UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FFCLRP – DEPARTAMENTO DE FÍSICA
PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA APLICADA À MEDICINA E BIOLOGIA

Felipe Wilker Grillo

***Phantom* antropomórfico para treinamento de biópsia de
tireoide guiada por ultrassom**

**V.1.1
Versão Corrigida**

Ribeirão Preto - SP
2015

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FFCLRP – DEPARTAMENTO DE FÍSICA
PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA APLICADA À MEDICINA E BIOLOGIA

***Phantom* antropomórfico para treinamento de biópsia de
tireoide guiada por ultrassom**

Felipe Wilker Grillo

Dissertação 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 Mestre em Ciências, Área: Física aplicada à Medicina e Biologia.

V 1.1
Versão Corrigida

Ribeirão Preto -SP
2015

FELIPE WILKER GRILLO

Phantom antropomórfico para treinamento de biópsia de tireoide guiada por ultrassom

Dissertação 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 Mestre em Ciências.

Área de Concentração:

Física aplicada à Medicina e Biologia.

Orientador:

Antonio Adilton Oliveira Carneiro

Ribeirão Preto -SP

2015

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

Grillo, Felipe Wilker

Phantom antropomórfico para treinamento de biópsia de tireoide guiada por ultrassom; orientador Prof.º Dr. Antonio Adilton Oliveira Carneiro. Ribeirão Preto. 2014.

51 f.:il.

Dissertação (Mestrado – Programa de Pós-graduação em Física Aplicada à Medicina e Biologia) – Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 2014.

1. Ultrassom. 2. *Phantom*. 3. Tireoide. 4. Biópsia.

Nome: Felipe Wilker Grillo

Título: *Phantom antropomórfico para treinamento de biópsia de tireoide guiada por ultrassom*

Dissertação 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 Mestre em Ciências.

Aprovado em: ____/____/____.

Banca examinadora

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Este trabalho é fruto de muito suor e dedicação, dos meus pais. Apenas tomei a liberdade de concluí-lo!
Obrigado por tudo!

Agradecimentos

Primeiramente meu respeito e admiração aos responsáveis por tudo em minha vida, meus pais, Benedito Grillo e Maria Aparecida Quintal Grillo, que me deram sustentação para nunca cair, tranquilidade e, acima de tudo, amor ao longo desses 25 anos. Agradeço aos meus irmãos Fabio e Érika, que me guiaram ao longo do caminho e jamais deixaram de acreditar em mim. Aos meus sobrinhos, Tayná, Otávio e Pietro, minhas fontes de inspiração. Aos agregados, porém não menos importantes, Washington e Daniela, que acompanharam boa parte da trajetória me apoiando e me suportando.

Meu muito obrigado a todos meus familiares, vocês me passaram a segurança necessária para que jamais me sentisse sozinho. Em especial, aos meus primos Gregory e Juliana, que me cederam, por meio da Jotex Araraquara, o manequim utilizado nesse trabalho.

A minha namorada Tamires Zar, por ampliar meus conhecimentos na área da psicologia, me apresentando o mundo através de outro prisma.

Agradeço a todos meus amigos que me acompanharam durante esse trabalho, contribuindo de alguma forma para meu crescimento. Em especial aos amigos do grupo GIIMUS, que levarei para toda vida, obrigado por cada congresso que estivemos juntos, pelos conselhos e discussões que viabilizaram esse trabalho. À Michelle Ferreira da Costa Abrahao pela parceria nos desenvolvimentos do projeto. Além disso, aos colegas do programa FAMB, que sempre estiveram disponíveis nos corredores e laboratórios para quaisquer discussões.

Aos técnicos e funcionários do departamento de Física: Lourenço Rocha, Jose Luiz Aziani, Élcio Aparecido Navas, Carlos Alberto Brunello (Carlão), Eldereis de Paula, Marcilio Mano Junior, Leonardo Matias de Oliveira, André Luiz Girol, e Agnelo dos Santos Bastos Neto, por todas as horas de conversas e estarem sempre prontos para qualquer tipo de ajuda. Em especial, obrigado aos técnicos Sergio Oliveira Bueno da Silva (Serginho) e Carlos Renato da Silva, amigos que possuo extrema admiração, e proporcionaram a este trabalho um refinamento técnico e teórico, devido ao tempo e a atenção que foi dada a mim ao longo dos últimos anos. A todos vocês, não existem palavras para representar a contribuição de vocês nesse trabalho.

Ainda àqueles que trabalham nos bastidores e são responsáveis pelo funcionamento do programa no Departamento de Física e da Pós-graduação: Nilza Marina Leone Marino, Sonia Aparecida Nali de Paula, Ricardo Gastaldi Ferreira dos Santos, Denise Aparecida Silveira e Maria

Inês Joaquim. Obrigado por tornar simples os processos burocráticos que apareceram ao longo do trabalho.

Meus sinceros agradecimentos ao meu orientador, conselheiro, “psicólogo” e principalmente amigo, Prof. Dr. Antonio Adilton Oliveira Carneiro por ter confiado a mim um projeto sob sua orientação permitindo assim fazer parte da família que é o GIIMUS, podendo assim crescer não só como pesquisador, mas também pessoa.

Agradeço aos docentes que atenciosamente me aconselharam, me auxiliando a traçar caminhos melhores para minha vida. Em especial aos Profes. Dr(s). Jorge Elias Júnior, Théo Zeferino Pavan e Carlos Ernesto Garrido Salmon pelas excelentes correções e contribuições realizadas nes-se trabalho.

Obrigado ao Dr. Fernando Marum Mauad, e sua equipe da Faculdade de Tecnologia em Saúde (FATESA), pelo enriquecimento conceitual que foi proporcionado a mim.

A CAPES pelo apoio financeiro e a pela concessão da bolsa de Mestrado.

“A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original.”

Albert Einstein

Resumo

GRILLO, F.W. *Phantom* antropomórfico para treinamento de biópsia de tireoide guiada por ultrassom. 2015. 51 f. Dissertação (Mestrado – Programa de Pós-graduação em Física Aplicada à Medicina e Biologia) – Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto – SP, 2015.

O câncer de tireoide é um dos mais comuns da região da cabeça e pescoço. Atualmente, o método mais eficaz no diagnóstico de lesões da tireoide é a técnica de biópsia conhecida por punção aspirativa por agulha fina (PAAF) guiada por ultrassom. As imagens de ultrassom são utilizadas como guia para inserção de uma agulha fina até a região da lesão, onde são retirados fragmentos de tecido para análise microscópica. O sucesso dos procedimentos de biópsias está diretamente ligado a experiência do médico desde guiar a agulha à lesão até a preparação das lâminas para análise microscópica. O treinamento médico proporciona, durante a realização dos procedimentos, maior confiança ao médico e maior conforto ao paciente. No entanto o número de pacientes disponíveis, bem como o estágio de graduação do profissional, limitam o número de treinamentos realizados. Com base nessas limitações, esse estudo teve por objetivo o desenvolvimento de um *phantom* de tireoide permitirá que os treinamentos sejam realizados em qualquer horário e local, minimizando a responsabilidade de alunos e professores. *Phantoms* para ultrassom, geralmente, são corpos de prova construídos para mimetizar propriedades mecânicas e acústicas dos tecidos biológicos que podem ser utilizados no treinamento de habilidades médicas. Para o desenvolvimento deste modelo, utilizou-se um material a base de hidrocarbonetos de cadeia longa com diferentes concentrações de agentes contraste (pó de vidro, cera de carnaúba, parafina granulada, borracha de silicone). Caracterizou-se amostras de diferentes composições com relação ao módulo elástico, velocidade e atenuação da onda ultrassônica, de modo à atingir valores próximos aos encontrados na literatura para as regiões a serem mimetizadas. Obteve-se valores entre 1385 e 1480 m/s, para velocidade; valores entre 0,4 e 4 dB/cm para atenuação; e uma faixa entre 40 e 750 kPa para o módulo elástico. Ao final da caracterização dos materiais, obteve-se um *phantom* morfológico de pescoço, contendo a mimetização da tireoide para procedimentos de biópsia de tireoide guiada por ultrassom.

Palavras-chave: Ultrassom, *phantom*, biópsia de tireoide.

Abstract

GRILLO, F.W. Anthropomorphic phantom for training of ultrasound-guided biopsy. 2015 51 f. Thesis (Master - Graduate Program in Physics Applied to Medicine and Biology) - Faculty of Philosophy, Sciences and Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto - SP, 2015.

The thyroid cancer is one of the most common of head and neck region. Currently, the most effective method in the diagnosis of thyroid lesions is biopsy technique, known by fine-needle aspiration (FNA) guided by ultrasound. Ultrasound images guides the fine needle insertion into the lesion for sampling and then examined under a microscope. The medical training provides greater confidence to physician and comfort to patient. However, the number of available patients as well as the doctor degree stage limit the number of trainings conducted. Therefore, this study aimed to develop a thyroid phantom to training everywhere at any time, minimizing the students and teachers responsibilities. Ultrasound Phantoms mimics mechanical and acoustic properties of biological tissue and can be used for medical training. To develop the phantom we used a hydrocarbon-based material with different concentrations of contrast agents (glass powder, Carnauba wax, paraffin wax and silicone rubber). We calculated the elastic modulus, velocity and ultrasonic wave attenuation of different mixtures to reach values, as close the literature as possible. Was obtained values from 1385 to 1480 m / s for ultrasound velocity, values from 0.4 to 4 dB/cm for attenuation and a range from 40 to 750 kPa for elastic modulus. This study present an anthropomorphic neck phantom containing the necessary structures for training ultrasound guided biopsy by fine-needle aspiration.

Keywords: Ultrasound, phantom, thyroid biopsy.

Lista de Abreviaturas

2D	Duas Dimensões
AHRQ	Agência para Pesquisa e Qualidade em Cuidados da Saúde
CT	Tomografia Computadorizada (do inglês Computerized Tomography)
IRM	Imagem por Ressonância Magnética
MB	Material Base
PAAF	Punção Aspirativa por Agulha Fina
PVA	Álcool Polivinílico (do inglês Polyvinyl Alcohol)
PVC	Policloreto de Vinila (do inglês Polyvinyl Chloride)
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TSH	Hormônio Estimulante da Tireoide (do inglês Thyroid-Stimulating Hormone)
US	Ultrassom

Lista de Figuras

Figura 1 – Variação do coeficiente de atenuação de diferentes tecidos biológicos em função da frequência de ultrassom. Fonte: R. S. C. Cobbold, Foundations of Biomedical Ultrasound (2006).....	5
Figura 2 - Analogia da técnica de elastografia a um sistema de molas para exemplificar os princípios físicos. A mola com menor compressibilidade sofre uma deformação menor que as molas das extremidades, esse fato é utilizado como fator de comparação na técnica de elastografia.....	6
Figura 3 - Imagens de US da tireoide. a) Lesão maligna posicionada à esquerda da região do istmo, com aspecto irregular, sem bordas definidas e presença de microcalcificações b) Lesões em ambos os lobos da tireoide. Aspecto anecóico com formato irregular. c) Caso de adenoma da paratireoide, estrutura hipoecóica com contorno bem definido medindo 1,1X0,5 cm no lobo direito. d) Adenoma destacado na parte posterior do lobo esquerdo da tireoide, aspecto anecóico, irregular com leve reforço posterior. Retirado de http://www.ultrasound-images.com/thyroid em 13/08/2015.....	11
Figura 4 - Método da transmissão para caracterização de parâmetros acústicos. Um equipamento de pulse-receiver excita o transdutor conectado a ele, a onda gerada por esse transdutor se propaga na água e interage com a amostra, o sinal que atravessa a amostra é captado por um segundo transdutor, que está ligado a um osciloscópio.	15
Figura 5- a) Conjunto A, contendo cinco amostras de aproximadamente 80 ml. b) Posicionamento dos conjuntos B e C de amostras na mesa de CT. A água foi colocada para ser valor de referência na escala Hounsfield.....	16
Figura 6 – Diferentes modelos de tireoide, com variação no volume total e no tamanho da glândula que foram desenvolvidos para mimetização da região no <i>phantom</i>	17

Figura 7 – Gráfico da variação de T1 pela concentração de parafina granulada. Conjunto de amostras A.....	19
Figura 8 – Gráfico da variação de T2 pela concentração de parafina granulada nas amostras do conjunto A.....	19
Figura 9 - Variação da velocidade de propagação do ultrassom em relação à variação de siloxano. A velocidade decresce linearmente com a concentração de siloxano.	20
Figura 10 – Imagem modo B das amostras do conjunto "B". O siloxano atua como agente espalhador da onda ultrassônica e desta forma ocorre um retroespalhamento maior conforme a concentração aumenta.	21
Figura 11 – Variação da atenuação na amostras em três diferentes frequências com relação a concentração de siloxano na parafina gel.	21
Figura 12 – Gráfico do coeficiente de atenuação com a frequência de ultrassom em diferentes concentrações de siloxano.....	22
Figura 13 – Gráfico do módulo elástico com a concentração de siloxano.	23
Figura 14 - Número CT em relação à concentração de siloxano. Os valores obtidos representam estruturas como pulmão, tecido adiposo e glândulas mamárias.	24
Figura 15 - Variação da velocidade em amostras que mimetizam lesões da tireoide.....	26
Figura 16 - Variação da atenuação em amostras que mimetizam lesões da tireoide.....	27
Figura 17 - Modulo elástico para diferentes inclusões selecionadas para caracterização de acordo com propriedades acústicas.....	27

Figura 18 - Número de CT para diferentes inclusões selecionadas para caracterização de acordo com propriedades acústicas desejadas.....	28
Figura 19 - Imagem de elastografia de amostras do conjunto C.....	29
Figura 20 - a) <i>Phantom</i> antropomórfico desenvolvido para treinamento de procedimentos guiados por ultrassom. b) imagens em modo B.....	30
Figura 21 - a) Imagem real de tireoide sem alterações. b) imagem da tireoide do <i>phantom</i> desenvolvido, com destaque em amarelo para lesão hipoecóica no lobo esquerdo da glândula.....	31
Figura 22 a) Imagem modo B da glândula tireoide com lesão hipoecóica, com microcalcificações nas paredes (<i>phantom</i>); b) Imagem modo B da glândula com multinódulos hipoecóico (<i>phantom</i>).....	31

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Conjuntos de amostras utilizados para caracterização de propriedades.....	14
Tabela 2 – Valores de velocidade e atenuação a 1 MHz e módulo elástico para amostras com diferentes concentrações de parafina granulada.....	18
Tabela 3 - Composição das amostras do conjunto C.....	25

Sumário

Agradecimentos	viii
Resumo	xii
Abstract.....	xiii
Lista de Abreviaturas.....	xiv
Lista de Figuras	xv
Lista de Tabelas	xviii
1 Introdução.....	1
2 Fundamentação Teórica.....	3
2.1 Ultrassom	3
2.2 Ressonância magnética nuclear	6
2.3 Tomografia computadorizada	8
2.4 Tireoide.....	8
2.4.1 Anomalias da tireoide.....	9
2.4.2 Câncer da tireoide.....	10
2.4.3 Biópsia da tireoide.....	11
2.5 Mimetizadores de tecido biológico.....	12
3 Metodologia.....	13
3.1 Material Base e mimetizador de lesões.....	13
3.2 Medidas de velocidade atenuação e modulo elástico	14
3.3 Tempos de Relaxação	16
3.4 Número de Hounsfield.....	16
3.5 Mimetizador antropomórfico	17
4 Resultados e Discussão.....	18
4.1 Material Base – Conjunto A	18
4.2 Material Base – Conjunto B.....	20
4.3 Materiais para inclusões – Conjunto C	24
4.4 Mimetizador antropomórfico	29
5 Conclusão	32
5.1 Trabalhos futuros	32
6 Referências	34

1 Introdução

O câncer é uma doença com índice de mortalidade maior do que doenças coronárias [1]. Segundo dados da GLOBOCAN¹, estima-se que mais de 14 milhões de novos casos de câncer foram registrados no ano de 2012 [2]. O diagnóstico precoce é um fator importante que contribui para o aumento do índice de cura, não apenas do câncer, como também da maioria das demais doenças. Por esse motivo, são realizados exames preventivos, como por exemplo, a campanha de combate ao câncer de mama, na qual mulheres entre 50 e 69 anos são incentivadas a realizarem a mamografia a cada dois anos². Entretanto, outros tipos de câncer apenas são diagnosticados quando o paciente já apresenta sintomas específicos e estágios avançados da doença. O câncer de tireoide, por exemplo, pode ser considerado o mais comum da região da cabeça e pescoço². A investigação acerca da glândula geralmente ocorre após alterações hormonais ou físicas (volumetria e palpação) e seu diagnóstico pode ser feito por exames de sangue, investigação do hormônio estimulante da tireoide (TSH) e dos hormônios da tireoide (T3 e T4). O diagnóstico de um nódulo na tireoide é baseado em fatores históricos e clínicos como o exame físico (palpação), ultrassonografia (modo B e elastografia), cintilografia e ressonância magnética (RMN). A agência norte-americana, responsável por pesquisa e qualidade em cuidados da saúde – “Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)” – recomenda, por meio do guia de boas práticas, a utilização do ultrassom para o diagnóstico e a avaliação de nódulos da tireoide [3]. No entanto, as técnicas de imagens ainda não são suficientes para diagnosticar um tumor quanto a sua malignidade e os exames são utilizados como indicadores de risco, para encaminhar o paciente, quando necessário, para uma biópsia. A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é um dos procedimentos de biópsia mais frequentes e consiste da coleta de material nodular através da inserção de uma agulha fina até a glândula do paciente retirando fragmentos que são posteriormente analisados em microscópio.

O procedimento de biópsia pode ser resumido em três etapas: a coleta do material, que consiste da inserção da agulha até a região da lesão; a preparação da lâmina para análise; e a análise microscópica feita em laboratório por patologistas. A ultrassonografia possibilita que o médico acompanhe, em tempo real, desde a inserção da agulha até a coleta do material, avaliar a rigidez de

¹ <http://globocan.iarc.fr/>

² Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA)

regiões específicas por meio da técnica de elastografia por ultrassom. A porcentagem de sucesso da biópsia está ligada a experiência profissional de cada um dos envolvidos nessas etapas [4]. O posicionamento incorreto da agulha e a falta de treinamento do patologista são fatores que podem impossibilitar o diagnóstico de uma lesão, sendo necessária a repetição do exame. A técnica de PAAF tem sido predominante no diagnóstico primário de nódulos tireoidianos. Em apenas 5% das biópsias por agulha fina o câncer é claramente diagnosticado e o resultado pode não ser conclusivo por diversos motivos relacionados ao preparo da lâmina para microscopia ou ao agulhamento da lesão [5]. A experiência médica (destreza manual e hábito com o equipamento) na realização do exame, bem como na preparação da lâmina de análise, tem alto nível de significância para o diagnóstico e o conforto do paciente.

Phantoms para treinamento de biópsia guiado por ultrassom, geralmente, são corpos de prova construídos com materiais que mimetizam propriedades mecânicas e acústicas dos tecidos biológicos. Esses materiais podem ser utilizados para certificação de parâmetros físicos de um equipamento, para o apoio à caracterização e interação de uma nova técnica de diagnóstico com o tecido biológico e para o treinamento de habilidades em procedimentos intervencionistas (biópsia, anestesia, cateterismo, etc.). Para a obtenção de mimetizadores é necessário conhecer simultaneamente as propriedades físicas do tecido simulado, os princípios de funcionamento da técnica de imagem e como ambos interagem entre si. Em trabalhos científicos é comum a utilização de gelatina para mimetizar tecidos biológicos em *phantoms* para ultrassom ou outras técnicas de diagnóstico por imagem [6]–[9]. Ainda existem trabalhos que utilizam hidrogéis como o álcool polivinílico (PVA) que mimetizam o tecido simultaneamente em mais de uma modalidade de imagem [10]. Entretanto ao longo da confecção dos mimetizadores algumas dificuldades como a desidratação, o ataque bacteriano, a baixa resistência mecânica, entre outros, diferenciam as limitações de cada material a ser utilizado. Uma alternativa às limitações dos hidrogéis é a parafina gel, que consiste de hidrocarbonetos de cadeia longa e apresenta potencial para mimetizar o tecido biológico em mais de uma modalidade de imagem, além de ser um material durável e de baixo custo [11].

Este trabalho apresenta o desenvolvimento de um *phantom* antropomórfico de tireoide para treinamento de procedimentos de biópsia guiado por ultrassom. O mimetizador a base de hidrocarboneto de cadeia longa contém lesões com características equivalentes às aquelas observadas clinicamente em ultrassonografia modo brilho e elastografia de ultrassom.

2 Fundamentação Teórica

2.1 Ultrassom

Ultrassom (US) é um conjunto de ondas mecânicas com frequências acima das audíveis pelos seres humanos, de aproximadamente 20 kHz até centenas de MHz [12], [13]. O desenvolvimento tecnológico das últimas décadas possibilitaram diversas aplicações do US na medicina [13]–[15]. Uma das aplicações mais utilizadas é o diagnóstico por imagem, onde um mapeamento acústico associa propriedades mecânicas do meio, como densidade, atenuação e velocidade de propagação da onda ultrassônica, a uma imagem. O equipamento de ultrassonografia clínica consiste basicamente de um computador, um monitor e um transdutor responsável por emitir e receber ondas ultrassônicas entre 2 e 15 MHz [16]. O transdutor é composto por elementos piezelétricos que, sob uma diferença de potencial, vibram gerando compressões e rarefações no meio de propagação. As ondas acústicas geradas pelo transdutor se propagam nas estruturas internas dos tecidos, ao interagirem com estruturas com diferentes impedâncias mecânicas fazem com que parte da onda irradiada seja refletida, a este fato é dado o nome de eco. Os ecos são convertidos em sinal elétrico ao serem recebidos pelo transdutor, ou seja, podemos associar uma imagem modo B³ de ultrassom a um mapa de impedância do meio [17].

Considerando a propagação de uma onda plana, a impedância mecânica de um meio é caracterizada pela velocidade de propagação da onda nesse meio (c) e sua densidade (ρ), conforme equação (1).

$$Z_m = c_m * \rho_m \quad (1)$$

A impedância acústica também pode ser definida como a razão entre onda de pressão e a velocidade, Equação (2). Esse parâmetro, Z , é responsável pela porcentagem de reflexão e transmissão da onda que incide em um material.

$$Z_m = \frac{\vec{p}}{\vec{u}} \quad (2)$$

³ Imagem modo B é uma técnica de ultrassonografia que apresenta uma imagem 2D com contraste ponderado em brilho na imagem.

A atenuação da onda ultrassônica é um processo de perda de energia durante sua propagação em um meio e pode ocorrer devido a absorção e/ou espalhamento da onda. A atenuação por espalhamento está diretamente ligada ao comprimento de onda do ultrassom e ao tamanho da estrutura no tecido e pode ser classificada em três diferentes interações:

- 1) Para estruturas com dimensão (d) muito maior do que o comprimento de onda ($d \gg \lambda$) como tecido mole, cistos, etc., ocorrem perdas por espalhamento tanto por reflexão como por refração. Este tipo de espalhamento possui alta contribuição na atenuação ultrassônica;
- 2) Quando a dimensão (d) da estrutura é comparável ao comprimento de onda ($d \sim \lambda$), o processo de refração passa a ser predominante. A contribuição desse tipo de espalhamento para a atenuação pode ser considerada moderada;
- 3) Em estruturas com dimensão (d) muito menor que o comprimento de onda ($d \ll \lambda$), como sangue por exemplo, tanto reflexão quanto refração ocorrem em menor proporção e o espalhamento é fraco quando comparado aos outros casos apresentados. Este tipo de espalhamento tem baixa contribuição na atenuação da onda ultrassônica.

O sistema de absorção da onda de US em tecidos biológicos compõe um complexo sistema que pode ser relacionado a dois processos: absorção pela viscosidade e o fenômeno de relaxação do meio. Além da frequência, a atenuação pode ser diretamente relacionada ao coeficiente de viscosidade (η) do material. Para a maioria dos tecidos biológicos o coeficiente de atenuação pode ser aproximado pela seguinte equação[18]:

$$\alpha_a = \frac{2f^2\eta}{3\rho c} \quad (3)$$

sendo α_a o coeficiente de atenuação por absorção, f a frequência de propagação da onda, η o coeficiente de viscosidade, ρ a densidade do meio de propagação e c a velocidade de propagação da onda.

Desta forma, o sinal da onda sofre uma atenuação devido a absorção e ao espalhamento simultaneamente, como mostrado na equação:

$$I(x) = I(0) * e^{-2\alpha x} \quad (4)$$

sendo o coeficiente de atenuação α igual à soma do coeficiente de atenuação por absorção α_a e o coeficiente de atenuação por espalhamento α_s .

A atenuação da onda ultrassônica de diferentes órgãos e tecidos biológicos varia de acordo com a frequência da onda mecânica, conforme pode ser visto na Figura 1. O coeficiente de atenuação pode ser extraído de acordo com a equação (5):

$$\alpha = \alpha_0 f^n \quad (5)$$

Figura 1 – Variação do coeficiente de atenuação de diferentes tecidos biológicos em função da frequência de ultrassom.
Fonte: R. S. C. Cobbold, Foundations of Biomedical Ultrasound (2006)

Com o desenvolvimento da eletrônica e da computação, novas técnicas puderam ser desenvolvidas utilizando os princípios básicos do ultrassom como, por exemplo, a elastografia [19]. Através dessa técnica é possível classificar qualitativamente e quantitativamente propriedades mecânicas do tecido como o módulo elástico [20], [21]. O princípio físico da elastografia pode ser comparado a um sistema de molas com diferentes constantes elásticas, que após uma compressão

apresentam diferentes deformações (Figura 2). Após sofrer uma tensão os materiais tendem a sofrer uma deformação. Ao comparar duas regiões com diferentes valores de rigidez, a estrutura menos rígida sofrerá uma maior deformação quando comparada a estrutura mais rígida. Desta maneira, cria-se em ultrassom um mapa de deformação, que por sua vez, representa diferentes valores de rigidez do material.

Figura 2 - Analogia da técnica de elastografia a um sistema de molas para exemplificar os princípios físicos. A mola com menor compressibilidade sofre uma deformação menor que as molas das extremidades, esse fato é utilizado como fator de comparação na técnica de elastografia.

2.2 Ressonância magnética nuclear

A técnica de imagem por ressonância magnética (IRM) é uma modalidade de diagnóstico por imagem que possibilita principalmente a diferenciação de tecidos moles do corpo humano [22]. Diferentemente de outras técnicas, que utilizam radiação ionizante, a IRM extrai informações na faixa das radiofrequências e possibilita diferentes modos de imagem [23]. Na presença de um campo magnético fixo ($\vec{B}_0$), com intensidade muito superior ao campo magnético terrestre, os momentos angulares (ou “*spins*”) dos núcleos dos átomos se alinham a esse campo e adquirem

uma magnetização de equilíbrio (M_0). Então o sistema recebe perturbações por pulsos de radiofrequência que reorientam o vetor magnetização resultante M_0 . Ao retornar para o equilíbrio, ou seja, para a direção do campo $\vec{B}_0$, componentes dessa magnetização, intrínsecas do meio, são captadas por bobinas receptoras. A partir desse registro, obtêm-se parâmetros como densidade de prótons (DP), tempo de relaxação longitudinal (T1) e o tempo de relaxação transversal (T2), que representam de maneira simplificada o tempo necessário para que as componentes de magnetização longitudinal e transversal, respectivamente, retornem a M_0 . De acordo com esses parâmetros, diferentes codificações de pulsos permitem o contraste entre regiões do corpo. Em protocolos como “inversão recuperação” e “*spin-echo*”, denominados de relaxometria, a magnetização dos *spins* nucleares basicamente pode ser decomposta em duas componentes, uma longitudinal (M_z) e outra transversal ($M_\perp$) [22]. A relação que interliga esses parâmetros é conhecida por equação de Bloch, cujas soluções fornecem as propriedades das amostras:

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{B}_{ext} + \frac{1}{T_1} (M_0 - M_z) \hat{z} - \frac{1}{T_2} \vec{M}_\perp \quad (6)$$

sendo, M a magnetização total, B_{ext} o campo externo de magnetização, M_0 a magnetização de equilíbrio, M_z a componente longitudinal, $M_\perp$ a componente transversal da magnetização, T_1 e T_2 os tempos de relaxação longitudinal e transversal da magnetização respectivamente.

A sequência de pulsos multi spin-eco consiste da aplicação de um pulso responsável por alterar a orientação da magnetização em $\pi/2$, seguido de pulsos de π , responsáveis por reorientarem os spins magnéticos. No ponto de reorientação máxima obtém-se um sinal de eco, que pode ser aproximado para a seguinte relação:

$$S(t) = S_0 * e^{-\frac{TE}{T_2}} \quad (7)$$

Sendo $S(t)$ o sinal proveniente da interação do campo magnético com o meio, S_0 o sinal inicial induzido na bobina sensor, TE o tempo ao eco, ou seja, o tempo necessário para ocorrer o eco e T_2 o tempo de relaxação transversal da magnetização.

A Inversão recuperação (IR) é outra sequência de relaxometria, onde um pulso de RF orienta a magnetização M_0 no sentido oposto ao do equilíbrio, ou seja, alterando a magnetização em π radianos. Após um tempo de inversão (TI), os núcleos iniciam o processo de relaxação e a magnitude de M_0 tende a retornar ao estado de equilíbrio, passando de um valor negativo a zero até

atingir M_0 . Considerando algumas aproximações a equação que melhor representa esse processo é dada por:

$$S(t) = S_0(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}) \quad (8)$$

Sendo $S(t)$ o sinal proveniente da interação do campo magnético com o meio, S_0 o sinal inicial induzido na bobina sensor, T_1 o tempo de inversão do pulso, T_1 , o tempo de relaxação longitudinal.

2.3 Tomografia computadorizada

A técnica de tomografia computadorizada de transmissão, apresentada por Godfrey Hounsfield em 1973, conhecida por CT, é uma modalidade de diagnóstico por imagem que rendeu o Prêmio Nobel a seus idealizadores em 1979 [24][25]. Em geral, técnicas de tomografia representam um mapa de uma função $f(x, y)$, obtido da reconstrução de projeções do tipo $F(\theta, x)$, para um valor fixo de z . No caso da técnica de CT, a função $f(x, y)$ é uma função de coeficiente de atenuação - $\mu(x, y)$ [12]. As diferenças entre propriedades dos tecidos são apresentadas em função dos respectivos coeficientes de atenuação, tendo como referência o valor da água (μ_{agua}). Desta forma foi adotado uma escala, conhecida por escala Hounsfield ou número CT, que classifica os tecidos conforme a Equação (9). A partir dessa escala, têm-se $H = 0$ para água e $H = -1000$ para o ar.

$$H = 1000 * \left(\frac{\mu_{tecido} - \mu_{agua}}{\mu_{agua}} \right) \quad (9)$$

2.4 Tireoide

Responsável pela produção de hormônios fundamentais para o controle do metabolismo corporal, a triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), a tireoide é uma das maiores glândulas do corpo humano [26]. A produção desses hormônios ocorre na presença de iodo proveniente da alimentação, somado a ação glandular do hormônio tireoestimulante (TSH), que é produzido na adeno-hipófise.

A tireoide possui grande importância no corpo humano, principalmente devido a sua ação sobre o metabolismo corporal. A ausência da glândula faz com que o metabolismo basal caia para a metade do valor normal. Os hormônios T3 e T4 atuam em órgãos e tecidos de diversas maneiras.

No coração, por exemplo, provocam aumento da frequência cardíaca e a força de contração muscular. A carência desses hormônios na fase infantil pode resultar em problemas relacionados ao crescimento até mesmo retardo mental. A glândula possui forma de “H” sendo formada por dois lobos que são interligados por um segmento horizontal chamado istmo. Normalmente seu volume varia entre 6 a 16 cm³ com peso de 20 a 30 gramas. Ao exame de ultrassonografia, a glândula geralmente apresenta um contraste positivo com relação à região vizinha, ou seja, hiperecogênica⁴.

2.4.1 Anomalias da tireoide

As doenças da glândula tireoide podem ser classificadas quanto à função ou à morfologia. No primeiro caso, apresentam-se basicamente se apresentam em três tipos: hipofuncionantes (hipotireoidismo), hiperfuncionantes (hipertireoidismo) e normofuncionamento (eutireoideo). No segundo, existem diversas anomalias como, por exemplo, bócio não nodular, bócio multinodular e bócio uninodular. O hipotireoidismo, como o próprio nome sugere, é caracterizado pela liberação de uma quantidade insuficiente do hormônio tireoidiano. Alterações ao exame de ultrassom não são comuns, pois as alterações são em sua maioria funcionais e ocorrem no hipotálamo ou na hipófise. Entretanto, existe um caso específico de hipotireoidismo que pode apresentar diversas alterações ultrassonográficas, a tireoidite de Hashimoto. Neste caso, a glândula sofre um aumento de volume podendo se apresentar na forma de bócio, que consiste em uma alteração típica da tireoide facilmente diagnosticável através da palpação. Devido à região adjacente à glândula apresentar aspecto heterogêneo, surge a necessidade de uma análise cuidadosa da imagem de ultrassonografia, pois alguns tipos de tumor podem ser menos visíveis a um exame de rotina. Além disso, a glândula apresenta regiões hipoecogênicas⁵ com região adjacente heterogênea.

A volumetria da glândula pode ser realizada por um equipamento de ultrassom de maneira mais precisa, sendo considerados anormais volumes acima de 16 cm³ para adolescentes, 18 cm³ para mulheres e 20 cm³ para homens [26]. A doença de Plummer (bócio uninodular) é também denominada adenoma tóxico hiperfuncionante, atinge na maioria mulheres e apresenta-se normalmente como nódulo único, móvel e indolor. Quando esse nódulo produz altos níveis de T3 e T4, independentemente do nível do hormônio TSH é chamado de autônomo. Os nódulos

⁴ Hiperecogênico: região com maior intensidade de eco, quando comparado à vizinhança

⁵ Hipoecogênico: região com menor intensidade de eco, quando comparado à vizinhança

funcionantes são classificados como adenomas foliculares (tumor benigno) e nódulo adenomatoso (agrupamento não neoplásico). Normalmente ao exame de ultrassom, possuem isoecogenicidade ou hiperecogenicidade com sombras laterais (halo anecóico⁶) com dimensões entre 2,5 a 3 cm. No caso do bócio multinodular, as características se repetem, diferenciando-se por apresentar multi-nódulos e não apenas um único nódulo. Outra doença da tireoide diagnosticada com técnicas de ultrassom é a de Graves, que tem por principal característica o aumento do globo ocular em conjunto a um caso de hipertireoidismo. Ao exame de ultrassonografia as características apresentadas são: aumento difuso da glândula, com textura heterogênea, hipoeecóica e sem nódulos em seu interior.

2.4.2 Câncer da tireoide

Segundo estudos, os nódulos de tireoide estão presentes entre 19-67% da população [27]. Diante diversos fatores indicadores de risco de malignidade de um nódulo tireoidiano, é preciso saber diferenciar casos de anomalias comuns da tireoide com nódulos cancerígenos. Dentre esses fatores destacam-se o crescimento rápido do nódulo e a consistência endurecida em conjunto com propriedades na imagem de ultrassonografia. Além disso, o histórico familiar, a idade do aparecimento do nódulo, dentre outros detalhes, são investigados em caso de suspeita de malignidade. Existem características no diagnóstico por ultrassom que permitem aos radiologistas classificarem o risco de malignidade e encaminharemos os casos para procedimentos de biópsia. Podemos destacar as seguintes características em imagem de ultrassom [28]:

- Formato irregular e estrutura rígida;
- Nódulo contendo líquido;
- Multi nódulos;
- Extremidades agudas

Entretanto, uma única evidência não é considerada suficiente para o diagnóstico de malignidade de uma lesão, sendo necessário um conjunto de características em imagem por ultrassom para classificar as lesões da tireoide [29]–[31]. Na Figura 3 é possível visualizar diferentes casos de lesões da tireoide.

⁶ Anecóico: região onde não ocorre o eco.

Figura 3 - Imagens de US da tireoide. a) Lesão maligna posicionada à esquerda da região do istmo, com aspecto irregular, sem bordas definidas e presença de microcalcificações b) Lesões em ambos os lobos da tireoide. Aspecto anecóico com formato irregular. c) Caso de adenoma da paratireoide, estrutura hipoeecóica com contorno bem definido medindo 1,1X0,5 cm no lobo direito. d) Adenoma destacado na parte posterior do lobo esquerdo da tireoide, aspecto anecóico, irregular com leve reforço posterior. Retirado de <http://www.ultrasound-images.com/thyroid> em 13/08/2015.

Segundo dados do projeto GLOBOCAN 2012, estimou-se 300 mil novos casos de câncer de tireoide foram diagnosticados em todo mundo, sendo o Brasil o país com o maior número de casos da América do Sul. A taxa de mortalidade é relativamente baixa quando comparada a outros tipos de câncer, aproximadamente 39 mil mortes em todo mundo.

2.4.3 Biópsia da tireoide

O procedimento de biópsia consiste basicamente na retirada de um fragmento de uma lesão para análise microscópica e é indicado quando os exames hormonais e o diagnóstico por imagem não são suficientes para classificar a lesão como maligna. A biópsia com maior precisão, mais eficaz, com bom custo relativo, é a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) [32]. Neste procedimento o radiologista, utilizando-se do ultrassom como guia, insere uma agulha em direção

ao nódulo e retira fragmentos para preparação de uma lâmina para microscopia. Os resultados da biópsia são classificados de acordo com fatores de risco para avaliar a necessidade de uma cirurgia ou qualquer outro procedimento. Desta forma, além de toda informação morfológica e técnica sobre o corpo humano, o médico deve trabalhar o desenvolvimento de habilidades manuais e visuais, uma vez que simultaneamente manuseará o transdutor de ultrassom e a agulha de biópsia, além de visualizar a imagem modo B e o paciente.

2.5 Mimetizadores de tecido biológico

As propriedades acústicas de materiais para utilização com técnicas de ultrassom é objeto de estudo a décadas [33]–[35]. O domínio dessas propriedades em um material possibilita a construção de mimetizadores para controle de qualidade de equipamentos, comprovação de uma técnica em desenvolvimento ou ainda para o treinamento de usuários de equipamentos de ultrassom [36]–[38]. Diversos materiais podem ser manipulados para interagir com o ultrassom ou outras técnicas de imagem, como ressonância magnética e tomografia computadorizada de raios X [39], [40]. Devido à facilidade de preparo, os mimetizadores de gelatina ou ágar, são os mais comuns na literatura. No entanto por serem a base de água e, portanto, passíveis de desidratação, a durabilidade geralmente é abaixo do desejado para alguns estudos. Alternativas que controlem a desidratação ou ainda outros materiais que satisfaçam as propriedades da técnica em questão são objetos de estudo [41], [42].

Para mimetizar órgãos, glândulas e tecidos em técnicas de ultrassom, os parâmetros com maior influência na imagem são velocidade de propagação e atenuação da onda ultrassônica, sendo o valor médio para tecidos moles, respectivamente 1561 m/s e 0,54 dB/cm[43]. A parafina gel é um material a base de hidrocarbonetos de cadeia saturada com o propósito de mimetizar o tecido para treinamento de biópsia de mama guiada por ultrassom, que em parte, satisfaz esses valores médios [11]. Apesar de ter excelente estabilidade química, o material apresenta uma certa fragilidade mecânica, tornando-o suscetível a danos irreparáveis quando submetido a uma deformação, uma propriedade indesejada para *phantoms* de treinamento em procedimentos de biópsia. Portanto, se faz necessário um estudo acerca de como aumentar a elasticidade do material, bem como sua resistência ao rasgo.

3 Metodologia

3.1 Material Base e mimetizador de lesões

O roteiro a ser seguido no desenvolvimento do mimetizador inclui a determinação de um material base (MB), de materiais que mimetizem diferentes lesões e de estruturas que representem a morfologia da região do pescoço, tais como veias, artérias, traqueia, etc. Desta forma, adotando a parafina gel como matéria prima no desenvolvimento de um MB, foram analisadas as propriedades acústicas, mecânicas e magnéticas de diferentes agentes de contraste. As composições resultantes de cada material foram criteriosamente avaliadas de acordo com metodologias encontradas na literatura [11], [44].

Na preparação do MB, a adição de parafina granulada, siloxano, cera de carnaúba, micropartículas de PVC ou micropartículas de vidro na parafina, conferem à mistura diferentes propriedades acústicas. Em especial o siloxano - ou simplesmente borracha de silicone - amplamente utilizado na indústria automobilística, por exemplo, apresenta alta estabilidade e resistência, além de fácil manipulação. Desta forma foi escolhido, após teste piloto, como mais indicado a proporcionar uma melhoria com relação a resistência do MB. Para analisar alterações na resistência do material, velocidade e atenuação da onda ultrassônica, foram preparados três conjuntos de amostras: “A”, “B” e “C”. O conjunto A, composto por cinco concentrações diferentes de parafina granulada na parafina gel, partindo da amostra pura até 5 % em massa. No conjunto B, foi variada a concentração de siloxano entre 0 e 22% em massa, totalizando oito concentrações diferentes. O conjunto C foi composto por amostras com diferentes concentrações de materiais como micropartículas de vidro, cera de carnaúba, tintas e anilinas, para mimetizar diferentes lesões com propriedades acústicas e mecânicas equivalentes às da tireoide. Inclusões de diferentes misturas foram colocadas no material de base e observou-se características como sombra acústica, ecogenicidade, reforço posterior e homogeneidade [41]. As amostras foram caracterizadas quanto à velocidade, atenuação e módulo elástico. As características dos conjuntos de amostras e as propriedades avaliadas de cada conjunto estão representadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Conjuntos de amostras utilizados para caracterização de propriedades

Conjunto	Propriedades das amostras	Características avaliadas
A	Variação na concentração de parafina granulada entre 1 e 5%	Velocidade, atenuação, módulo elástico, T1, T2
B	Variação de siloxano entre 1 e 20%	Velocidade, atenuação, módulo elástico, número CT
C	Diferentes propriedades em imagens modo B, como sombra acústica, reforço posterior, irregularidade, devido a adição de micropartículas de vido, PVC, anilina e cera de carnaúba.	Velocidade, atenuação, módulo elástico, número CT

3.2 Medidas de velocidade atenuação e modulo elástico

A velocidade de propagação e a atenuação ultrassônica dos materiais foram determinadas utilizando o método de pulso-eco entre pares de transdutores ultrassônicos de acordo com as Equações 10 e 11. O aparato experimental consistiu em um transdutor ligado a um equipamento *pulse-receiver* (Parametrics modelo 5601A) e um segundo transdutor, conectado a um osciloscópio digital (Agilent modelo MSO6012A). A amostra, com diâmetro aproximado de 50 mm, é colocada imersa em água degaseificada a 23°C, entre os transdutores e através da medida da variação nas escalas de tempo (Δt) e amplitude (ΔA) apresentadas no osciloscópio foram extraídas as informações necessárias (Figura 4).

$$C_{amostra} = \frac{d}{\Delta t + \frac{d}{C_{agua}}} \quad (10)$$

$$\alpha = \frac{20}{d} \log\left(\frac{A}{A_0}\right) \quad (11)$$

Os valores de velocidade e atenuação das amostras do conjunto A foram analisados utilizando um par de transdutores de 1 MHz. Para o conjunto B, além do transdutor de 1 MHz, também foram realizadas medidas com outros dois transdutores de 3,5 MHz (diâmetro 63 mm, V384-SU, Panametrics, Olympus NDT Inc., Waltham, MA, USA) e 5MHz (diâmetro 95 mm, V326-SU) para transmissão, sendo a recepção feita com um hidrofone de agulha (Serial 1861, Precision Acoustics, UK).

Figura 4 - Método da transmissão para caracterização de parâmetros acústicos. Um equipamento de *pulse-receiver* excita o transdutor conectado a ele, a onda gerada por esse transdutor se propaga na água e interage com a amostra, o sinal que atravessa a amostra é captado por um segundo transdutor, que está ligado a um osciloscópio.

As espessuras e os valores do módulo elástico de cada uma das amostras foram determinados utilizando um texturômetro (TA.XT plus Texture Analyser, Stable Micro Systems). O equipamento fornece como saída do teste: força (N), tempo (s), distancia (m), tensão (Pa), deformação (%), entre outros. As amostras cilíndricas foram comprimidas por um disco circular, com diâmetro de 40 mm no modo quase estático (0,1 mm/s) até atingirem 15% de deformação. O módulo elástico foi estimado pelo coeficiente angular da região linear da curva de tensão por deformação fornecida pelo software *Texture Exponent 32* versão 4.0.13.0 (Stable Micro Systems, Godalming, Surrey, UK).

3.3 Tempos de Relaxação

Além das propriedades acústicas e mecânicas dos materiais, avaliou-se os tempos de relaxação T1 e T2 utilizando um tomógrafo Achieva 3.0T (Philips Medical Systems) do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. Estimou-se o tempo T2 das amostras do conjunto “A” (Figura 5A) por meio de uma sequência multi spin eco padrão (TR= 3500 ms e 16 valores de TE ente 5 e 90 ms). Para determinar, T1 utilizou-se uma sequência IR com 8 valores de TI entre 50 e 225 ms. Em ambos os casos foi utilizado o software *Image J* [45], selecionando nas imagens uma região de interesse (ROI) para cada amostra e extraíndo o valor médio de pixel para todos os valores de TE e TI. Desta forma, utilizando as equações (7) e (8) foram estimados respectivamente os valores de T2 e T1 de cada amostra, com o software *Origin 6* (Microcal Software Inc., Northampton, MA, USA).

3.4 Número de Hounsfield

Para determinar o número de Hounsfield (9) as amostras dos conjuntos B e C foram submetidas a uma imagem de CT (Brilliance Big Bore, Philips Medical Systems, Cleveland, OH), 120kVp, 2mm de espessura de corte, posicionadas em temperatura ambiente (23°C) de acordo com a Figura 5b. As imagens foram analisadas utilizando uma ferramenta do software *ImageJ*, onde, após selecionada uma região de interesse, o programa retorna o valor médio do número CT [45].

Figura 5- a) Conjunto A, contendo cinco amostras de aproximadamente 80 ml. b) Posicionamento dos conjuntos B e C de amostras na mesa de CT. A água foi colocada para ser valor de referência na escala Hounsfield

3.5 Mimetizador antropomórfico

Para que o mimetizar tenha maior realismo, o formato e as dimensões características da região do pescoço foram reproduzidos a partir de um manequim de estatura de um adulto, utilizado como padrão para confecção dos moldes. Ao final, foram desenvolvidos dois moldes, um em gesso e um segundo em fibra de poliéster. Além da região do pescoço, o formato da tireoide foi reproduzido em diferentes tamanhos e detalhes (Figura 6), procurando respeitar os valores médios encontrados na literatura [26].

Figura 6 – Diferentes modelos de tireoide, com variação no volume total e no tamanho da glândula que foram desenvolvidos para mimetização da região no *phantom*

4 Resultados e Discussão

4.1 Material Base – Conjunto A

O primeiro passo no desenvolvimento do mimetizador da região da tireoide foi determinar um material padrão que não perdesse a morfologia após ser modelado. Os valores de atenuação, velocidade e módulo elástico de cada uma das amostras, apresentados na Tabela 2, foram obtidos variando a concentração de parafina sólida na parafina gel.

Tabela 2 – Valores de velocidade e atenuação a 1 MHz e módulo elástico para amostras com diferentes concentrações de parafina granulada

Concentração de parafina (%)	Atenuação (dB/cm)	Velocidade (m/s)	Módulo elástico (kPa)
0	$0,37 \pm 0,03$	1420 ± 6	20 ± 1
1	$0,27 \pm 0,01$	1395 ± 2	21 ± 2
2	$0,33 \pm 0,01$	1389 ± 5	28 ± 3
3	$0,43 \pm 0,02$	1395 ± 2	37 ± 10
4	$0,47 \pm 0,02$	1398 ± 2	68 ± 4

Com a adição de parafina granulada na parafina gel, esperava-se que o material alcançasse maior resistência física, devido a maior rigidez da parafina granulada. Ainda que tenha havido um aumento no módulo elástico, com relação ao valor da parafina gel pura, as amostras ficaram mais frágeis, não conferindo a resistência desejada. Com o material mais rígido, os caminhos da agulha no material ficaram mais evidentes, diminuindo assim sua durabilidade. Além disso, foi observada uma diminuição na velocidade de propagação do ultrassom, distanciando ainda mais o valor desejado de aproximadamente 1540 m/s. A atenuação sofreu um aumento de 27% atingindo valores satisfatórios para alguns tecidos, além de ser próximo do valor médio para tecidos moles 0,5 dB/cm.

Nas imagens por ressonância magnética obtidas, observou-se que é possível gerar contraste entre dois materiais. No entanto, os valores de T1 e T2 obtidos pelas sequencias de IR e *multi spin-echo* (Figura 7 e Figura 8 respectivamente) não mimetizam os principais tecidos do corpo humano, principalmente com relação aos valores de T1 [22], [46]. Já em relação aos valores de T2, a parafina

gel com diferentes concentrações de parafina granulada permite mimetizar, em 3T, tecidos como: substância branca, substância cinzenta e nervo óptico, sendo possível uma diferença de contraste de até 61% em brilho entre duas regiões.

Figura 7 – Gráfico da variação de T1 pela concentração de parafina granulada. Conjunto de amostras A

Figura 8 – Gráfico da variação de T2 pela concentração de parafina granulada nas amostras do conjunto A

4.2 Material Base – Conjunto B

A mistura de siloxano com a parafina gel conferiu às amostras do conjunto “B” uma maior resistência mecânica quando comparada à mistura com outros componentes como parafina granulada ou cera de carnaúba, por exemplo. Conforme pode ser visto na Figura 9, a velocidade de propagação teve uma diminuição diretamente proporcional ao aumento da concentração de siloxano, fato este, não desejado para a finalidade de mimetização do tecido biológico. Por outro lado, houve visualmente uma considerável melhoria na elasticidade do material e no padrão de ecogenicidade em modo B, como observado na Figura 10. Para os fins desejados em treinamento de biópsia, essas melhorias agregam um importante ganho na qualidade do material como material de base, enquanto que a pequena redução na velocidade não implica em perdas para esta finalidade.

Figura 9 - Variação da velocidade de propagação do ultrassom em relação à variação de siloxano. A velocidade decresce linearmente com a concentração de siloxano.

Com relação à atenuação, a variação de siloxano na parafina gel apresentou um amplo intervalo de valores, partindo de aproximadamente 0,37 dB/cm até valores próximos de 2 dB/cm a 1 MHz. Houve uma tendência de linearidade no comportamento da atenuação até aproximadamente 15%, conforme pode ser conferido na Figura 11. Para valores superiores a esse a mistura apresentou uma atenuação acima do esperado para um comportamento linear

Figura 10 – Imagem modo B das amostras do conjunto "B". O siloxano atua como agente espalhador da onda ultrassônica e desta forma ocorre um retroespalhamento maior conforme a concentração aumenta.

Figura 11 – Variação da atenuação na amostras em três diferentes frequências com relação a concentração de siloxano na parafina gel.

O coeficiente de atenuação em função da frequência do ultrassom é representado na Figura 12. As curvas foram ajustadas com a equação (5) e os valores calculados para n variaram de aproximadamente 0,57 a 1,08. Se compararmos os valores de n obtidos experimentalmente, com os valores da Figura 1, podemos ver que o comportamento da mistura parafina e siloxano mimetiza tecidos como cérebro infantil, tendão, pele, entre outros. Para concentrações de siloxano superiores a 20% a mistura não apresentou homogeneidade, estabelecendo uma imagem com regiões anecóicas que indica uma fraca interação química entre os dois materiais a partir dessa concentração. Nessas regiões o siloxano não se misturou completamente à parafina e em alguns casos foi possível visualizar rachaduras no material após cortar a amostra ao meio. Foi visto ainda que essas rachaduras continham aglomerados de siloxano, deixando o material com uma característica acústica diferente do padrão apresentado para concentrações menores. A rigidez das amostras e, por consequência, o módulo elástico, não sofreram grande variação para diferentes concentrações de siloxano na parafina gel, permanecendo em uma faixa entre $36,4 \pm 2,3$ e $41,6 \pm 2,3$ kPa. Conforme representado na Figura 13, há um ponto de máximo em 3% de siloxano, seguido de uma tendência de queda. Observa-se que a leve tendência de diminuição da rigidez do material é acompanhada da diminuição da velocidade de propagação.

Figura 12 – Gráfico do coeficiente de atenuação com a frequência de ultrassom em diferentes concentrações de siloxano.

Figura 13 – Gráfico do módulo elástico com a concentração de siloxano.

Este mesmo conjunto de amostras foi avaliado em CT de raios X, estimando-se assim os valores do número de CT, em HU, com relação à variação de siloxano, como representado na Figura 14. Os valores obtidos se enquadram em uma faixa de aproximadamente -190 a -130 HU, o que confere uma propriedade próxima a estruturas como pulmão, tecido adiposo e glândulas mamárias [47].

Figura 14 - Número CT em relação à concentração de siloxano. Os valores obtidos representam estruturas como pulmão, tecido adiposo e glândulas mamárias.

4.3 Materiais para inclusões – Conjunto C

Além do material de base, foi realizada a caracterização de amostras com propriedades acústicas semelhantes às lesões comuns à tireoide (conjunto “C” de amostras). A classificação de lesões de acordo com a velocidade de propagação e a atenuação do ultrassom não é uma prática clínica comum, pois normalmente as propriedades da imagem modo B da ultrassonografia são suficientes para tomada de decisões. Entretanto, diferenças na velocidade de propagação e a atenuação ultrassônica podem representar um conjunto de propriedades da imagem modo B, como por exemplo, ecogenicidade (anecóico, hipocóico e hiperecóico), reforço posterior e etc. Desta forma, foram selecionadas inclusões que apresentaram as características desejadas e caracterizadas da mesma maneira que o conjunto B de amostras.

Conforme esperado para as amostras mais rígidas, obteve-se valores maiores de velocidade (Figura 15), além de ter sido observado um aumento da atenuação concomitante ao aumento da rigidez das amostras. (Figura 17 - Modulo elástico para diferentes inclusões selecionadas para

caracterização de acordo com propriedades acústicas (Figura 17). Ainda que mais frágeis, os materiais dessas amostras podem atuar como mimetizadores de lesões, uma vez que não ficam diretamente expostas ao contato. Entre este conjunto de amostras a maior velocidade foi de aproximadamente 1479 m/s, com uma atenuação de 2,26 dB/cm a 1 MHz.

Com relação à atenuação das amostras foi obtido um amplo intervalo de valores, partindo de 0,3 dB/cm e chegando a 4,0 dB/cm a 1 MHz, conforme pode ser visto na Figura 16. Ou seja, possibilita trabalhar com inclusões até 10 vezes mais atenuantes do que a base do material. Conforme ilustrado na Figura 5b as amostras apresentaram um padrão de cores ponderado pelos agentes de contraste na parafina gel de acordo com a Tabela 3.

Tabela 3 - Composição das amostras do conjunto C

Amostra	Agentes de contraste
Base	Siloxano
Azul	Pó de PVC, corante
Branca	Tinta óleo branca
Rosa	Parafina granulada, tinta óleo e pó de vidro
Vermelha	Parafina granulada e tinta óleo
Verde Escura	Cera de carnaúba, pó de PVC e corante
Verde Clara	Parafina granulada e tinta óleo
Amarela	Cera de carnaúba

Figura 15 - Variação da velocidade em amostras que mimetizam lesões da tireoide

Comparando os resultados da Figura 17 com os da Figura 13, observa-se que a rigidez de algumas inclusões foram superiores a do MB, o que segue de acordo com os valores encontrados na literatura para lesões típicas da região da tireoide encontrados na literatura [48], [49].

Ainda que tenha sido possível gerar contraste para a técnica de CT, em nenhum material testado foi possível atingir valores positivos na escala Hounsfield. Conforme a Figura 18, o valor mínimo dos materiais testados foi de aproximadamente -90 HU, no entanto a adição de materiais mais densos na parafina gel pode proporcionar a obtenção de um material que respeite simultaneamente ultrassonografia e CT.

Figura 16 - Variação da atenuação em amostras que mimetizam lesões da tireoide

Figura 17 - Módulo elástico para diferentes inclusões selecionadas para caracterização de acordo com propriedades acústicas

Figura 18 - Número de CT para diferentes inclusões selecionadas para caracterização de acordo com propriedades acústicas desejadas

As amostras visualizadas em elastografia estão apresentadas na Figura 19, sendo na imagem 19a uma inclusão isoecóica com sombra que destacou-se em modo elastografia, enquanto nas imagens 19b e 19c foi possível diferenciar a rigidez das inclusões hiperecóicas.

Figura 19 - Imagem de elastografia de amostras do conjunto C.

4.4 Mimetizador antropomórfico

Durante o preenchimento dos moldes foram encontradas algumas dificuldades com relação ao melhor posicionamento da glândula, bem como o método de minimização da formação de bolhas de ar. Devido a essas dificuldades, diversos protótipos foram obtidos até atingir a versão apresentada na Figura 20a. Este modelo apresenta uma lesão hipoecóica com sombra acústica no lobo esquerdo da tireoide, sendo a glândula hiperecogênica de tamanho normal. A comparação da Figura 20b, com imagens da Figura 3, nos permite perceber que existe uma variedade de combinações possíveis entre brilho na imagem, tamanho da glândula tireoide, lesões da tireoide, posicionamento de estruturas adjacentes como veias e nervos, espessura da camada de gordura devido a doenças ou peso do paciente, que podem ser reproduzidas em um *phantom* para treinamento ou simulação de um caso específico. Desta forma é possível por exemplo, montar um *phantom* para reproduzir casos clínicos mais raros e demonstrar em aula a melhor maneira de realizar um procedimento, ampliando assim, o conhecimento de caso e a habilidade dos alunos.

Figura 20 - a) *Phantom* antropomórfico desenvolvido para treinamento de procedimentos guiados por ultrassom. b) imagens em modo B da glândula de tireoide do phantom com estruturas que simulam lesões em destaque (região hiperecótica).

Na Figura 21 é possível visualizar a comparação de uma glândula real sem anomalias (a), com a glândula com lesão sólida, hipoeecóica e sem sombra de um modelo desenvolvido para o *phantom*. Também é possível visualizar, respectivamente na Figura 22a e Figura 22b, a mimetização de uma lesão hipoeecóica com microcalcificações na parede e multinódulos hipoeecóicos.

Figura 21 - a) Imagem real de tireoide sem alterações. b) imagem da tireoide do *phantom* desenvolvido, com destaque em amarelo para lesão hipoeecóica no lobo esquerdo da glândula.

Figura 22 a) Imagem modo B da glândula tireoide com lesão hipoeecóica, com microcalcificações nas paredes (*phantom*); b) Imagem modo B da glândula com multinódulos hipoeecóico (*phantom*).

5 Conclusão

O trabalho apresenta uma caracterização de materiais mimetizadores do tecido biológico com relação ao módulo elástico, velocidade e atenuação da onda ultrassônica para técnicas de ultrassom. Além disso, foi apresentado um teste piloto a respeito das propriedades desses materiais para outras técnicas de imagem como CT e ressonância magnética. Conclui-se que para RMN o comportamento da parafina gel tem baixo valor de T1 muito abaixo do necessário para mimetizar a maioria dos tecidos do corpo humano. No entanto, o contraste nas imagens de RMN indica que um estudo pode ser realizado com o material para investigar diferentes misturas e, assim, ajustar um padrão de contraste relativo que mimetize diferentes estruturas do tecido biológico. Em CT, bem como em RMN, as características dos materiais foram abaixo do desejado para mimetizar grande parte dos tecidos biológicos. No entanto, a adição de materiais mais densos poderão possibilitar valores de HU superiores aos apresentados neste trabalho.

O *phantom* de tireoide desenvolvido neste trabalho exibe padrões de imagem modo B e elastografia de ultrassom que mimetizam os procedimentos clínicos e possibilita o controle de características como: brilho da imagem, valores de rigidez das estruturas para uso da técnica de elastografia; o formato e número de lesões, bem como ecogenicidade e características acústicas das mesmas; o posicionamento e tamanho das estruturas, principais e adjacentes, como a glândula, veias e nervos. Este trabalho apresentou uma ferramenta para o treinamento de médicos, enfermeiros, entre outros, em procedimentos de intervenções cirúrgicas e de biópsia guiados por ultrassom. De acordo com especialistas que utilizaram este *phantom*, afirmaram que seu uso proporcionará uma maior segurança durante a realização de procedimentos clínicos de biópsia guiados por ultrassom, pois tanto a percepção mecânica, quanto o contraste nas imagens de ultrassom foram equivalentes ao observado em casos clínicos.

5.1 Trabalhos futuros

Os testes realizados em ressonância magnética e CT de raios X apresentam um ponto de partida para estudos de *phantoms* mimetizadores do tecido biológico para as referidas técnicas. Além das características controladas no *phantom* apresentado nesse trabalho, é possível determinar estruturas mais complexas para região do pescoço como o sistema vascular e o sistema nervoso, o que permitirá o estudo de um sistema de micro vascularização que simule o fluxo sanguíneo através

de capilares, por meio de técnicas dinâmicas como ultrassom Doppler. Fato relevante, já que uma característica importante no diagnóstico de câncer da tireoide é a vascularização da região da lesão.

6 Referências

- [1] J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D. M. Parkin, D. Forman, and F. Bray, “Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012,” *Int. J. Cancer J. Int. Cancer*, vol. 136, no. 5, pp. E359–386, Mar. 2015.
- [2] J. Ferlay, I. Soerjomataram, M. Ervik, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D. Parkin, D. Forman, and F. Bray, “Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet].,” *GLOBOCAN 2012 V10*.
- [3] National Guideline Clearinghouse (NGC), “American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules.” [Online]. Available: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=35170&search=thyroid>.
- [4] O. J. M. C. L. R. de A. P. R. L. A. R. P. de, P. J. S. L. N. J. M. R. P. Torres, “Puncao aspirativa com agulha fina (PAAF) em nódulo da tireoide: análise de 61 casos,” 2002. .
- [5] “Biópsia para Diagnóstico do Câncer de Tireoide,” *Instituto Oncoguia - O Portal do paciente com câncer*. [Online]. Available: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/biopsia-para-diagnostico-do-cancer-de-tireoide/1882/235/>. [Accessed: 18-Sep-2014].
- [6] E. L. Madsen, J. A. Zagzebski, and G. R. Frank, “Oil-in-gelatin dispersions for use as ultrasonically tissue-mimicking materials,” *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 8, no. 3, pp. 277–287, 1982.
- [7] E. L. Madsen, M. A. Hobson, H. Shi, T. Varghese, and G. R. Frank, “Tissue-mimicking agar/gelatin materials for use in heterogeneous elastography phantoms,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 50, no. 23, p. 5597, 2005.
- [8] E. L. Madsen, J. A. Zagzebski, R. A. Banjavie, and R. E. Jutila, “Tissue mimicking materials for ultrasound phantoms,” *Med. Phys.*, vol. 5, p. 391, 1978.
- [9] T. Z. Pavan, E. L. Madsen, G. R. Frank, J. Jiang, A. A. O. Carneiro, and T. J. Hall, “A non-linear elasticity phantom containing spherical inclusions,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 57, no. 15, p. 4787, Aug. 2012.
- [10] “PVA hydrogel properties for biomedical application,” *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, 2011.
- [11] S. L. VIEIRA, “Desenvolvimento de um ‘phantom’ para treinamento de biópsia de mama guiada por ultra-som,” Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo.
- [12] R. Hobbie and B. J. Roth, *Intermediate Physics for Medicine and Biology*. Springer Science & Business Media, 2007.
- [13] A. Carovac, F. Smajlovic, and D. Junuzovic, “Application of Ultrasound in Medicine,” *Acta Inform. Medica*, vol. 19, no. 3, pp. 168–171, Sep. 2011.
- [14] M.-H. Schmid-Wendtner and D. Dill-Mueller, “Ultrasound technology in dermatology,” *Semin. Cutan. Med. Surg.*, vol. 27, no. 1, pp. 44–51, Mar. 2008.
- [15] U. B. Mahatme, M. Archana, S. P. Dongre, A. S. Nakhate, and V. A. Tabhane, “Applications of Ultrasound in Medical Science: A,” in *International Symposium on Ultrasonics*, 2015, vol. 22.

- [16] F. M. Abu-Zidan, A. F. Hefny, and P. Corr, "Clinical ultrasound physics," *J. Emerg. Trauma Shock*, vol. 4, no. 4, pp. 501–503, 2011.
- [17] D. Christensen, *Ultrasonic Bioinstrumentation*. Wiley, 1988.
- [18] K. K. Shung, *Diagnostic Ultrasound: Imaging and Blood Flow Measurements, Second Edition*. CRC Press, 2015.
- [19] J. Ophir, I. Céspedes, H. Ponnekanti, Y. Yazdi, and X. Li, "Elastography: A quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues," *Ultrason. Imaging*, vol. 13, no. 2, pp. 111–134, Apr. 1991.
- [20] J. Ophir, S. K. Alam, B. Garra, F. Kallel, E. Konofagou, T. Krouskop, and T. Varghese, "Elastography: ultrasonic estimation and imaging of the elastic properties of tissues," *Proc. Inst. Mech. Eng. [H]*, vol. 213, no. 3, pp. 203–233, 1999.
- [21] J. Ophir, S. K. Alam, B. S. Garra, F. Kallel, E. E. Konofagou, T. Krouskop, C. R. B. Merritt, R. Righetti, R. Souchon, S. Srinivasan, and T. Varghese, "Elastography: Imaging the elastic properties of soft tissues with ultrasound," *J. Med. Ultrason.*, vol. 29, no. 4, pp. 155–171, Dec. 2002.
- [22] E. M. Haacke, R. W. Brown, M. R. Thompson, and R. Venkatesan, *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*. Wiley, 1999.
- [23] / Gisene Bolzan Martins, "Fantoma antropométrico para controle de qualidade de técnicas quantitativas em imagens por ressonância magnética," Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2010.
- [24] G. N. Hounsfield, "Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system," *Br. J. Radiol.*, vol. 46, no. 552, pp. 1016–1022, Dec. 1973.
- [25] G. D. Chiro and R. A. Brooks, "The 1979 Nobel prize in physiology or medicine," *Science*, vol. 206, no. 4422, pp. 1060–1062, Nov. 1979.
- [26] O. DE CASSIO SAITO, *ULTRA-SONOGRAFIA DA TIREOIDE E DA PARATIREOIDE*. REVINTER.
- [27] T. Davidov, S. Z. Trooskin, B.-A. Shanker, D. Yip, O. Eng, J. Crystal, J. Hu, V. S. Chernyavsky, M. F. Deen, M. May, and R. L. Artymyshyn, "Routine second-opinion cytopathology review of thyroid fine needle aspiration biopsies reduces diagnostic thyroidectomy," *Surgery*, vol. 148, no. 6, pp. 1294–1301, Dec. 2010.
- [28] "Fine Needle Biopsy of Thyroid Nodules," *EndocrineWeb*. [Online]. Available: <http://www.endocrineweb.com/conditions/thyroid/fine-needle-biopsy-thyroid-nodules>. [Accessed: 13-Jul-2015].
- [29] J. A. Bonavita, J. Mayo, J. Babb, G. Bennett, T. Oweity, M. Macari, and J. Yee, "Pattern Recognition of Benign Nodules at Ultrasound of the Thyroid: Which Nodules Can Be Left Alone?," *Am. J. Roentgenol.*, vol. 193, no. 1, pp. 207–213, Jul. 2009.
- [30] X. Zou, C. Huang, and X. Gao, "Pathological characteristics of posterior echo attenuation of papillary thyroid microcarcinoma and cystic degeneration of cervical lymph node metastasis," *Chin.-Ger. J. Clin. Oncol.*, vol. 12, no. 7, pp. 332–335, Jul. 2013.
- [31] "Thyroid Nodule Imaging: Overview, Radiography, Computed Tomography," Jul. 2015.
- [32] D. S. Cooper, G. M. Doherty, B. R. Haugen, R. T. Kloos, S. L. Lee, S. J. Mandel, E. L. Mazzaferri, B. McIver, F. Pacini, M. Schlumberger, S. I. Sherman, D. L. Steward, and R. M. Tuttle, "Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer," *Thyroid*, vol. 19, no. 11, pp. 1167–1214, Nov. 2009.

- [33] M. Burlew, E. Madsen, J. Zagzebski, R. Banjavic, and S. Sum, "New Ultrasound Tissue-Equivalent Material," *Radiology*, vol. 134, no. 2, pp. 517–520, 1980.
- [34] J. Zagzebski, E. Madsen, R. Banjavic, and D. Jacobson, "Tissue-Equivalent Phantoms for Ultrasonic-Imaging," *Phys. Med. Biol.*, vol. 25, no. 4, pp. 788–789, 1980.
- [35] E. L. Madsen, G. R. Frank, and F. Dong, "Liquid or Solid Ultrasonically Tissue-Mimicking Materials with Very Low Scatter," *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 24, no. 4, pp. 535–542, May 1998.
- [36] M. Mokhtari-Dizaji, "Tissue-mimicking materials for teaching sonographers and evaluation of their specifications after three years," *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 27, no. 12, pp. 1713–1716, Dec. 2001.
- [37] F. G. R., R. J. J., Z. J. A., and M. E. L., "Ultrasound imaging phantom for use in automated test system for ultrasound scanners - has phantom body made of tissue mimicking material with coplanar target spheres also made of tissue mimicking tissue with ultrasound backscatter coefficient different to background."
- [38] M. E. L. and F. G. R., "A low-scatter tissue-mimicking material for testing ultrasound scanners."
- [39] M. E. L., B. J. C., and F. G. R., "Tissue mimicking phantom for NMR imaging - comprising solidified gels formed from agar, animal hide gelatin, glycerol and water."
- [40] M. E. L. and F. G. R., "Tissue mimicking material for testing elastography imagers, includes elastic contrast between base material and inclusion of defined shape partially surrounded by the base material."
- [41] S. L. Vieira, T. Z. Pavan, J. E. Junior, and A. A. O. Carneiro, "Paraffin-Gel Tissue-Mimicking Material for Ultrasound-Guided Needle Biopsy Phantom," *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 39, no. 12, pp. 2477–2484, Dec. 2013.
- [42] A. F. Prokop, S. Vaezy, M. L. Noble, P. J. Kaczkowski, R. W. Martin, and L. A. Crum, "Polyacrylamide gel as an acoustic coupling medium for focused ultrasound therapy," *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 29, no. 9, pp. 1351–1358, Sep. 2003.
- [43] T. D. Mast, "Empirical relationships between acoustic parameters in human soft tissues," *Acoust. Res. Lett. Online*, vol. 1, no. 2, pp. 37–42, Oct. 2000.
- [44] F. W. Kremkau, R. W. Barnes, and C. P. McGraw, "Ultrasonic attenuation and propagation speed in normal human brain," *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 70, no. 1, pp. 29–38, 1981.
- [45] C. A. Schneider, W. S. Rasband, and K. W. Eliceiri, "NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis," *Nat. Methods*, vol. 9, no. 7, pp. 671–675, Jul. 2012.
- [46] G. J. Stanisz, E. E. Odobina, J. Pun, M. Escaravage, S. J. Graham, M. J. Bronskill, and R. M. Henkelman, "T1, T2 relaxation and magnetization transfer in tissue at 3T," *Magn. Reson. Med.*, vol. 54, no. 3, pp. 507–512, Sep. 2005.
- [47] W. Schneider, T. Bortfeld, and W. Schlegel, "Correlation between CT numbers and tissue parameters needed for Monte Carlo simulations of clinical dose distributions," *Phys. Med. Biol.*, vol. 45, no. 2, p. 459, Feb. 2000.
- [48] A. Lyshchik, T. Higashi, R. Asato, S. Tanaka, J. Ito, M. Hiraoka, A. B. Brill, T. Saga, and K. Togashi, "Elastic Moduli of Thyroid Tissues under Compression," *Ultrason. Imaging*, vol. 27, no. 2, pp. 101–110, Apr. 2005.
- [49] J. Y. Kwak and E.-K. Kim, "Ultrasound elastography for thyroid nodules: recent advances," *Ultrasonography*, vol. 33, no. 2, pp. 75–82, Feb. 2014.