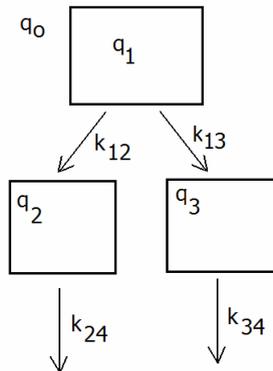


Fig. 7.28 - Sistema de três compartimentos, sem equilíbrio e dois em paralelo.

As funções actividade/tempo para os diversos compartimentos são obtidas por integração:

$$q_1 = q_0 e^{-(k_{12}+k_{13})t};$$

$$q_2 = \frac{k_{12}q_0}{k_{12} + k_{13} - k_{24}} \left\{ e^{-k_{24}t} - e^{-(k_{12}+k_{13})t} \right\}; \quad (7.163)$$

$$q_3 = \frac{k_{13}q_0}{k_{12} + k_{13} - k_{34}} \left\{ e^{-k_{34}t} - e^{-(k_{12}+k_{13})t} \right\}. \quad (7.164)$$

Os valores das contagens medidos ao nível dos rins são, de facto

$$z_1 = q_1 + h_1 q, \quad (7.165)$$

$$z_2 = q_2 + h_2 q, \quad (7.166)$$

onde  $h_1$  e  $h_2$  medem a riqueza em sangue das ROIs de cada rim

$$q_2 = \frac{q_0}{k_{12} + k_{13} - k_{24}} \left\{ k_{12} e^{-k_{24}t} + \left[ h_1 (k_{12} + k_{13} - k_{24}) - k_{12} \right] e^{-(k_{12}+k_{13})t} \right\}, \quad (7.167)$$

$$q_3 = \frac{q_0}{k_{12} + k_{13} - k_{34}} \left\{ k_{13} e^{-k_{34}t} + \left[ h_2 (k_{12} + k_{13} - k_{34}) - k_{13} \right] e^{-(k_{12}+k_{13})t} \right\}. \quad (7.168)$$

Este é um modelo simplificado e impreciso para descrever a clarificação do  $^{123}\text{I}$ -Hippuran do plasma pelos rins. Não fornece resultados que se ajustem com rigor à situação real. É, em geral, aceite que após injeção intravenosa de  $^{123}\text{I}$ -Hippuran a sua concentração no plasma pode ser descrita por uma soma de duas exponenciais dada a existência de difusão para um compartimento periférico. A possibilidade da existência de uma terceira exponencial muito rápida logo após a injeção foi também considerada.

## C.2 Sistemas mamilares abertos.

Em modelos mamilares, do qual o sistema da Fig. 7.33 é a situação mais simples, um ou mais compartimentos estão ligados a um compartimento central aberto, sendo algumas das trocas entre eles reversíveis.

No caso da Fig. 7.29 as concentrações nos compartimentos 1 e 2 são  $q_1(t)$  e  $q_2(t)$  e um bolo radioactivo é injectado no compartimento 1. A constante  $k_{10}$  pode considerar-se a velocidade de excreção relativa do compartimento 1, para um terceiro compartimento.

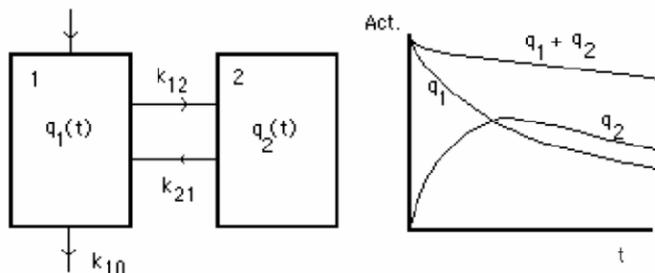


Fig. 7.29 - Sistema mamilar aberto de dois compartimentos.

As velocidades de variação de actividade são

$$\frac{dq_1}{dt} = -k_{10} q_1 - k_{12} q_1 + k_{21} q_2, \quad (7.169)$$

$$\frac{dq_2}{dt} = k_{12} q_1 - k_{21} q_2. \quad (7.170)$$

Para  $t = 0$ :

Por integração obtém-se

$$q_1(t) = q_0 \left( \frac{k_{21} - s_1}{s_2 - s_1} e^{-s_1 t} + \frac{k_{21} - s_2}{s_1 - s_2} e^{-s_2 t} \right), \quad (7.171)$$

$$q_2(t) = q_0 \frac{k_{21}}{s_2 - s_1} (e^{-s_1 t} + e^{-s_2 t}), \quad (7.172)$$

com

$$s_1 s_2 = K_{10} K_{12} \quad \text{e} \quad s_1 + s_2 = K_{10} + K_{12} + K_{21}. \quad (7.173)$$

O metabolismo das proteínas do plasma e a fixação de  $^{99m}\text{TcO}^{4-}$  pela tiróide, foram estudados utilizando este modelo.

O modelo mamilar aberto pode ser aplicado para determinar a clarificação renal sendo constituído por um compartimento intravascular que troca de modo reversível com um compartimento extravascular e de modo irreversível com o compartimento urinário (Fig. 7.30):

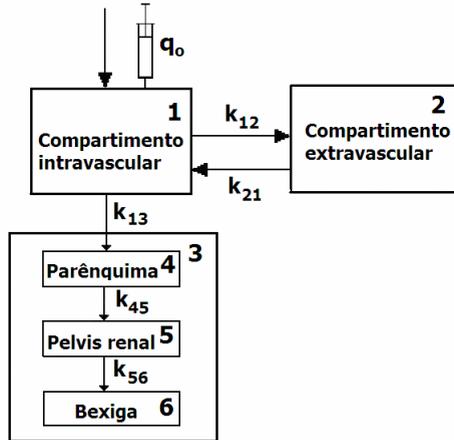


Fig. 7.30 - Modelo da clarificação renal. Um compartimento intravascular troca de modo reversível com um compartimento extravascular e de modo irreversível com o compartimento urinário.

O compartimento intravascular (1) representa o traçador que é trocável com o parênquima renal e o espaço extravascular. O compartimento da urina (3) representa o traçador que é clarificado pelos rins e está associado com o pélvis renal e à bexiga. O compartimento extravascular (2) contém o traçador que não foi clarificado, e.g. traçador no tecido extrarenal e traçador que se encontra ligado a outras moléculas.

As equações para os compartimentos 1 e 2 foram já obtidas.

O compartimento da urina (3) inclui toda a actividade de traçador na urina, sem distinguir se este está na pélvis renal, ureteres ou bexiga. A consideração destes três espaços no modelo mamilar complica consideravelmente as equações.

Quando o traçador é injectado no compartimento intravascular através de uma veia periférica, a distribuição inicial não é uniforme em todo o corpo – mas esta situação é rapidamente atenuada no tempo, à medida que o sangue circula. Numa região densamente vascularizada, um gráfico da actividade *vs.* tempo mostra uma rápida subida inicial que rapidamente decresce. A amplitude do pico atingido varia com a região anatómica, local da injeção e velocidade da injeção.

Estritamente a análise compartimental não pode ser aplicada a esta fase inicial do renograma pois a assumpção básica da distribuição uniforme do traçador, implícita na análise compartimental, não se verifica.

Depois desta fase, a quantidade de traçador no compartimento intravascular começa a baixar (Fig. 7.29) devido a captação pelos rins (representada por  $k_{13}$ ) e difusão para o espaço extravascular (representada por  $k_{12}$ ).

Com o aumento da quantidade de traçador no compartimento extravascular e continuação da eliminação sanguínea do traçador, decorrido algum tempo, começa

a ocorrer troca em sentido contrário (representada por  $k_{21}$ ), sendo atingido um máximo na concentração extravascular antes desta começar a baixar (Fig. 7.29).

A constante  $k_{56}$  está relacionado com a velocidade de produção de urina.

Na situação real, a passagem do traçador através do parênquima renal é caracterizada por um tempo de trânsito,  $t_0$ , cuja introdução complica as equações do sistema.

As soluções das equações diferenciais para a quantidade de traçador no parênquima renal, no pélvis renal e na bexiga obrigam a entrar em conta com um atraso no tempo  $t_0$  de modo que quando  $t < t_0$ :

$$q_4 = 1 - A_3 e^{-s_1 t} - A_4 e^{-s_2 t}; \quad (7.174)$$

$$q_5 = 0; \quad (7.175)$$

e

$$q_6 = 0. \quad (7.176)$$

E que quando  $t > t_0$ :

$$q_4 = A_3 [1 - e^{-s_1 t_0}] e^{-s_1 (t-t_0)} - A_4 [1 - e^{-s_2 t_0}] e^{-s_2 (t-t_0)}; \quad (7.177)$$

$$q_5 = A_7 e^{-s_1 (t-t_0)} + A_8 e^{-s_2 (t-t_0)} - A_9 e^{-s_3 (t-t_0)}; \quad (7.178)$$

e

$$q_6 = 1 - A_{10} e^{-s_1 (t-t_0)} - A_{11} e^{-s_2 (t-t_0)} + A_{12} e^{-s_3 (t-t_0)}, \quad (7.179)$$

onde  $s_3$  está relacionado com  $k_{56}$ .

As curvas das quantidades de traçador vs. tempo nos diversos compartimentos encontram-se na Fig. 7.31.

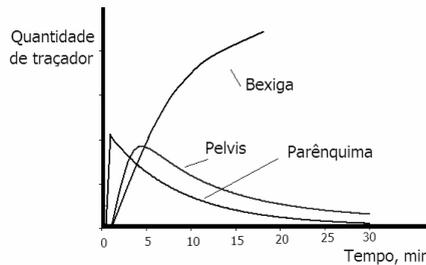


Fig. 7.31 - Curvas do parênquima ( $q_4$ ), pélvis renal ( $q_5$ ) e bexiga ( $q_6$ ), geradas usando  $t_0 = 2$  min e  $k_{56} = 1$  min<sup>-1</sup>.

### C.3 Sistema mamilar com múltiplos equilíbrios

O modelo da Fig. 7.32 a) foi proposto para explicar a cinética do  $^{99m}\text{Tc-MAG3}$  nos rins humanos e dirigido às potencialidades de aquisição e processamento das modernas câmaras gama.

Os quatro compartimentos do modelo são o plasma com rápida distribuição, o espaço extravascular extrarenal e os rins esquerdo e direito que podem trocar reversivelmente com o plasma. Só ocorre perda irreversível dos rins para a bexiga.

Este modelo combina as vantagens dos métodos da clarificação plasmática com as capacidades das novas câmaras gama tornando possível quantificar a função renal diferencial dos dois rins. A Fig 32 b) apresenta uma imagem da câmara gama mostrando as regiões de fundo escolhidas.

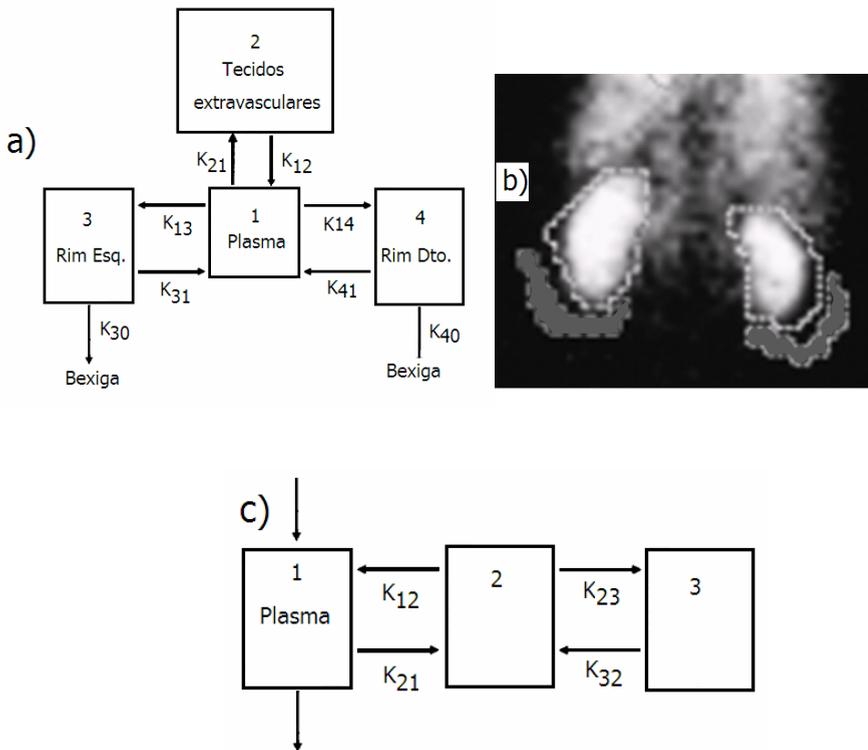


Fig. 7.32 - a) Modelo de 4 compartimentos para estudo cinético após injeção de MAG3. b) Imagem na câmara gama mostrando as regiões renais e de fundo escolhidas. c) Modelo com troca do traçador para o fluido intersticial que pode ainda trocar reversivelmente com um terceiro espaço.

A Fig. 7.32 c) apresenta um modelo com troca do traçador para o fluido intersticial que pode ainda trocar reversivelmente com um terceiro espaço. Este espaço pode representar osso numa situação de um estudo com  $^{18}\text{F}$ .

Estes modelos, que poderão ter interesse clínico obrigam contudo a uma análise matemática extensa e complexa sem interesse no contexto presente.

### 7.2.5 Traçadores, volumes e caudais em sistemas de diluição

As variáveis dos sistemas biológicos mais utilizadas nos estudos de cinética são o volume  $V$ , (em geral o volume de distribuição dos traçadores), o tempo,  $T$ , (muitas vezes o tempo médio de trânsito de um traçador através do sistema), a massa,  $M$ , do traçador em mg ou a actividade em MBq, a concentração do traçador,  $C$ , em mg/ml ou MBq/ml e o caudal,  $F$ , de traçador em ml/min ou ml/sec, ou fluxo em mg/min. Estas variáveis estão relacionadas entre si pelas próprias definições ou através de equações simples resultantes da aplicação de princípios conhecidos como, por exemplo, a conservação da massa.

Um sistema no qual um traçador se distribui e se pretende que dê informações acerca de volumes, de caudais, de tempos de trânsito e da dinâmica geral do líquido no sistema, é designado de sistema de distribuição ou de diluição.

Os processos biológicos envolvendo a acção de determinado traçador num particular espaço dependem do tempo médio que o traçador leva para o atravessar (tempo médio de trânsito) ou do tempo médio em que o traçador se localiza nesse espaço (tempo médio de residência). Interessa analisar estas quantidades.

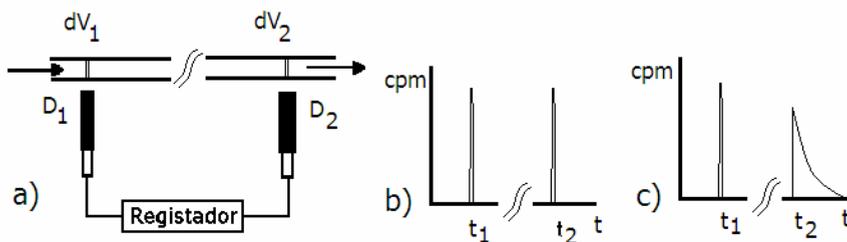


Fig. 7.33 - a) Tubo percorrido por um líquido onde se encontram aplicados dois detectores de radiação bem colimados sobre pequenos volumes  $dV_1$  e  $dV_2$ . b) Respostas dos dois detectores,  $D_1$  e  $D_2$ , em função do tempo, são obtidas no mesmo registo. c) Respostas dos detectores se injectarmos não uma partícula mas um bolo de um traçador radioactivo e assumirmos que o caudal através do tubo é laminar.

Consideremos um tubo percorrido por um líquido onde se encontram aplicados dois detectores de radiação bem colimados sobre pequenos volumes  $dV_1$  e  $dV_2$ , respectivamente à entrada e saída do tubo, Fig. 7.33 a). Supondo que uma única e pequena partícula radioactiva é injectada à entrada do tubo e o percurso é realizado sem incidentes, as respostas dos dois detectores  $D_1$  e  $D_2$ , em função do tempo, obtidas no mesmo registo, serão como na Fig. 7.33 b).

A pequena partícula passou através do reduzido volume visto pelos detectores nos instantes  $t_1$  e  $t_2$ , respectivamente. Esta experiência com uma única partícula é, provavelmente, a única situação, no que diz respeito à dinâmica dos traçadores, na qual a curva de saída é previsível e igual à curva de entrada.

Se injectarmos não uma partícula mas um bolo de um traçador radioactivo, miscível na corrente líquida, e assumirmos que o caudal através do tubo tem regime laminar, a curva de saída é diferente da curva de entrada, como se mostra na Fig. 7.33 c).

Assumimos, no presente exemplo, que a entrada é uma injeção muito rápida designada por injeção ou função impulso ou, ainda, função delta.

Embora diferente do primeiro caso, de novo, nesta situação, a saída é previsível, isto é, se a entrada é uma injeção impulso e o caudal é em regime laminar, podemos prever a curva à saída.

No entanto, em muitas das situações com interesse em biologia e medicina, os sistemas são muito mais complexos do que simples tubos. As partículas injectadas podem não só ter uma variedade diversificada de percursos possíveis no sistema, mas também serem arrastadas por velocidades de corrente diferentes dentro do sistema. Será necessário, desta maneira, considerar tais sistemas como caóticos, nos quais os processos são, por natureza, sujeitos às leis do acaso. Estamos interessados nas propriedades estatísticas globais da população das partículas e lidamos com as funções estatísticas densidade e distribuição.

Contrariamente aos casos precedentes, não é possível prever a curva de saída de uma maneira determinística.

Tempo médio de trânsito é o tempo médio requerido para que as moléculas do traçador se desloquem entre dois pontos. Entre estes pontos pode ou não existir um compartimento (espaço ou órgão).

Tempo médio de residência é o tempo médio em que as moléculas do traçador permanecem num espaço onde são depositadas ou para o qual são arrastadas.

Ambos estes tempos dependem do valor do caudal que arrasta o traçador e do volume do espaço onde o traçador se dispersa durante o trânsito.

Os tempos de trânsito são geralmente obtidos através da detecção à entrada e saída, por medição ou amostragem directas, Fig. 7.34 b). Como as moléculas do traçador podem percorrer os mais diferentes trajectos através do sistema, a concentração à saída varia com o tempo obtendo-se uma curva de tempos de trânsito (ou um histograma no caso da amostragem). O resultado final é uma curva actividade/tempo ou concentração/tempo, com um perfil cuja largura depende da forma da função de entrada e das características do sistema de diluição e através da qual se calcula o tempo médio de trânsito e o volume.

Os tempos de residência são obtidos por detecção de resíduo, através da qual a actividade total de traçador que permanece no sistema é medida, em geral por detecção externa (Fig. 7.34 a). Este tipo de detecção é conveniente e muitas vezes a única solução viável mas, por vezes, ocorre o inconveniente da região de interessa não poder ser rigorosamente definida e exclusivamente detectada, obrigando a correcções posteriores.

Suponhamos que, para uma injeção impulso (injeção instantânea) de um traçador radioactivo, num sistema real, se obtém a curva 2 à saída (Fig. 7.34 b))

O traçador injectado em  $t_1$  numa injeção praticamente instantânea, surge, à saída, não como um rápido impulso mas, em vez disso, os tempos de trânsito das partículas estão distribuídos entre os tempos  $t_a$  e  $t_b$ . Existe uma distribuição estatística dos tempos de trânsito.

Podemos ver pela forma da curva que, no caso hipotético que considerámos, os tempos de trânsito que ocorreram mais frequentemente, são aqueles localizados, aproximadamente a meio do intervalo entre  $t_a$  e  $t_b$ . A curva de saída é uma indicação de quão provável (frequente) é um dado tempo de trânsito, através do sistema.

Se designarmos por  $dV_2$  o elemento de volume visto pelo detector 2, à saída, por  $F$  o caudal através do sistema e por  $C_2(t)$  a concentração do traçador à saída, então a quantidade do traçador presente em  $dV_2$  entre  $t$  e  $t+dt$  é

$$dq_2(t) = dV_2 C_2(t). \quad (7.180)$$

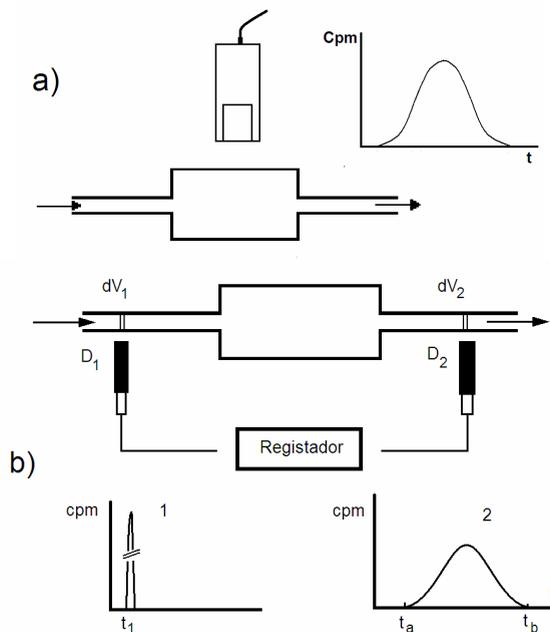


Fig. 7.34 - Para uma injeção impulso de um traçador radioactivo, num sistema real hipotético, a curva 2 foi obtida à saída.

Definindo a função  $f(t) = dq_2/dt$  que, para cada valor de  $t$ , representa a velocidade de variação da quantidade do traçador no volume  $dV_2$ , vem

$$dq_2(t) = f(t)dt. \quad (7.181)$$

Na Fig. 7.35 a área do rectângulo a tracejado,  $f(t)dt = dq_2$ , representa a quantidade elementar do marcador que passou o sistema entre os instantes  $t$  e  $t+dt$ .

A área por baixo de  $f(t)$  é a quantidade total  $Q$  de traçador injectado

$$\int_0^{\infty} f(t)dt = \int dq_2 = Q. \quad (7.182)$$

É conveniente usar, em vez de  $f(t)$ , outra função dada por

$$h(t) = \frac{f(t)}{Q} = \frac{dq_2}{Q} = \frac{1}{dt}. \quad (7.183)$$

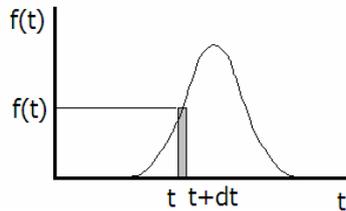


Fig. 7.35 - A área do rectângulo tracejado é  $f(t)dt = dq_2$  e representa a quantidade elementar de marcador que atravessou o sistema entre os instantes  $t$  e  $t+dt$ .

O produto  $h(t)dt$  não é a quantidade absoluta de traçador que atravessou o sistema entre os instantes  $t$  e  $t+dt$ , mas a fracção da quantidade total do traçador injectada que atravessou o sistema, entre os instantes  $t$  e  $t+dt$ . Se fizermos uma injeccção com  $Q = 1$ , a área subentendida pela curva é unitária, a curva encontra-se normalizada e  $f(t) = h(t)$ . A função  $h(t)$  é a função frequência dos tempos de trânsito ou função de resposta unitária ou ainda espectro de frequências do sistema. As dimensões de  $h(t)$  são  $[\Gamma]^{-1}$ .

A seguir a uma injeccção instantânea, a fracção da quantidade total da traçador que deixa o sistema, através de 2, (se acumula no exterior), até ao instante  $t$ , em função do tempo, é  $H(t)$ , chamada função cumulativa de frequências (Fig. 7.36 b)).  $H(t)$  é a área subentendida por  $h(t)$ , entre o instante zero e  $t$ . Pode obter-se pelo integral

$$H(t) = \int_0^t h(t)dt. \quad (7.184)$$

Uma vez que a área total abaixo de  $h(t)$  é a unidade, vem

$$H(\infty) = \int_0^{\infty} h(t) dt = 1. \quad (7.184a)$$

Uma relação óbvia é

$$d[H(t)] = h(t) dt. \quad (7.185)$$

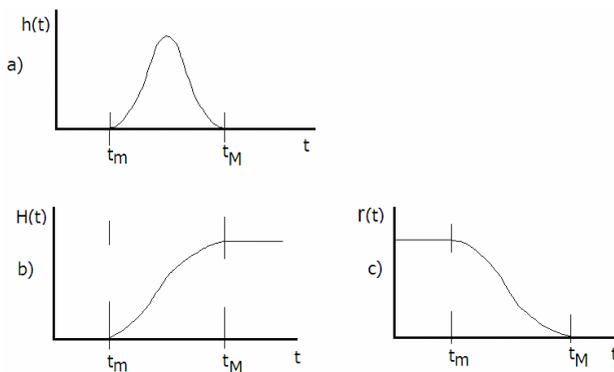


Fig. 7.36 - a) Função frequência dos tempos de trânsito. B)  $H(t)$  é a função cumulativa de frequências. Representa a fracção da quantidade total do traçador que deixou o sistema até ao instante  $t$ . c)  $r(t)$  é a função de retenção, ou fracção do total do traçador no interior do sistema em função do tempo, que iguala  $1 - H(t)$ .

Tempo de trânsito e tempo de residência estão intimamente relacionados. Para uma entrada instantânea a curva actividade/tempo obtida por detecção à saída, que dá a distribuição dos tempos de trânsito, pode ser convertida na correspondente função de retenção  $r(t)$ , ou seja, na curva actividade/tempo, distribuição dos tempos de residência (Fig. 7.36 c)).

Em cada instante a fracção do total do traçador que se encontra no interior do sistema é 1 menos  $H(t)$ , a fracção já eliminada, pelo que podemos escrever

$$r(t) = 1 - H(t) = 1 - \int_0^t h(t) dt = \int_0^{\infty} h(t) dt - \int_0^t h(t) dt = \int_t^{\infty} h(t) dt. \quad (7.186)$$

Então, para um instante  $t$ , a integração da curva  $h(t)$  entre os instantes  $t$  e infinito, fornece um ponto de  $r(t)$ , função de retenção. Então também é

$$\frac{dr(t)}{dt} = -h(t) \quad \text{e} \quad h(t) dt = -dr(t). \quad (7.187)$$

A função de retenção, é a curva de resíduo para a injeção instantânea unitária e pode ser convertida na distribuição dos tempos de trânsito por diferenciação e multiplicação por -1.

Voltemos à definição de tempo médio de trânsito para o caso de uma injeção instantânea de uma actividade  $Q$  num sistema e entremos com a Eq. 7.187 para o caso da detecção de resíduo. Então

$$\bar{t} = \frac{\int_0^{\infty} t Q h(t) dt}{\int_0^{\infty} Q h(t) dt} = \frac{\int_{r(0)}^0 -t dr}{\int_{r(0)}^0 -dr} = \frac{-t r \Big|_{r(0)}^0 + \int_0^{\infty} -t \frac{dt}{dr} dr}{-r(0)} = \frac{\int_0^{\infty} r(t) dr}{r(0)}. \quad (7.188)$$

O tempo médio de trânsito de um traçador, ou o correspondente tempo médio de residência, respectivamente através ou dentro de um órgão, espaço ou compartimento, é o cociente entre a área total sob a curva de resíduo e a sua altura inicial (abscissa para  $t = 0$ ), Fig. 7.37.

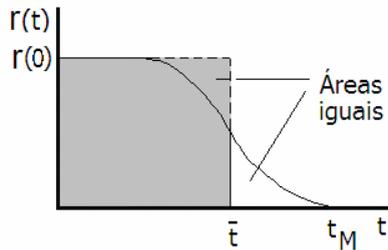


Fig. 7.37 - O tempo médio de trânsito de um traçador, iguala o tempo médio de residência e é o cociente entre a área total sob a curva de resíduo e a sua altura inicial (abscissa para  $t = 0$ ).

Existe outra forma de obter a função cumulativa das frequências dos tempos de trânsito, para além da integração de  $h(t)$ .

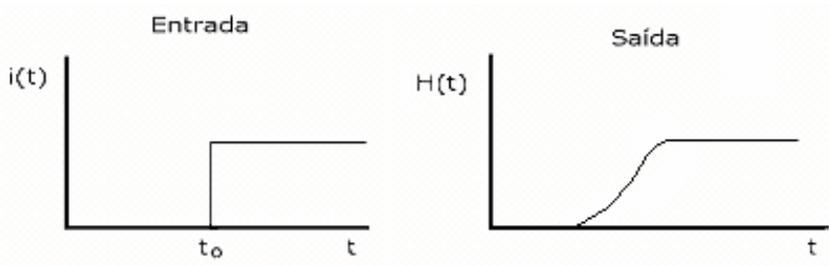


Fig. 7.38 - Se o traçador é introduzido no sistema com uma velocidade constante, depois de uma subida instantânea, a saída será a função cumulativa de frequências  $H(t)$ .

Se o traçador é introduzido no sistema com uma velocidade constante, depois de uma subida instantânea, (função degrau  $i(t)$ ) a saída será a função cumulativa de frequências (Fig. 7.38).

Se a entrada do sistema é uma função  $\delta$ , por definição, a saída é  $h(t)$ . Então, como

$$\delta(t) = \frac{d}{dt}[i(t)] \quad \text{e} \quad h(t) = \frac{d}{dt}[H(t)], \quad (7.189)$$

concluimos que, por derivação das funções da Fig. 7.38, à entrada e saída, se obtêm as mesmas funções que para o caso duma injeção instantânea (Fig. 7.39).

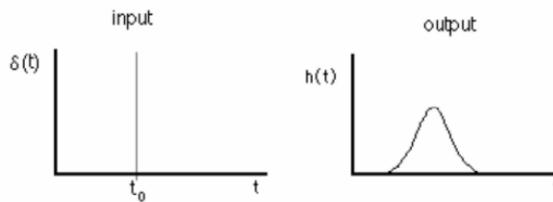


Fig. 7.39 - Se a entrada é uma função  $\delta$ ,  $\delta(t) = \frac{d}{dt}[i(t)]$  então a saída é

$$h(t) = \frac{d}{dt}[H(t)].$$

Na situação de um sistema onde é feita uma injeção instantânea de um traçador com depuração exponencial a função resíduo detectada é do tipo  $Q \exp(-\alpha t)$ . O tempo médio de residência é  $\bar{t} = 1/\alpha$ . Se a curva de resíduo é uma dupla exponencial com equação  $Q(t) = Q_1 e^{-\alpha_1 t} + Q_2 e^{-\alpha_2 t}$  é:

$$\bar{t} = \frac{\frac{Q_1}{\alpha_1^2} + \frac{Q_2}{\alpha_2^2}}{\frac{Q_1}{\alpha_1} + \frac{Q_2}{\alpha_2}}. \quad (7.190)$$

#### 7.2.5.1 O princípio de Stewart-Hamilton

Consideremos um sistema percorrido por um caudal líquido  $F$  constante e que para  $t = 0$  se procede a uma injeção instantânea de uma quantidade  $Q = q(0)$  de traçador.

A função de saída é  $Qh(t)$  e a quantidade de traçador que abandona o sistema entre os instantes  $t$  e  $t+dt$  é  $dq = Qh(t)dt$ . No entanto,  $dq$  pode também ser dado pelo produto do volume elementar de líquido que deixou o sistema durante o

mesmo intervalo de tempo, ou seja,  $dV = F dt$ , pela concentração do marcador  $C_0(t)$

$$dq = F C_0(t) dt ,$$

assim

$$F C_0(t) dt = Q h(t) dt . \quad (7.191)$$

Integrando esta equação entre 0 e  $\infty$ , considerando as condições iniciais e recordando que

$$\int_0^{\infty} h(t) dt = 1 \quad \text{temos,} \quad F = \frac{Q}{\int_0^{\infty} C_0(t) dt} dt , \quad (7.192)$$

que traduz o princípio de Stewart-Hamilton, uma relação que já foi muito usada na determinação de caudais sanguíneos.

#### 7.2.5.2 Cálculo de volumes

Suponhamos que num sistema de distribuição labiríntico no instante  $t = 0$ , iniciávamos o caudal e, em simultâneo, a injeção de uma função degrau  $U(t)$  de um traçador para acompanhar o deslocamento do líquido. Vamos supor a situação ideal do caudal se processar sem diferenças em relação à situação estacionária (ausência de regime transitório)<sup>1</sup>.

Nestas condições, à saída detectaríamos uma função  $H(t)$ .

Para cada valor de  $t$ ,  $d[H(t)]$  é a fracção do traçador injectado, cujos tempos de trânsito se encontram entre  $t$  e  $t+dt$ . O valor  $d[H(t)]$  é também a fracção do número total de trajectos possíveis do líquido no sistema, com um comprimento tal, que o tempo necessário para os atravessar, se situa entre  $t$  e  $t+dt$ .

Assim, o caudal à saída que corresponde aos trajectos com este particular comprimento é

$$F d[H(t)] ,$$

e o volume deste grupo de canais é

$$dV = F t d[H(t)] . \quad (7.193)$$

O volume total do sistema que corresponde a todos os grupos de canais com comprimento, correspondendo a tempos de trânsito entre 0 e  $\infty$  é, usando as Eqs. 7.189 (segunda) e 7.193, vem

---

<sup>1</sup> - Esta constrição não invalida qualquer conclusão a que se chegue para condições de regima estacionário.

$$V = F \int_0^{\infty} t h(t) dt. \quad (7.194)$$

Por definição de valor médio de uma função o integral na equação acima é equivalente a

$$\frac{\int_0^{\infty} t h(t) dt}{\int_0^{\infty} h(t) dt} = \bar{t}. \quad (7.195)$$

Assim

$$V = F \bar{t}. \quad (7.196)$$

O volume do sistema é igual ao produto do caudal pelo tempo médio de trânsito. Igualdade que provámos para uma situação estacionária.

### 7.2.5.3 Sistemas de distribuição em série e o integral de convolução

Supomos uma série de dois sistemas de distribuição em estado estacionário (Fig. 7.40) e que uma injeção impulso de um traçador,  $\delta(t)$ , é efectuada à entrada do primeiro membro, para  $t = 0$ . Sejam as funções frequência dos tempos de trânsito para os membros do conjunto, respectivamente  $h_1(t)$  e  $h_2(t)$ .

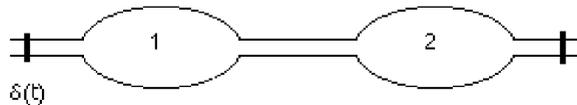


Fig. 7.40 - Sistemas de distribuição de dois compartimentos em série.

Toda a partícula que deixa o conjunto entre os tempos  $t$  e  $t+dt$  necessitou de um tempo entre  $\tau$  e  $\tau+d\tau$  para atravessar o primeiro elemento do conjunto e um tempo entre  $(t-\tau)$  e  $(t-\tau)+d(t-\tau)$  para atravessar o segundo.

A fracção do número total de partículas que atravessa o primeiro elemento entre os tempos  $\tau$  e  $\tau+d\tau$  é  $h_1(\tau)d\tau$ .

Se no instante  $\tau$ , a função  $\delta$  fosse introduzida à entrada do segundo elemento, a função de frequência dos tempos de trânsito obtida à saída seria  $h_1(t-\tau)$ .

Todo o volume elementar  $h_1(\tau)d\tau$  saído do primeiro compartimento pode ser considerado como uma função  $\delta$ , de amplitude muito pequena, que é introduzido em tempo  $t$  no segundo sistema, isto é,  $h_1(\tau)d\tau \delta(t-\tau)$ , (significando uma função  $\delta$  de área  $h_1(\tau)d\tau$  aplicado no instante  $t = \tau$ ).

A saída para esta função, que é a saída da série, é

$$h_1(\tau) h_2(t-\tau) d\tau. \quad (7.197)$$

Se para todos os valores de  $t$ , todos os valores plausíveis de  $\tau$  são considerados, ou seja, se considerarmos todos os valores de tempo de trânsito no elemento 1 que adicionados a possíveis tempos de trânsito no elemento 2, vão dar  $t$ , e se calcularmos todos os produtos  $h_1(\tau)h_2(t-\tau)d\tau$  e assumidos como funções  $\delta$  para com o segundo elemento, com saídas  $h_1(\tau)h_2(t-\tau)d\tau$ , o somatório de todas essas funções de saída é a função de frequência dos tempos de trânsito da série, ou seja

$$h(t) = \int_0^t h_1(\tau) h_2(t-\tau) d\tau. \quad (7.198)$$

Se, em vez de considerar as partículas que deixam o primeiro elemento no instante  $\tau$ , considerarmos aquelas que demoram a atravessar o segundo elemento no tempo  $\tau$ , então estas partículas terão atravessado o primeiro membro no tempo  $t-\tau$ . Pelo mesmo raciocínio usado anteriormente, vem

$$h(t) = \int_0^t h_2(\tau) h_1(t-\tau) d\tau. \quad (7.198a)$$

Os segundos elementos das duas últimas equações descrevem o mesmo  $h(t)$ . O significado físico disto é que se arranjarmos de novo os conjuntos de tal modo que a saída do segundo elemento seja agora a entrada do primeiro elemento e se injectarmos um impulso unitário na entrada do segundo elemento e analisarmos o caudal total à saída do novo conjunto, obtemos a mesma função frequência.

As Eqs. 7.198 e 7.198a são denominadas integrais de convolução e acabámos de ver que a sequência das funções sob convolução é imaterial. No último membro da Eq. 7.198b colocou-se a notação simplificada para a convolução de duas funções.

$$h(t) = \int_0^t h_1(\tau) h_2(t-\tau) d\tau = h_1(t) * h_2(t). \quad (7.198b)$$

Podemos então escrever

$$h_1(t) * h_2(t) = h_2(t) * h_1(t). \quad (7.199)$$

Uma propriedade imediata, a ser retirada das equações acima, é que a convolução de uma função frequência com outra função frequência é, ela própria, uma função frequência.

Três tempos característicos das funções frequência são aditivos:

1. O menor tempo de trânsito através de uma série é a soma dos menores tempos de trânsito através de todos os membros da série;
2. O maior tempo de trânsito através de uma série é a soma dos maiores tempos de trânsito através de todos os membros da série;
3. O tempo médio de trânsito através das séries é a soma dos tempos médios de trânsito através de todos os membros da série.

A última propriedade não é óbvia, mas pode ser demonstrada usando alguma matemática.

Através da terceira característica surge outra propriedade importante, isto é, se numa série de dois elementos conhecemos o caudal e o tempo médio de trânsito através de ambos os membros, então podemos conhecer os volumes dos elementos.

O caudal através da série pode ser escrito

$$F = \frac{V_1}{\bar{t}_1} = \frac{V_2}{\bar{t}_2} = \frac{V}{\bar{t}}, \quad (7.200)$$

onde  $V_1$ ,  $V_2$  e  $V = V_1 + V_2$  são, respectivamente, os volumes dos elementos e o volume total, e  $\bar{t}_1$ ,  $\bar{t}_2$  e  $\bar{t} = \bar{t}_1 + \bar{t}_2$  os tempos médios de trânsito através dos elementos e o tempo médio de trânsito total.

Existem no corpo humano sistemas de distribuição em série, como é o caso das circulações pulmonar e sistêmica. Uma situação corrente é a recolha de amostras por meio de um cateter, pois o próprio cateter é um novo sistema de distribuição introduzido na série que tem de ser tomado em conta em muitas experiências.

#### 7.2.5.4 Determinação do caudal

Se a injeção executada tem o seu início e final durante o tempo da experiência Não necessitamos de saber a forma da função de entrada para obtermos o caudal e, provavelmente, o tempo de trânsito. Já sabemos que

$$F C_o(t) = i(t) * h(t). \quad (7.201)$$

Podemos escrever  $i(t) = qf(t)$ , onde  $q$  é a quantidade total do traçador injectado durante a experiência e  $f(t)$  é a função de frequência dos tempos de trânsito à entrada, assim

$$F = q \frac{f(t) * h(t)}{C_o(t)}, \quad (7.202)$$

$f(t) * h(t)$  é a convolução de duas funções frequência, então é uma função frequência e o seu integral de zero a infinito é a unidade. A integração da equação acima para todos o tempo dá

$$F \int_0^\infty C_o(t) dt = q \int_0^\infty f(t) * h(t) dt, \quad (7.203)$$

ou

$$F = \frac{q}{\int_0^\infty C_o(t) dt} dt. \quad (7.204)$$

Deste modo, pode calcular-se o caudal de sangue a partir da actividade total injectada e da área da curva de concentração do traçador, qualquer que tenha sido a duração da injeção. No entanto, não podemos calcular o volume do sistema sem conhecimento adicional da função de entrada. Só no caso da injeção instantânea, o tempo médio da função de concentração à saída é igual função de frequência dos tempos de trânsito através do sistema.

O verdadeiro tempo médio de trânsito através do sistema é a diferença entre o tempo médio de trânsito da função de concentração à saída e o tempo médio da função de entrada do traçador

$$\bar{t} = \bar{t}_0 - \bar{t}_i. \quad (7.205)$$

### 7.2.6 Regeneração da função frequência por desconvolução

Vamos considerar algumas aplicações dos métodos de convolução e desconvolução.

Estas são importantes operações que dizem respeito a problemas de entrada e saída de sistemas podendo ser aplicados a qualquer sistema biológico (e não unicamente a sistemas de diluição) desde que certas condições sejam respeitadas (de linearidade do sistema em estudo, bem como na invariância no tempo das funções envolvidas).

Na Fig. 7.41 encontram-se em esquema as funções envolvidas num processo em que um sistema responde a estímulos.

A função  $h(t)$  é a resposta do sistema a um impulso unitário, ou seja, a resposta do sistema a uma função delta de amplitude unitária no instante zero, ou, por exemplo, em termos de MN, uma injeção muito rápida de uma actividade unitária no início da experiência

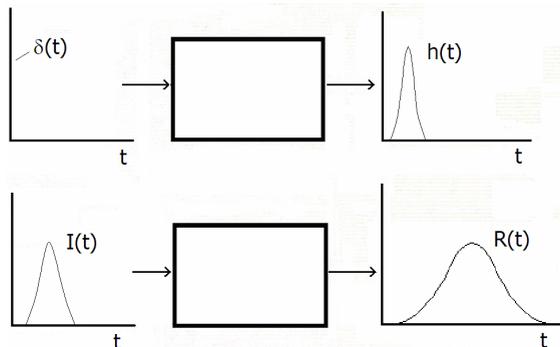


Fig. 7.41 -  $h(t)$  é a resposta do sistema a um impulso unitário, distribuição de tempos de trânsito (ou função de retenção ou tempos de residência).  $I(t)$  é uma função de entrada  $R(t)$  é a função de resposta (aqui também função de resíduo).

A convolução das funções  $h(t)$  e  $I(t)$  é dado pelo integral

$$R(t) = \int_0^t I(t - \tau)h(\tau) d\tau = h(t) * I(t),$$

onde  $h(t)$  é um operador que converte um objecto ou função de entrada  $I(t)$  numa função de saída  $R(t)$ . Aqui a variável  $t$  é única e supõe-se que é o tempo e  $\tau$  uma variável auxiliar. As variáveis poderão ser quaisquer e ser aplicadas em convolução nos espaços bi e multidimensional.

Pela convolução pode calcular-se a função de resposta conhecendo a função de entrada e a resposta unitária (Fig. 7.42).

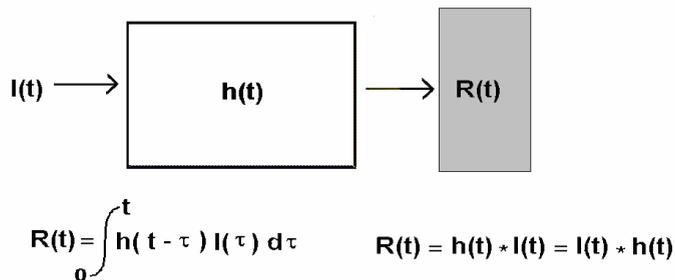


Fig. 7.42 - Entrada  $I(t)$  e resposta  $R(t)$  de um sistema caracterizado por uma função de resposta  $h(t)$ .

Na maioria dos casos, no entanto, o problema mais importante é o inverso de convolução, ou seja, pretende-se  $I(t)$  quando  $R(t)$  e  $h(t)$  são conhecidos, ou pretende-se  $h(t)$  quando são conhecidos  $R(t)$  e  $I(t)$ . Em tais casos diz-se que a função integranda desconhecida é desconvoluída das funções conhecidas e aos procedimentos matemáticos necessários chama-se desconvolução. Desconvolução é, então, uma procedimento que, operacionalmente, pode ser definida como inversa da convolução.

A forma da curva de diluição de actividade de um órgão depende do órgão, do próprio fluxo sanguíneo e também da forma do bolo de traçador aplicado. Em princípio, a desconvolução destas curvas remove os efeitos da forma do bolo mas, em muitas situações práticas, os resultados obtidos apresentaram-se demasiado instáveis para uma utilização fiável. A desconvolução contínua após ajuste a curvas de funções conhecidas conduz frequentemente a equações integrais com soluções gerais apenas em condições constringidas ou em casos especiais. Frequentemente, em processos metabólicos, o órgão é considerado o sistema, a entrada a função de tempo/actividade no sangue e a resposta a função actividade tempo do próprio órgão (ou função de retenção). A desconvolução permite recuperar a função resíduo do órgão.

São referidas desde os anos 50 aplicações biomédicas da desconvolução mono-dimensional e bidimensional em estudos dinâmicos e metabólicos, nomeadamente em estudos cardiovasculares, renográficos e gastroenterológicos bem como em processamento de imagem e em algoritmos de restauração e reconstrução.

A desconvolução discreta é realizada utilizando divisão polinomial, divisão de matrizes, algoritmos rápidos de transformação de Fourier e métodos de minimização de funções numéricas. A presença de ruído nos dados perturba fortemente os procedimentos da desconvolução. Esta é um processo “ill-conditioned”; significando isto que pequenos erros nos dados obtidos para as duas funções medidas podem dar lugar a grandes erros na solução. A perturbação devido a ruído nestas técnicas pode ser estudada adicionando conteúdo de ruído conhecido para as funções sob desconvolução e utilizar estes dados para desenvolver métodos eficientes de filtrar o ruído.

Assumindo uma concentração de saída  $C_0(t)$  em resposta a uma concentração arterial à entrada  $C_a(t)$  e supondo que estas funções são conhecidas, então

$$C_0(t) = \int_0^t C_a(t-\tau)h(\tau)d\tau. \quad (7.206)$$

Agora o nosso interesse é calcular  $h(t)$ .

A transformada de Laplace da equação anterior pode escrever-se

$$C_0(s) = C_a(s)H(s), \quad (7.207)$$

e a transformada inversa da função  $H(s)$  é

$$L^{-1}\{H(s)\} = L^{-1}\left\{\frac{C_a(s)}{H(s)}\right\} = h(t). \quad (7.208)$$

Em geral,  $C_0(s)$  e  $C_a(s)$  são determinados apenas empiricamente e não têm uma forma analítica simples identificável, para transformação inversa formal.

Existem duas maneiras de ultrapassar esta dificuldade. Na primeira, o integral de convolução é considerado como um simples somatório e  $h(t)$  calculado numericamente ou por computador digital. Na segunda, as curvas  $C_a(t)$  e  $C_0(t)$  são ajustadas de modo empírico a expressões formais arbitrárias, que depois são mais facilmente desconvoluídas.

O integral de convolução na forma de somatório torna-se (Fig. 7.43)

$$C_0(t) = \sum_{k=1}^t h(t+1-k)C_a(k), \quad (7.209)$$

onde  $k$  assume apenas valores totais para valores totais de  $t$ .

A convolução pode ser visualizada se decomposermos a função  $I(t)$  num número infinito de funções delta deslocadas no eixo dos tempos, tendo como amplitude o valor da função em cada instante e considerando como resultado final a soma das respostas do sistema a todas estas funções delta.

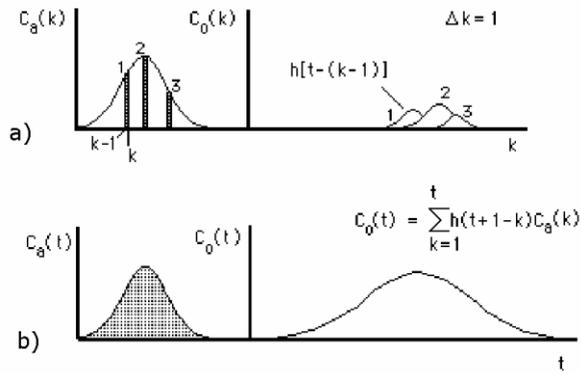


Fig. 7.43 - a) A função de entrada é decomposta num seqüência de funções delta deslocadas no tempo e constituídas por pequenos rectângulos com área que iguala numericamente o valor médio da ordenada. A cada uma destas funções corresponde uma saída como se mostra em a) 1, 2 e 3. b) A soma de todas as funções delta à entrada dá  $C_a(t)$  e de todas as saídas  $C_o(t)$ .

A maioria das situações práticas na MN obriga a uma aproximação discreta da convolução. Quando as funções envolvidas são funções amostradas, a convolução integral torna-se

$$R(k) = \sum_{n=0}^k h(k-n)I(n), \quad (7.210)$$

onde  $R(k)$ ,  $h(k-n)$  e  $I(n)$  são os valores amostrados das funções. A Eq. 7.210 pode também ser escrita em forma de matriz como

$$R = H \times I, \quad (7.211)$$

onde  $I$  é uma matriz triangular de elementos  $(k+1) \times (k+1)$  com linha  $n+1$  consistindo em termos  $I(n)$ ,  $I(n-1)$ ,  $I(n-2)$ , ...,  $I(0)$  seguidos de  $(k-n)$  zeros.  $H$  e  $R$  são matrizes coluna com  $k+1$  elementos.

Na Fig. 7.43 a) a função de entrada é decomposta numa seqüência de funções delta deslocadas no tempo e com área que iguala o correspondente valor da ordenada. A cada uma destas funções corresponde uma saída como se mostra em a) 1, 2 e 3.

Por exemplo:

$$C_o(t) = h(1)C_a(1); \quad (7.162)$$

$$C_o(2) = h(2)C_a(1) + h(1)C_a(2); \quad (7.163)$$

$$C_o(t) = h(t)C_a(1) + h(t-1)C_a(2) + \dots + h(1)C_a(t). \quad (7.164)$$

Ou seja, temos um sistema de  $t$  equações lineares simultâneas cuja solução nos devolve  $t$  valores para  $b$ .

Os procedimentos de ajuste têm incluído diversas funções (somadas de exponenciais, séries Fourier, etc.) para ajustar as funções de frequência às expressões formais.

### 7.2.7 Análise de dados e modelos nos estudos com o PET

Imediatamente após a reconstrução, as imagens SPECT e PET são mapas estáticos de valores proporcionais à actividade, expressos em contagens por segundo e por pixel.

Estes valores podem ser, no geral, convertidos em contagens por segundo por mililitro de tecido, através da calibração com um volume do traçador de actividade conhecida.

As imagens da MN podem ser usadas como entidades estáticas, dinâmicas ou paramétricas [27][28][29].

Quando a evolução no tempo dos processos biológicos sob análise é lenta, as imagens estáticas podem ser suficientes para fornecer a informação necessária, de forma qualitativa (por exemplo na detecção de tumores). Uma tabela de “look-up” de cores é frequentemente utilizada para atribuir uma cor a cada valor de pixel nas imagens estáticas.

Quando se pretende informação funcional é necessária a aquisição dinâmica. Por exemplo, pode ser necessário calcular os parâmetros de um modelo compartimental que supostamente se ajusta a dados PET ou SPECT. Estes parâmetros cinéticos são importantes porque quantificam processos fisiológicos.

Em estudos dinâmicos adquirem-se em contínuo séries de imagens, frequentemente por tempos longos e, após análise das sequências de imagens, é associada aos valores da actividade algum tipo de quantificação espacial e temporal.

Uma abordagem frequente é, dispondo de uma sequência de imagens PET ou SPECT, obter as variações com o tempo do valor médio dos pixels em regiões de interesse (ROIs) que foram previamente alinhadas e normalizadas. Para ajudar à definição de ROIs anatómicos poderá ser utilizada a TC (raios X), com melhor resolução espacial. Geram-se curvas actividade/tempo (CACTs) tendo em cada um dos seus pontos, para os instantes correspondentes, os valores médios dos pixels da respectiva ROI.

Estas CACTs podem ser posteriormente normalizados através do cálculo dos cocientes entre os valores da CACT a normalizar e os valores da CACT de outra ROI, tomada como referência, para cada instante e a sequente colocação em gráfico.

Para quantificar os resultados torna-se necessária uma referência, por exemplo a concentração de traçador no plasma arterial (colheita de amostra de sangue).

Nos estudos com PET os traçadores são introduzidos no corpo, em geral, por injeção intravenosa ou inalação. Os traçadores misturam-se com o sangue nas

câmaras cardíacas, originando concentração próxima do constante no sangue arterial. A concentração do traçador, presente nos capilares de um tecido em estudo, pode ser obtida a partir de qualquer artéria periférica, e a quantidade de traçador fornecida ao tecido é proporcional ao caudal sanguíneo (perfusão).

Dentre várias possibilidades a função de entrada para um órgão pode obter-se por medição externa da actividade no ventrículo esquerdo, aorta, ou outra grande artéria em função de tempo (ou seja, a correspondente CACT). Este método, que requer que o equipamento de PET seja suficientemente rápido de modo a satisfazer as exigências de amostragem temporal desta função, obriga a que o ventrículo esquerdo ou uma grande artéria se localize nos planos da imagem [30][31]. Métodos estatísticos que referiremos adiante podem, também, ser utilizados para obter de forma eficaz as funções de entrada referidas.

Dependendo das suas propriedades bioquímicas, os radiotraçadores para o PET estão distribuídos em duas categorias muito gerais.

A primeira categoria inclui os radiotraçadores não específicos que traçam um percurso bioquímico e permitem a medição dos parâmetros de extracção pelo tecido em estudo e do seu metabolismo. Exemplos destes radiotraçadores são a  $^{15}\text{OH}_2$ , que é um traçador inerte, livremente difusível, utilizado para medição do fluxo sanguíneo cerebral;  $^{18}\text{FDG}$  que segue as fases iniciais do metabolismo da glucose, mas não entra no ciclo de Krebs após fosforilação e, por conseguinte, é retido eficazmente nas células, permitindo a medição do metabolismo da glucose no tecido; e  $^{18}\text{F}$ -fluoromisonidazole que é uma droga bio-redutora que no vivo segue uma via intracelular de redução e pode ser usado para avaliação do tecido hipóxico viável. O comportamento dos radiofármacos desta categoria pode ser avaliado através de sistemas simples de um ou dois compartimentos para além do plasma.

A segunda categoria inclui os radiotraçadores específicos envolvidos em interações com um receptor, um transportador ou um sítio de um receptor. Os radiotraçadores da segunda categoria incluem:  $^{11}\text{C}$ -flumazenil, que é um antagonista com elevada afinidade e selectividade para os receptores centrais da benzodiazepina; e  $^{11}\text{C}$ -SCH23390 que é um antagonista com alta afinidade e selectividade para receptores da dopamina D1. Ambos os radiotraçadores são usadas para estudar alterações na densidade e afinidade dos receptores centrais. O comportamento dos radiofármacos desta categoria pode, em geral, ser avaliado através de modelos de três compartimentos: ligando não metabolizado livre no plasma; ligando livre nos tecidos; e ligando especificamente ligado ao tecido.

Em cinética de traçadores a metodologia de aquisição e o método de análise de dados aconselhável dependem do objectivo e tipo de estudo que se pretende realizar.

Foram utilizadas diferentes abordagens de modelagem cinética de traçadores em estudos com imagens de SPECT e PET com a finalidade de calcular parâmetros biológicos quantitativos.

Estes métodos, apesar de apresentarem muitas diferenças, e muitos deles serem aplicáveis apenas a estudos funcionais do cérebro com o PET podem ser divididos, de modo grosseiro, em categorias gerais. Por exemplo aqueles

condicionados pelos dados (data-driven), onde não são assumidos quaisquer modelos ou compartimentos e aqueles que utilizam modelos (model-driven) assumindo, em geral um sistema de compartimentos.

Os métodos regidos pelos dados não requerem nenhuma decisão prévia sobre a aplicação de um modelo, Fig. 7.44.

Após reconstrução as imagens são utilizadas para desenhar ROIs e obter CACTs que vão ser sujeitas a uma de diversas seqüências de procedimentos gráficos. Estes correspondem aos percursos contidos na seqüência 3-4-5-6 na Fig. 7.44.

Curvas de ROIs de um dado traçador também podem ser utilizadas para modelagem. Isto corresponde ao caminho 3-4a na Fig.7.44 e 4a-5a-6a na Fig. 7.45.

Ajustam-se CACTs de ROIs a modelos matemáticos compartimentais para calcular parâmetros com interesse bioquímico ou fisiológico (4-5). Estes, quando a função de entrada é conhecida, podem ser constantes de depuração, densidades de receptor, ou caudais sanguíneos. Frequentemente, a função de entrada, é a actividade plasmática arterial obtida por colheitas durante o estudo PET e contagem no contador de poço. Esta abordagem permite a comparação entre os parâmetros dos modelos nos estudos PET.

A Análise Gráfica em Tempos Múltiplos (MTGA) e a Análise Espectral (AE) são também utilizadas para quantificar a dinâmica destes processos.

A MTGA é um conjunto de procedimentos condicionado pelos dados, utilizados para quantificar os resultados do PET, que envolve o estudo ao longo do tempo da distribuição e acumulação dos traçadores radioactivos em órgãos e tecidos. A MTGA é uma alternativa aos modelos compartimentais onde não é assumida uma seqüência imposta de episódios predeterminados e é adequada para tecidos homogêneos e não homogêneos.

Tipicamente, os dados são obtidos através de uma série de aquisições dinâmicas, que se iniciam com a injeção do traçador e se continuam até à estatística das imagens ficar comprometida pelo longo decaimento ou houver limitação na capacidade da memória de armazenamento do computador.

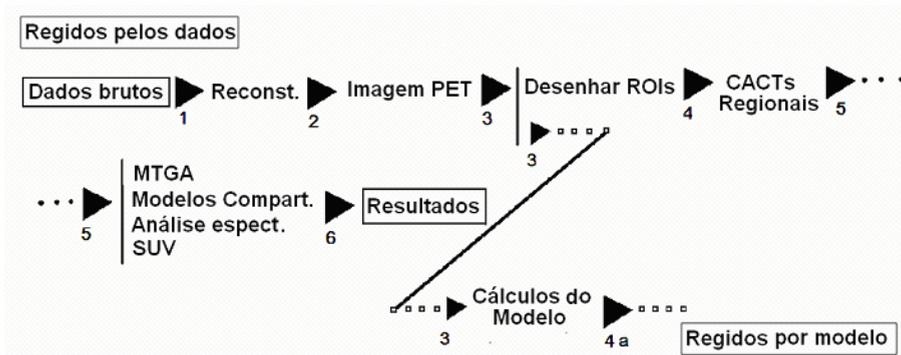


Fig. 7.44 - Métodos regidos pelos dados para análise de resultados em MN.

Os métodos mais usados em MTGA são as análises (ou plots) de Patlak e de Logan que empregam uma transformação dos dados tal que uma regressão linear dos dados transformados gera macroparâmetros do sistema que são computados com melhor reprodutibilidade e com menos dados do que as constantes de troca do sistema [32][33]. Colocando em gráfico estes macroparâmetros podem calcular-se então os parâmetros funcionais a partir da inclinação da fase linear das curvas obtidas.

Nos métodos citados alguns pontos negativos são a incerteza na escolha do ponto do gráfico onde a linearidade se inicia, a possibilidade de introdução de tendência nos dados devido a ruído estatístico e a ausência de qualquer informação acerca da estrutura compartimental subjacente.

A Análise Espectral (AE) define a função de resposta impulsional dos sistemas (PRF) como uma soma de exponenciais e utiliza os mínimos quadrados não-negativos para ajustar um conjunto destas funções básicas aos dados. Os macroparâmetros com interesse do sistema são calculados então como funções da PRF. A AE também devolve informação sobre o número de compartimentos de tecido tornados evidentes nos dados e é definida como uma técnica transparente.

Mostrou-se que, para a maioria dos modelos de entrada no plasma, a observação de todos os compartimentos conduzia apenas a coeficientes positivos, e como tal a opção da AE de utilizar mínimos quadrados, não-negativos, é válida.

Os métodos baseados em ROIs podem ainda ser classificados em lineares e não lineares. Os primeiros transformam os dados de forma que os parâmetros de interesse podem ser calculados através de métodos de regressão linear, enquanto que as técnicas não lineares, em geral, chegam aos parâmetros cinéticos por minimização iterativa.

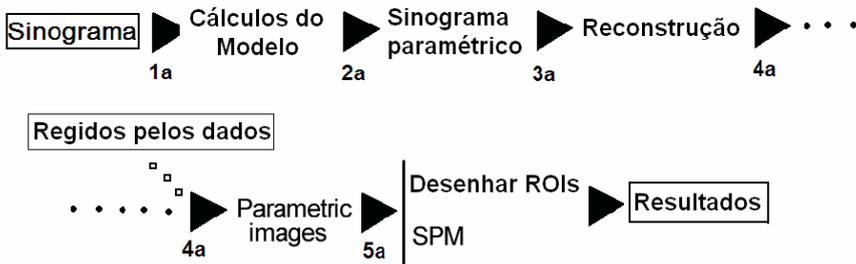


Fig. 7.45 - Métodos baseados nos modelos para análise de resultados em MN.

Os dois tipos diferentes de análise (Patlak e de Logan) acima referidos, são utilizados de acordo com a situação específica.

O Patlak-plot aplica-se a radiotraçadores de ligação irreversível e consiste em criar uma ordenada e uma abcissa, utilizando combinações da função de entrada e

dados da imagem para todos os intervalos de tempo observados e para todas as imagens adquiridas. Uma CACT é então obtida para uma dada ROI.

Para qualquer valor de  $t$  os valores da ROI representam a concentração global de radioactividade no tecido que pode aliás diferir da concentração de traçador.

É criada uma CACT para a função de entrada correspondente, interpolando a curva plasmática para valores no centro de cada imagem.

Para todas as imagens adquiridas, o valor da ROI nesta aquisição dividida pela concentração plasmática é posta em gráfico em função do integral (de 0 a  $t$ ) da curva plasmática dividido pela concentração plasmática nesse instante, ou seja:

$$\frac{ROI(t)}{C_p(t)} \quad \text{vs.} \quad \frac{\int_0^t C_p(t) dt}{C_p(t)}, \quad (7.165)$$

onde  $t$  (limite no integral) é o tempo decorrido desde a injeccção até à aquisição em estudo  $ROI(t)$  é a concentração de um traçador numa ROI de tecido e  $C_p(t)$  é a concentração de traçador no plasma. Nestas circunstâncias a constante de troca da entrada  $K_i$  ( $\text{min}^{-1}$ ) iguala inclinação do gráfico de Patlak.

Este método pode ser interpretado como um modo de avaliar a concentração de traçador numa região de tecido através da capacidade que o tecido apresenta de absorver o traçador com o decorrer do tempo.

No entanto, foi observado que este gráfico se torna linear nos instantes em que o transporte de traçador no compartimento é essencialmente unidireccional. Patlak mostrou que o declive de uma recta ajustada a esta região linear é equivalente à constante da entrada,  $K_i$ , para o sistema.  $K_i$  pode ser definido como a relação entre a quantidade total de traçador acumulada numa região de tecido após um tempo infinito, dividida pelo integral do CACT plasmática desde 0 a infinito.

Os métodos gráficos são fáceis de aplicar e são geralmente considerados mais robustos que os modelos compartimentais de análise cinética (completos), especialmente para conjuntos de dados ruidosos.

O Logan-plot é um método de linearização que se aplica a traçadores reversivelmente ligados que têm um efluxo efectivo não desprezável quando comparado com uma entrada constante. A abordagem envolve criar gráficos com os seguintes eixos coordenados:

$$\frac{\int_0^t ROI(t) dt}{ROI(t)} \quad \text{vs.} \quad \frac{\int_0^t C_p(t) dt}{ROI(t)}, \quad (7.166)$$

$ROI(t)$  é a concentração de um traçador numa região de interesse de tecido,  $t$  é o tempo decorrido desde a injeccção, para uma particular aquisição, e  $C_p(t)$  é a concentração de traçador no plasma.

Como no Patlak-plot, o declive e intercepção de um Logan-plot têm diferentes interpretações que dependem do modelo que se associa ao sistema a analisar.

No Logan-plot a recta deve ser ajustada por conjuntos de pontos lineares; estes normalmente ocorrem em algum lugar no meio do gráfico. Este é outro modo de dizer que os dados devem ser recolhidos por tempo suficiente para que traçador saia da região de interesse e se crie uma situação estacionária.

Uma análise formal do Logan-plot mostra que esta é válida para um número arbitrário de compartimentos para o plasma e modelos de entrada de referência quando os dados são livres de ruído.

### 7.2.8 Análise paramétrica

A análise paramétrica é requerida quando os estudos envolvem análises complexas e métodos avançados para localizar a distribuição regional das funções, em especial, em situações em que a função de entrada é particularmente afectada por ruído. As imagens paramétricas incorporam o grau mais elevado de quantificação e requerem métodos estatísticos altamente desenvolvidos que são aplicados sobretudo em estudos cerebrais.

Na análise paramétrica a informação é obtida até ao nível da resolução da imagem, isto é, os parâmetros são calculados para cada voxel do volume em estudo e os resultados representados como mapas do parâmetro.

Os valores atribuídos aos voxels são os parâmetros fisiológicos analisados (perfusão, consumo de glucose, densidade de receptores, etc.).

Os métodos existentes para obter imagens paramétricas cinéticas actuam primeiro por reconstrução de uma sequência, ou grupo, de imagens de PET, e então estimam os parâmetros cinéticos para cada elemento de volume. Usando programas dedicados a informação dinâmica é convertida em informação funcional paramétrica.

As estimativas dos parâmetros são obtidas a priori a partir de estruturas compartimentais especificadas usando um de uma variedade de métodos de ajuste pelos mínimos quadrados; mínimos quadrados lineares, mínimos quadrados não lineares, mínimos quadrados lineares generalizados, integração ponderada ou técnicas da função da base [34][35].

Fazem parte da sequência de passos do processamento de dados neste método: o re-alinhamento das imagens, a normalização espacial automática não-linear, a segmentação, o coregisto, o alisamento, a formação de mapas paramétricos estatísticos, a formação de mapas de probabilidade posterior, a estimativa Baiana de parâmetros de modelos lineares generalizados (GLM), etc.

As maiores vantagens das imagens paramétricas são a maior facilidade de detectar contrastes, permitirem uma melhor definição das ROIs e possibilitarem o uso de algoritmos poderosos de SPM<sup>2</sup> (statistical parametric mapping) [36].

---

<sup>2</sup> - SPM (Statistical parametric mapping) é uma técnica estatística para examinar as diferenças na actividade cerebral registada durante os estudos funcionais na área da neuroimagem utilizando o PET ou fMRI.

Desvantagens que têm sido apontadas para este tipo de análise são o facto de ser um procedimento sobre uma “caixa preta”, a distribuição dos valores regionais se apresentar com frequência distorcida e ser mais intensivo computacionalmente.

#### 7.2.9 Simulação de Monte Carlo

Em MN o desenvolvimento de novos dispositivos de imagem, de algoritmos de reconstrução, de técnicas de correcção e optimização bem como de protocolos de aquisição e descrição de fenómenos variáveis no tempo, como movimentos das fontes ou detectores, assenta frequentemente em simulações apropriadas, em particular usando técnicas de Monte Carlo semelhantes às da física das partículas.

Existe um número considerável de pacotes de simulação de Monte Carlo que foram usados em SPECT ou em PET com vantagens e desvantagens e diferentes graus de sucesso.

Os pacotes de uso geral de simulação rigorosos e versáteis tais como Geant4 do CERN, EGS4 do Stanford Linear Accelerator Center e o MCNP do laboratório nacional de Los Alamos incluem modelos bem validados da física, ferramentas de modelagem geométrica e utilidades eficazes de visualização, mas requerem ainda um esforço importante para serem adaptados ao PET e ao SPECT.

Por outro lado, os códigos de Monte Carlo dedicados, desenvolvidos para o PET e o SPECT sofrem de uma variedade de outros inconvenientes. Por exemplo, o SimSET (Simulation System for Emission Tomography), desenvolvido na universidade de Washington, é um dos códigos dedicados mais poderosos para as simulações no PET e SPECT, modelando os fenómenos físicos e os tipos básicos de detectores com precisão e eficiência (33). Entretanto, tem limitações com respeito à variedade de geometrias de detector que podem ser simuladas: por exemplo, um anel dos detectores não pode ser subdividido em cristais individuais. Além disso, nem o SimSET nem outros códigos dedicados permitem usar explicitamente o tempo, o que limita seu uso para modelar processos dependentes do tempo tais como o movimento dos traçadores.

Claramente, há necessidade de uma ferramenta de Monte Carlo que se acomode prontamente a geometrias complexas do detector, e retenha simultaneamente as capacidades detalhadas de modelagem física dos códigos de uso geral. Para satisfazer esta necessidade estabeleceu-se uma colaboração internacional de físicos de centros de diferentes países que desenvolveram a ferramenta de simulação Geant4 com reconhecidas vantagens sobre os seus precursores.

## REFERÊNCIAS

- [1] L. Bertalanffy. General Systems Theory, George Brazillier, NY, 1969.
- [2] R. Flood and E.R. Carson. Dealing with Complexity, An Introduction to the Theory and Applications of Systems Science, Plenum Press, 1993.
- [3] [http://en.wikipedia.org/wiki/Claude\\_Bernard](http://en.wikipedia.org/wiki/Claude_Bernard)
- [4] [http://en.wikipedia.org/wiki/Walter Cannon](http://en.wikipedia.org/wiki/Walter_Cannon)
- [5] <http://www-groups.dcs.st-and.ac.uk/~history/Mathematicians/Clausius.html>
- [6] [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1977/prigogine-autobio.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1977/prigogine-autobio.html)
- [7] G. Vries, T. Hillen, M. Lewis, J. Müller, B. Schönfish. A Course on Mathematical Biology. Quantitative Modeling with Mathematical and Computational Methods, SIAM, 2006.
- [8] <http://www.math.montana.edu/frankw//ccp/modeling/continuous/twovars/body.htm>
- [9] F.C. Hoppensteadt and C. S. Peskin. Modeling and Simulation in Medicine and the Life Sciences, 2nd ed., Springer Verlag, 2004.
- [10] E.N. Bruce. Biomedical Signal Processing and Signal Modeling, John Wiley & Sons, Inc., 2001
- [11] C. Cobelli, D. Foster and G. Toffolo. Tracer Kinetics in Biomedical Research, KLuwer Academic, NY, 2000.
- [12] D.A. Linkens. Biological Systems, Modelling and Control, Inspec/IEE, 1979.
- [13] L. Edelstein-Keshet. Mathematical Models in Biology, SIAM Classics in Applied Mathematics, 2005.
- [14] C. T. Chen, Systems and Signals Analysis, 2nd Ed, Saunders College Publ, 1994
- [15] R.C. Hilborn. Chaos and Nonlinear Dynamics, Oxford University Press, 1994.
- [16] <http://math.rice.edu/~dfield/matlab7/pplane7.m>
- [17] The Mathworks, Inc., 3 Apple Hill Drive, Natick, MA 01760, [www.mathworks.com](http://www.mathworks.com).
- [18] C. Haldin, C. Foged, L. Farde L., P. Karlsson, K. Hansen, F. Grønvald, C. G. Swahn, H. Hall, G. Sedvall. [11C]NNC 687 and [11C]NNC 756,

- dopamine D-1 receptor ligands. Preparation, autoradiography and PET investigation in monkey. *Nucl Med Biol*, 20(8):945-53,1993.
- [19] D. Garfinkel. Computer modeling complex biological systems, and their simplifications. *Am J Physiol*, 239: R1-R6,1980.
- [20] R.E. Carson. The development and application of mathematical models in nuclear medicine. *J Nucl Med*; 32:2206-2208,1991.
- [21] J.T Kuikka, J.B. Bassingthwaighe, M.M. Henrich, L.E. Feinendegen. Mathematical modelling in nuclear medicine. *Eur J Nucl Med*; 18: 351-362,1991.
- [22] C.B. Sampson Ed. Textbook of radiopharmacy. Nuclear Medicine - A series of monographs and texts. Ordon & Breach Science Publ,1990.
- [23] E.M. Landaw, J.J. DiStefano III., Multiexponential, multicompartmental, and noncompartmental modeling. II. Data analysis and statistical consideration. *Am J Physiol*; 246:R665-R677,1984.
- [24] K. Zierler. A critique of compartmental analysis. *Annu Rev Biophys Bioeng*, 10:531-562,1981.
- [25] M. Laruelle. Modelling: when and why?, *Eur J Nucl Med*, 26: 571-572,1999.
- [26] B.W. Reutter, G.T. Gullberg, R.H. Huesman. Kinetic parameter estimation from attenuated SPECT projection measurements. In Conference Record of the 1997 IEEE Nucl. Sci. Sympos. and Med. Imag Conf., Albuquerque, NM, pags. 1340-1344, 1997.
- [27] T.F. Budinger, R.H. Huesman, B. Knittel, R.P. Friedland, S.E. Derenzo,1985 , Physiological modeling of dynamic measurements of metabolism using positron emission tomography. In: T. Greitz et al. The metabolism of the human brain studied with positron emission tomography. Raven Press, New York.
- [28] A.A. Lammertsma. Radioligand studies: imaging and quantitative analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*,12; 513-516, 2002.
- [29] V.J. Cunningham, R.N. Gunn. Positron emission tomography. Tracer kinetic modelling in drug development. 2005. [villalmo.mib.infn.it/ICATPP9th\\_2005/Medical%20Applications%20and%20Instrumentations/Cunningham.doc](http://villalmo.mib.infn.it/ICATPP9th_2005/Medical%20Applications%20and%20Instrumentations/Cunningham.doc)
- [30] K.C. Schmidt, F.E. Turkheimer. Kinetic modeling in positron emission tomography. *Q J Nucl Med*, 46:70-85,2002
- [31] M.N. Wernick, J.N. Aarsvold Emission Tomography, Elsevier,Amsterdam, 2004
- [32] C.S. Patlak, R.G. Blasberg. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. Generalizations. *J Cereb Blood Flow Metab*, 5:584-590,1985.

- [33] J. Logan. Graphical analysis of PET data applied to reversible and irreversible tracers. Nucl Med Biol, 27:661-670,2000.
- [34] R.N. Gunn, S.R. Gunn, V.J. Cunningham. Positron emission tomography compartmental models. J Cereb Blood Flow Metab, 21:635-652, 2001
- [35] <http://www.turkupetcentre.net/>
- [36] Z.J. Wang, Q. Peng, K.J.R. Liu, Z. Szabo. Model-Based Receptor Quantization Analysis for PET Parametric Imaging. Eng. in Med. and Biol. Soc. IEEE-EMBS 2005. 27th Ann. Int. Conf. Vol., Sept. 2005 Pgs. 5908 – 5911, 2005
- [37] <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>
- [38] Allison J, Amako J, Apostolakis K, et al., Geant4 - developments and applications, IEEE Trans. on Nucl. Sc. 53, No.1, 270-278, 20

(Página deixada propositadamente em branco)

## CAPÍTULO 8

### DOSIMETRIA E EFEITOS BIOLÓGICOS DA RADIAÇÃO

#### 8.1 Introdução

Na matéria viva, átomos e moléculas mantêm as suas configurações individuais e colectivas como resultado de interacções energéticas muito específicas, sujeitas a regras físico-químicas e biológicas complexas. A vida, a todos os níveis, pode ser entendida como um conjunto de processos activos que transformam matéria e energia em sistemas complexos e ordenados.

As interacções da radiação com tecidos biológicos levam à libertação de energia na matéria viva através de processos que aumentam a entropia do sistema biológico, por vezes para além dos limites que as estruturas podem suportar, conduzindo a efeitos adversos da radiação.

Esta perturbação da organização da matéria e energia pode originar uma grande variedade de consequências biológicas que variam desde situações locais recuperáveis a modificações irreversíveis profundas. Tais efeitos estão relacionados com as energias libertadas e com a energia associada às ligações e processos biológicos. Ordens de grandeza gerais, na matéria viva, para estas quantidades são: para as energias de ligação molecular e atómico, de uma fracção a uma dezena de eV, para a energia dos estados de vibração moleculares décimos de eV e para as energias dos estados de rotação moleculares centésimos de eV.

Os mais baixos potenciais de ionização de elementos, moléculas e radicais com interesse biológico situam-se entre 11 e 14 eV. Exemplos são 11,24 eV para o C, 13,54 eV para o H, 13,57 eV para o O, 14,24 eV para o N, 13,12 eV para o CH<sub>4</sub>, 11,42 eV para o C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>, 10,56 eV para o C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, 11,62 eV para o C<sub>2</sub>H<sub>6</sub> e 9,96 eV para o radical -CH<sub>3</sub>.

A radiação actua sobre a matéria transferindo energia para o meio (energia cinética no caso de partículas e energia electromagnética no caso de fotões). Acrescenta-se que a ionização que resulta da acção dos fotões é produzida sobretudo pelos electrões secundários gerados nos efeitos fotoeléctrico, Compton e produção de pares.

Os níveis de energia atómicos e moleculares dos tecidos vivos, são perturbados pela energia fornecida pela radiação e, como consequência, pode ser iniciada uma

cadeia de diferentes eventos possíveis que depende do tipo e valor da energia transferidos. Esta cadeia inclui eventos com energias abaixo do potencial de ionização mínimo (11 eV) indo até às energias térmicas. Alguns exemplos característicos com interesse biológico são as energias necessárias para quebrar ligações covalentes e ligações hidrogénio, respectivamente 5 eV e 0,1-0,2 eV, as energias necessárias para separar dipolos moleculares 0,01-0,03 eV, as energias de relaxamento dieléctrico de proteínas e água (a 25 °C) respectivamente 0,4 eV e 0,2 eV e os valores de energia para indução de fotocondução 1-4 eV.

Abaixo dos níveis mínimos de rotação molecular, os níveis de energia quantificados nos tecidos vivos são tão numerosos e próximos uns dos outros que a absorção de energia da radiação pode ser considerada um processo contínuo e não constituído por episódios discretos, como ocorre para as energias elevadas (casos dos efeito fotoeléctrico, de Compton, etc.).

Por exemplo, a energia resultante da absorção em tecido de fotões de energia térmica é compartilhada por um número enorme de electrões do meio de que resulta directamente um aumento global da temperatura.

Radiações particularmente importantes, no que concerne a acção biológica, são as chamadas radiações ionizantes, aquelas que são capazes de ionizar estruturas biológicas. De acordo com este conceito as radiações ionizantes incluem as radiações electromagnéticas com comprimento de onda pequeno (raios UV remotos, raios X, raios  $\gamma$  e fotões cósmicos), partículas aceleradas e iões pesados.

Um facto importante a considerar quando se analisa a ionização de tecidos biológicos é que a radiação ionizante tem de libertar, em média, cerca de 34 eV para ser produzido um par de iões. Isto significa que a radiação ionizante produz ionização simultaneamente com outros processos atómicos e moleculares que não envolvem libertação de carga eléctrica, sendo até estes últimos os eventos mais prováveis. Na realidade, por cada ionização que ocorre, cerca de 20 eV (que correspondem aos 34 eV libertados menos os 11-14 eV necessários para ionizar), ou seja, quase duas vezes o potencial de ionização biológico, é dispensado em excitações de níveis de energia, atómicos ou moleculares, e outros processos, todos requerendo energias abaixo dos potenciais de ionização.

Como consequência da ionização é originado um desequilíbrio eléctrico que, numa primeira fase, dá origem a que o novo ião criado tente recuperar a estabilidade eléctrica combinando-se com as cargas de sinal oposto disponíveis mais próximas. Isto geralmente causa alterações incompatíveis com a estrutura normal de células circunvizinhas e pode conduzir a dano ou morte celular.

O alvo mais sensível no que respeita a acção da radiação nos tecidos é a molécula de ADN e aceita-se que os efeitos produzidos são o fim de uma corrente de alterações físicas, químicas e biológicas, iniciada pela ionização.

Recentemente foram identificados diversos efeitos ocorrendo sobre células do meio não directamente expostas à radiação, que apresentam os mesmos efeitos que as células expostas consequência de um “bystander effect” (efeito de espectador) cuja explicação é motivo de pesquisa.

A temporização dos episódios mais importantes que acontecem após radiação ionizante encontrar tecido biológico (que se postula como instante  $t = 0$ ) é aceite ser aproximadamente  $10^{-15}$  s para a ejeção de electrões secundários (ionização) ou excitação atómica, aproximadamente  $10^{-10}$  s para a formação de radicais iónicos, aproximadamente  $10^{-5}$  s para a formação de radicais livres e  $10^{-15}$  a  $10^{-3}$  s para a quebra de ligações moleculares. Estes radicais livres, moléculas e iões produzidos, difundem-se no meio e podem alterar as reacções químicas normais das células. Passados alguns anos poderão surgir efeitos biológicos estocásticos [1].

Em MN os interesses principais são os efeitos de ionização e excitação produzidos por fotões de energia elevados (raios  $\gamma$  e X) ou dos electrões secundários resultantes.

## 8.2 Interacção da radiação com a matéria. Os fotões

### 8.2.1 Introdução

Existem 5 tipos de interacções que devem ser consideradas em física das radiações quando aplicada à medicina ou a problemas de protecção radiológica:

1. Efeito de Compton.
2. Efeito fotoeléctrico.
3. Produção de pares.
4. Dispersão coerente ou de Rayleigh.
5. Interacção fotonuclear.

As mais importantes são as três primeiras interacções porque resultam em transferência de energia para electrões que, por sua vez, depositam essa energia na matéria através de interacções de Coulomb ao longo do seu percurso. A dispersão de Rayleigh é elástica, o fotão altera apenas a direcção de propagação segundo um ângulo pequeno, praticamente sem perda de energia. A interacção fotonuclear é apenas significativa para energias acima de alguns MeV, onde pode criar problemas de protecção através da produção de neutrões e consequente radioactivação.

O efeito fotoeléctrico domina a baixas energias, passando o efeito de Compton a dominar em energias médias e, por fim, a produção de pares para altas energias. Para materiais de número atómico,  $Z$ , baixo (por exemplo: carbono, ar, água, tecido humano, ...) a região de domínio do efeito de Compton é muito larga estendendo-se aproximadamente entre 20 keV e 30 MeV.

Na Fig. 8.1 apresentam-se, como exemplo, as secções eficazes para a água, para energias até 200 keV. A água é um material muitas vezes utilizado como equivalente ao tecido biológico.

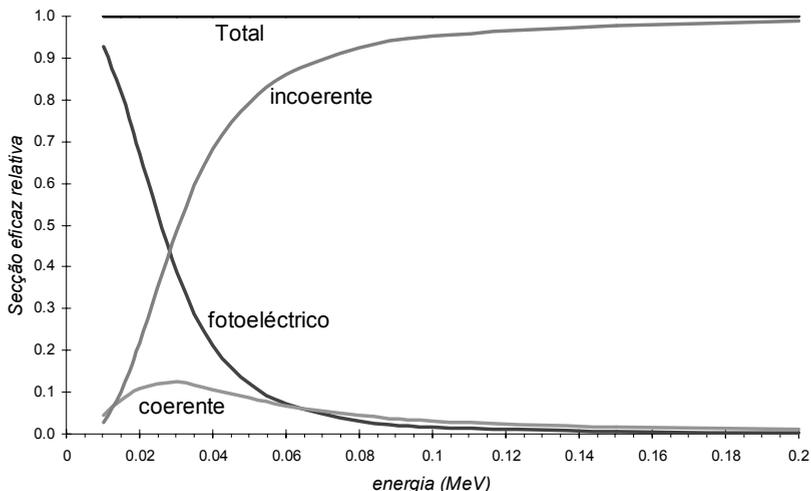


Fig. 8.1 - Representação gráfica das secções eficazes normalizadas à unidade, incluindo o efeito fotoeléctrico, a dispersão coerente, a dispersão incoerente ou Compton, e a soma total. A produção de pares existe apenas para energias acima de 1022 keV.

### 8.2.2 Secção eficaz

No contexto das radiações ionizantes a palavra interacção é aplicada a processos nos quais a energia e/ou a direcção da radiação são alteradas. Estes processos são aleatórios pelo que só podemos falar em probabilidades de ocorrência das interacções. Estas probabilidades podem ser expressas em termos de secções eficazes ou em coeficientes de interacção.

Consideremos que numa lâmina de um determinado material existem  $N$  centros de dispersão, por unidade de volume. Consideremos uma lâmina infinitesimal de espessura  $dx$  e seja  $A$  a sua área frontal. O número total de centros de dispersão da camada é dado por  $NAdx$ .

Como os átomos e moléculas não são pontuais, podemos admitir que se dá a colisão ou dispersão sempre que as partículas incidentes caem dentro de uma superfície esférica, de raio  $R$ , centrada nos átomos ou moléculas. Existe portanto uma área eficaz de colisão,  $\sigma = \pi R^2$ , para cada centro de dispersão e a área total de colisão, para a camada  $dx$ , será  $NA\sigma dx$ .

A probabilidade de que uma partícula incidente colida com um centro de dispersão, da camada  $dx$ , de área frontal  $A$ , é, portanto

$$dw = \frac{\text{área total de colisão}}{\text{área frontal}} \tag{8.1}$$

isto é,

$$dw = \frac{NA\sigma dx}{A} = N\sigma dx \quad (8.2)$$

A probabilidade de interacção, por unidade de comprimento, da trajectória da partícula, é

$$\frac{dw}{dx} = N\sigma \quad (8.3)$$

A grandeza  $\sigma$  designa-se secção eficaz e vemos que se pode exprimir a probabilidade de ocorrência, de um dado processo, em termos da secção eficaz. Se o processo for de absorção, dispersão, etc., tem-se uma secção eficaz de absorção, dispersão, etc.

A grandeza  $\mu = N\sigma$ , designa-se coeficiente linear de atenuação em unidades de  $[m^{-1}]$ , visto que  $N$  é o número de átomos por unidade de volume  $[m^{-3}]$  e  $\sigma$  ser expresso em  $[m^2]$  por átomo.

A grandeza,  $\lambda$ , definida por

$$\frac{1}{\lambda} = N\sigma \quad (8.4)$$

designa-se por percurso livre médio (valor médio do espaço percorrido pela partícula entre duas colisões sucessivas).

Consideremos uma camada de material com espessura  $x$ , e seja  $n$  o número de partículas, com determinada energia, que a atravessaram. Para uma variação na espessura do material  $dx$ , a variação no número de partículas será  $dn$ , e vem

$$dn = -\mu n dx \quad (8.5)$$

Integrando obtém-se<sup>1</sup>

$$n = n_0 \exp(-\mu x) \quad (8.6)$$

Por vezes utiliza-se a expressão

$$n = n_0 \exp\left(-\left(\frac{\mu}{\rho}\right)\rho \times x\right) \quad (8.7)$$

<sup>1</sup> Resolução da Eq. (8.5)

$$dn = -\mu n dx$$

$$\frac{dn}{n} = -\mu dx$$

$$\ln n = -\mu x + \ln C$$

$$n = C \exp(-\mu x)$$

$$(x = 0), \quad n_0 = C \exp(0) = C$$

$$n = n_0 \exp(-\mu x)$$

O coeficiente  $(\mu/\rho)$  designa-se coeficiente mássico de atenuação linear em unidades de  $[\text{m}^2\text{g}^{-1}]$ .

Em geral a secção eficaz depende do ângulo de dispersão, definindo-se também a secção eficaz diferencial,

$$d\sigma = \sigma(\theta)d\Omega, \quad (8.8)$$

considerando uma dispersão num ângulo sólido  $d\Omega$ , formando um ângulo  $\theta$  com a direcção de incidência. A grandeza  $\sigma(\theta) = d\sigma/d\Omega$  dá-nos a distribuição angular da secção eficaz e, portanto, a medida da anisotropia do processo.

Pode calcular-se  $\sigma$ , a secção eficaz total, a partir de  $\sigma(\theta)$ , se o fenómeno for independente do azimute, em relação à direcção de incidência, assim

$$d\Omega = 2\pi \sin \theta d\theta. \quad (8.9)$$

Tem-se

$$\sigma = 2\pi \int_0^\pi \sigma(\theta) \sin \theta d\theta, \quad (8.10)$$

exprimindo-se  $\sigma$  em  $[\text{m}^2]$  por átomo ou núcleo<sup>2</sup>.

### 8.2.3 Efeito de Compton

A descrição do efeito de Compton pode dividir-se em dois aspectos: cinemática e secção eficaz. A primeira relaciona as energias e ângulos das partículas participantes quando ocorre uma interacção de Compton. Em ambos os casos é hábito assumir que o electrão atingido pelo fóton incidente está num estado inicial livre e estacionário. Estes pressupostos não são rigorosos pois os electrões ocupam vários níveis de energia atómicos encontrando-se em movimento e ligados ao núcleo. Contudo os erros resultantes são pouco consequentes em aplicações da física das radiações em medicina, devido à preponderância da competição feita pelo efeito fotoeléctrico em condições de alto número atómico e baixa energia, onde o efeito de ligação dos electrões são mais importantes em interacções de Compton.

Um fóton de energia  $\hbar\omega$  e momento linear  $\vec{k}$  atinge um electrão livre estacionário (Fig. 8.2).

O electrão é expelido com energia  $T$  segundo um ângulo  $\theta$  em relação à direcção do fóton incidente. O fóton disperso parte com energia  $\hbar\omega'$ , momento linear  $\hbar\omega'/c$  e ângulo  $\phi$  no mesmo plano definido pela direcção de incidência do fóton e direcção de dispersão do electrão.

---

<sup>2</sup> Unidade utilizada em física nuclear: usa-se frequentemente o barn como unidade para a secção eficaz  $1 \text{ b} = 10^{-24} \text{ cm}^2$ .

O pressuposto do electrão livre significa que a relação cinemática é independente do número atómico do meio.

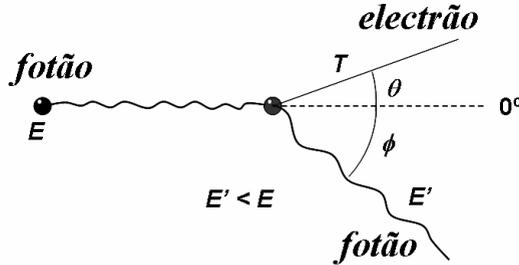


Fig. 8.2 - Cinemática do efeito de Compton.

Podem obter-se as seguintes equações cinemáticas para o efeito de Compton,

$$\hbar w' = \frac{\hbar w}{1 + \frac{\hbar w}{m_0 c^2} (1 - \cos \phi)}, \quad (8.11)$$

$$T = \hbar w - \hbar w', \quad (8.12)$$

$$\cot \theta = \left( 1 + \frac{\hbar w}{m_0 c^2} \right) \tan \left( \frac{\phi}{2} \right), \quad (8.13)$$

onde  $m_0 c^2$  (energia de repouso do electrão) é 0,511 MeV e as energias  $\hbar w$ ,  $\hbar w'$  e  $T$  são expressas em MeV.

#### 8.2.4 Dispersão de Thompson

Na descrição de Thompson o fóton disperso tem a mesma energia que o fóton incidente. O electrão não retém a energia cinética como resultado desta colisão elástica.

Thompson deduziu que a secção eficaz diferencial por electrão para um fóton disperso segundo um ângulo  $\phi$ , por unidade de ângulo sólido, pode escrever-se

$$\frac{d_e \sigma_0}{d\Omega_\phi} = \frac{r_0^2}{2} (1 + \cos^2 \phi), \quad (8.14)$$

em unidades de [ $\text{cm}^2 \text{sr}^{-1}$  por electrão], onde

$$r_0 = e^2/m_0c^2 = 2.818 \times 10^{-13} \text{ cm}, \quad (8.15)$$

é designado “raio clássico do electrão e o índice  $e$  em  ${}_e\sigma$  significa que nos referimos à secção eficaz por electrão.

Verifica-se que existe simetria frente – retaguarda, isto é a Eq. 8.14 toma o mesmo valor para  $\phi = 0^\circ$  e  $\phi = 180^\circ$  e metade daquele para  $\phi = 90^\circ$ .

A secção eficaz total por electrão  ${}_e\sigma$  obtém-se integrando a Eq. 8.14 sobre todas as direcções de dispersão. Simplifica-se assumindo simetria cilíndrica e integrando sobre  $0 \leq \phi \leq \pi$  e onde  $d\Omega_\phi = 2\pi \sin \phi d\phi$ .

$${}_e\sigma = \int_{\phi=0}^{\pi} d_e\sigma_0 = \pi r_0^2 \int_{\phi=0}^{\pi} (1 + \cos^2 \phi) \sin \phi d\phi, \quad (8.16)$$

$${}_e\sigma = \frac{8\pi r_0^2}{3} = 6,65 \times 10^{-25} \text{ cm}^2/\text{electrão}, \quad (8.17)$$

Obtém-se um valor independente da energia.

Esta secção eficaz que, como se sabe, pode ser tomada como uma área alvo efectiva, é numericamente igual à probabilidade de que ocorra uma dispersão de Thompson quando um fotão atravessa uma camada contendo um electrão por  $\text{cm}^2$ .

## 8.2.5 Secção eficaz de Klein – Nishina para o efeito de Compton

Em 1928 Klein e Nishina aplicaram a teoria relativista de Dirac do electrão ao efeito de Compton de modo a obter melhores valores para a secção eficaz.

O valor obtido por Thompson (Eq. 8.17), independente da energia, tem um erro que pode atingir um factor de 2 para energias da ordem de 0,4 MeV. Klein e Nishina obtiveram sucesso ao reproduzirem os valores obtidos experimentalmente, mesmo assumindo electrões livres e inicialmente em repouso. A secção eficaz diferencial para a dispersão de um fotão segundo o ângulo  $\phi$ , por unidade de ângulo sólido e por electrão é dada por

$$\frac{d_e\sigma_0}{d\Omega_\phi} = \frac{r_0^2}{2} \left( \frac{\hbar w'}{\hbar w} \right)^2 \left( \frac{\hbar w}{\hbar w'} + \frac{\hbar w'}{\hbar w} - \sin^2 \phi \right), \quad (8.18)$$

onde a energia  $\hbar w'$  é dada pela Eq. 8.11 e o índice  $e$  em  ${}_e\sigma$  significa que nos referimos à secção eficaz por electrão.

A Fig. 8.3 representa graficamente a Eq. 8.18.

Observa-se que a maior probabilidade de dispersão ocorre para ângulos em redor do eixo de incidência. Para a retrodispersão, isto é, ângulos entre  $90^\circ$  e  $270^\circ$  a maior probabilidade é exactamente para  $180^\circ$ .

Para baixas energias,  $\hbar w' = \hbar w$  e a Eq. 8.18 reduz-se à expressão de Thompson (Eq. 8.14).

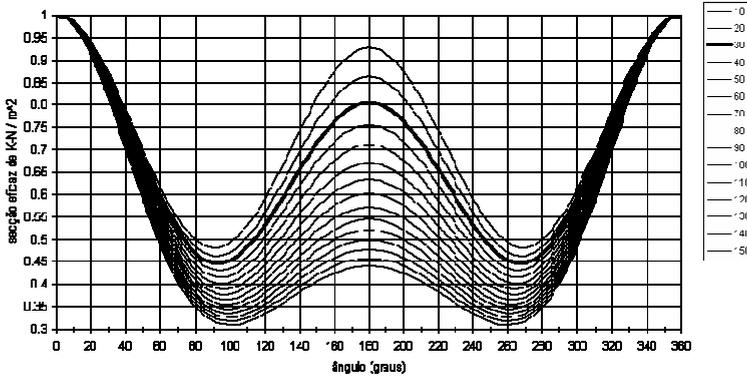


Fig. 8.3 - Secção eficaz de Klein–Nishina com a energia (em keV) como parâmetro.

A secção eficaz diferencial total por electrão de Klein–Nishina obtém-se integrando a Eq. 8.18 sobre todos os ângulos de dispersão,

$${}_e\sigma = 2\pi \int_{\phi=0}^{\pi} \frac{d_e\sigma}{d\Omega_{\phi}} \sin\phi d\phi. \quad (8.19)$$

### 8.2.6 Correções de energia de ligação dos electrões

Na teoria de transporte da radiação  $\gamma$  a energia de ligação dos electrões é em geral desprezada ou tratada aproximadamente. A justificação para este tratamento é que para elementos de  $Z$  baixo as energias de ligação da camada K são pequenas comparadas com a energia dos fótons considerados, enquanto que para materiais de  $Z$  alto com energia de ligação da camada K muito mais alta, estes electrões são uma pequena fracção do total.

No efeito de Compton um fóton colide com um dos electrões do átomo, transferindo parte do seu momento. Quando a energia adquirida pelo electrão é suficiente, ele escapa ao átomo ou é excitado para um nível atómico não ocupado. Se a energia é muito pequena para qualquer uma destas possibilidades, então o electrão permanece ligado na sua orbital e o átomo reage como um todo. Em geral, devido às energias de ligação serem pequenas, o electrão é libertado deixando o átomo excitado com energia de excitação igual à energia de ligação da camada donde o electrão foi removido. O átomo em seguida regressa ao estado

fundamental através da emissão de fótons de fluorescência e electrões de Auger ou Coster – Kroning. O efeito de Compton é semelhante ao efeito fotoeléctrico pois em ambas as interacções há transferência de energia através do aparecimento de um electrão energético e de um átomo ionizado.

Em, geral, como já se disse, não se considera a ionização e a excitação do átomo como fazendo parte do processo de transferência de energia na interacção de Compton. Assume-se que a energia de ligação do electrão é muito menor que a energia adquirida por ele na colisão e portanto a energia de ionização do átomo é desprezada. Esse tratamento foi efectuado por Klein e Nishina ao admitirem o electrão livre.

Quando a energia de ligação do átomo é considerada, o tratamento da colisão torna-se consideravelmente mais complexo.

Existem duas condições em que a energia de ionização do átomo não é pequena comparada com a energia cinética do electrão. São elas: a) para todas as energias de fótons quando ocorre uma colisão de “raspão” e b) para baixas energias de fótons onde, para todos os ângulos de colisão, a energia de ligação não se pode desprezar [2]. Estas condições dependem do número atómico e da camada em que a colisão ocorre.

As correcções de ligação são geralmente tratadas nas aproximações de Waller-Hartree ou de impulso [3], tendo em atenção não apenas a camada K, mas todos os electrões atómicos.

Estes cálculos envolvem a aplicação de um factor multiplicativo designado “função de dispersão incoerente”,  $S(q,Z)$  à expressão diferencial de Klein – Nishina [4].

$$\frac{d\sigma(\theta)}{d\Omega} = S(q,Z) \frac{d\sigma^{KN}(\theta)}{d\Omega}. \quad (8.20)$$

Em que  $q$  é o momento transferido.  $S(q,Z)$  representa, na aproximação de impulso, a probabilidade de um átomo ser levado a um qualquer estado excitado ou ionizado como resultado de uma súbita acção impulsiva que fornece um momento de recuo  $q$  a um electrão atómico. A designação de aproximação de impulso vem do facto de que a interacção entre o campo de radiação e o electrão atómico é assumida como tendo lugar num intervalo de tempo tão curto que o potencial em que o electrão se move pode ser tomado como constante.

O cálculo de  $S(q,Z)$  que, depende do conhecimento de funções de onda atómicas, pode ser efectuado para o hidrogénio e para outros átomos em várias aproximações com base nos modelos de Thomas–Fermi, Hartree ou outras.

Ribberfords & Carlsson [3] apresentam valores de  $\sigma_{en}$  que foram calculados na aproximação de impulso. Concluíram que as tabelas de Hubbel [5] e Storm & Israel [6] apresentam erros consideráveis para energias de fótons <200 keV, particularmente em meios de número atómico elevado.

Determinações experimentais mostram que ambas as aproximações, de impulso e de Waller – Hartree, podem apresentar erros consideráveis para

números atômicos  $Z \geq 50$ . Para valores de  $Z$  mais altos estas aproximações necessitam de maiores refinamento mas podem ser utilizadas para valores de  $Z$  baixo.

### 8.2.7 O efeito fotoelétrico

Análises teóricas do efeito fotoelétrico são difíceis porque as funções de onda dos estados finais, que são soluções da equação de Dirac relativista do electrão disperso, podem ser obtidas, na forma exacta, apenas como uma série infinita de ondas parciais, e para altas energias é ainda necessário um grande número de termos.

Tudo se complica em relação ao efeito de Compton devido à existência da energia de ligação do electrão. Não existe uma equação simples correspondente à equação de Klein–Nishina.

A função de onda do estado inicial para o electrão ligado é em geral tomada como sendo um estado de um electrão num potencial central do núcleo, sendo o efeito dos outros electrões tomados através do pressuposto de que o campo do núcleo tem carga  $Z - S_i$ . A constante  $S_i$  designa-se constante de blindagem e indica a diminuição da carga nuclear efectiva causada pela presença de outros electrões do átomo. Para um tratamento mais aprofundado ver, por exemplo Davisson [7].

No efeito fotoelétrico um fóton desaparece e um electrão é ejectado do átomo. Não devemos visualizar esta interacção como ocorrendo entre um fóton e um electrão, mas sim entre um fóton e um átomo. De facto, uma absorção completa não pode ocorrer entre um fóton e um electrão livre pois não haveria conservação do momento linear [8].

O núcleo absorve o momento, mas adquire relativamente pouca energia cinética devido à sua maior massa. É claro que o efeito fotoelétrico só pode ocorrer se o fóton incidente tiver energia maior que a energia de ligação do electrão a ser removido. A lacuna criada pelo electrão ejectado da camada é preenchida por outros electrões provenientes de desexcitação de camadas superiores, podendo ser acompanhada de emissão de radiação de fluorescência, emissão de electrões de Auger ou ambos.

A competição entre emissão de um fóton de fluorescência K e a emissão de electrões de Auger é descrita por  $Y_K$ , designado rendimento de fluorescência (“fluorescence yield”) da camada K, que se define como o número de fótons K emitidos por lacuna na camada K. A probabilidade de um fóton K ser emitido é próximo de 1 para elementos com  $Z$  alto e perto de zero para materiais de  $Z$  baixo.

No efeito fotoelétrico, o fotoelectrão adquire a energia  $\hbar\omega - E_s$ , onde  $E_s$  é a energia de ligação da camada de onde o electrão é ejectado. No preenchimento das lacunas criadas, em média, parte da energia  $E_s$  é emitida como radiação

característica e parte é depositada através de electrões de Auger. Por esta razão a energia média transferida (a electrões) no processo fotoeléctrico  $\bar{E}_r$  é tal que

$$\hbar\omega - E_s < \bar{E}_r < \hbar\omega. \quad (8.21)$$

Para materiais de Z alto a situação é mais complicada [9]. Para materiais equivalentes a tecido de interesse em radiologia a situação é mais simples, pois para estes materiais as energias de ligação da camada K são muito pequenas, sendo aproximadamente de 500 eV, pelo que o fotoelectrão adquire essencialmente toda a energia do fotão, isto é  $\bar{E}_r = \hbar\omega$  e os coeficientes de transferência e de atenuação podem ser considerados iguais. Como o processo fotoeléctrico é importante apenas a baixas energias, os electrões postos em movimento dão origem a “bremsstrahlung” que se pode desprezar, pelo que os coeficientes de absorção de energia e de transferência também são idênticos.

As tabelas publicadas são baseadas em resultados experimentais complementados com interpolações teóricas para outras energias e meios de absorção além dos medidos e cujos resultados são satisfatórios em diversas regiões de energia.

### 8.2.8 Produção de pares

A produção de pares é um processo em que um fotão desaparece originando um electrão e um positrão. Usualmente também se refere este processo como materialização.

A produção de pares só ocorre num campo de forças Coulombianas, usualmente perto de um núcleo atómico, mas pode acontecer com pequena probabilidade no campo de um electrão atómico. Este último processo é designado de produção de tripletos, pois o electrão “hospedeiro” que fornece o campo de Coulomb também adquire energia cinética significativa ao conservar o momento. São emitidos dois electrões e um positrão do local da interacção.

Um mínimo de  $2mc^2 = 1022$  MeV são obviamente necessários para a produção de pares ocorrer no campo nuclear. Como estamos mais interessados em energias abaixo de 1 MeV, não aprofundaremos mais este assunto.

### 8.2.9 Dispersão de Rayleigh.

A dispersão de Rayleigh também designada de dispersão ressonante por um electrão, é um processo atómico em que o fotão incidente é absorvido por um electrão pouco ligado. O electrão é levado a um estado de energia maior e um segundo fotão da mesma energia que o fotão incidente é emitido, enquanto o electrão regressa ao estado original, pelo que não se trata de uma excitação. Com efeito, o recuo do fotão disperso é tomado pelo átomo como um todo, com uma

pequena transferência de energia, pelo que a energia perdida pelo fóton é desprezável.

Este processo é elástico. O átomo não é excitado nem ionizado. Alguns autores [9] descrevem a dispersão de Rayleigh como um fenómeno cooperativo que envolve todos os electrões do átomo. Os fótons são dispersos pelos electrões ligados por um processo em que o átomo não é excitado nem ionizado. O processo ocorre principalmente a baixas energias e para materiais de Z alto, na mesma região onde os efeitos de ligação dos electrões influenciam a secção eficaz de Compton, como se verá adiante.

Como a dispersão do fóton é resultante da acção do átomo como um todo designa-se por vezes de dispersão coerente.

A dispersão de Rayleigh não contribui para o kerma ou dose absorvida pois não é fornecida energia a qualquer partícula carregada nem é produzida qualquer ionização ou excitação.

#### 8.2.10 Interação fotonuclear.

Numa interacção fotonuclear, um fóton energético (>MeV) entre e excita um núcleo que, por sua vez emite um próton ou um neutrão. Os prótons contribuem para o kerma mas a quantidade relativa permanece inferior a 5% daquela devida à produção de pares, pelo que, em geral, são desprezados em considerações de dosimetria. Os neutrões já têm importância prática devido a apresentarem problemas de protecção radiológica, o que acontece em alguns aceleradores de electrões clínicos onde as energias envolvidas podem ser superiores a 10 MeV.

Como estamos interessados em energias abaixo de 1 MeV não serão efectuadas mais considerações sobre a interacção fotonuclear.

#### 8.2.11 Coeficientes de interacção

Para raios X e  $\gamma$ , usa-se o coeficiente mássico de atenuação linear que é dado por

$$\frac{\mu}{\rho} = \frac{\tau}{\rho} + \frac{\sigma_C}{\rho} + \frac{\sigma_{coh}}{\rho} + \frac{\kappa}{\rho}. \quad (8.22)$$

cujas unidades são [ $\text{m}^2 \text{kg}^{-1}$ ] e as componentes se referem ao efeito fotoeléctrico, efeito de Compton, dispersão coerente e produção de pares, respectivamente.

O coeficiente mássico de transferência de energia é dado por

$$\frac{\mu_{tr}}{\rho} = f_{\tau} \frac{\tau}{\rho} + f_C \frac{\sigma_C}{\rho} + f_{\kappa} \frac{\kappa}{\rho}. \quad (8.23)$$

também em unidades de [ $\text{m}^2 \text{kg}^{-1}$ ] e onde as componentes se referem ao efeito fotoeléctrico, efeito de Compton e produção de pares, respectivamente. Os pesos

$f_\tau, f_C, e f_\kappa$  são factores de conversão que indicam, para a respectiva interacção, a fracção de energia dos fotões que eventualmente é convertida em energia cinética dos electrões e é dissipada no meio através de perdas em colisões, ionização e excitação. A dispersão coerente é excluída porque nesse processo não há transferência de energia.

O coeficiente mássico de absorção de energia, para raios X e  $\gamma$  é dado por

$$\frac{\mu_{en}}{\rho} = \frac{\mu_{tr}}{\rho} (1 - g), \quad (8.24)$$

em  $[\text{m}^2 \text{kg}^{-1}]$ , onde  $g$  é a fracção de energia das partículas carregadas secundárias (para fotões estas partículas carregadas são electrões) que é emitida como “bremsstrahlung”.

Para compostos e misturas temos,

$$\left( \frac{\mu}{\rho} \right)_{\text{mistura}} = \sum_i f_i \left( \frac{\mu}{\rho} \right)_i, \quad (8.25)$$

$$\left( \frac{\mu_{tr}}{\rho} \right)_{\text{mistura}} = \sum_i f_i \left( \frac{\mu_{tr}}{\rho} \right)_i, \quad (8.26)$$

onde  $f_i$  é a fracção do elemento  $i$  presente no composto ou mistura.

Temos ainda

$$\left( \frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{\text{mistura}} = \sum_i f_i \left( \frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_i, \quad (8.27)$$

Ou de forma exacta

$$\left( \frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{\text{mistura}} = \left( \frac{\mu_{tr}}{\rho} \right)_{\text{mistura}} (1 - g_{\text{mistura}}), \quad (8.28)$$

### 8.3 Interacção da radiação com a matéria. Os electrões.

#### 8.3.1 Introdução

Como vimos anteriormente, a interacção dos fotões com a matéria dá origem à libertação de partículas carregadas, no caso dos fotões são libertados electrões na matéria.

Os fotões transmitem energia aos electrões que, por sua vez, a transmitem ao material, designando-se este segundo passo como deposição de energia na matéria. De seguida abordaremos os processos através dos quais se realiza esta deposição.

A maior diferença entre as interacções dos fótons e dos electrões é que, em geral, os fótons sofrem um pequeno número de interacções (entre 2 ou 3 a 20 ou 30, dependendo da energia) envolvendo relativamente grandes perdas de energia, enquanto que os electrões sofrem uma grande quantidade de interacções (milhares) envolvendo cada uma relativamente pouca energia. Numa primeira aproximação podemos considerar que os electrões perdem energia continuamente ao longo do seu trajecto.

### 8.3.2 Perda de energia radiativa

De acordo com a teoria clássica do electromagnetismo, sabe-se que uma partícula electricamente carregada, por exemplo o electrão, ao ser submetida a uma aceleração (trajectórias curvilíneas em campos Coulombianos, por exemplo) emite radiação. Tradicionalmente designa-se a radiação produzida pelos electrões, sujeitos a aceleração, radiação de “bremsstrahlung”, ou radiação de travagem. Este tipo de radiação designa-se raios-X quando é produzida numa ampola ou tubo de raios-X.

A energia perdida por um electrão é aproximadamente proporcional à sua energia cinética. A fracção de perda de energia de um electrão por este processo é de apenas 1% da perda total devida às interacções com o meio, para electrões com energia da ordem de 1 MeV. Só para electrões com energia superior a 100 MeV é que o processo radiativo predomina. Num material de número atómico alto, por exemplo o chumbo, a situação é diferente e o processo radiativo excede outros processos de perda de energia mesmo a 10 MeV.

### 8.3.3 Perda de energia por colisão

As colisões com os electrões atómicos são o mecanismo mais importante de perda de energia dos electrões na matéria, resultando em excitação ou ionização do material atravessado.

A perda de energia,  $dE$ , ao longo do percurso  $dl$ ,  $(dE/dl)$ , é proporcional à densidade electrónica do material atravessado.

Aplicando a teoria da mecânica quântica obtém-se,

$$\left( \frac{dE}{dl} \right)_{col} \propto \frac{q^2 \rho (Z/A)}{v^2} \ln(1/I), \quad (8.29)$$

onde,  $q$  é a carga eléctrica,  $\rho$  é a densidade do material,  $Z/A$  é a razão entre o número atómico e a massa,  $v$  é a velocidade e  $I$  é o potencial médio de ionização.

### 8.3.4 Poder de paragem (“stopping power”).

O quociente  $(dE/dl)$  é conhecido como o poder de paragem linear (“linear stopping power”) de um material para uma partícula carregada de energia  $E$ .

A perda de energia dos electrões tem, como já vimos, duas componentes principais, uma devida a perdas por colisão e outra devida a perdas radiativas (não vamos aqui considerar perdas devido a reacções nucleares).

Podemos assim escrever

$$S = \left( \frac{dE}{dl} \right)_{col} + \left( \frac{dE}{dl} \right)_{rad}, \quad (8.30)$$

ou seja, o poder de paragem total é igual à soma do poder de paragem por colisão com o poder de paragem radiativo.

É comum utilizar expressões mássicas, dividindo o poder de paragem pela densidade,  $\rho$ , do material.

Como o poder de paragem é proporcional à densidade, então o poder de paragem mássico é independente da densidade.

Em questões de dosimetria é por vezes utilizado o poder de paragem mássico restrito (“restricted mass stopping power”),  $(S/\rho)_\Delta$ , onde perdas de energia maiores que  $\Delta$  são ignoradas.

### 8.3.5 Transferência Linear de Energia, $L_\Delta$ , (“LET”)

Em relação aos efeitos dos electrões na matéria e em particular nos efeitos biológicos das radiações, em geral, estamos mais interessados no modo como a energia é depositada no meio irradiado do que no modo como a partícula perde energia. Algumas das colisões dos electrões dão origem a novos electrões que têm energia suficiente para abandonar a trajectória do electrão inicial dando origem a pequenas trajectórias. Estes electrões são designados raios  $\delta$  e a sua energia não é absorvida na vizinhança imediata do electrão inicial.

A energia depositada localmente pode ser determinada ignorando todas as perdas de energia do electrão inicial que dão origem a raios  $\delta$  com energia acima de um determinado valor,  $\Delta$ . Portanto,  $L_\Delta$ , é o mesmo que o poder de paragem linear restrito a perdas de energia menores que  $\Delta$ , ou seja,

$$L_\Delta = \left( \frac{dE}{dl} \right)_\Delta. \quad (8.31)$$

Em geral  $\Delta$  é expresso em keV. Se  $\Delta = \infty$ , não existem restrições na perda de energia e escreve-se  $L_\infty = S_{col}$ , designado transferência linear de energia não restrita (“unrestricted linear energy transfer”).

### 8.3.6 Alcance e alcance “CSDA”

Podemos definir o alcance (“range”)  $R$  de uma determinada partícula carregada num determinado meio como o valor esperado do comprimento da trajectória  $p$  percorrida até ficar em repouso (não considerando movimento térmicos).

Podemos ainda definir o alcance projectado (“projected range”)  $\langle t \rangle$  da partícula carregada de um determinado tipo e energia inicial num determinado meio como o valor esperado da maior profundidade de penetração  $t_f$  da partícula segundo a direcção inicial. Na Fig. 8.4 apresentam-se em esquema os conceitos de  $p$  e  $t_f$ .

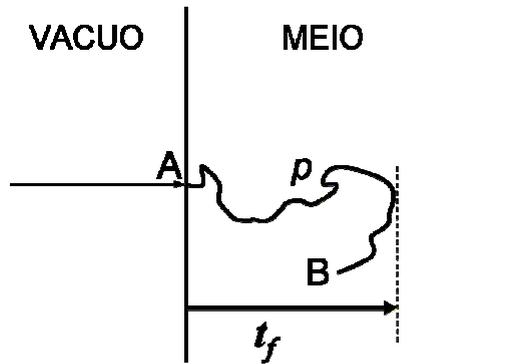


Fig. 8.4 - Esquema ilustrativo dos conceitos de comprimento da trajectória,  $p$ , e do alcance projectado,  $t_f$ . Note-se que  $t_f$  não é necessariamente a profundidade do ponto terminal B.

Outro conceito importante e acessível em muitas tabelas publicadas por vários autores é a aproximação do “CSDA range”, do inglês “Continuous Slowing Down Approximation”).

Para electrões o alcance em CSDA é calculado pela equação

$$R_{CSDA} = \int_0^{T_0} \left( \frac{dT}{dx} \right)^{-1} dT. \quad (8.32)$$

Para meios de baixo número atómico,  $Z$ , o valor de  $t_{m\acute{a}x}$  é comparável a  $R$  (ou RCSDA) o que tem implicações úteis na aplicação das tabelas de alcance dos electrões. Pode acontecer que estas grandezas sejam de pouca utilidade na descrição da penetração dos electrões devido ao elevado número de interacções sofridas.

### 8.3.7 Energia média despendida por par de iões formados, $W$

Em dosimetria das radiações os métodos que utilizam a ionização da matéria são muito utilizados, devido ao grande número de pares de iões que são formados num gás por uma única partícula carregada que o atravessa. É útil, como veremos adiante, introduzir uma grandeza designada energia média despendida num gás por par de iões formados.

Esta grandeza é representada pelo símbolo,  $W$ , e é obtida por

$$W = \frac{E}{N}. \quad (8.33)$$

onde  $E$  é a energia cinética inicial da partícula carregada e  $N$  é o número médio de pares de iões formados quando a energia da partícula carregada é completamente dissipada no gás. Como já vimos, os electrões podem dissipar alguma energia na produção de bremsstrahlung. Os iões produzidos pela radiação de bremsstrahlung devem ser incluídos em  $N$ . A unidade desta grandeza é energia, J ou keV.

Felizmente, para a dosimetria de electrões e fotões, o valor de  $W$  para electrões é constante para a maioria dos gases para valores baixos da energia. De grande importância em dosimetria é a energia média despendida num gás por unidade de carga eléctrica formada, cujo valor é

$$(W/e)_{ar} = 33,97 \text{ JC}^{-1}. \quad (8.34)$$

### 8.4 Grandezas de dosimetria das radiações.

As grandezas clássicas de dosimetria das radiações estão bem estabelecidas pela ICRU [10] e [11], no entanto têm sido realizados novos desenvolvimentos na área da microdosimetria e nanodosimetria. A dosimetria das radiações, por vezes referida como clássica, baseia-se no facto de que a absorção da energia da radiação num determinado meio irradiado com radiação ionizante indirecta, como por exemplo os fotões (gammas ou raios-X), pode ser descrita como um processo de dois passos. Num primeiro passo a energia das partículas neutras é transferida para os electrões como energia cinética, através de interacções com os átomos, resultando na ejeção desses electrões dos átomos. Num segundo passo, os electrões libertados transferem a sua energia para a matéria ao longo da sua trajectória.

Na dosimetria clássica a grandeza kerma,  $K$ , (“kinetic energy related to matter per unit mass”) é utilizada para descrever o primeiro passo. O segundo passo é descrito pela grandeza dose absorvida.

Kerma,  $K$ , é o quociente da energia transferida para as partículas carregadas por unidade de massa, num ponto de interesse, incluindo as perdas radiativas de energia. A unidade é  $\text{Jkg}^{-1}$ , a que se deu a designação especial de gray (Gy). A taxa

de kerma é a derivada do kerma em ordem ao tempo, pelo que a unidade é gray por segundo ( $\text{Gy s}^{-1}$ ).

Pode-se definir, no entanto, uma unidade mais fundamental que é a fluência. Fluência é definida como o quociente de  $dN$  por  $da$ , onde  $dN$  é o número de partículas incidentes numa secção recta de uma esfera de área  $da$ , portanto

$$\Phi = dN/da . \quad (8.35)$$

A unidade é ( $\text{m}^{-2}$ ). Esta definição pode-se generalizar, expressando-se como o comprimento das trajectórias das partículas num determinado volume [12]:

$$\Phi = dl/dV . \quad (8.36)$$

Onde  $dl$  é a soma dos comprimentos das trajectórias das partículas no volume  $dV$ .

Para desenvolver a dosimetria clássica desde a fluência até à dose absorvida, consideremos um feixe de fotões estreito (filiforme infinitesimal), com energia  $E_0$ , incidente num meio semi-infinito. Consideremos um ponto de interesse à profundidade  $L$ , no interior do meio.

O número de fotões primários à profundidade  $L$  são aqueles que não sofreram nenhuma interacção, o seu número é dado por

$$N_{E_0}(L) = N_{E_0}(0)e^{-\mu(E_0,Z)L} . \quad (8.37)$$

onde  $N_{E_0}(L)$  é o número de partículas à profundidade  $L$  e  $N_{E_0}(0)$  é o número de partículas incidentes. O coeficiente de atenuação linear,  $\mu(E_0,Z)$  é definido para uma determinada energia  $E_0$  e material de número atómico  $Z$ .

Utilizando a definição (Eq. 8.35), a equação para a fluência é, em unidades ( $\text{m}^{-2}$ ),

$$\Phi_{E_0}(L) = \Phi_{E_0}(0)e^{-\mu(E_0)L} . \quad (8.38)$$

A fluência de energia é dada por

$$\Psi = \Phi E , \quad (8.39)$$

em unidades ( $\text{Jm}^{-2}$ ). Portanto

$$\Psi_{E_0}(L) = \Psi_{E_0}(0)e^{-\mu(E_0)L} . \quad (8.40)$$

Estudos da deposição de energia da radiação na matéria [13] levaram à definição de duas componentes de kerma: kerma de colisão,  $K_c$ , e kerma radiativo,  $K_r$ .

$$K = K_c + K_r . \quad (8.41)$$

Como já foi referido, kerma descreve a energia transferida das partículas neutras (fotões) para as partículas carregadas (electrões).

Um electrão libertado na matéria depositará a sua energia cinética ao longo de uma trajectória sinuosa com um número de colisões muito superior ao dos fotões com a mesma energia. As interacções dos electrões podem classificar-se de dois tipos:

1. Interacções de colisão. Interacções Coulombianas com os electrões atómicos resultando em dissipação local da energia sob a forma de ionização ou excitação junto da trajectória do electrão.
2. Interacções radiativas. É emitida radiação de “bremsstrahlung” ou radiação de travagem sob a forma de fotões, os quais transportarão a sua energia para locais afastados da trajectória do electrão.

Como estamos interessados na energia depositada no ponto de interesse junto da trajectória da partícula carregada, a componente radiativa do kerma pode-se desprezar.

O valor do kerma e do kerma de colisão podem ser calculados utilizando coeficientes apropriados<sup>3</sup>:

$$K = \Psi \times \left( \frac{\mu_{tr}(E, Z)}{\rho} \right). \quad (8.42)$$

e

$$K_c = \Psi \times \left( \frac{\mu_{en}(E, Z)}{\rho} \right). \quad (8.43)$$

As designações dos coeficientes são, para  $K$ , coeficiente mássico de transferência de energia (“mass energy-transfer coefficient”) e, para  $K_c$ , coeficiente mássico de absorção de energia (“mass energy-absorption coefficient”), e  $\rho$  é a densidade do meio. Ambos os coeficientes são função da energia dos fotões e do número atómico do material.

O kerma de colisão é definido como o quociente da energia transferida para as partículas carregadas por unidade de massa no ponto de interesse, excluindo as perdas radiativas.

De realçar que a diferença entre o kerma e o kerma de colisão é o bremsstrahlung. De facto, a relação entre o coeficiente mássico de transferência de energia e o coeficiente mássico de absorção de energia é a seguinte:

$$\frac{\mu_{en}}{\rho} = \frac{\mu_{tr}}{\rho} (1 - g). \quad (8.44)$$

---

<sup>3</sup> Tabelas com estes coeficientes podem ser encontradas no site: <http://physics.nist.gov>

onde  $g$  representa a fracção média da energia dos fotões secundários que é perdida em interacções radiativas, isto é, produção de “bremsstrahlung” e aniquilação de positrões.

Para a dose absorvida não é possível escrever uma expressão matemática como uma relação directa com a fluência de energia dos fotões, idêntica às Eqs. 8.42 e 8.43. Como a dose absorvida é a energia depositada pelos electrões libertados na matéria, esta energia não está directamente relacionada com a fluência da radiação incidente, os fotões.

É muitas vezes utilizada a designada aproximação de kerma o que significa que se admite que os electrões estão em equilíbrio ou que a energia dos fotões transferida para os electrões é depositada no ponto de origem dos electrões, ou por outras palavras, os electrões não transportam qualquer energia sendo esta absorvida no ponto de origem dos electrões. Pode-se mostrar que, na aproximação de kerma, o kerma de colisão toma o mesmo valor da dose absorvida [13]. De facto, a dose absorvida é o quociente da energia depositada (“energy imparted”) na matéria por unidade de massa. As unidades de dose absorvida são as mesmas do kerma, (Gy). É de sublinhar que a dose absorvida representa a energia por unidade de massa que fica na matéria no ponto de interesse a partir da qual serão produzidos quaisquer efeitos que se podem atribuir à radiação. Por vezes assume-se que os efeitos biológicos são proporcionais à dose absorvida mas, sabe-se que nem sempre esta hipótese é aplicável. Em conclusão, a dose absorvida é vista como a grandeza dosimétrica mais importante na física radiológica. Mais à frente aprofundaremos o conceito de dose absorvida.

Regressando ao feixe de fotões, se a aproximação de kerma é válida então o valor do kerma de colisão é igual ao valor da dose absorvida

$$D = Kc, \tag{8.45}$$

*epc*

em que *epc* significa equilíbrio médio de partículas carregadas.

A partir da Eq. 8.40 e considerando as Eqs. 8.43 e 8.45 pode-se escrever

$$D_{E_0}(L) = D_{E_0}(0)e^{-\mu(E_0)L}, \tag{8.46}$$

O termo  $D_{E_0}(L)$  representa a dose média num ponto à profundidade  $L$  para um feixe de fotões estreito de energia  $E_0$ . Na realidade, a Eq. 8.46 refere-se apenas à atenuação de fotões incidentes que ainda não sofreram qualquer interacção no material, geralmente utiliza-se a designação de radiação primária. A Eq. 8.46 não considera os fotões que já sofreram interacções e que constituem a componente de dispersão, geralmente designada radiação secundária, a qual tem um papel muito importante dos pontos de vista da dosimetria e da qualidade da imagem.

Em resumo, à medida que os fotões do feixe primário (fotões sem colisões) avançam em profundidade alguns vão sofrendo interacções passando então a ser designados de secundários. Do mesmo modo os electrões eventualmente

libertados dos átomos consideram-se também como radiação secundária. A expressão quantitativa da passagem de fotões primários para secundários é realizada pela exponencial cujo comportamento é determinado pelo coeficiente de atenuação linear.

Com fins de dosimetria e mais especificamente para medidas de campos de radiação é frequentemente conveniente utilizar a taxa de kerma no ar designando-se taxa de kerma no ar, em unidades (Gys<sup>-1</sup>).

Na década de vinte do século passado, os primeiros estudos das radiações levaram à introdução de uma unidade entretanto designada roentgen (R) cujo significado era “unidade de carga eléctrica produzida em 1 cm<sup>3</sup> de ar”. Naquela época, para a definição da unidade especial roentgen não havia ainda nenhuma designação específica para uma grandeza física correspondente. Após alguns anos a grandeza física passou a ser designada “exposição” que actualmente é definida como a carga eléctrica total de iões de um sinal, produzidos por unidade de massa. É importante referir que a exposição, assim definida, não é uma grandeza de dose mas é um parâmetro útil para caracterizar campos de radiação apenas de raios-X e raios-γ. A definição do conceito de exposição para o ar limita a sua aplicação. Não se aplica por exemplo para campos de neutrões

A grandeza exposição é a ionização equivalente ao kerma de colisão, no ar, para a radiação gama e X. A exposição,  $X$ , pode ser calculada a partir da fluência, através da expressão:

$$X = \Psi \times \left( \frac{\mu_{en}(E, Z)}{\rho} \right) \left( \frac{\bar{w}}{e} \right)_{air}^{-1}, \quad (8.47)$$

onde  $\bar{w}$  é a energia média dispendida, num gás, por cada par de iões formados e  $e$  é a carga do electrão, portanto  $(\bar{w}/e)_{air}$  é a energia média dispendida, num gás, por unidade de carga eléctrica formada.

A partir das Eqs. 8.43 e 8.47 podemos determinar a relação entre o kerma de colisão e a exposição:

$$(K_c)_{air} = X \times \left( \frac{\bar{w}}{e} \right)_{air}, \quad (8.48)$$

O significado da Eq. 8.48 é que a energia depositada na matéria é obtida multiplicando a carga produzida pela radiação pela energia dispendida por unidade de carga eléctrica formada. O termo  $(\bar{w}/e)_{air}$  pode ser tomado como constante, isto é, independente da energia dos fotões a partir de alguns keV. Para o ar é usual utilizar o valor

$$(\bar{w}/e)_{air} = 33,97 \text{ JC}^{-1}, \quad (8.49)$$

pelo que

$$(K_c)_{air} = X \times 33,97. \quad (8.50)$$

O kerma pode ser medido com boa precisão por um tipo de detectores constituídos por câmaras de ar, especialmente designados câmaras de ionização encheidos com ar atmosférico. Contudo, em aplicações práticas, por exemplo em protecção radiológica, radiobiologia ou terapia com radiações, a dose absorvida em materiais não gasosos, por exemplo tecidos orgânicos ou água, deve ser conhecida embora não seja facilmente medida directamente. Portanto é necessário um método de conversão do kerma no ar em dose absorvida num outro material. Isso pode ser possível utilizando a aproximação de kerma de colisão em que, como já vimos, assume-se que a dose absorvida tem o mesmo valor que o kerma de colisão. Cumprindo-se as condições para a aproximação de kerma de colisão então o kerma de colisão num meio A é igual à dose absorvida nesse mesmo meio. Para uma fluência de energia de fotões constante, a dose absorvida num meio B relaciona-se com a dose absorvida num meio A através da expressão

$$D_B = D_A \frac{(\mu_{en}/\rho)_B}{(\mu_{en}/\rho)_A}. \quad (8.51)$$

A Eq. 8.51 reflecte a especial importância do coeficiente mássico de absorção de energia  $\mu_{en}/\rho$  em aplicações de dosimetria de fotões” [14].

Uma definição alternativa do conceito de dose absorvida é dada pela expressão seguinte [15]:

$$D = \lim_{m \rightarrow 0} \frac{\mathcal{E}}{m}. \quad (8.52)$$

A dose absorvida é um conceito bem definido, contudo existem algumas restrições à sua utilização. Como se pode ver pela Eq. 8.52, a dose absorvida é uma medida da energia depositada,  $\mathcal{E}$ , num meio, dividindo pela massa,  $m$ , desse meio,  $\mathcal{E}/m$  [8]. Consideremos a Fig. 8.5. Quando  $m$  é suficientemente grande para causar uma atenuação significativa da radiação primária (por exemplo fotões), acontece que a fluência das partículas carregadas no elemento de massa em consideração não é uniforme. Como consequência deste facto a razão  $\mathcal{E}/m$  aumenta quando o volume da massa  $m$  diminui. Quando  $m$  é diminuído ainda mais, atinge-se uma região em que a fluência de partículas carregadas é suficientemente uniforme de tal modo que a razão  $\mathcal{E}/m$  permanece constante. É nesta região que a razão  $\mathcal{E}/m$  representa a dose absorvida. Assim, o valor médio,  $\bar{\mathcal{E}}$ , da energia depositada num determinado elemento de massa de dimensão apropriada deve ser utilizado para determinar a dose absorvida. Se  $m$  é diminuído ainda mais em relação à região onde  $\mathcal{E}/m$  é constante, então esta razão terá um comportamento divergente... Em conclusão, a determinação da dose absorvida requer que o elemento de massa  $m$  seja de dimensão suficiente para que a energia seja depositada por muitas partículas e muitas interações... Note-se que as grandezas macroscópicas definidas por definição diferencial implicam um processo limite como foi acabamos de descrever” [8].

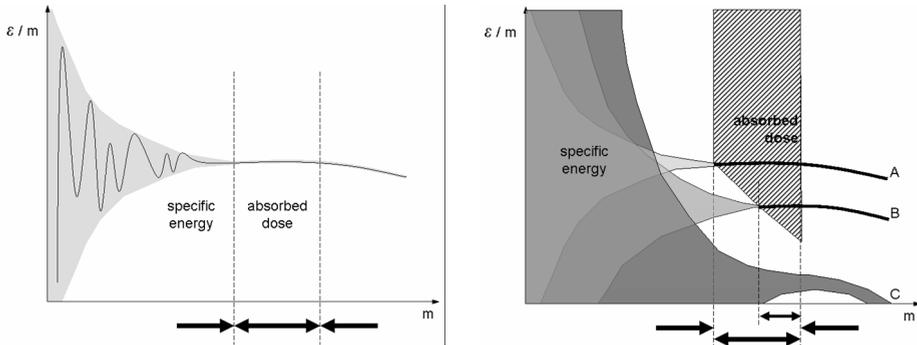


Fig. 8.5 - Esq.<sup>da</sup>: Densidade de energia em função da massa para a qual a densidade é determinada. A curva apresentada é uma das muitas curvas possíveis se escolhermos um elemento de massa aleatório no meio exposto à radiação. Dir.<sup>ra</sup>: Conjectura acerca do efeito de diminuição da dose. A zona desenhada com um padrão oblíquo é onde a dose absorvida tem significado físico.

A questão que se coloca é a seguinte: qual é a dimensão apropriada para o elemento de massa que se pode utilizar para calcular a dose absorvida? Mesmo sem uma resposta quantitativa podemos conjecturar que existe uma zona limitada no espaço  $\{m, \epsilon/m\}$ , onde tem significado falar em dose absorvida (Fig. 8.5, lado direito, zona com o padrão oblíquo). Outro problema é o seguinte: o que acontece quando a dose diminui? Podemos concluir que não é possível definir dose absorvida abaixo de um determinado valor, porque entramos numa zona estocástica, como se mostra na Fig. 8.5, no lado direito da figura, por exemplo, com a zona sombreada designada C. Um modo alternativo de enunciar este problema é o seguinte: qual é o valor da dose suficientemente alto para que se cumpram as condições de continuidade requeridas pelo conceito de dose absorvida?

Estes problemas são relevantes para a discussão da hipótese linear sem limiar (LSL), que em inglês tomou a designação “linear no-threshold (LNT) hypothesis”. A nossa conclusão é que a relação dose-efeito para baixas doses não tem significado devido à falha do conceito de dose [16]. A grandeza estocástica que foi definida para a região estocástica designa-se energia (depositada) específica,  $z$ , a qual é a razão entre  $\epsilon$  e  $m$ , portanto

$$z = \frac{\epsilon}{m}. \quad (8.53)$$

A unidade é, tal como para a dose absorvida ( $\text{Gy} \equiv \text{Jkg}^{-1}$ ) já referida anteriormente e designada gray [11]. Esta grandeza tem interesse fundamental em microdosimetria.

Já referimos anteriormente a radiação dispersa. Num campo de radiação pode-se definir a radiação primária, a qual é a componente que ainda não sofreu nenhuma interação, e a radiação secundária, que se refere às partículas resultantes de colisões ou interações. Portanto, a dose absorvida num determinado ponto, é a soma das componentes primária,  $D^{(p)}$ , e secundária,  $D^{(s)}$ :

$$D^{(t)} = D^{(p)} + D^{(s)}. \quad (8.54)$$

Para descrever a radiação secundária é muito utilizado o conceito de “buildup” que por vezes se traduz para português como acréscimo, porque a radiação secundária representa exactamente um acréscimo à radiação primária, num determinado ponto de interesse.

O factor de buildup pode ser definido para a fluência, exposição, dose absorvida, etc.

Para a dose absorvida a definição do factor de buildup é:

$$B(\mu L) = \frac{D^{(t)}}{D^{(p)}} = \frac{D^{(p)} + D^{(s)}}{D^{(p)}} = 1 + \frac{D^{(s)}}{D^{(p)}}, \quad (8.55)$$

onde  $\mu$  é o coeficiente de atenuação linear e  $L$  é a profundidade no meio.

A Eq. 8.46 que corresponde na Eq. 8.55 ao termo  $D^{(p)}$  refere-se apenas aos fótons primários. Para incluir o factor de buildup definido na Eq. 8.55 podemos escrever

$$D^{(t)}(L) = D_{E_0}^{(p)}(0)B(\mu L)e^{-\mu(E_0)L}. \quad (8.56)$$

Note-se que se  $L = 0$ , então esta equação fica

$$D^{(t)}(0) = D_{E_0}^{(p)}(0)B(0). \quad (8.57)$$

Significa que  $B(0)$  é o factor de retro dispersão (“Backscatter Factor”)  $BSF = B(0)$ , muito utilizado em dosimetria clínica.

## 8.5 Grandezas de protecção radiológica.

De seguida apresentamos as grandezas de protecção radiológica.

O equivalente de dose é definido por:

$$H = QD. \quad (8.58)$$

Esta grandeza é o produto da dose absorvida,  $D$ , com o factor de qualidade,  $Q$ .

A dose equivalente é dada por

$$H_T = \sum_R w_R D_{T,R} . \quad (8.59)$$

e  $D_{T,R}$  é a dose absorvida média num tecido ou órgão,  $T$ , para o tipo de radiação,  $R$ , e  $w_R$  é o factor de ponderação da radiação.

A dose efectiva é

$$E = \sum_T w_T H_T . \quad (8.60)$$

Com  $w_T$  como o factor de ponderação do tecido. Os valores dos factores de ponderação podem ser encontrados no relatório ICRP-60 revistos recentemente no ICRP-103.

Existem outras grandezas designadas operacionais utilizadas na monitorização individual [10][11][17].

## 8.6 Factor de qualidade, factores de ponderação e RBE

Os electrões ejectados nas interacções podem adquirir energia para se deslocarem distâncias no interior dos tecidos que podem atingir alguns milímetros deixando um rasto de iões. Por definição, a ionização específica é o número de pares de iões formados por unidade de distância percorrida pela partícula.

Em radiobiologia e protecção radiológica, quando a radiação atravessa um tecido atenuador, uma grandeza importante é a taxa linear de perda de energia das partículas (ou a densidade de energia absorvida pelo meio) devido a processos de ionização ou excitação.

A transferência linear de energia (LET, “Linear Energy Transfer”) é uma medida da densidade espacial da absorção de energia. É a energia média perdida pela partícula de radiação, devido a colisões com electrões por unidade de distância percorrida no material.

Em dosimetria das radiações o LET (utilizamos a designação inglesa) é utilizado como a grandeza física relacionada com os efeitos biológicos da radiação. Contudo, isso não é absolutamente verdade porque há evidências de que outros factores são também importantes, como por exemplo, a variação do pH do meio, a taxa de dose, etc.

Por vezes, em radiobiologia, a radiação é muitas vezes caracterizada como baixo LET, por exemplo fotões e electrões, e alto LET, por exemplo partículas alfa. Como reconhecimento da importância do LET (também se utiliza apenas o símbolo  $L$  foi introduzido o factor de qualidade que é uma função do LET da radiação.

$$Q = Q(L) . \quad (8.61)$$

$$Q(L) = \begin{cases} 1 & (L \leq 10) \\ 0,32L - 2,2 & 10 < L < 100. \\ 300/\sqrt{L} & L \geq 100 \end{cases} \quad (8.62)$$

As unidades de  $L$  são ( $\text{keV } \mu\text{m}^{-1}$ ) e o factor de qualidade é adimensional.

De modo a simplificar as grandezas de protecção a ICRP introduziu factores de peso para a radiação e os tecidos (ICRP 60, 1990, ICRP 103). A determinação dos valores dos factores de peso foi guiada pelo conceito de efectividade biológica relativa, RBE (“Relative Biological Effectiveness”). Tal como para o LET utilizaremos as iniciais em inglês RBE.

Em 1931, foi pela primeira vez utilizada a determinação do RBE para raios-X e raios- $\gamma$ . Em radiobiologia, o RBE é dado pela razão da dose absorvida de dois tipos diferentes de radiação que produzem o mesmo efeito. O RBE foi introduzido em protecção radiológica como um factor de ponderação mas existem complicações nesta aplicação relacionadas com a dependência da dose, taxa de dose, fraccionamento e as células ou tecidos nos quais se pretende avaliar os efeitos. Como consequência, em 1959, a ICRU recomendou que o termo RBE fosse utilizado apenas em radiobiologia e foi proposto o factor de qualidade [18].

## 8.7 Degradação da energia na matéria

As interacções físicas da radiação com a matéria ocorrem nos primeiros  $10^{-15}$  s. Entre  $10^{-11}$  s e  $10^{-6}$  s são produzidos e difundidos radicais livres, moléculas e iões que alteram as reacções químicas regulares no interior das células expostas à radiação. Mesmo após alguns anos podem aparecer efeitos biológicos [1].

O objectivo da dosimetria das radiações é quantificar a energia depositada (“energy imparted”) pela radiação nos tecidos biológicos através da principal grandeza da protecção radiológica: a dose absorvida. Dependendo do seu valor os efeitos biológicos classificam-se como estocásticos ou determinísticos. A ICRP propôs recentemente, nas novas recomendações, que os efeitos determinísticos sejam designados reacções dos tecidos [19].

Os efeitos biológicos são muitas vezes relacionados com a dose absorvida nos tecidos ou células em risco, contudo existem outros factores também importantes tais como o tipo de radiação, o espectro de energia, a distribuição espaço-temporal da energia depositada, o número total de células expostas ou a sua rádio-sensibilidade. Na tentativa de fazer previsões dos efeitos biológicos, tais como a carcinogénese ou morte das células, assume-se frequentemente que o risco é proporcional à dose absorvida, contudo, desde há muito que se reconhece que algumas experiências de radiobiologia revelam relações mais complexas [20].

A dosimetria das radiações e a protecção radiológica estão directamente relacionadas com a hierarquia da vida: desde as moléculas, passando pelas células até ao organismo e continuando para a população, comunidade, ecossistema e

biosfera. No que diz respeito ao nível dos ecossistemas devem ser realizados estudos de radioactividade no ambiente, enquanto para escalas menores, por exemplo a dose absorvida ao nível dos órgãos diz respeito, por exemplo, a aplicações médicas tais como radiodiagnóstico ou radioterapia. A radiobiologia lida com os efeitos nos tecidos, células ou estruturas sub-celulares e no alvo principal das radiações, o ADN. A biologia molecular é também muito importante porque permite procurar mecanismos biofísicos nos efeitos das radiações. Do ponto de vista da dosimetria das radiações podemos falar em microdosimetria ou nanodosimetria. A célula é a unidade fundamental da vida e pode também ser vista como uma unidade fundamental da dosimetria das radiações se estivermos interessados na dosimetria celular.

Considerando as várias ordens de grandeza desde as moléculas até ao organismo, surgem várias questões acerca da definição de dose, considerando dose como um valor médio da energia depositada num elemento de massa de dimensão apropriada. De facto, se aumentarmos mentalmente a dimensão de uma célula até às dimensões da lua, então uma porção do ADN é equivalente a uma pessoa a caminhar na lua. Qual é a relação entre a dose num tecido, a dose numa célula do tecido e a dose no ADN? A resposta a esta questão não é trivial.

As células, os tecidos, órgãos ou seres vivos são sistemas complexos. Olhemos para a vida como um processo que organiza a matéria e a energia num sistema ordenado. Deste ponto de vista, podemos ver a vida como um conjunto complexo de processos que diminuem a entropia do sistema. A interacção da radiação com a matéria fornece energia através de processos que o sistema biológico não consegue dominar originando os efeitos letais da radiação. Os efeitos causados pela exposição à radiação são alterações na estrutura e comportamento destes sistemas biológicos complexos. A exposição de matéria orgânica ou inorgânica à radiação origina mudanças no alvo, devido a uma enorme complexidade estatística que surge de um ponto de vista da física das radiações. Qualquer feixe de radiação também pode ser visto como um sistema complexo resultante das interacções na matéria, o que origina complexidade estatística ao nível da deposição de energia. Lidamos com duas entidades complexas: a entidade biológica, o alvo (que, naturalmente, também pode ser inorgânico) e a entidade física, o feixe de radiação. Desde Shannon [21] que a entropia é vista como uma grandeza física apropriada para descrever sistemas complexos. Shannon definiu a entropia de uma distribuição de probabilidades, resultante da sua teoria da informação. Estas conclusões podem ser directamente aplicadas em física das radiações, dosimetria e protecção [16][22].

Consideremos uma distribuição de probabilidades gaussianas, com média nula e desvio padrão  $\sigma$ :

$$p(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{x^2}{2\sigma^2}\right). \quad (8.63)$$

Na Fig. 8.6 apresentam-se 4 distribuições com diferentes valores do desvio padrão.

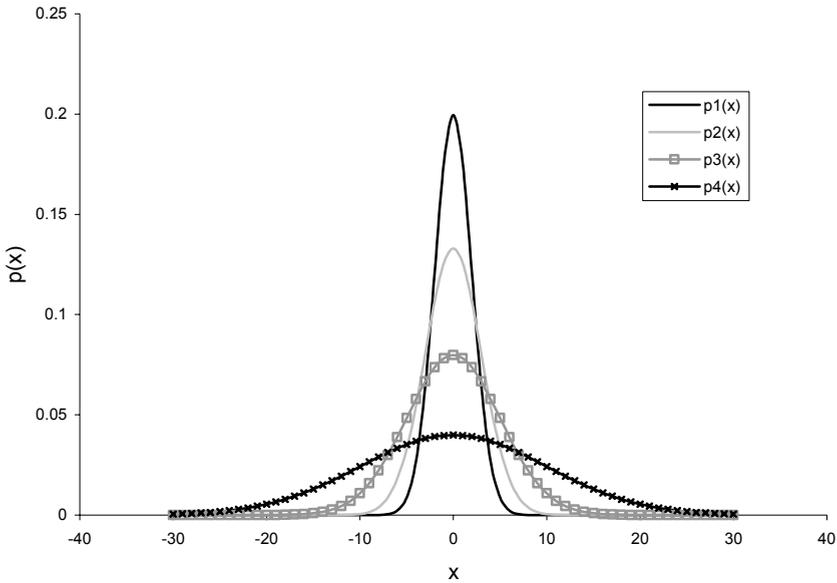


Fig. 8.6 - Representação gráfica de 4 Gaussianas,  $p_1(x)$ ,  $p_2(x)$ ,  $p_3(x)$  e  $p_4(x)$ , com desvio padrão,  $\sigma_1=2$ ,  $\sigma_2=3$ ,  $\sigma_3=5$  e  $\sigma_4=10$ , respectivamente ( $\mu=0$ ).

Definindo a entropia de uma distribuição de probabilidades,  $p(x)$ , como

$$S = - \int_{-\infty}^{+\infty} p(x) \ln p(x) dx . \quad (8.64)$$

E utilizando a Eq. 8.63, segue-se que,

$$S(x) = \ln(k\sigma) \text{ com } k = \sqrt{2\pi e} , \quad (8.65)$$

o que significa que a entropia de uma gaussiana é uma função do desvio padrão. Na Fig. 8.6, os valores da entropia para  $p_1$ ,  $p_2$ ,  $p_3$  e  $p_4$  são  $S_1(\sigma)=2,11$ ,  $S_2(\sigma)=2,52$ ,  $S_3(\sigma)=3,03$  e  $S_4(\sigma)=3,72$ , respectivamente. Na Fig. 8.7 representa-se a entropia,  $S(\sigma, \mu = 0)$ , como função de  $\sigma$ , para uma distribuição de probabilidades Gaussiana, with  $\mu = 0$ .

No caso de probabilidades discretas, temos

$$S = - \sum_i^n p_i \ln p_i \text{ para } p_1, \dots, p_i, \dots, p_n , \quad (8.66)$$

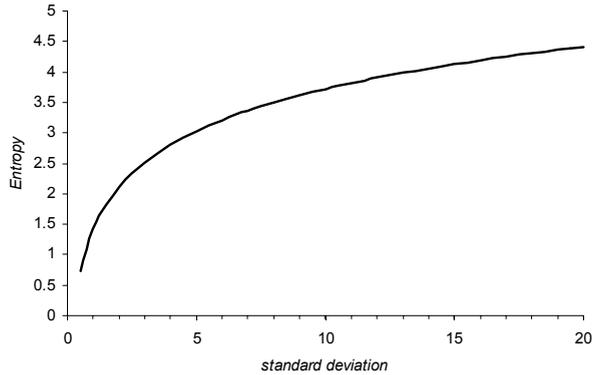


Fig. 8.7 - Entropia em função do desvio padrão para uma gaussiana com média nula.

O conceito de entropia permite obter novas perspectivas na física das radiações e procurar ligações entre a física e a biologia.

Suponhamos que um feixe estreito (filiforme) mono energético incide um meio de água semi-infinito. Se todos os fótons têm o mesmo valor de energia, então a probabilidade de encontrar um fóton com esta energia, no feixe, é obviamente um. Assim a aplicação da Eq. 8.66 com  $p_i = 1, \forall i$ , resulta num valor de entropia  $S = \ln 1 = 0$ . Este valor é esperado para um conjunto de fótons altamente ordenado, que não apresenta distribuição de energia dos fótons primários.

Utilizando o método de simulação de Monte Carlo determinou-se o conjunto de pontos de deposição de energia devido às interações da radiação com a matéria na aproximação de kerma, o que significa que apenas se consideram apenas as interações dos fótons; admitindo-se que toda a energia transferida aos electrões é depositada localmente no seu ponto de origem. Simulou-se um feixe com 100 000 fótons de energia 50 keV, permitindo-se três interações: dispersão coerente, dispersão incoerente e absorção fotoeléctrica. Para esta energia a produção de pares é desprezável.

Os pontos da primeira interacção de cada um dos fótons do feixe mostram-se na Fig. 8.8.

Em cada um dos pontos representados na Fig. 8.8 podem ocorrer uma das três interações: efeito fotoeléctrico, efeito de Compton ou dispersão de Rayleigh. Para energias suficientemente altas também pode ocorrer produção de pares. A dispersão de Rayleigh, também designada dispersão coerente, é elástica e não há deposição de energia. Para o efeito fotoeléctrico, toda a energia do fóton é depositada no ponto de interacção. Para o efeito de Compton, também designado dispersão incoerente, o fóton deposita uma pequena fracção da sua energia no ponto de interacção. Estas interações conduzem ao espectro de energia

representado na Fig. 8.9. Este tipo de espectro mostra a degradação da energia dos fótons primários.

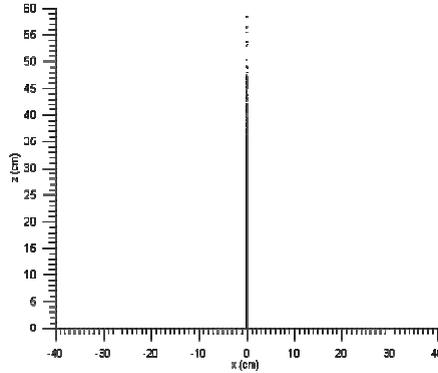


Fig. 8.8 - Pontos da primeira interação em água para fótons de 50 keV.

No espectro de energia da Fig. 8.9 podemos identificar dois grupos: a linha única em 50 keV, devido ao efeito fotoelétrico (absorção total da energia dos fótons) e um grupo de linhas devido à interação de Compton (absorção de pequenas quantidades de energia). A interação de Compton resulta principalmente em pequenos depósitos de energia e é uma das principais causas da degradação da imagem radiológica.

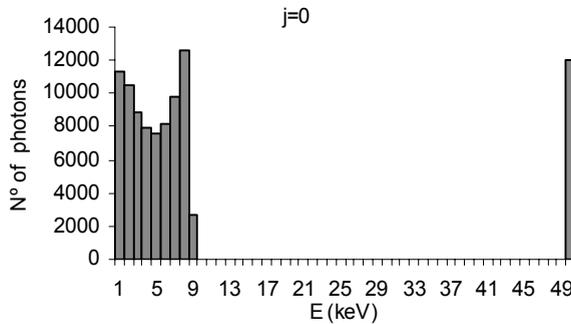


Fig. 8.9 - Espectro de energia depositada em água devido às primeiras interações dos fótons do feixe com energia 50 keV. Entropia do espectro,  $S(j = 0) = 2,25$ .

A aplicação da Eq. 8.66 resulta num valor de entropia  $S(j = 0) = 2,25$ .

Do ponto de vista da formação da imagem, a componente primária de energia 50 keV, resultante do efeito fotoeléctrico, é o processo desejável para obtenção do sinal de formação da imagem. O grupo de baixa energia, devido às interacções de Compton, corresponde ao ruído da imagem, o qual deve ser reduzido o máximo possível pelo sistema de imagiologia.

Os dados da Fig. 8.9 podem ser normalizados obtendo-se uma distribuição de probabilidades da energia depositada na primeira interacção dos fótons. Pode-se designar de interacções primárias do feixe no material alvo. Para a distribuição normalizada da energia depositada podemos calcular a entropia como um parâmetro estatístico com o objectivo de descrever a dispersão de valores da energia. Obviamente, uma distribuição gaussiana não se ajusta aos dados da Fig. 8.9. Como descrever estatisticamente uma distribuição como esta? Os parâmetros gaussianos estimados pela média e o desvio padrão não são suficientes. A entropia aparece como um parâmetro adequado para uma descrição estatística da complexidade da energia depositada na matéria.

Apesar da utilização generalizada da dose absorvida, foram introduzidas novas abordagens. Uma destas abordagens que resulta de estudos das trajectórias dos fótons é a probabilidade,  $P(E, j)$ , de que ocorram  $j$  interacções secundárias durante a degradação da energia  $E$  de um fóton [23]. A probabilidade,  $P(E, j)$ , pode ser estimada através da frequência relativa do número de interacções secundárias. A probabilidade  $P(E, j)$  introduz o passo  $j$  da degradação da energia do fóton primário. Na Fig. 8.10 representam-se os resultados de Monte Carlo para a estimativa desta probabilidade para um feixe de fótons de 50 keV em água. Note-se que a probabilidade de um fóton sofrer mais que 16 a 18 interacções é praticamente nula.

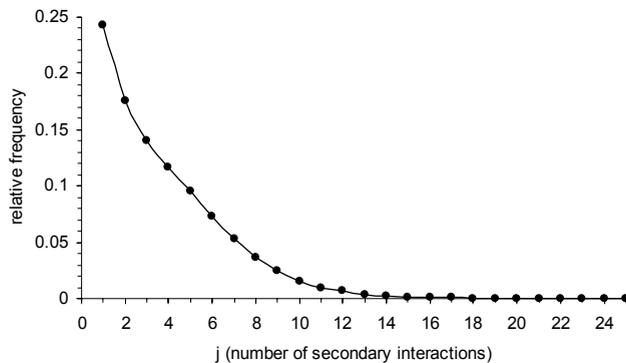


Fig. 8.10 - Frequência relativa do número de interacções secundárias, a qual é uma estimativa da probabilidade  $P(E, j)$ , obtida por simulação de Monte Carlo de um feixe estreito filiforme de 100 000 fótons de energia 50 keV, em água.

O padrão dos pontos de energia depositada para as segundas interações (Fig. 8.11) é bastante diferente do padrão das primeiras interações (Fig. 8.8).

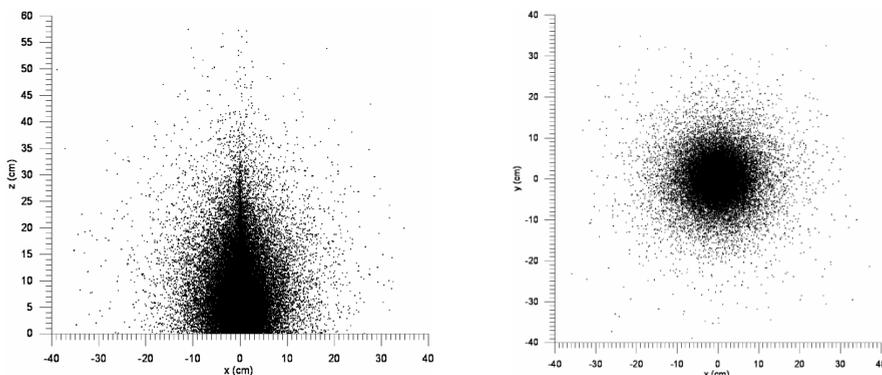


Fig. 8.11 - Padrão dos pontos de deposição de energia das segundas interações dos fótons em água para um feixe estreito filiforme de energia 50 keV.

O espectro de energia para os pontos da Fig. 8.11 está representado na Fig. 8.12.

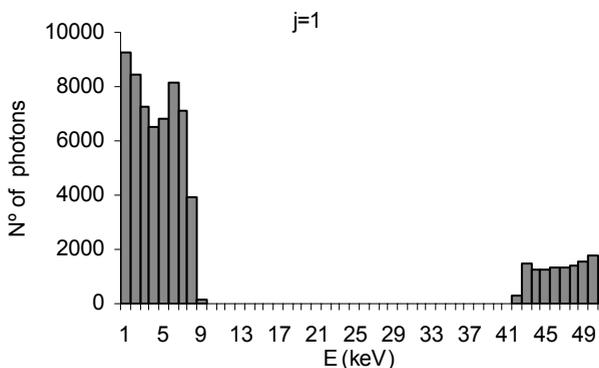


Fig. 8.12 - Espectro da energia depositada em água devido às segundas interações dos fótons com energia 50 keV. O número de fótons está relacionado com o número total de fótons simulados: 100000. O valor da entropia é  $S(j = 1) = 2,53$ .

Para o passo  $j = 0$  (Fig. 8.8) existe uma componente significativa na distribuição em energia para 50 keV, o que significa que alguns dos fótons

incidentes perdem toda a sua energia logo na primeira interacção, através do efeito fotoeléctrico. Para outros valores de  $j$ , tais como na Fig. 8.11, cuja distribuição em energia está representada na Fig. 8.12, também existe uma pequena componente em 50 keV devido à absorção fotoeléctrica dos fotões que previamente sofreram apenas dispersão coerente, a qual não modifica a energia dos fotões em interacção. Obviamente para  $j = 0$  (interacções primárias) todas as interacções acontecem para  $x = y = 0$  enquanto para  $j \neq 0$  aparece maior complexidade no padrão de deposição de energia. Após a primeira interacção aparece um terceiro grupo no espectro de energia logo à esquerda do pico fotoeléctrico. Pode-se mostrar que a origem deste grupo é a retro dispersão em camadas mais profundas do meio irradiado [24]. Aplicando a Eq. 8.66 aos dados da Fig. 8.12 obtém-se o valor  $S(j = 1) = 2,53$ , maior que o valor para  $S(j = 0)$ .

Surpreendentemente, após nove interacções, ainda é visível a linha do feixe primário em 50 keV (Fig. 8.13), o que significa que alguns fotões sofreram 8 dispersões elásticas antes de serem absorvidos por efeito fotoeléctrico.

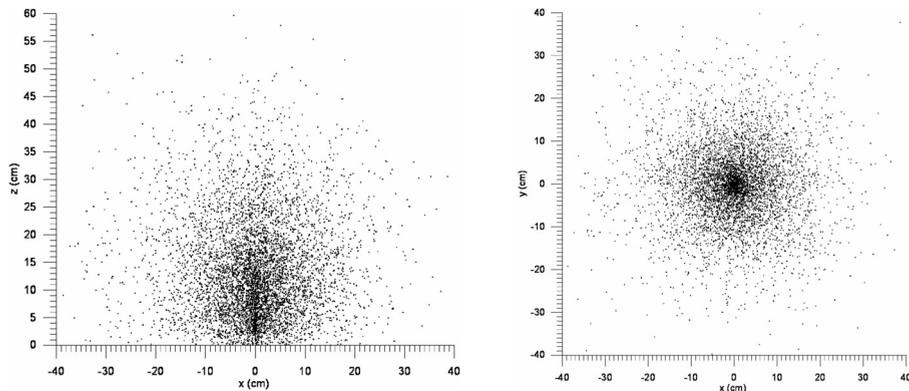


Fig. 8.13 - Padrão dos pontos de deposição de energia para a nona interacção (a interacção primária e oito secundárias,  $j=8$ ) em água para um feixe de fotões com energia primária de 50 keV.

O espectro de energia correspondente à Fig. 8.13 está representado na Fig. 8.14.

Obviamente, nos cálculos de dose, todos os passos da trajectória dos fotões têm de ser considerados simultaneamente, o que significa que deve ser considerado todo o conjunto de pontos obtido para todos os valores de  $j$ . A partir da Fig. 8.10 pode-se concluir que a probabilidade de ter fotões com mais de 18 interacções secundárias,  $j = 18$ , é quase nulo. Da Eq. 8.66 resulta  $S(j = 8) = 2,88$ .

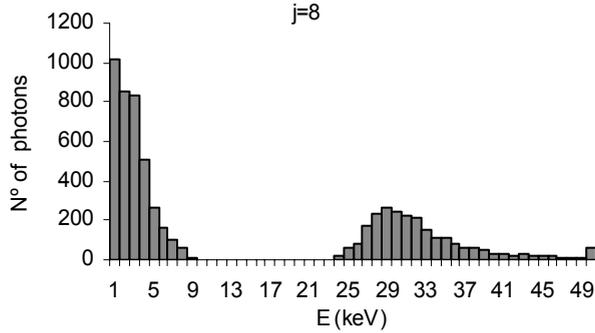


Fig. 8.14 - Espectro de energia depositada em água devido à nona interação dos fótons de um feixe com energia 50 keV. Nota: O número de fótons no espectro está relacionado com o número total de fótons simulados, que foi de 100000. O valor da entropia é  $S(j = 8) = 2,88$ .

O resultado dos cálculos da entropia de cada um dos espectros dos vários passos da trajectória do fóton representa-se na Fig. 8.15.

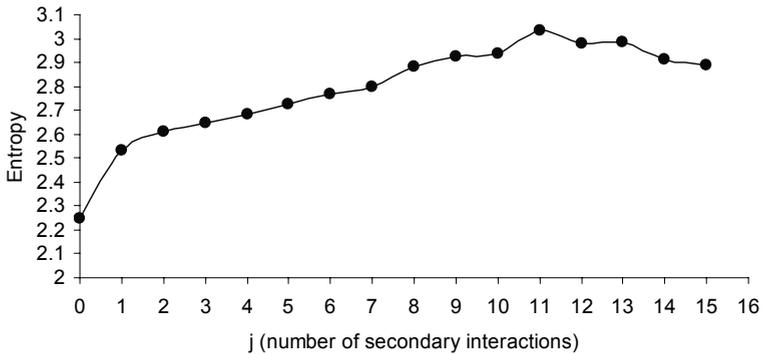


Fig. 8.15 - A entropia da energia depositada em água como função dos passos da trajectória do fóton.

O espectro de energia obtido como sobreposição de todos os valores  $j$  mostra-se na Fig. 8.16.

De facto, o espectro desta figura. é a energia depositada total devido aos fótons primários com 50 keV, contudo o conceito de trajectória do fóton com passos  $j$ , permite-nos concluir que existe uma energia depositada e distribuição espacial bem definida associada a cada valor  $j$ .

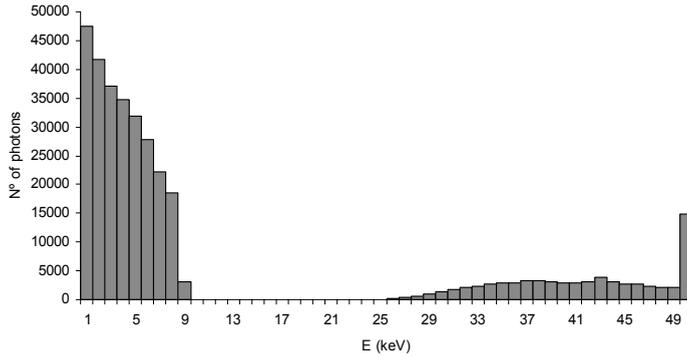


Fig. 8.16 - Espectro de energia depositada por fótons primários de 50 keV num meio semi-infinito de água por um feixe estreito (filiforme), devido aos primeiros 8 passos da trajetória dos fótons.

Na Fig. 8.17 representa-se a parte dos espectros de energia maior omitindo-se o grupo de Compton de baixa energia. Mostra-se como a energia total se decompõe em várias componentes associadas a cada passo da trajetória dos fótons, tendo cada um dos passos desvios bem definidos para a zona das baixas energias.

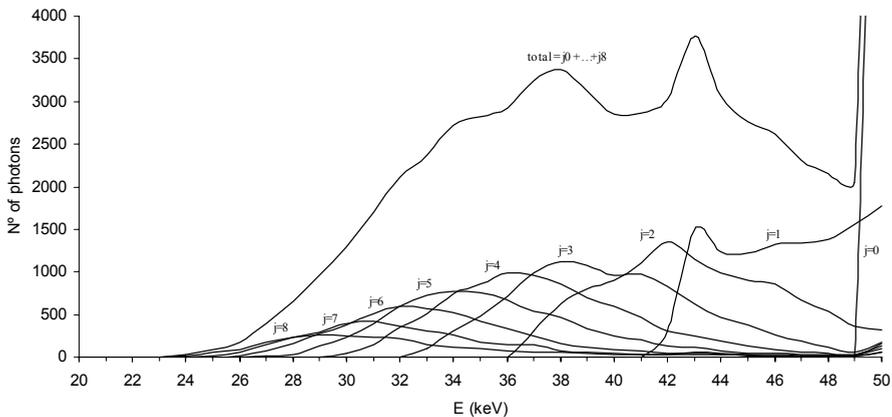


Fig. 8.17 - Gráfico da região de energias maiores do espectro da Fig. 8.16. A componente  $j=0$  tem contribuição não nula exclusivamente para 50 keV o que significa deposição de toda a energia primária na primeira interação devido ao efeito fotoelétrico. A parte restante do espectro é a soma de vários passos  $j$ . Cada componente  $j$  sofre um deslocamento no sentido das energias mais baixas à medida que  $j$  aumenta.

Como já foi evidenciado [24], as componentes mostradas na Fig. 8.17 incluem principalmente os fótons retro dispersados em camadas mais profundas do material.

## 8.8 Simulação de Monte Carlo.

A interação da radiação com a matéria pode ser simulada utilizando o conhecido método de Monte Carlo. Alguns códigos de simulação existentes podem ser vistos como uma caixa negra em que o utilizador deve fornecer um conjunto de dados de entrada, como por exemplo detalhes da geometria da fonte de radiação, do material, do alvo, tipo de radiação, energia e direcção inicial das trajectórias. O diagrama de caixa negra de um código de Monte Carlo representa-se na Fig. 8.18.



Fig. 8.18 - O código de Monte Carlo como caixa negra.

De seguida faz-se um resumo da simulação do transporte de fótons pelo método de Monte Carlo de acordo com a abordagem de [25].

Como já foi referido deve ser fornecido um conjunto de dados de entrada, os quais, em alguns códigos devem formar um ficheiro e em outros são introduzidos através de janelas de diálogo.

Uma vez definida a geometria do problema com fonte e detector, a simulação pode começar.

1. Um fóton primário é emitido da fonte. A direcção de voo inicial é escolhida aleatoriamente a partir da distribuição espacial do feixe ou fonte. A energia do fóton é escolhida de acordo com o espectro emitido pela fonte de fótons.
2. O percurso livre do fóton é amostrado a partir da função de distribuição exponencial, e é escolhido um potencial ponto de colisão tendo em consideração o livre percurso, a direcção de voo anterior e as coordenadas.
3. Se o ponto escolhido está fora do material de dispersão e do detector de radiação, a história do fóton termina e o computador regressa ao passo 1 para iniciar outra história.
4. Se o ponto de colisão está no interior do meio então escolhe-se o tipo de interação de entre os possíveis.
5. Para o efeito fotoeléctrico toda a energia do fóton é absorvida, a história do fóton termina e o computador regressa ao passo 1.

6. Se acontece uma dispersão coerente o fóton é desviado mantendo a energia original com um ângulo amostrado da equação de Thomson modificada pelo factor de forma. Não é libertada energia. É determinado o próximo percurso livre.
7. Se acontece a dispersão incoerente, a próxima direcção de voo é amostrada a partir da fórmula de Klein-Nishina modificada pela função de dispersão incoerente e da distribuição uniforme para o ângulo azimutal. A energia do electrão de recuo é absorvida no ponto de colisão (o que significa que estamos na aproximação de kerma). Determina-se o percurso livre do fóton com a energia restante. Se a energia do fóton disperso é menor do que um valor pré-determinado, designado energia de “cut-off”, então assume-se que o fóton disperso é absorvido no ponto de colisão através de efeito fotoeléctrico. Inicia-se uma nova história de um fóton a partir do passo 1.
8. Eventualmente tem de se considerar a radiação X característica de todos os elementos do meio. Neste caso os fótons característicos começam uma nova história. A energia do fóton anterior menos a energia do fóton característico é absorvida no meio no ponto de colisão.
9. Se a aproximação de kerma não é considerada as trajectórias dos electrões também são simuladas.

O desenvolvimento do método de Monte Carlo sai fora do objectivo deste livro, pelo que não desenvolvemos mais o assunto.

### 8.9 Dosimetria convencional e celular para radionuclidos.

O número de fótons emitidos por uma fonte radioactiva designa-se intensidade da fonte (do inglês “source strength”), o que pode ser diferente do número de átomos que se desintegram. A intensidade da fonte,  $S$ , e a actividade,  $A$ , estão relacionadas pela expressão  $S = A \times F$ , em que o factor  $F$  é o número de fótons emitidos por decaimento, o qual pode ser menor que um. Para o Césio-137, 94,1% do decaimento beta resulta em Bário-137m e 5,9% decai para o estado fundamental do Bário-137. A competição entre a conversão interna e emissão de raios-gama na transição do Bário-137m para o estado fundamental resulta em 89,9% de emissão de radiação gama. Portanto, para cada decaimento do Césio-137 a emissão de fótons de 0,662 MeV tem uma frequência de  $F = 0,899 \times 0,941 = 0,846$ .

No que diz respeito ao cálculo de doses, já foi mencionado o conceito de atenuação da radiação e do coeficiente de atenuação linear, Eq. 8.37, contudo o tempo e a distância também devem ser considerados. No que diz respeito ao tempo existe uma proporcionalidade directa. De facto, considere-se a taxa de dose num determinado ponto

$$\dot{D} = \frac{dD}{dt} . \quad (8.67)$$

A dose nesse mesmo ponto, para uma exposição durante o tempo  $t$  é

$$D = \dot{D} \times t. \quad (8.68)$$

Relativamente à distância, considere-se uma esfera de raio  $r$  e uma fonte radioactiva no centro da esfera emitindo  $S$  fotões.

A fluência (fotões por unidade de área) na superfície da esfera é

$$\Phi = \frac{S}{4\pi r^2}. \quad (8.69)$$

Considerando duas esferas de raios  $r_1$  e  $r_2$ , e utilizando a Eq. 8.69, a razão entre as fluências na superfície das duas esferas é dada por

$$\frac{\Phi_1}{\Phi_2} = \frac{r_2^2}{r_1^2}. \quad (8.70)$$

Como já foi referido a dose absorvida pode ser calculada a partir da fluência, pelo que se pode substituir  $\Phi$  por  $D$  na Eq. 8.70. Fazendo  $r_1 = 1\text{ m}$ ,  $r_2 = r$ ,  $D_2 = D$  e se a taxa de dose a um metro,  $\dot{D}_1$ , é conhecida, vem

$$D = \frac{\dot{D}_1}{r^2} \times t. \quad (8.71)$$

A dose é proporcional ao inverso do quadrado da distância entre a fonte pontual e o ponto de interesse.

Conhecida a taxa de dose a um metro por unidade de actividade, a Eq. 8.71 permite a realização de cálculos simples mas úteis, por exemplo em protecção radiológica nas redondezas de fontes radioactivas.

Para considerar a contribuição da radiação dispersa através do factor de buildup, vem

$$D(r) = \frac{\dot{D}_1}{r^2} \times t \times B(\mu r), \quad (8.72)$$

onde,  $r$  é a distância entre a fonte e o ponto de interesse.

Se existe um meio homogéneo entre a fonte de radiação e o ponto de interesse a atenuação exponencial nesse meio deve ser incluída ficando

$$D(r) = \frac{\dot{D}_1}{r^2} \times t \times B(\mu r) \times e^{-\mu(E,Z)r}. \quad (8.73)$$

Para o ar utiliza-se muitas vezes  $B(\mu(\text{air})r) \times e^{-\mu(\text{air})r} \approx 1$ , o que simplifica, por exemplo, alguns cálculos de blindagens. Se a atenuação no ar é desprezável e existe barreira de espessura  $x$ , então a Eq. 8.73 vem

$$D(r) = \frac{\dot{D}_1}{r^2} \times t \times B(\mu x) \times e^{-\mu(E,Z)x}. \quad (8.74)$$

Para determinar o valor  $\dot{D}_1$ , para radionuclidos, pode-se utilizar a constante taxa de kerma no ar,  $\Gamma_\delta$ . Este factor também designado factor k, constante específica de raios gama (“specific gamma ray constant”) ou constante taxa de exposição (“exposure rate constant”), no último caso utilizado, obviamente, para o cálculo da exposição em vez da dose, é definido para cada radionuclido.

Admitindo que se verifica a aproximação de kerma, então a taxa de dose  $\dot{D}_1$  pode ser calculada pela expressão

$$\dot{D} = \frac{\Gamma_\delta A}{l^2}. \quad (8.75)$$

onde  $A$  é a actividade da fonte e  $l$  é a distância à fonte pontual. O índice  $\delta$  significa que se consideram apenas os fótons com energia maior que  $\delta$ . Se  $A=1\text{Bq}$  e  $l=1\text{m}$  então

$$\dot{D}_1 = \Gamma_\delta. \quad (8.76)$$

Portanto,  $\Gamma_\delta$  é a taxa de kerma a 1 m de uma fonte de raios gama de actividade 1 Bq. A constante  $\Gamma_\delta$  tem unidades  $[\text{m}^2 \text{Gy Bq}^{-1} \text{s}^{-1}]$  de modo a obter-se  $\dot{D}_1$  em unidades  $[\text{Gy s}^{-1}]$ .

Considere-se a geometria apresentada na Fig. 8.19

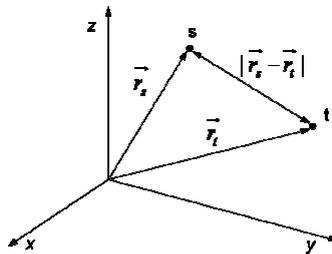


Fig. 8.19 - Fonte isotrópica no ponto s e o ponto de interesse t, num meio homogéneo e infinito.

Para se calcular a dose no ponto alvo,  $t$ , devido a uma fonte no ponto  $s$ , utiliza-se por vezes o conceito de “dose point kernel”. O “dose point kernel” é uma função que representa a dose a uma determinada distância da fonte pontual isotrópica, num meio homogéneo e infinito, a qual pode ser escrita como se segue:

$$P(r, E) = \frac{\dot{S}}{4\pi r^2} \left( \frac{\mu_{en}}{\rho} \right) tB(\mu r) e^{-\mu r} . \quad (8.77)$$

onde,  $r = |\vec{r}_s - \vec{r}_t|$  e  $\dot{S}$  é a intensidade (“source strength”) em fótons por segundo. Os coeficientes na Eq. 8.77, já referidos acima são funções da energia e do número atômico do meio. Em geral, uma fonte gama emite fótons de várias energias pelo que temos de considerar um integral em energia

$$P(r) = \int_E P(r, E) dE . \quad (8.78)$$

Após esta integração, a função “point kernel” pode ser definida como uma função da distância à fonte pontual,

$$P(r) = P(|\vec{r}_s - \vec{r}_t|) . \quad (8.79)$$

A função “point kernel” é utilizada em geometrias mais gerais e complexas, tais como fontes e alvos volúmicos. É por exemplo o caso da medicina nuclear em que os cálculos de dose são realizados ao nível dos órgãos ou em alguns casos ao nível celular. Considerando o nível dos órgãos, definem-se o órgão fonte e o órgão alvo. Esta geometria está esboçada na Fig. 8.20.

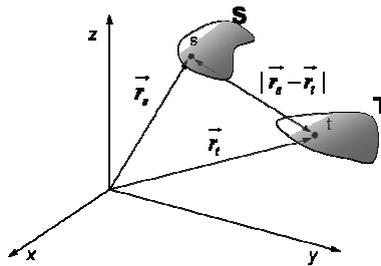


Fig. 8.20 - Fonte volúmica e alvo volúmico ilustrando a geometria genérica para o cálculo de doses, por exemplo, em medicina nuclear.

O conceito de “point kernel” foi introduzido para ser utilizado em integrações de volume:

$$D(T \leftarrow S) = \frac{1}{V_t} \int_{V_s} dV_s \int_{V_t} dV_t P(|\vec{r}_s - \vec{r}_t|) . \quad (8.80)$$

onde  $D(T \leftarrow S)$  significa a dose no volume alvo, T, devido a uma fonte no volume, S.

Em modelos geométricos mais simples, tal como a esférica, por exemplo fonte esférica e alvo esférico, em princípio a integração (Eq. 8.80) pode ser resolvida analiticamente.

A função “point kernel” pode ser determinada para qualquer tipo de emissões (fotões, electrões, alfas, etc.) e em qualquer meio homogéneo.

O cálculo da Eq. 8.80 ao nível do órgão ou tecido, em que a geometria é mais complexa do que a geometria esférica e o meio é não homogéneo é possível apenas recorrendo ao método de simulação de Monte Carlo, já apresentado em resumo neste capítulo.

Devido à importância dos cálculos de dose absorvida durante a administração de radionuclidos no corpo humano desenvolveu-se há alguns anos um esquema conhecido como MIRD desenvolvido pelo comité MIRD (“Medical Internal Radiation Dose”).

A vantagem deste esquema é que a integração (Eq. 8.80) é resolvida para vários pares de órgãos humanos e os resultados são apresentados sob a forma de tabela ou implementados sob a forma de software. O integral (Eq. 8.80) é substituído pela equação

$$D(O_t \leftarrow O_s) = \tilde{A}_s S(O_t \leftarrow O_s). \quad (8.81)$$

Nesta equação a dose absorvida no órgão alvo,  $O_t$ , devida à actividade acumulada,  $\tilde{A}_s$ , no órgão fonte,  $O_s$ , é obtida simplesmente pela multiplicação entre a actividade acumulada e um valor-S, o qual é a dose absorvida no alvo órgão por unidade de actividade acumulada na região fonte.

Toda a complexidade da integração (Eq. 8.80) fica camuflada na simplicidade do valor-S. Tudo o que temos de fazer é calcular a actividade acumulada,  $\tilde{A}_s$  :

$$\tilde{A}_s = \int_t A(t) dt. \quad (8.82)$$

O valor-S define-se do seguinte modo:

$$S(O_t \leftarrow O_s) = \sum_i \frac{\Delta_i \phi_i(O_t \leftarrow O_s)}{m_t}. \quad (8.83)$$

onde  $m_t$  é a massa da região alvo,  $\Delta_i$  é a energia média emitida por transição nuclear e  $\phi_i(O_t \leftarrow O_s)$  é a fracção de energia emitida do órgão fonte que é absorvida na região alvo para a  $i$ -ésima componente da radiação.

De seguida definem-se grandezas de protecção radiológica com aplicação em dosimetria interna.

Dose equivalente comprometida para um tecido ou órgão,  $T : H_T(\tau)$ . Como o radionuclido irradia os órgãos do corpo após a incorporação, esta grandeza define-se como um integral temporal sobre o tempo  $\tau$  da taxa de dose equivalente no tecido em questão. Define-se como a dose equivalente total no tecido ou órgão comprometido durante  $\tau$  anos após a incorporação, isto é,

$$H_T(\tau) = \int_{t_0}^{t_0+\tau} \dot{H}_T(t) dt. \quad (8.84)$$

Quando o período de integração não é fornecido admite-se um período de 50 anos para adultos ou um período que pode ir até 70 anos para crianças.

Obtém-se a dose efectiva comprometida:  $E(\tau)$ , se para cada tecido ou órgão, a dose equivalente comprometida for multiplicada pelo respectivo factor de ponderação do tecido. Define-se esta grandeza com a soma seguinte:

$$E(\tau) = \sum_T H_T(\tau) w_T. \quad (8.85)$$

Para terminar esta ronda pelas grandezas da protecção, é por vezes útil ter uma medida da exposição à radiação de uma população, pelo que se definiu a dose efectiva colectiva.

Dose efectiva colectiva:  $S$ , define-se com o integral,

$$S = \int_0^{\infty} E \frac{dN}{dE} dE. \quad (8.86)$$

ou pelo somatório

$$S = \sum_i \bar{E}_i N_i, \quad (8.87)$$

onde  $\bar{E}_i$  é a dose efectiva média para a população do subgrupo  $i$ . Não se faz qualquer especificação explícita acerca do intervalo de tempo em que a população esteve exposta originando a respectiva dose efectiva, pelo que esse tempo deve ser expressamente especificado na apresentação de valores de dose efectiva.

O esquema MIRD não se limita a dosimetria de órgãos e sub-órgãos. De facto, recentemente houve grande desenvolvimento em aplicações de dosimetria celular, de utilidade, por exemplo, em radioterapia dirigida (“targeted radithery”), em que o conhecimento da dose ao nível celular é de extrema importância.

O formalismo resumido nas Eqs. 8.81 – 8.83 para órgãos é directamente adaptado para as células ou regiões sub-celulares, substituindo a referência aos órgãos pela referência às regiões celulares e acrescentando múltiplas regiões fonte. A Eq. 8.81 fica

$$D(C_t \leftarrow C_s) = \sum_s \tilde{A}_s S(C_t \leftarrow C_s), \quad (8.88)$$

Ao nível celular utiliza-se frequentemente o conceito de auto-dose (“self-dose”) e dose-cruzada (“cross-dose”), pelo que a dose media de um aglomerado

de células é a soma da auto-dose e a dose-cruzada. Do mesmo modo, podem-se definir valores-S para as doses auto e cruzadas,  $S_{self}$  e  $S_{cross}$ , respectivamente.

Uma das diferenças entre a dosimetria para órgãos, designada dosimetria convencional, e a dosimetria celular é que, na dosimetria convencional não se distingue entre o meio inter-celular e extra-celular. Assume-se que a radioactividade tem uma distribuição homogénea sobre todo o volume considerado. Esta hipótese implica que a dose no núcleo celular alvo é a mesma do restante órgão ou qualquer outro sub-volume. Em dosimetria celular, a abordagem da Eq. 8.88 pode ser aplicada a regiões sub-celulares tais como a membrana celular o citoplasma e o núcleo celular. A dosimetria convencional tem dificuldades na determinação da dose no núcleo celular, a qual pode ser importância significativa para partículas de curto alcance, como por exemplo, electrões de Auger.

Uma das desvantagens desta abordagem celular diz respeito à validação da dose-cruzada por dificuldades de comparação de resultados. De facto, os cálculos publicados são apresentados para um determinado aglomerado celular. Os aglomerados celulares podem variar em número de células, dimensão da célula e do núcleo celular e no empacotamento ou disposição espacial das células. Por vezes admite-se que as células têm a forma esférica. Algumas abordagens típicas ao nível celular admitem os detalhes geométricos referidos para aglomerados celulares [26] permitindo a determinação de  $S_{cross}$ ,  $S_{selfNuc}$ ,  $S_{selfCyt}$  e  $S_{selfMb}$ , onde os índices se referem a cruzado, núcleo, citoplasma e membrana celular. Outros autores [27] calcularam valores-S intra-celulares para célula-célula, célula-superfície celular, núcleo-núcleo, núcleo-citoplasma, núcleo-superfície celular, em que a primeira região é o alvo e a segunda a fonte.

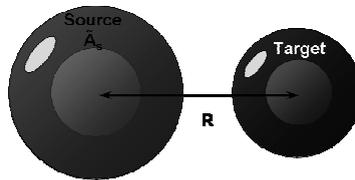


Fig. 8.21 – A unidade básica da dosimetria celular pode ser definida como um par de células. Uma contaminada, a fonte e a outra não contaminada, o alvo.

As diferenças entre o número de células, dimensões das células e arranjo espacial dificultam qualquer comparação. Aparentemente existe a necessidade de definir algumas grandezas fundamentais ao nível celular de modo a permitir comparações entre métodos e aglomerados diferentes. Com este objectivo e considerando que a célula é a unidade básica da vida, pode-se definir a unidade

básica da dosimetria celular como um par de células, uma com incorporação de radionculido e a outra “limpa”.

Para a unidade básica da dosimetria celular podem-se definir vários valores-S:

Tabela 8.1 - Valores-S entre duas células incluindo regiões sub-celulares.

Auto – dose	Dose – cruzada
$S(C1 \leftarrow C1)$	$S(C2 \leftarrow C1)$
$S(C1 \leftarrow Cy1)$	$S(C2 \leftarrow Cy1)$
$S(C1 \leftarrow CS1)$	$S(C2 \leftarrow CS1)$
$S(C1 \leftarrow N1)$	$S(C2 \leftarrow N1)$
$S(N1 \leftarrow C1)$	$S(N2 \leftarrow C1)$
$S(N1 \leftarrow Cy1)$	$S(N2 \leftarrow Cy1)$
$S(N1 \leftarrow CS1)$	$S(N2 \leftarrow CS1)$
$S(N1 \leftarrow N1)$	$S(N2 \leftarrow N1)$

Nas definições acima de todos os valores-S considerou-se apenas a célula e o núcleo como alvos. A fonte pode ser a célula (C1), o citoplasma (Cy1), a superfície celular (CS1) e o núcleo celular (N1). Outros factores adicionais que influenciam os valores-S são RC1, RN1, RC2, RN2 e R12, os quais são o raio da célula 1, o raio do núcleo da célula 1, o raio da célula 2, o raio do núcleo da célula 2 e a distância inter-celular, respectivamente. A distância intercelular pode ser definida como a distância entre o centro de ambas as células. Como se constata a dosimetria celular envolve uma grande quantidade de parâmetros originando a dificuldade já referida para comparações entre diferentes métodos e aglomerados. No exemplo simplificado de que resultou a Tabela 8.1, surge a necessidade da definição rigorosa de todos os parâmetros envolvidos.

#### 8.10 Física dos efeitos biológicos da radiação.

A dosimetria das radiações quantifica a energia depositada pela radiação no tecido biológico através da grandeza omnipresente na protecção radiológica: a dose absorvida.

Dependendo do seu valor assim se originam efeitos biológicos determinísticos ou estocásticos. Na perspectiva física é determinada a dose absorvida independentemente da situação biológica. Na perspectiva biológica são estudados os efeitos sobre a matéria viva numa zona tão localizada quanto possível, para uma dada dose absorvida, e independentemente da acção física.

Apesar dos efeitos biológicos das radiações ionizantes serem muitas vezes correlacionados com a dose absorvida nos tecidos ou células em risco, outros factores físicos estão também relacionados, como por exemplo o tipo de radiação,

o espectro de energia, a distribuição espacial e temporal da energia depositada, o número total de células irradiadas ou diferentes respostas biológicas para diferentes qualidades de radiação. Na tentativa de estimar os efeitos biológicos, por exemplo a carcinogénese, assume-se frequentemente que o risco é simplesmente proporcional à dose recebida. No entanto, sabe-se desde há muito que a experimentação biológica revela uma relação muito mais complexa [20].

Podemos, numa abordagem simples, considerar que protecção radiológica estuda o resultado da interacção entre o agente físico (as radiações) e o Homem (meio biológico) ou o meio ambiente. Se procurarmos uma área do conhecimento que se possa considerar interdisciplinar abarcando um vasto conjunto de áreas do conhecimento, podemos parar, por exemplo, na descrição e caracterização dos efeitos biológicos das radiações.

Considera-se a existência de dois tipos distintos de efeitos biológicos: efeitos determinísticos e efeitos estocásticos. Edwards and Lloyd [28] e Doll [29] publicaram dois artigos de revisão sobre efeitos determinísticos e efeitos estocásticos, respectivamente. De um ponto de vista pragmático os efeitos que são diagnosticados em exame médico nas semanas seguintes a uma exposição à radiação, são certamente efeitos determinísticos, tais como queimaduras da pele ou redução dos níveis das células sanguíneas, os quais, em situações extremas, podem ser fatais dentro de períodos de tempo que podem ir de semanas a alguns meses.

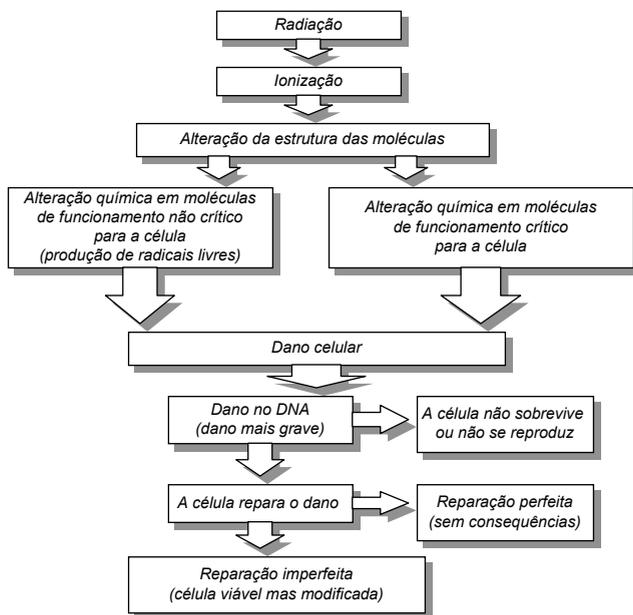


Fig. 8.22 - Efeitos das radiações nos tecidos vivos.

A ocorrência e proliferação de células modificadas pode ter a influência de outras alterações provocadas nas células devido a outros agentes que actuam antes ou depois da irradiação. Estas influências são comuns e podem incluir exposição a outros agentes cancerígenos. Como se referiu, em termos gerais, pode dividir-se os efeitos das radiações em estocásticos ou determinísticos (Fig. 8.23).

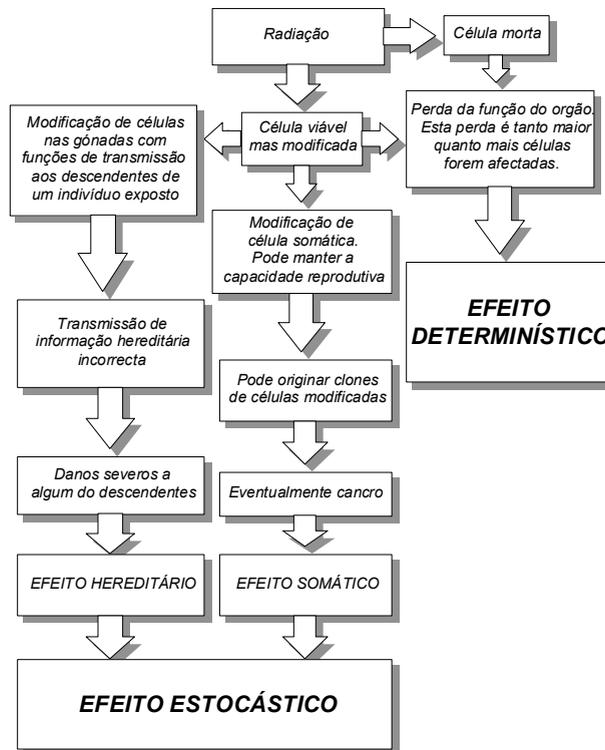


Fig. 8.23 - Efeitos estocásticos e determinísticos da radiação.

A substituição das células mortas é um processo natural de manutenção do tecido. Através de mecanismos sofisticados de “feed back” as taxas de produção de novas células são modificadas de modo a compensar as taxas de perda das células maduras. Por exemplo, a camada externa da pele é substituída aproximadamente cada seis semanas, as células sanguíneas, dependendo do tipo, são substituídas com valores do tempo de semi-vida desde alguns dias a alguns anos. O corpo tem capacidade de tolerar a morte adicional de algumas células provocada por agentes externos, tais como a radiação ou agentes químicos, porque consegue substituir as células com maior rapidez do que em situações normais.

Os efeitos determinísticos ocorrem quando o número de células mortas ultrapassa a capacidade da sua substituição, ou seja, quando o estado de equilíbrio entre produção e morte é perturbado por excesso da última. Os órgãos e tecidos atingidos deixam de funcionar capazmente podendo ocorrer alterações biológicas com consequências nefastas.

Um parâmetro importante é a taxa de dose. Para radiação de baixo LET (“Linear Energy Transfer”), a dose recebida a baixa taxa ou em fracções separadas no tempo tem consequências diferentes quando a mesma dose é recebida a alta taxa, num curto espaço de tempo.

Como relacionar os efeitos biológicos com as radiações que atingem os tecidos? Surge a necessidade de quantificar, de algum modo, a energia depositada no meio irradiado. A dosimetria das radiações é a sub-disciplina da física das radiações que permite essa quantificação. A dose absorvida é a grandeza fundamental, de tal modo que o seu nome serve também para designar a disciplina.

Dose absorvida é o valor esperado da energia depositada na matéria, por unidade de massa, num ponto,

$$D = \frac{d\varepsilon}{dm}, \quad (8.89)$$

Desenvolveremos, na secção seguinte, esta noção de dose absorvida em maior profundidade.

Ainda hoje é prática comum medir os efeitos das radiações ionizantes como função da dose absorvida, em que a taxa de dose serve como parâmetro. No entanto, existe uma suposição por trás desta abordagem que por vezes é ignorada ou menosprezada. A energia depositada tem um valor constante sobre todo o tecido biológico. Esta suposição, sabe-se hoje, é geralmente incorrecta, em particular para as baixas doses que são muito importantes em protecção radiológica [30].

Qualquer modelo sobre a resposta biológica deve ter em atenção os aspectos físicos, químicos e biológicos. Os aspectos físicos estão, entre outros, associados com o padrão espacial do conjunto de pontos de deposição de energia, a uma escala espacial da ordem do nanometro (dimensões da molécula do ADN). Para além da acção directa, os aspectos químicos estão relacionados com a capacidade de produção de radicais livres, designadamente da água, na vizinhança da molécula de DNA. Biologicamente devem considerar-se a capacidade de reparação e a probabilidade de as lesões no ADN serem ou não letais [31].

Mesmo assim, as investigações ao nível biológico e molecular ainda não alteraram a prática de exprimir os efeitos biológicos como função da dose absorvida. Muitos modelos para a resposta biológica são definidos através de uma relação designada dose – efeito. Os estudos com culturas de células de mamíferos,

demonstram que a sobrevivência das células é função da dose absorvida e pode ser descrita por “curvas de sobrevivência”.

Por exemplo, para os efeitos determinísticos admite-se que o risco associado a uma exposição à radiação apresenta uma relação de forma sigmóide como em ICRP-60 [32] ou, por exemplo, Edwards and Lloyd [28]. Estes últimos apresentam a relação do risco,  $R$ , com a dose absorvida,  $D$ , do seguinte modo

$$R = 1 - \exp(-H), \quad (8.90)$$

$$H = \ln 2(D/D_{50})^V, \quad (8.91)$$

onde  $H$  se designa “Hazard function” e está relacionada com a dose através dos parâmetros  $D_{50}$  e  $V$ . O parâmetro  $D_{50}$  é a dose letal média e significa que se espera que 50% das pessoas expostas apresentem o efeito em questão,  $V$  está relacionado com a rapidez de subida.

Define-se ainda um limiar artificial de dose definido a partir do valor 1% da função sigmóide. Note-se que este valor de limiar de dose é definido para os efeitos determinísticos, não se considerando a sua existência para os efeitos estocásticos.

A dosimetria das radiações é fundamental para o estudo dos efeitos biológicos, por isso, é natural que se desenvolva tendo em conta as necessidades da biologia. As figuras seguintes foram construídas a partir dos dados de Edwards and Lloyd [28].

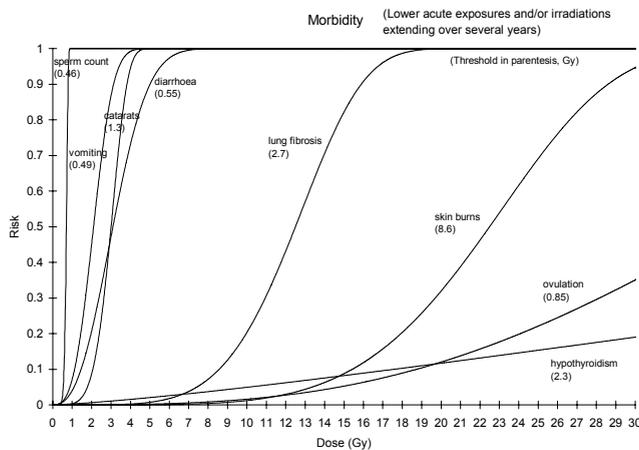


Fig. 8.24 - Efeitos biológicos das radiações (morbidade). Entre parêntesis: limiar de dose.

Observa-se, por exemplo, que vómitos e diarreia são dos primeiros sintomas com limiares de dose de 490 mGy e 550 mGy.

No entanto deve-se também considerar a mortalidade devida à exposição das radiações, onde os limiares de dose têm valores superiores (Fig. 8.25).

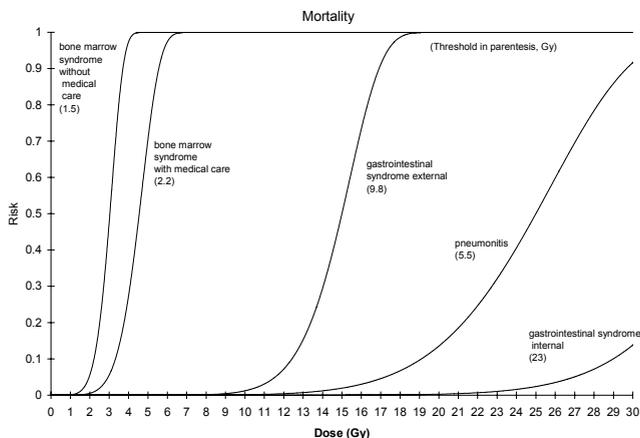


Fig. 8.25 - Efeitos biológicos das radiações (mortalidade).

Conhecendo agora valores típicos para alguns dos efeitos graves das radiações, tem interesse comparar estes valores com os limites de dose actualmente aceites. Nos gráficos seguintes efectuamos essa comparação.

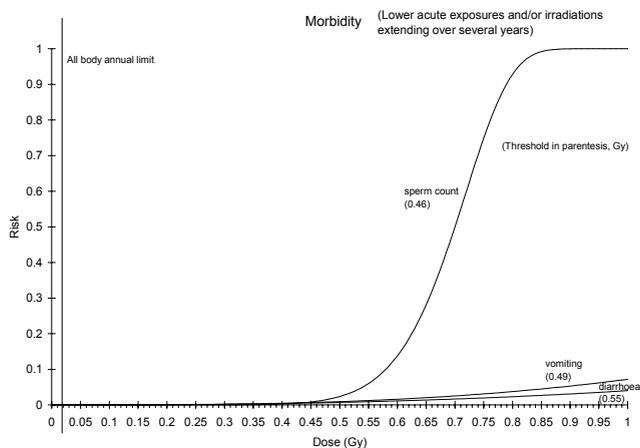


Fig. 8.26 - Comparação de efeitos determinísticos com o limite de efeitos estocásticos.

No gráfico da Fig. 8.26 incluímos uma barra vertical correspondente ao valor do limite de dose anual para trabalhadores com radiações, 20 mSv, o que significa que para fótons teremos 20 mGy, ou seja, 0,02 Gy. Nos capítulos seguintes regressaremos à questão das unidades. Como verificamos tivemos que diminuir a escala de dose para um máximo de 1 Gy, em vez dos 30 Gy da Fig. 8.24. Na Fig. 8.27 reduzimos ainda mais a escala para um máximo de 0,55 Gy=550 mGy. Como podemos observar o limiar de dose para a alteração na contagem de esperma tem um valor 23 vezes superior ao limite actual para trabalhadores, no caso de vómitos o limiar de dose é 24,5 vezes superior ao limite e a diarreia aparece com um limiar de dose para valores 27,5 vezes superior ao limite de dose. Esta diferença ainda aumenta mais quando se compara estes valores de limiares de dose com o limite de dose para membros do público que é de 1 mSv ou para fótons equivalente a 1 mGy, substancialmente mais baixo que os limiares de 460, 490 e 550 mGy para contagem de esperma, vómitos e diarreia, respectivamente.

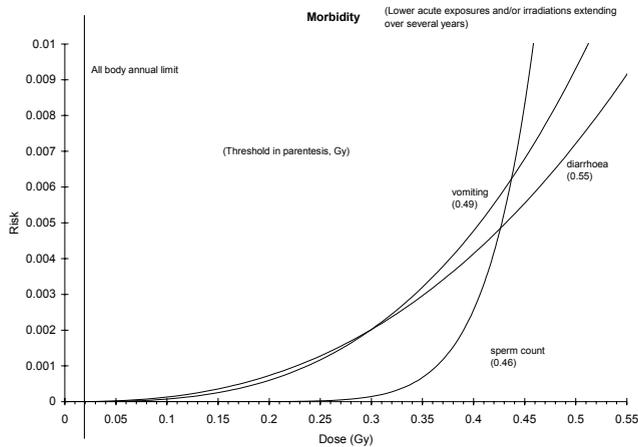


Fig. 8.27 - Comparação de efeitos determinísticos com o limite de efeitos estocásticos.

Com dados deste tipo é possível traçar um cenário das consequências de um acidente radiológico grave, designadamente quando há libertação de radioactividade no ambiente ou em que resultem exposições elevadas num grupo de pessoas.

Como se pode observar nas figuras anteriores, um elemento fundamental na previsão das consequências da irradiação da população é a determinação da dose absorvida a qual por sua vez permite determinar os riscos associados.

Como facilmente se entende os gráficos que apresentamos têm um carácter interdisciplinar, no eixo das abcissas encontra-se uma grandeza física e no eixo das

ordenadas representa-se o efeito biológico. Este tipo de gráficos tem portanto características biofísicas.

Uma componente importante da protecção radiológica é a determinação dos riscos associados à exposição da radiação. Este é um assunto polémico devido à definição de risco que tem muitos apoiantes e muitos detractores. A defesa deste tipo de análise pode ser encontrada em Pochin [33]. Apresenta, por exemplo, a importância que estes estudos tiveram ao nível de rastreios radiológicos em massa, permitindo concluir, por exemplo, que o risco é maior que o benefício para idades inferiores a 30 anos em rastreios de cancro do estômago. Num outro exemplo Pochin [33] mostra que a produção de energia hidroeléctrica apresenta um risco de morte quase 2,5 vezes maior que a produção nuclear por GW por ano de electricidade produzida.

Note-se que o problema do risco associado à exposição de radiações e a dosimetria surgem sempre entrelaçados numa perspectiva global da protecção radiológica. Para uma consulta sobre a filosofia de risco em protecção radiológica consultar Lindell [34].

#### 8.10.1 A célula como alvo das radiações ionizantes.

A célula é um dos alvos importantes das radiações ionizantes, a sua estrutura e funcionamento exercem naturalmente influência na evolução da dosimetria das radiações. Vamos, por isso, efectuar algumas considerações de ordem física em relação a este alvo complexo que é o tecido biológico. A célula é a unidade fundamental da vida. É a unidade estrutural constituinte das plantas e animais e como tal é um alvo muito importante que não se pode deixar de ter em conta no estudo dos mecanismos dos efeitos das radiações designadamente em protecção radiológica. Devido à complexidade do material biológico também a dosimetria das radiações tende para a complexidade, por exemplo, através da microdosimetria. Consideremos a questão: será a célula o alvo fundamental em dosimetria das radiações, ou devemos considerar apenas o núcleo ou por outro lado o alvo mais importante é a molécula de ADN? Serão outros constituintes da célula também importantes como as enzimas, ribossomas, membranas celulares, centróssoma, etc.? Esta é uma questão para a radiobiologia ou também para a dosimetria das radiações?

#### 8.10.2 Composição, forma e dimensão.

As diferentes abordagens da protecção radiológica estão directamente relacionadas (embora por vezes essa relação fique apenas subentendida) com a hierarquia da vida que podemos apresentar do seguinte modo: moléculas, organelos, células, tecidos, órgãos, organismos, populações, comunidades, ecossistemas, biosfera. Relacionados com esta hierarquia encontramos por exemplo estudos de radioactividade ambiente cujo objectivo se centra nos

ecossistemas, populações e comunidades, onde se incluem por exemplo os estudos epidemiológicos dos efeitos das radiações ou a determinação da radioactividade em diversos tipos de solos ou rios e a sua transferência para os organismos vivos, ou a dispersão de nuvens radioactivas na atmosfera, etc. Estudos da dose absorvida na matéria viva, designadamente o corpo humano, nos seus órgãos ou tecidos, são o objectivo, por exemplo, de diversos rastreios para a determinação da dose em práticas médicas de radiodiagnóstico ou a determinação rigorosa da dose absorvida em radioterapia. A radiobiologia estuda os efeitos das radiações nos tecidos, células e seus constituintes e a biologia molecular é aplicável, enquanto estuda a molécula do ADN, alvo importante das radiações ionizantes. Neste último campo, surgem os estudos dos mecanismos biofísicos da acção da radiação ionizante onde intervém a disciplina da dosimetria das radiações ionizantes na sua sub – disciplina microdosimetria prolongando-se até à nanodosimetria.

A célula enquanto unidade fundamental da vida, assim como os seus constituintes, não pode deixar de ser considerada em protecção radiológica.

Cerca de 70 – 80% da célula é água. É por este motivo que geralmente se utiliza como meio aproximado do tecido humano a água. No entanto a diversidade das estruturas encontradas nas células assim como as capacidades de metabolismo, crescimento e reprodução são de tal modo complexas que a aproximação referida só pode ser aceite como um passo intermédio na compreensão dos efeitos biológicos das radiações ionizantes o que constitui uma parte fundamental da protecção radiológica.

Tabela 8.2 - Dimensões típicas de moléculas biológicas e de células.

0,1	nm	diâmetro do átomo de hidrogénio
0,8	nm	aminoácido
2	nm	diâmetro da hélice do DNA
10	nm	espessura das membranas celulares
11	nm	ribossoma
25	nm	microtubo
50	nm	poro nuclear
100	nm	vírus
200	nm	centríolo
200 a 500	nm	lisossomas
1 a 10	nm	dimensão genérica dos procarióticos
1	µm	diâmetro de uma célula nervosa humana
3	µm	mitocondria
6 (3 a 10)	µm	núcleo celular
4	µm	leucócito (célula branca do sangue)
9	µm	eritrócito (glóbulo vermelho do sangue)
10 a 30	µm	dimensão genérica das células animais eucarióticas
20	µm	célula do fígado
90	µm	ameba
100	µm (0,1 mm)	ovo humano

Em dosimetria das radiações coloca-se de imediato a questão das dimensões das células? A diversidade das células é de tal modo imensa e complexa que encontrar dimensões típicas é apenas uma primeira abordagem, tendo em mente toda a diversidade possível, como veremos de seguida.

Para se ter ideia das dimensões envolvidas, apresentamos na Tabela 8.2 as dimensões de moléculas biológicas e de células.

A vida a todos os níveis pode ser visualizada como um processo que organiza a matéria e a energia em sistemas ordenados. É noutro sentido um processo de diminuir a entropia do sistema. A interacção da radiação com a matéria fornece energia através de processos que aumentam a entropia do sistema biológico por vezes a níveis que o organismo não consegue reorganizar surgindo os efeitos letais da radiação. O conceito de entropia permite novas abordagens à física das radiações como veremos no desenvolvimento deste trabalho. Poderá, eventualmente, ser um elo de ligação entre a física e a biologia. A teoria de sistemas terá no futuro um papel importante também em protecção radiológica.

Como poderemos ignorar a questão da escala? Como poderemos não questionar o conceito de irradiação uniforme em que se supõe que numa região uniformemente irradiada, o valor da dose absorvida é o mesmo em qualquer ponto dentro dessa região? Parece difícil, depois desta perspectiva, sustentar o conceito de irradiação uniforme, em que o valor da dose absorvida é o mesmo para qualquer ponto do volume irradiado.

Num homem de altura e peso médio existem cerca de  $10^{14}$  células. Além do metabolismo as células sofrem mais 4 processos:

1. Fundem-se.
2. Diferenciam-se.
3. Morrem.
4. Dividem-se.

O processo de divisão produz novas células em quantidade e por um período de tempo que é determinado pelas necessidades inerentes ao organismo e pelas circunstâncias ambientais internas e externas. No mamífero existem centros activos de divisão celular como por exemplo a pele, as regiões de formação do sangue nos ossos ou certas células do revestimento do intestino. A radiosensibilidade está associada às capacidades reprodutivas das células.

#### 8.11 Modos de acção. Modelos da teoria do alvo. Curvas de sobrevivência.

Os efeitos biológicos da radiação podem ser estudados para diferentes níveis de organização biológica, tais como molecular, sub-celular, celular, órgão ou tecido, corpo inteiro e população.

Exemplos de efeitos da radiação ionizante ao nível molecular são os danos no ADN ou em proteínas, a nível sub-celular são os danos nas membranas celulares ou em cromossomas, a nível celular a inibição da divisão da célula ou perda de função, ao nível dos tecidos ou dos órgãos são as lesões nos sistemas GI e

hematopoiético, ao nível de corpo inteiro são o cancro ou a morte, e finalmente, ao nível da população são as mutações genéticas e cromossómicas.

A inactivação de estruturas biológicas individuais devida à acção de radiação ionizante, por transferência localizada e discreta de energia, é um dos postulados utilizados no desenvolvimento de modelos para o estudo dos efeitos desta radiação nas células. Nestes modelos devem ser consideradas duas possibilidades de interacção da radiação ionizante com estruturas moleculares relevantes para a função celular, (Fig. 8.18): a acção directa e a acção indirecta, a última resultante da participação de produtos intermediários.

A acção directa refere-se aos efeitos que ocorrem quando a radiação atinge directamente moléculas ou microestruturas de importância vital para as células. É normalmente descrita com base na chamada teoria do alvo.

A teoria do alvo é o desenvolvimento matemático da acção directa, com alguma base experimental, mas sem tomar em consideração os mecanismos biológicos da destruição celular. A teoria do alvo assenta em dois postulados:

- A natureza estatística da deposição da energia e;
- A existência de uma relação directa entre o número de lesões e o efeito biológico final.

Uma dificuldade inerente a este método é relacionar os efeitos biológicos com causas físicas ou químicas específicas [36].

Segundo a teoria do alvo, a probabilidade de aparecimento de um dado fenómeno radiobiológico é função da probabilidade de que o acontecimento físico primário tenha ocorrido em determinadas zonas da célula. Cai-se na definição de zonas sensíveis na célula, que correspondem, afinal, às estruturas vitais já referidas.

O número de moléculas atingido, relativamente ao total existente na célula é, em geral, muito pequeno, mas os seus efeitos poderão ser importantes tratando-se de enzimas ou moléculas constituintes de genes ou cromosomas.

É sabido, por exemplo, que para alguns enzimas celulares, o número de moléculas numa célula é mínimo, limitado a poucas unidades, sendo, no entanto, decisiva a sua acção. A inactivação das moléculas do enzima poderá afectar irremediavelmente a função em que estes participam.

Já era conhecido, através de colheitas de amostras e observação das alterações após irradiação que, para uma dada amostra em condições constantes, se fosse diminuída a intensidade da radiação mas mantida a sua qualidade, as lesões observadas não eram menos graves mas sim em menor número.

A teoria do alvo da morte celular foi proposta por Lea em 1946 e desenvolvida experimentalmente através dos dados da inactivação de micro-organismos e biomoléculas activas [35].

No desenvolvimento da teoria foi tomado em consideração um conjunto de variáveis susceptíveis de modificar a capacidade inactivadora da radiação tais como a temperatura, o tipo de radiação, a composição química do meio, etc..

O tratamento estatístico dos resultados experimentais e a sua interpretação sistemática permitiram saber qual é a energia mínima necessária para danificar uma dada região sensível, assim como conhecer o seu volume.

Há situações mais complexas do que as lesões que ocorrem devido a um simples impacto. Poderão ocorrer outros efeitos se um segundo fóton colide com a molécula, de  $10^{-8}$  a  $10^{-4}$  s após o primeiro impacto, e antes da molécula libertar a energia de excitação recebida.

A teoria do alvo mostrou-se aplicável em numerosos casos de sobrevivência clonogénica<sup>4</sup> em mamíferos mas a sua aplicação como teoria geral teve sempre alguma contestação [37].

A capacidade das células se multiplicarem por divisão celular é de capital importância em qualquer sistema biológico. A perturbação desta capacidade devido à acção da radiação ionizante resulta de alterações químicas ocorridas no genoma e interessa fundamentalmente à radioterapia e à radioprotecção.

Na ausência de radiação e de um modo geral, os agentes que limitam a capacidade de divisão celular nas células integras, em meio apropriado, são a privação de nutrientes, o aumento da densidade celular e a acção de factores regulatórios sistémicos.

Além da acção directa, considera-se também a acção indirecta, igualmente desencadeadora de alterações moleculares que ocorrem entre os fenómenos físicos iniciais e os fenómenos biológicos. A radiação pode actuar sobre os fluidos intracelulares ou sobre o ambiente extracelular, originando radicais activos que podem, por sua vez, actuar sobre as células.

A água constitui cerca de 70% da massa dos organismos vivos, podendo atingir mais de 80% nos tecidos jovens e embrionários e é o principal interveniente na acção indirecta.

Os danos biológicos produzidos pela radiação de baixo TLE são sobretudo por acção indirecta. Cerca de dois terços dos danos biológicos produzidos pelos raios X são devidos a acção indirecta<sup>5</sup>. Tem, portanto, interesse relevante considerar os produtos que resultam da acção das radiações ionizantes sobre a água. O processo de formação destas estruturas intermediárias designa-se por radiólise da água.

### 8.11.1 Radiólise da água

A reacção



---

<sup>4</sup> Células capazes de proliferar indefinidamente e formar uma grande colónia a partir de uma única célula são ditas clonogénicas. As células tumorais multiplicam-se indefinidamente em cultura celular.

<sup>5</sup> Supondo baixos níveis de irradiação crónica proveniente de fontes externas, existem fortes probabilidades de reparação, sem erros, destes danos biológicos.

traduz a ionização física da molécula da água, sendo improvável a recombinação dos iões obtidos.

Estes iões vão originar novas reacções



enquanto o electrão livre se vai combinar com outra molécula de água.



Os radicais  $\text{H}^{\cdot}$  e  $\text{OH}^{\cdot}$  podem difundir e reagir entre si ou desencadear reacções de oxidação-redução com outras moléculas do meio<sup>6</sup>.

No caso dos radicais reagirem entre si, há as seguintes possibilidades

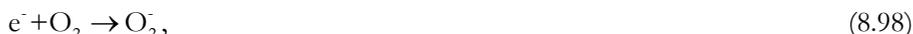


possuindo os dois primeiros actividade química.

Resumindo, em torno do percurso de uma partícula na água e cerca de  $10^{-7}$  s após a sua passagem, encontram-se no meio  $\text{H}^{\cdot}$ ,  $\text{OH}^{\cdot}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  e  $\text{H}_2$ . As proporções relativas destes produtos intermediários de reacção dependem da TLE de radiação.

O que se passa a seguir (de  $10^{-7}$  a  $10^{-13}$  s) depende de numerosos factores, tais como a pureza da água.

Tem especial interesse a presença de oxigénio dissolvido na água. Quando tal sucede, o electrão livre pode reagir com a molécula de  $\text{O}_2$  :



que, reagindo com uma molécula de água leva a



Poderá ocorrer também a reacção do radical  $\text{H}^{\cdot}$  com a molécula de  $\text{O}_2$  .



este pode reagir com outro  $\text{HO}_2^{\cdot}$  ou com um  $\text{H}^{\cdot}$




---

<sup>6</sup> Os radicais livres são espécies químicas muito reactivas, com uma valência livre. Estes radicais podem reagir com moléculas como o ADN ou em membranas lipídicas.

O radical  $\text{HO}_2^\cdot$  é um oxidante menos activo que o  $\text{OH}^\cdot$ , mas pode difundir a maiores distâncias. O aparecimento deste radical e uma maior concentração de  $\text{H}_2\text{O}_2$  são as principais consequências da presença de  $\text{O}_2$ .

Outras reacções são possíveis por combinação dos radicais obtidos em presença do oxigénio.

O conjunto dos fenómenos que constituem a acção de potenciação dos efeitos da radiação devida à presença de  $\text{O}_2$  é designado de Efeito Oxigénio.

Este efeito é quantificável, para uma dada acção biológica, através da OER («Oxygen Enhancement Ratio» - relação de potenciação do oxigénio) que se define como a relação entre as doses absorvidas em anóxia ( $D_1$ ) e em boas condições de oxigenação ( $D_2$ ), necessárias para se ter um mesmo efeito biológico, ou seja:

$$\text{OER} = \frac{D_1}{D_2}. \quad (8.103)$$

#### 8.11.2 Efeitos sobre soluções aquosas

Consideremos uma solução aquosa de moléculas  $\text{RH}$  e que, por radiólise, surgem na solução os radicais  $\text{H}^\cdot$ ,  $\text{OH}^\cdot$  e  $\text{HO}_2^\cdot$ .

Poderão, então, ocorrer as reacções seguintes:



ou



Se a concentração de  $\text{O}_2$  no meio for elevada, poderá dar-se uma reacção com o radical  $\text{R}^\cdot$ , com formação de um radical peróxido.



o qual poderá reagir com uma molécula  $\text{RH}$



O radical  $\text{R}^\cdot$  pode, por sua vez, reagir com  $\text{O}_2$ , originando de novo o radical peróxido, repetindo-se o processo em cadeia.

Outras reacções são possíveis, em particular na presença de oxigénio.

### 8.11.3 Mecanismo da acção biológica da radiação ionizante

Para se compreender melhor o dano produzido pela radiação ionizante sobre o ADN celular, que se encontra organizado em cromossomas, recordemos o ciclo da divisão celular.

O ciclo de divisão celular das células somáticas está dividido em duas partes a interfase e a mitose.

Durante a interfase que ocupa a maior parte da duração do ciclo de divisão celular, a quantidade de ADN celular é duplicada pois são sintetizadas réplicas dos cromossomas existentes. A interfase é subdividida em três partes: G1 (Primeira fase intermediária) onde ocorre a síntese de numerosas proteínas. S (Síntese) durante a qual é produzida uma nova cópia de toda a molécula de ADN, antes da divisão celular e G2 (Segunda fase intermediária), durante a qual é testada a integridade do cromossoma. O processo de síntese S está separado da mitose pelas fases intermediárias G1 e G2, durante as quais é mantida a actividade normal da célula.

A mitose que dura de uma a duas horas é a divisão celular, e inclui não só a divisão do núcleo como a divisão do citoplasma (citoquinese).

A duração de G1 determina a frequência da divisão celular, variando de horas a mais de uma centena de dias, consoante o tipo de célula.

A síntese S dura cerca de 8 horas e G2 cerca de 4 horas.

A mitose, por sua vez, é dividida em quatro partes: a profase (P), durante a qual desaparece a membrana nuclear; a metafase (M), durante a qual se forma o fuso mitótico, onde se encaixam os cromossomas; a anafase (A), durante a qual os cromossomas migram ao longo do fuso até partes opostas da célula; e a telofase (T) em que reaparecem as membranas nuclear e celular, contribuindo esta para o aparecimento de duas células distintas.

A sensibilidade celular à radiação varia durante as diversas fases do ciclo celular.

As células dos mamíferos são mais resistentes à radiação na parte final da fase S e mais sensíveis na parte final de G2 e mitose.

A aptidão das células proliferarem através da divisão celular é essencial nos sistemas biológicos. O conhecimento das alterações introduzidas nesta capacidade, no seguimento da irradiação, é de fundamental interesse em radioterapia e radioprotecção.

Para uma mesma fluência da radiação a probabilidade de uma determinada molécula, ou estrutura, se encontrar no trajecto da radiação e ser afectada por acção directa, aumenta com as dimensões da molécula.

A nível molecular, os efeitos biológicos da radiação, directos e indirectos, são acontecimentos raros, independentes entre si e aleatórios, abrangidos assim pela estatística de Poisson. É de notar que, apesar de se admitir que o ADN é o alvo crítico para os efeitos que implicam alterações na integridade dos processos de divisão celular, não há provas cabais do envolvimento exclusivo desta molécula.

As células, após irradiação podem morrer ao tentar iniciar o processo de divisão celular. Podem dividir-se originando formas aberrantes. Podem ficar incapazes de se dividirem, apesar de fisiologicamente funcionais e de se comportarem como células normais, mantendo-se vivas por longos períodos. Podem ainda, dividir-se de modo aparentemente normal até uma geração de células filhas estéreis ocorrer. Podem, finalmente, dividir-se normalmente ou com pequenas alterações no processo de divisão, tais como ciclos com tempos diferentes dos normais [38].

Embora se saiba hoje que a teoria do alvo não é inteiramente apropriada para explicar o que ocorre num sistema tão complexo como é uma célula, ela é importante no estudo das situações em que os mecanismos de recuperação não modificam os danos iniciais de maneira significativa.

As radiações directamente ionizantes, de elevado TLE (partículas  $\alpha$ , iões pesados e neutrões) produzem a maior parte do dano biológico por acção directa. No entanto, para qualquer tipo de radiação e, em particular, para fótons de energia elevada, ocorre uma probabilidade forte de interacção com moléculas de água o que conduz à produção de iões, radicais e outras estruturas quimicamente activas.

Os processos que conduzem aos danos celulares iniciais acontecem em tempos desde  $10^{-17}$  a  $10^{-5}$  s. Acontecimentos possíveis nas sequências de eventos ocorrendo após a irradiação, numa escala de tempo desde minutos a décadas, são a reparação dos danos, a morte celular assim como os efeitos genéticos, somáticos e teratogénicos, Fig. 8.28.

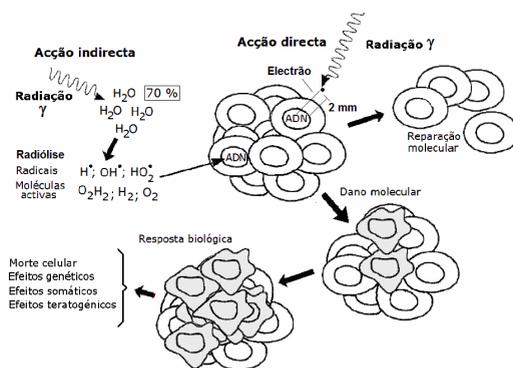


Fig. 8.28 - As duas possibilidades de interacção da radiação ionizante com estruturas moleculares relevantes na função celular: acção directa e acção indirecta, esta resultante da participação de produtos intermediários (radicais e moléculas quimicamente activos). Possíveis episódios adicionais são reparação, morte celular e efeitos genéticos, somáticos ou teratogénicos.

Numa primeira abordagem ao desenvolvimento de modelos para simular os efeitos da radiação ionizante, os tecidos biológicos podem ser considerados como

suspensões muito diluídas devido à grande quantidade de água na sua composição. Os efeitos indirectos são, por conseguinte, acontecimentos esperados.

Para um campo de radiação com uma dada fluência a probabilidade de que um particular alvo (molécula ou estrutura) esteja no percurso da radiação e seja afectado por acção directa, aumenta com o aumento das dimensões do alvo. O ADN com massa molecular de 6 a  $8 \times 10^6$  ua e um papel principal na vida celular é, obviamente, um alvo crítico. Existe uma forte evidência circunstancial que indica ser o ADN o alvo principal para os efeitos biológicos da radiação, incluindo morte celular, mutações, e carcinogénese. Isto pode ser observado e registado em função da dose se o ADN for desnaturado e retirada a estrutura apoiante.

A molécula do ácido desoxiribonucleico (ADN) é uma grande molécula que apresenta a bem conhecida estrutura em dupla hélice, Fig. 8.29.

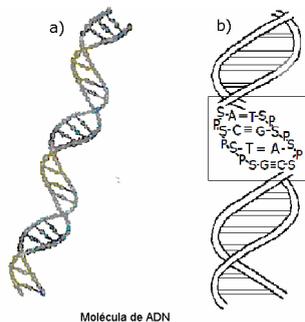


Fig. 8.29 - A estrutura em dupla hélice do ADN. Os nucleótidos, as faixas da dupla hélice, consistem de unidades de desoxiribose (S) e fosfato (P) dispostas alternadamente. Dois pares de bases complementares, adenina (A) e timina (T), e guanina (G) e citosina (C), juntam as duas cadeias de nucleótidos.

Os nucleótidos, as faixas (ou cadeias) da dupla hélice, consistem de unidades alternadas de desoxiribose (S) e fosfato (P). As duas longas cadeias enroladas em paralelo estão ligadas pelas bases, que formam ligações cruzadas entre as faixas, do mesmo modo que os degraus de uma escada de mão. Há quatro bases distintas, duas purinas: adenina (A) e guanina (G), e duas pirimidinas: citosina (C) e timina (T). As ligações cruzadas ocorrem entre duas bases de faixas opostas. As ligações cruzadas são específicas, com adenina a ligar unicamente com timina (A-T) e citosina a ligar unicamente com guanina (C-G). Os bits de informação estão codificados em tripletos de combinações de várias ligações cruzadas A-T e C-G e a sequência destes tripletos determina a informação genética contida na molécula de ADN (Fig. 8.29 b).

As células do corpo humano podem ser divididas em dois tipos muito gerais: as células somáticas e as células germinativas. As segundas são os agentes directos da reprodução da espécie e as primeiras são todas as outras. Cada célula contém

um conjunto completo de cromossomas que são constituídos por ADN e contêm os «moldes» dos seres humanos.

Nos humanos, as células somáticas contêm vinte e três pares de cromossomas. As células germinativas (células espermáticas e óvulos) contêm 23 cromossomas simples, metade do conteúdo das células somáticas.

A informação genética pode ser alterada por muitos e diferentes agentes químicos e físicos, classificados de mutagénicos que rompem as sequências de bases nas moléculas de ADN, Fig. 8.30. As fracturas na molécula do ADN intacto resultantes da acção da radiação, podem apresentar diversos tipos e ter consequências biológicas diferentes no que respeita a eventual morte celular ou outro tipo de dano. Podemos classificá-las em:

Quebras numa única faixa, (Fig. 8.30 b), quebras nas duas faixas com as fracturas bem separadas (Fig. 8.30 c) e fracturas próximas nas duas faixas (Fig. 8.30 d).

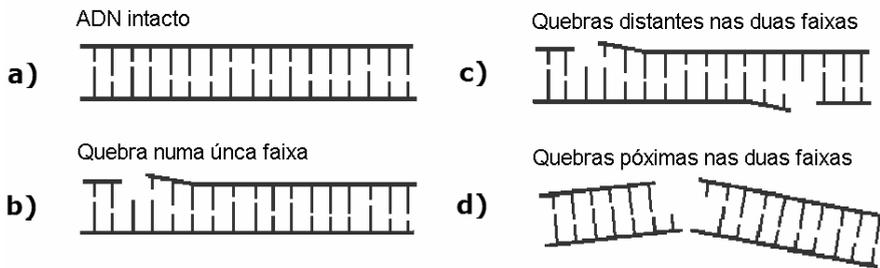


Fig. 8.30 - Quebras simples e duplas nas faixas da molécula de ADN. a) Molécula de ADN intacta. b) Quebra numa única faixa. c) Dupla quebra com as fracturas bem separadas, a reparação ainda ocorre eficazmente. d) Fracturas próximas em faixas diferentes podem originar uma fractura de dupla faixa que pode ter consequências graves.

Se o conteúdo de informação de uma célula somática é alterado como se representa esquematicamente na Fig. 8.31, então as suas descendentes poderão mostrar algum tipo de anormalidade. Se esta informação modificada se encontra numa célula germinativa que é posteriormente fertilizada então o novo indivíduo pode ser portador de um defeito genético ou de uma mutação.

Uma mutação resultante de alterações como as verificadas nas condições da Fig. 8.31 a), b), c) e d) respectivamente eliminação de base, substituição de base, rotura de ligação hidrogénio e quebra de faixa simples é chamada de mutação pontual, visto resultar de alterações num só ponto de um gene.

Em ADN intacto, as lesões numa única faixa têm consequências biológicas menores, no que respeita a morte celular, visto serem reparadas no decurso de algumas horas, sendo a faixa oposta utilizada como molde (Fig. 8.31 b).

Todavia se a reparação se faz incorrectamente, pode resultar numa mutação.

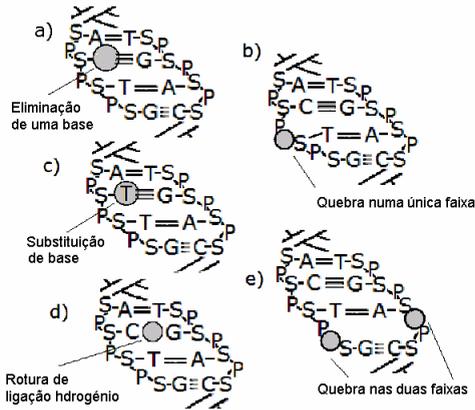


Fig. 8.31 - Mecanismos de dano do ADN produzido pela radiação: a) Eliminação de uma base. b) Substituição de base. c) Rotura de ligação hidrogénio. d) Quebra de faixa simples e) Quebra de dupla faixa.

Se as duas faixas do ADN são quebrados em posições distantes e bem separadas (Fig. 8.30 c), a reparação completa pode também ser feita, visto serem processos de reparação independentes. Pelo contrário, se as cisões nas duas faixas são opostas ou separadas unicamente por um pequeno número de pares de bases (Fig. 8.30 d e Fig. 8.31 e), ocorre aquilo a que chamaremos dupla quebra. A maioria dos efeitos biológicos, mais importantes, das radiações ionizantes é consequência directa de duplas quebras.

Quando ocorre uma dupla quebra pode vir a ocorrer dano genético permanente, na próxima divisão celular, na forma de aberração cromosómica. Na maioria destas duplas quebras, os fragmentos voltam a ligar-se com a configuração original e os efeitos serão, quanto muito, alterações nos locais de rotura. Numa pequena fracção, contudo, os fragmentos não voltam a ligar-se dando origem a uma aberração. De facto, quando isto sucede, um dos fragmentos pode perder-se de modo que, quando a célula se divide, a célula filha não recebe a informação genética contida no fragmento perdido. Outra consequência grave da dupla quebra, especialmente se dois ou mais cromossomas foram quebrados, é a permuta dos fragmentos de cromossomas numa sequente ligação, com produção de cromossomas aberrantes. As células com cromossomas aberrantes têm, geralmente, as suas capacidades reprodutivas alteradas, bem como outras funções, com graves consequências na próxima mitose. Diversas formas de cromossoma anormal são possíveis, dependendo do local ao longo da faixa onde ocorreu o dano e do modo como as partes danificadas se juntaram aos outros fragmentos cromosómicos, ou se não se ligaram de todo. Muitas destas anormalidades cromosómicas são letais: ou a célula se mostra incapaz de completar a mitose na próxima vez que tenta dividir-se, ou falha nas próximas divisões. Outras aberrações permitem que a célula se divida, podendo as células resultantes vir a

participar na cadeia de processos que desencadeiam o aparecimento de cancro, muitas gerações depois.

A Fig. 8.32 mostra dois processos através dos quais dois fragmentos resultantes de quebras em cromossomas diferentes se podem associar. Na parte superior ocorre a translocação gerando-se cromossomas aberrantes. Este processo não é, necessariamente letal, mas pode gerar células promotoras de cancro. Na metade inferior da figura, as duas partes de cromossoma juntam-se formando um fragmento dicêntrico e dois acêntricos. Este tipo de alteração é letal; o cromossoma aberrante, com dois centrómeros, não tornará possível a mitose e os fragmentos sem centrómero perdem-se durante a tentativa de divisão celular.

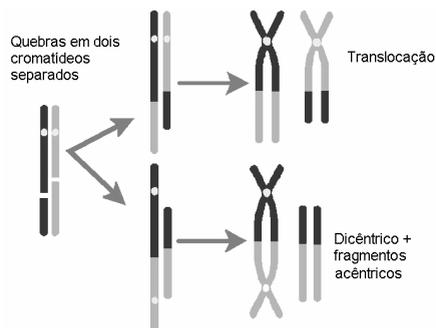


Fig. 8.32 - Aberrações cromossômicas. A translocação não é necessariamente letal, mas pode gerar células promotoras de cancro. Os fragmentos dicêntricos são letais.

Nas células dos mamíferos as quebras das duas faixas do ADN são reparadas sobretudo por junção de partes terminais não homólogas.

Os danos que não são reparados ou que são mal reparados nas fases anteriores à replicação (G0-G1) podem levar à ocorrência de aberrações cromossômicas.

Os danos que não são reparados ou que são mal reparados nas fases posteriores à replicação (parte final de S e G2) podem levar à ocorrência de aberrações nos cromatídeos.

As aberrações resultantes de transposições assimétricas (dicêntricos e anéis) são geralmente letais.

As aberrações resultantes de transposições simétricas (translocações e eliminações) resultantes de danos mal reparados do ADN podem levar a carcinogénese.

As técnicas disponíveis para o estudo das quebras duplas do ADN não são suficientemente sensíveis para serem usadas como dosímetros biológicos em casos de acidentes de radiação.

A sobrevivência celular é avaliada pela capacidade das células formarem colónias. A perda da capacidade das células de formarem colónias em culturas *in*

*vitro*, é considerada morte celular (ou morte reprodutiva) e a sobrevivência celular avaliada através da manutenção desta capacidade.

Células normais isoladas em suspensão, não irradiadas, semeadas num meio nutriente de cultura gelificado, dão origem após incubação (1-2 semanas), na sua maior parte, a colónias macroscopicamente visíveis que podem ser fixadas, coradas e contadas<sup>7</sup>. É definida uma eficiência de clonagem pela relação entre o número de colónias observado e o número de células iniciais na placa<sup>8</sup>.

A mesma operação levada a cabo em suspensões celulares após irradiação mostra diminuição da capacidade de formação de colónias.

A avaliação dos efeitos é efectuada utilizando análise de pedigree.

### 8.12 Modelos matemáticos de sobrevivência celular em campos de radiação ionizante

Foram propostas diversas equações matemáticas para descrever a perda da capacidade reprodutiva observada nas experiências com células em cultura. Estas equações destinam-se a fornecer uma descrição conveniente das curvas resposta-dose e a permitir o cálculo de parâmetros característicos.

As curvas de sobrevivência celular são representações gráficas da fracção (S) das células sobreviventes em função da dose absorvida. As curvas de sobrevivência apresentam formas diferentes para diferentes células e para diferentes tipos de radiação.

Certos tipos de células sensíveis como por exemplo células hemotopoiéticas estaminais apresentam curvas lineares de sobrevivência em escala semilogarítmica e, em regra as células irradiadas com radiação de TLE elevado (Fig. 8.33, curva 1).

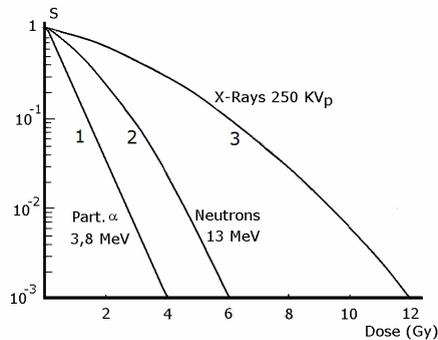


Fig. 8.33 - As curvas de sobrevivência são lineares para radiação de elevado TLE (1), ou apresentam as formas (2) e (3) para baixos TLEs.

<sup>7</sup> - As células normais, isoladas após tripsinização, são clonogénicas.

<sup>8</sup> - A eficiência de clonagem varia com as linhas celulares e com a densidade celular

As células irradiadas com radiação de TLE baixo apresentam ou curvas com uma porção inicial, não linear, menos inclinada, seguida de uma segunda porção linear de maior inclinação ou então curvas não lineares de inclinação crescente com a dose (Fig. 8.33, curvas 2 e 3). É possível obter equações que se ajustam a estas curvas.

A inativação de estruturas biológicas individuais pela radiação ionizante é um dos postulados aceites no desenvolvimento de modelos destinados a estudar os efeitos da radiação na matéria viva.

Ao nível dos acontecimentos que ocorrem nas regiões sensíveis de células, por acção directa ou indirecta da radiação, os eventuais efeitos biológicos da radiação resultam de transferências discretas de energia, correspondendo a eventos raros (ou toques)<sup>9</sup>, aleatórios e independentes entre si. Uma célula para ser lesada necessita de receber pelo menos um toque, mas inúmeras possibilidades podem ser consideradas.

Como decorre das características, estes acontecimentos estão sujeitos à estatística de Poisson.

Duas abordagens distintas têm sido utilizadas para desenvolvimento de equações de sobrevivência; uma com génese na teoria do alvo, com vários modelos, e outra baseada no modelo linear quadrático.

### 8.12.1 Modelos dos alvos múltiplos ou modelos da teoria do alvo

#### 8.12.1.1 Uma região sensível n toques

Se  $m$  é o número médio de toques que ocorrem na região sensível de uma célula de uma população sujeita a irradiação, a probabilidade de ocorrerem  $n$  toques na referida região (estatística de Poisson) é:

$$P(n) = \frac{m^n e^{-m}}{n!}. \quad (8.110)$$

O número  $m$  é proporcional à dose absorvida  $D$ , ( $m = aD$ , onde  $a$  é uma constante), pelo que

$$P(n) = \frac{(aD)^n e^{-aD}}{n!}. \quad (8.111)$$

Se  $n$  é o número de toques necessário para inactivar uma célula, todas as células que recebam menos de  $n$  toques vão sobreviver. Então a probabilidade de sobrevivência é:

---

<sup>9</sup> O número de átomos/cc de tecido é cerca de  $10^{23}$ , valor muito maior do que o número de átomos atingidos pela radiação.

$$P(s) = P(0) + P(1) + P(2) + \dots + P(n-1). \quad (8.112)$$

A probabilidade de sobrevivência  $P(s)$  é a relação entre o número de células  $N$  que sobrevive (mantém a capacidade de se reproduzir) para uma dada dose e o número inicial de células  $N_0$ , ou seja,  $P(s) = N/N_0$ , pelo que

$$\frac{N}{N_0} = P(0) + P(1) + P(2) + \dots + P(n-1). \quad (8.113)$$

Aplicando a Eq. 8.111 às parcelas do segundo membro da Eq. 8.113 temos

$$N = N_0 e^{-aD} \left( 1 + aD + \frac{(aD)^2}{2!} + \dots + \frac{(aD)^{n-1}}{(n-1)!} \right) \quad (8.114)$$

$$= N_0 e^{-aD} \sum_0^{n-1} \frac{(aD)^k}{k!} \quad (8.115)$$

se  $n = 1$ , vem

$$N = N_0 e^{-aD}. \quad (8.116)$$

A Eq. 8.116 é uma equação exponencial decrescente, aliás a função de sobrevivência celular mais simples. Ocorre quando se irradiam células isoladas *in vivo* ou em cultura (vírus, bactérias, células animais, etc.) com radiação de elevado TLE. Neste caso, os dados experimentais são ajustáveis por rectas em gráfico semilogarítmico. A constante  $a$  tem dimensões do inverso da dose absorvida.

Fazendo  $a = 1/D_0$  podemos escrever a Eq. 8.115 na forma

$$S = \frac{N}{N_0} = e^{-\frac{D}{D_0}}, \quad (8.117)$$

onde  $S$  é a fracção das células sobreviventes à dose  $D$ .

$D_0 = 1/a$  é a dose letal média, ou seja, a dose média recebida pela população celular, suposta de vida biológica infinita, e que morre devido exclusivamente à acção da radiação.  $D_0$  é um indicador da radiosensibilidade: aumenta quando a radiosensibilidade diminui.  $D_0$  é também a dose que reduz a população inicial pelo factor  $1/e = 0,37$ . Esta relação só precisa de um parâmetro para ficar caracterizada, nomeadamente a dose letal média.

Em gráfico semilogarítmico ( $\ln S$  vs.  $D$ ) a Eq. 8.116 é uma recta com inclinação  $-1/D_0 = -a$ .

No caso presente, onde supusemos a inactivação produzida por um só toque,  $D_0$  é a dose que cria a certeza de ocorrer um toque por região sensível. O número de toques será igual ao número total de regiões sensíveis, ou seja, de células irradiadas.

$D_0$  varia de alguns Gy, em células de mamíferos, até valores da ordem dos milhares de Gy em vírus.

É também utilizada a  $D_{50}$  que é a dose para a qual  $S = 0,5$ . Facilmente se mostra que

$$D_{50} = \frac{0,693}{D_0} \quad (8.117)$$

Suponhamos que um toque corresponde a uma ionização e que  $w$  é a energia média por ionização. Para uma dose absorvida  $D$ , a energia média libertada na região sensível, de volume  $V$  e massa específica  $\rho$ , é

$$D V \rho . \quad (8.118)$$

Para a dose  $D_0$  é

$$D_0 V \rho = w ,$$

ou seja, o volume da região sensível é

$$V = \frac{w}{D_0 \rho} . \quad (8.119)$$

São conhecidos valores de  $V$  para vários tecidos e células. Para tecidos de mamíferos  $V$  é da ordem de  $10^{-23} \text{ m}^3$ .

O valor de  $w$  pode ser difícil de conhecer, visto depender do TLE da radiação e das secções eficazes para as diferentes interações com os átomos do meio.

Quando os iões produzidos se encontram muito separados entre si e se trata da situação de morte celular com único toque (ionização), então, um modelo possível é o da ionização num gás com número atómico próximo do tecido, ou suspensão irradiados. É o caso do ar e alguns tecidos biológicos para os quais  $w = 34 \text{ eV}$ .

Quando analisámos a situação de uma única região sensível e um único toque, caso da Eq. 8.116, podíamos ter obtido o mesmo resultado partindo da igualdade

$$dN = -a N dD \quad (8.120)$$

ou seja, a simples constatação de que o número de toques  $dN$ , que se espera que ocorra para a dose  $dD$ , aumenta quando  $N$  e  $dD$  aumentam.

#### 8.12.1.2 Modelo multizonas sensíveis subletais/um só toque

A maior parte das células dos mamíferos possuem diversas zonas sensíveis. Nestas condições, para que ocorra morte celular, terão que ser atingidas todas as zonas sensíveis (zonas subletais). Estamos a supor que as zonas sensíveis não resistem a mais do que um toque.

A probabilidade de uma zona sensível não ser atingida, é dada pela equação da sobrevivência para uma zona, um toque (Eq. 8.116).

A probabilidade de uma zona ser atingida é então

$$p = 1 - e^{-aD}. \quad (8.121)$$

A probabilidade de serem atingidas  $h$  zonas sensíveis é

$$p_h = (1 - e^{-aD})^h. \quad (8.122)$$

A probabilidade de sobrevivência da célula com  $h$  zonas sensíveis subletais é

$$S_h = 1 - (1 - e^{-aD})^h, \quad (8.123)$$

equação que, em coordenadas cartesianas, é uma sigmóide.

Expandindo a equação anterior por aplicação do teorema do binómio<sup>10</sup> e considerando valores de  $D$  elevados vem

$$S_h = h e^{-aD} = h e^{-\frac{D}{D_h}} \quad (8.124)$$

onde  $D_h = 1/a$ . Verificamos assim que, em gráfico semilogarítmico, a curva de sobrevivência se torna linear para doses elevadas.

A extrapolação desta parte linear até ao eixo das ordenadas dá o valor de  $h$ , número de zonas sensíveis subletais por célula, Fig. 8.34.

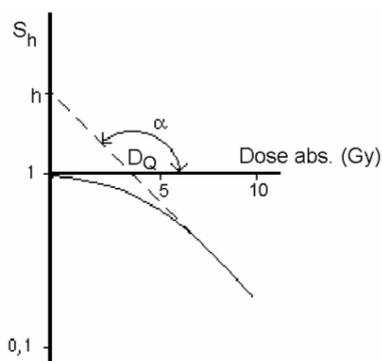


Fig. 8.34 - Representação gráfica de Eq. 8.124

O valor  $D_Q$  é a dose absorvida que corresponde a  $S = 1$  na recta extrapolada.  $D_Q$  é chamada de dose limiar e é uma medida do patamar que precede a porção linear da curva de sobrevivência na situação de múltiplo alvo um só toque. Este coeficiente está relacionado com a capacidade das células recuperarem dos danos

<sup>10</sup> O binómio de grau  $n$  pode expandir-se de acordo com a fórmula  $(x+a)^n = a^n C_p^n x^{n-p}$ , com  $n$  e  $p$  inteiros e  $0 \leq p \leq n$ .

subletais e dá uma indicação do dano que tem de ser acumulado antes da morte celular ocorrer. Aplicando logaritmos à Eq. 8.124 tem-se

$$\ln(S_h) = -\frac{D}{D_h} + \ln(h), \quad (8.125)$$

ou em logaritmos decimais

$$\log_{10}(S_h) = -2,304 \frac{D}{D_h} + \log_{10}(h). \quad (8.126)$$

Então

$$\log_{10}(1) = -2,304 \frac{D_Q}{D_h} + \log_{10}(h), \quad (8.127)$$

ou

$$D_Q = D_h \frac{\log_{10}(h)}{2,304}, \quad (8.128)$$

ou ainda

$$D_Q = D_h \ln(h). \quad (8.129)$$

Usando as Eqs. 8.126 e 8.128 tem-se para a expressão da parte linear da Eq. 8.123

$$\log_{10}(S_h) = -2,304 \frac{D - D_Q}{D_h}. \quad (8.130)$$

O coeficiente angular da tangente à curva da Eq. 8.123, para a dose D, é

$$\frac{dS_h}{dD} = -a h e^{-aD} (1 - e^{-aD})^{h-1}. \quad (8.131)$$

Para  $D = 0$  o valor de  $\frac{dS_h}{dD}$  é nulo. Para este valor, a curva  $S(D)$  é paralela ao eixo dos Ds o que significa ausência de efeito para doses muito pequenas.

Algumas das sigmóides experimentais diferem da anterior justamente porque o coeficiente angular da tangente não é nulo na origem das doses.

### 8.12.1.3 Modelo misto

O modelo misto aproxima-se da situação experimental referida. Neste modelo considera-se uma região sensível, dita letal e  $n$  regiões sensíveis subletais.

A morte celular ocorrerá ou por toque único na região letal ou por toques acumulados nas  $n$  regiões subletais.

A probabilidade de sobrevivência de uma célula é a probabilidade de sobrevivência da zona letal vezes a probabilidade de sobrevivência do conjunto das  $n$  zonas subletais, ou seja

$$S_n = \frac{N}{N_0} = e^{-\frac{D}{D_0}} \left[ 1 - \left( 1 - e^{-\frac{D}{D_n}} \right)^n \right] \quad (8.132)$$

$D_0$  é a dose letal média para a zona letal e  $D_n$  a dose média para o toque nas regiões subletais. O coeficiente angular desta função para qualquer valor de  $D$ , é

$$\frac{dS_n}{dD} = -\frac{1}{D_0} e^{-\frac{D}{D_0}} \left[ 1 - \left( 1 - e^{-\frac{D}{D_n}} \right)^n \right] - \frac{n}{D_n} e^{-\frac{D}{D_0}} e^{-\frac{D}{D_n}} \left( 1 - e^{-\frac{D}{D_n}} \right)^{n-1} \quad (8.133)$$

Para  $D = 0$

$$\frac{dS_n}{dD} = -\frac{1}{D_0} \quad (8.134)$$

A curva  $\log(S_n)$  vs.  $D$  é do tipo da Fig. 8.35.

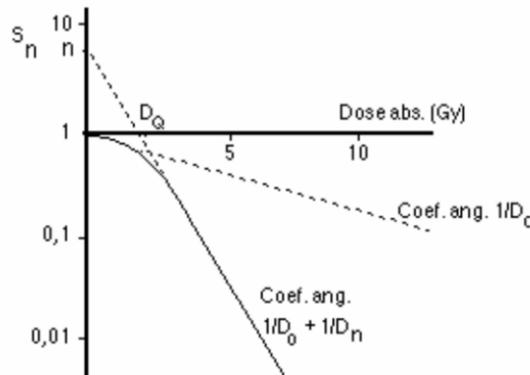


Fig. 8.35 - Curva de sobrevivência para o modelo misto da Eq. 8.132

Para valores de  $D$  elevados a inclinação da curva passa a ser constante e de valor  $-(1/D_0 + 1/D_n)$ . A inclinação inicial  $-1/D_0$  caracteriza a ação de morte imediata por toque na região sensível letal. A intersecção com as ordenadas da extrapolação da porção linear dá o valor de  $n$ , número de regiões subletais.

Considerando duas amostras com populações celulares distintas, satisfazendo o modelo traduzido pela Eq. 8.132, mas com números de zonas subletais

diferentes, por exemplo 6 e 9, as curvas de sobrevivência a e b correspondentes teriam intersecções no eixo das ordenadas nos pontos 6 e 9, Fig. 8.132.

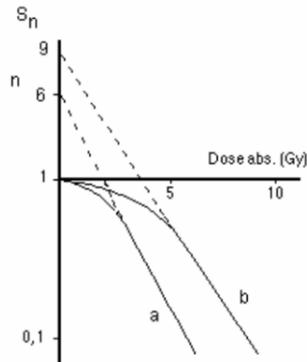


Fig. 8.36 - Curvas de sobrevivência para duas populações celulares distintas, satisfazendo o modelo traduzido pela Eq. 8.132.

Em populações celulares de mamíferos irradiadas com radiação de pequeno TLE, o modelo misto é frequente. Valores típicos para  $D_0$  (morte súbita) são de 4,5 a 5 Gy e, para  $D_n$  (alvos subletais) 1 a 2 Gy. Para radiação de TLE elevado como as partículas  $\alpha$ , neutrões, deuterões, etc. é frequente ocorrerem curvas de sobrevivência exponenciais simples.

Numa amostra com duas populações subletais distintas, a curva de sobrevivência, supondo prevalecer o modelo misto dos mamíferos, será do tipo observado na Fig. 8.37.

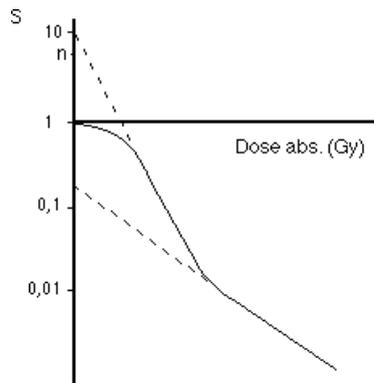


Fig. 8.37 - Curva de sobrevivência para o modelo misto com duas populações subletais distintas.

Finalmente, tratando-se de situações em que, para além de diversas zonas sensíveis letais e não letais seja necessário um número de toques variável para ocorrer a morte celular, a curva poderá não apresentar qualquer porção linear para as doses com interesse (Fig. 8.38).

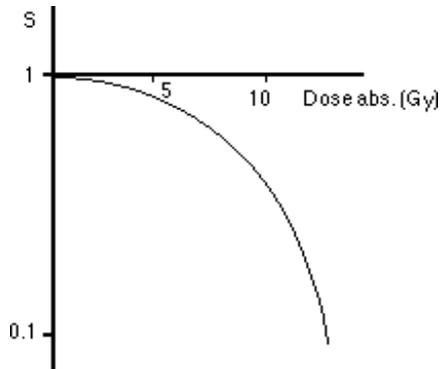


Fig. 8.38 - Curva de sobrevivência sem porção linear para as doses com interesse.

O problema maior com os modelos alvo único, único toque ou múltiplo alvo, único toque, é que três parâmetros são um número demasiado grande para ser manuseado nas situações práticas.

Um modelo matemático mais simples com menos parâmetros desconhecidos é desejável.

#### 8.12.1.4 Modelo linear quadrático (L-Q)

Visto haver uma forte evidência de que a maioria dos efeitos biológicos das radiações ionizantes são consequência directa ou indirecta de quebras de dupla faixa do ADN, faz sentido que, para se analisarem os efeitos das radiações sobre células, se tenha desenvolvido um modelo baseado na avaliação directa dos danos cromosômicos. O desenvolvimento de modelos para simular este dano, e as suas consequências, é uma alternativa ao estudo das curvas de sobrevivência baseadas nos modelos da teoria do alvo [39][40].

A probabilidade de ocorrerem quebras de dupla faixa do ADN depende fortemente do poder ionizante da radiação em estudo como se representa na Fig. 8.39. Por exemplo, a probabilidade de ocorrer uma dupla quebra com electrões é muito menor do que com partículas alfa, de igual energia.

O modelo simplificado para o dano do ADN resultante da acção de radiação ionizante, apresentado na Fig. 8.30, distingue dois tipos de danos. No dano tipo B, uma única partícula parte uma única faixa do ADN, Fig. 8.30 b). Só se uma outra partícula quebra a outra faixa, próxima do primeiro dano e antes de ocorrer

reparação, o cromossoma sofrerá rotura com dupla quebra (que não é o caso da Fig. 8.30 c)). No dano tipo A, a partícula ionizante, com uma única agressão, quebra os dois braços do ADN, e o cromossoma é partido em dois fragmentos Fig. 8.30 d).

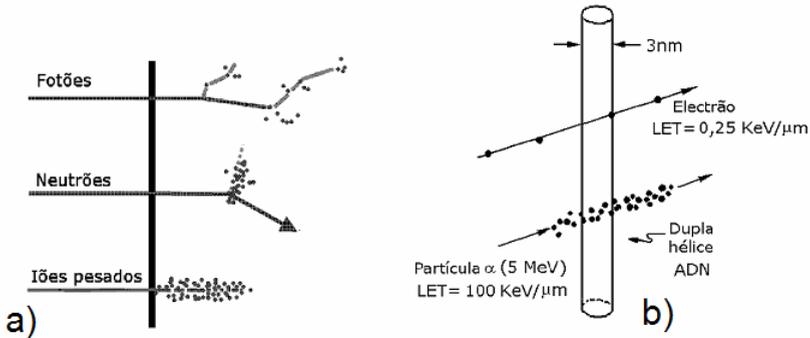


Fig. 8.39 - a) Ionização produzida por fótons, neutrões e iões pesados. b) Esquema das dimensões relativas do ADN e do percurso ionizante de uma partícula  $\alpha$  de 5 MeV.

A probabilidade do dano tipo A é proporcional à dose. O número médio de células com dano tipo A, após uma dose  $D$ , é  $m = \alpha D = D/D_0$ , e a probabilidade de sobrevivência (sem qualquer dano) é a probabilidade de Poisson  $P(0) = e^{-m} = e^{-\alpha D}$ .

No dano tipo B um braço é danificado por uma partícula ionizante e o outro por uma segunda partícula. A probabilidade de fragmentar a molécula de ADN através dos dois toques é, portanto, proporcional ao quadrado da dose. O número médio de moléculas com dano do tipo B, após uma dose  $D$ , é então  $\beta D^2$ , e a equação de sobrevivência, somente para dano do tipo B, é  $e^{-\beta D^2}$ .

A constante  $\alpha$  representa a probabilidade de dano letal irreparável do tipo A por uma única partícula.

Para radiação de baixo TLE o valor de  $\alpha$  situa-se entre  $0,1 \text{ Gy}^{-1}$  e  $1,5 \text{ Gy}^{-1}$ .

A constante  $\beta$  permite obter a probabilidade de danos subletais independentes e parcialmente reparáveis do tipo B se combinarem de modo a produzirem eventos letais, ou seja, duplas quebras.

Este modelo considera a curva de sobrevivência como a soma das duas componentes a produzir morte celular. Em representação semilogarítmica:

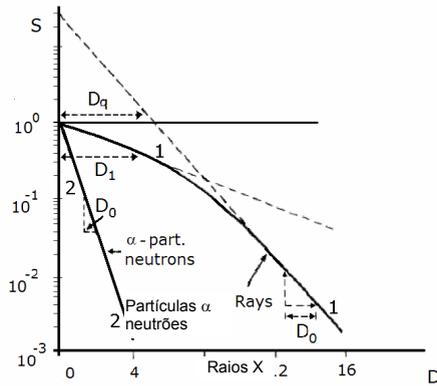


Fig. 8.40 - Os parâmetros importantes nas curvas L-Q. A curva é descrita pela inclinação inicial ( $D_1$ ), a inclinação final ( $D_0$ ), e um parâmetro que representa a largura do patamar  $D_q$ . Curva 1 – Sobrevivência celular sob a acção dos raios X ou  $\gamma$  (danos do tipos A e B). Curva 2 – Dano do tipo A para radiação de alto TLE.

Para pequenas doses de raios X ou  $\gamma$ , as duplas quebras são resultantes da acção de um único electrão secundário e são representados pela linha recta a tracejado na Fig. 8.40 e correspondem a dano do tipo A. Para doses maiores, as duplas rupturas de cromossoma resultam de dois electrões independentes. A curva de sobrevivência dobra-se para baixo quando a componente quadrática do dano tipo B predomina, como se vê na Fig. 8.40.

Para os raios X ou  $\gamma$  o modelo linear-quadrático da sobrevivência celular inclui os danos dos tipos A e B:

$$S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}, \quad (8.135)$$

onde S é a fracção das células que sobrevivem à dose D, e  $\alpha$  e  $\beta$  são constantes.

Este modelo supõe que estão presentes duas componentes de morte celular devida a radiação, uma proporcional à dose e a segunda proporcional ao quadrado da dose.

Então para igual participação de danos dos componentes A e B é

$$e^{-\alpha D} = e^{-\beta D^2}, \quad (8.136)$$

donde

$$D = \frac{\alpha}{\beta}. \quad (8.137)$$

A relação  $\alpha/\beta$  é a dose para a qual as componentes de morte celular linear e quadrática se igualam<sup>11</sup>.

Para radiação de baixo TLE o  $\alpha/\beta$  varia entre 1,0 Gy - 20 Gy

Para radiação densamente ionizante (elevado TLE), como as partículas alfa, ou os neutrões de baixa energia, a curva de sobrevivência celular é uma linha recta que passa pela origem; ou seja a sobrevivência, aproxima-se de uma função exponencial da dose. Quanto maior for o TLE maior o valor da constante  $\alpha$ , ou seja, maior a inclinação da linha recta. Neste caso a curva de sobrevivência pode ser descrita por um único parâmetro, a inclinação da recta.

A curva linear-quadrática para doses elevadas apesar de curvar continuamente ajusta-se bem aos dados experimentais na primeira parte dos dados de sobrevivência. A curva é caracterizada por uma inclinação inicial ( $D_1$ ), o parâmetro da inclinação final ( $D_0$ ) e um parâmetro que representa a largura do patamar  $D_q$  ou dose limiar (ou  $n$ , o número de extrapolação).  $D_0$  e  $D_1$  são os inversos das inclinações das partes inicial e final da curva. Para cada um dos casos é também a dose requerida para reduzir a fracção sobrevivente a 37% do valor antes da aplicação da dose.

O modelo linear quadrático é correntemente o modelo escolhido de sobrevivência celular num número substancial de situações.

No entanto, é uma curva com curvatura constante que não é o caso dos dados experimentais, mas é, no presente, o modelo mais usado.

#### 8.12.1.5 Comparação dos modelos L-Q e teoria do alvo

Culturas de células de diferentes tecidos e tumores mostram uma larga variação nas formas das curvas de sobrevivência. Frequentemente os dados não são suficientemente precisos para permitir a comparação dos ajustes aos modelos L-Q e teoria do alvo.

As curvas de sobrevivência radiação de elevado TLE como as partículas alfa, neutrões e electrões muito lentos são lineares nos dois modelos (o dano irreparável domina). Para radiação de baixo TLE as curvas L-Q mantêm a curvatura mesmo para doses muito elevadas enquanto que as curvas da teoria do alvo se tornam lineares para estas doses.

Para os raios X e  $\gamma$  e outras radiações ionizantes de baixo TLE, as curvas de sobrevivência apresentam um patamar para baixas doses com uma inclinação inicial característica. Para doses maiores estas curvas tendem ou a ficar rectas ou continuar curvas e os dados de sobrevivência podem ser ajustados aos modelos da teoria do alvo ou linear-quadrático.

A vantagem do modelo L-Q é sobretudo o facto de utilizar dois parâmetros,  $\alpha$  e  $\beta$ , quando comparado com os 3 parâmetros necessários para o caso da teoria do

---

<sup>11</sup>  $\alpha$  tem as dimensões do inverso de uma dose;  $\beta$  tem as dimensões do inverso do quadrado de uma dose.

alvo. A inclinação inicial da curva de sobrevivência é representada ou por  $1/D_0$  ou  $\alpha$ . A reparação é representada ou por  $D_q$  (teoria do alvo) ou por  $\beta$  (modelo L-Q). A relação  $\alpha/\beta$  é a dose para a qual o dano  $\alpha$  iguala o dano  $\beta$ .

8.13 Efeitos não dirigidos, complementares da acção directa da radiação ionizante, para baixas doses

Os sistemas biológicos desencadeiam mecanismos de defesa e de resposta biológica quando sujeitos a radiação ionizante.

Quando se consideram doses elevadas, os efeitos associados à acção das radiações ionizantes, são relativamente bem conhecidos e englobam a morte celular (apoptose e necrose), as mutações somáticas (em especial as que resultam em cancro) e as mutações nas células germinativas (defeitos genéticos transmissíveis).

Para baixas doses de radiação ionizante verifica-se que a resposta dos sistemas biológicos não é extrapolável a partir dos efeitos obtidos com doses elevadas.

Existe evidência e resultados experimentais acumulados que levaram a aceitar que, quando se trata de pequenas doses, a acção da radiação ionizante se processa, em simultâneo, por duas vias. A primeira corresponde a agressão directa sobre o ADN com leis idênticas às aplicáveis às grandes doses e a segunda, que consiste em diversas formas de resposta complementar cuja caracterização, nalguns casos, ainda é envolta numa considerável margem de incerteza. Estes processos, designados de não dirigidos (nontargeted) agrupam a indução de mecanismos de reparação do ADN, a instabilidade genómica, os efeitos “bystander” e a resposta adaptativa.

É geralmente aceite que os danos no ADN podem ser o acontecimento mais devastador nas células irradiadas com radiações ionizantes, e que as quebras de duplas cadeias não reparadas ou mal reparadas, são as lesões do ADN responsáveis pelos efeitos biológicos mais importantes. As consequências dos danos no ADN levaram à aceitação, desde há muito, do paradigma da acção citotóxica, indutora de mutagénese e de transformações malignas que ocorrem nas células, após irradiação com radiação ionizante. A teoria do alvo postula que uma colisão directa (excitação ou ionização) da radiação com um componente crítico de uma célula, em geral o ADN dos cromossomas, pode produzir um efeito biológico. Nomeadamente, a colisão de um microfeixe de radiação ionizante com o núcleo de uma célula pode produzir rapidamente a morte celular.

Tem vindo, no entanto, a ser acumulada evidência, ao longo da última década, da ocorrência de processos não explicáveis pela teoria do alvo, que mostram que a radiação pode induzir efeitos mesmo sobre células que não são irradiadas.

A colisão de um microfeixe de radiação ionizante com o núcleo de uma célula pode induzir efeitos análogos em células vizinhas não atingidas pelo microfeixe [41]. Este processo é conhecido por efeito “bystander”, e traduz o fenómeno no qual as células irradiadas transmitem sinais de dano para células não-irradiadas

numa população mista, conduzindo a efeitos genéticos em células vizinhas que não receberam exposição às radiações.

Dois mecanismos possíveis foram propostos para explicar o efeito de “bystander”: comunicações intercelulares por junções através dos espaços intercelulares e mecanismos dependentes de factores solúveis produzidos no meio [42][43]. Os efeitos “bystander” dependem de diversos factores tais como a qualidade da radiação, a dose e a velocidade de dose, o tipo de tratamento, as condições da cultura das células, as linhas celulares, e podem ser observados segundo diversas perspectivas (activação clonogénica, apoptose e micronúcleos, mutações, expressão genética, aberrações cromosómicas, etc.).

A instabilidade genómica é um processo induzido pela radiação, que consiste na transmissão de sinais à descendência das células irradiadas, que pode estender-se por muitas gerações, levando à ocorrência de efeitos genéticos, como mutações e aberrações cromossómicas, em descendentes das células irradiadas distantes no tempo [44].

A resposta adaptativa, um outro fenómeno, consiste na resposta das células a uma agressão externa através de um mecanismo intrínseco que confere resistência a uma próxima agressão.

Os sinais enviados pelas células atingidas perturbam a função normal das células vizinhas (efeito bystander), e estimulam-nas a enviar novos sinais dirigidos à célula inicialmente atingida e sobre células próximas. Os sinais enviados pelas células bystander podem ajudar a reparar células atingidas, ou a desencadear o processo que leva estas a cometer suicídio.

Além do acima referido, a interpretação da expressão final do dano celular, para baixas doses, tem de considerar também os processos de redistribuição, repovoamento, e mobilização celulares.

## REFERÊNCIAS

- [1] Wright, H.A.; Magee, J.L.; Hamm, R.N.; Chatterjee, A.; Turner, J.E.; Klots, C.E.; 1985, Calculations of physical and chemical reactions produced in irradiated water containing DNA, *Radiat. Prot. Dosim.*, Vol. 13, Nº 1-4, 133-136
- [2] Charlton. D.E., 1981, Inner shell ionization produced by the Compton effect, *Rad. Res.*, 88, 420-425.
- [3] Ribberfords, R. e Carlsson, G.A., 1985, Compton component of the mass-energy absorption coefficient: corrections due to energy broadning of Compton-scattered photons, *Rad. Res.*, 101, 47-59.
- [4] Engineering Compendium on Radiation Shielding, Vol. 1, cap. 4, por: Hubbel, J.H., Berger, M.J., Photon attenuation, Springer-Verlag.
- [5] Hubbel, J.H., 1982, Photon mass attenuation and energy-absorption coefficients from 1 keV to 20 MeV, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, Vol. 33, 1269-1290.
- [6] Storm, E. e Israel, H.I., 1970, *Nucl. Data tables A7*, 565.
- [7] Davisson, C.M., 1979, Alpha-beta-and gamma-ray spectroscopy, Vol. 1, cap. 2, Ap. 1, editado por Siegbahn, K., Amsterdam, North-Holland Publ.
- [8] Kase, K.R. e Nelson, W.R., 1978, Concepts of radiation dosimetry, Pergamon Press
- [9] Johns, H.E. e Cunningham, J.R., 1983, *The Physics of radiology*, 4ª edição, Charles C Thomas Publisher, USA.
- [10] ICRU-51, 1993, Quantities and units in radiation protection dosimetry, International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MC
- [11] ICRU-60, Fundamental Quantities and Units for Ionizing Radiation, International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MC
- [12] Papiez, L. e Battista, J.J., 1994, Radiance and particle fluence, *Phys. Med. Biol.*, 39, 1053-1062
- [13] Attix, F.H., 1979, The partition of kerma to account for bremsstrahlung, *Health Physics*, Vol.36, 347-354
- [14] Buermann, L., Grosswendt, B., Kramer, H-M., Selbach, H-J., Gerlach, M., Hoffmann, M. e Krumrey, M., 2006, Measurement of the x-ray mass energy-absorption coefficient of air using 3 keV to 10 keV synchrotron radiation, *Phys. Med. Biol.*, 51, 5125-5150
- [15] Carlsson, G.A., 1985, Theoretical basis for dosimetry, incluído no livro: *The Dosimetry of ionizing radiation*, Vol. I, editado por: K.R. Kase, B.E. Bjärngard, F.H. Attix, Academic Press

- [16] Oliveira, A.D., 2006, Energy and Entropy in Radiation Dosimetry and Protection, Proceedings of full papers, Second European IRPA Congress on Radiation Protection, Paris, 2006
- [17] ICRU-47, 1992, Measurements of dose equivalents from external photon and electron radiations, International Commission on Radiation Units and Measurements, Washington, DC
- [18] ICRP – 92, 2003, Relative Biological Effectiveness (RBE), Quality Factor (Q), and Radiation Weighting Factor (wR), Pergamon Press
- [19] ICRP – 103, 2007, The 2007 recommendations of the International Commission on Radiological Protection.
- [20] Mayneord, W.V. e Clarke, R.H., 1975, Carcinogenesis and radiation risk: a biomathematical reconnaissance, Br. J. Radiol., Suplemento N° 12
- [21] Shannon, C.E., 1949, The Mathematical Theory of Communication, University of Illinois Press Champaign, IL, USA
- [22] Oliveira, A.D. and Lima, J.J.P., 2001, The degradation of the energy of primary photons described through the entropy, In Proceedings of the Monte Carlo 2000 Conference – Advanced Monte Carlo for Radiation Physics, Particle Transport Simulation and Applications, Lisbon, Portugal. Kling et al., Eds, Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag, pp 425-430
- [23] Grosswendt, B., 1994, Formation of track entities by photons in water, Radiat. Prot. Dosim., Vol. 52, N° 1-4, 237-244
- [24] Oliveira, A.D., 2001, The entropy of an X-ray beam, In Proceedings of the Fifth Regional Congress on Radiation Protection and Safety IRPA, Pernambuco, Brazil
- [25] Chan, H.-P. e Doi, K., 1988, Monte Carlo simulation in diagnostic radiology, do livro: Monte Carlo simulation in the radiological sciences, editado por R. L. Morin, CRC Press, Florida
- [26] Faraggi, M, Gardin. I, Stievenart, JL, Bok, BD, Guludec, D, 1998, Comparison of cellular and conventional dosimetry in assessing self-dose and cross-dose delivered to the cell nucleus by electron emissions of  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{67}\text{Ga}$  and  $^{201}\text{Tl}$ , Eur J Nucl Med, 25, 205-214
- [27] Goddu, SM, Howell, RW, Rao, DV, 1994, Cellular dosimetry: absorbed fractions for monoenergetic electron and alpha particle sources and S-values for radionuclides uniformly distributed in different cell compartments, J Nucl Med, 35, 303-316.
- [28] Edwards & Lloyd, 1998, Risks from ionising radiation: deterministic effects, J. Radiol. Prot., Vol. 18, N° 3, 175-183.
- [29] Doll, 1998, Effects of small doses of ionising radiation, J. Radiol. Prot., Vol. 18, N° 3, 163-174.
- [30] Feinendegen et al, 1985, Microdosimetric approach to the analysis of cell responses at low dose and low dose rate, Radiat. Prot. Dosim., Vol. 13, N° 1-4, 299-306.

- [31] Leenhouts & Chadwick, 1985, Radiation energy deposition in water: Calculation of DNA damage and its association with RBE, *Radiat. Prot. Dosim.*, Vol. 13, N° 1-4, 267-270.
- [32] ICRP-60, 1991, Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, *Ann. ICRP* 21 (1-3)
- [33] Pochin, 1980, The need to estimate risks, *Phys. Med. Biol.*, Vol. 25, N° 1, 1-12.
- [34] Lindell, 1996, The risk philosophy of radiation protection, *Radiat. Prot. Dosim.*, Vol. 68, N° 3/4, 157-163.
- [35] H. A. Wright, J. L. Magee, R. N. Hamm, A. Chatterjee, J.E. Turner, C. E. Klots. Calculations of physical and chemical reactions produced in irradiated water containing DNA, *Radiat. Prot. Dosim.*, 13(1-4):133–136, 1985.
- [36] D. E. Charlton. Inner shell ionization produced by the Compton effect, *Rad. Res.*, 88:420–425, 1981.
- [37] R. Ribberfords, G. A. Carlsson. Compton component of the mass-energy absorption coefficient: corrections due to energy broadning of Compton-scattered photons, *Rad. Res.*, 101:47–59, 1985.
- [38] J. H. Hubbel, M. J. Berger. *Engineering Compendium on Radiation Shielding*, Vol. 1, cap. 4, Photon attenuation, Springer-Verlag.
- [39] J. H. Hubbel. Photon mass attenuation and energy-absorption coefficients from 1 keV to 20 MeV, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, 33:1269–1290, 1982.
- [40] E. Storm, H. I. Israel. *Nucl. Data tables* A7:565, 1970.
- [41] C. M. Davisson. *Alpha-beta-and gamma-ray spectroscopy*, 1(2), editado por Siegbahn, K., Amsterdam, North-Holland Publ, 1979.
- [42] K. R. Kase, W. R. Nelson. *Concepts of radiation dosimetry*, Pergamon Press, 1978.
- [43] H. E. Johns, J. R. Cunningham. *The Physics of radiology*, 4ª edição, Charles C Thomas Publisher, USA, 1983.
- [44] ICRU-51, 1993, Quantities and units in radiation protection dosimetry, *International Commission on Radiation Units and Measurements*, Bethesda, MC
- [45] ICRU-60, Fundamental Quantities and Units for Ionizing Radiation, *International Commission on Radiation Units and Measurements*, Bethesda, MC
- [46] L. Papiez, J. J. Battista. Radiance and particle fluence, *Phys. Med. Biol.*, 39:1053–1062, 1994.
- [47] F. H. Attix, The partition of kerma to account for bremsstrahlung, *Health Physics*, 36:347–354, 1979.
- [48] L. Buermann, B. Grosswendt, H-M Kramer, H-J Selbach, M. Gerlach, M. Hoffmann, M. Krumrey. Measurement of the x-ray mass energy-absorption coefficient of air using 3 keV to 10 keV synchrotron radiation, *Phys. Med. Biol.*, 51: 5125–5150, 2006.

- [49] G. A. Carlsson, Theoretical basis for dosimetry, incluído no livro: *The Dosimetry of ionizing radiation*, Vol. I, editado por: K.R. Kase, B.E. Bjärngard, F.H. Attix, Academic Press, 1985.
- [50] A. D. Oliveira. Energy and Entropy in Radiation Dosimetry and Protection, *Proceedings of full papers, Second European IRPA Congress on Radiation Protection*, Paris, 2006.
- [51] ICRU-47, Measurements of dose equivalents from external photon and electron radiations, *International Commission on Radiation Units and Measurements*, Washington, DC, 1992.
- [52] ICRP – 92, Relative Biological Effectiveness (RBE), Quality Factor (Q), and Radiation Weighting Factor (wR), Pergamon Press, 2003.
- [53] ICRP – 103, The 2007 recommendations of the International Commission on Radiological Protection, 2007.
- [54] W. V. Mayneord, R. H. Clarke. Carcinogenesis and radiation risk: a biomathematical reconnaissance, *Br. J. Radiol.*, Suplemento N° 12, 1975.
- [55] C. E. Shannon, The Mathematical Theory of Communication, University of Illinois Press Champaign, IL, USA, 1949.
- [56] A. D. Oliveira, J. J. P. Lima. The degradation of the energy of primary photons described through the entropy, In *Proceedings of the Monte Carlo 2000 Conference – Advanced Monte Carlo for Radiation Physics, Particle Transport Simulation and Applications*, Lisbon, Portugal. Kling et al., Eds, Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag, 425-430, 2001.
- [57] B. Grosswendt. Formation of track entities by photons in water, *Radiat. Prot. Dosim.*, 52(1-4):237–244, 1994.
- [58] A. D. Oliveira. The entropy of an X-ray beam, *Proceedings of the Fifth Regional Congress on Radiation Protection and Safety IRPA*, Pernambuco, Brazil, 2001.
- [59] H.-P. Chan, K. Doi. Monte Carlo simulation in diagnostic radiology, do livro: *Monte Carlo simulation in the radiological sciences*, editado por R. L. Morin, CRC Press, Florida, 1988.
- [60] M. Faraggi, I. Gardin, J. L. Stievenart, B. D. Bok, D. Guludec. Comparison of cellular and conventional dosimetry in assessing self-dose and cross-dose delivered to the cell nucleus by electron emissions of <sup>99m</sup>Tc, <sup>123</sup>I, <sup>111</sup>In, <sup>67</sup>Ga and <sup>201</sup>Tl, *Eur J Nucl Med*, 25:205–214, 1998.
- [61] S. M. Goddu, R. W. Howell, D. V. Rao. Cellular dosimetry: absorbed fractions for monoenergetic electron and alpha particle sources and S-values for radionuclides uniformly distributed in different cell compartments, *J Nucl Med*, 35:303–316, 1994.
- [62] Edwards & Lloyd. Risks from ionising radiation: deterministic effects, *J. Radiol. Prot.*, 18(3):175-183, 1998.
- [63] Doll, Effects of small doses of ionising radiation, *J. Radiol. Prot.*, 18(3):163–174, 1998.

- [64] Feinendegen et al, Microdosimetric approach to the analysis of cell responses at low dose and low dose rate, *Radiat. Prot. Dosim.*, 13(1-4):299-306, 1985.
- [65] Leenhouts & Chadwick, 1985, Radiation energy deposition in water: Calculation of DNA damage and its association with RBE, *Radiat. Prot. Dosim.*, 13(1-4):267-270, 1985.
- [66] ICRP-60, *Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*, Ann. ICRP 21 (1-3), 1991.
- [67] Pochin. The need to estimate risks, *Phys. Med. Biol.*, 25(1):1-12, 1980.
- [68] Lindell. The risk philosophy of radiation protection, *Radiat. Prot. Dosim.*, 68(3/4):
- [69] Lea, D. E., 1955, *Actions of Radiations on Living Cells*, 2nd Ed, ICRU-51, 1993, Cambridge Univ. Press, Cambridge
- [70] Savage JR. Update on target theory applied to chromosomal aberrations, 1993, *Environ Mol Mutagen* 22, 198-207.
- [71] Nias, A.H.W., 1998, *An Introduction to Radiobiology* (2<sup>nd</sup> ed.), Wiley, Chichester
- [72] Leroy C and Rancoita PG, 2004, *Principles of Radiation Interaction in Matter and Detection*, World Scientific
- [73] Alpen, E.L. - *Radiation Biophysics*. (2<sup>nd</sup> ed.), Academic Press San Diego 1998.
- [74] Kiefer J., 1990 *Biological Radiation effects*, Springer Verlag Ed..
- [75] Belyakov O.V., Prise K.M., Mothersill C., Folkard M. and Michael B.D., 2000, Studies of bystander effects in primary uroepithelial cells using a charged particle microbeam, *Radiat. Res.* 153, 235.
- [76] Azzam E.I., de Toledo S.M. and Little J.B., 2001, Direct evidence for the participation of gap junction mediated intercellular communication in the transmission of damage signals from  $\alpha$ -particle irradiated to nonirradiated cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, 473-8.
- [77] Ballarini F., Biaggi M., Ottolenghi A. and Sapora O., 2002, Cellular communication and bystander effect: a critical review for modelling low-dose radiation action, *Mut. Res.* 501, 1-12.
- [78] Little J B, Azzam E I, de Toledo SM and Nagasawa H, 2005 Characteristics and mechanisms of the bystander response in monolayer cell cultures exposed to very low fluences of alpha particles, *Rad phys chem.* 72, 2-3, Pages 307-313

(Página deixada propositadamente em branco)

## ÍNDICE DE ASSUNTOS

### A

absorção, 95, 98, 162, 166, 175, 176, 182, 196, 199, 206, 262, 264, 386, 402, 440, 480, 483, 489, 490, 492, 496, 498, 501, 504, 508, 509, 512  
acção directa, 526, 533, 534, 537, 538, 539, 544, 555  
acção indirecta, 533, 534, 538  
activação clonogénica, 556  
adaptação, 231, 286, 388  
ADN, 320, 321, 322, 325, 328, 480, 506, 526, 530, 531, 532, 535, 537, 539, 540, 541, 542, 551, 552, 555  
alcançe positrão, 39, 41, 126, 209, 211, 495, 522  
algoritmo MLEM, 284, 285  
algoritmos de reconstrução, 159, 203, 207, 220, 227, 276, 277, 279, 474  
amostragem angular, 211, 221, 222, 223, 245, 275, 279, 281, 286, 454, 469  
amostragem radial, 211, 221, 222, 223, 245, 275, 279, 281, 286, 454, 469  
análise compartimental, 402, 403, 435, 441, 450  
análise de Fourier, 189  
análise paramétrica, 473  
angiogénese tumoral, 324  
aniquilação do positrão, 91, 92, 93, 96, 101, 102, 103, 104, 108, 112, 114, 161  
apoptose, 136, 137, 317, 329, 330, 336, 555, 556  
aquisição de dados, 163, 203, 204, 214, 216, 230, 266, 342, 433  
armazenamento de dados, 163, 216, 217  
atenuação, 36, 161, 162, 163, 166, 167, 168, 169, 176, 177, 178, 188, 195, 199, 207, 213, 220, 231, 232, 234, 246, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 266, 267, 268, 275, 277, 282, 288, 291, 313, 342, 433, 483, 490, 499, 501, 516, 517  
autopoiese, 388

### B

barreira hemato-encefálica, 143, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 356, 358  
bremsstrahlung, 490, 492, 493, 496, 498, 499, 557, 560

### C

câmara gama, 174, 175, 176, 185, 195, 196, 197, 198, 200, 202, 204, 276, 452  
cerebelo, 337, 338, 343  
cérebro, 234, 235, 243, 313, 325, 329, 331, 337, 338, 339, 340, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 358, 382, 386, 388, 390, 432, 435, 469  
cibernética, 388, 389  
ciclotrão, 25, 26, 34, 36, 43, 45, 46, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 127, 139, 144, 163, 318, 321  
coef. de atenuação linear, 166, 192, 250, 251, 252, 253, 258, 260, 267, 497, 500, 503, 516  
coef. mássico de atenuação, 484, 491  
colimadores, 110, 160, 162, 169, 192, 198, 199, 200, 201, 214, 251, 255, 271  
compressão angular, 222, 223  
compressão da gama dinâmica, 295  
compressão de imagens, 274  
condição de ressonância, 53, 54, 55, 58, 60, 61, 62, 63, 67, 75, 78, 81, 82, 83  
contraste, 120, 159, 163, 174, 186, 189, 190, 191, 193, 195, 197, 231, 233, 246, 249, 264, 274, 281, 293, 294, 295, 296, 433, 438, 440  
convolução, 107, 188, 190, 256, 257, 266, 280, 281, 312, 316, 442, 462, 463, 464, 465, 466, 467

correção de normalização, 268  
correção gama, 294  
corregisto de imagem, 315  
corregisto elástico, 315, 316  
corregisto fluido, 316  
curvas de sobrevivência, 527, 543, 550,  
551, 554

## D

detector de radiação gama, 111  
detector de semiconductor, 174, 198  
detectores gasosos, 171, 172  
distância de resolução, 187, 197, 202  
dose absorvida, 491, 496, 497, 499, 501,  
502, 503, 504, 505, 506, 510, 517, 520,  
523, 526, 527, 529, 531, 532, 543, 544,  
545, 546, 547  
dose efectiva, 504, 521  
dose equivalente, 503, 520, 521

## E

efeito de, 556  
efeito de Compton, 175, 196, 249, 255, 266  
efeito de volume parcial, 120, 162, 197,  
234, 256, 257, 272  
efeito fotoeléctrico, 169, 175, 176, 180,  
182, 196, 199, 480, 481, 482, 484, 488,  
489, 491, 508, 509, 510, 512, 514, 515,  
516  
efeitos biológicos, 479, 481, 494, 499, 504,  
505, 523, 524, 526, 527, 531, 532, 533,  
537, 539, 541, 544, 551, 555  
eficiência de detecção, 115, 175, 176, 177,  
191, 196, 221, 267, 270, 433  
eficiência geométrica, 191, 192, 202, 221,  
268, 270, 271  
electrões de Auger, 488, 489, 490, 522  
entropia, 307, 308, 386, 387, 479, 506, 507,  
508, 509, 510, 511, 513, 532  
espessura do corte, 245  
excitação, 26, 28, 29, 32, 33, 34, 35, 37, 39,  
40, 42, 45, 47, 48, 49, 95, 97, 98, 173,  
175, 197, 481, 487, 488, 490, 491, 492,  
493, 498, 504, 534, 555

exposição, 25, 330, 500, 503, 506, 517,  
518, 521, 524, 525, 527, 528, 530, 556

## F

fenda sináptica, 356  
filtragem linear, 274  
fluência, 497, 499, 500, 501, 503, 517, 537,  
539  
fórmula de Bethe, 36, 38, 39, 40, 41, 47  
fotoelectrões, 176, 180, 181  
função de excitação, 26, 32, 33, 34, 35, 43,  
44, 45, 46, 47, 48  
função de resposta a um ponto, 186, 187,  
190, 255, 256, 257  
função de resposta a uma linha, 187  
função de transferência, 186, 188, 190  
função delta, 103, 165, 454, 464  
funções objectivo, 309

## H

hipóxia tumoral, 317, 325  
homeostasia, 384, 385, 386, 387

## I

imagem molecular, 121, 143, 145, 146,  
147, 150, 317, 336  
imagens funcionais, 163, 197, 243, 244,  
317, 328, 329  
instabilidade genómica, 555, 556  
integral de convolução, 461, 466  
interacção com o detector, 193  
interacção do positrão com a matéria, 96  
interacção fotonuclear, 481, 491  
interpolação, 32, 188, 296, 297, 305, 311,  
312, 315, 316  
ionização, 37, 41, 42, 95, 98, 161, 172,  
173, 174, 175, 177, 197, 479, 480, 481,  
488, 491, 492, 493, 496, 498, 500, 501,  
504, 535, 546, 555

## L

LET, 494, 504, 505, 526  
lipossolubilidade, 346, 347, 349, 350

luminescência, 161

## M

mecanismos de transporte, 347, 348, 353, 354, 437  
metabolismo da glicose, 319, 321, 342  
método de Monte Carlo, 515, 516  
métodos analíticos, 250, 252, 254, 276, 282, 286, 288, 289, 435  
métodos iterativos, 250, 252, 254, 282, 283, 288, 291  
modelagem cinética de traçadores, 469  
modelo linear quadrático, 544, 554  
modelo misto, 548, 549, 550  
modelos compartimentais, 381, 435, 440, 441, 470, 472  
modelos fisiológicos, 336

## N

neguentropia, 386, 387  
neurotransmissores, 146, 353, 357, 435

## P

PET animal, 210, 228, 229  
PET cerebral, 228, 229  
PET/CT, 161, 213, 228, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 241, 242, 258, 260, 272, 363, 364  
PET/RMN, 182, 233, 234, 235, 272  
poder de paragem, 36, 37, 38, 41, 195, 494  
positrónio, 91, 94, 95, 96, 98, 104, 105, 107  
potencial de ionização, 37, 41, 42, 480  
pré-processamento de dados, 250, 275  
princípio de Stewart-Hamilton, 459, 460  
produção de radionuclídeos, 25, 26, 33, 36, 38, 44, 49  
proliferação tumoral, 316, 317, 323  
pseudo-cor, 299

## Q

quantidade de movimento do positrão, 110

## R

radiação dispersa, 162, 204, 207, 220, 228, 250, 254, 255, 266, 267, 503, 517  
radiação primária, 499, 501, 503  
radiofármacos, 119, 120, 121, 122, 123, 125, 126, 127, 129, 132, 135, 137, 139, 140, 142, 144, 145, 149, 150, 232, 247, 275, 276, 316, 318, 337, 341, 344, 346, 349, 350, 354, 355, 356, 359, 433, 437, 438, 439, 440, 441, 469  
radiossíntese, 124  
RBE, 504, 505, 558, 559, 560, 561  
reações nucleares, 25, 26, 27, 31, 33, 34, 35, 36, 43, 45, 46, 128, 494  
realce de contraste, 274  
reamostragem, 305, 312  
receptores, 120, 136, 137, 143, 146, 147, 148, 149, 276, 326, 333, 334, 335, 336, 356, 357, 358, 359, 389, 431, 432, 435, 437, 438, 439, 469, 473  
reconstrução de imagem, reconstrução 2D, 278  
resolução espacial, 115, 120, 160, 162, 174, 175, 176, 177, 179, 184, 186, 188, 196, 197, 202, 203, 209, 210, 211, 213, 221, 222, 223, 228, 229, 230, 233, 234, 244, 246, 255, 256, 272, 276, 285, 338, 346, 433, 468  
resposta adaptativa, 555, 556  
retro projecção, 279, 280, 281, 282, 285, 286, 287  
ruído, 123, 159, 162, 165, 166, 179, 182, 184, 186, 188, 193, 194, 210, 211, 212, 213, 228, 230, 231, 246, 249, 250, 259, 264, 269, 274, 276, 281, 283, 285, 286, 288, 289, 290, 292, 306, 322, 466, 471, 473, 510  
ruído estatístico, 165, 166, 249, 250, 281, 471

## S

secção eficaz, 26, 31, 32, 33, 35, 42, 43, 45, 46, 47, 93, 170, 266, 483, 484, 485, 486, 487, 491

segmentação, 259, 261, 262, 273, 274, 275,  
302, 305, 473

sincrociclotrão, 50, 76, 77

SPECT, 132, 150, 159, 160, 161, 163, 169,  
178, 182, 184, 194, 195, 197, 198, 203,  
204, 206, 207, 209, 211, 214, 216, 217,  
220, 226, 227, 236, 238, 239, 243, 248,  
249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256,  
257, 258, 261, 262, 264, 265, 266, 271,  
272, 275, 276, 281, 284, 288, 313, 355,  
358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 366,  
380, 431, 433, 434, 435, 440, 468, 469,  
474, 476

straggling, 39, 40

## **T**

teoria do alvo, 532, 533, 534, 538, 544,  
551, 554, 555

timidina, 321, 322, 324

transformada de Fourier, 189, 190, 254,  
281, 289, 307

tubo fotomultiplicador, 196

## **X**

xenotransplantes, 328, 330

(Página deixada propositadamente em branco)

Série

Investigação

•

Imprensa da Universidade de Coimbra

Coimbra University Press

2008

