UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE FILOSOFIA, CIÊNCIAS E LETRAS DE RIBEIRÃO PRETO – FFCLRP
PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA APLICADA À MEDICINA E BIOLOGIA

DANIEL LUIS FRANZÉ

Desenvolvimento de objeto simulador híbrido de cérebro para estudos
em medicina nuclear

Ribeirão Preto

2021

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE FILOSOFIA, CIÊNCIAS E LETRAS DE RIBEIRÃO PRETO – FFCLRP
PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA APLICADA À MEDICINA E BIOLOGIA

DANIEL LUIS FRANZÉ

Desenvolvimento de objeto simulador híbrido de cérebro para estudos em medicina nuclear

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área: Física Aplicada à Medicina e Biologia.

Orientador: Prof. Dr. Eder Rezende Moraes

Ribeirão Preto - SP

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Franzé, Daniel Luis.

Desenvolvimento de objeto simulador híbrido de cérebro para estudos em medicina nuclear. Ribeirão Preto, 2021.

92 p. : il. ; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto/USP

Programa de Pós Graduação em Física Aplicada à Medicina e Biologia.

Orientador: Moraes, Eder Rezende.

1. Objeto simulador. 2. Simulação Monte Carlo. 3. GATE. 4. Medicina Nuclear.

Nome: Franzé, Daniel Luis.

Título: Dosimetria por Imagem para o Planejamento Específico por Paciente em Iodoterapia.

Tese apresentada à faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em: ____/____/____.

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Dedico este trabalho à minha filha,
Laura, meu brilho de luz nesses
tempos sombrios.

Agradecimentos

Ao prof. Dr. Eder Rezende Moraes, pela confiança e orientação neste e em outros trabalhos.

Ao técnico Carlos Renato da Silva, por todo o seu apoio, com sugestões e soluções para o desenvolvimento desse trabalho, através da oficina mecânica do departamento de Física desta universidade.

Ao Leonardo Alexandre Santos, Físico médico do serviço de medicina nuclear do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, por toda sua ajuda na aquisição de imagens e compartilhamento de conhecimentos da rotina clínica. Aos residentes de Física Médica, que acompanharam o trabalho. E ao Dr. Lauro Wichert-Ana, coordenador e supervisor deste serviço de medicina nuclear.

Aos meus colegas de laboratório, Danny, João Paulo e Breno, pela companhia e ajuda no desenvolvimento deste trabalho.

À minha família por todo apoio fornecido, em especial à minha esposa Bruna Antoniazzi Magalhães Franzé, por todo o suporte fornecido nos momentos mais difíceis, incentivo e compreensão, e para minha filha, Laura Antoniazzi Magalhães Franzé, por me incentivar a continuar.

À CAPES, pela concessão da bolsa de pós graduação.

Ao CIDRA, pelo apoio financeiro na compra do material para a fabricação do protótipo.

Ao Centro para Documentação da Biodiversidade do Departamento de Biologia da USP-RP, coordenado pelo prof. Dr. Flávio Alicino Bockmann, e ao técnico de laboratório Daniel Caracanhas Cavallari, pela impressão do protótipo desenvolvido nesse trabalho.

" O começo de todas as ciências é o espanto de as coisas serem o que são".
(Aristóteles)"

RESUMO

Franzé, D. L. Desenvolvimento de objeto simulador híbrido de cérebro para estudos em Medicina Nuclear. 2021. Tese (Doutorado) – Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto – SP, 2021.

Objetos simuladores, popularmente chamados de fantasmas, são utilizados na área médica para treinamento de profissionais, estabelecimento de protocolos médicos, controle de qualidade de equipamentos e pesquisas. Para estudos que envolvam o cérebro, em Medicina Nuclear, dois simuladores são amplamente utilizados, o Hoffman Brain para estudos de perfusão cerebral, e o simulador Estriatal, para estudos de captação na região estriada do cérebro. O presente trabalho buscou o desenvolvimento de um objeto simulador cerebral híbrido que apresentasse as principais características destes dois objetos simuladores. Foi construído inicialmente uma versão digital deste simulador Híbrido. Através da modelagem de um sistema de detecção PET no software Gate, foram realizados dois estudos através de simulação computacional com o objeto simulador: exame de perfusão cerebral e de captação na região do estriado. As imagens obtidas das simulações foram reconstruídas pelo software CASToR. No primeiro estudo, constatou-se que o simulador Híbrido apresentou uma razão entre substância Cinzenta e Branca de 2,6:1, próximo ao encontrado na prática clínica com o uso de ^{99m}Tc -HMPAO, contra 2:1 encontrado na simulação com o Hoffman digital. A captação na região do corpo estriado se mostrou muito próxima ao resultado da simulação com o objeto simulador Estriatal digital. O objeto simulador físico foi construído em uma impressora de fotopolimerização de cuba. Imagens de SPECT-CT foram realizadas e comparadas com os objetos simuladores disponíveis no mercado. Verificou-se que o simulador desenvolvido apresenta melhor razão entre substância cinzenta e branca, 2,1:1 contra 1,8:1 obtido pelo Hoffman. Nos testes de captação no estriado, percebe-se que as imagens obtidas são muito similares com as do simulador Estriatal, mostrando que o mesmo poderia substituir o original. Por apresentar custo de confecção inferior a 15% do custo de compra dos objetos simuladores padrões, com resultados próximos, e pela capacidade de ser modificado, o objeto simulador Híbrido desenvolvido apresenta grande potencial de uso.

Palavras-chave: Objeto Simulador, Impressão 3D, Gate, Processamento de Imagens, Cérebro

ABSTRACT

Franzé, D. L. **Development of a Hybrid Brain Phantom for Nuclear Medicine studies**. 2021. Tese (Doutorado) – Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras De Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto – SP, 2021.

Phantoms are used in the medical field for professionals training, establishing of medical protocols, quality control of equipment and research. In studies involving the brain, in Nuclear Medicine field, two phantoms are widely used, the Hoffman Brain, in studies of blood flow and metabolism, and the Striatal Phantom, in studies of uptake ratio at the striatum. The present work sought the development of a hybrid brain phantom that presented the main characteristics of these two phantoms. Through image processing, a digital version of this Hybrid simulator was built, which allowed studies of perfusion and uptake in the striatum. Through the modeling of a PET detection system at Gate software, two studies were carried out through computer simulation: cerebral perfusion examination and uptake in the striatum region. The images obtained in the simulations were reconstructed by the CASToR software. In the first study, after analysis, it was found that the Hybrid simulator has a ratio of Gray to White matter of 2.6:1 close to that found in clinical practice with the use of ^{99m}Tc -HMPAO, against 2:1 found in the simulation of digital Hoffman. The uptake in the region of the striatum was very close to the results obtained at the simulation of the digital Striatal phantom. The real Hybrid phantom was built on a photopolymerization 3D printer. SPECT-CT images were taken and compared with the phantoms available on the market. When analyzing the images, it was found that the phantom developed presents better ratio of gray to white matter, 2.1:1 against 1.8:1 found on Hoffman. In the uptake at the striatum tests, it is noticed that the images obtained were very similar to those of the Striatal phantom, showing that it could replace the original. Due to its cost, less than 15% of the Hoffman and Striatal phantoms, with close results, and the ability to be modified, the developed Hybrid simulator object has great potential for clinical and research applications.

Keywords: Phantom, 3D printing, Gate, Image Processing, Brain

Lista de Figuras

Figura 1 - Imagem do objeto simulador Hoffman. Em destaque o cilindro exterior e os 19 discos com as estruturas anatômicas cerebrais.	19
Figura 2 – Discos internos do objeto simulador Hoffman. Esquerda: detalhes da diferença da espessura entre as camadas de um disco. Direita: detalhe da diferença da forma de cada disco colado, alternando detalhes composto por acrílico e sem acrílico.	19
Figura 3 – Representação do disco interno do simulador Hoffman, mostrando uma camada correspondente às estruturas do cérebro. As regiões pontilhadas e hachuradas correspondem à regiões de plástico. A região em branco corresponde à região da matéria Cinzenta.	20
Figura 4 - Representação do disco interno do simulador Hoffman, mostrando uma camada correspondente às estruturas do cérebro. A região pontilhada corresponde ao plástico da região externa do cérebro e a região hachurada corresponde à região do plástico dos ventrículos. A região em branco corresponde à região da matéria Cinzenta e Branca.	20
Figura 5 - Imagem representativa das camadas de uma dos 19 discos do simulador Hoffman. A estrutura é formada por seis camadas, totalizando 6,0 mm. Ela é composta pela intercalação de camadas de 1,2 mm e 0,6 mm. A camada de 1,2 mm corresponde à uma estrutura semelhante à figura 3, referente ao plástico correspondente à matéria branca. Já a camada de espessura 0,6 mm corresponde às estruturas dos ventrículos, figura 4.	20
Figura 6 - Imagem do objeto simulador Estriatal e suas estruturas. Na imagem, podemos ver a estrutura óssea, a região do topo craniano removível e a região correspondente ao volume cerebral, com os núcleos caudados (azul) e putâmens (vermelho).	22
Figura 7 – Imagem de CT do objeto simulador Estriatal. Em vermelho destaca-se a região de interesse a ser extraída para desenvolvimento do novo simulador. Explicar os canos de acesso na imagem 3.	25
Figura 8 - Região do invólucro encontrada através de um código em Matlab implementando uma função de localizar bordas em três dimensões da região referente ao volume cerebral (vermelho) e da região dos estriados (branco) do simulador Estriatal.	26
Figura 9 - Imagens correspondentes às substâncias Cinzenta (esquerda) e Branca (direita) obtidas através do <i>software</i> SPM12.	27
Figura 10 – Modelo 3d chamado de Fantoma Digital, desenvolvido através do uso de uma imagem de MRI de um cérebro, possuindo as dimensões do volume cerebral do objeto simulador Estriatal.	28
Figura 11 - Simulador Híbrido Digital criado a partir do preenchimento dos volumes vazios do Fantoma Digital construído, inserido no crânio do objeto simulador Estriatal.	28
Figura 12 - Simulação no <i>software</i> GATE. No centro vemos o SHD posicionado dentro do sistema de detecção PET modelado.	35
Figura 13 - Imagem reconstruída do SHD de uma simulação no GATE através do <i>software</i> CASToR, utilizando a técnica MLEM.	36
Figura 14 – Versão digital desenvolvida para o simulador Hoffman Brain	38
Figura 15 – Imagem reconstruída de uma simulação do Hoffman no Gate, através do CASToR, com 3 iterações e 16 subsets.	39
Figura 16 – Modificação na versão digital do objeto simulador Hoffman, através da inserção de uma esfera fria de plástico, com 10 mm de raio, na parte frontal do córtex cerebral.	40
Figura 17 – Imagem reconstruída de simulação do objeto simulador Hoffman digital modificado com esfera fria na parte frontal do córtex cerebral	41

Figura 18 - Modificação na versão digital do objeto simulador Hoffman, através da inserção de uma esfera fria de plástico, com 10 mm de raio, na parte lateral do córtex cerebral.	42
Figura 19 - Imagem reconstruída de simulação do objeto simulador Hoffman digital modificado com esfera fria na parte frontal do córtex cerebral.	43
Figura 20 - Modificação no SHD, através da inserção de uma esfera fria de plástico, com 10 mm de raio, na parte frontal do córtex cerebral.....	44
Figura 21 - Imagem reconstruída de simulação do SHD modificado com esfera fria na parte frontal do córtex cerebral.	44
Figura 22 - Modificação no SHD, através da inserção de uma esfera fria de plástico, com 10 mm de raio, na parte lateral do córtex cerebral.	45
Figura 23 - Imagem reconstruída de simulação do SHD modificado com esfera fria na parte lateral do córtex cerebral.	45
Figura 24 – Modificação no SHD, através da substituição do crânio por um cilindro com mesmas dimensões e material encontrados no simulador Hoffman.	47
Figura 25 – Imagem reconstruída da simulação realizada com o SHD modificado com o cilindro no lugar do crânio.	48
Figura 26 – Versão digital desenvolvida do objeto simulador Estriatal para testes de simulação no Gate.....	50
Figura 27 – Imagem reconstruída da simulação realizada com a versão digital do objeto simulador Estriatal. Foi utilizada uma razão de concentração de 10:1 kBq/ml entre os compartimentos do estriado e o volume cerebral.	51
Figura 28 - Imagem reconstruída da simulação realizada com a versão digital do objeto simulador Estriatal. Foi utilizada uma razão de concentração de 10 kBq/ml, 6 kBq/ml e 1 kBq/ml para os compartimentos do estriado esquerdo, direito e volume cerebral, respectivamente.	51
Figura 29 - Imagem reconstruída da simulação realizada com o SHD. Foi utilizada uma razão de concentração de 10:1 kBq/ml entre os compartimentos do estriado e o volume cerebral.....	52
Figura 30 - Imagem reconstruída da simulação realizada com SHD. Foi utilizada uma razão de concentração de 10 kBq/ml, 6 kBq/ml e 1 kBq/ml para os compartimentos do estriado esquerdo, direito e volume cerebral, respectivamente.....	53
Figura 31 – Modificação realizada no SHD para reproduzir situação observada em pacientes com Alzheimer. Note a quantidade de plástico adicionado em algumas fatias na parte posterior do córtex (setas).....	54
Figura 32 – Imagem obtida através da reconstrução do SHD modificado para casos de Alzheimer. Note a baixa captação na região posterior do córtex.	55
Figura 33 - Imagem de simulador Hoffman digital, mostrando a diferença de espessura do plástico ao redor do cérebro.	56
Figura 34 – Corte sagital da imagem reconstruída do SHD com modificação para simular condição clínica de Alzheimer. Em destaque, a diminuição da captação na região chamada precuneus.....	57
Figura 35 - Fatias de 3 mm impressas em material ABS do Objeto simulador Híbrido. Região mais superior do simulador (a) e região intermediária contendo os estriados (b).....	62
Figura 36 - Protótipo contendo as medidas extremas do simulador nos três cortes da imagem (axial, coronal e sagital).	63
Figura 37 - Protótipo chamado de Quarter, que representa uma porção anterior do cérebro, no formato de um quarto de círculo de raio igual a 4,5 cm e espessura de 2 cm. Sua aplicação consiste	

no estudo de vedação, impermeabilidade e proporção entre a captação na região da substância Cinzenta e Branca.....	63
Figura 38- Imagem digital do simulador Quarter (a), representando uma camada sem plástico na região da substância Branca (esquerda) e com plástico (direita). Resultado da reconstrução da imagem após a simulação (b).....	64
Figura 39- Protótipo simulador Quarter (a), sua correspondente imagem de CT (b), imagem de SPECT (c) e correlogram das duas (d).....	64
Figura 40 - Simulador Híbrido produzido através da impressora B, utilizando a imagem do SHD desenvolvido na seção 2.4.	65
Figura 41 - Protótipo de fatias em 3D posicionado dentro do crânio do Objeto simulador Estriatal, mostrando que as dimensões da peça impressa estão dentro do tamanho esperado.	66
Figura 42 - Imagem de CT do simulador desenvolvido através da impressão do SHD. Nota-se a adesão de diversas bolhas (setas) de difícil remoção, devido à opacidade do material.....	68
Figura 43 - Imagem de SPECT do simulador desenvolvido através da impressão do SHD. Nota-se que as bolhas reduziram a contagem em regiões que não deveriam ter contagem baixa (setas).....	69
Figura 44 - Anatomia do córtex cerebral.	73
Figura 45- Imagem de CT do Simulador Híbrido impresso, sem preenchimento de material em seu interior, realçando assim as estruturas internas.	77
Figura 46 – Imagem de SPECT do simulador Híbrido, contendo alta contagem.....	78
Figura 47 – Imagem de SPECT do simulador Híbrido, contendo média contagem acumulada.....	79
Figura 48- – Imagem de SPECT do simulador Híbrido, contendo baixa contagem acumulada	79
Figura 49 - Imagem de SPECT do simulador Hoffman, contendo alta contagem acumulada	80
Figura 50 - Imagem de SPECT do simulador Hoffman, contendo média contagem acumulada	80
Figura 51 - Imagem de SPECT do simulador Hoffman, contendo baixa contagem acumulada	81
Figura 52 - Imagem de SPECT do simulador Híbrido, contendo maior atividade nos compartimentos do estriado esquerdo, redução nos compartimentos direito enquanto o volume principal do cérebro funcionava apenas como background	82
Figura 53 - Imagem de SPECT do simulador Estriatal, contendo maior atividade nos compartimentos do estriado esquerdo, redução nos compartimentos direito enquanto o volume principal do cérebro funcionava apenas como background	82

Lista de Tabelas

Tabela 1 - A tabela mostra os diferentes tipos de estudos realizados e quais os objetos simuladores utilizados nessas comparações.	32
Tabela 2 - Valores de pixel da imagem do SHD e o material correspondente utilizado na simulação.	34
Tabela 3 - Impressoras utilizadas para o desenvolvimento dos protótipos do Simulador Híbrido.	60

Sumário

1.	INTRODUÇÃO	16
1.1	INTRODUÇÃO GERAL	16
1.2	MOTIVAÇÃO.....	17
1.3	OBJETIVO GERAL.....	17
1.4	ORGANIZAÇÃO DA TESE	17
1.5	TRABALHOS PUBLICADOS	17
2.	OBJETO SIMULADOR DIGITAL.....	18
2.1	INTRODUÇÃO.....	18
2.1.1	Objeto simulador Hoffman.....	18
2.1.2	Objeto Simulador Estriatal	21
2.1.3	Outros objetos simuladores de cérebro	22
2.1.4	Objetos simuladores digitais.....	23
2.2	MATERIAIS E MÉTODOS	23
2.2.1	Materiais	23
2.2.2	Metodologia.....	24
2.3	RESULTADOS	24
2.3.1	Volume cerebral	24
2.3.2	Anatomia cerebral.....	26
2.4	DISCUSSÃO.....	29
2.5	CONCLUSÃO.....	29
3	SIMULAÇÕES MONTE CARLO.....	30
3.1	INTRODUÇÃO.....	30
3.1.1	Método Monte Carlo	30
3.1.2	Simuladores Monte Carlo.....	30
3.2	MATERIAIS E MÉTODOS	31
3.2.1	Materiais	31
3.2.2	Metodologia.....	31
3.3	RESULTADOS	32
3.3.1	Modelagem do sistema PET de detecção.....	32
3.3.2	Inserção da imagem na simulação	32
3.3.3	Simulação dos fótons gerados.....	34
3.3.4	Reconstrução das imagens	35
3.3.5	Testes de perfusão/metabolismo cerebral	37

3.3.6	Testes de captação no corpo estriado.....	48
3.3.7	Teste de modificação do SHD para outras doenças.....	53
3.4	DISCUSSÃO.....	55
3.4.1	Testes de perfusão/metabolismo cerebral	55
3.4.3	Teste de modificação do SHD para outras doenças.....	57
3.5	CONCLUSÃO.....	57
4	PROTÓTIPOS	59
4.1	INTRODUÇÃO.....	59
4.2	MATERIAIS E MÉTODOS	59
4.2.1	Materiais	59
4.2.2	Metodologia.....	60
4.3	RESULTADOS	61
4.3.1	Contornos.....	61
4.3.2	Dimensões.....	62
4.3.3	Quarter	63
4.3.4	Simulador Híbrido	64
4.4	DISCUSSÃO.....	65
4.4.1	Contornos.....	65
4.4.2	Dimensões.....	66
4.4.3	Quarter	67
4.4.4	Simulador Híbrido	67
4.5	CONCLUSÃO.....	70
5.	OBJETO SIMULADOR HÍBRIDO	72
5.1	INTRODUÇÃO.....	72
5.2	MATERIAIS E MÉTODOS	75
5.2.1	Materiais	75
5.2.2	Metodologia.....	75
5.3	RESULTADOS	76
5.3.1	Perfusão cerebral.....	78
5.3.2	Receptores de dopamina	81
5.4	DISCUSSÃO.....	82
5.5	CONCLUSÃO.....	83
6.	CONCLUSÕES FINAIS	85
7.	REFERÊNCIAS	87

1. INTRODUÇÃO

1.1 INTRODUÇÃO GERAL

A Medicina Nuclear é uma área da Física Médica que se utiliza de radiofármaco para fins de diagnóstico e terapia em técnicas não invasivas. O radionuclídeo, um elemento instável que emite radiação, é ligado a um fármaco, uma substância química com afinidade com algum órgão ou tecido de interesse, dando origem ao radioquímico. Após agregar agentes tamponadores e estabilizadores, temos o radiofármaco, uma fonte não selada, isto é, o material emissor da radiação é introduzido no paciente e passa a emitir de dentro do corpo dele.

Os raios gamas produzidos pelo decaimento do radionuclídeo, que conseguem chegar até um detector, são utilizados para a formação de imagens para fins diagnósticos. A energia que é depositada nos órgãos e tecidos, através da interação com a matéria, pode ser estimada e pré-definida para fins de terapias.

O diagnóstico em medicina nuclear é realizado através de imagens. Essas imagens são puramente funcionais, e pode se dividir em duas categorias: imagens geradas por um único fóton (SPECT) ou imagens geradas por pósitron (PET). Para melhorar a visualização, a imagem de medicina nuclear gerada pode ser corregistrada com uma imagem de tomografia computadorizada (CT, do inglês *Computer Tomography*) ou ressonância magnética (MRI, do inglês *Magnetic Resonance Image*), que possui informações anatômicas do paciente, assim, o par de imagens gera resultados mais completos: anatômicos e funcionais.

A terapia em medicina nuclear é aplicável numa variedade de tumores e doenças, destacando-se: o tratamento do câncer de tireoide¹, doença de Graves² e tratamentos paliativos para dores em metástases esqueléticas³.

Objetos simuladores, popularmente chamados de fantasmas, são estruturas construídas desde pequenas formas geométricas como cilindros e cubos, até formas que representam fielmente estruturas como órgãos, tecidos, partes ou até o corpo humano inteiro. Estes simuladores podem ser utilizados para programas de controle de qualidade ou treinamento de profissionais para trabalhar na área⁴. Também podem ser utilizados para estabelecer protocolos de reconstrução de imagem e métodos de correção de radiação atenuada e espalhada e do efeito

de volume parcial. Para estudos que envolvam o cérebro, na área de Medicina Nuclear, os dois principais simuladores utilizados são o objeto simulador Hoffman e o objeto simulador Estriatal.

1.2 MOTIVAÇÃO

Os simuladores disponíveis no mercado apresentam alto custo, e são desenvolvidos para uso em situações específicas. Sendo assim, para treinamento de profissionais ou estudos científicos, é desejável que se tenha mais de um tipo disponível. Logo, um simulador que apresente um baixo custo de desenvolvimento e que permita diferentes tipos de estudo contribuiria para diversos serviços de Medicina Nuclear e laboratórios de pesquisa.

1.3 OBJETIVO GERAL

Desenvolver e validar um objeto simulador híbrido, composto pela união da anatomia cerebral com estruturas volumétricas da região do estriado, que possa ser introduzido no crânio do simulador Estriatal. Espera-se obter estudos mais realísticos da distribuição da radiação no cérebro que possam gerar melhorias nos protocolos de aquisição de imagens desse órgão.

1.4 ORGANIZAÇÃO DA TESE

Este trabalho foi dividido em quatro etapas. A primeira etapa correspondente ao desenvolvimento do objeto simulador no formato digital; a segunda etapa é referente ao uso do Objeto Simulador Híbrido Digital em simulações da interação da radiação com a matéria pelo Método Monte Carlo; a terceira correspondente à transformação do simulador digital em um simulador físico, construído a partir da chamada impressão 3D e a quarta etapa, correspondente ao uso do Simulador Híbrido em exames clínicos para testes de comparações com os objetos simuladores atuais existentes no mercado.

1.5 TRABALHOS PUBLICADOS

Luis Franzé, Daniel, & Rezende Moraes, Eder. (2019). Desenvolvimento de objeto simulador de cérebro em uma impressora 3D. Zenodo. <http://doi.org/10.5281/zenodo.3461113>

2. OBJETO SIMULADOR DIGITAL

2.1 INTRODUÇÃO

Para o desenvolvimento de protocolos médicos, estudos, pesquisas, e treinamento de profissionais, foram desenvolvidos objetos que simulassem condições clínicas, conhecidos popularmente como fantasmas. O termo fantoma vem da tradução livre da palavra em inglês, *phantom*, nome utilizado para os objetos simuladores. Estes são estruturas desenvolvidas em diferentes formas, variando desde os mais simples, como figuras geométricas, até estruturas mais avançadas, como representações do corpo humano. Em medicina nuclear, para estudos cerebrais, existem dois objetos simuladores que são amplamente utilizados, o Objeto Simulador Hoffman que permite estudos da anatomia cerebral, e o Objeto Simulador Estriatal, que permite estudos na região do corpo estriado.

Em estudos que envolvam simulação computacional, diversos simuladores digitais foram desenvolvidos, que variam desde modelos digitais de simuladores reais à modelos antropomórficos específicos de diversos órgãos e tecidos. Inclusive, alguns softwares de simulação já permitem a utilização de imagens médicas reais como objeto simulador digital ⁵.

2.1.1 Objeto simulador Hoffman

O objeto simulador Hoffman, cujo nome original é *Hoffman 3-D Brain Phantom*, apresenta características anatômicas que permitem a simulação da distribuição de radioisótopos em um cérebro normal. Formado por um cilindro de diâmetro igual a 20,8 cm e de altura 17,5 cm, preenchido por 19 discos que são inseridos de maneira a formar a estrutura cerebral em três dimensões (Figura 1). Cada um destes dezenove discos são independentes e são formados por camadas de cinco a nove pequenos discos colados (fixos) que possuem espessuras e formas diferentes (Figura 2), representando cortes específicos do cérebro e permitindo gerar uma distribuição mais fiel do cérebro real ⁶.

Figura 1 - Imagem do objeto simulador Hoffman. Em destaque o cilindro exterior e os 19 discos com as estruturas anatômicas cerebrais.

Fonte: BIODEx (2017).

Figura 2 – Discos internos do objeto simulador Hoffman. Esquerda: detalhes da diferença da espessura entre as camadas de um disco. Direita: detalhe da diferença da forma de cada disco colado, alternando detalhes composto por acrílico e sem acrílico.

Fonte: elaborado pelo autor.

Este objeto simulador é construído pela intercalação de dois tipos de camadas de plástico, sendo uma correspondente à matéria branca do cérebro (Figura 3) e outra correspondente aos ventrículos (Figura 4). A área correspondente à matéria cinzenta é a região vazada, sem plástico, que será preenchida com a atividade desejada do isótopo durante seu uso⁷. A região correspondente à matéria Branca é intercalada por camadas com e sem plástico, assim, ao preencher o simulador com material radioativo de concentração homogênea, a região da substância Cinzenta receberá um volume maior do material, logo, apresentará uma diferença de distribuição da fonte quando comparada com a região da substância Branca (Figura 5).

Figura 3 – Representação do disco interno do simulador Hoffman, mostrando uma camada correspondente às estruturas do cérebro. As regiões pontilhadas e hachuradas correspondem às regiões de plástico. A região em branco corresponde à região da matéria Cinzenta.

Fonte: Editado de Hoffman, et al (1990).

Figura 4 - Representação do disco interno do simulador Hoffman, mostrando uma camada correspondente às estruturas do cérebro. A região pontilhada corresponde ao plástico da região externa do cérebro e a região hachurada corresponde à região do plástico dos ventrículos. A região em branco corresponde à região da matéria Cinzenta e Branca.

Fonte: Editado de Hoffman, et al (1990).

Figura 5 - Imagem representativa das camadas de uma dos 19 discos do simulador Hoffman. A estrutura é formada por seis camadas, totalizando 6,0 mm. Ela é composta pela intercalação de camadas de 1,2 mm e 0,6 mm. A camada de 1,2 mm

corresponde à uma estrutura semelhante à figura 3, referente ao plástico correspondente à matéria branca. Já a camada de espessura 0,6 mm corresponde às estruturas dos ventrículos, figura 4.

Fonte: Editado de Hoffman, et al (1990).

O simulador Hoffman é muito utilizado na medicina nuclear em estudos que envolvem métodos de reconstrução de imagem⁸, correção de movimento do paciente⁹, correção de efeitos de volume parcial¹⁰, e correção de movimento em reconstrução de Tomografia Computadorizada (CT)¹¹.

2.1.2 Objeto Simulador Estriatal

O Objeto Simulador Estriatal apresenta características de tecido equivalente das principais estruturas de uma cabeça humana. Dentre elas, vale destacar a estrutura óssea, tecidos esponjosos dos seios faciais, dentes, pele e um volume cerebral com um modelo anatômico do corpo estriado do cérebro (Figura 6). Este simulador pode ser dividido em duas partes, a estrutura óssea correspondente ao crânio, com função atenuadora e a região do volume cerebral, que receberá o material radioativo.

A estrutura correspondente ao crânio é composta de material de tecido equivalente à estrutura óssea, e possui o tamanho de uma cabeça considerada padrão. Possui o topo (região do escalpo) removível e uma cavidade que permite a inserção do volume cerebral. A região das cavidades nasais e dos seios maxilares é constituída de espuma cuja densidade vale 0,23g/cm³.

A estrutura correspondente ao volume cerebral apresenta volume igual a 1260 ml e quatro estruturas que correspondem ao núcleo caudado e aos putâmen, esquerdo e direito, com volumes de 5,4 ml e 6,0 ml, respectivamente.

Figura 6 - Imagem do objeto simulador Estriatal e suas estruturas. Na imagem, podemos ver a estrutura óssea, a região do topo craniano removível e a região correspondente ao volume cerebral, com os núcleos caudados (azul) e putâmens (vermelho).

Fonte: JRT Associates, (2021)

Dentre os estudos realizados com o simulador Estriatal destacam-se: influência da variabilidade anatômica e efeitos de volume parcial em métodos SPECT semi-quantitativos¹³; otimização de parâmetros de reconstrução OSEM com inclusão de correção de espalhamento e atenuação¹⁴; e estudos sobre alterações da produção e recepção de dopamina¹⁵.

Nas doenças geradas por alteração na produção e recepção de dopamina, destaca-se a Doença de Parkinson, que é uma doença neurodegenerativa progressiva caracterizada clinicamente por sintomas como a rigidez, tremor de repouso, e instabilidade postural. Esses sintomas motores estão associados com a redução de terminais dopaminérgicos no núcleo caudado e putâmen, acompanhados pela diminuição do nível de dopamina no corpo estriado¹⁶. Essa doença é a segunda desordem neurodegenerativa mais comum, atrás apenas da doença de Alzheimer, e suas causas ainda permanecem desconhecidas¹⁷.

2.1.3 Outros objetos simuladores de cérebro

Com o avanço da técnica de prototipagem, dois novos simuladores cerebrais recentemente desenvolvidos merecem destaques: o *subresolution sandwich phantom*¹⁸ e o *Three-dimensional brain phantom containing bone and grey matter structures with a realistic head contour*¹⁹. O primeiro, une a técnica da impressão 3D para o desenvolvimento da estrutura óssea do crânio, com uma impressora de tinta comum, que imprime diversas páginas das principais estruturas do cérebro utilizando-se tinta misturada com ^{99m}Tc e as empilham. Já o segundo, apresenta dois volumes impressos em impressora 3D foto curável, um correspondente à região da substância Cinzenta, no qual o material radioativo é inserido, e outro correspondente à estrutura óssea, no qual uma solução de K₂HPO₄ é utilizada como equivalente óssea.

2.1.4 Objetos simuladores digitais

Com o avanço computacional, diversos softwares, que simulam a interação da radiação com a matéria pelo método Monte Carlo, vêm sendo aprimorados, tornando a simulação cada vez mais próxima da realidade. Entre esses aprimoramentos, vale destacar a possibilidade de utilização de modelos de objetos simuladores digitais que em muitos casos, são muito mais avançados que as simples formas geométricas pré-programadas nestes softwares.

Esses simuladores digitais ganharam destaque na década de 90, com o desenvolvimento do *MCAT phantom*²⁰ e do *Zubal phantom*^{21,22}. O primeiro, um simulador digital para estudos que envolvam o coração foi desenvolvido através da aproximação da forma dos órgãos do tórax e abdômen com o formato de esferas e elipsoides. Já o segundo, construído através da utilização da segmentação de uma imagem CT de corpo inteiro de um homem adulto, com mais de 50 tipos de tecidos diferentes.

Atualmente, alguns softwares de simulação em Medicina Nuclear⁵, permitem a utilização de imagens médicas de diferentes tipos como objeto simulador digital em suas simulações, entre elas destaca-se um dos formatos mais utilizados na área médica, o DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*)²³. A respeito deste software, discutiremos mais no capítulo 3 (Item 3.1.2).

2.2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.2.1 Materiais

A execução dessa etapa foi realizada através do uso de softwares de processamento de imagens:

- *Xmedcon* (v 0.16.3)
- *Amide* (v 1.0.4)
- *Image J* (v 1.53e)
- *3D Slicer* (v 4.6.2)
- *Matlab* (v R2015a)
- *Statistical Parametric Mapping* (SPM12)

2.2.2 Metodologia

Para o desenvolvimento de um simulador digital, é necessário a criação de uma matriz em que cada região de interesse tenha um valor, ou intervalo de valores, de voxel determinado, permitindo assim que o software reconheça cada voxel como um material diferente, com valores de coeficiente de atenuação ou emissão associados a esses voxels. Logo, para o desenvolvimento desse trabalho, foi necessário utilizar técnicas de processamento de imagens para segmentar uma imagem 3D de cérebro, separar todos os tecidos e órgãos de interesse e modelá-la de acordo com o formato proposto nessa tese.

O desenvolvimento do Simulador Híbrido Digital (SHD) proposto ocorreu em duas etapas, sendo a primeira através da modelagem das estruturas da região do corpo estriado e delimitações do volume cerebral; já a segunda correspondeu à modelagem da anatomia do córtex cerebral e suas regiões de interesse. As imagens correspondentes a cada uma das etapas de modelagem foram então unidas para a formação do simulador digital.

2.3 RESULTADOS

O SHD, objetivo desta etapa do nosso trabalho, foi desenvolvido através do uso de imagens de CT do Objeto simulador Estriatal, e de uma imagem cerebral com características anatômicas de Ressonância Magnética de um cérebro ponderada em T2.

2.3.1 Volume cerebral

A imagem de CT do Objeto simulador Estriatal foi adquirida utilizando-se o simulador completo, isto é, a região correspondente à cabeça, juntamente com o volume interno, que foi

preenchido com água, enquanto os quatro volumes correspondentes ao estriado (Núcleos Caudados e Putâmens) permaneceram vazios (Figura 7).

Figura 7 – Imagem de CT do objeto simulador Estriatal. Em vermelho destaca-se a região de interesse a ser extraída para desenvolvimento do novo simulador. Explicar os canos de acesso na imagem 3

Fonte: elaborado pelo autor.

Inicialmente foi necessário extrair a região de interesse, correspondente ao volume cerebral do simulador Estriatal (Figura 7). Para tanto, esta região foi segmentada e posteriormente extraída, removendo-se toda a estrutura do crânio, restando apenas o volume correspondente ao cérebro, utilizado para a inserção do radiofármaco nos estudos.

Essa região correspondente ao volume cerebral foi salva em formato de imagem (DICOM) e, através do desenvolvimento de um código em Matlab, foi aplicada uma função de encontrar bordas em três dimensões para extrair apenas o invólucro do recipiente cerebral de interesse, utilizando-se para essa finalidade uma máscara de Sobel (*edge function*) (Figura 8).

O mesmo procedimento foi aplicado para as regiões internas, correspondentes aos tecidos estriados: segmentou-se e extraiu-se o volume de interesse e, posteriormente, localizou-se as bordas para obter o invólucro de cada um dos volumes dos tecidos estriados (Figura 8).

Figura 8 - Região do invólucro encontrada através de um código em Matlab implementando uma função de localizar bordas em três dimensões da região referente ao volume cerebral (vermelho) e da região dos estriados (branco) do simulador Estriatal.

Fonte: elaborado pelo autor.

A delimitação do invólucro do volume cerebral foi necessária pois, uma vez que o objeto simulador final proposto nessa tese deverá se encaixar dentro do crânio do simulador Estriatal, o mesmo deverá apresentar dimensões similares ao volume cerebral original, evitando sobra ou falta de espaço.

2.3.2 Anatomia cerebral

A estrutura correspondente à anatomia cerebral foi desenvolvida através do uso de imagens de Ressonância Magnética de cérebro, ponderadas em T2, obtidas através do simulador de cérebro *BrainWeb: Simulated Brain Database*^{24,25}, um simulador que gera imagens em três dimensões de ressonância magnética de um cérebro, extraídas de voluntários, e permite que diversos parâmetros da imagem sejam alterados, como resolução, ruído, não uniformidade do campo de radiofrequência e a possibilidade de escolha entre um paciente normal ou com esclerose múltipla.

As imagens foram analisadas e segmentadas automaticamente através de uma biblioteca de funções gratuita, chamada de *Statistical Parametric Mapping* (SPM12), desenvolvida para uso na plataforma Matlab²⁶. Após a segmentação, duas regiões foram extraídas, uma correspondente a Substância Branca e outra correspondente à Substância Cinzenta (Figura 9).

Para que essas imagens se ajustassem dentro da região correspondente ao volume cerebral do objeto simulador Estriatal, foram necessárias aplicações de algumas técnicas de processamento de imagem. Entre elas, destacam-se as funções de rotação e translação, e a função *stretch* (em português, estiramento), que permitiu um melhor ajuste das imagens anatômicas no volume desejado.

Com as duas regiões (Branca e Cinzenta) nas mesmas dimensões do volume cerebral do simulador Estriado, iniciou-se o processo de montagem do objeto simulador proposto, seguindo o protocolo desenvolvido no simulador Hoffman⁷: modelou-se uma nova imagem, intercalando uma camada de 4 voxels de espessura, contendo apenas a substância cinzenta, com uma camada de 2 voxels de espessura, contendo a substância cinzenta e branca. Cada voxel da imagem possuía 0,48 mm.

Dessa forma, foi possível obter uma maneira de que ao inserirmos uma quantidade homogênea de radiofármaco, ocorresse uma diferença de concentração entre as porções Cinzenta e Branca do cérebro, semelhante ao que foi fabricado na construção do Simulador Hoffman, representando o que ocorre em exames reais de cérebro. A essa última imagem, chamou-se de Pré-Fantoma.

Figura 9 - Imagens correspondentes às substâncias Cinzenta (esquerda) e Branca (direita) obtidas através do software SPM12.

Fonte: elaborado pelo autor.

Após este passo, juntou-se o Pré-Fantoma com o invólucro do volume cerebral e dos estriado, obtidos nos passos anteriores, obtendo-se assim o Fantoma Digital (Figura 10). Esta imagem em 3D será utilizada no capítulo 4 (4.3.4) como base para a criação de um objeto simulador físico através da técnica de prototipagem rápida. A imagem obtida apresenta uma matriz de 512x512x180 pixels de 0,48x0,48x0,48 mm.

Neste processo anterior, o simulador foi desenvolvido apresentando somente os voxels que correspondem a região espalhadora do objeto simulador, ou seja, que serão responsáveis

pela formação do plástico após a construção física do simulador. Já para a região que deve conter o material radioativo, possui valores de voxel nulo.

Figura 10 – Modelo 3d chamado de Fantoma Digital, desenvolvido através do uso de uma imagem de MRI de um cérebro, possuindo as dimensões do volume cerebral do objeto simulador Estriatal.

Fonte: elaborado pelo autor.

Para os testes de simulação computacional (capítulo 3), realizados na próxima etapa do trabalho, foi necessário atribuir valores aos voxels das regiões internas desta versão digital do simulador. Sendo assim, foram realizadas segmentações destes volumes para obtenção de valores diferentes para cada uma das regiões. Esta imagem segmentada, com valores de voxel diferentes nos cinco volumes (Volume principal, putâmens e núcleos caudados) foi então somada com o Fantoma Digital e, na sequência com a região do crânio extraída no primeiro passo desse capítulo (2.3.1), criando assim a imagem final chamada de Simulador Híbrido Digital (SHD) (Figura 11), um objeto simulador digital em formato DICOM, que pode ser utilizado para estudos através de simulação computacional em Medicina Nuclear.

Figura 11 - Simulador Híbrido Digital criado a partir do preenchimento dos volumes vazios do Fantoma Digital construído, inserido no crânio do objeto simulador Estriatal.

Fonte: elaborado pelo autor.

2.4 DISCUSSÃO

O método utilizado para a construção do simulador, intercalando camadas com e sem plástico, já se encontra validado devido à construção do simulador Hoffman. O grande diferencial do SHD desenvolvido corresponde ao uso da estrutura do crânio, obtida através do simulador Estriatal, que permite estudos mais realistas de exames cerebrais, quando comparado com o simulador Hoffman. Já foi demonstrado, que os parâmetros para correção de atenuação e espalhamento estabelecidos para o simulador Hoffman são diferentes dos utilizados para um paciente real, devido ao cilindro de externo de PMMA e a falta de estruturas como pescoço²⁷. Seguindo essa linha de raciocínio, existe inclusive um simulador Hoffman Brain digital ²⁸²⁹, que não apresenta nenhuma estrutura de plástico (interna ou externa), apenas a região da cavidade da substância Cinzenta e Branca que possui valores diferentes de zero na imagem. Com isso, a vantagem do SHD novamente se aplica no fato da estrutura atenuadora se assemelhar com a anatomia humana.

2.5 CONCLUSÃO

Através de uso de diversas ferramentas de processamento de imagem, como estiramento (*stretch*), soma, multiplicação, e segmentação, foi possível estabelecer um protocolo eficaz para o desenvolvimento do objeto simulador, unindo as características anatômicas de um cérebro com as estruturas ósseas do crânio e volumétricas da região do corpo estriado (Figura 10). Este protocolo mostrou-se viável para a criação de novos simuladores cerebrais, com pequenas alterações que simulam diferentes condições clínicas, como veremos no próximo capítulo (seção 3.3.7), e também para desenvolvimento de simuladores para outros órgãos que devem surgir em futuros trabalhos.

3 SIMULAÇÕES MONTE CARLO

3.1 INTRODUÇÃO

3.1.1 Método Monte Carlo

Na década de 40, iniciou-se o desenvolvimento do primeiro computador eletrônico, o ENIAC, na Universidade de Pensilvânia, que permitiu cálculos matemáticos de maneira muito mais rápida, permitindo inclusive cálculos balísticos durante a Segunda Guerra Mundial. Utilizando-se do propósito do computador, um grupo de cientistas busca resolver um modelo computacional preliminar de uma reação termonuclear³⁰. O modelo desenvolvido recebe o nome de Método Monte Carlo.

Este método baseia-se no uso de um gerador de números pseudoaleatórios baseado em funções densidade de probabilidade para estimar parâmetros desconhecidos³¹. Possui inúmeras aplicações em diversas áreas, desde simulações de processos radioativos^{5,32,33}, de distribuição molecular de polímeros³⁴, análises financeiras³⁵ entre outras.

3.1.2 Simuladores Monte Carlo

Os softwares de Simulação Monte Carlo são considerados essenciais para estudos em Medicina Nuclear, radiologia e radioterapia. Através de análises estatísticas, o método Monte Carlo permite estimar a energia depositada e a dose absorvida em estudos de radioterapia e análises de imagens de medicina nuclear³⁶.

O GATE (do inglês, *Geant4 Application for Emission Tomography*) é uma plataforma de simulação, baseada no método Monte Carlo, que foi desenvolvida pelo grupo *OpenGATE Collaboration* no ano 2001³⁷. Trata-se uma interface de código elaborada para o GEANT4, porém com funções prontas que permitem um estudo mais simplificado de decaimento radioativo, liberação de energia e interação da radiação com a matéria³⁶.

O GEANT4 é um software que permite, entre outras coisas, estimar a interação de partículas com a matéria nas áreas de alta energia, energia nuclear e aceleradores, além de estudos em medicina e astrofísica³⁸.

O GATE é uma plataforma de simulação que permite o estudo de aquisição de imagens e modelagem de equipamento (PET e SPECT), tomografia computadorizada, radioterapia e de dosimetria ³⁶.

As simulações envolvendo esse método estatístico exigem grande tempo computacional para serem finalizadas, dependendo da complexidade do estudo realizado. Para resolver essas inconveniências, é possível dividir a simulação em várias partes e executá-las em paralelo utilizando para isso um *cluster*³⁹. O *cluster* consiste em um arranjo de várias CPUs, que permitem processamento em paralelo, utilizando todos os seus núcleos, aumentando o poder de processamento e reduzindo tempo de trabalho.

3.2 MATERIAIS E MÉTODOS

Após o desenvolvimento do SHD (seção 2.4), a próxima etapa deste trabalho correspondeu à verificação da funcionalidade, realização de pequenos ajustes e correções de possíveis problemas através de análise dos resultados da simulação.

3.2.1 Materiais

Para o desenvolvimento dessa etapa, caracterizada por simulações e análises computacionais, foram utilizados os seguintes software: Gate (v 9.0), para a execução das simulações; *root* (v 6.22) para análise dos resultados, *CASToR* (v 2.0.2) para reconstrução da imagem; *3D slicer* (v 4.10.2) , *amide* (v 1.0.4) e *imageJ* (v 1.53e) para análises dos resultados.

As simulações ocorreram através do uso do Cluster de Simulação do Departamento de Física da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto (DF-FFCLRP-USP). Uma associação de 20 computadores com oito núcleos cada, permitindo a divisão de uma simulação em até 152 partes, reduzindo, desta forma, o tempo de uma simulação.

3.2.2 Metodologia

Através do uso do software GATE, foi desenvolvido uma sequência de etapas para realização de simulações que serviram como base de comparação entre imagens geradas pelo uso do Simulador Híbrido Digital (SHD) e por versões digitais dos simuladores Hoffman e Estriatal.

As etapas que compreendem a simulação são:

- Modelagem do sistema de detecção (PET);
- Transformação da imagem DICOM para inserção no software de simulação;
- Simulação dos fótons gerados;
- Reconstrução das imagens (sem correção de atenuação ou espalhamento).

Uma vez que os dois simuladores existentes no mercado possibilitam estudos completamente diferentes, as imagens geradas nas respectivas simulações foram então comparadas, baseando-se no quadro abaixo (Tabela 1):

Tabela 1 - A tabela mostra os diferentes tipos de estudos realizados e quais os objetos simuladores utilizados nessas comparações.

<i>SIMULADORES</i>		<i>COMPARAÇÃO REALIZADA</i>
SHD	Hoffman Digital	Perfusão/metabolismo cerebral
SHD	Estriatal Digital	Captação na região do Corpo Estriado

Fonte: elaborado pelo autor.

3.3 RESULTADOS

3.3.1 Modelagem do sistema PET de detecção

Através do software GATE, foi desenvolvido um código de simulação de um sistema de detecção PET de geometria cilíndrica, com as características do aparelho *Biograph* da Siemens. Este sistema de detecção é formado por quatro anéis, com 46 blocos cada, onde cada bloco possui um arranjo de 13x13 cristais de LSO medindo 4,0x4,0x20,0 mm³. Uma camada de 1 mm de espessura de alumínio cobria a frente de cada cristal. Foi selecionado uma resolução energética de 11,7% em 511 keV, janela de aceitação variando entre 435 keV à 650⁴⁰.

Também foi adicionado ao código funções que permitiram a inserção da imagem, no caso o SHD, como objeto espalhador e como fonte, na qual os valores dos voxels correspondentes a cada região da imagem foram selecionados na simulação para que tivessem um coeficiente de atenuação específico, referente ao seu material e uma atividade específica, quando necessário.

3.3.2 Inserção da imagem na simulação

O software GATE, com base nas ferramentas do GEANT4, permite que estruturas sejam criadas na simulação a partir de formas geométricas pré-existent no seu código. Além dessas

estruturas, um dos diferenciais do software é a possibilidade de inserção de imagens. Logo, existe a possibilidade do uso de objetos espalhadores e fontes com formas diferentes das geometrias padrões, limitadas demais para serem utilizadas.

Nas versões mais recentes do GATE, diversas extensões e indexações de imagens são aceitos. Neste trabalho, foi escolhido a extensão do tipo *interfile*, que já foi utilizado em trabalhos anteriores pelo grupo⁴¹.

O procedimento de conversão da imagem, consiste na transformação da mesma para o formato uint16, através do software MatLab, seguida da transformação da extensão para *interfile*, utilizando-se do software xmedcon.

Vale destacar que o software GATE apresenta dois problemas na leitura da extensão *interfile*. Uma vez que a imagem é convertida utilizando o sistema operacional Windows, e o GATE utiliza o sistema LINUX, é necessário que o cabeçalho da imagem seja convertido. Isso ocorre devido a uma diferença no modo que os dois sistemas operacionais trabalham, adotando caracteres diferentes para pular linha em sua programação. Tal problema pode ser corrigido através da inserção da linha de comando no terminal:

```
sed -e 's/\r$//' image_name.hdr > new_image_name.hdr
```

O segundo problema para se inserir imagens no GATE no formato *interfile*, consiste no fato de que no cabeçalho da imagem, as linhas que definem a espessura da fatia (*slice thickness*) e a separação entre elas (*centre-centre slice separation*) estão definidas em valores de pixel, mas o GATE reconhece como se fossem em milímetros. Logo, é necessário editar as duas linhas, convertendo de pixel para o respectivo valor em milímetro.

Nas versões mais recentes do GATE (após a versão 8.2), existe a possibilidade de inserir a imagem no formato DICOM, não sendo necessário nenhuma conversão ou correção da imagem. Porém, essa possibilidade está disponível apenas para inserção de imagens como volume espalhador, como fonte ainda não funciona.

Após todos os ajustes da imagem, foi necessário definir os parâmetros para definição da mesma como objeto espalhador da simulação. Estes parâmetros correspondem a definição do tipo de material associado com o valor de cada pixel. Desta forma, durante a simulação, o GATE utiliza os respectivos valores de atenuação e densidade pré-definidos para cada material.

Logo, nas simulações, foi possível definir os valores para o osso do crânio, cérebro, pele e tecidos moles (Tabela 2).

Tabela 2 - Valores de pixel da imagem do SHD e o material correspondente utilizado na simulação.

VALOR DO PIXEL	MATERIAL
0	Ar
1	Substância Branca (PMMA)
2	Pele (PMMA)
3*	Substância Cinzenta
4*	Putâmen esquerdo
5*	Núcleo caudado esquerdo
6*	Núcleo caudado direito
7*	Putâmen direito
9	Osso

* Pixels que também são utilizados como fonte radioativa.

Fonte: elaborado pelo autor.

3.3.3 Simulação dos fótons gerados

Com a imagem e sistema de detecção prontos, resta a definição dos últimos parâmetros da simulação. Entre eles, vale destacar o uso da imagem como fonte radioativa. A mesma é inserida novamente na simulação, mas desta vez como fonte. O mesmo procedimento realizado no passo anterior deve ser repetido, mas, desta vez, deve-se relacionar os valores dos voxels com a concentração da atividade na respectiva posição.

Outro parâmetro necessário para que a simulação ocorra é a definição do tempo que será simulado. Quanto maior o tempo escolhido, maior será o tempo de processamento necessário para realização da simulação, podendo durar várias semanas, gerando arquivos com tamanhos superiores à 500 GB. Definiu-se então o tempo de um minuto como simulação, pois o mesmo fornecia um valor aceitável de partículas primárias (Ordem de grandeza igual a 10^9).

Com todos os parâmetros definidos, a simulação é iniciada (Figura 12). Para redução de tempo de processamento, foi utilizado o GATE instalado no *cluster* do departamento, uma associação de 20 computadores que permitiu o processamento em paralelo da simulação.

Figura 12 - Simulação no software GATE. No centro vemos o SHD posicionado dentro do sistema de detecção PET modelado.

Fonte: elaborado pelo autor.

3.3.4 Reconstrução das imagens

Através dos resultados obtidos pela simulação, cristais de detecção, foi possível utilizar informações da radiação emitida, que interagiu com os cristais de detecção para reconstrução da imagem do objeto simulador.

O software *Customizable and Advanced Software for Tomographic Reconstruction* (CASToR), realiza reconstruções de imagens tomográficas a partir do sinograma e dos parâmetros do detector. Este software possui uma ferramenta que permite a reconstrução de imagens provenientes do GATE a partir dos resultados obtidos no formato root, dispensando assim a necessidade de um código para gerar os sinogramas. Para PET, está disponível o método iterativo MLEM (*maximum likelihood expectation maximization*). Deve-se destacar que nenhuma técnica de correção de atenuação ou espalhamento foi empregada na reconstrução das imagens deste capítulo.

A Figura 13 representa uma imagem de simulação do SHD realizada no sistema de detecção PET, com uma concentração de 10 kBq/ml, tanto para a região da substância Cinzenta quanto para os volumes do estriado. A interação da radiação com os cristais obtida foi utilizada na reconstrução da imagem, através do software CASToR, utilizando-se FWHM de 4x4x4mm e a técnica MLEM.

Figura 13 - Imagem reconstruída do SHD de uma simulação no GATE através do software CASToR, utilizando a técnica MLEM.

Fonte: elaborado pelo autor.

Na imagem reconstruída, a proporção entre substância cinzenta e branca segue a razão $2,6:1 \pm 0,7$, calculada através da seleção aleatória de pontos de regiões da substância cinzenta e da substância branca, próximos.

3.3.5 Testes de perfusão/metabolismo cerebral

Através de segmentação de uma imagem de CT do Hoffman, foi desenvolvido uma versão digital do mesmo, que pudesse ser usada em simulações no Gate e comparada com os resultados obtidos pelo SHD. A partir desse ponto do trabalho, todas as simulações realizadas no Gate utilizaram a estrutura de detecção do sistema PET e suas respectivas imagens foram reconstruídas com a utilização do software CASToR pelo método iterativo MLEM, com 3 iterações 16 *subsets*.

Três tipos diferentes de simulações foram realizadas com essa versão digital do simulador Hoffman. Na primeira, uma simulação simples do Hoffman digital preenchido com material radioativo, utilizada para comparar a qualidade de sua imagem reconstruída com a imagem obtida utilizando o SHD. As outras duas, corresponderam a simulações realizadas com a inserção de esferas frias de 10 mm de raio em posições diferentes, que também foram comparadas com resultados obtidos pelo SHD com esferas idênticas nas mesmas posições.

Utilizando-se do Gate, a imagem do simulador Hoffman digital (Figura 14) foi utilizada em uma simulação com preenchimento de material radioativo emissor de pósitron em concentração de 10 kBq/ml e sua imagem foi reconstruída (Figura 15).

Figura 14 – Versão digital desenvolvida para o simulador Hoffman Brain

Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 15 – Imagem reconstruída de uma simulação do Hoffman no Gate, através do CASToR, com 3 iterações e 16 subsets

Fonte: elaborado pelo autor.

Selecionando-se algumas regiões, foi possível obter uma razão média entre a contagem nas substâncias Cinzenta e Branca de $2:0 \pm 0,4$ para a versão digital do Hoffman.

Com a finalidade de se estudar a influência da espessura do cilindro externo do simulador Hoffman, foram construídas duas novas versões digitais desse simulador, adicionando-se uma esfera fria de mesmo material plástico, contendo 10 mm de raio em uma porção frontal do cérebro na primeira imagem (Figura 16) e em uma porção temporal na segunda (Figura 18). Cada uma dessas duas configurações foi reconstruída, gerando as imagens representadas pelas figuras 17 e 19, respectivamente.

Figura 16 – Modificação na versão digital do objeto simulador Hoffman, através da inserção de uma esfera fria de plástico, com 10 mm de raio, na parte frontal do córtex cerebral.

Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 17 – Imagem reconstruída de simulação do objeto simulador Hoffman digital modificado com esfera fria na parte frontal do córtex cerebral

Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 18 - Modificação na versão digital do objeto simulador Hoffman, através da inserção de uma esfera fria de plástico, com 10 mm de raio, na parte lateral do córtex cerebral.

Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 19 - Imagem reconstruída de simulação do objeto simulador Hoffman digital modificado com esfera fria na parte frontal do córtex cerebral.

Fonte: elaborado pelo autor.

O mesmo procedimento foi realizado em versões do SHD (Figura 20 e Figura 22) e o resultado obtido pela simulação foi utilizado na reconstrução de suas imagens (Figura 21 e Figura 23, respectivamente) Em todas as simulações, manteve-se o mesmo tempo simulado e a mesma concentração (10 kBq/ml).

Figura 20 - Modificação no SHD, através da inserção de uma esfera fria de plástico, com 10 mm de raio, na parte frontal do córtex cerebral.

Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 21 - Imagem reconstruída de simulação do SHD modificado com esfera fria na parte frontal do córtex cerebral.

Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 22 - Modificação no SHD, através da inserção de uma esfera fria de plástico, com 10 mm de raio, na parte lateral do córtex cerebral.

Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 23 - Imagem reconstruída de simulação do SHD modificado com esfera fria na parte lateral do córtex cerebral.

Fonte: elaborado pelo autor.

Comparando-se as esferas frias nas quatro imagens geradas (Figuras 17, 19, 21 e 23), percebe-se que as mesmas apresentam maior deformação no simulador Hoffman, enquanto a sua forma esférica é mais nítida no SHD.

Uma última comparação realizada entre Hoffman e SHD foi através da substituição do crânio do SHD por um cilindro plástico com as mesmas dimensões do Hoffman (Figura 24). Manteve-se a concentração de 10,0 kBq/ml e os mesmos parâmetros de reconstrução utilizados no SHD obtendo assim o resultado apresentado pela Figura 25.

Figura 24 – Modificação no SHD, através da substituição do crânio por um cilindro com mesmas dimensões e material encontrados no simulador Hoffman.

Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 25 – Imagem reconstruída da simulação realizada com o SHD modificado com o cilindro no lugar do crânio.

Fonte: elaborado pelo autor.

3.3.6 Testes de captação no corpo estriado

Com finalidade de comparar o SHD com o simulador Estriatal, foi desenvolvido uma versão digital deste último através do método de segmentação de uma imagem de CT (Figura 26). Essa versão digital do Estriatal foi utilizada para comparar o resultado obtido por ele com o SHD. Duas imagens foram simuladas para cada um dos dois objetos simuladores, sendo uma com a região do estriado homogênea, e outra com o lado direito apresentando concentração menor, representando uma baixa captação.

Figura 26 – Versão digital desenvolvida do objeto simulador Estriatal para testes de simulação no Gate.

Fonte: elaborado pelo autor.

Para representar a captação na região do estriado, utilizou-se de uma concentração de 10,0 kBq/ml, enquanto no restante do cérebro utilizou-se 1,0 kBq/ml, tanto para o Estriatal (Figura 27) quanto para o SHD (Figura 29).

Figura 27 – Imagem reconstruída da simulação realizada com a versão digital do objeto simulador Estriatal. Foi utilizada uma razão de concentração de 10:1 kBq/ml entre os compartimentos do estriado e o volume cerebral.

Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 28 - Imagem reconstruída da simulação realizada com a versão digital do objeto simulador Estriatal. Foi utilizada uma razão de concentração de 10 kBq/ml, 6 kBq/ml e 1 kBq/ml para os compartimentos do estriado esquerdo, direito e volume cerebral, respectivamente.

Fonte: elaborado pelo autor.

Para representar um *déficit* de captação na região do estriado, utilizou-se de uma concentração de 10,0 kBq/ml para o lado esquerdo, 6,0 kBq/ml para o lado direito enquanto no

restante do cérebro utilizou-se 1,0 kBq/ml, tanto para o Estriatal (Figura 28), quanto para o SHD (Figura 30).

Figura 29 - Imagem reconstruída da simulação realizada com o SHD. Foi utilizada uma razão de concentração de 10:1 kBq/ml entre os compartimentos do estriado e o volume cerebral.

Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 30 - Imagem reconstruída da simulação realizada com SHD. Foi utilizada uma razão de concentração de 10 kBq/ml, 6 kBq/ml e 1 kBq/ml para os compartimentos do estriado esquerdo, direito e volume cerebral, respectivamente.

Fonte: elaborado pelo autor.

3.3.7 Teste de modificação do SHD para outras doenças

Querendo demonstrar a possibilidade de variações no simulador desenvolvido, foi adaptado o SHD para simular um caso parecido com o encontrado em pacientes com Alzheimer 42 .

Com adição de camadas de plástico nas regiões posteriores do cérebro, foi possível diminuir a quantidade de material radioativo nessa área, tentando criar uma baixa captação, imitando condições clínicas observadas em pacientes com Alzheimer, por exemplo (Figura 31). Para tanto, a simulação foi realizada utilizando as mesmas configurações usadas anteriormente: concentração de 10 kBq/ml tanto no volume cerebral quanto nos volumes dos tecidos estriados, sistema PET de detecção e reconstrução seguindo os parâmetros utilizados no CASToR (Figura 32).

Figura 31 – Modificação realizada no SHD para reproduzir situação observada em pacientes com Alzheimer. Note a quantidade de plástico adicionado em algumas fatias na parte posterior do córtex (setas)

Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 32 – Imagem obtida através da reconstrução do SHD modificado para casos de Alzheimer. Note a baixa captação na região posterior do córtex.

Fonte: elaborado pelo autor.

3.4 DISCUSSÃO

Conforme apresentado em trabalho anterior⁴¹, o método de inserção da imagem do SHD na simulação através do Gate está bem definido (Figura 12), isso demonstra que qualquer variação de objeto simulador que seja desenvolvido digitalmente ou através do uso de imagens médicas poderá ser utilizado, obtendo-se assim estudos mais realistas dos efeitos da interação da radiação com a matéria. Fato que pode ser comprovado com as diferentes variações do SHD que foram desenvolvidos para estudos específicos de diferentes casos, como as esferas frias que com a adaptação correta poderiam representar tumores e serem usadas como regiões frias ou quentes; ou também como a variação proposta do simulador de condições características de Alzheimer/Demência.

3.4.1 Testes de perfusão/metabolismo cerebral

Quando comparamos o SHD com o Hoffman, percebemos que ambos apresentam resultados semelhantes, tanto na representação da estrutura anatômica cerebral, quanto na

proporção da captação da radiação entre a região da substância Cinzenta e Branca, apresentando resultados próximos, sendo de $2,6:1 \pm 0,7$ para o SHD e $2,0:1 \pm 0,4$ para o Hoffman.

Vale destacar que ao se utilizar das esferas frias, percebeu-se distorção e borramento maior da região da esfera localizada na posição temporal do simulador Hoffman. Tal fato corrobora com o problema apresentado sobre a diferença da quantidade de plástico entre as regiões horizontais e frontais do simulador Hoffman (Figura 33), o que caracteriza uma região de maior atenuação no eixo horizontal quando comparado ao vertical. O SHD por possuir um crânio de anatomia e tecido ósseo equivalentes, não apresenta essa discrepância na atenuação em diferentes pontos. Outro fator de destaque está no fato de que o SHD mantém a forma da esfera enquanto o Hoffman a distorce, tornando impossível determinar sua forma original.

Figura 33 - Imagem de simulador Hoffman digital, mostrando a diferença de espessura do plástico ao redor do cérebro.

Fonte: elaborado pelo autor.

O uso do cilindro em substituição ao crânio no SHD (Figura 24) mostrou que a atenuação maior causada por ele ocasionou uma diminuição no contraste entre as regiões da substância Branca e Cinzenta, causando uma diminuição na proporção entre elas para 1,7:1 (Figura 25). Tal fato gera um borramento na imagem, tornando algumas regiões menos visíveis, o que poderia levar a erros em diagnósticos.

3.4.2 Testes de captação no corpo estriado

Ao compararmos os resultados obtidos para captação do estriado, entre o SHD e o simulador Estriatal digital, percebemos que os dois apresentam resultados muito próximos, caracterizando a eficiência do SHD em representar o Estriatal. Isso nos mostra que o mesmo poderia ser utilizado em substituição ao Estriatal original, caso necessário, apresentando resultados similares, sem perda de qualidade. Tal fato acontece, pois, apesar do SHD possuir uma

quantidade grande de plástico no seu interior, o coeficiente de atenuação do mesmo é muito próximo do coeficiente da água, o que não causa grandes diferenças no resultado. Outro fator a se considerar é que o volume cerebral do Estriatal serve apenas para background na formação da imagem, pois o material radioativo utilizado nesse tipo de exame se concentra no corpo estriado, nos receptores de dopamina, diferentemente do exame de fluxo cerebral do Hoffman em que o material radioativo se acumula em todo o cérebro.

3.4.3 Teste de modificação do SHD para outras doenças

Através do aumento de material plástico em uma região posterior do cérebro, no SHD, foi possível montar uma nova variação do simulador, com o intuito de simular uma condição clínica semelhante à um paciente com sintomas de Alzheimer (Figura 31). A Figura 32, correspondente à imagem reconstruída desta simulação, mostra que de fato a condição clínica pôde ser simulada, simulando um déficit de captação confinado na região posterior, se assemelhando ao encontrado na literatura ⁴². Enquanto um corte sagital da mesma (Figura 34) representa uma diminuição na captação da radiação em uma região chamada de precuneus (seta).

Figura 34 – Corte sagital da imagem reconstruída do SHD com modificação para simular condição clínica de Alzheimer. Em destaque, a diminuição da captação na região chamada precuneus.

Fonte: elaborado pelo autor.

3.5 CONCLUSÃO

Através da análise das imagens reconstruídas, de qualquer uma das simulações, podemos concluir que os parâmetros utilizados no software CASToR nos permitiu aplicar um método de reconstrução que nos gerou imagens de boa qualidade.

O SHD apresentou bons resultados quanto à anatomia, mostrando que a técnica empregada para o seu desenvolvimento está de acordo com o esperado. A proporção entre substância Cinzenta e Branca em estudos de perfusão cerebral, de 2,6:1, apresenta um valor

próximo ao encontrado na literatura, 2,5:1 encontrada em exames no uso de $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ ⁴³, um radiofármaco utilizado em estudos de fluxo cerebral. Esse valor de proporção era o esperado pois o intuito desse trabalho é a impressão do simulador, logo, a fim de se evitar regiões muito finas em que a impressão pudesse gerar algum problema, buscou-se ampliar algumas fatias de plástico, diminuindo a proporção original buscada (4:1, semelhante ao encontrado na prática com o uso de $^{99m}\text{Tc-ECD}$, fármaco utilizado em exames de fluxo cerebral⁴³).

Quando comparamos o SHD com o Hoffman, as simulações demonstraram que o primeiro pode ser utilizado em substituição ao segundo, pois apresenta uma boa estrutura anatômica e sua estrutura óssea atenuadora é muito mais realista que o cilindro no qual o volume cerebral do Hoffman está contido. De fato, o uso do SHD com um cilindro ao invés da estrutura óssea mostrou uma queda no contraste entre substância Branca e Cinzenta, o que demonstra que em uma situação prática seria necessário aumentar a concentração de radiofármaco, por exemplo, para se obter melhores resultados. Além disso, os parâmetros pré-estabelecidos de correção de atenuação e espalhamento não corresponderiam aos valores utilizados para um paciente real²⁷.

O fato de o SHD apresentar resultado muito próximo do simulador Estriatal em exames envolvendo a região do corpo estriado, demonstra que em algumas situações, ele poderia substituir o Estriatal sem causar prejuízos aos estudos. Um dos problemas que o Estriatal apresenta, consiste no fato de que algumas bolhas são de difícil remoção nos volumes do corpo estriado, devido à sua forma, problema que poderia ser corrigido antes de imprimir o SHD.

Por fim, comprovando a utilidade da técnica desenvolvida, podemos perceber que a adaptação realizada no SHD para representar uma condição clínica de doença de Alzheimer, nos apresentou resultados muito próximos do encontrado na prática, em exames de pacientes com esse problema⁴². Logo, podemos concluir que uma das principais vantagens do SHD é a capacidade de se adaptar as mais diferentes situações, permitindo estudos de diversas situações problemas e não apenas de um cérebro normal, aumentando a capacidade de gerar imagens para treinamento de profissionais e aperfeiçoamento de técnicas de *machine learning* em softwares de diagnóstico.

4 PROTÓTIPOS

4.1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de objetos simuladores teve um avanço significativo nos últimos anos devido à expansão da tecnologia de impressão em 3D, graças ao surgimento de diversos modelos de impressoras no mercado com preços acessíveis e baixo custo do material utilizado. A técnica de impressão 3D baseia-se em uma tecnologia de prototipagem rápida, uma técnica de manufatura aditiva constituída da aplicação de material em camadas capaz de criar diferentes peças através de uma imagem tridimensional.

Três técnicas diferentes de fabricação aditiva existem no mercado de impressoras 3D: a fotopolimerização de cuba, que se utiliza de luz ultravioleta para solidificar camadas de uma resina constituída de um fotopolímero; a extrusão de material, que se utiliza de materiais que passam por um bico quente, sofrendo fusão e se solidificando após a camada ser depositada; e a fusão de camada de pó, em que pequenas partículas de material são fundidas através do uso de um laser.

As técnicas de construção de simuladores a partir da impressão 3D são empregadas em diferentes áreas, como nos estudos de Ultrassom ⁴⁴, imagem óptica por difusão⁴⁵, Radioterapia ^{46,47}, Medicina Nuclear ⁴⁸⁻⁵¹ ou no desenvolvimento de simuladores para controle de qualidade multimodal ⁵².

A manufatura aditiva não está restrita apenas à produção de simuladores na área médica. Uma das técnicas mais promissoras nesta área se trata da impressão de células para construção de tecidos e até órgãos vivos, para serem utilizados em tratamentos para diversas doenças. Entre esses tecidos, destaca-se o desenvolvimento de células para a formação de pele ⁵³, que pode ser utilizada na ajuda de cicatrização de diversos ferimentos, entre eles no tratamento de queimaduras.

As impressoras 3D estão sendo adaptadas também para a produção de comida⁵⁴, entre elas na fabricação de produtos derivados do leite, ainda em fase de estudo, ou na produção de doces, como chocolates em diferentes formatos, já sendo empregadas no mercado.

4.2 MATERIAIS E MÉTODOS

4.2.1 Materiais

Para o desenvolvimento de um objeto simulador através do uso de manufatura aditiva, é necessário, além da impressora 3D, de uma imagem tridimensional do objeto a ser imprimido. Sendo assim, para desenvolvimento desse trabalho, utilizou-se do SHD desenvolvido na seção 2.3.

Dois modelos de impressoras foram utilizados: uma impressora do tipo GTMax3D Pro Core H4, que funciona através de extrusão de material, a qual chamamos de impressora A, da oficina mecânica do departamento de Física da USP de Ribeirão Preto; e outra de modelo ProJet MJP série 2500 que funciona através de fotopolimerização de cuba, a qual chamamos de impressora B, do Centro para Documentação da Biodiversidade do Departamento de Biologia da USP de Ribeirão Preto (Tabela 3).

Tabela 3 - Impressoras utilizadas para o desenvolvimento dos protótipos do Simulador Híbrido.

	MODELO	TIPO
IMPRESSORA A	GTMax3D Pro Core H4	Extrusão de material
IMPRESSORA B	ProJet MJP série 2500	Fotopolimerização de cuba

Fonte: elaborado pelo autor.

Por apresentar a capacidade de utilização de apenas um material, consequentemente impossibilitando o uso de material para suporte de estruturas suspensas, associada ao baixo custo, a impressora A foi utilizada para construção de protótipos de teste. Já a impressora B, em que seu material apresenta um custo mais elevado, e também melhores resoluções, foi utilizado apenas para construção final do simulador.

4.2.2 Metodologia

Evitando-se o desperdício de materiais e consequentemente gastos desnecessários, foram desenvolvidos alguns protótipos para pequenos testes antes da impressão final do SHD desenvolvido. Para tal, foram modeladas imagens em 3D em diferentes formas, testando-se a proporção entre a captação na região da substância Branca e Cinzenta, impermeabilidade da peça, rigidez, variação no tamanho final, capacidade de penetração do líquido dentro da peça e efeitos da suavização durante a conversão da imagem DICOM para o formato tridimensional aceito pela impressora, a extensão *STL*.

4.3 RESULTADOS

A imagem tridimensional do SHD foi utilizada como base para as impressões dos protótipos. A única diferença é que foi necessário zerar os voxels de algumas regiões da imagem (substância branca, cinzenta e estriados), para que não recebessem deposição de plástico, pois essas regiões serão preenchidas com a solução contendo o material radioativo.

Esse arquivo 3D final foi então convertido para o formato *STL* ⁵⁵, o qual é utilizado pelos softwares das impressoras 3D. O mesmo software é responsável pelo chamado fatiamento da imagem, que consiste na divisão da imagem em fatias, no qual a deposição de camadas será realizada. A espessura dessas fatias, bem como a quantidade de material que será utilizada em seu preenchimento são variáveis predefinidas pelo usuário, respeitando as limitações técnicas da impressora.

4.3.1 Contornos

Como primeiro teste de construção do simulador, foi impresso um protótipo constituído de seis fatias de uma região mais superior do cérebro (Figura 35a), com o intuito de verificar os parâmetros corretos de suavização utilizados durante o processo de preparação da imagem para impressão. Outro fator importante a ser observado nesse protótipo foi da resistência do material, verificando-se a espessura de algumas estruturas chaves.

Posteriormente, imprimiu-se um segundo protótipo (Figura 35b), que permitiu verificar os mesmos parâmetros anteriores, além de analisar a região do corpo estriado (volumes do núcleo caudado e putâmen).

Figura 35 - Fatias de 3 mm impressas em material ABS do Objeto simulador Híbrido. Região mais superior do simulador (a) e região intermediária contendo os estriados (b)

Fonte: elaborado pelo autor.

4.3.2 Dimensões

O terceiro protótipo impresso constituiu da impressão do contorno de pontos extremos do cérebro, nas três dimensões da imagem (axial, coronal e sagital), montando-se uma peça com as dimensões máximas do protótipo final deste trabalho. Esse último protótipo teve como finalidade verificar se os valores dos voxels eram preservados tanto durante a conversão da imagem DICOM para *STL* quanto pela impressão (Figura 36).

Figura 36 - Protótipo contendo as medidas extremas do simulador nos três cortes da imagem (axial, coronal e sagital).

Fonte: elaborado pelo autor.

4.3.3 Quarter

Foi impresso um protótipo do objeto simulador, chamado de Quarter, formado por uma pequena região de uma porção frontal do cérebro, no formato de um quarto de círculo, com raio de 4,5 cm e espessura de 2 cm, que permitiu análise de rigidez e impermeabilidade da parede externa e da vedação da tampa (Figura 37).

Figura 37 - Protótipo chamado de Quarter, que representa uma porção anterior do cérebro, no formato de um quarto de círculo de raio igual a 4,5 cm e espessura de 2 cm. Sua aplicação consiste no estudo de vedação, impermeabilidade e proporção entre a captação na região da substância Cinzenta e Branca.

Fonte: elaborado pelo autor.

Seguindo os mesmos protocolos obtidos no capítulo 3, utilizou-se a imagem digital desse objeto simulador para verificar a capacidade dele de gerar diferente concentração entre substância Branca e Cinzenta. Com o resultado da simulação reconstruiu-se uma imagem através do software CASToR (Figura 38).

Figura 38- Imagem digital do simulador Quarter (a), representando uma camada sem plástico na região da substância Branca (esquerda) e com plástico (direita). Resultado da reconstrução da imagem após a simulação (b).

Fonte: elaborado pelo autor.

Foi adquirido uma imagem de SPECT/CT do mesmo (Figura 39) com a finalidade de estudar a capacidade de perfusão da água em estruturas finas e proporção entre a região da substância cinzenta e branca, obtendo-se o valor de 2,6:1.

Figura 39- Protótipo simulador Quarter (a), sua correspondente imagem de CT (b), imagem de SPECT (c) e correlogram das duas (d).

Fonte: elaborado pelo autor.

4.3.4 Simulador Híbrido

O último protótipo impresso, e único realizado através do uso da impressora B, constitui-se do Simulador Híbrido, uma peça única correspondente ao cérebro, proveniente do SHD obtido na seção 2.3. Esse simulador correspondeu ao teste final, e nele foi possível checar todas as verificações realizadas com os protótipos anteriores (Figura 40).

Figura 40 - Simulador Híbrido produzido através da impressora B, utilizando a imagem do SHD desenvolvido na seção 2.4.

Fonte: elaborado pelo autor.

4.4 DISCUSSÃO

4.4.1 Contornos

Os protótipos correspondentes as fatias impressas (Figura 35) permitiram que fosse estudado alguns conceitos importantes da futura impressão. Através do primeiro deles (Figura 35a), foi possível perceber a resistência do material, mostrando quão rígido o invólucro seria, permitindo o uso da mínima quantidade de material possível, reduzindo ainda mais os custos com o futuro objeto simulador. Neste protótipo, percebeu-se como se comportou o processo de suavização nas estruturas internas do cérebro, como arredondamento de estruturas pontiagudas de uma fatia.

Através do segundo protótipo realizado por uma fatia mais central do SHD (Figura 35b), no qual possuía uma quantidade maior de estruturas, contando inclusive com os quatro volumes do estriado, foi possível definir uma espessura mínima das estruturas para que a mesma permanecesse rígida, sem o risco de quebrar após a inserção de líquido e de movimentações

necessárias para homogeneização do material radioativo. Esse fator estabelecido foi de no mínimo dois voxels (0,96 mm) em todas as dimensões. Também se estabeleceu que a espessura mínima da região externa, o invólucro, deve ser de 3 voxels (1,44 mm) em cada dimensão, mantendo assim a rigidez e evitando que ocorra algum vazamento posterior de material radioativo.

4.4.2 Dimensões

O terceiro protótipo foi montado através da impressão separada de fatias extremas de cada dimensão (axial, coronal e sagital) da imagem e posteriormente encaixadas, formando uma peça em 3D (Figura 36). Uma vez que, durante a construção do SHD, diversas técnicas de processamento de imagem foram utilizadas e que durante a conversão para o modelo de impressão ocorre suavização da imagem, foi preciso verificar se o tamanho do voxel e consequentemente, o tamanho da peça eram preservados. Como o objeto simulador será utilizado dentro do crânio do objeto simulador Estriatal (Figura 41), essa verificação foi necessária pois uma pequena variação no valor de cada voxel poderia gerar alguns milímetros de diferença no tamanho final da peça impressa e, consequentemente, a mesma não caberia dentro do volume interno do crânio.

Com a calibração correta da impressora, todos os valores foram preservados, mantendo-se o comprimento original da peça, e não gerando nenhum problema de encaixe da mesma no interior do crânio do objeto simulador Estriatal.

Figura 41 - Protótipo de fatias em 3D posicionado dentro do crânio do Objeto simulador Estriatal, mostrando que as dimensões da peça impressa estão dentro do tamanho esperado.

4.4.3 Quarter

O simulador chamado de “Quarter”, representando uma pequena porção frontal direita do SHD, foi o primeiro protótipo impresso que permitia a inserção de material radioativo. Impresso em material do tipo ABS, através da impressora A, foi usado como teste na construção de tampa de vedação. A tampa, desenvolvida em um torno pela oficina mecânica do departamento de Física desta universidade foi construída a partir de um material sólido de PVC, com um pequeno moringue (anel de borracha) para vedação.

A tampa desenvolvida mostrou-se eficiente, impedindo que houvesse vazamento de qualquer quantidade de líquido. O mesmo não se pode dizer sobre o protótipo em si. Devido a característica do material (ABS), as camadas impressas não apresentavam adesão perfeita entre elas e caso a peça fosse agitada com grande intensidade, microgotas de água surgiam entre algumas camadas, sendo necessário o uso de base esmalte para impermeabilização da peça.

Impermeabilizada a peça e vedada, foi adquirida uma imagem de SPECT-CT da mesma. A imagem de tomografia (Figura 39b) permitiu que se analisasse a distribuição do radiofármaco dentro do protótipo, verificando a distribuição do mesmo. Assim, percebemos que o líquido penetrava completamente entre as fatias, sem resistência, e que possíveis bolhas eram facilmente removidas, sem maiores problemas.

A imagem de SPECT mostrou o comportamento esperado, em que a região correspondente à substância cinzenta apresentava uma concentração de atividade maior que a região correspondente à substância branca (Figura 39c). Analisando a contagem em cada região, obteve-se uma proporção de aproximadamente 2,6:1 entre regiões Cinzenta e Branca, respectivamente.

4.4.4 Simulador Híbrido

Construído a partir do SHD, o protótipo de nome Simulador Híbrido (Figura 40) foi desenvolvido com os mesmos passos utilizados nos protótipos anteriores, ou seja, mantendo-se a mesma proporção entre substância branca e cinzenta e mesma tampa de vedação. A única diferença foi o modelo da impressora utilizado (impressora B), que trabalha com fotopolimerização ao invés de deposição de camadas. Com isso, a impressão apresenta melhor

aderência entre camadas, ou seja, a peça é impermeável, conforme descrita pelo fabricante do polímero, tornando-se desnecessário a utilização de produtos impermeabilizadores.

Uma imagem de CT (Figura 42) e outra de SPECT (Figura 43) foram adquiridas, como forma de testar a eficácia do protótipo impresso. Realizamos as mesmas verificações aplicadas ao protótipo Quarter, verificando distribuição do líquido, vedação da tampa, impermeabilização do volume impresso, e proporção entre regiões correspondentes da substância branca e cinzenta.

Figura 42 - Imagem de CT do simulador desenvolvido através da impressão do SHD. Nota-se a adesão de diversas bolhas (setas) de difícil remoção, devido à opacidade do material.

Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 43 - Imagem de SPECT do simulador desenvolvido através da impressão do SHD. Nota-se que as bolhas reduziram a contagem em regiões que não deveriam ter contagem baixa (setas).

Fonte: elaborado pelo autor.

Nota-se que em algumas regiões da imagem ocorreram a formação de bolhas, e que devido a opacidade do material, as mesmas se tornam muito mais difíceis de se retirar, sendo necessário

a realização de imagem tomográfica para localizá-las antes de realizar o procedimento. Percebe-se também que uma região correspondente a porção frontal do cérebro apresenta um nível de cavidade mais alto que o canal de entrada do líquido, causando o surgimento de uma bolha de difícil remoção. Tal fator poderá ser contornado em futuras peças apenas movendo-se o canal de entrada para a região mais extrema.

As regiões correspondentes aos volumes do corpo estriado também apresentam a formação de bolhas resistentes a remoção. Essas bolhas surgem devido à curvatura da porção posterior do putâmen, que impede o preenchimento adequado do líquido. Esse problema também ocorre com o simulador Estriatal, uma vez que a região estriada do Simulador Híbrido se trata de uma reprodução idêntica do volume encontrado neste objeto simulador. Outra causa para o surgimento das bolhas nesta região ocorre devido ao canal de acesso ao interior do mesmo, um cano longo de cerca de 5,0 cm que se situa na parte inferior do simulador. Bolhas contidas neste canal acabam subindo e se acumulam na cavidade do estriado.

A única maneira de se evitar que surjam bolhas na região do estriado seria a impressão de um novo protótipo, modificando-se a forma do putâmen e aumentando-se o parafuso de vedação, para a extremidade superior do canal de acesso.

A análise da imagem de SPECT proporcionou resultados similares com os obtidos pelo protótipo Quarter, em que a proporção entre as regiões correspondentes à substância branca e cinzenta são, em média, aproximadamente 2,2:1, valor muito próximo do esperado quando se realizam testes utilizando o radiofármaco $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ ⁴³.

4.5 CONCLUSÃO

Os protótipos desenvolvidos serviram aos seus propósitos. Foi possível estabelecer a espessura mínima da parede, que manteria a rigidez e não apresentaria risco de vazamento, no valor mínimo de 3 voxels da imagem do SHD, correspondendo à 1,44 mm.

O sistema elaborado para a tampa de vedação serviu ao seu propósito, impedindo vazamentos, tornando o simulador completamente seguro para testes envolvendo material radioativo.

A perfeita calibração da impressora, bem como a retração do material após mudar de estado se mantiveram constante ao longo de toda a impressão, o que garantiu que não houvesse

mudanças significativas do tamanho do objeto em nenhuma de suas camadas. O fato dele conservar o tamanho esperado mostra que durante a conversão da imagem do SHD, mesmo com os processos de suavização, todos os tamanhos se mantiveram o mais próximos possíveis do original.

O simulador Quarter mostrou que o sistema desenvolvido pelo criador do Hoffman e replicado no SHD para criar um contraste entre substância Cinzenta e Branca se mostrou eficaz, mantendo um contraste entre as regiões, como era esperado. Esse protótipo permitiu então que o Objeto Simulador Híbrido fosse então construído.

Por fim, o último protótipo impresso, o Objeto Simulador Híbrido, que corresponde ao produto final desse trabalho foi desenvolvido utilizando-se uma impressora do tipo B, que apresenta melhor qualidade no acabamento da peça e garantia de impermeabilidade da mesma. O resultado obtido com este protótipo confirmou tudo que já havíamos estabelecido com os protótipos anteriores. Além disso, serviu para pontuar algumas falhas no projeto, como o acúmulo de bolhas em algumas regiões e a dificuldade de removê-las. Com isso, a impressão de futuras peças, pode ser adaptada para solução desses problemas.

No geral, foi possível afirmar que o Objeto Simulador híbrido está pronto para uso, podendo contribuir para diversos estudos que envolvam o cérebro, os mesmos que são realizados com o simulador Hoffman ou com o Estriatal.

5. OBJETO SIMULADOR HÍBRIDO

5.1 INTRODUÇÃO

As melhorias nas imagens funcionais de cérebro vêm se destacando, sobretudo, devido ao desenvolvimento de radiofármacos mais sofisticados. Esses compostos possuem grande potencial devido à sua capacidade de investigar diferentes processos em pessoas saudáveis ou doentes⁵⁶. Dentre eles, destacam-se os fármacos que buscam alvos específicos na bioquímica do cérebro e os que permitem estudos de biomoléculas *in vivo* em concentrações de nano a picomolar em processos fisiológicos. Devido a esses avanços, pequenas regiões do cérebro podem ser estudadas ⁵⁶.

O uso de radiofármaco em exames cerebrais permite detectar anormalidades funcionais antes que estas sejam detectadas através de alterações morfológicas em exames de CT ou MRI⁵⁷. Dentre essas anormalidades, destacam-se a presença de acidente vascular cerebral (AVC), Doenças de Alzheimer e de Parkinson, epilepsia e até morte cerebral.

A massa Cinzenta compõe o córtex cerebral, que se divide em dois hemisférios, esquerdo e direito. É composto pelo lobo frontal e parietal em sua região mais superior. Na parte mais posterior do córtex tem-se o lobo occipital. A cissura de Sylvius separa os lobos parietal e frontal do lobo temporal. Em uma porção mais medial do lobo temporal, encontra-se o lobo central (ínsula). Composta por fibras mielinizadas, a substância branca se localiza abaixo da cinzenta, e conecta o córtex com outras áreas do cérebro e medula espinhal. Entre a ínsula e o tálamo, separados pela massa branca, encontra-se os gânglios de base, compostos por massa cinzenta. Formados pelo putâmen, núcleo caudado e globo pálido, os gânglios de base são responsáveis pelo movimento. Na parte posterior da fossa craniana, se localiza o cerebelo (Figura 44).

Em um exame de perfusão cerebral utilizando-se SPECT, o radiofármaco se distribui na região da substância Cinzenta, com captação maior no cerebelo, depois nos lobos temporais, parietais e frontais e por fim, com captação menor nos gânglios basais (cerca de 75% do valor captado no cerebelo) ⁵⁷.

Figura 44 - Anatomia do córtex cerebral.

Fonte: editado de Thrall et al, 2003.

Como destacado na seção 2, o objeto simulador mais utilizado em estudos de perfusão cerebral na Medicina Nuclear, é o simulador Hoffman Brain. Porém, devido ao seu formato, nada parecido com uma cabeça humana, os parâmetros utilizados para corrigir atenuação e espalhamento apresentarão valores diferentes dos parâmetros usados na clínica, em pacientes²⁷. Sendo assim, objetos simuladores mais parecidos com o corpo humano vêm sendo desenvolvidos para serem utilizados na clínica no estabelecimento de protocolos de reconstrução e correção da imagem, utilizando-se da tecnologia da manufatura aditiva.

Dentre esses objetos simuladores, dois promissores vêm ganhando destaque: o *subresolution sandwich phantom*¹⁸, que é formado por uma estrutura externa impressa por manufatura aditiva, correspondente ao crânio enquanto o cérebro é impresso em papel, por uma impressora 2D, utilizando-se de tinta radioativa; o *brain phantom containing bone and grey matter structures with a realistic head contour*¹⁹, um objeto simulador, feito por manufatura

aditiva, que permite a inserção de líquido radioativo apenas na região da estrutura cinzenta e inserção de solução líquida de K_2HPO_4 , na estrutura óssea do crânio.

Nos estudos de perfusão cerebral realizados em SPECT, os dois radiofármacos mais utilizados são o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hexametil-propilenoamina-oxime ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO) e o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -etilcisteinato dímero ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD). Ambos possuem uma fração de extração boa na primeira passagem, distribuição no fluxo sanguíneo regional e emissão de fótons de baixa energia (140 keV). Nos estudos envolvendo PET, utiliza-se o fluor-18-fluordesoxiglicose (^{18}F -FDG), que por estar associado ao metabolismo cerebral e possuir meia vida longa, de aproximadamente 100 min, o transforma em um excelente fármaco para estudos cerebrais⁵⁶.

5.1.1 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hexametil-propilenoamina-oxime

O $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO desenvolvido na década de 80, foi o primeiro radiofármaco aprovado para uso clínico em estudos cerebrais. Possui uma boa fração de extração de primeiro trânsito, ou seja, aquela fração de traçador que passou para o interior do tecido, com uma única passagem através dos capilares, de aproximadamente 80%. Cerca de 3,5% a 7% da dose injetada é captada pelo cérebro após um minuto da injeção. Após entrar nas células corticais, a glutatona o converte em uma molécula hidrofílica que fica presa, não podendo difundir-se através da barreira hematoencefálica. É excretado principalmente pelos rins e intestino. Sua distribuição no cérebro é proporcional ao fluxo sanguíneo regional e mantém uma relação entre massa cinzenta e branca de 2,5:1⁵⁷.

5.1.2 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -etilcisteinato dímero

O $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD aprovado para usos clínicos na década de 90, pode ser utilizado até 6 horas após sua marcação. Possui fração de extração de primeiro trânsito de aproximadamente 70% e captação cerebral de 6% a 7% da dose injetada. Sua captação cerebral é rápida e o clareamento no cérebro é bastante lento quando comparado ao sanguíneo, resultando melhor relação entre a massa cinzenta e branca (4:1). Dentro da célula, o Tc-99m ECD é transformado por enzimas em moléculas polares, incapazes de atravessar de volta a barreira hematoencefálica⁵⁷.

5.1.3 Fluor-18-fluordesoxiglicose

O cérebro tem um metabolismo baseado na glicose, e o ^{18}F -FDG por ser um análogo dela, permite a avaliação do metabolismo cerebral. Após ser captado pelas células, o ^{18}F -FDG é

fosforilado pela hexoquinase, ficando aprisionado, sem conseguir escapar da barreira hematoencefálica. Consequentemente, não pode prosseguir ao longo da via de metabolismo da glicose. Apenas cerca de 4% da dose administrada é captada pelo cérebro, e sua excreção ocorre principalmente pelos rins (até 40% após 2 horas da aplicação). Apresenta relação entre massa cinzenta e branca de 3-4:1, e por estar associada ao metabolismo, hipercaptações estão associadas com possíveis tumores, enquanto hipocaptações se associam com regiões pouco ativas (demências ou acidente vascular cerebral).

5.2 MATERIAIS E MÉTODOS

5.2.1 Materiais

Para cumprimento da última etapa deste trabalho, o Simulador Híbrido desenvolvido na seção 4.4.4, foi utilizado em exames clínicos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, no serviço de Medicina Nuclear. O aparelho utilizado para detecção da imagem foi um SPECT-CT, *Philips BrightView XCT* (Philips Medical Systems Inc., Cleveland, OH, USA). Nessa etapa também foram utilizados os objetos simuladores Hoffman Brain e Estriatal.

Na aquisição das imagens, utilizou-se um colimador de alta resolução e baixa energia e como modo de aquisição, utilizou-se contagem acumulada por projeção, limitadas por número de eventos, com uma janela de energia de 20% de largura, centralizada no fotopico de 140 keV, correspondente ao pico de emissão do ^{99m}Tc . As imagens adquiridas possuíam voxels de valor 2,13mm.

A imagem de CT foi adquirida utilizando-se 120kV, 120 mAs e 12000 ms como valores de tensão no tubo, corrente elétrica no tubo e tempo de exposição, respectivamente. Uma matriz de 512x512 mm com pixel de 2,0x2,0 mm.

5.2.2 Metodologia

Os três objetos simuladores (Simulador Híbrido, Hoffman Brain e Estriatal) foram preenchidos uniformemente com material radioativo, composto por ^{99m}Tc -ECD, e analisados através do uso do SPECT-CT. Inicialmente foram feitas imagens com mesma atividade no simulador Híbrido e no Hoffman Brain, visando obter uma comparação no efeito da perfusão cerebral. Outra comparação foi realizada através de imagens do simulador Híbrido e do

simulador Estriatal, em que ambos possuíam mesmo valor de atividade nos compartimentos do corpo estriado, enquanto o restante do volume cerebral funcionou como background.

Nos testes de perfusão cerebral, diferentes regiões da imagem foram selecionadas e através de uma pequena ROI (região de interesse) mediu-se o valor da contagem médio para se determinar a razão entre substância branca e cinzenta.

Por se tratar de um objeto simulador impresso com material opaco, não foi possível verificar o aparecimento de bolhas no interior do mesmo. Para solucionar tal problema, imagens de CT do mesmo eram realizadas após o preenchimento, para verificação de possíveis bolhas e remoção das mesmas.

5.3 RESULTADOS

Inicialmente, foi realizada uma imagem de CT (Figura 45) do SH desenvolvido na seção 4.3.4, com o intuito de verificar se as principais estruturas anatômicas do cérebro foram bem desenvolvidas, se não existia nenhuma peça plástica solta e nenhum região de ilha, isto é, uma região sem material que se encontra cercada por todos os lados por material plástico, tornando impossível de o líquido acessar essa região e, por consequência, criar um artefato formado por um bolsão de ar.

Figura 45- Imagem de CT do Simulador Híbrido impresso, sem preenchimento de material em seu interior, realçando assim as estruturas internas.

Fonte: elaborado pelo autor.

5.3.1 Perfução cerebral

Com o objetivo de confirmar os resultados obtidos por simulação, na seção 3.3.5, os simuladores Híbrido e Hoffman Brain foram preenchidos com ^{99m}TC , e imagens de SPECT-CT dos mesmos foram adquiridos. Três diferentes imagens foram realizadas para cada um desses objetos simuladores, de alta, média e baixa contagens acumuladas (200000, 95000 e 45000, respectivamente). Dessa forma, é possível analisar como o simulador se comporta em situações com muita ou pouca atividade e se isso pode interferir na qualidade da imagem.

Para o simulador Híbrido, as figuras 46, 47 e 48 representam respectivamente as imagens com alta, média e baixa contagem, enquanto que para o simulador Hoffman Brain, são as figuras 49, 50 e 51. Em todos os estudos, usou-se como concentração 10 kBq/ml e método de reconstrução OSEM, com 4 iterações e 8 subsets.

Figura 46 – Imagem de SPECT do simulador Híbrido, contendo alta contagem

Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 47 – Imagem de SPECT do simulador Híbrido, contendo média contagem acumulada

Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 48- – Imagem de SPECT do simulador Híbrido, contendo baixa contagem acumulada

Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 49 - Imagem de SPECT do simulador Hoffman, contendo alta contagem acumulada

Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 50 - Imagem de SPECT do simulador Hoffman, contendo média contagem acumulada

Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 51 - Imagem de SPECT do simulador Hoffman, contendo baixa contagem acumulada

Fonte: elaborado pelo autor.

Selecionando pontos aleatórios nas imagens, comparou-se as contagens obtidas das regiões da substância Cinzenta e Branca, obtendo-se $2,2:1 \pm 0,5$, $2,1:1 \pm 0,3$ e $2,1:1 \pm 0,5$ para as imagens adquiridas do simulador Híbrido com contagem acumulada alta, média e baixa, respectivamente. Já para as aquisições do Hoffman, foram obtidos $1,6:1 \pm 0,3$, $1,8:1 \pm 0,4$ e $1,9:1 \pm 0,3$ para as imagens com contagem acumulada alta, média e baixa, respectivamente.

5.3.2 Receptores de dopamina

Seguindo a mesma ideia da seção 3.3.6, buscou-se simular a captação na região do corpo estriado. Para tanto, os simuladores Híbrido e Estriatal tiveram suas cavidades preenchidas com ^{99m}Tc , enquanto o volume cerebral dos mesmos serviu de background. A fim de se obter uma imagem que simulasse uma condição clínica, as cavidades do lado direito dos dois objetos simuladores foram preenchidas com uma concentração de 220kBq/ml, enquanto o lado esquerdo foi preenchido com 370 kBq/ml. O volume cerebral foi preenchido com concentração de 52 kBq/ml. Desse estudo, obteve-se as imagens representadas pelas figuras 52 e 53 para o simulador Híbrido e Estriatal, respectivamente. Ambas reconstruídas utilizando OSEM, com 4 iterações e 8 subsets.

Figura 52 - Imagem de SPECT do simulador Híbrido, contendo maior atividade nos compartimentos do estriado esquerdo, redução nos compartimentos direito enquanto o volume principal do cérebro funcionava apenas como background

Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 53 - Imagem de SPECT do simulador Estriatal, contendo maior atividade nos compartimentos do estriado esquerdo, redução nos compartimentos direito enquanto o volume principal do cérebro funcionava apenas como background

Fonte: elaborado pelo autor.

5.4 DISCUSSÃO

Analisando o objeto simulador desenvolvido através da imagem de CT, é possível perceber que todas as estruturas que compõem a matéria Cinzenta e se destacam no exame de perfusão

cerebral (cerebelo, lobos temporais, parietais e frontais e os gânglios basais) aparecem destacadas na imagem. Não foi encontrada nenhuma região de ilha, que poderia causar bolhas impossíveis de se remover, nem estruturas frágeis, que poderiam se quebrar e gerar artefatos na imagem.

5.4.1 Perfusão cerebral

As figuras 46, 47 e 48, Alta, média e baixa contagem acumuladas, respectivamente, do simulador Híbrido mostram que mesmo com pouca ou muita contagem ainda podemos distinguir todas as estruturas desenvolvidas. A razão entre substância Cinzenta e Branca encontrada para essas três imagens são maiores que as encontradas para o simulador Hoffman Brain, favorecendo uma melhor visualização das estruturas marcadas, e se aproximando mais da realidade, em que um cérebro normal apresenta uma razão 2,5 vezes maior para a matéria cinzenta do que para a branca. Também percebemos que essa razão não se altera tanto ao aumentarmos ou diminuirmos a contagem, ou seja, caso utilize-se diferentes valores de atividade, espera-se encontrar imagem com bom contraste, entre matéria Branca e Cinzenta, em qualquer situações.

5.4.2 Receptores de dopamina

Ao analisarmos o resultado obtido com o simulador Híbrido em estudos de captação na região do estriado (Figura 52), percebemos que se assemelha muito com o resultado obtido pelo simulador Estriatal, um objeto simulador certificado e amplamente utilizado no mercado (Figura 53). Tal fato se deve exclusivamente ao desenvolvimento do SHD, que foi construído através da segmentação dos compartimentos do objeto simulador Estriatal.

A diferença de concentração entre o lado direito e esquerdo apresentou um resultado similar entre os dois simuladores, demonstrando que o SH pode ser usado para estudos relacionados à doenças motoras (como as Parkinsonianas, por exemplo), para estudos de métodos de quantificação da imagem e estabelecimento de parâmetros em métodos de reconstruções interativas ¹³⁻¹⁵.

5.5 CONCLUSÃO

O objeto simulador desenvolvido apresentou grande similaridade com os simuladores encontrados no mercado, considerados os padrões ouro. Os testes de perfusão demonstram que

todos os tecidos que deveriam ser realçados nos exames de Medicina Nuclear, aparecem com um bom contraste e forma anatômica. Essa proporção entre substância Cinzenta e Branca (2,1:1) traz melhoria na visualização das estruturas e é mais próximo do valor encontrado em exames reais, com o uso de $^{99m}\text{Tc-HMPAO}^{57}$, melhor que o valor obtido através do Hoffman Brain. Tal fato que pode ser justificado pelo uso de uma estrutura atenuadora similar ao crânio humano, ao invés do cilindro plástico encontrado neste último.

O teste utilizando os volumes da região estriada com concentração de atividade maior que o volume cerebral, mostraram resultados muito parecidos com os obtidos pelo simulador Estriatal, demonstrando que em casos especiais, ele pode substituir o padrão ouro, sem grandes mudanças no resultado do teste estudado.

Apesar dos resultados muito positivos, ainda temos um problema que deve ser levado em consideração, que se trata da dificuldade de remoção de bolhas. A solução utilizada, de usar imagem de CT para localizá-las e tentar removê-las ajudou, porém não é o ideal. Vale ressaltar que mesmo os objetos simuladores Hoffman Brain e Estriatal também apresentam regiões de formação de bolhas de difícil remoção, mesmo sendo transparentes. O uso de detergente líquido, bem como o uso de uma nova técnica de impressão, que estamos estabelecendo, poderão ajudar a solucionar, ou ao menos reduzir esse problema em futuros estudos.

6. CONCLUSÕES FINAIS

O método utilizado no desenvolvimento do objeto Simulador Híbrido Digital, desenvolvido na seção 2.4, semelhante ao empregado na construção do Hoffman Brain⁷, se mostrou bem eficiente e atendeu ao propósito de poder ser utilizado em simulações computacionais em Medicina nuclear (capítulo 3). Essa técnica empregada, permitiu que outras mudanças fossem estabelecidas no SHD com muita facilidade, como a inserção de pontos frios (seção 3.3.5), que poderiam representar diferentes tipos de tumores ou a construção do modelo de estudo de baixa captação na região posterior do cérebro (seção 3.3.7), se assemelhando à casos clínicos encontrados em pacientes com demência devido à doença de Alzheimer⁴².

As simulações desenvolvidas no capítulo 3 mostraram grande potencial do SHD para ser utilizado em estudos de perfusão e metabolismo cerebral (seção 3.4.1), com bons contrastes entre regiões da Matéria Branca e Cinzenta, e de captação na região do corpo estriado (seção 3.4.2), com imagem muito boa dos gânglios de base (núcleo caudado e putâmen). Esses resultados positivos permitiram concluir que o SHD estava pronto para sua construção através de técnica de manufatura aditiva.

Utilizando-se de alguns protótipos impressos, no capítulo 4, foi possível verificar que as características observadas no SHD seriam replicadas no objeto simulador impresso. As estruturas anatômicas (seção 4.3.1) bem como as dimensões exatas do simulador foram preservadas (seção 4.3.2). O protótipo chamado de Quarter (seção 4.3.3) serviu ao seu propósito, demonstrando que o uso da impressora de extrusão de material não torna a peça impermeável, em contra partida, a tampa desenvolvida na oficina mecânica do departamento de Física desta unidade, mostrou-se completamente eficiente na vedação, logo, foram utilizados modelos desse tipo no objeto Simulador Híbrido desenvolvido. A relação entre substância Cinzenta e Branca apresentada por este protótipo foi compatível com o esperado, confirmando a relação entre a realidade e a simulação. O último protótipo (seção 4.4.4), e objetivo deste trabalho, foi desenvolvido utilizando uma impressora por fotopolimerização de cuba, que apesar de utilizar materiais mais caros, apresenta melhores resoluções e as peças impressas são impermeáveis, servindo ao nosso propósito.

Foi possível perceber no capítulo 5 que o Simulador Híbrido desenvolvido nesse trabalho apresenta resultados compatível com a realidade e com o simulador Hoffman Brain em exames de perfusão cerebral (seção 5.3.1), com boa relação na proporção de captação entre substância

Cinzenta e Branca. As imagens de SPECT do mesmo demonstram que as estruturas anatômicas estão bem definidas e que por possuir uma estrutura óssea atenuante, o contraste dessas estruturas melhora em relação ao apresentado pelo Hoffman Brain, apresentando valores mais próximos da realidade. Quando comparamos o estudo da região do corpo estriado (seção 5.3.2), percebemos valores muito semelhantes ao encontrado através do uso do simulador Estriatal, caracterizando o Simulador Híbrido como um substituto em potencial do mesmo, podendo ser utilizado em estudos enquanto o original permanece isolado, com seu volume decaindo após o uso, por exemplo.

Por representar as mesmas características dos simuladores Hoffman Brain e Estriatal, associada com um valor de confecção muito mais barato que o custo de importação dos mesmos, de cerca de 11% e 15% do custo de cada, respectivamente, ele se torna um produto com um grande potencial. A possibilidade de desenvolver pequenas variações para simular condições clínicas permite que o mesmo também seja utilizado para treinamento de profissionais, estabelecimento de *templates* e na aquisição de imagens para estudos com *softwares* de diagnóstico por aprendizagem de máquina (*machine learning*).

A principal desvantagem do simulador Híbrido consiste na opacidade, dificultando a remoção de bolhas. Outro problema consiste no fato de que a estrutura atenuadora utilizada consiste na cabeça do simulador Estriatal. Porém, novas técnicas estão em processo de aprendizagem e implementação: sendo que a primeira delas consiste na construção do volume espalhador, utilizando-se de osso em pó, produto usado em jardinagem, e resina; já a segunda consiste no uso de dois materiais diferentes, um para construir o interior do simulador e outro para construir o receptáculo, esse podendo ser material transparente. Essa última técnica, utilizando 2 materiais, poderia reduzir o custo do simulador ainda mais, em mais de 60% do valor gasto atualmente.

7. REFERÊNCIAS

1. Willegaignon, J. *et al.* Is it necessary to reduce the radioiodine dose in patients with thyroid cancer and renal failure? *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* **54**, 413–418 (2010).
2. Willegaignon, J., Sapienza, M. T., Coura Filho, G. B., Traino, A. C. & Buchpiguel, C. a. Determining thyroid (131)I effective half-life for the treatment planning of Graves' disease. *Med. Phys.* **40**, 022502 (2013).
3. Lyra, M., Lagopati, N., Charalambatou, P. & Vamvakas, I. Patient-specific dosimetry in radionuclide therapy. *Radiat. Prot. Dosimetry* **147**, 258–263 (2011).
4. Cerqueira, R. a D. & Maia, a. F. Development of thyroid anthropomorphic phantoms for use in nuclear medicine. *Radiat. Phys. Chem.* **95**, 174–176 (2014).
5. Jan, S. *et al.* GATE: A simulation toolkit for PET and SPECT. *Phys. Med. Biol.* (2004) doi:10.1088/0031-9155/49/19/007.
6. Biodex. Hoffman Phantom. <http://www.biodex.com/nuclear-medicine/products/phantoms/hoffman-3-d-brain-phantom™> (2015).
7. Hoffman, E. J., Cutler, P. D., Digby, W. M. & Mazziotta, J. C. 3-D phantom to simulate cerebral blood flow and metabolic images for PET. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **37**, 616–620 (1990).
8. Leemans, E. L., Kotasidis, F., Wissmeyer, M., Garibotto, V. & Zaidi, H. Qualitative and Quantitative Evaluation of Blob-Based Time-of-Flight PET Image Reconstruction in Hybrid Brain PET/MR Imaging. *Mol. Imaging Biol.* **17**, 704–713 (2015).
9. Ye, H. *et al.* Automated Movement Correction for Dynamic PET/CT Images: Evaluation with Phantom and Patient Data. *PLoS One* **9**, e103745 (2014).
10. Meechai, T., Tepmongkol, S. & Pluempitiwiriawej, C. Partial-volume effect correction in positron emission tomography brain scan image using super-resolution image reconstruction. *Br. J. Radiol.* **88**, 20140119 (2015).
11. Kim, J.-H. . J.-H., Nuyts, J. ., Kyme, A. . c, Kuncic, Z. . & Fulton, R. . c d e. A rigid motion correction method for helical computed tomography (CT). *Phys. Med. Biol.* **60**,

- 2047–2073 (2015).
12. JRT associates. Striatal phantom. <https://jrtassociates.com/striatalphantom.aspx> (2021).
 13. Gallego, J. *et al.* Validation of semi-quantitative methods for DAT SPECT: influence of anatomical variability and partial volume effect. *Phys. Med. Biol.* **60**, 5925–5938 (2015).
 14. Matsutomo, N., Nagaki, A., Yamao, F. & Sasaki, M. Optimization of iterative reconstruction parameters with 3-dimensional resolution recovery, scatter and attenuation correction in 123I-FP-CIT SPECT. *Ann. Nucl. Med.* **29**, 636–642 (2015).
 15. Kao, P.-F. F., Wey, S.-P. P. & Yang, A.-S. S. Simultaneous 99mTC and 123I Dual-Isotope Brain Striatal Phantom Single Photon Emission Computed Tomography: Validation of 99mTC-Trodat-1 and 123I-IBZM Simultaneous Dopamine System Brain Imaging. *Kaohsiung J. Med. Sci.* **25**, 601–607 (2009).
 16. Schlachetzki, J. & Winkler, J. The innate immune system in Parkinson's disease: a novel target promoting endogenous neuroregeneration. *Neural Regen. Res.* **10**, 704 (2015).
 17. de Lau, L. M. & Breteler, M. M. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* **5**, 525–535 (2006).
 18. Negus, I. S. *et al.* Technical Note: Development of a 3D printed subresolution sandwich phantom for validation of brain SPECT analysis. *Med. Phys.* **43**, 5020–5027 (2016).
 19. Iida, H. *et al.* Three-dimensional brain phantom containing bone and grey matter structures with a realistic head contour. *Ann. Nucl. Med.* **27**, 25–36 (2013).
 20. Tsui, B. M. W., Terry, J. A. & Gullberg, G. T. Evaluation of cardiac cone—beam single photon emission computed tomography using observer performance experiments and receiver operating characteristic analysis. *Invest. Radiol.* (1993)
doi:10.1097/00004424-199312000-00004.
 21. Zubal, I. G., Harrell, C. R., Smith, E. O., Rattner, Z. & Gindi, G. Computerized three-dimensional segmented human anatomy. *Medical Physics* (1994)
doi:10.1118/1.597290.

22. Zubal, I. G., Harrell, C. R., Smith, E. O. & Smith, A. L. Two dedicated software, voxel-based, anthropomorphic (torso and head) phantoms. in *Proc. Int. Workshop on Voxel Phantom Development* (1995).
23. Larobina, M. & Murino, L. Medical image file formats. *Journal of Digital Imaging* (2014) doi:10.1007/s10278-013-9657-9.
24. Collins, D. L. *et al.* Design and construction of a realistic digital brain phantom. *IEEE Trans. Med. Imaging* (1998) doi:10.1109/42.712135.
25. Kwan, R. K. S., Evans, A. C. & Pike, B. MRI simulation-based evaluation of image-processing and classification methods. *IEEE Trans. Med. Imaging* (1999) doi:10.1109/42.816072.
26. Friston, K. A Short History of SPM. in *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images* (2007). doi:10.1016/B978-012372560-8/50001-2.
27. Joshi, A., Koeppe, R. A. & Fessler, J. A. Reducing between scanner differences in multi-center PET studies. *Neuroimage* (2009) doi:10.1016/j.neuroimage.2009.01.057.
28. Harrison, R. L. *et al.* A digital reference object for the 3D Hoffman brain phantom for characterization of PET neuroimaging quality. in *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record* (2013). doi:10.1109/NSSMIC.2013.6829165.
29. Harrison, R. L. *et al.* Technical Note: A digital reference object representing Hoffman's 3D brain phantom for PET scanner simulations. *Med. Phys.* (2020) doi:10.1002/mp.14012.
30. Metropolis, N. Metropolis (1987) - the beginning of Monte Carlo method. *Los Alamos Sci.* (1987).
31. Koch, K. R. Monte Carlo methods. *GEM - Int. J. Geomathematics* **9**, 117–143 (2018).
32. Agostinelli, S. *et al.* GEANT4 - A simulation toolkit. *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. A Accel. Spectrometers, Detect. Assoc. Equip.* (2003) doi:10.1016/S0168-9002(03)01368-8.
33. Francesc Salvat, José M. Fernández-Varea, J. S. PENELOPE-2011 , a code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport. *Simulation* (2011).

34. Meimaroglou, D. & Kiparissides, C. Review of Monte Carlo methods for the prediction of distributed molecular and morphological polymer properties. *Ind. Eng. Chem. Res.* **53**, 8963–8979 (2014).
35. Giles, M. B. & Szpruch, L. Multilevel monte carlo methods for applications in finance. in *High-Performance Computing in Finance: Problems, Methods, and Solutions* 197–247 (2018). doi:10.1201/9781315372006.
36. Sarrut, D. *et al.* A review of the use and potential of the GATE Monte Carlo simulation code for radiation therapy and dosimetry applications. *Med. Phys.* **41**, 064301 (2014).
37. Jan, S. *et al.* GATE V6: a major enhancement of the GATE simulation platform enabling modelling of CT and radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* **56**, 881–901 (2011).
38. Geant4. Geant4 collaboration. <http://geant4.cern.ch/index.shtml> (2015).
39. De Beenhouwer, J. *et al.* Cluster computing software for GATE simulations. *Med. Phys.* **34**, 1926–1933 (2007).
40. Moraes, E. R., Poon, J. K., Balakrishnan, K., Wang, W. & Badawi, R. D. Towards component-based validation of GATE: Aspects of the coincidence processor. **31**, 43–8 (2015).
41. Franzé, D. L. Dosimetria por imagem para o planejamento específico por paciente em iodoterapia. (Universidade de São Paulo, 2016). doi:10.11606/D.59.2016.tde-28012016-152844.
42. Cunningham, E. L., McGuinness, B., Herron, B. & Passmore, A. P. Dementia. *Ulster Med. J.* **84**, 79–87 (2015).
43. Catafau, A. M. Brain SPECT in clinical practice. Part I: perfusion. *J. Nucl. Med.* **42**, 259–71 (2001).
44. Javan, R. & Cho, A. L. An Assembled Prototype Multimaterial Three-Dimensional-Printed Model of the Neck for Computed Tomography- and Ultrasound-Guided Interventional Procedures. *J. Comput. Assist. Tomogr.* **00**, 1 (2017).
45. Dempsey, L. A., Persad, M., Powell, S., Chitnis, D. & Hebden, J. C. Geometrically complex 3D-printed phantoms for diffuse optical imaging. *Biomed. Opt. Express* **8**,

1754 (2017).

46. Yea, J. W. *et al.* Feasibility of a 3D-printed anthropomorphic patient-specific head phantom for patient-specific quality assurance of intensity-modulated radiotherapy. *PLoS One* **12**, 1–10 (2017).
47. Craft, D. F. & Howell, R. M. Preparation and fabrication of a full-scale, sagittal-sliced, 3D-printed, patient-specific radiotherapy phantom. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 285–292 (2017) doi:10.1002/acm2.12162.
48. Gear, J. I. *et al.* Abdo-Man: a 3D-printed anthropomorphic phantom for validating quantitative SIRT. *EJNMMI Phys.* **3**, 17 (2016).
49. Gear, J. I. *et al.* Development of patient-specific molecular imaging phantoms using a 3D printer. *Med. Phys.* **41**, 082502 (2014).
50. Tran-Gia, J., Schlogl, S. & Lassmann, M. Design and Fabrication of Kidney Phantoms for Internal Radiation Dosimetry Using 3D Printing Technology. *J. Nucl. Med.* **57**, 1998–2005 (2016).
51. Cervi, L. *et al.* A novel 3D-printed phantom insert for 4D PET / CT imaging and simultaneous integrated boost radiotherapy. *Med. Phys.* (2017).
52. Bieniosek, M. F., Lee, B. J. & Levin, C. S. Technical Note: Characterization of custom 3D printed multimodality imaging phantoms. *Med. Phys.* **42**, 5913–5918 (2015).
53. Kim, B. S. *et al.* 3D cell printing of in vitro stabilized skin model and in vivo pre-vascularized skin patch using tissue-specific extracellular matrix bioink: A step towards advanced skin tissue engineering. *Biomaterials* (2018) doi:10.1016/j.biomaterials.2018.03.040.
54. Nijdam, J. J., Agarwal, D. & Schon, B. S. Assessment of a novel window of dimensional stability for screening food inks for 3D printing. *J. Food Eng.* (2021) doi:10.1016/j.jfoodeng.2020.110349.
55. Chakravorty, D. STL File Format (3D Printing) – Simply Explained | All3DP. *All3DP.com* (2019).
56. Ziessman, H. A., O'Malley, J. P., Thrall, J. H. & Fahey, F. H. *Nuclear Medicine:*

Fourth Edition. Nuclear Medicine: Fourth Edition (2013). doi:10.1016/C2010-0-65632-X.

57. THRALL, James H.; ZIESSMAN, Harvey A.; PENAS, M. E. *Medicina Nuclear*. (2003).