

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA**

CAROLINE MACHADO DARTORA

**SIMULAÇÕES DE MONTE CARLO PARA O ESTUDO DA
DOSIMETRIA INTERNA EM IMAGENS DE MEDICINA NUCLEAR DE
MULHERES GRÁVIDAS**

**Porto Alegre
2017**

CAROLINE MACHADO DARTORA

**SIMULAÇÕES DE MONTE CARLO PARA O ESTUDO DA
DOSIMETRIA INTERNA EM IMAGENS DE MEDICINA NUCLEAR DE
MULHERES GRÁVIDAS**

Dissertação apresentada como requisito para a obtenção do título de Mestre em Engenharia Elétrica pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, área de concentração de Sinais, Sistemas e Tecnologia da Informação, linha de pesquisa em Engenharia Biomédica.

Orientadora: Dra. Ana Maria Marques da Silva

**Porto Alegre
2017**



**SIMULAÇÕES DE MONTE CARLO PARA O ESTUDO DA
DOSIMETRIA INTERNA EM IMAGENS DE MEDICINA
NUCLEAR DE MULHERES GRÁVIDAS**

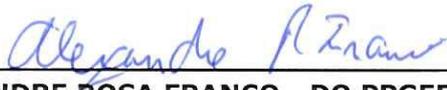
CANDIDATA: CAROLINE MACHADO DARTORA

Esta Dissertação de Mestrado foi julgada para obtenção do título de MESTRE EM ENGENHARIA ELÉTRICA e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.



DRA. ANA MARIA MARQUES DA SILVA - ORIENTADORA

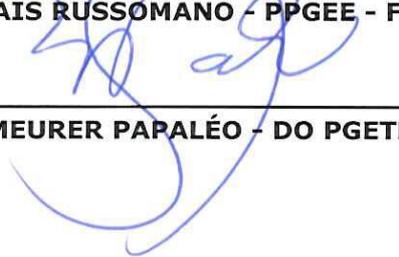
BANCA EXAMINADORA



DR. ALEXANDRE ROSA FRANCO - DO PPGEE/FENG - PUCRS



DRA. THAIS RUSSOMANO - PPGEE - FENG - PUCRS



DR. RICARDO MEURER PAPALÉO - DO PGETEMA/FENG - PUCRS

PUCRS

Ficha Catalográfica

D226s Dartora, Caroline Machado

Simulações de Monte Carlo para o estudo da dosimetria interna em imagens de Medicina Nuclear de mulheres grávidas / Caroline Machado Dartora . – 2017.

96 f.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica, PUCRS.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Maria Marques da Silva.

1. Dosimetria Interna. 2. Medicina Nuclear. 3. Gravidez. 4. Dose fetal. 5. GATE. I. Marques da Silva, Ana Maria. II. Título.

*Dedico essa dissertação
a todos que sempre estiveram comigo
me apoiando e incentivando. Obrigada!*

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a minha família que sempre entendeu os meus momentos de ausência e principalmente aos meus pais que sempre me apoiaram em tudo que decidi por objetivo na minha vida.

Gostaria de agradecer a minha orientadora por todo apoio em todos os momentos que se seguiram nessa dissertação, me guiando com calma e paciência dentro dessa pesquisa quando eu me sentia perdida e cansada. És um exemplo de pessoa e profissional!

Também gostaria de agradecer aos meus amigos do NIMed, *Lucas, Phelipi, Nícollas e Giordana*, por toda ajuda e apoio nos melhores e nos mais confusos momentos. E agradecer meus amigos que sempre me entenderam e apoiaram. *Daniela, Desirée, Natália, Fernanda, Ana Karla, Pablo, Guilherme, Felipe e Vanessa*, obrigada por cada momento de distração e compreensão nestes últimos meses.

A todos vocês, meu muito obrigada!

"Noventa por cento do sucesso
se baseia simplesmente em insistir."
Woddy Allen

RESUMO

A natureza estatística dos processos físicos nos exames de Medicina Nuclear faz com que o uso de métodos de Monte Carlo seja útil para cálculos da energia depositada e da dose absorvida nos órgãos, principalmente para avaliação de risco-benefício. Grávidas são um alvo importante para avaliação risco-benefício devido à exposição do feto à radiação. Exames de Medicina Nuclear podem gerar dose no feto, tanto pela irradiação devido à atividade nos órgãos maternos, como pela atividade que atravessa a placenta e se acumula no feto. Usualmente, os softwares de estimativa de dosimetria interna e os simuladores antropomórficos virtuais são proprietários. O objetivo desta pesquisa é investigar o uso do aplicativo gratuito de simulação de Monte Carlo denominado GATE (*Geant4 Application for Emission Tomography*), no cálculo da dosimetria interna em exames simulados de Medicina Nuclear em mulheres grávidas. Inicialmente, foi realizada uma avaliação do uso do GATE na construção de mapas de dose com geometrias simples e o comportamento para diferentes configurações dos tipos de fontes no aplicativo para emissores de fóton único (^{99m}Tc) e pósitrons (^{18}F). A estimativa de dose no feto foi realizada através da simulação de uma distribuição de [^{18}F]FDG em um simulador virtual gratuito de mulher grávida de 24 semanas, denominada Katja, com distribuição de atividade baseada na literatura. Foi investigado o impacto, na dose fetal total, da captação e esvaziamento da bexiga da mãe, da placenta, da irradiação do feto pelos órgãos maternos e dose gerada devido à atividade captada somente pelo feto. A dose estimada total para um feto de 24 semanas foi de 0,0122 mGy/MBq, estando de acordo com a média dos trabalhos publicados. Obtiveram-se contribuições individuais à dose no feto que não são comumente encontradas na literatura, tais como a dose devido à bexiga (13%) e à placenta (0,53%). Foi analisada a contribuição da atividade captada somente nos órgãos do feto na dose total no feto, que resultou em 3,8%, sendo que 56% correspondem à dose devido aos pósitrons emitidos pela fonte. Conclui-se que o aplicativo GATE gera mapas de dose que podem ser utilizados como um método de estimativa de dose de mulheres grávidas em imagens de Medicina Nuclear, fornecendo informações detalhadas das contribuições individuais da captação nos órgãos da mãe à dose.

Palavras-chave: *Dosimetria Interna, Medicina Nuclear, Gravidez, Dose fetal, GATE.*

ABSTRACT

Monte Carlo simulations for the study of internal dosimetry of nuclear medicine imaging of pregnant women

The statistical nature of the physical process involved in Nuclear Medicine exams makes the use of Monte Carlo methods an useful tool for deposited energy and absorbed dose calculations on organs, mainly for risk-benefits assessment. Pregnant are important target for risk-benefit assessment, due the fetus exposure to radiation. Nuclear Medicine exams may generate fetus dose, either by irradiation due to maternal organs, or by activity that crosses the placenta and accumulates in fetus. Usually, both internal dosimetry estimation software and virtual anthropomorphic simulators are proprietary. The aim of this research is to investigate the use of GATE (Geant4 Application for Emission Tomography) application of Monte Carlo method on internal dosimetry calculation in simulated Nuclear Medicine image exams in pregnant woman. First, an evaluation of the use of GATE was performed to build dose maps with simple geometries. An evaluation of the radiation interaction behavior with respect to available GATE source types of configuration of single photon (^{99m}Tc) and positrons (^{18}F) emitters was also performed. Dose estimation on a fetus was performed by simulation of a [^{18}F] FDG distribution in a virtual 24-week pregnant woman simulator, Katja, with data based on literature. It was evaluated the impact on fetal dose of the mother bladder uptake of , placenta uptake, maternal organs irradiation and dose generated due to the uptake only in the fetus. The total estimated dose for a fetus on 24 weeks was 0.0122 mGy/MBq, in agreement with published data. Several individual dose contributions in the fetus that are not commonly found in the literature, such as the contribution due to the bladder (13%) and placenta (0.53%) were obtained. The contribution in total fetal dose of the activity only in the organs of the fetus was analyzed, resulting in 3.8%, where 56% is due only to positron emitted by the source. In conclusion, GATE generates dose maps that can be used as a method of dose estimation in pregnant women in MN scans, giving detailed information about the individual contributions of maternal organs uptake.

Keywords: *Internal Dosimetry, Nuclear Medicine, Pregnancy, Dose to the fetus, GATE.*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. O tempo de residência (\bar{a}) é calculado como a atividade integrada no tempo normalizada pela atividade injetada.	22
Figura 2. Simulador antropomórfico geométrico Fisher-Snyder.....	31
Figura 3. Esquema simplificado do GATE para dosimetria.....	36
Figura 4. Representação das principais fontes de dose no feto em exames de PET.	40
Figura 5. Geometria baseada em Chabot (2007) para análise comparativa entre os valores de dose simulados e cálculo analítico para fonte γ	44
Figura 6. Representação esquemática dos anéis concêntricos em torno de uma fonte no centro da esfera.	45
Figura 7. Simulador antropomórfico baseado em voxel, Katja.	47
Figura 8. Exemplo do cabeçalho da imagem Interfile3.3.....	80
Figura 9. Abrindo a imagem no ImageJ.	81
Figura 10. Salvando a imagem em formato DICOM®.	82
Figura 11. Usando o XMEDCON.	83
Figura 12. Salvando a imagem no formato Interfile3.3.....	83
Figura 13. Modelo de implementação do " <i>dose actor</i> " no GATE.	86

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Dose normalizada para a fonte de ^{99m}Tc	54
Gráfico 2. Diferença percentual da dose entre os diferentes tamanhos de <i>dosels</i> para a fonte de ^{99m}Tc	55
Gráfico 3. Incerteza estatística relativa da dose para cada tamanho de <i>dosel</i> para o ^{99m}Tc	56
Gráfico 4. Comparação entre as doses para os tamanhos de <i>dosels</i> , para a fonte de ^{18}F . A dose foi normalizada pelo maior valor de dose.	57
Gráfico 5. Incerteza estatística relativa da dose para cada tamanho de <i>dosel</i> para a fonte de ^{18}F	58
Gráfico 6. Doses simuladas, em uma esfera de água, quando a fonte ^{18}F é definida como "back-to-back" e "Fluor18" no aplicativo GATE.	58
Gráfico 7. Incertezas estatísticas da dose de fontes diferentes.	59
Gráfico 8. Dose para os dois tipos de fontes simulados no mesmo ambiente.	60
Gráfico 9. Incerteza estatística da dose para os dois tipos de fontes simulados no mesmo ambiente.	61
Gráfico 10. Comparação entre as doses produzidas pelas fontes de ^{18}F e ^{99m}Tc	62
Gráfico 11. Incerteza estatística das fontes de ^{99m}Tc e ^{18}F com 370 kBq e 37 MBq.	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Característica dos simuladores da família GSF.	32
Tabela 2. Arquitetura do modelo de simulação para fins de geração de imagem e radioterapêuticos.....	36
Tabela 3. Comparação entre alguns simuladores virtuais antropomórficos de mulheres grávidas.....	47
Tabela 4. Captação de [¹⁸ F]FDG por órgão.....	49
Tabela 5. Atividade na bexiga 1 e 2 horas após a injeção, corrigida para o decaimento da injeção de 37,0 MBq.....	50
Tabela 6. Distribuição de [¹⁸ F]FDG por <i>voxel</i> nos órgãos de Katja.....	51
Tabela 7. Discretização do tempo da simulação.....	52
Tabela 8. Estimativa de dose no feto.....	64
Tabela 9. Comparação entre os dados de entrada deste trabalho e a literatura.	65
Tabela 10. Comparação entre os dados obtidos na literatura e neste trabalho.	66

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

$A(t)$	Atividade na fonte ao longo do tempo	Bq ou Ci
A_0	Atividade inicial	Bq ou Ci
λ_e	Constante de decaimento efetiva	t^{-1}
λ_p	Constante de decaimento física	t^{-1}
λ_b	Constante de decaimento biológica	t^{-1}
T_e	Meia-vida efetiva	h, min, s, ou dia
t	Tempo	h, min ou s
$\tilde{A}(r_s, T_D)$	Atividade acumulada em uma região em um período	Bq h^{-1}
T_D	Período de integração	h, min ou s
r_s	Região onde o radiofármaco se acumula	-
$\tilde{a}(r_s, T_D)$	Tempo de residência	MBq h MBq ⁻¹
$\tilde{A}(r_s)$	Atividade acumulada em uma região	Bq h^{-1}
F_s	Fração da atividade inicial captada no órgão S	-
σ	Seção de choque	m ²
N_e	Valor esperado	-
\bar{N}	Valor médio	-
η	Número de observações	-
ϕ	Fluência de partículas	Partículas m ⁻²
D_a	Seção transversal de área	m ²
N	Número de partículas incidentes	-
σ_j	Seção de choque parcial	Partículas m ⁻²
N_j	Número médio de interações do tipo J	-
μ/ρ	Coefficiente de atenuação mássico	cm ² g ⁻¹
dN/N	Fração de partículas incidentes	-
dl	Distância	m
ρ	Densidade de um material	g cm ⁻³
μ	Coefficiente de atenuação linear ou livre caminho médio	cm ⁻¹
μdl	Probabilidade de incidência normal de partículas não carregadas sofrerem interação	-
N_A	Número de Avogrado	átomos mol ⁻¹
M	Massa molar	kg
μ_{tr}/ρ	Coefficiente de transferência massa-energia	m ² kg ⁻¹
dR_{tr}/R	Fração de energia média transferida por energia cinética	-
R	Energia radiante	MeV
f_J	Quociente de transferência de energia média de energia cinética para partículas carregadas em uma interação J pela energia incidente da partícula não carregada	-

g	Fração da energia cinética transferida	-
μ_{en}/ρ	Coefficiente de absorção massa-energia	$\text{cm}^2 \text{g}^{-1}$
S/ρ	Freamento mássico	MeV cm^{-1}
L_{Δ}	Transferência linear de energia	eV cm^{-1}
S_{el}	Poder de freamento eletrônico linear	MeV cm^{-1}
S_{rad}	Poder de freamento eletrônico radioativo	MeV cm^{-1}
S_{nuc}	Poder de freamento eletrônico nuclear	MeV cm^{-1}
$dE_{ke,\Delta}$	Soma média das energias cinéticas	MeV
$(R_{in})_u$	Energia radiante não carregada que entra no volume V	MeV
$(R_{out})_u$	Energia radiante não carregada que sai do volume V	MeV
$(R_{in})_c$	Energia radiante carregada que entra no volume V	MeV
$(R_{out})_c$	Energia radiante carregada que sai do volume V	MeV
$\sum Q$	Energia líquida derivada da massa de repouso do volume V	MeV
ε	Energia depositada esperado em um volume finito V	MeV
dv	Volume infinitesimal	cm^3
dm	Massa contida	kg
D	Dose	Gy
S	Dose média por unidade de atividade acumulada	Gy s MBq^{-1}
$\phi(r_t \leftarrow r_s)$	Fração absorvida	-
Δ_i	Constante de dose absorvida em equilíbrio	-
K	Constante de proporcionalidade	-

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	OBJETIVOS	18
2.1	OBJETIVO GERAL	18
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	19
3.1	MEDICINA NUCLEAR	19
3.2	FÍSICA NUCLEAR BÁSICA.....	19
3.2.1	Decaimento radioativo	20
3.2.2	Interação da radiação com a matéria	22
3.2.2.1	Interação de partículas não carregadas com a matéria.....	24
3.2.2.2	Interação de partículas carregadas com a matéria	25
3.3	MEDICINA NUCLEAR: DIAGNÓSTICO, TERAPIA E AVALIAÇÃO RISCO-BENEFÍCIO	27
3.4	DOSIMETRIA INTERNA.....	29
3.4.1	Simuladores antropomórficos	31
3.5	MÉTODO ESTATÍSTICO DE MONTE CARLO	33
3.6	GATE	35
3.7	EFEITOS BIOLÓGICOS DA RADIAÇÃO.....	36
3.8	GRAVIDEZ E RADIAÇÃO.....	37
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	43
4.1	PROCESSOS FÍSICOS SIMULADOS	43
4.2	SAÍDA DE DADOS DA SIMULAÇÃO	43
4.3	AVALIAÇÃO DO GATE PARA DOSIMETRIA INTERNA.....	43
4.3.1	Dose absorvida em um voxel	43
4.3.2	Influência do tamanho do elemento de dose	44

4.3.3	Influência da especificação de fonte	46
4.4	ESTIMATIVA DE DOSE NO FETO	46
4.4.1	Simulação de dose na Katja	46
4.4.1.1	Definição da geometria geral do sistema.....	48
4.4.1.2	Definição dos atuadores.....	49
4.4.1.3	Definição da fonte.....	49
4.4.1.4	Tempo de simulação	51
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES	53
5.1	AVALIAÇÃO DO GATE.....	53
5.1.1	Dose absorvida em um voxel	53
5.1.2	Influência do tamanho do elemento de dose	54
5.1.2.1	Fonte de ^{99m}Tc	54
5.1.2.2	Fonte de ^{18}F	56
5.1.3	Influência do tipo de especificação de fonte	58
5.1.3.1	Comparação entre as fontes de ^{99m}Tc e ^{18}F	61
5.2	ESTIMATIVA DE DOSE NO FETO	63
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	69
7	REFERÊNCIAS	71
APÊNDICE A	77
APÊNDICE B	78
APÊNDICE C	89
APÊNDICE D	90
APÊNDICE E	92
APÊNDICE F	93
APÊNDICE G	94

1 INTRODUÇÃO

A Medicina Nuclear (MN) é um modalidade não-invasiva de diagnóstico por imagem de processos fisiológicos *in-vivo*. Ela inclui as técnicas de Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único ou SPECT (do inglês, *Single Photon Emission Computed Tomography*) e a Tomografia por Emissão de Pósitrons ou PET (do inglês, *Positron Emission Tomography*). As técnicas de SPECT e PET geram imagens que descrevem a distribuição volumétrica de radiofármacos emissores de radiação gama e pósitrons, respectivamente, no corpo do paciente.

A natureza estatística dos processos físicos envolvidos na formação das imagens de tomografia por emissão, como a SPECT e a PET, faz com que o uso do método de Monte Carlo (MC) seja uma ferramenta de fundamental importância para os cálculos de energia depositada e dose absorvida, entre outras grandezas de interesse. Além disso, o método de MC permite avaliar a dose em procedimentos diagnósticos e em estudos de qualidade de imagens médicas (YORIYAZ, 2009). Dentre os aplicativos que fazem uso do método de MC, o Geant4 é um conjunto de ferramentas para simulação do transporte de partículas e radiação na matéria. Geant4 é utilizado em diversas pesquisas devido ao seu vasto domínio de aplicação como, na astrofísica e ciências espaciais, na física médica e em proteção radiológica (ALLISON et al., 2006).

O GATE (*Geant4 Application for Tomography Emission*) é um pacote de ferramentas para a aplicação do Geant4 para simulação pelo método de MC para imagens de tomografia por emissão. Ele incorpora as bibliotecas do Geant4, na forma de um pacote de ferramentas modular, versátil e baseado em um *script* de uso fácil (ASSIÉ et al., 2004; LOUDOS et al., 2007). De acordo com Sarrut (2014), até 2014, GATE era a única plataforma amigável de código aberto de simulação de MC para simulação de imagens em MN, para planejamento radioterápico e para dosimetria, em um mesmo ambiente. Nessa plataforma configuram-se: a distribuição volumétrica da fonte de radiação e do meio atenuador, relacionados à anatomia do paciente; fatores biológicos específicos, como a distribuição do radiofármaco no corpo do paciente; características do equipamento, como o tipo de detector e colimadores; e os parâmetros físicos relacionados às propriedades da radiação emitida e seus mecanismos de interação com a matéria.

Para a dosimetria interna em MN, é necessário conhecer, além dos fatores físicos relacionados à radiação, a sensibilidade do tecido quando submetido à radiação e o risco de indução de câncer. Tais fatores vêm sendo determinados por meio de uma revisão de dados

relevantes biológicos e epidemiológicos, tabelados pelo Comitê Médico Internacional de Doses de Radiação ou MIRD (*Medical International Radiation Dose Committee*). Nos estudos dosimétricos é necessário estabelecer os modelos virtuais nos quais serão realizados os cálculos de dose. Tais modelos, chamados de simuladores ou *phantoms*, reproduzem características anatômicas humanas, e podem ser definidos por funções matemáticas (simuladores analíticos) ou por matrizes de volumes digitais (simulador baseado em elementos de volume ou *voxels*, do inglês, *volume elements*) (ZUBAL et al., 1994). A grande importância da utilização dos simuladores virtuais é que as simulações por MC podem ser realizadas antes do imageamento do paciente, de forma que a dose pode ser estimada para avaliar o risco-benefício do procedimento.

O risco-benefício de um procedimento que utiliza radiação ionizante, como nos exames de MN, deve ser avaliado em todos os pacientes. No entanto, alguns pacientes exigem maiores cuidados devido à alta sensibilidade à radiação, como crianças e mulheres grávidas. Uma mulher grávida pode ser administrada com um radiofármaco acidentalmente (desconhecimento da gravidez) ou devido a necessidades clínicas. Avaliar os riscos e benefícios ao realizar a imagem diagnóstica ou a terapia com radiofármacos, assim como conhecer o risco associado à exposição do feto à radiação é imprescindível, exigindo a realização dos cálculos de dosimetria interna (BURAL; LAYMON; MOUNTZ, 2012). No entanto, os dados publicados na literatura sobre a dosimetria em mulheres grávidas são poucos e não discutem a influência da distribuição detalhada do radiofármaco no corpo da mãe na dose total no feto.

Dentro desse contexto, o objetivo desta pesquisa é investigar o uso do aplicativo GATE para cálculo de dosimetria interna em exames simulados de MN em mulheres grávidas, utilizando simuladores virtuais baseados em *voxel*.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo principal deste trabalho foi investigar o uso do aplicativo GATE (*Geant4 Application for Emission Tomography*) de simulação de Monte Carlo para cálculo de dosimetria interna em exames simulados de Medicina Nuclear em mulheres grávidas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar os fatores que impactam a dosimetria utilizando fontes emissoras de radionuclídeos simuladas de ^{99m}Tc e ^{18}F , em objetos atenuadores de geometria simples, com o uso do aplicativo GATE;
- Estimar a dose absorvida no feto com o uso do aplicativo GATE, utilizando simulador virtual antropomórfico de mulher grávida e uma distribuição de atividade realística do radiofármaco [^{18}F]FDG.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Nesta seção serão apresentados conceitos básicos e as principais teorias para a compreensão plena deste estudo.

3.1 MEDICINA NUCLEAR

A tomografia por emissão de fóton único ou SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) e a tomografia por emissão de pósitrons ou PET (*Positron Emission Tomography*) fazem parte de uma modalidade de imagem não invasiva de processos bioquímicos *in vivo*, denominada Medicina Nuclear (MN). As técnicas de SPECT e PET geram imagens que descrevem a distribuição da radiação emitida por uma fonte que está distribuída no corpo do paciente.

Na aquisição de imagens em MN, é necessário que o radionuclídeo distribua-se na região a ser estudada ou acompanhe o processo fisiológico de interesse. Para isso, combina-se o radionuclídeo a uma molécula ou traçador que tenha afinidade com uma região ou processo fisiológico do corpo, resultando em um radiofármaco ou radiotraçador.

3.2 FÍSICA NUCLEAR BÁSICA

Radiação é um processo que envolve liberação de energia (CHERRY et al., 2012). Algumas formas de radiação eletromagnética são a visível, microondas, luz ultravioleta, raios X e raios gama. Estas radiações podem ser divididas em radiações não-ionizantes e radiações ionizantes. Fótons com pequenos comprimentos de onda (menores que 320 nm) possuem energia suficiente para retirar um elétron de um átomo ou molécula, ionizando-o (ATTIX, 1986). Por possuir energia suficiente para ionizar um meio, esta faixa de comprimentos de onda é chamada de radiação ionizante.

A radiação ionizante também pode ser dividida em radiação diretamente ionizante e indiretamente ionizante. As radiações diretamente ionizantes são partículas carregadas rápidas que depositam sua energia diretamente na matéria. A radiação indiretamente ionizantes, representadas pelos raios gama, X e nêutrons, primeiramente transferem sua energia para uma partícula carregada no meio na qual está se deslocando, acelerando esta partícula que então deposita a energia excedente no meio (ATTIX, 1986).

A radiação ionizante, normalmente, é definida pela sua origem que pode se dar na eletrosfera ou no núcleo atômico. Radiação ionizante gerada na eletrosfera, como os raios X

são fótons gerados quando um elétron muda de estado de energia na nuvem de elétrons que há ao redor do núcleo. Quando a mudança de estado de energia ocorre no núcleo, por exemplo, raios gama são gerados pelo decaimento radioativo do átomo.

O decaimento radioativo, dependendo da energia envolvida, pode ocorrer emitindo partículas ou fótons, neste caso, chamados de raios gama (γ). As partículas que podem ser geradas por decaimento radioativo são as partículas beta (β^+ e β^-), alfa (α) e nêutrons e são apresentadas a seguir (ATTIX, 1986; BUSHBERG et al., 2002; CHERRY et al., 2012).

- Raios γ : são gerados normalmente por um excesso de energia presente no núcleo do átomo que se encontra num estado metaestável, sendo gerado por uma conversão interna¹ ou uma transição isomérica².

- Partículas β^- : este tipo de emissão se dá devido à falta ou excesso de nêutrons no núcleo. Quando há excesso de nêutrons no núcleo, este converte-se em próton que, para liberar sua energia remanescente e conservar o balanço de cargas, emite um elétron em alta velocidade, chamado partícula β^- . Esse tipo de partícula interage rapidamente com o meio devido a sua carga. Pósitrons, ou partículas β^+ possuem as mesmas características de um elétron, no entanto, possuem carga oposta. Devido a isso, partículas β^+ interagem rapidamente com elétrons do meio, aniquilando-se. A aniquilação de um par elétron-pósitron gera dois fótons colineares com energia de 0,511 MeV, resultante da divisão do par que deve possuir energia mínima de 1,02 MeV.

- Partícula α : é encontrada em materiais de número atômico muito alto e é composta por 2 prótons e 2 nêutron, mesmos componentes do núcleo de um átomo de Hélio. Devido à alta carga elétrica, as partículas α são freadas pelo meio rapidamente, onde depositam sua energia.

- Nêutrons: são partículas com carga elétrica nula que compõe o núcleo atômico e que podem ser obtidas em reações nucleares.

3.2.1 DECAIMENTO RADIOATIVO

Equipamentos de diagnóstico por imagem que utilizam a radiação proveniente do decaimento radioativo são utilizados para estudar o órgão ou processo metabólico. Uma das

¹ Conversão interna é uma alternativa para emissão de raios γ . Neste processo, o núcleo decai transferindo energia para um elétron orbital que é ejetado ao invés do raio γ , ou seja, é como se o raio γ fosse internamente absorvido (CHERRY et al., 2012).

² Transição isomérica é quando há o decaimento de um estado isomérico ou metaestável pela emissão de um raio γ (CHERRY et al., 2012).

considerações a ser feita é a quantidade de material radioativo fornecida ao paciente, chamada de atividade administrada e as consequências desses níveis de radiação nos órgãos vitais.

A atividade de uma fonte radioativa varia ao longo do tempo t segundo a Equação 1 (CHERRY et al., 2012).

$$A(t) = A_0 e^{-(\lambda_e t)} \quad (1),$$

onde, A_0 é a atividade da fonte no instante inicial, $\lambda_e = \frac{\ln 2}{T_e} = \frac{0,693}{T_e}$ é a constante de decaimento efetiva, sendo $\frac{1}{T_e} = \frac{1}{T_p} + \frac{1}{T_b}$ a meia-vida efetiva do radionuclídeo e T_b e T_p , a meia-vida biológica e física, respectivamente, do radionuclídeo e t o tempo.

A meia-vida efetiva de um radiofármaco depende do decaimento físico do radionuclídeo e do tempo de excreção biológico. Mesmo com uma captação quase instantânea, a liberação da radiação pelo radiofármaco no corpo comporta-se de acordo com o decaimento físico do radionuclídeo e a excreção biológica, que usualmente possuem tempos de vida significativamente diferentes (CHERRY et al., 2012). No entanto, quando é utilizado um radiofármaco como a [^{18}F]FDG, de cinética irreversível, somente a meia-vida física do radionuclídeo é utilizada no cálculo de atividade. A cinética irreversível se deve ao fato da [^{18}F]FDG ser uma estrutura análoga à glicose, que não consegue ser metabolizada pelo tecido, devido à substituição de uma hidroxila da molécula pelo átomo de ^{18}F .

A Equação 1 descreve a curva de atividade no tempo ou TAC (do inglês, *Time-activity curve*) de um radiofármaco. Para determinar a atividade acumulada em uma região, soma-se a área abaixo da TAC de modo que:

$$\tilde{A}(r_s, T_D) = \int_0^{T_D} A(r_s, 0) e^{-(\lambda_p + \lambda_b)t} dt = \frac{A(r_s, 0)}{\lambda_e} \quad (2),$$

sendo T_D o período de integração de tempo no qual a atividade é integrada no tempo, λ_p e λ_b são as constantes de decaimento físico e biológico do radiofármaco e r_s é a região na qual o radiofármaco se acumula. Esta atividade normalmente é integrada do tempo de administração do radiofármaco ($t=0$) até o ponto de sua completa excreção do órgão ($t = \infty$). Todavia, o período de integração deve ser adaptado ao processo biológico estudado em combinação com o período de tempo em que a dose absorvida relevante é entregue (BAILEY; HUMM, 2014). Esse período pode ser calculado em até 7 meias-vidas do radionuclídeo, pois nesse ponto ele já está reduzido a menos de 1% da sua atividade inicial (BUREAU OF RADIOLOGICAL HEALTH; TRAINING INSTITUTE ENVIRONMENTAL CONTROL ADMINISTRATION, 1970).

O tempo médio em que uma certa quantidade de atividade permanece em uma região fonte é chamado de coeficiente de integração da atividade no tempo, também chamado de tempo de residência (BOLCH et al., 2009), dado pela Equação 3.

$$\tilde{a}(r_s, T_D) = \frac{\tilde{A}(r_s)}{A_0} \quad (3),$$

sendo $\tilde{A}(r_s)$ a atividade acumulada em uma região fonte e A_0 a atividade inicial injetada.

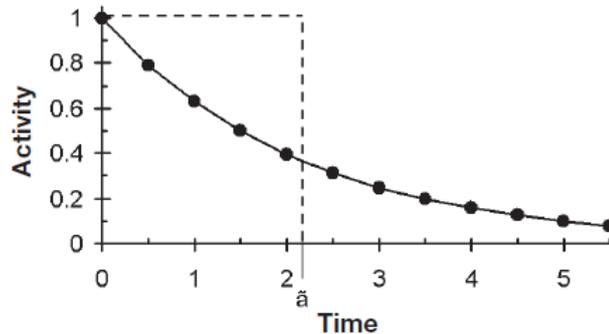
O tempo de residência ou coeficiente de integração da atividade também pode ser representado como (KAUL; HENRICH; ROEDLER, 1980):

$$\tilde{a}(r_s, T_D) = 1,44 \cdot T_e \cdot F_S \cdot A_0 \quad (4),$$

sendo T_e o tempo de meia-vida efetiva, F_S a fração da atividade inicial que é captada pelo o órgão S e A_0 a atividade inicial injetada.

O coeficiente de integração da atividade ou tempo de residência é dado em unidades de tempo, e pode ser representado como a área embaixo da curva de atividade em função do tempo que é igual à área de um retângulo, ou seja, quando $\int_0^{T_D} A(t) dt = \tilde{a} \cdot A_0$, conforme mostra a Figura 1 (BAILEY; HUMM, 2014).

Figura 1. O tempo de residência (\tilde{a}) é calculado como a atividade integrada no tempo normalizada pela atividade injetada.



Fonte: BAILEY; HUMM, (2014).

3.2.2 INTERAÇÃO DA RADIAÇÃO COM A MATÉRIA

A natureza estocástica da radiação faz com que as quantidades físicas relacionadas ao feixe de radiação dividam-se em quantidades estocásticas e não estocásticas. As quantidades estocásticas possuem como característica terem valores que ocorrem aleatoriamente. No entanto, essas quantidades devem possuir uma probabilidade de ocorrência, determinadas por uma distribuição de probabilidades. Seu valor esperado N_e , deve tender ao valor médio \bar{N} , se forem realizadas n observações tendendo a um valor infinito (

$\bar{N} \rightarrow N_e$ se $n \rightarrow \infty$). Para quantidades não-estocásticas, as características são valores que podem ser previstos por cálculos (ATTIX, 1986).

Processos de interação ocorrem entre a radiação e a matéria, absorvendo a energia e/ou alterando a direção da partícula incidente. Interações podem ser seguidas pela emissão de uma ou várias partículas secundárias, sendo a probabilidade de interação caracterizada por coeficientes de interação, que se referem a cada tipo específico de processo, tipo e energia da radiação, alvo ou material. O coeficiente de interação fundamental é a seção de choque, podendo outros coeficientes serem descritos a partir deste (SELTZER et al., 2011).

A seção de choque, σ , para um certo alvo, para uma interação em particular produzida por uma partícula incidente carregada ou não com uma dada energia, é dada por (SELTZER et al., 2011):

$$\sigma = \frac{\bar{N}}{\Phi} \quad (5),$$

sendo \bar{N} o valor médio de interações por alvo devido à fluência de partículas, Φ (dada como a razão entre o número de partículas incidentes, N , que passam por uma seção transversal de área da , $\Phi = dN/da$), em unidades de área. Assim, seção de choque é a probabilidade de ocorrência de um tipo de interação da radiação no meio, por unidade de partículas que passam por esse material (ZAIDI; SGOUROS, 2003). Uma descrição completa desse processo requer que sejam conhecidas as distribuições das seções de choque em relação à energia e direção de todas as partículas envolvidas na interação, necessitando-se de diferenciais do valor de σ em relação a energia e ângulos sólidos. Para tipos de interação diferentes e independentes que uma partícula incidente pode sofrer em um alvo, a seção de choque resultante é dada pela soma de todos as seções de choque (SELTZER et al., 2011):

$$\sigma = \sum_J \sigma_J = \frac{1}{\Phi} \sum_J N_J \quad (6),$$

onde N_J é o número médio de interações do tipo J para o alvo, sujeita à fluência de partículas Φ , e σ_J é a componente da seção de choque relacionada à interação do tipo J . A razão entre a seção de choque parcial e total gera a probabilidade de ocorrência da interação (ZAIDI; SGOUROS, 2003).

A radiação emitida por um núcleo atômico ao decair acaba por interagir com a matéria e ao ser atenuada, pode interagir por diversos processos, tais como: o efeito

fotoelétrico, efeito Compton, espalhamento Rayleigh e espalhamento Thomson, *Bremstrahlung*, entre outros. A interação da radiação com a matéria é diferente para partículas não carregadas (fótons) e carregadas (α , β^+ e β^-), como será descrito nas subseções a seguir.

3.2.2.1 Interação de partículas não carregadas com a matéria

Atenuação dos fótons na matéria: o coeficiente de atenuação mássico, μ/ρ , está relacionado à fração de partículas, dN/N , que sofrem interação ao atravessar uma distância dl em um material de densidade ρ (SELTZER et al., 2011):

$$\frac{\mu}{\rho} = \frac{1}{\rho dl} \frac{dN}{N} \quad (7),$$

onde μ é o coeficiente de atenuação linear e μdl representa a probabilidade de uma incidência normal de partículas não carregadas sofrer interação em uma camada de matéria de espessura dl . O recíproco de μ é chamado de livre caminho médio de uma partícula não carregada. μ/ρ pode ser representado em termos de seção de choque como (SELTZER et al., 2011):

$$\frac{\mu}{\rho} = \frac{N_A}{M} \sigma = \frac{N_A}{M} \sum_J \sigma_J \quad (8),$$

onde N_A é o número de Avogrado ($6,02214179 \times 10^{23}$ átomos mol^{-1}) e M a massa molar do material alvo.

Outro coeficiente de interação de partículas não carregadas é o de transferência de massa-energia, μ_{tr}/ρ , que ao invés de trabalhar com frações de partículas emitidas, dN/N , é dado pela fração de energia média transferida por energia cinética dR_{tr}/R para uma partícula carregada pela interação com outra partícula carregada de uma energia radiante R , que atravessa uma distância dl em um material de densidade ρ (SELTZER et al., 2011):

$$\frac{\mu_{tr}}{\rho} = \frac{1}{\rho dl} \frac{dR_{tr}}{R} \quad (9)$$

A unidade do coeficiente de transferência de massa é $\text{m}^2 \text{kg}^{-1}$. Assim como o coeficiente de atenuação mássico, ele pode ser apresentado em termos de seção de choque (SELTZER et al., 2011):

$$\frac{\mu_{tr}}{\rho} = \frac{N_A}{M} \sum_J f_J \sigma_J \quad (10),$$

onde N_A é o número de Avogrado, M a massa molar do material alvo e f_I é o quociente de transferência de energia média de energia cinética para partículas carregadas em uma interação J pela energia incidente da partícula não carregada. Uma fração g da energia cinética transferida para um partícula carregada é subsequentemente perdida no meio por processos radioativos (como *Bremmstrahlung*) até que a partícula pare no material, sendo essa fração g específica de cada material, sendo $(1-g)$ o coeficiente de absorção de massa-energia, μ_{en}/ρ , sendo dado por (SELTZER et al., 2011):

$$\frac{\mu_{en}}{\rho} = \frac{\mu_{tr}}{\rho}(1-g) \quad (11)$$

- Espalhamento Rayleigh: um fóton incidente interage e excita um átomo como um todo, ocorrendo em energias muito baixas (15 – 30 keV) e causando oscilação em fase dos elétrons que irradiam essa energia. Há a emissão de um fóton de mesma energia, mas em direção levemente diferente. Nesse espalhamento, não há emissão de elétrons, não havendo ionização do meio (BUSHBERG et al., 2002).

- Espalhamento Compton: interação que ocorre normalmente entre um fóton e um elétron de camadas de valência do átomo, predominante com raios X e gama em tecidos do corpo humano. O elétron é ejetado do átomo e o fóton é espalhado com redução de energia, com energia e momentum conservados. (BUSHBERG et al., 2002; POWSNER; POWSNER, 2006).

- Efeito fotoelétrico: toda a energia do fóton incidente é transferida para um elétron de um átomo do meio que é ejetado do átomo. Para o efeito fotoelétrico ocorrer, é necessário que a energia do fóton incidente seja igual ou maior a energia de ligação da camada eletrônica na qual o elétron se encontra. Após a interação, o átomo fica ionizado, com uma vacância que normalmente se dá em uma camada mais interna e que será preenchida por um elétron de uma camada mais externa e com menor energia de ligação, causando um efeito cascata. A diferença de energia de ligação é liberada como um fotoelétron (BUSHBERG et al., 2002; POWSNER; POWSNER, 2006).

3.2.2.2 Interação de partículas carregadas com a matéria

O coeficiente μ_{en}/ρ de um material composto depende do seu poder de freamento (do inglês, *Stopping power*). O valor esperado para a taxa de perda de energia por unidade de trajeto x , realizado por uma partícula carregada do tipo Y , em um meio com número atômico Z , é chamado de poder de freamento $S = (dT/dx)_{Y,Z,T}$, cuja unidade é MeV cm^{-1} (ATTIX,

1986). O poder de freamento mássico, S/ρ de um material é dado pela variação da energia perdida pela partícula carregada ao atravessar um material de espessura dl e densidade ρ , e pode ser dado em termos de seus componentes dependentes pela Equação 12 (SELTZER et al., 2011):

$$\frac{S}{\rho} = \frac{1}{\rho} \left(\frac{dE}{dl} \right)_{el} + \frac{1}{\rho} \left(\frac{dE}{dl} \right)_{rad} + \frac{1}{\rho} \left(\frac{dE}{dl} \right)_{nuc} \quad (12),$$

sendo o primeiro termo o poder de freamento de colisão devido à interação com elétrons dos átomos do meio que resultam em ionizações ou excitações; o segundo termo é o poder de freamento radioativo devido à emissão por *Bremmstrahlung* no campo elétrico do núcleo do átomo ou elétrons; e o terceiro termo refere-se ao poder de freamento nuclear mássico devido às interações coulombianas elásticas na qual energia cinética é transmitido aos átomos (SELTZER et al., 2011). O poder de freamento eletrônico estritamente linear ou transferência linear de energia de um material L_{Δ} , para partículas carregadas de uma dada energia e tipo, é expresso como a energia média perdida pela partícula carregada incidente devido às interações eletrônicas ao atravessar uma distância dl no material, sem levar em conta a soma das energias cinéticas em excesso, dada pela equação 13 (SELTZER et al., 2011):

$$L_{\Delta} = S_{el} - \frac{dE_{ke,\Delta}}{dl} \quad (13)$$

onde S_{el} é o poder de freamento eletrônico linear e $dE_{ke,\Delta}$ é a soma média das energias cinéticas maiores que Δ , para todos os elétrons liberados pela partícula carregada ao atravessar a distância dl . Em resumo, a transferência linear de energia é a quantidade de energia depositada por unidade de comprimento de percurso, sendo expressa em $eV\ cm^{-1}$. A L_{Δ} de um tipo de radiação descreve a densidade de deposição de energia, o que está relacionado com as consequências biológicas da exposição (BUSHBERG et al., 2002).

- *Bremmstrahlung*: ocorre quando um elétron interage com o campo elétrico do núcleo atômico, sendo freado e defletido. Essa perda de energia é convertida em raios X (BUSHBERG et al., 2002).

- Excitação, ionização e perdas radioativas: são relacionadas a perda de energia cinética das partículas ocorrendo interações coulombiana, sendo as duas primeiras diretamente na nuvem eletrônica e as perdas radioativas relacionadas à interação com o núcleo atômico (BUSHBERG et al., 2002).

3.3 MEDICINA NUCLEAR: DIAGNÓSTICO, TERAPIA E AVALIAÇÃO RISCO-BENEFÍCIO

Radioisótopos são utilizados em uma variedade de procedimentos diagnósticos e terapêuticos na MN. Para utilização em MN, traçadores, também conhecidos como fármacos, são marcados com material radioativo, formando um composto chamado radiofármaco. Este deve ser estéril, apirogênico, de alta seletividade e administrado em quantidades tão baixas que não afetem o metabolismo do paciente (BUSHBERG et al., 2002). Para procedimentos diagnósticos, os radioisótopos mais utilizados são o ^{99m}Tc e ^{18}F , enquanto que em procedimentos terapêuticos, o mais amplamente utilizado é o ^{131}I .

A MN vem desenvolvendo suas pesquisas em melhorias diagnósticas e terapêuticas. Esse tipo de pesquisa apresenta duas vertentes principais: a síntese de novos radiofármacos para diagnóstico e terapia e a avaliação de risco-benefício dos procedimentos.

A síntese de novos radiofármacos está diretamente relacionada ao desenvolvimento da biologia celular e molecular. Avanços nessa área refletem diretamente na MN, devido à afinidade dos novos radiofármacos com sítios específicos, melhorando a localização na imagem para receptores específicos, aperfeiçoando também a terapia com radiofármacos ou RPT (*RadioPharmaceutical Therapy*).

A avaliação risco-benefício de um procedimento de MN obedece aos princípios básicos de proteção radiológica: justificação, otimização e limitação de doses. O princípio de justificação refere-se ao fato de que uma exposição radiológica deve apresentar benefício real à saúde do indivíduo e para a sociedade em comparação com o prejuízo que ela possa causar. Todas as exposições individuais à radiação com fins médicos deveriam ser previamente justificadas, tendo em conta os objetivos de sua realização para diagnóstico (CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA, 1997).

Todas as doses devido às exposições para fins médicos, com exceção dos procedimentos terapêuticos, devem ser mantidas tão baixo quanto exequíveis, sem perda de informação diagnóstica, respeitando sempre limites de dose para cada tipo de procedimento. De acordo com a Euratom (CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA, 1997), as exposições de volumes-alvo com fins radioterapêuticos devem ser planejadas, tendo em conta as doses nos volumes adjacentes, de modo que essas sejam mínimas para a preservação do volume saudável.

A dosimetria individual, assim como na radioterapia, vem somando cada vez mais adeptos na RPT. A dosimetria individual torna possível o estabelecimento da dose absorvida

efetiva individual mínima, mantendo a dose absorvida máxima tolerada no tecido. Ela também prediz a resposta do tumor e a toxicidade, ponto no qual se torna danosa ao órgão, tendo como base a dosimetria pré-clínica. Pode ser utilizada para aumentar o conhecimento radiobiológico clínico do radiofármaco através de efeitos observados pós-terapia e ainda oportuniza a comparação e relação entre dosimetrias de feixe externo e feixe interno (FLUX et al., 2006).

A RPT baseia-se na capacidade de entregar uma dose de radiação citotóxica às células do tumor, sem causar toxicidade aos tecidos normais (SGOUROS; HOBBS, 2014). A capacidade de coletar dados de farmacocinética por meio de imagens, e usá-la para cálculos de dosimetria e planejamento, distingue a RPT de outras modalidades de tratamento, como a quimioterapia.

A partir de uma revisão de dados biológicos e epidemiológicos, o *Committee on Medical International Radiation Dose* (MIRD), comitê da Sociedade Norte-Americana de Medicina Nuclear, apresenta os fatores consensuais relacionados aos efeitos relacionados ao tipo de radiação e à tolerância do tecido ao risco de câncer. Na terapia, embora exista um consenso de valores apropriados para os diferentes órgãos e tipos de tumor, não há uma padronização dos valores de maneira análoga ao domínio da proteção radiológica (SGOUROS; HOBBS, 2014). A maioria dos cálculos de dose são baseados em indivíduos padrões, modelos matemáticos antropomórficos, também chamados de simuladores antropomórficos, que apresentam as massas dos órgãos alvo e as frações de energia absorvidas nos tecidos (STABIN, 2008b).

A dosimetria interna também é de suma importância para avaliação dos efeitos biológicos da radiação. Para avaliação desses efeitos em um paciente ou região de interesse é necessário que se saiba a quantidade de energia depositada. Assim, dosimetria interna tem como objetivo avaliar a quantidade de energia depositada no órgão de interesse (CHERRY et al., 2012).

A dosimetria interna na MN vale-se de três passos principais que permitem a determinação da energia depositada:

- (i) Conhecer a distribuição biológica do radiofármaco;
- (ii) Conhecer as características físicas do radionuclídeo (tipos de emissão e suas probabilidades); e
- (iii) Conhecer a anatomia do paciente (massa e densidade dos órgãos e probabilidades de interação com a radiação).

De acordo com Cherry, Sorenson e Phelps (2012), a dose de radiação é a quantidade de energia depositada por grama de material absorvedor, sendo essa quantidade aplicada a qualquer tipo de material absorvedor. A dose de radiação absorvida tem como unidade de medida o *gray* (Gy), que equivale a 1 joule de energia depositada por quilograma de material absorvedor (J/kg) (CHERRY et al., 2012).

Estima-se que os erros nos cálculos de dosimetria interna em MN são na ordem de 30 – 100%, podendo ser comparados com o status deste cálculo para feixes externos há cerca de 30 anos. Isso se deve ao fato da sensibilidade à radiação do paciente e a indução de efeitos biológicos deletérios não serem levados em conta quando as doses absorvidas são calculadas (FLUX et al., 2006). Quando um novo radiofármaco é considerado para uso clínico, parte da autorização para uso envolve um estudo sobre os processos de caráter dosimétrico do agente (STABIN, 2013). Na bula do radiofármaco é possível encontrar a atividade a ser administrada para um paciente padrão (1,70m de altura e 70 kg), com o cálculo de dose apresentado. Essa dose é calculada para um paciente padrão, mas é administrado em pacientes com distintas características e pesos corporais (STABIN, 2013), incluindo crianças e mulheres grávidas, que necessitam de maior atenção na administração de radiofármacos.

3.4 DOSIMETRIA INTERNA

Dosimetria da radiação trabalha com medidas da dose absorvida ou taxa de dose resultante da interação da radiação com a matéria (ATTIX, 1986). A dose absorvida pode ser definida em termos da quantidade estocástica relacionada com a energia depositada pela radiação ionizante ε (ATTIX, 1986), em uma massa m de volume finito V , definida pela Equação 14 (ATTIX, 1986):

$$\varepsilon = (R_{in})_u - (R_{out})_u + (R_{in})_c - (R_{out})_c + \sum Q \quad (14),$$

onde $(R_{in})_u$ é a energia radiante não carregada que entra no volume V ; $(R_{out})_u$ é a energia radiante não carregada que sai do volume V ; $(R_{in})_c$ é a energia radiante carregada que entra no volume V ; $(R_{out})_c$ é a energia radiante carregada que sai do volume V ; e $\sum Q$ é a energia líquida derivada da massa de repouso do volume V , podendo ser positiva, quando a energia de repouso decresce e negativo, caso a energia de repouso aumente.

A dose absorvida em um ponto P do volume V , é dada pela Equação 15 (ATTIX, 1986):

$$D = \frac{d\varepsilon}{dm} \quad (15),$$

onde ε é o valor de energia depositada esperado em um volume finito V , durante um intervalo de tempo, para um volume infinitesimal dv em um ponto P ; dm é a massa contida em dv . Com isso, o valor de dose absorvida D é o valor de energia depositada na matéria por unidade de massa em um ponto (ATTIX, 1986).

Deve-se ter em conta que D representa a energia por unidade de massa que permanece na matéria em P , para produzir algum efeito atribuído à radiação (ATTIX, 1986). Alguns efeitos podem ser proporcionais a D (efeitos determinísticos) e outros, de um modo mais complexo, são dependentes de D (efeitos estocásticos) (ATTIX, 1986).

A taxa de dose absorvida em um ponto P em um tempo t é dado pela Equação 16 (ATTIX, 1986):

$$\dot{D} = \frac{dD}{dt} = \frac{d}{dt} \left(\frac{d\varepsilon}{dm} \right) \quad (16)$$

A taxa de dose de radiação é a quantidade de energia absorvida por unidade de tempo e por unidade de massa do material, variando diretamente com a concentração de atividade e a quantidade de energia emitida por transição nuclear (TOOHEY; STABIN; WATSON, 2000).

O MIRD padroniza os cálculos de dosimetria interna, aprimorando os dados publicados sobre emissão de radionuclídeos e aumentando os dados de farmacocinética de radiofármacos (BAILEY; HUMM, 2014). Segundo publicações do MIRD, a dose absorvida é dada pela equação 17:

$$D(r_t, T_D) = \sum_{r_s} \tilde{A}(r_s, T_D) S(r_t \leftarrow r_s) \quad (17),$$

onde $\tilde{A}(r_s, T_D)$ é a atividade acumulada no órgão fonte no tecido fonte r_s em um período T_D . O Fator S representa a dose média por unidade de atividade acumulada e está relacionado com o teorema da reciprocidade. O teorema da reciprocidade de dose refere-se ao par de órgãos fonte-alvo, que possuem a mesma fração absorvida específica, independentemente de qual órgão é alvo e qual é fonte. Com isso, para um dado radionuclídeo e um conjunto específico de par órgãos fonte-alvo, o Fator S , é dado pela equação 18 (TOOHEY; STABIN; WATSON, 2000):

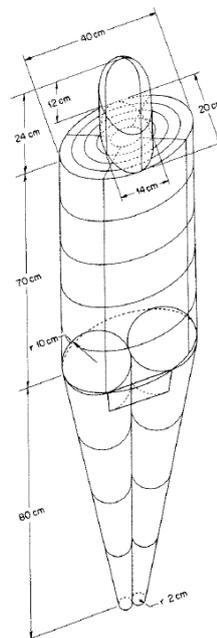
$$S(r_t \leftarrow r_s) = \sum_i \Phi_i(r_t \leftarrow r_s) \Delta_i \quad (18),$$

onde $\phi(r_i \leftarrow r_s)$ é a fração de energia emitida de um órgão fonte que é absorvida em um tecido alvo, também chamado de fração absorvida (TOOHEY; STABIN; WATSON, 2000) e Δ_i é a constante de dose absorvida em equilíbrio, dada por $\Delta \left(\frac{\text{rad g}}{\mu\text{Ci h}} \right) = 2,13 E = kE$ (Apêndice A), sendo E a energia depositada e k é uma constante de proporcionalidade, em $\left(\frac{\text{Gy.kg}}{\text{Bq.seg}} \right)$ (CHERRY et al., 2012; TOOHEY; STABIN; WATSON, 2000).

3.4.1 SIMULADORES ANTROPOMÓRFICOS

A estimativa de dose interna é realizada por meio de cálculos e não através de medidas experimentais, sendo normalmente utilizados modelos virtuais padrões de corpo humano (simuladores antropomórficos). A criação de simuladores antropomórficos virtuais iniciou-se com o desenvolvimento do simulador Fisher-Snyder, que foi criado pela combinação de formas geométricas – esferas, cilindros, cones, entre outros – para criar uma representação mais realística do corpo humano (STABIN, 2008a). Esses simuladores se utilizam de dados fornecidos pela Comissão Internacional de Proteção Radiológica ou ICRP (do inglês, *International Commission on Radiological Protection*) para a massa e composição química dos órgãos na sua definição de “homem de referência”. A Figura 2 mostra a representação da superfície externa do simulador virtual Fisher-Snyder de homem adulto (SNYDER, W.; FORD, M.; WARNER, 1978).

Figura 2. Simulador antropomórfico geométrico Fisher-Snyder.



Fonte: Snyder, W.; Ford, M.; Warner, (1978)

Os simuladores Fischer-Snyder foram sendo modificados ao longo dos anos, e famílias de simuladores começaram a surgir. Simuladores antropomórficos com diferentes representações de tamanho e idade surgiram, assim como as frações absorvidas de fótons para energias discretas, com diversas combinações fonte e alvo (CRISTY; ECKERMAN, 1987). Os modelos mais atuais são construídos a partir da segmentação de imagens digitais anatômicas, como imagens de tomografia computadorizada (TC) ou por ressonância magnética (RM), sendo chamados modelos baseados em volumes de interesse ou baseados em *voxel*. As imagens são segmentadas e a superfície das suas estruturas são trabalhadas para que o volume interno dos órgãos seja bem delimitado. Com os volumes delimitados, pode-se atribuir a esses volumes distribuições de atividade ou características físicas determinadas pelo usuário (ZUBAL et al., 1994).

Vários modelos de famílias de simuladores vêm sendo criados e implementados, como famílias baseadas em padrões norte-americanos, japoneses, alemães, entre outros. Esses modelos são utilizados para calcular a fração absorvida específica de energia da fonte no alvo, como nos estudos de Jones (1998), Zankl et al. (2003) e Yoriyaz; Stabin e Santos (2001). Uma família de simuladores antropomórficos completa, com diferentes idades e sexos é a família GSF (<https://www.helmholtz-muenchen.de/amsd/service/scientific-services/virtual-human-database/index.html>).

Os simuladores da GSF foram introduzidos por Williams *et al.* (1986) e desde então vem sendo desenvolvidos modelos que abrangem diversas idades (PETOUSSI-HENSS et al., 2002). A Tabela 1 apresenta os simuladores disponíveis na família GSF, com os dados de sexo, número de estruturas, formato e tipo.

Tabela 1. Característica dos simuladores da família GSF.

Simulador	Sexo	Formato	Nº de estruturas	Tipo
Adam	Masculino	Geométrico	108	Corpo inteiro
Baby new	NE	Voxel-based	116	Corpo inteiro
Child	NE	Voxel-based	114	Corpo inteiro
Donna	Feminino	Voxel-based	64	Corpo inteiro
Eva	Feminino	Geométrico	113	Corpo inteiro
Frank	Masculino	Voxel-based	64	Cabeça e torso
Golem	Masculino	Voxel-based	253	Corpo inteiro
Helga	Feminino	Voxel-based	64	Cabeça e torso
Irene	Feminino	Voxel-based	64	Corpo inteiro

Jo	Feminino	Voxel-based	240	Corpo inteiro
Katja (grávida)	Feminino	Voxel-based	240	Corpo inteiro + útero grávido
VisHum	Masculino	Voxel-based	137	Corpo inteiro

NE = não especificado.

Fonte: o autor (2016).

Um dos simuladores mais interessantes da família GSF é a mulher virtual Katja, que representa um paciente do sexo feminino com 24 semanas de gestação. Sua estrutura foi obtida pela segmentação de uma imagem por ressonância magnética de abdômen de uma mulher grávida combinado a um modelo anteriormente segmentado de uma mulher não-grávida da ICRP-AF, um modelo de referência feminino de 1,63m e 60kg (BECKER et al., 2008).

3.5 MÉTODO ESTATÍSTICO DE MONTE CARLO

O método de simulação de Monte Carlo (MC) pode ser descrito como um método estatístico que fornece soluções aproximadas de uma variedade de problemas matemáticos utilizando-se de variáveis aleatórias e realizando experimentos de amostragem estatística. Esse método tem sido amplamente utilizado em diversas áreas, sendo reconhecido como método essencial no estudo de fenômenos físicos. Na área da medicina, é utilizado para o estudo da interação da radiação com a matéria e para estudar a física da MN, da radiologia e da radioterapia. Os conceitos de energia depositada e dose absorvida se mostram de particular interesse para aplicações em radioterapia e imagens envolvendo radiações ionizantes (SARRUT et al., 2014).

Solucionar problemas com o método de MC consiste em realizar uma simulação matemática do fenômeno físico de interesse ao invés de solucionar a equação ou o conjunto de equações que regem o fenômeno (YORIYAZ, 2009). O método de MC consiste em estimar determinadas quantidades observando um grande número de eventos individuais. Assim, em termos de transporte de radiação, o processo estocástico pode ser visto como uma série de partículas cujas coordenadas individuais mudam aleatoriamente a cada colisão no tempo (YORIYAZ, 2009). O principal objetivo é criar um modelo que seja o mais similar possível de um sistema real, criando interações com o sistema, baseado em probabilidades de ocorrência, com amostragens aleatórias de funções de densidade de probabilidade (PDFs) (ZAIDI; SGOUROS, 2003).

Para gerar um evento aleatório, o método de MC utiliza um gerador de números aleatórios. Um gerador de números aleatórios é um procedimento computacional que embaralha os bits de um número ou grupo de números, fazendo com que os resultados gerados apareçam de forma aleatória e independente entre elas (MARSAGLIA, 2003). Para isso é necessário um valor inicial, chamado de *seed*, que são valores de estados possíveis em um período. Valores de *seed* inicial iguais geram os mesmos resultados de uma simulação e para que isso não aconteça, é necessário que esse valor seja escolhido aleatoriamente (JAMES et al., 1980). Alguns geradores de números aleatórios são Mersenne Twister, com período de repetição de $(2^{19937}-1)$ (MATSUMOTO, 1998), James Random com período 2^{144} e Ranlux64 com período de 2×10^{18} (JAMES, 1990). O período de repetição refere-se ao tempo para o valor do *seed* inicial se repetir.

O método de MC aplicado ao diagnóstico por imagem envolvendo radiações ionizantes, como a TC, PET e SPECT, permite a avaliação da dose absorvida para uma melhor análise do risco-benefício do procedimento. No entanto, são necessárias plataformas que suportem a modelagem do transporte de radiação, combinado às aplicações em imagem e dosimetria (SARRUT et al., 2014). Por exemplo, quando da simulação de um decaimento radioativo em um meio, alguns *seeds* são gerados, um para decidir qual átomo decairá, outro para escolher a direção do fóton ou partícula, outro para a sua energia e outros possíveis para que seja escolhido o tipo de interação. Simulações em MC combinadas com recursos computacionais fornecem uma ferramenta para a otimização de modelos de novos equipamentos, avaliação de técnicas de reconstrução e correção de imagens e o desenvolvimento de novos métodos para o aprimoramento da qualidade da imagem e de quantificação (LOUDOS et al., 2007).

Com o aumento da utilização do método de MC surgiram vários códigos computacionais, alguns para aplicações gerais e outros específicos para algumas áreas de pesquisa, como o EGS4, MCNP e Geant4, entre outros (YORIYAZ, 2009). Códigos para propósito geral, como o EGS4 e o MCNP, podem ser utilizados em diversas aplicações na física. No entanto, apresentam algumas limitações para aplicações específicas, como a falta de controle do tempo, simulação de fótons de baixa energia, entre outros (LOUDOS et al., 2007). Geant4 é um conjunto de ferramentas para simulação de partículas na matéria utilizado em diversos projetos e experimentos devido a seu vasto domínio de aplicação, como, por exemplo, na astrofísica e ciências espaciais, física médica e proteção radiológica (ALLISON et al., 2006). Geant4 inclui uma série de funcionalidades, como geometrias, modelos físicos –

incluindo processos eletromagnéticos, hadrônicos e ópticos -, acompanhamento de partículas e impactos, um grande conjunto de partículas de vida longa, materiais e elementos. Além disso abrange uma grande faixa de energias – de alguns eV a alguns TeV (AGOSTINELLI et al., 2003). Foi criado explorando a engenharia de software e a tecnologia de orientação a objeto e implementado na linguagem de programação C++ (AGOSTINELLI et al., 2003). No entanto, o seu uso se mostra complexo e necessita de uma acentuada curva de aprendizado (ASSIÉ et al., 2004). Para maiores informações sobre o funcionamento do Geant4 acessar <http://geant4.cern.ch/>.

3.6 GATE

GATE é um pacote de ferramentas modular, versátil e baseado em um *script* de uso fácil para a aplicação do Geant4 para simulação de MC para tomografia por emissão (ASSIÉ et al., 2004; LOUDOS et al., 2007). De acordo com Sarrut (SARRUT et al., 2014), até 2014, GATE era a única plataforma de código aberto de simulação por MC de uso amigável, programado através de *scripts*, para simulação de imagens, radioterapia e dosimetria em um mesmo ambiente. GATE permite uma acurada descrição de fenômenos dependentes do tempo como o movimento de detectores, respiração do paciente e movimentos cardíacos, assim como a cinética de radiotraçadores, o que permite uma modelagem mais realística. Isso permite o cálculo da matriz do sistema, permitindo a reconstrução e produção de dados, de modo em que seja possível avaliar algoritmos de reconstrução tomográfica e correção (LOUDOS et al., 2007).

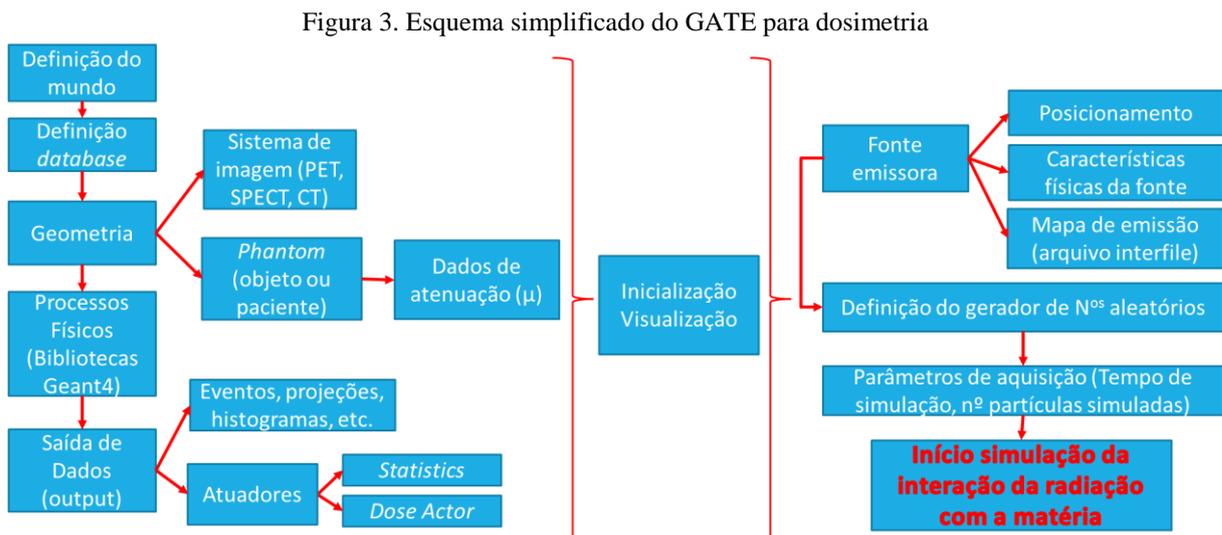
Para realizar simulações no GATE, o usuário necessita de um terminal Linux, inicializar as bibliotecas e digitar linha a linha os comandos ou criar um arquivo de texto macro (extensão *.mac*) com os comandos a serem executados. No entanto, esses comandos precisam seguir uma certa ordem para que possam ser executados corretamente. O manual do usuário indica que sejam utilizadas duas sequências de comandos diferentes, dependendo do tipo de simulação: uma para gerar imagem ou outra para fins radioterapêuticos. A Tabela 2 apresenta resumidamente a arquitetura do modelo para simulação para fins de geração de imagem de tomografia por emissão e para fins radioterapêuticos.

A Figura 3 apresenta um esquema simplificado da construção do *script* do GATE para estudos em dosimetria.

Tabela 2. Arquitetura do modelo de simulação para fins de geração de imagem e radioterapêuticos.

Imagem	Radioterapia
Parâmetros de visualização	Parâmetros de visualização
Definição do ambiente de simulação	Definição do ambiente de simulação
Geometria do sistema	Geometria do feixe
Geometria do objeto simulador	Geometria do objeto simulador
Configuração dos processos físicos envolvidos	Especificação dos dados de saída
Inicialização da simulação	Configuração dos processos físicos envolvidos
Configuração do modelo do detector	Inicialização da simulação
Definição das fontes	Definição das fontes
Especificação dos dados de saída	Início da simulação
Início da simulação	

Fonte: o autor (2016), adaptado de informações de “GATE Users Guide V7.1” (2015).



Fonte: o autor (2017).

Antes de iniciar a simulação, é necessário que se defina o gerador de números aleatórios e suas características. Os geradores de números aleatórios disponíveis no GATE são o Mersenne Twister (MATSUMOTO, 1998), James Random e Ranlux64 (JAMES, 1990). O Apêndice B apresenta maiores informações sobre o funcionamento do GATE.

3.7 EFEITOS BIOLÓGICOS DA RADIAÇÃO

Ao utilizar radiações ionizantes é necessário considerar dois tipos de efeitos biológicos: determinísticos e estocásticos. Efeitos determinísticos são aqueles na qual a

severidade do caso aumenta com a dose de radiação a qual o paciente é exposto, possuindo um limite de dose mínimo para que o efeito não ocorra ou seja clinicamente irrelevante. Nos efeitos estocásticos, a probabilidade de que o efeito ocorra aumenta com a dose que o paciente é submetido, não possuindo um limite inferior ou superior para cada tipo de reação, pois independentemente da radiação ter ocorrido em uma célula ou em um grupo de células, o efeito será o mesmo. Nesse caso, a severidade do efeito é dependente da dose (GOMES; MATIAS; MACEDO, 2015).

3.8 GRAVIDEZ E RADIAÇÃO

Todos os dias, equipes médicas encontram-se com o dilema de expor mulheres grávidas ou possivelmente grávidas a exames diagnóstico que envolvam o uso de radiações ionizantes. O diagnóstico de câncer, por exemplo, é dado por um teste triplo que consiste em exame clínico, exame de imagem e biópsia (MONTEIRO et al., 2014). De acordo com o INCA (2016), em 2016 foram registrados mais de seis mil casos, a cada 100 mil habitantes (cerca de 300 mil casos/ano), de neoplasias malignas em mulheres no Brasil, sendo que estima-se que a ocorrência de câncer na gravidez seja em torno de 1 caso a cada 1000 gestações, podendo variar de acordo com a região geográfica, faixa etária, entre outros fatores (SCHÜNEMANN JR et al., 2007).

Se uma mulher grávida necessita de cuidados médicos que envolvam procedimentos diagnósticos que resultem na exposição de fetos a radiação, é necessário tomar cuidado. Não se deve ter preocupação só com a energia da radiação, mas com a quantidade de fótons, tamanho do paciente, assim como a vulnerabilidade dos tecidos irradiados. No entanto, quantificar esses valores, principalmente no bebê, não é uma tarefa simples (GOMES; MATIAS; MACEDO, 2015).

Quando a gravidez é conhecida, mas o risco de exposição do feto à radiação é subserviente à saúde da mãe, a atividade do radionuclídeo a ser empregada deve ser tão baixa quanto exequível, sem sacrificar a informação radiográfica para o diagnóstico (ADELSTEIN, 1999). De acordo com a ICRP 84 (2000), existem riscos devidos à irradiação durante a gravidez, mas os mais significativos ocorrem durante a fase da organogênese e o desenvolvimento fetal inicial, normalmente até o terceiro mês, sendo esses riscos menores no segundo trimestre e ainda menores no terceiro trimestre de gravidez.

No primeiro trimestre de gestação, a reprodução celular é acelerada e o crescimento do feto é rápido, assim, esse estágio é o mais radiosensível do feto (BURAL; LAYMON; MOUNTZ, 2012; “ICRP: ICRP Publication 84”, 1999). No segundo trimestre de gravidez, o crescimento fetal é desacelerado, mas é iniciada a diferenciação de sistemas e órgãos do feto, tornando esse período sensível à radiação. No feto os efeitos estão relacionados a incidências de má formações congênitas e retardos mentais (BURAL; LAYMON; MOUNTZ, 2012; “ICRP: ICRP Publication 84”, 1999). O terceiro trimestre de gravidez é o que apresenta menores riscos quando da exposição do feto à radiação. Nesse período, os órgãos do feto já estão formados e parcialmente desenvolvidos. No entanto, deve-se ser atento a doses relacionadas ao iodo radioativo, pois esse atravessa facilmente a placenta. Entre a 8ª e a 10ª semana gestacional a tireoide do feto já é capaz de absorver iodo, podendo causar um hipertireoidismo permanente no feto (BURAL; LAYMON; MOUNTZ, 2012; “ICRP: ICRP Publication 84”, 1999).

A ocorrência de efeitos biológicos em fetos depende além da dose a qual o feto é submetido. Tais efeitos também dependem da capacidade de reparação celular do feto, fatores demográficos do paciente, como idade e peso e histórico médico (fatores familiares, como coexistência de doenças, e fatores genéticos).

Os efeitos biológicos no feto resultantes da exposição à radiação podem ser divididos em (GOMES; MATIAS; MACEDO, 2015):

(a) Aborto espontâneo: costuma ocorrer durante as primeiras duas semanas de gravidez, se a exposição à radiação do feto exceder 100 mGy, de quatro a oito semanas de gestação, se estiver entre 150 mGy e 500 mGy, e a partir da 26ª semana, o risco de morte fetal e neonatal sobe para valores de dose de 1 Gy;

(b) Má formação congênita (teratogênese): em toda gravidez, o risco de má formação é de cerca de 3%. No período de organogênese (2ª a 8ª semana) e no primeiro período fetal (a partir da 15ª semana) há valores limítrofes de cerca de 100 mGy. Após a 16ª semana de gestação, este limite vai para cerca de 500 a 700 mGy;

(c) Anormalidades neurocomportamentais: o período mais sensível ao feto para o desenvolvimento de doenças neurocomportamentais, como dificuldades de aprendizado e microcefalia é entre a 8ª e a 15ª semana de gestação. Entre a 16ª e a 20ª semana de gestação, o sistema nervoso central é menos radiosensível, sendo que a partir da 25ª semana, esse torna-se radiorresistente.

(d) Retardo do crescimento fetal: existe um risco de cerca de 4% de retardo do crescimento do feto devido à exposição à radiação ao longo do período de gravidez. Exposições durante as primeiras 20 semanas de gestação aumentam o risco de retardo do crescimento, tendo um limite de cerca de 100-250 mGy; normalmente o retardo de crescimento não é permanente, e o feto se recupera.

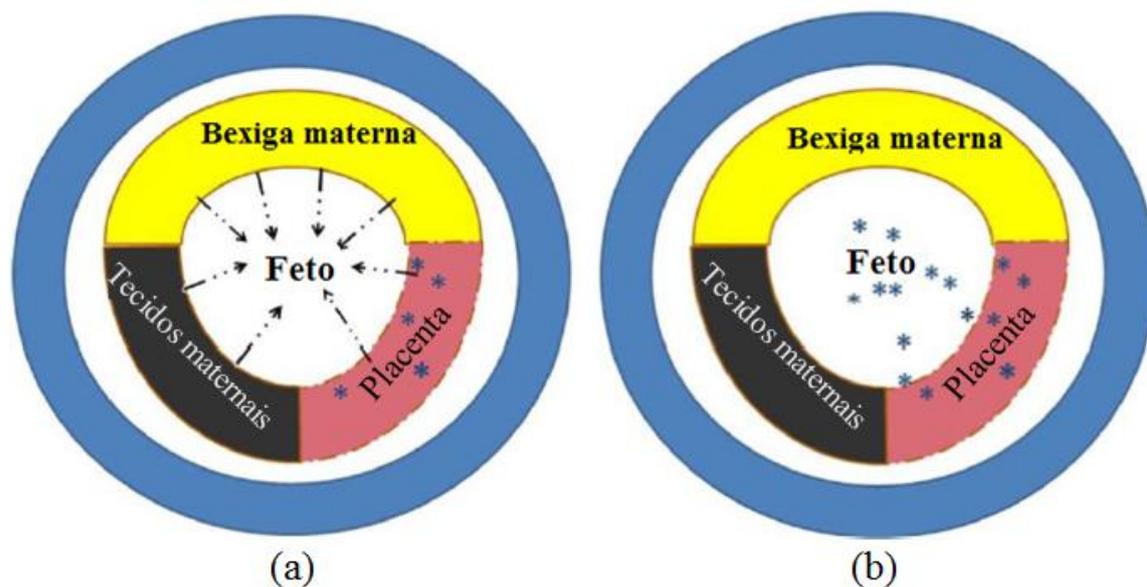
(e) Carcinogênese: efeitos hereditários e câncer não possuem um limite de dose e surgem em mesmo número e nas mesmas idades para fetos que não foram irradiados no útero, de modo que é difícil definir sua relação com a exposição à radiação. Após exposição à radiação, o risco de carcinogênese aumenta. No entanto, não há consenso quanto ao limite de dose para causar câncer, sendo o risco relativamente baixo para doses menores que 10 mGy (GOMES; MATIAS; MACEDO, 2015).

A exposição do feto à radiação na rotina clínica da MN pode ocorrer em duas circunstâncias: primeiramente devido ao teste diagnóstico ou tratamento da mãe ser de suma importância para manter a saúde da mãe e, direta e indiretamente, a do bebê, de modo que qualquer risco devido à radiação seja menor que o benefício dado pelo rápido diagnóstico e estabelecimento de um tratamento. Em segundo lugar, o feto pode ser irradiado não intencionalmente, devido ao desconhecimento da mãe sobre a gravidez (início da gravidez), por não admissão ou violação das normas de higiene radiológica, ao não informar a gravidez, ou por falta de questionamento (ADELSTEIN, 1999).

Para alguns estudos de imagem diagnóstica, a dose no feto pode ser reduzida através de uma simples redução de atividade administrada e aumentando-se o tempo de aquisição para manter a qualidade da imagem. No entanto, essa abordagem pode aumentar o desconforto da paciente. Uma outra abordagem é permitir à paciente a hidratação intravenosa, para que haja excreção rápida do radiofármaco pelos rins e bexiga (BURAL; LAYMON; MOUNTZ, 2012).

Os radiofármacos podem gerar dose no feto por dois mecanismos: irradiação do feto devido à atividade nos órgãos maternos próximos ao feto, como a bexiga e o intestino, e a dose devido ao radiofármaco que ultrapassa a placenta e se acumula nos órgãos do próprio feto (COLLETTI, 2012). A Figura 4 apresenta uma representação das fontes de dose no feto em exames de PET.

Figura 4. Representação das principais fontes de dose no feto em exames de PET.



Representação das fontes de dose principais no feto. Em (a) há a representação da dose no feto devido aos órgãos maternos mais próximos e em (b) a dose no feto devido à atividade que ultrapassa a placenta e se acumula nos órgãos do próprio feto.

Fonte: adaptado de Colletti (2012).

Alguns trabalhos já foram publicados estimando a dose no feto nos procedimentos de MN. Russell, Stabin e Sparks (1997) trazem uma revisão de dados publicados de transferência placentar de alguns radiofármacos. Os dados foram estimados a partir de experimentos em animais e estendidos para humanos. Russell *et al.* (1997) publicaram um trabalho com as doses absorvidas em fetos devido a diversos radiofármacos e o tempo de residência de alguns radiofármacos. No caso de pacientes grávidas, a dose no feto utilizou os dados de revisão de seu artigo anterior. O *software* utilizado por Russel *et al.* (1997) para a estimativa da dose foi o MIRDOSE, uma versão anterior do programa proprietário hoje conhecido como OLINDA/EXM (Organ Level Internal Dose Assessment/EXponential Modeling)³. Millard *et al.* (2001) também utilizou o MIRDOSE para simulação de dose no feto, utilizando a captação de ¹³¹I com iodeto de sódio de porcos *guinea* fêmeas grávidas em simuladores antropomórficos geométricos.

Em 2008, Zanotti-Fregonara *et al.* (2008) obtiveram dados de uma paciente grávida de aproximadamente 8 semanas que realizou imagem de rastreamento PET/CT com [¹⁸F]FDG para confirmar remissão de um linfoma de Hodking. Foi utilizado o *software* CELLDOSE para calcular a dose devido aos pósitrons, com a distribuição dada em valores de captação padronizada ou SUV (do inglês, *Standardized uptake value*). A dose gerada pelos fótons foi

³ Disponível em: <https://olinda.hermesmedical.com>

calculada pelo método MIRD e o feto foi modelado como um cilindro com volume de $4,84 \text{ cm}^3$, com a placenta como uma esfera a sua volta (3,8 cm de diâmetro). Zanotti-Fregonara *et al.* (2010) publicou outro caso de paciente no início da gravidez (10 semanas), que realizou exame de PET/CT com ^{18}F FDG. A dose total no feto obtida foi de 0,0033 mGy/MBq.

Com o uso do GATE, Zanotti-Fregonara *et al.* (2010) utilizaram um simulador antropomórfico de mulher grávida de 3 meses de gestação existente no *software* pago OLINDA/EXM, representado o feto como um cilindro com volume de cerca de 21 cm^3 . Para a biodistribuição do ^{18}F FDG na mãe, foram utilizados dados já publicados (HAYS *et al.*, 2002) e a distribuição no feto foi feita através da análise do SUV das imagens de PET/CT. A placenta não foi modelada, pois não observou-se captação nas imagens de PET/CT da paciente. A dose total no feto obtida foi de 0,004 mGy/MBq.

Em 2011, Takalkar *et al.* (2011) publicaram um trabalho sobre dose em fetos cujas mães foram submetidas a exames de PET com ^{18}F FDG. Nesse trabalho, as imagens de 6 mulheres grávidas em diversos estágios de gravidez foram analisadas para que o volume e captação fetal fossem medidos. Os tempos de residência do ^{18}F FDG para os órgãos da mãe utilizados para essa análise - o cérebro, miocárdio, pulmões, fígados e outros tecidos - foram obtidos na publicação da ICRP 106 (INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION, 2007). A dose no feto, variou de 0,00579 a 0,0195 mGy/MBq, foi calculada utilizando o *software* OLINDA/EXM.

Outra publicação utilizando o *software* OLINDA/EXM foi o de Zanotti-Fregonara *et al.* (2012). O trabalho trata de um estudo de caso de mulher grávida com 21 semanas de gestação que realizou imagem de PET/CT com ^{18}F FDG. Do mesmo modo que Takalkar *et al.* (2011), Zanotti-Fregonara *et al.* (2012) utilizou os tempos de residência publicados na ICRP 106 (INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION, 2007) para os órgãos maternos e utilizou as frações de atividade no feto para o cálculo. Foi utilizado um simulador antropomórfico de mulher grávida de 24 semanas de gestação disponível no OLINDA/EXM. A dose total no feto obtida foi de 0,0197 mGy/MBq.

Em 2015, Zanotti-Fregonara, Laforest e Wallis (2015) publicaram um estudo com 6 pacientes grávidas entre 5 semanas e 7 meses de gestação que foram imageadas pelas técnicas de PET, PET/CT ou PET/RM para rastreamento de câncer com ^{18}F FDG. Os simuladores antropomórficos utilizados foram aqueles disponíveis no OLINDA/EXM para mulheres grávidas no primeiro, segundo e terceiro trimestre de gestação, sendo os tempos de residência do feto combinados com aqueles dados pela ICRP 106 (INTERNATIONAL COMMISSION

ON RADIOLOGICAL PROTECTION, 2007) para os órgãos da mãe. A dose total no feto obtida variou de 0,00629 a 0,0246 mGy/MBq.

Motavalli, Hakimabad e Azghadi (2016) publicaram um estudo com três simuladores que eles produziram de mulheres grávidas nos três trimestres de gravidez. Os testes dos simuladores foram realizados através de simulações de MC com o *software* em FORTRAN, MCNP (<https://mcnp.lanl.gov/>), com biodistribuições de ^{131}I estimada através do modelo compartimental biocinético para mulheres grávidas, pelo método apresentado no MIRD Pamphlet 12 (BERNAM, 1977). A dose total no feto obtida foi de 0,351 mGy/MBq.

O trabalho mais recente publicado encontrado foi o de Zanotti-Fregonara *et al.* (2016), que utiliza dados de várias pacientes, a maioria (17 de 19) já publicado, onde foi feita uma revisão dos valores de dose apresentados e comparação entre os resultados das duas versões do *software* OLINDA/EXM (versões 1.1 e 2.0), utilizando simuladores antropomórficos geométricos e simuladores antropomórficos do tipo *voxel-based* disponíveis no OLINDA/EXM 2.0. A dose total no feto obtida foi de 0,0085 mGy/MBq.

Na revisão da literatura disponível sobre dosimetria em fetos, observa-se que os simuladores de mulher grávida usualmente são pagos ou de propriedade privada dos autores. Adicionalmente, utilizam-se *softwares* proprietários, o que torna o uso inviável para alguns grupos de pesquisa e hospitais. A disponibilização de *softwares* gratuitos e de simuladores antropomórficos *voxel-based* que representam uma população difícilmente são encontrados. O uso do GATE, que não exige programação avançada, permite que a estimativa de dose em fetos torne-se mais acessível ao público. Adicionalmente, a família de simuladores GSF, apresentados na seção 3.4.1, disponíveis para *download* gratuitamente, permite que a dosimetria interna, não só em mulheres grávidas, mas em vários casos da MN, se torne mais acessível. Este trabalho busca investigar o uso do aplicativo GATE na dosimetria interna de mulheres grávidas submetidas a exames PET, visto que não são encontrados trabalhos que façam uso tanto do GATE, como dos simuladores da família GSF, para a dosimetria interna em MN utilizando dados de fração de captação de ^{18}F FDG tanto nos órgãos da mãe, como na placenta e no feto.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Neste capítulo serão apresentados os materiais e métodos utilizados no desenvolvimento deste projeto.

4.1 PROCESSOS FÍSICOS SIMULADOS

Os processos definidos para inclusão na simulação foram: efeito fotoelétrico, espalhamento Compton, espalhamento Rayleigh, ionização, *Bremstrahlung*, aniquilação elétron-pósitron e espalhamentos múltiplos. Todos os processos de interação da radiação com a matéria foram simulados utilizando a biblioteca *Standard*. O processo de espalhamento Rayleigh foi descrito pela biblioteca *Penelope*, disponível na versão do Geant4 utilizada.

4.2 SAÍDA DE DADOS DA SIMULAÇÃO

Como dados de saída das simulações, foram configurados os atuadores “*dose actor*” e “*statistics*”. Os atuadores do GATE foram selecionados para gerarem mapas de dose e energia depositada, além de dados sobre a simulação, como o número de eventos ocorridos.

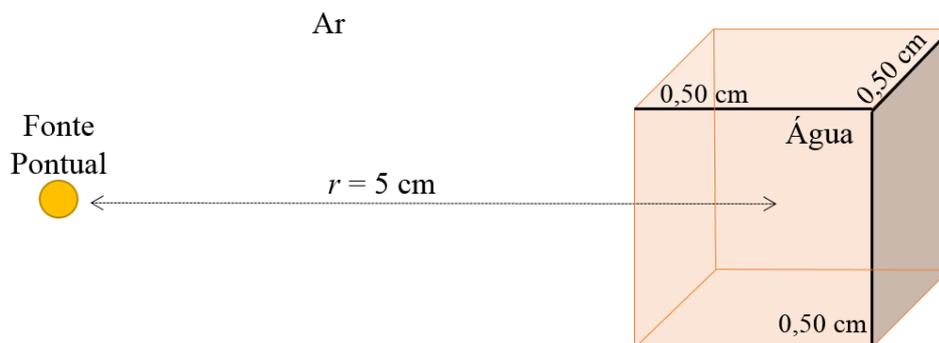
4.3 AVALIAÇÃO DO GATE PARA DOSIMETRIA INTERNA

Para o desenvolvimento desta dissertação foi realizada inicialmente uma avaliação do GATE para uso na dosimetria interna, através da construção de mapas de dose de fontes e objetos atenuadores com geometrias simples.

4.3.1 DOSE ABSORVIDA EM UM VOXEL

A primeira geometria simulada para validar o uso do GATE para dosimetria é baseada em modelo de dose produzida por uma fonte pontual emissora de radiação γ em um *voxel* de água, sem barreiras entre a fonte e o ponto de determinação da dose, conforme proposto por Chabot (2007), representado na Figura 5. No caso simulado, o voxel no qual pretende-se calcular a dose possui tamanho $0,50 \times 0,50 \times 0,50 \text{ cm}^3$ e está posicionado a 5 cm da fonte emissora da radiação gama. O voxel foi preenchido com água e o ambiente de simulação foi preenchido por ar.

Figura 5. Geometria baseada em Chabot (2007) para análise comparativa entre os valores de dose simulados e cálculo analítico para fonte γ .



Fonte: o autor (2017)

Este modelo foi escolhido pois o cálculo analítico da taxa de dose em um ponto a uma distância r de uma fonte de radiação γ pontual é dado por Chabot (2007) na Equação 19:

$$\dot{D} = \frac{kSE \frac{\mu_{en}}{\rho}}{4\pi r^2} \quad (19),$$

onde S representa o número de emissões gama por segundo emitidos por uma fonte monoenergética, E é a energia do fóton em MeV, $\frac{\mu_{en}}{\rho}$ é o coeficiente de atenuação mássico do material no ponto de cálculo da dose, em $\text{cm}^2 \text{g}^{-1}$, k é uma constante de conversão para unidade de taxa de dose em Gy h^{-1} no valor de $5,76 \times 10^{-7}$ (cujo cálculo é apresentado no Apêndice C), e r é a distância entre a fonte pontual e o ponto no qual se pretende calcular a dose, em centímetros.

No caso da validação da dose, a distância r entre uma fonte de radiação e o voxel foi estipulada em 5 cm. Foram simuladas fontes pontuais dos radionuclídeos $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e ^{18}F . Os valores de coeficiente de atenuação mássico do material, para as energias específicas de cada radionuclídeo simulado foram extraídos do NIST (NIST, 2016). O tempo de simulação foi de 20 segundos, sendo o mesmo valor utilizado no cálculo analítico da conversão de taxa de dose para dose.

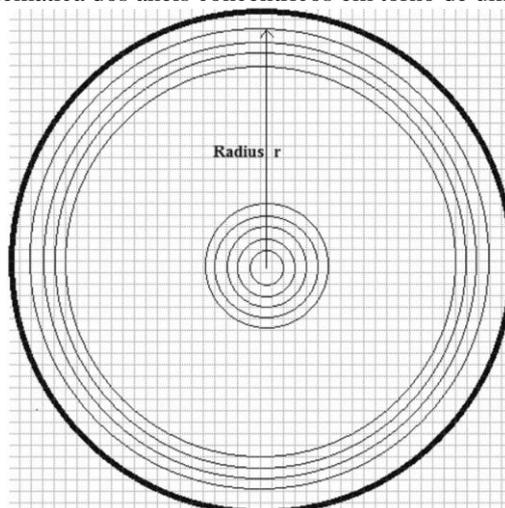
4.3.2 INFLUÊNCIA DO TAMANHO DO ELEMENTO DE DOSE

A geração do mapa de dose no GATE é realizada através do comando “*dose actor*”, que armazena, em uma matriz tridimensional, a dose absorvida, dada em Gy. O menor volume (*voxel*) dentro dessa matriz de dose absorvida é chamado de elemento de dose ou *dosel*, que é o valor que define a resolução espacial do mapa de dose. O tamanho do *dosel* é definido pelo usuário, sendo necessário avaliar o impacto de seu tamanho na acurácia e

variabilidade da dose. Como a fonte está dentro de um sistema fechado, pode haver grandes diferenças dos dados coletados devido à maior probabilidade de interação da radiação emitida com o ambiente mais próximo a fonte.

A avaliação do tamanho de *dosel* foi realizada através de simulações baseada na técnica de cálculo do DPK (do inglês, *Dose Point Kernel*) (FURHANG; SGOUROS; CHUI, 1996). O cálculo por DPK consiste na determinação do valor da energia depositada em cada raio de uma esfera de material conhecido, homoganeamente distribuído, devido a uma fonte emissora da radiação gama pontual centrada. Neste trabalho, a análise da distribuição de dose radial foi realizada em diferentes anéis concêntricos, geradas a partir do centro da esfera (Figura 6), com uma mesma espessura. A análise da incerteza associada à dose foi realizada através de um perfil de distribuição de dose na linha central da esfera.

Figura 6. Representação esquemática dos anéis concêntricos em torno de uma fonte no centro da esfera.



Fonte: Papadimitroulas et al. (2011)

A simulação foi construída a partir de uma fonte pontual de ^{99m}Tc centrada em uma esfera de 33,5 cm de raio, preenchida homoganeamente por água. O atuador de dose foi definido em um espaço na forma de uma caixa cúbica de 67 cm^3 , com tamanhos variáveis de *dosel* em x e y, com profundidade fixa de 1, equivalendo a 67 cm. Assim, os tamanhos de *dosel* para análise baseada na técnica DPK são representados apenas por suas coordenadas em x e y. As simulações foram realizadas com a geração de 2×10^7 partículas. Para esta simulação, o mundo foi definido como uma caixa cúbica de 67 cm^3 , preenchida com água. Foram determinados anéis concêntricos de mesmo raio para cada mapa de dose gerado. O tamanho dos *dosels* simulados foram: $0,10 \times 0,10 \text{ cm}^2$, $0,15 \times 0,15 \text{ cm}^2$, $0,20 \times 0,20 \text{ cm}^2$ e $0,30 \times 0,30 \text{ cm}^2$.

4.3.3 INFLUÊNCIA DA ESPECIFICAÇÃO DE FONTE

No aplicativo GATE, uma fonte pode ser simulada de distintas formas para, dependendo da simulação, realizá-la mais rapidamente. Para a simulação dos radiofármacos marcados com ^{18}F , por exemplo, são apresentadas duas alternativas de simulação:

- Fluor18: função na qual se define o espectro de energia dos pósitrons emitidos no decaimento do ^{18}F ;
- *Back-to-back*: função na qual são gerados dois fótons de aniquilação emitidos em ângulos colineares de 180° .

As duas alternativas foram testadas simulando uma fonte pontual de 370 kBq (10 μCi) de ^{18}F centrada em uma esfera de água de 33,5 cm de raio, visando analisar as contribuições dos pósitrons e dos raios gama de aniquilação na dose. O tamanho de *dosel* utilizado foi de 0,10 x 0,10 cm^2 . Para esta simulação, o mundo foi definido como uma caixa cúbica de 67 cm^3 , preenchida com água.

4.4 ESTIMATIVA DE DOSE NO FETO

Nesta subseção serão apresentados os parâmetros utilizados para a realização da simulação para estimativa de dose em um feto de 24 semanas de gestação, cuja mãe foi administrada com [^{18}F]FDG (2-[^{18}F]fluoro-2- deoxy-D-glucose).

4.4.1 SIMULAÇÃO DE DOSE NA KATJA

Para realizar uma estimativa de dose no feto, foi utilizado um simulador antropomórfico virtual baseado em *voxel*, de uma mulher grávida de 24 semanas de gestação, Katja (BECKER *et al.*, 2008). Existem diversos modelos virtuais de simuladores antropomórficos de mulheres grávidas na literatura, conforme mostra a Tabela 3. No entanto, a escolha pelo simulador Katja justifica-se por ser o simulador com maior número de órgãos discerníveis entre mãe e feto, sendo 153 estruturas para a mãe e 18 estruturas para o feto, e por possuir acesso gratuito (<http://www.helmholtz-muenchen.de/amsd/service/scientific-services/virtual-human-database/index.html>).

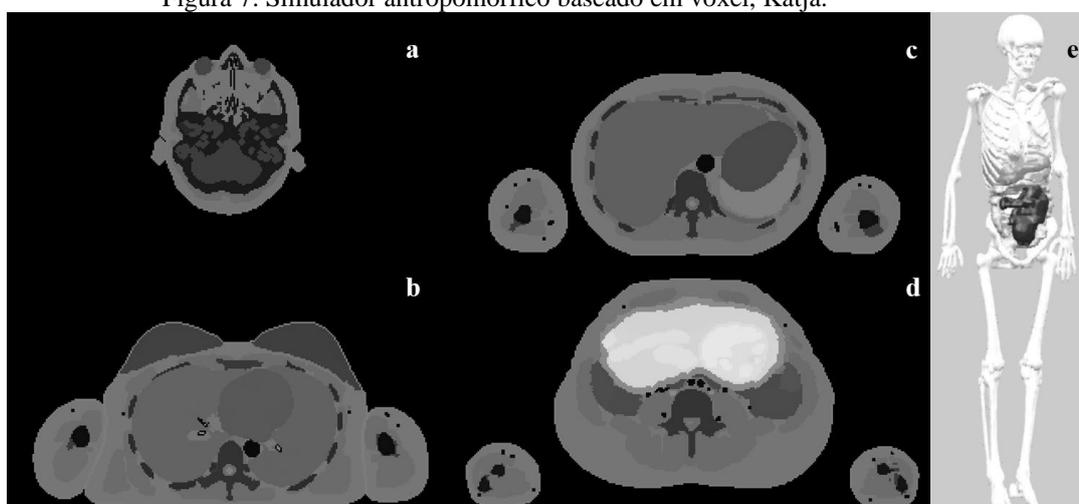
Tabela 3. Comparação entre alguns simuladores virtuais antropomórficos de mulheres grávidas.

	Modelo mãe	Modelo feto	Nº de estruturas da mãe	Nº de estruturas do feto
Stabin <i>et al.</i> (1995)	Matemático	Matemático	32	5
Silvy (CECH <i>et al.</i> , 2007)	Gráfico/Voxel	Voxel	29	3
Dimbylow (2006)	Voxel	Matemático	41	5
Wu <i>et al.</i> (2006)	Gráfico	Voxel	3	3
Xu <i>et al.</i> (2007)	Gráfico/Voxel	Gráfico/Voxel	29	3
Nagaoka <i>et al.</i> (2007)	Voxel	Voxel	51	6
Katja (BECKER <i>et al.</i> , 2008)	Voxel	Voxel	153	18

Fonte: o autor (2017) adaptado de Bibin *et al.* (2010)

A resolução espacial do modelo Katja é de $1,775 \times 1,775 \times 4,84 \text{ mm}^3$ e ele foi adaptado a partir de uma versão do simulador ICRP-AF (ZANKL, 2010), que representa uma mulher de 1,63 m e 60 kg. A Figura 7 apresenta a visualização do simulador antropomórfico Katja em cortes coronais, com a estrutura óssea com o feto em destaque à direita.

Figura 7. Simulador antropomórfico baseado em voxel, Katja.



Modelo antropomórfico Katja. As imagens de a-d apresentam a vista coronal de regiões do simulador Katja, sendo (a) a cabeça, (b) a parte superior do tórax, em (c) parte superior do abdômen e (d) o abdômen com o feto. Em (e) é apresentado o modelo ósseo do simulador Katja com o feto (adaptado de Becker *et al.* 2008).

Katja, mesmo sendo de origem alemã, possui características físicas como altura e massa corporal, próxima a realidade brasileira de uma mulher não grávida, que é de 1,60 m e massa corporal de 56,6 kg (SÉ et al., 2011).

4.4.1.1 Definição da geometria geral do sistema

Os volumes definidos para a dosimetria foram o mundo, que foi definido como uma caixa cúbica com aresta de 800 cm (512000000 cm^3), preenchida por ar e o simulador, que foi inserido dentro do mundo com o método *Image Nested Parametrised Volume*. Não foram geradas geometrias associadas a equipamentos de tomografia por emissão, assim como simuladores geométricos. O simulador virtual antropomórfico Katja foi inserido como um arquivo de imagem, detalhado na subseção 4.4.1.1.1.

4.4.1.1.1 Inserção da imagem de Katja

O objetivo da inserção de imagens no GATE é a possibilidade de trabalhar com simuladores virtuais baseados em *voxels* e até mesmo a imagem de pacientes, para definir meios atenuadores em posições e formatos realísticos e, no caso de pacientes, de composição não homogênea. Para que o GATE conseguisse reconhecer os valores do *voxel*, foi necessário definir um arquivo que é normalmente declarado como “*AttenuationRangeFile.dat*” (Apêndice D). Para importar os dados de uma imagem, o GATE necessita de um método que descreva o modelo de matriz que carrega a imagem no volume-mãe. O método utilizado foi o *Image Nested Parametrised Volume*.

O arquivo que contém o simulador Katja é originalmente do tipo RAW (dados crus). Inicialmente ele foi convertido para a extensão Interfile3.3, única aceita no GATE. O arquivo original também era do tipo *unsigned* de 8 bits, necessitando conversão de 8 bits para 16 bits com ordenação de bits do tipo *Little Endian*. Ao converter o arquivo, o Interfile3.3 gera um cabeçalho para a imagem que considera que o tamanho dos *voxels* é de $1 \times 1 \times 1 \text{ cm}^3$. No entanto, Katja possui *voxels* do tamanho $1,775 \times 1,775 \times 4,84 \text{ mm}^3$. Para resolver esse problema foi necessário editar o cabeçalho com extensão *.h33* modificando as linhas que apresentam o tamanho do *voxel* em suas três dimensões. As linhas onde se liam “*scaling factor (mm/px)*” e “*number of projections*” foram modificadas com os valores reais do tamanho do *voxel* da imagem.

4.4.1.2 Definição dos atuadores

Os atuadores do GATE foram selecionados para gerarem mapas de dose e energia depositada e dados sobre a simulação, como o número de eventos ocorridos. Para isso foram definidos os atuadores “*dose actor*” e “*statistics*”. A saída de dados recomendada no manual do GATE para os mapas de dose do tipo imagem é a meta-imagem (*.raw/.mhd*). Esse tipo de saída conserva as coordenadas do ponto de origem da imagem de entrada. O tamanho do mapa de dose foi de 530,7 x 266,25 x 1684,32 mm³ (238002,73 cm³), com uma resolução espacial de 299 x 150 x 348 voxels. O tamanho de *dosel* foi escolhido como o mesmo tamanho do *voxel* do simulador, devido às recomendações do manual do GATE, que indica que, se em um simulador virtual baseado em *voxels* o tamanho de *dosel* for menor que o valor do *voxel* do simulador, os valores de dose podem ser interpretados erroneamente.

4.4.1.3 Definição da fonte

Para a simulação foram utilizados dados tabelados da biodistribuição do radiofármaco [¹⁸F]FDG em pacientes normais e fetos no segundo trimestre de gestação, conforme trabalho de Mejia *et al* (1991), que possui dados biológicos compilados de dezoito pacientes (23 – 60 anos) que realizaram exames PET com [¹⁸F]FDG. A Tabela 4 apresenta a porcentagem de atividade de [¹⁸F]FDG injetada que é captada em cada órgão da mãe utilizada neste trabalho, com base em Mejia *et al*. (1991).

Tabela 4. Captação de [¹⁸F]FDG por órgão

Estrutura	% da atividade injetada
Sangue	1,7
Cérebro	6,9
Coração	3,3
Rins	1,3
Fígado	4,4
Pulmões	0,9
Ovários*	0,01
Pâncreas	0,3
Tecido residual	73,74
Baço	0,4
Bexiga	6,3

*Dados retirados da biodistribuição de [¹⁸F]FDG em cadelas.

Fonte: adaptado de Mejia *et al*. (1991).

Como as informações da atividade acumulada na bexiga da mãe são de extrema importância devido à proximidade com o feto, neste trabalho utilizaram-se os dados de Mejia

et al. (1991) para a atividade acumulada na bexiga por unidade de atividade administrada após uma e duas horas da injeção, como apresentado na Tabela 5. O valor utilizado na simulação neste trabalho foi baseado no valor médio da porcentagem de atividade injetada que é excretada pela urina em dois pacientes após 4 horas, apresentado na última linha da Tabela 5

Tabela 5. Atividade na bexiga 1 e 2 horas após a injeção, corrigida para o decaimento da injeção de 37,0 MBq.

Sujeito	Tempo de esvaziamento	Atividade acumulada (MBq.h)	% da atividade injetada
Média ± DP	Após 1 hora	3,12 ± 1,07	19,6 ± 10,9
Média ± DP	Após 2 horas	6,01 ± 0,69	21,2 ± 5,0
Média	Após 4 horas		8%

Fonte: adaptado de Mejia *et al.* (1991).

A porcentagem de atividade utilizada no feto no simulador Katja neste trabalho foi a mesma daquela apresentada no trabalho de Takalkar *et al.* (2011) para os fetos de idade aproximada aos de Katja (23 e 25 semanas de gestação), igual a 0,81% da atividade total de Katja.

Como no trabalho de Takalkar *et al.* (2011) não existem os dados de distribuição na placenta, os dados utilizados neste trabalho foram aqueles publicados por Zanotti-Fregonara *et al.* (2012) para uma paciente grávida de 21 semanas, cuja captação de [¹⁸F]FDG na placenta possui concentração média de 3,69 kBq cm⁻³, correspondendo a 0,22 % da atividade injetada. Visto que os dados de Mejia *et al.* (1991) utilizados não se referem a uma mulher grávida, os valores de captação pelo feto e pela placenta foram descontados da porcentagem distribuída no tecido residual.

A atividade na Katja foi distribuída homogeneamente entre seus *voxels*. Para isso, a atividade por *voxel* foi calculada através da equação a seguir:

$$A_v = \frac{\% \text{ da atividade na estrutura} \cdot A_0}{\text{volume da estrutura (mm}^3\text{)}} \cdot \text{volume do voxel (mm}^3\text{)} \quad (20),$$

sendo A_v a concentração de atividade por *voxel* e A_0 o valor de atividade injetado na mãe. O volume do voxel da Katja é de 15,25 mm³.

A Tabela 6 sumariza os dados completos utilizados nesse trabalho para determinar a distribuição de atividade por *voxel* em Katja e no feto.

Tabela 6. Distribuição de [^{18}F]FDG por *voxel* nos órgãos de Katja.

Estrutura	% da atividade injetada	Volume estrutura (mm ³)	Concentração de atividade por órgão* (Bq/voxel)	Atividade por órgão (Bq)**
Sangue	1,70	362255,83	0,7156	0,0170
Cérebro	6,90	1238098,83	0,8498	0,0690
Coração	3,30	238098,27	2,1135	0,0330
Rins	1,30	261856,25	0,7570	0,0130
Fígado	4,40	1333344,24	0,5032	0,0440
Pulmões	0,90	2301062,62	0,0596	0,0090
Ovários	0,01	10582,82	0,1441	0,0001
Pâncreas	0,30	114230,44	0,4005	0,0030
Tecido residual	73,74	24940817,32	0,4489	0,7342
Baço	0,40	124996,25	0,4880	0,0040
Bexiga	6,30	150202,89	6,3959	0,0630
Placenta	0,22	568193,92	0,0590	0,0022
Feto	0,81	710741,80	0,1738	0,0081
Total	99,96	32204278,66	0,7156	0,0170

*Considerando uma atividade total de 1 MBq.

**Atividade inicial de [^{18}F]FDG na Katja, considerando uma atividade total de 1 MBq. As atividades ao longo do tempo (discretizado) nesta pesquisa foram calculados, a partir do valor inicial, utilizando a lei do decaimento radioativo.

Como o comportamento cinético do [^{18}F]FDG é irreversível, o tempo de decaimento desse radiofármaco é dado pela própria meia-vida física do ^{18}F , pois a meia-vida biológica é muito maior do que a física.

4.4.1.4 Tempo de simulação

Para avaliar a dose no feto, foi utilizado um tempo total de simulação de 7 meias-vidas do decaimento radioativo da [^{18}F]FDG, pois desta forma, a atividade final é praticamente desprezível (menor do que 1% da atividade inicial), segundo o Bureau Of Radiological Health e Training Institute Environmental Control Administration (1970). Como o ^{18}F possui meia-vida de aproximadamente 110 min, o tempo total simulado foi de 770 minutos, discretizado para viabilizar as simulações em um tempo admissível. Em função do decaimento exponencial, a amostragem temporal da dose foi melhor discretizada em intervalos menores nas primeiras meias-vidas, devido à maior atividade nas primeiras horas após injeção, conforme apresentado na Tabela 7:

Tabela 7. Discretização do tempo da simulação

Intervalo amostral (min)	Amostragem (min)
0-109,8	10
109,8-219,6	20
219,6-329,4	30
329,4-439,2	40
439,2-549,0	50
549,0-658,8	110
658,8-768,6	120

Devido à complexidade da simulação em termos de distribuição não homogênea, número de fontes e estruturas atenuadoras, o tempo de simulação de uma atividade total de 1 MBq distribuída no modelo Katja, é de cerca de 2h30min, considerando 1 segundo de simulação para qualquer intervalo temporal. Assim, de forma viabilizar as simulações, elas foram geradas em diversos processadores distintos no Laboratório de Alto Desempenho da PUCRS.

Particularmente para simular o esvaziamento da bexiga ao longo do tempo, a discretização do tempo obedeceu aos intervalos definidos para o modelo da Katja, respeitando os tempos de excreção e redução da atividade na bexiga. Após quatro horas, foi considerado que não houve excreção, pois não foram encontrados dados publicados de atividade excretada pela urina após esse período de tempo. Assim após quatro horas, foi considerado somente o decaimento pela meia-vida física do radionuclídeo.

A estimativa da dose absorvida pelo feto durante as 7 meias-vidas simuladas, considerando o esvaziamento da bexiga da mãe em 1h, 2h e 4h, foi calculada através do cálculo da área abaixo da curva de taxa de dose resultante, considerando a exposição do feto devido à captação nos órgãos da mãe e devido à captação no próprio feto.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nesta seção serão apresentados os resultados e as discussões das análises descritas nesta dissertação.

5.1 AVALIAÇÃO DO GATE

5.1.1 DOSE ABSORVIDA EM UM VOXEL

A modelagem da fonte pontual de ^{99m}Tc foi simulada 30 vezes para determinação da dose média no *voxel* de água e seu respectivo desvio padrão. O valor médio obtido da dose foi de $(1,21 \pm 0,26) \times 10^{-9}$ Gy. O valor de dose calculado analiticamente foi de $1,24 \times 10^{-9}$ Gy, considerando o tempo de 20 segundos, utilizando a equação (19). A diferença percentual em relação ao valor calculado analiticamente foi de 3,1% com coeficiente de variação (CV, calculado pela razão entre o desvio padrão/média) de 21,3%.

Para a fonte pontual de ^{18}F , com a mesma atividade e nas mesmas condições, o modelo foi simulado 15 vezes para determinação da dose média no *voxel* de água e seu respectivo desvio padrão. O valor médio obtido foi de $(1,18 \pm 0,15) \times 10^{-8}$ Gy. O valor de dose calculado analiticamente foi de $1,23 \times 10^{-8}$ Gy, considerando o tempo de 20 segundos, utilizando a equação (19). A diferença percentual em relação ao valor calculado analiticamente foi de 3,9% com CV de 12,8%.

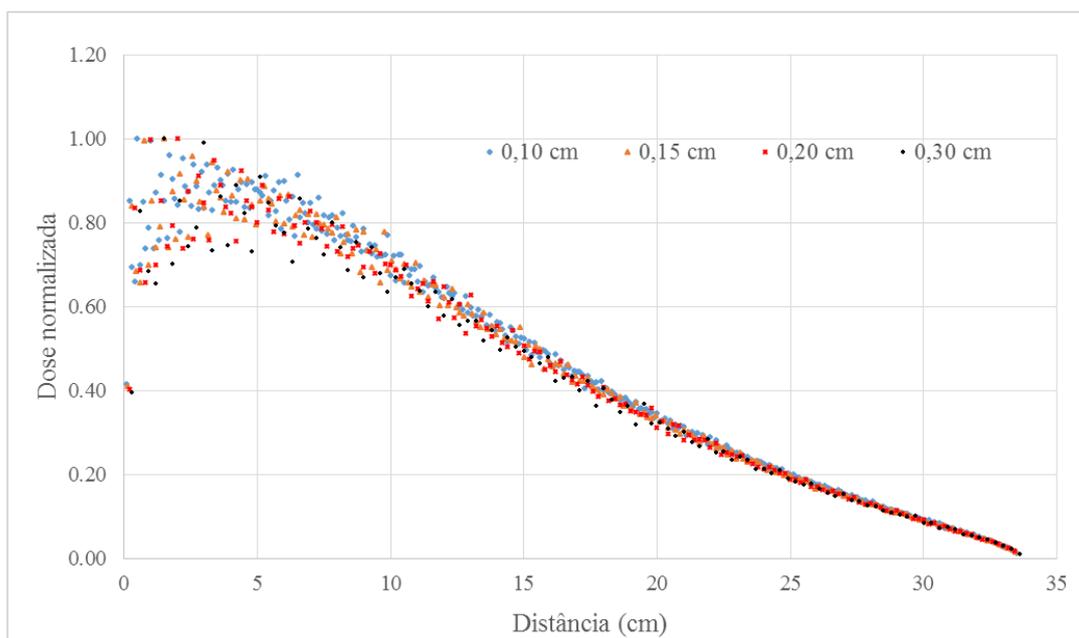
A diferença percentual entre os valores simulados e calculados analiticamente para as duas fontes pontuais foi menor que 5%, com um CV máximo de 21%. Os dados completos são apresentados nos Apêndices E, para a fonte de ^{99m}Tc e F para fonte de ^{18}F . A dose absorvida em um *voxel* para as duas fontes simuladas apresenta-se com uma variação compatível com a literatura. Xing, Siebers e Keall (2007), ao avaliarem algoritmos de cálculo de dose e a dose acumulada na radioterapia guiada por imagem, buscaram precisões menores do que 3 a 5% na dose acumulada. De acordo com Stabin *et al.* (1995), uma única estimativa pelo método MC é considerado estatisticamente confiável se o valor de CV é menor que 50%, sendo a média ponderada considerada confiável com CV menor que 30%.

5.1.2 INFLUÊNCIA DO TAMANHO DO ELEMENTO DE DOSE

5.1.2.1 Fonte de ^{99m}Tc

No Gráfico 1 são apresentados os resultados dos valores de dose normalizada pelo valor máximo de dose, para cada *dosel* simulado. O tempo computacional resultante de cada simulação foi de: 68 min, 66 min, 64 min e 94 min, respectivamente para *dosels* de 0,10 x 0,10 cm², 0,15 x 0,15 cm², 0,20 x 0,20 cm² e 0,30 x 0,30 cm². Todas as simulações foram executadas em um computador Dell PowerEdge R610, com processador Intel Xeon Quad-Core E5520 2.27 GHz Hyper-Threading e 16 Gb de memória.

Gráfico 1. Dose normalizada para a fonte de ^{99m}Tc

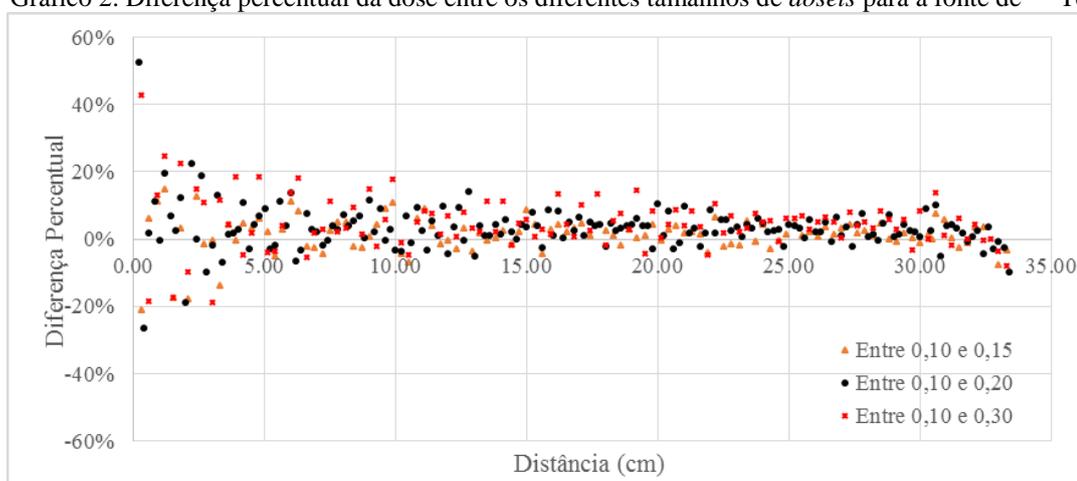


O gráfico apresenta a dose normalizada em função da distância do centro da esfera, para os tamanhos de *dosels* para a fonte de ^{99m}Tc .

Observa-se, para todos os *dosels* utilizados, um comportamento semelhante para a dose normalizada em função da distância, particularmente após uma distância aproximadamente igual à metade do raio da esfera. Os valores de dose normalizada apresentam maior variabilidade nas proximidades da posição da fonte, para todos os tamanhos de *dosel*, principalmente nos primeiros 10 cm, conforme relatado por Papadimitroulas et al., 2011. A variação observada nos primeiros 10 cm pode estar relacionada com a escolha do método baseado na técnica de DPK com voxels não isotrópicos, conforme relatado por Papadimitroulas et al. (2011) e Villoing (2014). Maiores investigações são necessárias para avaliação da variabilidade da técnica de DPK na simulação de dose em voxels isotrópicos.

O Gráfico 2 apresenta as diferenças percentuais entre as doses ao longo da distância do centro, para os tamanhos de *dosel* diferentes. Entre os *dosels* de tamanho igual a 0,10 cm e 0,15 cm, a diferença absoluta média encontrada entre as doses foi de 4%, sendo o valor máximo de diferença encontrado no primeiro *dosel* no valor de 21%. A partir de 10 cm de distância do centro, a diferença máxima entre as doses é de 9%. Para a amostragem com tamanho de *dosel* igual a 0,10 cm e 0,20 cm, a diferença absoluta média entre as doses foi de 5%, com valor máximo de 53% no primeiro *dosel*. A partir de 10 cm de distância do centro, a diferença máxima de doses é de 14% na distância 12,8 cm.

Gráfico 2. Diferença percentual da dose entre os diferentes tamanhos de *dosels* para a fonte de ^{99m}Tc .



O gráfico apresenta a diferença percentual da dose entre os diferentes tamanhos de *dosel* para uma fonte simulada de ^{99m}Tc . O triângulo laranja apresenta a diferença percentual entre os *dosels* de tamanho 0,10 e 0,15 cm; o ponto preto representa a diferença percentual entre os *dosels* de tamanho 0,10 e 0,20 cm; enquanto o quadrado vermelho apresenta a diferença percentual entre os *dosels* de tamanho 0,10 e 0,30 cm.

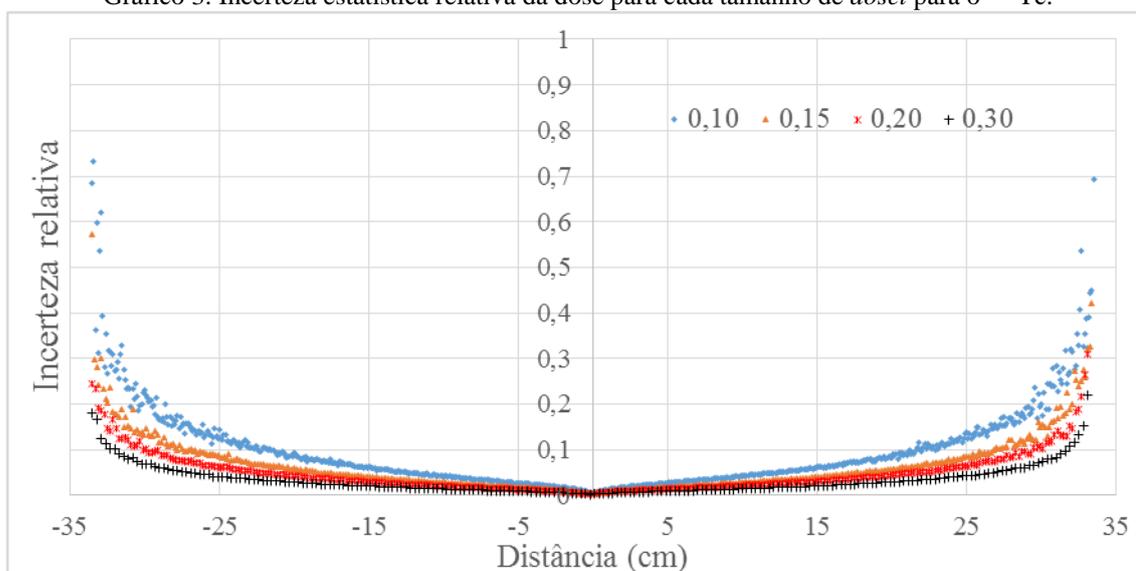
Conforme a mudança no tamanho do *dosel*, maiores são as diferenças percentuais entre as doses nos primeiros centímetros mais próximos da fonte. Em relação à diferença percentual entre as amostragens de 0,10 cm e 0,30 cm, percebe-se uma maior variabilidade da dose nos primeiros 10 cm. A diferença percentual absoluta média foi de 7%, sendo a maior diferença entre as doses no primeiro ponto em 43%. Os primeiros 4 cm de distância da fonte apresentam uma grande discrepância entre os valores de dose medidos, apresentando diferenças percentuais que vão de -19% a 43%. Isso se deve à maior variação no tamanho do *dosel*, e, portanto, do *voxel* no qual o valor de dose é determinado, representando uma limitação da técnica.

Os resultados mostram que uma matriz com menor número de voxels produz grandes diferenças percentuais nos valores de dose nos *voxels* próximos da fonte. Assim, para uma dosimetria mais acurada é recomendável utilizar *dosels* de menor tamanho nos pontos mais

próximos da fonte, e, para diminuir o tempo computacional da simulação, utilizar um tamanho do *dosel* maior para maiores distâncias da fonte. Adicionalmente, deve-se utilizar uma matriz de voxels isotrópica ao longo da profundidade com a mesma resolução espacial do plano *xy*.

No Gráfico 3 são apresentados os valores das incertezas relativas das doses para cada tamanho de *dosel*, para a fonte de ^{99m}Tc . A posição zero na ordenada representa a localização da fonte pontual dentro da esfera de raio 33,5 cm com água.

Gráfico 3. Incerteza estatística relativa da dose para cada tamanho de *dosel* para o ^{99m}Tc .



O gráfico apresenta a incerteza relativa da dose para cada tamanho de *dosel*. O losango azul apresenta a incerteza estatística relativa da dose em relação a distância ao centro da esfera simulada para *dosels* de 0,10cm. O triângulo laranja incerteza estatística relativa da dose em relação a distância ao centro da esfera simulada para *dosels* de 0,15cm. O asterisco em vermelho apresenta a incerteza estatística relativa da dose em relação a distância ao centro da esfera simulada para *dosels* de 0,20cm e o símbolo em formato de cruz apresenta a incerteza estatística relativa da dose em relação a distância ao centro da esfera simulada para *dosels* de 0,30cm

Observa-se que as incertezas da dose relativa são maiores para os menores valores de *dosels*, particularmente nas bordas da esfera. Para distâncias maiores da fonte, devido à menor estatística de partículas que atingem tais distâncias, a incerteza aumenta, principalmente com o tamanho de *dosel* menor. Tais resultados de dose e suas respectivas incertezas, são compatíveis com aqueles encontrados por outros pesquisadores em simulações da emissão de radionuclídeos com o aplicativo GATE (LOUDOS et al., 2009; PAPADIMITROULAS et al., 2011).

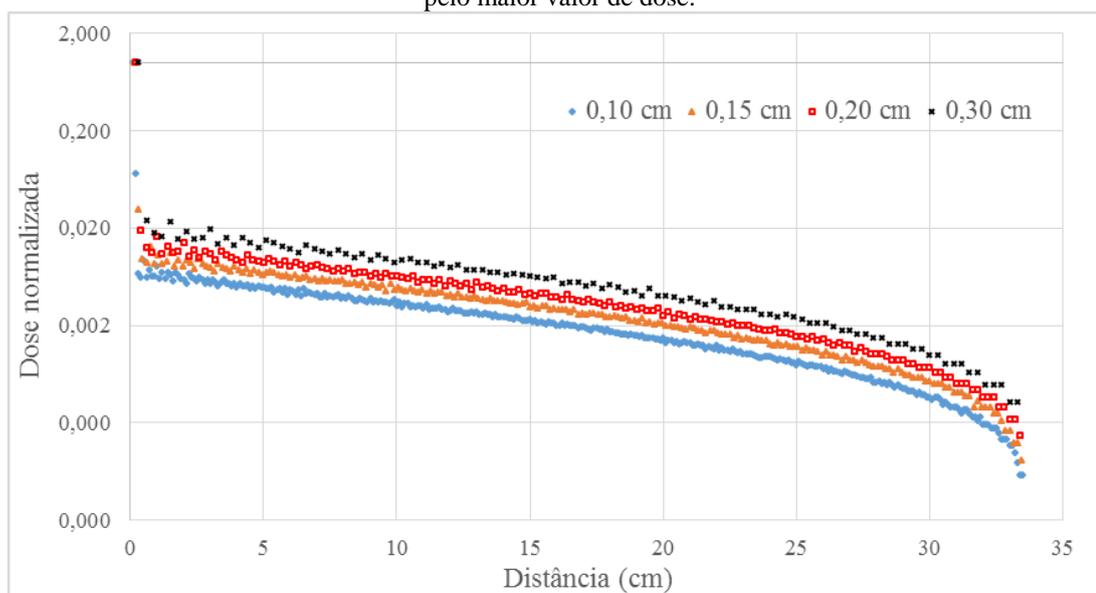
5.1.2.2 Fonte de ^{18}F

Para a aplicação do método baseado na técnica de DPK para a fonte de ^{18}F foi gerada uma fonte pontual centrada em uma esfera de raio 33,5 cm com água. Com o objetivo de

estudar a dose gerada em cada tamanho de *dosel*, foram determinados anéis concêntricos de mesmo raio para cada tamanho de mapa de dose. O tamanho dos *dosels* simulados foram: 0,10 x 0,10 cm², 0,15 x 0,15 cm², 0,20 x 0,20 cm² e 0,30 x 0,30 cm², todos com a mesma profundidade, igual ao raio da esfera.

No Gráfico 4 são apresentados os valores de dose normalizada pelo valor máximo de dose para cada *dosel* simulado. O tempo computacional de cada simulação foi de: 6 min, 2 min, 6 min e 2 min, respectivamente para *dosels* de 0,10 x 0,10 cm², 0,15 x 0,15 cm², 0,20 x 0,20 cm² e 0,30 x 0,30 cm². Todas as simulações foram executadas em um computador Dell PowerEdge M1000e, com processador Intel Xeon Six-Core E5645 2.4GHz Hyper-Threading e 24 GB de memória. Para melhor visualização, visto que a dose próxima à fonte é muito maior do que às distâncias maiores, foi utilizada uma escala logarítmica nos valores de dose normalizada.

Gráfico 4. Comparação entre as doses para os tamanhos de *dosels*, para a fonte de ¹⁸F. A dose foi normalizada pelo maior valor de dose.

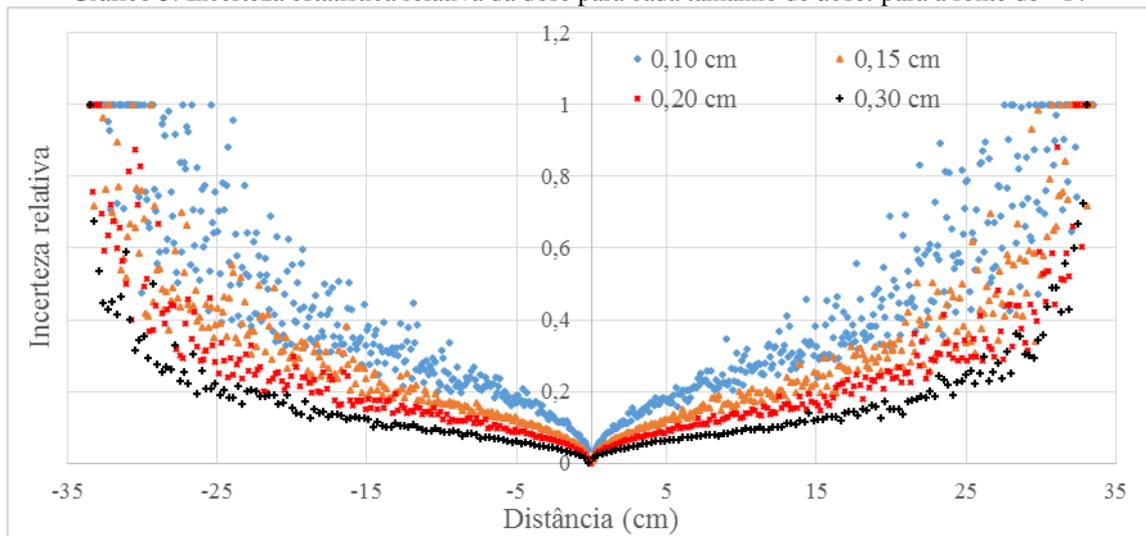


O gráfico apresenta a dose normalizada em função da distância do centro da esfera, para os tamanhos de *dosels* para a fonte de ¹⁸F. O gráfico, em seu eixo vertical, apresenta-se em escala logarítmica.

Observa-se um comportamento semelhante para a dose normalizada para todos os *dosels* utilizados. No entanto, deve-se destacar que, devido à forte interação dos pósitrons com o meio, existe uma alta deposição de dose nos primeiros centímetros de distância da fonte.

O Gráfico 5 apresenta a incerteza relativa da dose para cada tamanho de *dosel*, com a fonte de ¹⁸F.

Gráfico 5. Incerteza estatística relativa da dose para cada tamanho de *dosel* para a fonte de ^{18}F .



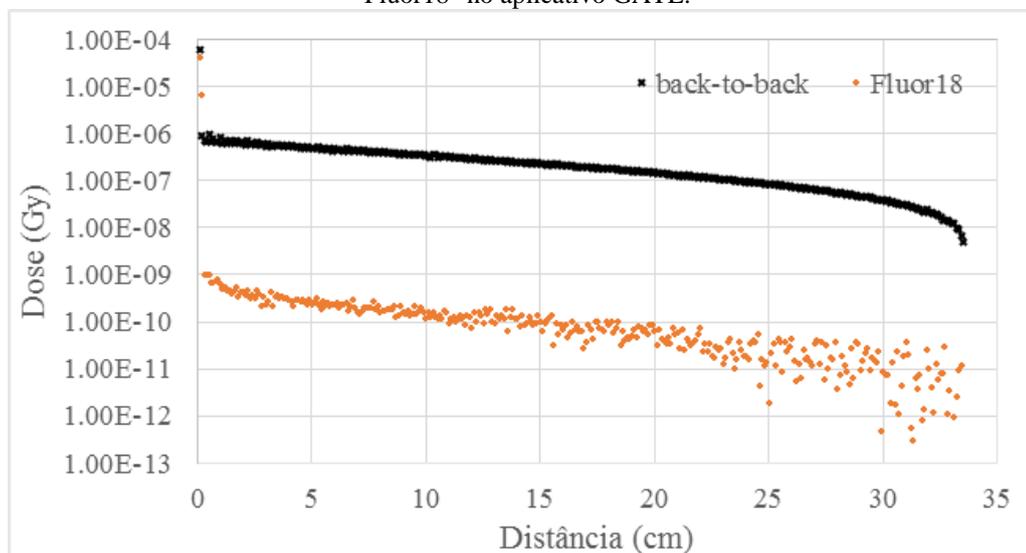
O gráfico apresenta a dose incerteza estatística relativa em função da distância do centro da esfera, para os tamanhos de *dosels* para a fonte de ^{18}F .

Como a fonte simulada foi de 370 kBq ($10\ \mu\text{Ci}$), observa-se que a incerteza estatística aumenta rapidamente, desde os primeiros centímetros de distância da fonte. Esse aumento está relacionado à baixa estatística de partículas geradas na simulação.

5.1.3 INFLUÊNCIA DO TIPO DE ESPECIFICAÇÃO DE FONTE

As simulações foram realizadas separadamente com a fonte de ^{18}F designada como “*back-to-back*” (fótons de aniquilação) ou “Fluor18” (pósitrons). O Gráfico 6 apresenta a diferença entre as doses, quando são simulados os tipos diferentes de fonte no aplicativo GATE. Para evidenciar as diferenças, foi utilizada a escala logarítmica da dose.

Gráfico 6. Doses simuladas, em uma esfera de água, quando a fonte ^{18}F é definida como “*back-to-back*” e “Fluor18” no aplicativo GATE.

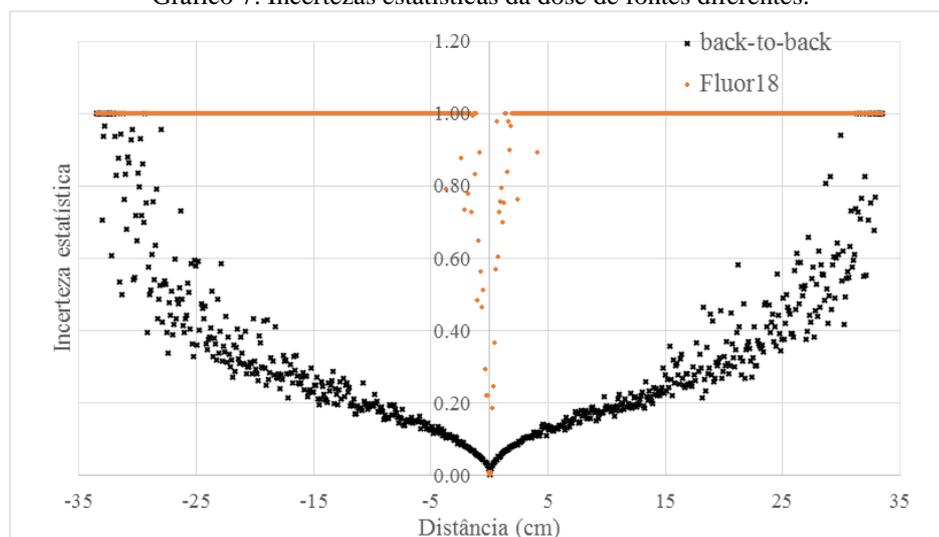


O gráfico apresenta a dose em função da distância do centro da esfera, para os tamanhos de *dosels* de 0,10 cm para as fontes de ^{18}F nas duas especificações disponíveis “*back-to-back*” (em preto) e “Fluor18” (em laranja), onde a primeira apresenta somente a emissão de dois fótons provenientes da aniquilação e a segunda ao espectro de pósitrons.

Sabe-se que pósitrons, por serem partículas carregadas, interagem com o meio rapidamente depositando sua energia principalmente por ionização nos pontos mais próximos à fonte. No entanto, existe a probabilidade de ocorrer o fenômeno *Bremmstrahlung*, que gera fótons de menor energia, que se depositam em maiores distâncias como mostra a curva da fonte especificada como “Fluor18” (em laranja). A dose devido à ionização é depositada até 2 milímetros da fonte, sendo os pontos restantes da curva, a dose depositada pelos fótons gerados por *Bremmstrahlung*. Para a fonte configurada como “*back-to-back*”, que inclui inicialmente apenas os fótons de aniquilação, a dose depositada nos primeiros milímetros deve-se a probabilidade de ocorrência de efeito fotoelétrico, gerando elétrons que depositam sua energia rapidamente por ionização do meio.

Na comparação entre as incertezas da dose na simulação da fonte com diferentes tipos de configurações, no Gráfico 7, observa-se que na fonte do tipo “Fluor18”, que representa a emissão dos pósitrons, a dose depositada é alta nos primeiros pontos mais próximos da fonte, e decai rapidamente, devido à forte interação dos pósitrons com o meio. Quando a fonte simulada é representada pelos fótons de aniquilação (fonte do tipo “*back-to-back*”), percebe-se que o comportamento se assemelha com a curva simulada com a fonte de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, um emissor de fóton único, onde a maior dose é depositada nos primeiros centímetros de distância da fonte decaindo lentamente conforme a interação dos dois fótons com o meio.

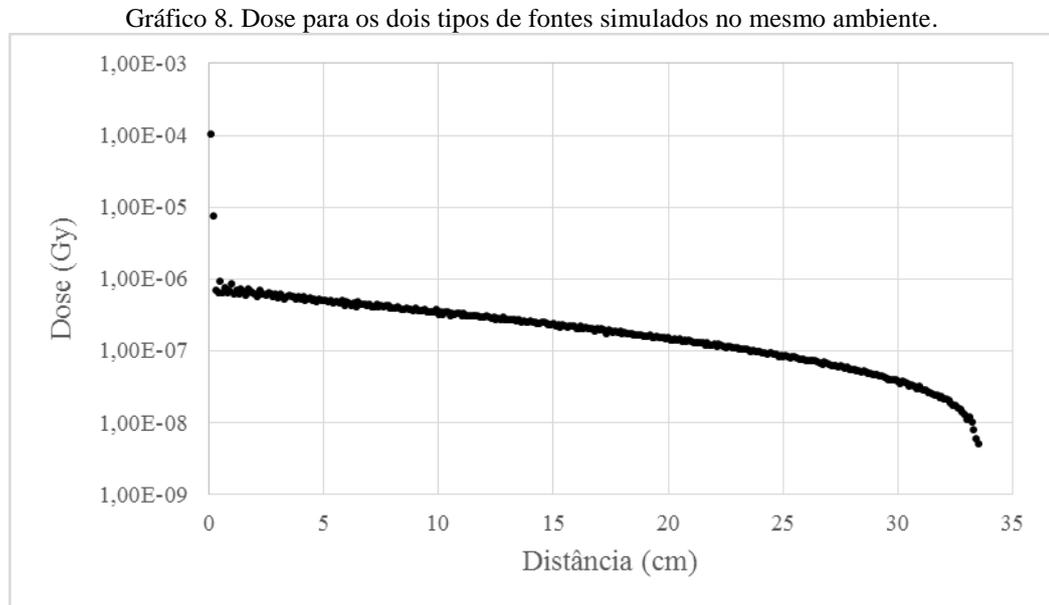
Gráfico 7. Incertezas estatísticas da dose de fontes diferentes.



O gráfico apresenta a incerteza estatística relativa em relação a distância do centro da esfera para as fontes simuladas “*back-to-back*” (em preto) e “Fluor18” (em laranja), onde a primeira apresenta somente a emissão de dois fótons provenientes da aniquilação e a segunda ao espectro de pósitrons.

Assim, para a simulação realística da fonte de ^{18}F no GATE deve-se utilizar os dois tipos de simulação, tanto “*back-to-back*”, que simula dois fótons de aniquilação, como “Fluor18”, que simula o espectro de emissão de pósitrons.

Desta forma, foi realizada uma simulação em que os dois tipos de fonte foram colocados no mesmo ambiente e posicionados igualmente para que houvesse uma emissão mais realística, onde a influência da dose gerada por fótons e pósitrons fossem contadas. O Gráfico 8 apresenta a distribuição de dose resultante, em escala logarítmica.

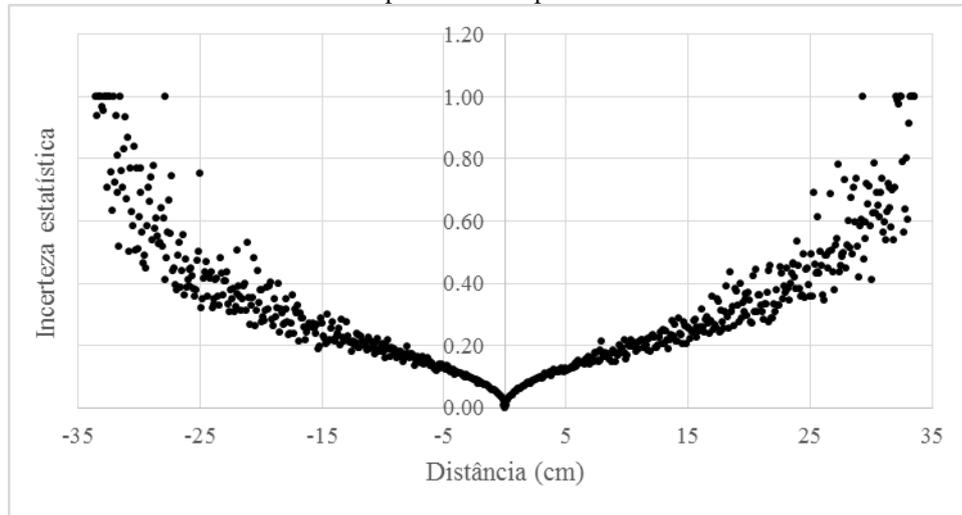


O gráfico apresenta a dose em relação a distância ao centro da esfera para os dois tipos de fontes disponíveis no GATE quando simulados juntos.

Foi realizada uma análise da diferença entre realizar as simulações com os tipos de fonte “*back-to-back*” e “Fluor18” separadamente e no mesmo ambiente. A diferença percentual foi de 0,05%. O tempo computacional de cada simulação foi de 7 min, 3 min e 4 min para a simulação o tipo de fonte “*back-to-back*”, para o tipo “Fluor18” e para os dois tipos de fonte simulados simultaneamente, respectivamente. Assim, como não existem diferenças estatísticas significativas entre os resultados da dose, recomenda-se que as simulações sejam realizadas com os dois tipos de fonte. Todas as simulações foram executadas em um computador Dell PowerEdge M1000e, com processador Intel Xeon Six-Core E5645 2.4GHz Hyper-Threading e 24 GB de memória.

O Gráfico 9 apresenta a incerteza estatística gerada na simulação onde as fontes do tipo “Fluor18” e “back-to-back”, foram simuladas juntamente para a simulação de uma emissão mais realística.

Gráfico 9. Incerteza estatística da dose para os dois tipos de fontes simulados no mesmo ambiente.

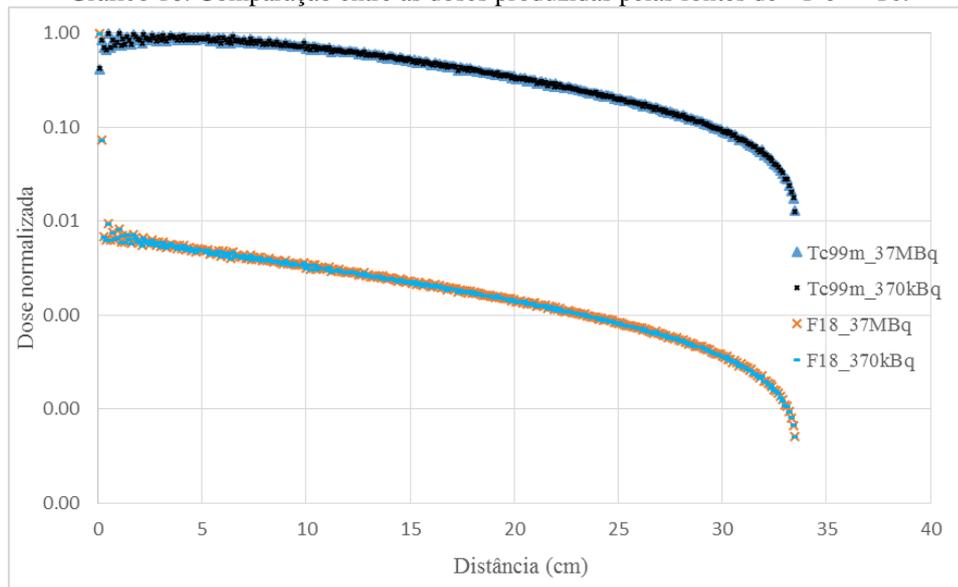


O gráfico apresenta a incerteza estatística relativa relação a distância do centro da esfera para os dois tipos de fontes disponíveis no GATE quando simulados juntos.

A fonte simulada era de 370 kBq (10 μ Ci), o que gera uma incerteza que cresce mais rapidamente em direção as bordas devido à baixa estatística associada.

5.1.3.1 Comparação entre as fontes de ^{99m}Tc e ^{18}F

Foi realizada também, para fins de comparação e visualização de comportamento, simulações com a mesma atividade com fontes de ^{18}F e ^{99m}Tc . Uma fonte pontual de 370 kBq (0,01 mCi) e outra de 37 MBq (1 mCi) foram adicionadas no centro de uma esfera de água de 33,5 cm de raio e simulada por 20 segundos, separadamente. O tamanho de *dosel* utilizado foi de 0,10 x 0,10 cm², com profundidade fixa igual ao raio da esfera. O Gráfico 10 apresenta os valores de dose para as fontes de ^{18}F e ^{99m}Tc , em uma escala logarítmica para evidenciar as diferenças.

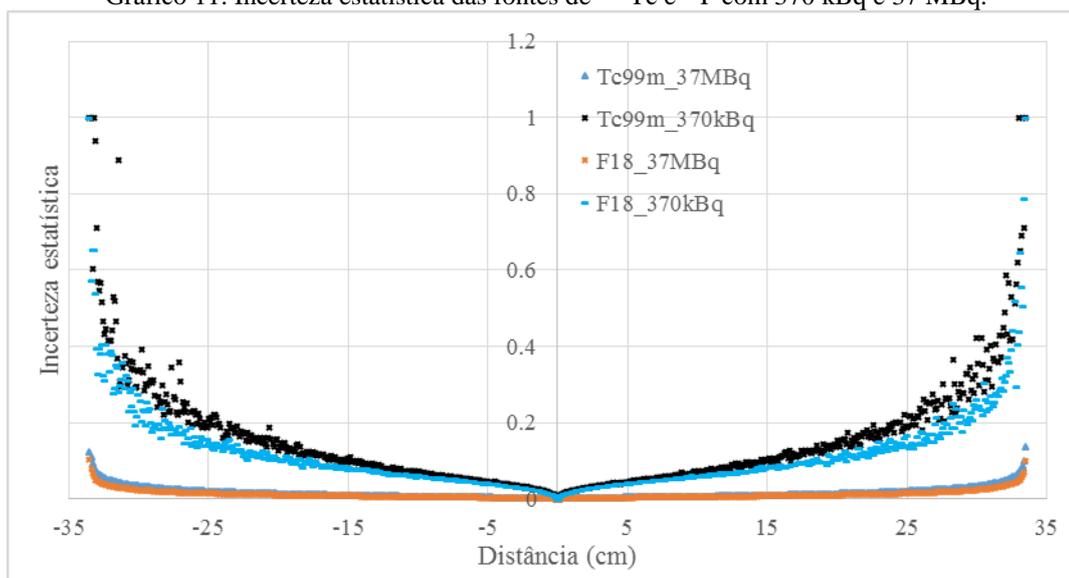
Gráfico 10. Comparação entre as doses produzidas pelas fontes de ^{18}F e $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

O gráfico apresenta uma comparação entre as doses geradas pelas fontes de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e ^{18}F , normalizadas pelo maior valor de dose, com duas atividades diferentes.

Como esperado, a fonte de ^{18}F , com a mesma atividade da fonte de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ apresenta um valor de dose maior que a da fonte de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ em cerca de 88,5% para ambas as atividades. Como esperado também, o número de eventos emitidos da fonte de ^{18}F foi 200% maior do que a fonte de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, no caso da fonte de 370 kBq, e de 191% para a fonte de 37 MBq, devido à emissão dos fótons de aniquilação.

Percebe-se que a maior deposição de dose da fonte de ^{18}F , devido aos pósitrons, é dada nos primeiros centímetros da fonte, enquanto para a fonte de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, os valores de dose apresentam maior variabilidade nos 5 primeiros centímetros de distância da fonte.

O Gráfico 11 apresenta a incerteza estatística gerada na simulação das fontes de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e ^{18}F com 370 kBq e 37 MBq.

Gráfico 11. Incerteza estatística das fontes de ^{99m}Tc e ^{18}F com 370 kBq e 37 MBq.

O gráfico apresenta uma comparação as incertezas estatísticas relativas geradas ao simular fontes de ^{99m}Tc e ^{18}F com duas atividades diferentes. Percebe-se que ao aumentar a atividade da fonte, para ambas as fontes simuladas, a incerteza diminui.

Com a incerteza estatística das duas fontes de ^{99m}Tc e de ^{18}F com duas atividades distintas, percebe-se que a incerteza estatística diminui com o aumento da atividade na fonte. Assim, as altas incertezas percebidas nos resultados anteriores, principalmente nas bordas, devem-se a baixa estatística devido as fontes de baixa atividade.

Os estudos preliminares com fontes e objetos atenuadores simples no GATE mostraram que existe a possibilidade de determinar a dose interna com a utilização de *dosels* de diferentes tamanhos nas simulações, sem que sejam produzidas diferenças significativas nos resultados. Quanto à simulação de fontes emissoras de pósitrons no aplicativo GATE, sugere-se o uso dos dois tipos de fontes simultaneamente (*back-to-back* e Fluor18) para que a simulação inclua as contribuições de dose tanto dos pósitrons, quanto dos fótons gama da aniquilação.

5.2 ESTIMATIVA DE DOSE NO FETO

A seguir são apresentados os resultados sumarizados da estimativa a dose no feto, considerando as seguintes situações, separadamente: (i) devido apenas à exposição do feto devido à atividade captada nos órgãos da mãe; (ii) devido à captação de atividade somente no feto; (iii) devido à entrada e saída de material radioativo da bexiga da mãe; (iv) devido à captação na placenta; (v) devido à captação do material radioativo na mãe e no feto.

A fração de cada componente de dose no feto em relação à dose total no feto foi calculada para encontrar os valores de relação entre cada componente e a dose resultante. Os dados de estimativa de dose no feto em relação à atividade injetada e a porcentagem de cada componente simulada em relação à dose total são resumidos na Tabela 8.

Tabela 8. Estimativa de dose no feto.

#	Estimativa de dose no feto por atividade injetada (mGy/MBq)	Contribuição Percentual à dose total (%)
Estimativa de dose devido à irradiação do feto pela captação de [¹⁸ F]FDG nos órgãos maternos	9,95E-03	81,3
Estimativa de dose no feto devido à captação de [¹⁸ F]FDG nos órgãos do feto	4,62E-04	3,8
Estimativa de dose no feto devido somente à captação de [¹⁸ F]FDG na bexiga da mãe	1,61E-03	13,1
Estimativa de dose devido somente à captação de [¹⁸ F]FDG na placenta	6,43E-05	0,53
Estimativa da dose total devido aos pósitrons e aos gamas emitidos pelo [¹⁸ F]FDG	1,22E-02	
Total		98,7*

Dados obtidos por simulação de estimativa de dose no feto por atividade injetada e relação, em porcentagem, entre cada situação simulada e a dose total no feto.

*As frações para cada situação não resultam em 100% da dose total devido às flutuações estatísticas do problema no valor de dose no feto em cada componente simulado.

Para garantir a consistência das simulações, a situação em que a dose foi gerada devido somente à captação de atividade radioativa no feto foi simulada 3 vezes, com diferentes *seeds* de inicialização. A diferença máxima de dose no feto entre as três simulações foi de 16%.

Como os trabalhos da literatura normalmente apresentam apenas o tempo de residência do radiofármaco, os resultados deste trabalho foram transformados, a título de comparação. Os tempos de residência foram calculados a partir da Equação 4. Como apresentado na seção 3.2.1, o tempo de residência é calculado através da razão entre a área da curva de atividade no tempo (TAC) de um órgão e a sua atividade inicial. Os dados disponíveis na literatura são baseados em imagens de pacientes, podendo assim basear seus

estudos nas TAC's reais dos pacientes. Neste trabalho, foi realizada uma aproximação no cálculo do tempo de residência considerando-se que a meia-vida efetiva (T_{eff}) é igual a meia-vida física do radioisótopo ($T_{1/2}=1.83$ h), pois a captação do [^{18}F]FDG é praticamente instantânea e de cinética irreversível, visto que [^{18}F]FDG-6-fosfato não é convertido pela célula em [^{18}F]FDG-6-frutose, não dando prosseguimento ao processo de metabolização, permanecendo preso na célula.

Os dados de biodistribuição do radiofármaco [^{18}F]FDG e seus respectivos tempos de residência deste trabalho são comparados aos encontrados na literatura, conforme resumo apresentado na Tabela 9.

Tabela 9. Comparação entre os dados de entrada deste trabalho e a literatura.

#	Este trabalho		Russell (1997)	Stabin, (2004)	Takalkar (2011)	Zanotti-Fregonara <i>et al.</i> (2012)	Zanotti-Fregonara <i>et al.</i> (2015)	Zanotti-Fregonara <i>et al.</i> (2016)	Mejia <i>et al</i> (1990)
Órgão	Atividade inicial por órgão (Bq)	Tempo de residência aproximado (Bq-h/Bq)	Tempo de residência (Bq-h/Bq)						
Sangue	0.017	0.045	-	-	-	-	-	-	-
Cérebro	0.069	0.18	0.098	0.21	0.21	0.21	0.21	0.21	0.18
Coração	0.033	0.087	0.0924	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.09
Rins	0.013	0.034	0.0211	-	-	-	-	-	0.03
Fígado	0.044	0.12	0.0845	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.11
Pulmões	0.009	0.024	0.0634	0.079	0.079	0.079	0.079	0.079	0.02
Ovários	0.0001	0.00026	0.00026	2.38	-	-	-	-	-
Pâncreas	0.003	0.0079	0.009	-	-	-	-	-	0.006
Tecido residual	0.734	1.93	1.85	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	-
Baço	0.004	0.011	0.029	-	-	-	-	-	0.01
Bexiga	0.063	0.17	0.367	0.24/*	0.24	1/3.5**	***	***	0.12
Placenta	0.0022	0.0058	-	-	-	0.0058	-	-	-
Feto	0.0081	0.021	-	0.064	0.0223	0.013	0.0097	de 0.0023 a 0.0434	-

* Dois modelos de bexiga: ICRP 106 (0.24) e modelo de excreção irregular (valor não informado)

**Modelo de bexiga dinâmica com intervalo de esvaziamento de 1h e 3.5h, baseado no OLINDA/EXM

***Modelo de bexiga dinâmica com intervalo de esvaziamento de 1h

A Tabela 10 apresenta a comparação dos dados de dose no feto encontradas na literatura e neste trabalho, a partir da simulação no aplicativo GATE.

Tabela 10. Comparação entre os dados obtidos na literatura e neste trabalho.

	Este trabalho ¹	Russell (1997) ²	Stabin (2004) ³	Stabin (2004) ⁴	Takalkar <i>et al.</i> (2011) ⁵	Takalkar <i>et al.</i> (2011) ⁶	Zanotti-Fregonara <i>et al.</i> (2010) ⁷	Zanotti-Fregonara <i>et al.</i> (2012) ⁸	Zanotti-Fregonara <i>et al.</i> (2015) ⁹	Zanotti-Fregonara <i>et al.</i> (2015) ¹⁰	Zanotti-Fregonara <i>et al.</i> (2016) ¹¹	Zanotti-Fregonara <i>et al.</i> (2016) ¹²
Estimativa de dose total no feto, por unidade de atividade injetada (mGy/MBq)												
Dose total	1,22E-02	-	1,60E-02	1,70E-02	7,34E-03	6,15E-03	4,00E-02	1,97E-02	6,22E-03	8,26E-03	6,30E-03	8,50E-03
Dose devido aos órgãos maternos	9,95E-03	9,40E-02	6,50E-03	7,90E-03	-	-	1,04E-2-	-	-	-	-	-
Dose devido à captação no feto	4,62E-04	-	-	-	-	-	3,00E-02	-	-	-	-	-
Dose devido à captação na bexiga da mãe	1,61E-03	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dose devido à captação na placenta	6,43E-05	-	-	-	-	-	-	3,55E-04	-	-	-	-

1 Grávida de 24 semanas com esvaziamento irregular

2 Dados de pequenos mamíferos – MIRDOSE

3 Concentração no feto igual à mãe, esvaziamento 2 h – MIRDOSE

4 Concentração no feto igual à mãe, esvaziamento 4 h - MIRDOSE

5 n = 2, 23 e 25 semanas, esvaziamento 2h - OLINDA 1.1

6 n = 2, 23 e 25 semanas, esvaziamento irregular - OLINDA 1.1

7 n = 1, 10 semanas, feto cilíndrico - GATE

8 n = 1, 21 semanas - OLINDA 2.0

9 n = 1, 28 semanas, esvaziamento 1h - OLINDA 2.0

10 n = 1, 28 semanas, esvaziamento 3,5 h - OLINDA 2.0

11 n = 9, 2º trimestre, esvaziamento 1 h - OLINDA 1.1

12 n = 9, 2º trimestre, esvaziamento 1 h - OLINDA 2.0

A diferença entre a dose total no feto comparada à média de dose total no feto encontrada na literatura foi de 9,7%. As diferenças entre os dados publicados e este trabalho se devem principalmente às aproximações realizadas, assim como os diferentes modelos dinâmicos de bexiga utilizados nesta dissertação e na literatura.

A modelagem da excreção pela bexiga se mostra de fundamental importância na determinação da dose fetal total. Não foram encontrados dados na literatura sobre a influência da bexiga da mãe na dose gerada no feto. A dose gerada no feto devido somente à captação da bexiga, num modelo dinâmico irregular, como foi citado na seção 4.4.1.3, é de cerca de 13% da dose total no feto.

O modelo apresentado neste trabalho possui excreção em 1, 2 e 4 horas. No entanto, as recomendações de cuidado e atenção no uso de radiação ionizante em imagens médicas Image Wisely (<http://www.imagewisely.org/>) recomenda a realização de hidratação oral e intravenosa das pacientes grávidas, a fim de reduzir o tempo de exposição do feto à radiação que se encontra na bexiga, reduzindo a dose total no feto. O programa também recomenda o uso de diuréticos e a utilização de cateteres na paciente a fim de excretar o mais rápido possível o conteúdo da bexiga com alta captação de material radioativo. Para um modelo mais realístico de dose no feto, quando forem tomadas medidas de estimular a excreção urinária, é necessário que novos estudos de casos clínicos sejam realizados e descritos na literatura.

Dados sobre a captação de [^{18}F]FDG pela placenta também não são frequentemente encontrados na literatura. A placenta possui baixa influência na dose total no feto, tendo sido calculada, neste trabalho, como 0,53% da dose total no feto. Este valor é baixo, se comparado ao trabalho publicado por Zanotti-Fregonara *et al.* (2012), onde a placenta foi responsável por 1,8% da dose total no feto. Essa diferença deve-se ao fato dos fetos possuírem idades diferentes (neste estudo, 24 semanas e no estudo de Zanotti-Fregonara *et al.* (2012), 21 semanas) e também pela diferença do volume estimado de cada feto (710 cm³ neste estudo, 369 cm³ no estudo de Zanotti-Fregonara *et al.* (2012)).

Uma análise realizada neste trabalho também foi a relação da dose gerada no feto devido somente à captação de atividade no próprio feto. Nesta dissertação, a dose total é afetada em apenas 3,8% pela atividade captada no próprio feto (auto-dose). Também se analisou separadamente a influência na dose no feto das componentes da fonte, ou seja, avaliou-se individualmente a dose gerada no feto devido somente aos pósitrons ou fótons emitidos pela fonte de ^{18}F .

A dose gerada no feto devido à captação de [^{18}F]FDG nos órgãos do feto foi de $4,62 \times 10^{-4}$ mGy/MBq, sendo 55,7% deste valor devido aos pósitrons emitidos pela fonte de ^{18}F e 44,3% devido aos fótons emitidos colinearmente da fonte. Em 2010, Zanotti-Fregonara *et al.* (2010) publicou um estudo com dados de uma paciente grávida de 10 semanas de gestação. No trabalho de Zanotti-Fregonara *et al.* (2010) o feto foi considerado como um cilindro com 21 cm^3 de volume em um simulador virtual de mulher grávida de 3 meses. A influência dos pósitrons na dose total do feto devido somente à atividade no feto, no trabalho de Zanotti-Fregonara *et al.* (2010), foi de 90%, sendo os outros 10% devido aos fótons provenientes do decaimento do [^{18}F]FDG. Como o feto no trabalho de Zanotti-Fregonara *et al.* (2010) era muito pequeno (21 cm^3), a influência dos pósitrons será maior, pois estes interagem rapidamente quando em um meio atenuador, emitindo então, após aniquilarem-se com elétrons, os dois fótons colineares que podem percorrer trajetos mais longos, assim, não depositando sua energia nos tecidos do feto.

Para exames diagnósticos de imagem PET com [^{18}F]FDG é necessário calcular a atividade a ser injetada de acordo com a massa do paciente e o tempo de BED do equipamento a ser utilizado. O valor de atividade mínimo a ser injetado para uma paciente mulher de 63 kg, como a Katja, com um equipamento PET com tempo de BED de 3 minutos e com sobreposição menor que 30% em cada corte, de acordo com Boellaard *et al.* (2015), é de 289 MBq (7,8 mCi). Injetando-se essa atividade na Katja, geraria uma dose total no feto de 3,54 mGy, estando abaixo do limite de 50 mGy (DONNELLY *et al.*, 2011) para efeitos biológicos no feto.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo, investigou-se o uso do GATE para o cálculo de dosimetria interna em exames simulados de MN de mulheres grávidas avaliando a construção dos mapas de dose através de geometrias conhecidas.

No processo de avaliação do GATE para a simulação de dosimetria interna, na construção dos mapas de dose foram utilizadas duas geometrias diferentes. Os dados obtidos com a primeira geometria de uma fonte pontual distante do ponto de medida da dose, foram analisados em relação ao cálculo analítico de dose apresentado por Chabot (2007) produzindo resultados compatíveis, com baixa diferença estatística entre o modelo analítico e o simulado, validando os dados da simulação como verdadeiros.

A análise do tamanho de *voxel* a ser utilizado no momento da dosimetria pelo método baseado na técnica de DPK mostrou grandes diferenças quando os pontos estão mais próximos da fonte. Essa variação pode estar relacionada com a escolha do método baseado na técnica de DPK com voxels não isotrópicos. Maiores investigações são necessárias para avaliação da variabilidade da técnica de DPK na simulação de dose em voxels isotrópicos

Para uma dosimetria mais acurada, recomenda-se que o tamanho de *dose* seja o menor possível. Para diminuir tempo computacional, é possível que se escalem diferentes tamanhos de *dosels* para diferentes distâncias da fonte. No entanto, perde-se na acurácia da dose medida.

Na avaliação também se analisou a influência do tipo de fonte a ser configurada no aplicativo GATE, particularmente quando se trabalha com o radionuclídeo ^{18}F . Para uma emissão mais realística, recomenda-se que tanto a dose gerada por fótons de aniquilação quanto a gerada por pósitrons sejam consideradas. Como o tempo de simulação para cada um dos casos não aumenta significativamente, uma simulação que considera a emissão de pósitrons e de fótons de aniquilação deve ser utilizada.

A partir da avaliação do uso do aplicativo GATE na construção de mapas de dose e do tipo e comportamento da fonte a ser utilizada, a estimativa de dose em um feto foi modelada utilizando um simulador virtual antropomórfico de uma mulher grávida de 24 semanas, denominado Katja. Foram simuladas situações de irradiação do feto pelos tecidos maternos, devido à captação somente no próprio feto, somente pela irradiação da atividade captada na bexiga da mãe e pela placenta. Os dados obtidos de dose no feto concordam com os dados

obtidos na literatura, mostrando que o aplicativo GATE pode ser utilizado para a dosimetria interna em MN.

Conclui-se que, as avaliações iniciais do GATE mostraram a dinâmica e complexidade da estruturação das simulações usando o aplicativo para casos simples, geométricos, em relação a construção dos mapas de dose e funcionamento básico da simulação da interação da radiação com a matéria no caso de radionuclídeos emissores de fótons únicos (^{99m}Tc) e para emissores de pósitrons (^{18}F) que ao interagirem geram dois fótons colineares. Em relação à estimativa de dose no feto, pode-se concluir que o aplicativo gera mapas de dose congruentes aos dados já publicados na literatura, podendo ser utilizado como um método de simulação de dose no feto em mulheres grávidas totalmente gratuito e de fácil acesso.

No entanto, para uma simulação realística, realizada em ambiente clínico, seria necessário, ao invés de utilizar dados de indivíduos não grávidos, determinar os valores da captação relativa em cada órgão a partir da segmentação de cada órgão de interesse em imagens PET dinâmicas de corpo inteiro de mulheres grávidas, corrigidas para todos os efeitos físicos (atenuação, espalhamento, decaimento, tempo morto, efeito de volume parcial, dentre outros). A estimativa calculada com o aplicativo GATE neste trabalho, no entanto, pode ser utilizada para a avaliação do risco-benefício de exames de PET em mulheres grávidas, pois a estimativa em mGy/MBq permite que a dose seja determinada para qualquer situação de atividade administrada.

Um dos pontos principais dessa dissertação é a análise das diversas contribuições individuais de dose no feto que não são comumente encontradas na literatura como a contribuição individual na dose somente da bexiga e somente da placenta. Outro ponto é a utilização de distribuição de atividade no sangue, cérebro, coração, rins, fígado, pulmões, ovários, pâncreas, baço, bexiga, placenta, feto e tecidos residuais enquanto a literatura trabalha com distribuição de atividade no cérebro, coração, fígado, pulmões, bexiga, placenta (pouco encontrado), feto e tecido residual. Também é importante ressaltar o uso de um regime de esvaziamento irregular de esvaziamento diferente dos utilizados pela literatura.

Essa dissertação abre caminho para novas investigações e projetos no âmbito de simulação de dose baseada em imagens reais de Medicina Nuclear utilizando o aplicativo GATE, assim como o estudo de casos clínicos e planejamento de terapia com radiofármaco.

7 REFERÊNCIAS

ADELSTEIN, S. J. Administered radionuclides in pregnancy. **Teratology**, v. 59, n. 4, p. 236–9, abr. 1999.

AGOSTINELLI, S. et al. Geant4—a simulation toolkit. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment**, v. 506, n. 3, p. 250–303, jul. 2003.

ALLISON, J. et al. Geant4 developments and applications. **IEEE Transactions on Nuclear Science**, v. 53, n. 1, p. 270–278, fev. 2006.

ARSTAD, E.; ROBINS, E. Pet Radiotracers. In: **Clinical PET and PET/CT**. London: Springer-Verlag, 2008. v. 167p. 45–68.

ASSIÉ, K. et al. Monte Carlo simulation in PET and SPECT instrumentation using GATE. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment**, v. 527, n. 1-2, p. 180–189, jul. 2004.

ATTIX, F. H. **Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry**. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH, 1986.

BAILEY, D. L.; HUMM, J. L. **Nuclear Medicine Physics: A Handbook for Teachers and Students**. [s.l.] IAEA, 2014.

BECKER, J. et al. Katja — the 24th week of virtual pregnancy for dosimetric calculations. **Polish Journal of Medical Physics And Engineering**, v. 14, n. 1, 1 jan. 2008.

BERNAM, M. MIRD Pamphlet No.12: Kinetic Models for Absorbed Dose Calculations. **New York: The Society of Nuclear Medicine**, 1977.

BIBIN, L. et al. Whole-body pregnant woman modeling by digital geometry processing with detailed uterofetal unit based on medical images. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 57, n. 10, p. 2346–2358, out. 2010.

BOELLAARD, R. et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 42, n. 2, p. 328–354, 2 fev. 2015.

BOLCH, W. E. et al. MIRD pamphlet No. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry--standardization of nomenclature. **Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine**, v. 50, n. 3, p. 477–84, mar. 2009.

BURAL, G. G.; LAYMON, C. M.; MOUNTZ, J. M. Nuclear imaging of a pregnant patient: should we perform nuclear medicine procedures during pregnancy? **Molecular imaging and radionuclide therapy**, v. 21, n. 1, p. 1–5, abr. 2012.

BUREAU OF RADIOLOGICAL HEALTH; TRAINING INSTITUTE ENVIRONMENTAL CONTROL ADMINISTRATION. **Radiological Health Handbook.pdf**. Washington: U.S. Department of Health, Education, and Welfare, 1970.

BUSHBERG, J. T. et al. **The essential physics of medical imaging**. 2^o Edition ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

CECH, R. et al. Fetal exposure to low frequency electric and magnetic fields.

Physics in Medicine and Biology, v. 52, n. 4, p. 879–888, 21 fev. 2007.

CERN. Physics reference manual - geant4. v. 1, n. December, 2013.

CHABOT, G. E. **Shielding of Gamma Radiation**, 2007.

CHERRY, S. R. et al. **Physics in Nuclear Medicine**. 4th. ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2012.

CHETTY, I. J. et al. Reporting and analyzing statistical uncertainties in Monte Carlo-based treatment planning. **International Journal of Radiation Oncology*Biophysics**, v. 65, n. 4, p. 1249–1259, 15 jul. 2006.

COLLETTI, P. M. PET-CT in the Pregnant Patient. **NOVEMBER WWW.IMAGEWISELY.ORG**, 2012.

CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA. Council Directive 97/43/EURATOM. **Official Journal of the European Communities**, v. 40, p. 22–27, 1997.

CRISTY, M.; ECKERMAN, K. F. **Specific Absorbed Fractions Of Energy At Various Ages From Internal Photon Sources. ORNL/TM-8381/V1**. Oak Ridge, Tennessee: [s.n.].

DIMBYLOW, P. Development of pregnant female, hybrid voxel-mathematical models and their application to the dosimetry of applied magnetic and electric fields at 50 Hz. **Physics in Medicine and Biology**, v. 51, n. 10, p. 2383–2394, 21 maio 2006.

DONNELLY, E. H. et al. Prenatal radiation exposure: background material for counseling pregnant patients following exposure to radiation. **Disaster medicine and public health preparedness**, v. 5, n. 1, p. 62–8, 1 mar. 2011.

FLETCHER, J. W. et al. Recommendations on the Use of 18F-FDG PET in Oncology. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 49, n. 3, p. 480–508, 1 mar. 2008.

FLUX, G. et al. The impact of PET and SPECT on dosimetry for targeted radionuclide therapy. **Zeitschrift für medizinische Physik**, v. 16, n. 1, p. 47–59, jan. 2006.

FURHANG, E. E.; SGOUROS, G.; CHUI, C.-S. Radionuclide photon dose kernels for internal emitter dosimetry. **Medical Physics**, v. 23, n. 5, p. 759–764, maio 1996.

GATE Users Guide V7.1. Disponível em: <http://wiki.opengatecollaboration.org/index.php/Users_Guide_V7.1>.

GOMES, M.; MATIAS, A.; MACEDO, F. Risks to the fetus from diagnostic imaging during pregnancy: review and proposal of a clinical protocol. **Pediatric radiology**, v. 45, n. 13, p. 1916–29, dez. 2015.

HAYS, M. T. et al. MIRD Dose Estimate Report No. 19: Radiation Absorbed Dose Estimates from 18 F-FDG. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 43, n. 2, p. 210–214, 2002.

ICRP: ICRP Publication 84. Disponível em: <[http://www.icrp.org/publication.asp?id=ICRP Publication 84](http://www.icrp.org/publication.asp?id=ICRP%20Publication%2084)>. Acesso em: 27 abr. 2016.

INCA. **INCA - Instituto Nacional de Câncer - Estimativa 2016**. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/mapa.asp?ID=14>>. Acesso em: 19 jan. 2017.

INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION. **ICRP 106 Publication. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals** *Annals of the ICRP* Elsevier, 2007. Disponível em: <http://www.bmap.ucla.edu/docs/ICRP_106_RadiationDoseToPatientsfromRadiopharmaceuti>

cals_vol38_2008.pdf>. Acesso em: 8 fev. 2017

JAMES, F. et al. Monte Carlo theory and practice. **Reports on Progress in Physics**, v. 43, n. 9, p. 1145–1189, 1 set. 1980.

JAMES, F. A review of pseudorandom number generators. **Computer Physics Communications**, v. 60, p. 329–344, 1990.

JONES, D. G. A Realistic Anthropomorphic Phantom For Calculating Specific Absorbed Fractions Of Energy Deposited From Internal Gamma Emitters. **Radiation Protection Dosimetry**, v. 79, p. 411–414, 1998.

KAUL, A.; HENRICH, K.; ROEDLER, H. D. Radionuclide biokinetics and internal dosimetry in nuclear medicine. **La Ricerca in clinica e in laboratorio**, v. 10, n. 4, p. 629–60, 1980.

LOUDOS, G. et al. A radionuclide dosimetry toolkit based on material specific Monte Carlo dose kernels. **Nuclear Medicine Communications**, v. 30, 2009.

LOUDOS, G. K. et al. **Monte Carlo simulations in Nuclear Medicine**. AIP Conference Proceedings. **Anais...IOP INSTITUTE OF PHYSICS PUBLISHING LTD**, 2007Disponível em: <<http://adsabs.harvard.edu/abs/2007AIPC..958..147L>>. Acesso em: 11 dez. 2015

MARSAGLIA, G. Random Number Generation. In: **Encyclopedia of Computer Science**. Chichester, UK: John Wiley and Sons Ltd., 2003. p. 1499–1503.

MATSUMOTO, M. Mersenne Twister: A 623-Dimensionally Equidistributed Uniform Pseudo-Random Number Generator Dedicated to the Memory of Nobuo Yoneda. **ACM Transactions on Modeling and Computer Simulation**, v. 8, n. 1, p. 3–30, 1998.

MEJIA, A. A. et al. Measurements of Absorbed Doses in Humans Due to Intravenous Administration of Fluorine-18- Fluorodeoxyglucose in PET Studies. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 32, n. 4, 1991.

MILLARD, R. K. et al. Approximate distribution of dose among foetal organs for radioiodine uptake via placenta transfer. **Physics in medicine and biology**, v. 46, n. 11, p. 2773–83, nov. 2001.

MONTEIRO, D. L. M. et al. Câncer de mama na gravidez: Diagnóstico e Tratamento. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 13, n. 3, 29 jul. 2014.

MOTAVALLI, L. R.; HAKIMABAD, H. M.; AZGHADI, E. H. Fetal and maternal dose assessment for diagnostic scans during pregnancy. **Physics in medicine and biology**, v. 61, n. 9, p. 3596–608, 7 maio 2016.

NAGAOKA, T. et al. An anatomically realistic whole-body pregnant-woman model and specific absorption rates for pregnant-woman exposure to electromagnetic plane waves from 10 MHz to 2 GHz. **Physics in Medicine and Biology**, v. 52, n. 22, p. 6731–6745, 21 nov. 2007.

NIST. **NIST: X-Ray Mass Attenuation Coefficients - Water, Liquid**. Disponível em: <<http://physics.nist.gov/PhysRefData/XrayMassCoef/ComTab/water.html>>. Acesso em: 30 dez. 2016.

PAPADIMITROULAS, P. et al. **Photon dose kernels dataset for nuclear medicine dosimetry, using the GATE Monte Carlo toolkit**. 2011 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record. **Anais...IEEE**, out. 2011Disponível em: <<http://ieeexplore.ieee.org/articleDetails.jsp?arnumber=6154624>>. Acesso em: 2 jul. 2015

PETOUSSI-HENSS, N. et al. The GSF family of voxel phantoms. **Physics in medicine and biology**, v. 47, n. 1, p. 89–106, 7 jan. 2002.

POWSNER, R. A.; POWSNER, E. R. **Essential Nuclear Medicine Physics**. Malden, Massachusetts, USA: Blackwell Publishing, Inc., 2006.

RUSSELL, J. R. et al. Radiation absorbed dose to the embryo/fetus from radiopharmaceuticals. **Health physics**, v. 73, n. 5, p. 756–69, nov. 1997.

RUSSELL, J. R.; STABIN, M. G.; SPARKS, R. B. Placental transfer of radiopharmaceuticals and dosimetry in pregnancy. **Health physics**, v. 73, n. 5, p. 747–55, nov. 1997.

SARRUT, D. et al. A review of the use and potential of the GATE Monte Carlo simulation code for radiation therapy and dosimetry applications. **Medical physics**, v. 41, n. 6, p. 064301, jun. 2014.

SCHÜNEMANN JR, E. et al. Radioterapia e quimioterapia no tratamento do câncer durante a gestação-revisão de literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 53, n. 1, p. 41–46, 2007.

SÉ, M. B. et al. **Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009 : análise do consumo alimentar pessoal no Brasil**. Rio de Janeiro: [s.n.].

SELTZER, S. M. et al. Fundamental Quantities And Units For Ionizing Radiation (Revised) ICRU-report No 85. **Journal of the ICRU**, v. 11, n. 1, p. 1–35, 2011.

SGOUROS, G.; HOBBS, R. F. Dosimetry for radiopharmaceutical therapy. **Seminars in nuclear medicine**, v. 44, n. 3, p. 172–8, maio 2014.

SNYDER, W.; FORD, M.; WARNER, G. Estimates of specific absorbed fractions for photon sources uniformly distributed in various organs of a heterogeneous phantom. MIRD pamphlet No. 5, revised. **Society of Nuclear Medicine**, 1978.

STABIN, M. G. et al. **Mathematical models and specific absorbed fractions of photon energy in the nonpregnant adult female and at the end of each trimester of pregnancy**. Oak Ridge, TN: Oak Ridge National Laboratory, 8 maio 1995. Disponível em: <<http://digital.library.unt.edu/ark:/67531/metadc791641/m1/1/>>. Acesso em: 27 abr. 2016.

STABIN, M. G. Proposed addendum to previously published fetal dose estimate tables for 18F-FDG. **Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine**, v. 45, n. 4, p. 634–5, abr. 2004.

STABIN, M. G. **Fundamentals of nuclear medicine dosimetry**. New York, NY: Springer New York, 2008a.

STABIN, M. G. Uncertainties in internal dose calculations for radiopharmaceuticals. **Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine**, v. 49, n. 5, p. 853–60, 1 maio 2008b.

STABIN, M. G. INTERNAL DOSIMETRY IN NUCLEAR MEDICINE. **Brazilian Journal of Radiation Sciences**, v. 1, n. 1, 24 out. 2013.

TAKALKAR, A. M. et al. 18F-FDG PET in pregnancy and fetal radiation dose estimates. **Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine**, v. 52, n. 7, p. 1035–40, jul. 2011.

TOOHEY, R. E.; STABIN, M. G.; WATSON, E. E. The AAPM/RSNA physics tutorial for residents: internal radiation dosimetry: principles and applications.

Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc, v. 20, n. 2, p. 533–46; quiz 531–2, 2000.

VILLOING, Daphnée. **Apport du code Monte-Carlo GATE pour la dosimétrie en radiothérapie interne vectorisée: imagerie et calculs dosimétriques**. 2015. 301 f. Tese de Doutorado. Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier.

WILLIAMS, G. et al. The calculation of dose from external photon exposures using reference and realistic human phantoms and Monte Carlo methods. **Physics in medicine and biology**, v. 31, n. 4, p. 449–52, abr. 1986.

WU, D. et al. Evaluations of Specific Absorption Rate and Temperature Increase Within Pregnant Female Models in Magnetic Resonance Imaging Birdcage Coils. **IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques**, v. 54, n. 12, p. 4472–4478, dez. 2006.

XING, L.; SIEBERS, J.; KEALL, P. Computational Challenges for Image-Guided Radiation Therapy: Framework and Current Research. **Seminars in Radiation Oncology**, v. 17, n. 4, p. 245–257, out. 2007.

XU, X. G. et al. A boundary-representation method for designing whole-body radiation dosimetry models: pregnant females at the ends of three gestational periods—RPI-P3, -P6 and -P9. **Physics in Medicine and Biology**, v. 52, n. 23, p. 7023–7044, 7 dez. 2007.

YORIYAZ, H. Método de Monte Carlo: princípios e aplicações em Física Médica Monte Carlo Method : principles and applications in Medical Physics. **Revista Brasileira de Física Médica**, v. 3, n. 1, p. 141–149, 2009.

YORIYAZ, H.; STABIN, M. G.; SANTOS, A. DOS. Monte Carlo MCNP-4B-Based Absorbed Dose Distribution Estimates for Patient-Specific Dosimetry. **J. Nucl. Med.**, v. 42, n. 4, p. 662–669, 1 abr. 2001.

ZAIDI, H.; SGOUROS, G. **Therapeutic applications of Monte Carlo calculations in nuclear medicine**. [s.l.] IOP, Institute of Physics Pub, 2003.

ZANKL, M. et al. The application of voxel phantoms to the internal dosimetry of radionuclides. **Radiation Protection Dosimetry**, v. 105, n. 1-4, p. 539–547, 1 jul. 2003.

ZANKL, M. Adult Male and Female Reference Computational Phantoms (ICRP Publication 110). **Jpn. J. Health Phys**, v. 45, n. 357, 2010.

ZANOTTI-FREGONARA, P. et al. Estimation of the beta+ Dose to the Embryo Resulting from 18F-FDG Administration During Early Pregnancy. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 49, n. 4, p. 679–682, 1 abr. 2008.

ZANOTTI-FREGONARA, P. et al. Absorbed 18F-FDG dose to the fetus during early pregnancy. **J Nucl Med**, 2010.

ZANOTTI-FREGONARA, P. et al. Radiation dose to the fetus from [(18)F]-FDG administration during the second trimester of pregnancy. **Health physics**, v. 102, n. 2, p. 217–9, 2012.

ZANOTTI-FREGONARA, P. et al. New Fetal Dose Estimates from 18F-FDG Administered During Pregnancy: Standardization of Dose Calculations and Estimations with Voxel-Based Anthropomorphic Phantoms. **Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine**, v. 57, n. 11, p. 1760–1763, nov. 2016.

ZANOTTI-FREGONARA, P.; LAFOREST, R.; WALLIS, J. W. Fetal Radiation Dose from 18F-FDG in Pregnant Patients Imaged with PET, PET/CT, and PET/MR. **Journal**

of Nuclear Medicine, v. 56, n. 8, p. 1218–1222, 1 ago. 2015.

ZUBAL, I. G. et al. Computerized three-dimensional segmented human anatomy. **Medical physics**, v. 21, n. 2, p. 299–302, fev. 1994.

ZUKOTYNSKI, K. [18F]fluorodeoxyglucose, 18F-FDG or FDG. **Society of nuclear medicine and molecular imaging**, p. 1–5, 2012.

APÊNDICE A – DEFINIÇÃO DA CONSTANTE DE DOSE ABSORVIDA EM EQUILÍBRIO

A constante de dose absorvida em equilíbrio ou Δ (em inglês *equilibrium absorbed dose constant*) (CHERRY; SORENSON; PHELPS, 2012; TOOHEY; STABIN; WATSON, 2000):

$$\Delta \left(\frac{\text{rad.g}}{\mu\text{Ci.h}} \right) = 2,13 E = kE \quad (21)$$

K é uma constante de proporcionalidade que proporciona a energia emitida por unidade de atividade acumulada, podendo ser apresentadas nas unidades de $\left(\frac{\text{rad.g}}{\mu\text{Ci.hr}} \right)$ ou $\left(\frac{\text{Gy.kg}}{\text{Bq.seg}} \right)$, variando de acordo com as unidades de dose esperadas.

A constante de proporcionalidade é utilizada para conversão de unidades, conforme Quadro 1.

Unidade no SI	Conversão
1 Gy	100 rad
1 mCi	$3,7 \times 10^4$ Bq
1 Bq	1 transição/segundo
1 hora	3600 segundos
1 MeV	$1,6 \times 10^{-4}$ erg
1 rad	100 erg/grama

Essas conversões são aplicadas como demonstrado nas equações 22 e 23.

$$\dot{D} \left(\frac{\text{rad}}{\text{h}} \right) = \frac{A}{m} \left(\frac{\mu\text{Ci}}{\text{g}} \right) \left(3,7 \times 10^4 \frac{\text{trans/s}}{\mu\text{Ci}} \right) \times \left(\frac{3600}{\text{h}} \right) E \left(\frac{\text{MeV}}{\text{trans}} \right) \times \left(1,6 \times 10^{-4} \frac{\text{erg}}{\text{MeV}} \right) \left(\frac{1 \text{ rad}}{100 \frac{\text{erg}}{\text{g}}} \right) = 2,13 \frac{A}{M} E \quad (22),$$

$$\dot{D} \left(\frac{\text{Gy}}{\text{s}} \right) = \frac{A}{m} \left(\frac{\text{trans/s}}{\text{kg}} \right) E \left(\frac{\text{MeV}}{\text{trans}} \right) \times \left(1,6 \times 10^{-4} \frac{\text{erg}}{\text{MeV}} \right) \left(\frac{0,01 \text{ Gy}}{100 \frac{\text{erg}}{\text{g}}} \right) \left(\frac{1}{1000 \frac{\text{g}}{\text{kg}}} \right) = 1,6 \times 10^{-13} \frac{A}{M} E \quad (23),$$

APÊNDICE B – DEFINIÇÕES DO GATE

Abaixo serão apresentadas as particularidades das principais definições do aplicativo GATE.

Definição da geometria geral do sistema

O primeiro passo da simulação é a descrição do ambiente ou mundo da simulação. A geometria do sistema é todo o conjunto de volumes dentro do mundo virtual onde ocorrerá a simulação. Esse ambiente é definido como uma caixa cúbica centrada na origem das coordenadas x , y e z do sistema $(0, 0, 0)$, sendo o único volume necessário para a simulação ocorrer. O usuário pode definir o tamanho nas coordenadas de acordo com a necessidade, que deve ser grande o suficiente para incluir todos os volumes em seu interior. Como as interações podem se dar em todo o volume, o ambiente do mundo não deve ser tão grande, pois quanto maior ele for, maior será o tempo computacional para realizar a simulação.

A geometria do sistema possui uma estrutura do tipo árvore, onde o volume denominado “mundo” é o volume-mãe e os volumes internos são os volumes-filhos. Os volumes-filhos são conectados ao volume-mãe e uns aos outros, se necessário, pela função “*attach*”. Os limites definidos de cada volume mais interno não podem ser maiores que o volume mais externo, ou seja, um volume-filho não pode extrapolar os limites do volume-mãe.

Todos os volumes podem ser constituídos de materiais atenuadores, que estão descritos por sua densidade e composição atômica em um arquivo texto chamado “*GateMaterials.db*”, disponível nos arquivos de exemplos do GATE. Essa base de dados em forma de lista de elementos possui os dados da tabela periódica com seu nome, símbolo, número atômico e massa molar. Alguns materiais são definidos pelo nome, densidade, estado físico, elementos componentes e a sua abundância.

Os volumes-filhos do mundo da simulação podem se dividir em sistemas de imagem e simuladores. Para modelar a geometria de um sistema de imagem no GATE, necessita-se criar um volume-filho que será a parte mais externa do equipamento e acoplar as partes internas do sistema a este volume, como volumes-netos do ambiente de simulação, o mundo. Para sistemas SPECT e PET é possível modelar o colimador, o cristal cintilador e até mesmo a parte eletrônica. GATE possui algumas palavras-chave pré-definidas pelo tipo de sistema, dependendo do tipo de saída de dado disponível para aquele sistema, como no caso da “SPECThead” que permite saídas do tipo ASCII, ROOT, Raw e Projeções.

A definição de simuladores geométricos e virtuais que representam os pacientes virtuais, devem ser gerados como um volume-filho do mundo da simulação. Para definir simuladores geométricos, é necessário definir inicialmente sua forma como uma caixa, esfera, cilindro, cone, polígono, ou outra forma geométrica. Para cada uma das formas do volume, GATE possui comandos secundários para criá-los. Por exemplo, para criar uma caixa é necessário que sejam definidos separadamente os três eixos; para uma esfera ou elipsóide, definem-se os raios mínimo e máximo. Para simuladores virtuais baseados em *voxels* é necessário que ocorra a entrada de um arquivo do tipo Interfile3.3, com as informações do simulador, tais como tamanho de *voxel* e número de cortes, além de um arquivo com dados sobre os materiais que compõem o simulador. A inserção da imagem Interfile3.3 e o arquivo que contém a lista de materiais que compõe o simulador virtual são apresentados abaixo.

Inserção da imagem de entrada Interfile3.3

A inserção de imagens no GATE permite o uso de simuladores virtuais baseados em *voxels* e até mesmo, a imagem segmentada de pacientes, para definir meios atenuadores em posições e formatos realísticos e, no caso de pacientes, não homogêneos. Para que o GATE consiga reconhecer o valor no voxel que representa um material atenuador, é necessário definir na simulação um arquivo declarado como “*AttenuationRangeFile.dat*”. Este arquivo contém três colunas com o valor inicial do intervalo do número de voxel, o valor final e o material relacionado ao intervalo.

Para importar dados de uma imagem, o GATE necessita de um método que descreva o modelo de matriz que carregará a imagem no volume-mãe. Os três métodos descritos no GATE para esse acoplamento da imagem ao volume-mãe são (“GATE Users Guide V7.1”, 2015):

- *Regular Parametrization Method*: este modelo ignora as regiões de borda de pixels que possuem o mesmo material, acelerando a simulação, pois não precisa carregar o sistema novamente a cada pixel. No entanto, na versão do GATE 7.1 foi reportado um problema em sua configuração.
- *Nested Parametrization Method*: neste modelo, somente três planos da imagem são carregados. Usando este método, as imagens são divididas em sub-volumes de composição homogênea do tamanho do voxel ou maiores. Como esse método somente carrega três planos centrais, utiliza muito menos memória que os outros métodos, acelerando o processo.
- *Regionalized Parametrization Method*: este modelo trabalha com uma representação de volume implícito, acoplado a um procedimento de segmentação adaptado e mapa de

distâncias, minimizando o número de regiões limites a serem ultrapassadas, diminuindo o tempo computacional.

A imagem a ser inserida no GATE deve estar no formato Interfile3.3, que possui um cabeçalho com extensão *.h33* e a imagem com extensão *.i33*. O programa XMEDCON (<http://xmedcon.sourceforge.net/>) é capaz de converter arquivos de imagem para Interfile3.3.

GATE também possui certas exigências quanto ao formato da imagem de entrada: ela deve ser do tipo *unsigned*, possuir 16 bits e ordenação de bits do tipo *Little Endian*. Para tanto, utiliza-se o MATLAB para realizar a conversão. Na próxima seção é apresentado o procedimento passo-a-passo utilizado para a conversão das imagens para uso no GATE.

Um dos problemas encontrados na conversão desta imagem é que, na conversão, o cabeçalho da imagem considera que o tamanho dos voxels é de 1 x 1 x 1 cm³. No entanto, a maioria dos simuladores virtuais antropomórficos não possuem este tamanho de voxel. Para resolver esse problema é necessário editar o cabeçalho com extensão *.h33*, modificando as linhas que apresentam o tamanho do voxel em suas três dimensões. Caso esse passo não seja seguido, o GATE apresenta erros na hora da simulação, pois não consegue criar uma matriz coerente com o cabeçalho que se ajuste ao mundo. A Figura 8 apresenta um exemplo do cabeçalho da imagem.

Figura 8. Exemplo do cabeçalho da imagem Interfile3.3.

```

-----
! INTERFILE :=
! GENERAL IMAGE DATA :=
! type of data := Tomographic
! total number of images := 16
! study date := 1997:11:28
! study time := 00:00:00
! imagedata byte order := LITTLEENDIAN
! number of images/energy window := 16
! process status := Reconstructed
! matrix size [1] := 32
! matrix size [2] := 32
! number format := unsigned integer
! number of bytes per pixel := 2
! scaling factor (mm/pixel) [1] := +8.8
! scaling factor (mm/pixel) [2] := +8.8
! number of projections := 16
! extent of rotation :=
! time per projection (sec) := 0
! study duration (sec) := 0
! maximum pixel count := +2.000000e+02
! patient orientation := head_in_patient
! rotation := supine
! GENERAL DATA :=
! data offset in bytes := 0
! name of data file := brain_phantom.i33
-----

```

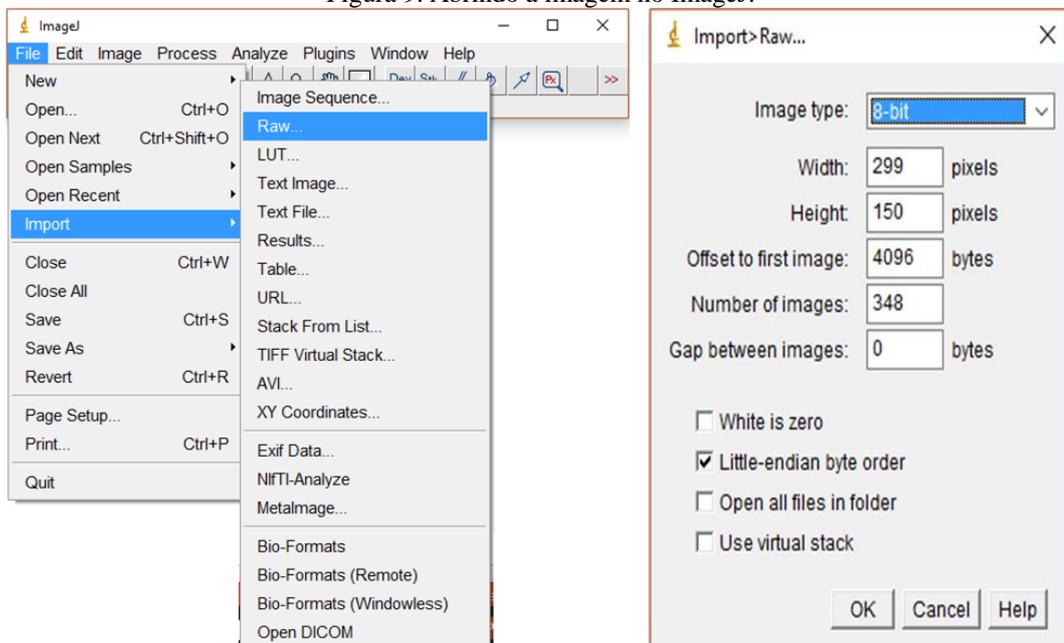
Fonte: GATE Users Guide V7.1 (2015).

As linhas nas quais se lê “*scaling factor (mm/px)*” e “*number of projections*” são aquelas que devem ser modificadas com os valores reais do tamanho do voxel da imagem.

Passo-a-passo para conversão das imagens para serem aceitas como dados de entrada no GATE

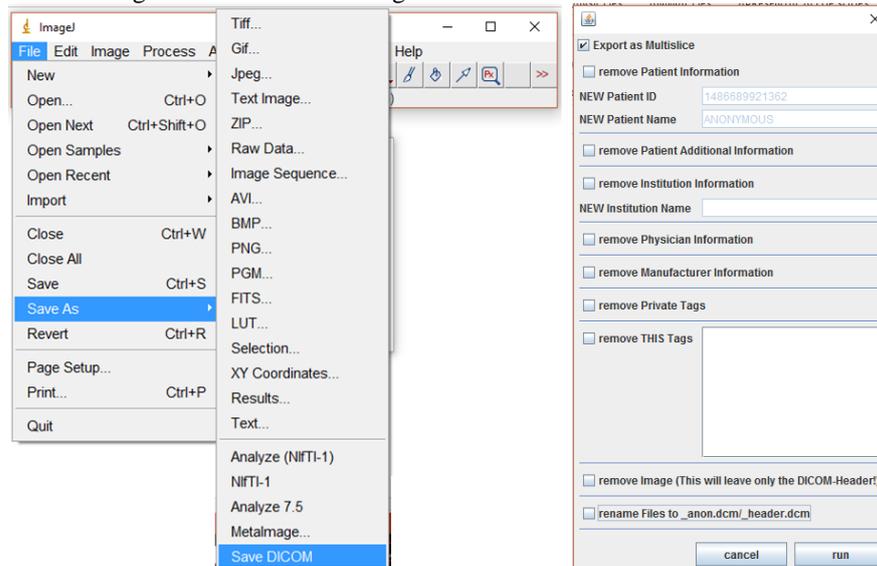
Primeiramente é necessário que a imagem, no formato que vier seja convertida para o formato DICOM®. O *software* utilizado foi o ImageJ®. Katja vem em um arquivo em formato *Raw* com um arquivo de texto onde especifica o tamanho da imagem nas três dimensões e o tamanho do cabeçalho incluso. Os dados devem ser colocados corretamente para que a imagem seja aberta corretamente. A Figura 9 mostra os passos para abrir a imagem e, no caso de se utilizar o simulador Katja, os valores de pixels nas três dimensões.

Figura 9. Abrindo a imagem no ImageJ.



Com a imagem do simulador aberto, é necessário que esta seja salva na extensão DICOM®, conforme mostra a Figura 10.

Figura 10. Salvando a imagem em formato DICOM®.



Com a imagem em DICOM® é necessário que esta seja convertida para *unsigned* e 16 bit. Isto pode ser realizado no Matlab®, com os comandos abaixo:

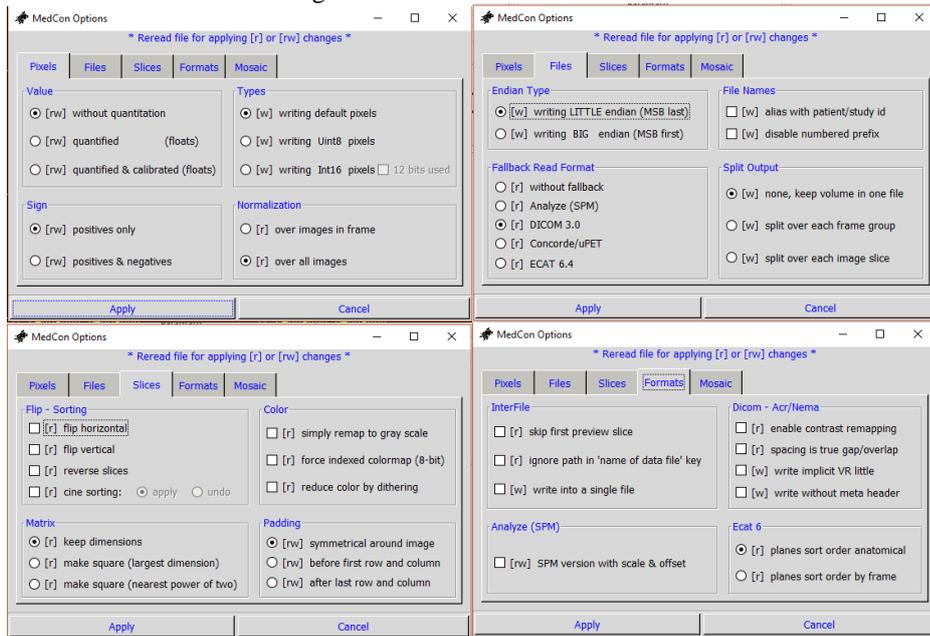
```
Imagem=dicomread('imagem.dcm');
```

```
A=uint16(Imagem);
```

```
dicomwrite(A, 'imagem.dcm');
```

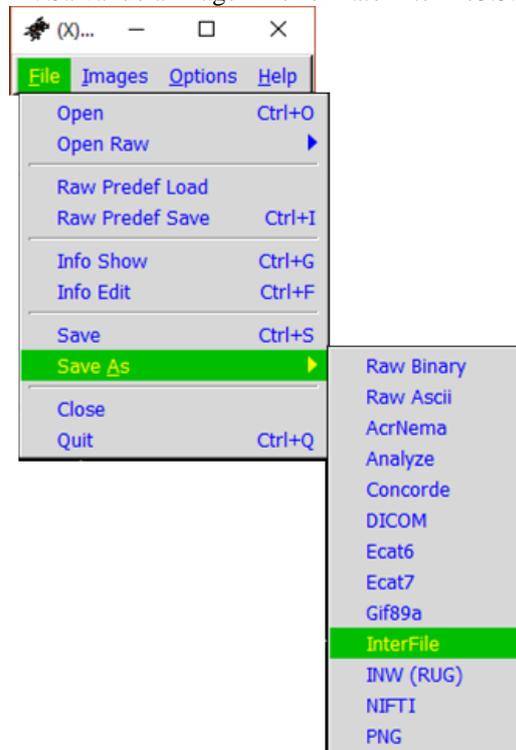
A primeira linha de comando abre a imagem DICOM, a segunda converte a imagem inserida para *unsigned* e 16 bit e a terceira salva o arquivo em DICOM com as configurações novas. O próximo passo é abrir o XMEDCON → *options* → MedCon. Será aberta uma tela com várias abas. As abas importantes são apresentadas na Figura 11 assim como suas marcações.

Figura 11. Usando o XMEDCON.



Com estes ajustes realizados já é possível salvar a imagem no formato Interfile3.3 (Figura 12). Recomenda-se salvar o arquivo com o nome sugerido pelo programa;

Figura 12. Salvando a imagem no formato Interfile3.3.



Com todos estes passos, a imagem está pronta para ser inserida no GATE, configurada de modo que esse a aceite como imagem de entrada e possa ser ligado ao mapa de atenuação (arquivo *AttenuationRangeFile.dat*) e de distribuição de dose (*activity_range.dat*).

Definição dos processos físicos

O GATE modela diversos tipos de interação da radiação com a matéria durante as simulações. Essas interações são definidas como modelos físicos que devem ser empregados na simulação e definidos pelo usuário. GATE disponibiliza várias formas de definição dos processos físicos, assim como modelos e bibliotecas de interação, todas extensivamente validadas.

Para simulação de interação da radiação com a matéria, os modelos disponíveis no GATE são:

- *Standard*: simula processos entre 1 keV e 100 TeV;
- *Livermore*: simula desde baixas energias (250 eV e 100 GeV); e
- *Penelope*: simula processos entre 250 eV e 1 GeV.

Os processos físicos são subdivididos em: processos eletromagnéticos, hadrônicos e ópticos. Os processos eletromagnéticos são aqueles em que simulam a interação eletromagnética das partículas com a matéria e são compostos do efeito fotoelétrico, espalhamento Compton, espalhamento Rayleigh, produção de pares, ionização, *Bremsstrahlung*, aniquilação elétron-pósitron, espalhamentos múltiplos e processos eletromagnéticos do múon.

Os processos hadrônicos descrevem as interações entre os hádrons/íons incidentes e o núcleo do alvo, não possuindo fronteiras estritas entre os processos de colisão nucleon-nucleon (“GATE Users Guide V7.1”, 2015). Os processos definidos são espalhamento elástico, processos inelásticos para prótons e íons, processos para píons, nêutrons e decaimento de partículas. Existem bibliotecas específicas para essas interações, tais como G4LElastic, G4LEpp e G4LEnp, entre outras.

Também é possível modelar os processos físicos ópticos, que são apropriados para modelos de sistemas ópticos de imagem e são utilizados para investigar, por exemplo, a resolução de energia ou espacial do detector após a cintilação. Para processos definidos como ópticos, são utilizados a absorção do Bulk, espalhamento Rayleigh e Mie, processos nas regiões limítrofes e fluorescência.

Definição das saídas de dados

GATE possui diversos tipos de saída de dados dependendo do sistema modelado, que podem ser divididas em saídas básicas e específicas e do tipo atuadores. Os modelos de saída de dados básico são do tipo ASCII, binário e ROOT. Os modelos de saída específicos são Interfile ou projeção, sinograma, Ecat7, LMF e CT. Tanto o arquivo do tipo ASCII, quanto binário, geram arquivos texto do tipo *.txt*, no qual apresentam dados de energia de cada evento gerado na simulação, assim como tempo para ocorrerem e a distância que percorreram, tanto para eventos que ocorrem de forma independente, como provenientes de coincidências para sistemas PET. O arquivo de saída do tipo ROOT apresenta os mesmos dados dos arquivos de saídas do tipo ASCII e binário. No entanto, a apresentação é dada em formato de sequências do tipo árvore e é necessário software específico para abri-los e analisá-los.

As saídas do tipo projeção são dadas em um arquivo Interfile e são específicas para sistemas com protocolo de aquisição SPECT que rotacionam, enquanto a saída do tipo sinograma é utilizado para sistemas definidos como Ecat e EcatAccel, que são sistemas de PET. A saída de dados do tipo LMF foi criada para armazenar dados de sistemas do tipo ClearPET e CylindricalPET, onde os dados saem em formato *List Mode*. A saída de dados de imagem CT gera matrizes binárias de números do tipo *float* que armazena a imagem simulada de CT que é produzida em cada corte da imagem.

Definição dos atuadores

GATE disponibiliza uma série de ferramentas que atuam no sistema. Esses atuadores permitem a interação com a simulação, coletando dados, como energia depositada, partículas criadas dentro de um volume e energia depositada em um volume, entre outros. Os atuadores devem ser ligados a um volume com a função “*attach*” e possuem alguns tipos de saída de dados, como arquivos texto ASCII (*.txt*), imagem (*.img/hdr*, *.raw/.mhd*, e ROOT, entre outros). Alguns atuadores disponíveis são o “*dose actor*”, o “*statistics*”, o espectro de energia, atuador de fluência e alguns filtros de partículas, que podem atuar no volume em que são geradas, na energia emitida e na direção.

O atuador de dose é uma das ferramentas importantes desta pesquisa. Definido por “*dose actor*”, esse atuador constrói matrizes 3D da energia e dose depositadas, assim como o número de eventos que colidiram no volume ao qual está ligado. Tanto a energia depositada, quanto a dose depositada, fornecem matrizes 3D com informações da incertezas e da soma dos valores ao quadrado. Os valores de energia depositada são dados em MeV e os de dose

depositada em Gy. O tamanho da matriz 3D é configurado pelo usuário, a partir da definição do tamanho da matriz e sua resolução espacial (tamanho do pixel). A incerteza estatística é calculada pelo método de Chetty *et al.* (2006), que devido à natureza estatística do método de MC, gera uma imprecisão inerente ao cálculo da dose no elemento de dose (*dose*). A dose no elemento k é dada pela energia depositada por unidade de massa em cada *voxel*, por N partículas simuladas, provenientes de i histórias, de acordo com a Equação 24:

$$d_k = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N d_{k,i} \quad (24),$$

onde $d_{k,i}$ denota a dose depositada por história i em cada *voxel* k . Para estimar a incerteza estatística da dose é utilizado o método história-por-história, dada pela Equação 25 (CHETTY *et al.*, 2006):

$$S_{d_{k,i}} = \sqrt{\frac{1}{N-1} \left(\frac{\sum_{i=1}^N d_{k,i}^2}{N} - \left(\frac{\sum_{i=1}^N d_{k,i}}{N} \right)^2 \right)} \quad (25),$$

onde $S_{d_{k,i}}$ é uma estimativa do erro padrão da dose média no *voxel* k .

As saídas de dados no atuador de dose devem ser configuradas com uma saída do tipo imagem (*.raw/.mhd*), pois a saída do tipo texto e ROOT apresentam somente distribuições em 2D. Este tipo de saída conserva as coordenadas do ponto de origem da imagem de entrada.

A Figura 13 apresenta o modelo apresentado no manual do GATE para implementação do atuador de dose.

Figura 13. Modelo de implementação do "dose actor" no GATE.

```

/gate/actor/addActor DoseActor          MyActor
/gate/actor/MyActor/save                MyOutputFile.mhd
/gate/actor/MyActor/attachTo            MyVolume
/gate/actor/MyActor/stepHitType         random
/gate/actor/MyActor/setSize              5 5 5 m
/gate/actor/MyActor/setResolution        1 1 3000
/gate/actor/MyActor/enableEdep           true
/gate/actor/MyActor/enableUncertaintyEdep true
/gate/actor/MyActor/enableSquaredEdep    false
/gate/actor/MyActor/enableDose           false
/gate/actor/MyActor/normaliseDose        false

```

Fonte: GATE Users Guide V7.1 (2015).

Outro atuador muito útil é o "statistics", que registra o número de eventos gerados na simulação, tempo computacional gasto, tempo de simulação configurado e tempo restante. Para defini-lo é necessário configurar as linhas abaixo, podendo o tempo para geração do arquivo (linha 2) ser modificado:

```

/gate/actor/addActor          SimulationStatisticActor stat

```

<code>/gate/actor/stat/SaveEveryNSeconds</code>	30
<code>/gate/actor/stat/save</code>	[nome do arquivo de saída].txt

Definição da fonte

A fonte de radiação no GATE deve possuir três configurações para poder ser simulada: o tipo de fonte, seu posicionamento e suas características físicas. A fonte pode ser definida como baseada em *voxels*, para simuladores virtuais, *linacBeam*, *PencilBeam* e outros modelos para feixes externos de fótons ou elétrons, e do tipo GPS (Fonte de Partículas Geral, do inglês, *General Particle Source*). Fontes radioativas do tipo GPS são as mais comuns e podem ser definidas juntas às fontes baseadas em *voxels*. As fontes emissoras podem ser definidas por partículas simples, como elétrons, pósitrons e raios gama, assim como por palavras-chave do GATE, como “*Fluor18*”, “*back-to-back*” e “*Fast1124*”. Para simulação de fontes de ^{18}F , por exemplo, pode-se definir a fonte como “*Fluor18*”, onde o GATE define o espectro de energia dos pósitrons e a fonte “*back-to-back*”, que implementa a simulação de dois fótons colineares de aniquilação (180°).

Para simulações em MN, a fonte de radiação no GATE pode ser definida de duas formas: geometricamente ou através de um mapa de atividade. As fontes determinadas geometricamente podem ser representadas por fontes pontuais, esferas, cilindros, quadrados, entre outros modelos geométricos. As fontes de radiação, determinadas pelo mapa de atividade, são utilizadas quando se faz uso de um simulador virtual antropomórfico. Para esse tipo de fonte, é necessário dois arquivos sejam configurados: um arquivo *Interfile3.3* que representa o simulador virtual e um arquivo texto que contém o mapa de atividade. O arquivo possui duas colunas nas quais são apresentados o intervalo de número de voxel inicial e final que possui um valor específico de atividade e uma terceira coluna que apresenta o valor da atividade naquele intervalo, em bequerel (normalmente chamado de *activity_range.dat*). Os valores de atividade são distribuídos homogeneamente em todos os *voxels* do intervalo.

Definição do gerador de números aleatórios e parâmetros de aquisição

Como qualquer simulador de MC, GATE necessita de um gerador de números aleatórios. Esses geradores são fornecidos pelas bibliotecas do CLHEP, estando disponíveis os geradores *Ranlux64*, *JamesRandom* e *Mersenne Twister*. No entanto, o manual do GATE possui uma nota reportando que o gerador *Ranlux64* apresenta artefatos nos dados de PET simulados, que não são gerados com o gerador *Mersenne Twister* (“GATE Users Guide V7.1”, 2015). Deste modo, o gerador de números aleatórios utilizado nessa dissertação será o

Mersenne Twister, com escolha automática do valor de *seed*, ou seja, um novo valor de *seed* é gerado aleatoriamente a cada vez que o GATE é executado.

Para iniciar uma simulação é necessário definir os parâmetros de aquisição da simulação. No GATE estão disponíveis duas formas de controle da simulação: através do tempo e através do número de eventos. Para definir os parâmetros de aquisição através do tempo, é necessário que se escolha o tempo inicial, o final e se a modelagem possui um sistema com detectores que se movimentam, e o tempo de aquisição de cada corte. Se não houver movimentação durante a simulação, o tempo de corte pode ser igual ao tempo final de aquisição.

APÊNDICE C – DEFINIÇÃO DO VALOR DE K

O artigo de Chabot (2007), declara uma constante que converte taxa de fluência de energia para taxa de dose em Gy h^{-1} . A constante tem valor de $5,76 \times 10^{-7} \text{ MeV g}^{-1} \text{ s}^{-1}$ e é denominada como k . A equação dada por Chabot (2007) é dada por:

$$\dot{D} = \frac{kSE \frac{\mu_{en}}{\rho}}{4\pi r^2} \quad (26)$$

onde S representa o número de emissões gama por segundo emitidos por uma fonte monoenergética, E é a energia do fóton em MeV, $\frac{\mu_{en}}{\rho}$ é o coeficiente de atenuação mássico do material no ponto de cálculo da dose, em $\text{cm}^2 \text{ g}^{-1}$, k é uma constante de conversão no valor de $5,76 \times 10^{-7} \frac{\text{MeV}}{\text{g}\cdot\text{s}}$, e r é a distância entre a fonte pontual e o ponto no qual se pretende calcular a dose, em centímetros.

A equação por si só tem unidades de $\text{MeV g}^{-1} \text{ s}^{-1}$. A conversão então é dada por:

$$\frac{\text{MeV}}{\text{g}\cdot\text{s}} = \frac{\text{Gy}}{\text{h}} = \frac{\text{J}}{\text{kg}\cdot\text{h}}$$

Sendo

$$1 \text{ Gy} = 1 \text{ J kg}^{-1}$$

$$1 \text{ J} = 6,24 \times 10^{12} \text{ MeV} \rightarrow 1 \text{ MeV} = 1,6025 \times 10^{-13} \text{ J}$$

$$1 \text{ h} = 3600 \text{ s}$$

$$1 \text{ kg} = 10^3 \text{ g}$$

Assim, temos que:

$$\frac{\text{MeV}}{\text{g}\cdot\text{s}} \times \frac{1,6025 \times 10^{-13} \text{ J}}{\text{MeV}} \times \frac{3600 \text{ s}}{\text{h}} \times \frac{10^3 \text{ g}}{\text{kg}} = 5,76 \times 10^{-7} \frac{\text{J}}{\text{kg}\cdot\text{h}} = 5,76 \times 10^{-7} \frac{\text{Gy}}{\text{h}}$$

APÊNDICE D – MATERIAIS E DENSIDADES REFERENTES A KATJA

ID Estrutura	Órgão/Tecido	Densidade (g/cm³)	Nome no Gate Materials	Densidade no Gate Materials
1, 2	Adrenals	1,03	Lymph	1,03
3, 4	Nasal	1,03	Lymph	1,03
5, 6	Oral Mucosa	1,05	Muscle	1,05
7	Trachea	1,03	Lymph	1,03
8	Bronchi	1,03	Lymph	1,03
9 - 12	Blood (Segmented vessels)	1,06	Blood	1,06
13, 16, 19, 22, 24, 26, 28, 31, 34, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55	Cortical	1,92	RibBone	1,92
14, 17, 20, 23, 25, 27, 29, 32, 35, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56	Trabecular	1,92	RibBone	1,92
57 - 60	Cartilage	1,1	Cartilage	1,1
15, 18, 21, 30, 33, 36	Medullary Cavity	0,98	Polyethylene	0,96
61	Brain	1,05	Brain	1,04
62, 64	Breast Adipose	0,95	Polyethylene	0,96
63, 65	Breast Glandular	1,02	Breast	1,02
67, 69	Eye	1,05	Muscle	1,05
66, 68	Eye lenses	1,05	Muscle	1,05
70, 71	Gall bladder	1,03	Pancreas	1,04
72 - 86	Gastrointestinal Tract	1,04	Pancreas	1,04
87	Heart wall	1,05	Heart	1,05
88	Heart contents (blood)	1,06	Blood	1,06
89, 90, 91, 92, 93, 94	Kidney	1,05	Kidney	1,05
95	Liver	1,05	Liver	1,06
96, 97, 98, 99	Lungs	0,41	Lung	0,26
100 - 105	Lymphatic Tissue	1,03	Lymph	1,03
106 - 109	Muscle	1,05	Muscle	1,05
110	Oesophagus	1,03	Lymph	1,03
111, 112	Ovaries	1,04	Testis	1,04
113	Pancreas	1,05	Pancreas	1,04
114	Pituitary gland	1,03	Lymph	1,03
115	Prostate	1,03	Lymph	1,03
116 - 119	Residual tissue	0,95	Epidermis	0,92
120, 121	Salivary glands	1,03	Lymph	1,03
122 - 125	Skin	1,09	Liver	1,06
126	Spinal cord	1,03	Lymph	1,03
127	Spleen	1,04	Spleen	1,06
128	Teeth	2,75	Aluminium	2,7
129, 130	Testes	1,04	Testis	1,04
131	Thymus	1,03	Lymph	1,03
132	Thyroid	1,04	Testis	1,04

133	Tongue	1,05	Muscle	1,05
134	Tonsils	1,03	Lymph	1,03
135, 136	Ureters	1,03	Lymph	1,03
137	Urinary bladder wall	1,04	Pancreas	1,04
138	Urinary bladder contents	1,04	Pancreas	1,04
139	Uterus	1,03	Lymph	1,03
140	Air inside body	0,001293	Air	0,00129
141	Skin at top and bottom	1,09	Liver	1,06
210 - 240	Fetus	0,97	Polyethylene	0,96

APÊNDICE E – DADOS PARA AVALIAÇÃO DO GATE PELA DOSE ABSORVIDA EM UM VOXEL

Fonte de ^{99m}Tc

Cálculo analítico fonte Tc-99m			Simulação fonte Tc-99m		
Valor de k	5,76E-07	Taxa de dose	Nome	Dose	Emissões
Atividade (Ci)	1,00E-06	D(Gy/h) 2,24E-07	T1	1,12E-09	740049
Conversão Ci-Bq	3,70E+10	Dose	T2	1,22E-09	739498
γ por desintegração	0,885	D (Gy) 1,24E-09	T3	1,03E-09	740459
Valor de S	3,27E+04		T4	1,30E-09	742122
Energia (MeV)	1,41E-01		T5	1,19E-09	741639
μ_{en}/ρ ÁGUA	2,66E-02		T6	1,24E-09	740737
Distância r (cm)	5		T7	9,59E-10	741463
PI	3,14		T8	1,42E-09	739975
Tempo em horas (20s)	0,005555556		T9	1,22E-09	739921
μ_{en}/ρ ÁGUA			T10	1,40E-09	739740
0,1 MeV	2,55E-02		T11	1,66E-09	740425
0,5 MeV	2,76E-02		T12	6,20E-10	739779
Ponderação	2,66E-02		T13	1,37E-09	739396
			T14	1,35E-09	740673
			T15	1,21E-09	742126
			T16	1,14E-09	740385
			T17	1,19E-09	740696
			T18	7,49E-10	739840
			T19	1,20E-09	740633
			T20	1,75E-09	740714
			T21	1,35E-09	739688
			T22	1,15E-09	740307
			T23	1,27E-09	738691
			T24	1,15E-09	740307
			T25	6,41E-10	739917
			T26	9,70E-10	740875
			T27	1,04E-09	739748
			T28	1,50E-09	741088
			T29	1,28E-09	741616
			T30	1,52E-09	738734
			Média	1,21E-09	740375
			DP	2,56481E-10	
Estatística					
Diferença percentual	3,06%				
Coef. Variação (CV)	21,26%				

APÊNDICE F – DADOS PARA AVALIAÇÃO DO GATE PELA DOSE ABSORVIDA EM UM VOXEL

Fonte de ^{18}F

Cálculo analítico fonte F-18			Simulação fonte F-18		
Valor de k	5,76E-07	Taxa de dose	Nome	Dose	Emissões
Atividade (Ci)	1,00E-06	D(Gy/h) 2,21E-06	T1	1,07E-08	741360
Conversão Ci-Bq	3,70E+10	Dose	T2	1,16E-08	738402
γ por desintegração	1,94E+00	D (Gy) 1,23E-08	T3	1,44E-08	739120
Valor de S	7,18E+04		T4	1,31E-08	739129
Energia (MeV)	5,11E-01		T5	8,77E-09	738677
μ_{en}/ρ ÁGUA	3,29E-02		T6	1,35E-08	740437
Distância r (cm)	5		T7	1,13E-08	739664
PI	3,14		T8	1,09E-08	739340
Tempo em horas (20s)	0,005555556		T9	1,19E-08	738670
μ_{en}/ρ ÁGUA			T10	1,34E-08	738473
0,5 MeV	3,30E-02		T11	1,33E-08	738163
0,6 MeV	3,28E-02		T12	1,03E-08	739091
Ponderação	3,29E-02		T13	1,22E-08	739663
			T14	1,14E-08	738486
			T15	1,04E-08	738280
			Média	1,18E-08	739130
			DP	1,52E-09	

Estatística	
Diferença percentual	3,93%
Coef. Variação (CV)	12,83%

APÊNDICE G – SCRIPT BÁSICO DO GATE

```

#-----#
#           Projeto Dose Phantom
#       Voxelized Pregnant Phantom Katja
#-----#
#       Caroline Dartora, 27 dez 2016
#-----#

#=====
# VISUALISATION
#=====
/vis/disable
#=====
# MANDATORY
#=====
/gate/geometry/setMaterialDatabase  GateMaterials.db
#=====
# GEOMETRY
#=====
/gate/world/geometry/setXLength    800. cm
/gate/world/geometry/setYLength    800. cm
/gate/world/geometry/setZLength    800. cm
/gate/world/setMaterial Air
#=====
# P H A N T O M
#=====
/gate/world/daughters/name katja_phantom
/gate/world/daughters/insert ImageNestedParametrisedVolume
/gate/katja_phantom/geometry/setImage Katjau16.h33
/gate/katja_phantom/geometry/setRangeToMaterialFile attenuation_range.dat
/gate/katja_phantom/placement/setTranslation 0. 0. 0. mm
/gate/katja_phantom/placement/setRotationAxis 1 0 0
/gate/katja_phantom/placement/setRotationAngle 0 deg
/gate/katja_phantom/attachPhantomSD
#=====
# PHYSICS
#=====
/gate/physics/addProcess PhotoElectric
/gate/physics/processes/PhotoElectric/setModel StandardModel
/gate/physics/addProcess Compton
/gate/physics/processes/Compton/setModel StandardModel
/gate/physics/addProcess RayleighScattering
/gate/physics/processes/RayleighScattering/setModel PenelopeModel
/gate/physics/addProcess ElectronIonisation
/gate/physics/processes/ElectronIonisation/setModel StandardModel e-
/gate/physics/processes/ElectronIonisation/setModel StandardModel e+
/gate/physics/addProcess Bremsstrahlung
/gate/physics/processes/Bremsstrahlung/setModel StandardModel e-

```

```

/gate/physics/processes/Bremsstrahlung/setModel StandardModel e+
/gate/physics/addProcess PositronAnnihilation
/gate/physics/addProcess eMultipleScattering e+
/gate/physics/addProcess eMultipleScattering e-
/gate/physics/processList Enabled
/gate/physics/processList Initialized
#=====
# Statistics actor
#=====
/gate/actor/addActor          SimulationStatisticActor stat
/gate/actor/stat/saveEveryNSeconds 30
/gate/actor/stat/save          statistics.txt
#=====
# OUTPUT: ACTOR CONCEPT
#=====
/gate/actor/addActor          DoseActor doseDistribution
/gate/actor/doseDistribution/save actor0.mhd
/gate/actor/doseDistribution/attachTo katja_phantom
/gate/actor/doseDistribution/stepHitType random
/gate/actor/doseDistribution/setResolution 299 150 348
/gate/actor/doseDistribution/setSize 530.7 266.25 1684.32 mm
/gate/actor/doseDistribution/saveEveryNSeconds 10
/gate/actor/doseDistribution/enableEdep true
/gate/actor/doseDistribution/enableUncertaintyEdep true
/gate/actor/doseDistribution/enableDose true
/gate/actor/doseDistribution/enableUncertaintyDose true
/gate/actor/doseDistribution/enableNumberOfHits true
#=====
# INITIALISATION
#=====
/gate/run/initialize
#=====
# S O U R C E
#=====
/gate/source/addSource katja_source voxel
#INTERFILE READER
/gate/source/katja_source/reader/insert interfile
/gate/source/katja_source/interfileReader/translator/insert range
/gate/source/katja_source/interfileReader/rangeTranslator/readTable activity_range.dat
/gate/source/katja_source/interfileReader/rangeTranslator/describe 1
/gate/source/katja_source/interfileReader/readFile Katjau16.h33
#FONTE
/gate/source/katja_source/gps/particle gamma
/gate/source/katja_source/setType backtoback
/gate/source/katja_source/setForcedUnstableFlag true
/gate/source/katja_source/setForcedHalfLife 6586.2 s
/gate/source/katja_source/gps/energytype Mono
/gate/source/katja_source/gps/monoenergy 0.511 MeV
/gate/source/katja_source/gps/angtype iso
/gate/source/katja_source/setPosition -265.35 -133.125 -842.16 mm

```

```

#-----
/gate/source/katja_source/gps/particle e+
/gate/source/katja_source/gps/energytype Fluor18
/gate/source/katja_source/setForcedUnstableFlag true
/gate/source/katja_source/setForcedHalfLife 6586.2 s
/gate/source/katja_source/gps/angtype iso
/gate/source/katja_source/setPosition -265.35 -133.125 -842.16 mm
/gate/source/list
#=====
# VERBOSE
#=====
/gate/source/list
/run/verbose 0
/event/verbose 0
/tracking/verbose 0
#=====
# R A N D O M   P A R A M E T E R S
#=====
/gate/random/setEngineName MersenneTwister
/gate/random/setEngineSeed auto
/gate/random/verbose 1
#=====
# A C Q U I S I T I O N   S E T T I N G S
#=====
#Time
/gate/application/setTimeSlice 1 s
/gate/application/setTimeStart 0 s
/gate/application/setTimeStop 1 s

/gate/application/start

```